



HAL
open science

Étude de corrélation entre l'AUC du mycophénolate mofétil et les signes histologiques mis en évidence par les biopsies systématiques à 3 mois ou à 12 mois de la transplantation rénale : une cohorte prospective

Béatrice Guillope

► To cite this version:

Béatrice Guillope. Étude de corrélation entre l'AUC du mycophénolate mofétil et les signes histologiques mis en évidence par les biopsies systématiques à 3 mois ou à 12 mois de la transplantation rénale : une cohorte prospective. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02885344

HAL Id: dumas-02885344

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02885344>

Submitted on 30 Jun 2020

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER - NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Béatrice GUILLOPE

Le 13 septembre 2019

Etude de corrélation entre l'AUC du mycophénolate mofétil et les signes histologiques mis en évidence par les biopsies systématiques à 3 mois ou à 12 mois de la transplantation rénale : une cohorte prospective.

Directeur de thèse :

Mme le Dr Valérie GARRIGUE

JURY

Président : Mme le Professeur Moglie LE QUINTREC

Assesseurs:

Mr le Professeur Georges MOURAD

Mr le Professeur Pierre MARQUET

Mme le Dr Valérie GARRIGUE

Membre invité :

Mme le Dr Anne-Sophie BARGNOUX

UNIVERSITE DE MONTPELLIER

FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER - NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Béatrice GUILLOPE

Le 13 septembre 2019

Etude de corrélation entre l'AUC du mycophénolate mofétil et les signes histologiques mis en évidence par les biopsies systématiques à 3 mois ou à 12 mois de la transplantation rénale : une cohorte prospective.

Directeur de thèse :

Mme le Dr Valérie GARRIGUE

JURY

Président : Mme le Professeure Moglie LE QUINTREC

Assesseurs:

Mr le Professeur Georges MOURAD

Mr le Professeur Pierre MARQUET

Mme le Dr Valérie GARRIGUE

Membre invité :

Mme le Dr Anne-Sophie BARGNOUX

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves	DUBOIS Jean Bernard	MION Charles
ALRIC Robert	DUMAS Robert	MION Henri
ARNAUD Bernard	DUMAZER Romain	MIRO Luis
ASTRUC Jacques	ECHENNE Bernard	NAVARRO Maurice
AUSSILLOUX Charles	FABRE Serge	NAVRATIL Henri
AVEROUS Michel	FREREBEAU Philippe	OTHONIEL Jacques
AYRAL Guy	GALIFER René Benoît	PAGES Michel
BAILLAT Xavier	GODLEWSKI Guilhem	PEGURET Claude
BALDET Pierre	GRASSET Daniel	PELISSIER Jacques
BALDY-MOULINIER Michel	GROLLEAU-RAOUX Robert	POUGET Régis
BALMES Jean-Louis	GUILHOU Jean-Jacques	PUECH Paul
BALMES Pierre	HERTAULT Jean	PUJOL Henri
BANSARD Nicole	HUMEAU Claude	PUJOL Rémy
BAYLET René	JAFFIOL Claude	RABISCHONG Pierre
BILLIARD Michel	JANBON Charles	RAMUZ Michel
BLARD Jean-Marie	JANBON François	RIEU Daniel
BLAYAC Jean Pierre	JARRY Daniel	RIOUX Jean-Antoine
BLOTMAN Francis	JOYEUX Henri	ROCHFORT Henri
BONNEL François	LAFFARGUE François	ROSSI Michel
BOUDET Charles	LALLEMANT Jean Gabriel	ROUANET DE VIGNE
BOURGEOIS Jean Marie	LAMARQUE Jean-Louis	LAVIT Jean Pierre
BRUEL Jean Michel	LAPEYRIE Henri	SAINTE AUBERT Bernard
BUREAU Jean-Paul	LESBROS Daniel	SANCHO-GARNIER Hélène
BRUNEL Michel	LOPEZ François Michel	SANY Jacques
CALLIS Albert	LORIOT Jean	SEGNARBIEUX François
CANAUD Bernard	LOUBATIERES Marie Madeleine	SENAC Jean-Paul
CASTELNAU Didier	MAGNAN DE BORNIER Bernard	SERRE Arlette
CHAPTAL Paul-André	MARY Henri	SIMON Lucien
CIURANA Albert-Jean	MATHIEU-DAUDE Pierre	SOLASSOL Claude
CLOT Jacques	MEYNADIER Jean	THEVENET André
D'ATHIS Françoise	MICHEL François-Bernard	VIDAL Jacques
DEMAILLE Jacques	MICHEL Henri	VISIÉ Jean Pierre
DESCOMPS Bernard		
DIMEGLIO Alain		

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAURY Michèle
BOULENGER Jean-Philippe	MILLAT Bertrand
BOURREL Gérard	MAUDELONDE Thierry
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	PREFAUT Christian
DAURES Jean-Pierre	PUJOL Rémy
DAUZAT Michel	SULTAN Charles
DEDET Jean-Pierre	TOUCHON Jacques
ELEDJAM Jean-Jacques	VOISIN Michel
GUERRIER Bernard	ZANCA Michel
JOURDAN Jacques	

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
DE VOS John – Cytologie et histologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
HAYOT Maurice - Physiologie
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques - Rhumatologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel - Anatomie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie

VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire
VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard
DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie
MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie
MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation
PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique
CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion
PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie
PUJOL Joseph-Anatomie
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline -Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie

MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1^{ère} classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS :

Aux membres du jury,

À Valérie, merci d'avoir accepté de travailler avec moi pour la réalisation de ma thèse et merci de m'avoir fait confiance. Je n'avais pas hésiter à venir vers toi car j'ai toujours adoré ton attrait pour la néphrologie (et la transplantation...) Ta rigueur, ton travail, ton énergie, tes conseils et ta présence auprès des patients m'ont tout de suite plus... Tu m'as transmis beaucoup de connaissances et je te remercie pour ton aide pour ce travail.

À Moglie Le Quintrec, merci d'avoir accepté d'être la présidente de mon jury et pour pouvoir bénéficier de votre enseignement. J'ai toujours apprécié vos conseils qui m'ont très certainement fait évoluer dans mon parcours professionnel.

À Mr Mourad, merci d'être présent dans mon jury de thèse, j'ai toujours écouté vos conseils et vos cours avec attention. Quel dommage d'être arrivée trop tard pour assister à vos visites au lit du malade !

Au Professeur Marquet, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury et d'être venu jusqu'à Montpellier, j'ai été captivé et beaucoup appris de vos différents travaux sur les immunosuppresseurs. Je suis ravie à l'idée de vous présenter mon travail et d'écouter vos critiques.

Au Docteur Bargnoux, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. C'est toujours agréable de pouvoir travailler avec votre service. J'espère que mes travaux vous intéresseront !

Aux néphrologues:

Aux plus anciens d'abord :

À Sylvie, Vincent pour votre apprentissage de la transplantation et pour les visites jusqu'à 13 heures, 14 heures, 15 heures le week-end et pour tous les appels de greffes de 4 heures du matin partagés.

À Marita, j'ai adoré mon semestre au GCS avec toi. J'apprécie ton énergie et ton humour au quotidien (et tes potins...). Ça a toujours été un vrai plaisir de travailler avec toi !

À Leila, j'ai apprécié partager le cycle du GCS pendant 6 mois. Tu es d'une gentillesse avec les internes, j'en suis vraiment reconnaissante. J'ai entendu parler de ta réputation et de ta rapidité à poser les cathéters, je suis déçu de n'avoir jamais eu l'occasion d'en poser avec toi ! J'espère pouvoir le faire un jour !

À Fernando, j'ai appris aussi à travailler avec toi pendant mon 7^{ème} semestre, merci d'avoir répondu à toutes mes interrogations lors de mes journées au GCS.

À Ilan, à tes visites mémorables, à ton apprentissage sur le tubule et les troubles hydroélectrolytiques. Pour les biopsies et les cafés (vraiment pas bon) en hôpital de jour le mercredi matin ! Et surtout merci, merci de m'avoir aidé dans mon travail de thèse, désolé pour les mails pendant les vacances et les week end ... !

À JES, pour ta bonne humeur au quotidien, c'est très agréable !

Aux plus jeunes :

À **Anouck**, une de mes premières chefs de clinique, je devais te paraître tellement maladroite au début de mon internat ! Merci pour ta façon de voir les choses et pour tes conseils dont je me rappelle encore aujourd'hui. Je vous souhaite plein de bonheur avec la petite Adélaïde.

À **Jean-Seb et Racim**, heureusement que vous étiez là en ... cet hiver 2017-2018!! Merci pour ce semestre et votre soutien !! Je me rappellerais toujours de vous pour m'avoir (enfin) appris à poser des cathéters tunnésés correctement (ou pas...) !!

À **Dossin**, pour ton professionnalisme et ta « vision belge » de la néphrologie, j'espère que ça se passe bien dans le nord !

À **Olivia**, pour ta douceur et ton calme, j'espère qu'on aura l'occasion de se recroiser et de travailler à nouveau ensemble.

À **Valentin**, grâce à toi j'ai appris qu'il faut transplantectomiser tout greffé qui prend 10 points de créat, si tu vois ce que je veux dire !

À **Marie**, pour ta passion pour la néphrologie et pour ces visites de... 22 patients et toujours avec le sourire (surtout après un certain week-end ... !) je pense et j'espère qu'on aura encore l'occasion de travailler ensemble.

À **Camille D.**, tu m'avais dit il y a un an « qu'à défaut de m'apprendre des choses en néphrologie, tu me prêtais des affaires de randonnée... » Et bien tu t'es trompée, tu m'as peut-être prêté ton duvet, mais tu m'as surtout appris beaucoup beaucoup de choses pour mon futur métier. Tous tes conseils que tu m'as donné pendant mon semestre de consultation m'ont été et me seront très utiles. Je te remercie d'y avoir consacré du temps ! (Et encore désolé pour les fautes d'orthographe et le Mont Blanc...!)

À **Marion**, quelle énergie ! D'abord co-interne puis chef, j'ai hâte de pouvoir à nouveau travailler avec toi ! Quand est-ce qu'on reprend nos bonnes habitudes du MIT ?

À **Guillaume**, on en apprend tous les jours à tes côtés ! Merci tes conseils et ta disponibilité !

Aux encore plus jeunes :

À **Simone**, quelle chance de t'avoir comme binôme et amie ! On en aura vécu des choses ensemble et pas sûr que ça soit bientôt terminé. Merci pour ta disponibilité au quotidien !

Je ne pouvais enchaîner qu'avec **Le club des cinq** ! quel semestre nous avons pu passer ensemble !! On aura fait une sacrée team. **Laurène**, pour ta gentillesse, ton professionnalisme et ton déhanché. A nos deux petits chats (désolé mais ça restera *ad vitam eaternam*) : **Mickaël**, toujours milles et unes histoires à raconter, j'espère que tu suivras « le plan de carrière » que je t'ai décrit la dernière fois (et oui, on va la faire ta photo ce soir !) Et **Jawad**...le plus grand regret de la néphrologie Montpelliéraine... J'ai adoré travailler avec toi ! J'espère qu'on le fera bientôt ce barbeuc chez toi !

À **Juju**, j'adore travailler avec toi, j'ai tout de suite su que tu aller t'occuper de la filière comme une chef. Toujours juste, jamais un mot plus haut que l'autre. Et puis, j'aime aussi pouvoir partager une bonne bière !

À **Sara**, garde ta passion et ton enthousiasme pour la néphrologie. On va y arriver à le faire renaître ce Journal Club !

À **Séb, Florian, Cédric, Fanny G.** (pour ta gentillesse et ta disponibilité, j'aurais aimé travailler plus souvent avec toi), **Anaïs** (si tu nous reviens d'Amérique du Sud), **Amandine** (pour nos souvenirs à

Strasbourg...), **Fémie** (la meilleure des futurs mamans néphrologues), **Céline, Julien, Camille B.** (pour notre premier semestre ensemble et pour notre soutien ces derniers jours), **LudoVIC** (pour nos souvenirs à Tours...), **Maxime, Cécile, Edouard, Amélie** (la promo « force tranquille »), **Luke, Manel et tous les prochains qui arriveront.**

A Sabina, pour ta gentillesse et ton implication au quotidien.

À Cathie, Patricia, David, Antoine, Cécile & Cécile, Audrey, Laetitia, Christelle, Annick, Christelle, Safia Corinne, Sandrine & Sandrine, Gégé, Fanny, Alain, Fabienne, Fathi, Kim et toute l'équipe d'infirmier(e)s et d'aides soignant(e)s du CHU de Montpellier, MERCI pour votre patience, votre aide et votre soutien. Et plus spécialement pour les équipes de nuit cette dernière année.

À Laurane, Stéphanie et Violaine qui m'ont « m'ont eu dans les pattes » en HDJ, pendant que je faisais ce travail. Merci pour votre gestion de l'hôpital de jour, votre gentillesse et votre disponibilité!

À l'équipe Perpignanaise : Sébastien, Guillaume, Carlos, Maricel et Florina qui voient arriver la plupart des jeunes recrues, merci pour votre patience !

Aux MITEUX : Paddy & Martin, Letertre, Bistoquet et Romain, qu'est-ce qu'on a ri et joué au Baby-foot le midi, en soit un très bon semestre. **À Sébastien Dufour**, un super chef !

A toute l'équipe de la Réa Med : au chef : Vincent B, Romaric, M. Amalric, Laura, Philippe, Valérie, Corine, Kada, Boris, Noémie, Delphine, Sonia et à mes co-internes : Rémi, Lorrain, Kim, Flo, Machouche, Thomas, Elodie, Marion, Valérian (pour les magnifiques aprèms à l'UARP !) ce fut un semestre vraiment très enrichissant !!

À mes co-internes d'anapath : Aude, Eric, Dorian (et ta poisse légendaire), pour toutes matinées de macro et votre humour.... **Marion, Nizar, Audrey** pour nos déjeuners « dans la p'tite salle » **et à Hélène P.**, j'ai vraiment appris beaucoup avec toutes les relectures ensemble, merci, c'est une très belle spécialité l'anatomo(néphro)pathologie !

A ceux qui sont là depuis Le début :

Aux **Louboutins : Rateau, Didoux, Brenda, Rim-K, Samo et Paul l'épaule**, je crois bien que c'était le destin de se croiser en 2^{ème} année, vous me manquez beaucoup ici, vous êtes toujours les bienvenus. PS : c'est bientôt l'heure d'ouvrir la BOITE.

À Isabelle, Merci si t'as voulu t'exiler en Irlande, qu'elle idée ! Tu resteras ma plus vieille ami et ma plus vieille conseillère ... Quand est-ce que tu reviens ?

À Iwen, et ouai au final t'es dans cette catégorie !! C'est un vrai bonheur d'être tous les 2 dans cette ville, vraiment. Bientôt, on recommencera (peut-être) les aprèms escalades , café-potins...

Aux meilleurs :

À Oriane & Arnaud, pour tous ces souvenirs depuis 4 ans et pour tout le chemin qu'on a parcouru... depuis la chambre de Citéa. **Oman** ne se rend pas encore compte de la chance qu'il a avec vous deux ! Et tati Béa va essayer de rattraper son retard.

À mes coloc/amis préférés : Sabine, Margot, Emeline, Davide et Rémi ! Pour ces merveilleux moments au Père SouSou, pour ces films aux coins du feu, pour les petits déjeunés dans la véranda, pour nos « petits » diners (nan, mais là vraiment je crois qu'on va manquer, tu ne veux pas passer au carrefour avant ...), pour les bredele et bredala et pour tous les bons moments partagés pendant.... 2 ans ! Il n'y a eu que des bons souvenirs !

À Cléo, pour tous ses bons moments, toutes les 2, je suis très heureuse d'avoir suivi tes conseils et de t'avoir retrouvé ici.

À Loulou et Math, à Bertille, Marie, Charlotte et Pierre, la team du premier semestre, la team du Mercantour/de la Corse/ de Cannes(désolé les gars), en espérant rattraper ces loooooongs mois d'absence.

À la coloca (alice, julie, youss, clémich, val et olive) parce que vous êtes quand même des belles personnes !

À Quentin, on s'en souviendra de ce fameux retour de Marseille !!! et c'est sur on va le faire ce trip à vélo, mais pas demain, parce que demain... Y a garde...

À ma famille : Papa (pour tous les (toujours) bons conseils...), **Maman, parce que malgré tout, grâce à vous que je suis là... ! Aux Bro' Cycy, Jéré et titi (et Marion** clin d'œil spécial à Kdoland !!!), merci de m'avoir supporté !! A bientôt à Marseille, à Paris, à Montpellier ou à Pelvoux !!

A tous ceux que j'ai oublié

Et à... Cyrille, merci pour ta patience et ton soutien ce dernier mois, pour ta façon de voir la vie, pour avoir fait semblant (plusieurs fois) de t'intéresser à la transplantation, pour ta générosité et ta présence au quotidien, pour ton humour (de 8h00 à 22h) et tes imitations sans limites, pour tous ce que tu sais déjà.... Et surtout pour toutes nos aventures futures!

SOMMAIRE :

ABREVIATIONS.....	1
1 INTRODUCTION.....	3
1.1 Epidémiologie.....	3
1.1.1. La transplantation rénale en France.....	3
1.1.2. Situation au CHU de Montpellier.....	4
1.1.3. Survie en transplantation rénale.....	4
1.1.4. Augmentation des sujets âgés en transplantation rénale.....	5
1.1.5. Perte et dysfonction chronique du greffon.....	6
1.2. Observance thérapeutique.....	8
1.3. Diagnostic de rejet et classification de Banff.....	9
1.3.1. 1 ^{ère} catégorie : biopsie normale ou absence de lésions spécifiques.....	10
1.3.2. 2 ^{ème} catégorie : rejet médié par les anticorps.....	10
1.3.3. 3 ^{ème} catégorie : lésions borderline.....	15
1.3.4. 4 ^{ème} catégorie : rejet médié par les lymphocytes T.....	16
1.3.5. 5 ^{ème} catégorie : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire.....	18
1.3.6. 6 ^{ème} catégorie : lésions indépendantes d'un rejet aigu, chronique ou lésions borderline.....	18
1.4. Biopsie protocolaire : un outil de surveillance des lésions infracliniques.....	19
1.5. Immunosuppresseurs en transplantation rénale.....	22
1.6. Le Mycophénolate mofétil.....	23
1.6.1. Généralités et indication en transplantation rénale.....	23
1.6.2. Mécanisme d'action.....	26
1.6.3. Pharmacocinétique.....	29
1.6.4. Interactions médicamenteuses.....	31
1.6.5. Effets secondaires.....	31
1.7. Suivi thérapeutique pharmacologique en transplantation rénale.....	32
1.7.1. Individualisation du traitement immunosuppresseur.....	32
1.7.2. Monitoring des CNI.....	33
1.7.3. Technique de dosage du MPA.....	33
1.7.4. Réalisation de l'AUC pour le STP du MMF.....	35
1.8. Variation de l'AUC en post-transplantation immédiate.....	36
1.9. Monitoring du MMF et rejets : Etudes antérieures.....	37
1.10. MMF et DSA.....	42
1.11. STP du MMF en dehors de la transplantation rénale : quelques exemples.....	42

2 PARTIE MANUSCRITE : Corrélation entre l'AUC du MMF et les signes histologiques mis en évidence par les biopsies systématiques à 3 mois ou à 12 mois de la transplantation rénale : une cohorte prospective

2.1 Introduction.....	44
Matériels et méthodes.....	46
2.1.1 Design de l'étude.....	46
2.1.2 Population d'étude.....	46
2.1.3 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	46
2.1.4 Transplantation rénale et protocole d'immunosuppression.....	46
2.1.5 BP.....	48
2.1.6 Méthode de mesure du MPA : l'AUC.....	48
2.1.7 Critère de jugement principal.....	49
2.1.8 Critères de jugement secondaires.....	49
2.1.9 Analyses statistiques.....	50
2.2 Résultats.....	51
2.2.1 Population et caractéristiques liées à la transplantation.....	51
2.2.2 Facteurs de risque associés à une AUC inférieure à 30 h.mg/L.....	56
2.2.3 AUC et lésions histologiques à M3.....	61
2.2.4 AUC et données biologiques à M3.....	61
2.2.5 AUC et lésions histologiques à M12.....	62
2.2.6 AUC et données biologiques à M12.....	65
2.2.7 AUC et lésions histologiques à M3 et M12.....	67
2.2.8 AUC et données biologiques à M3 et M12	69
2.2.9 Tolérance du MMF.....	70
2.3 Discussion.....	71
2.4 Conclusion.....	77
BIBLIOGRAPHIE.....	78

RESUME

Abréviations :

ABIS : Adaptation Bayésienne des Immunosuppresseurs

ABMR : Antibody-Mediated Rejection

AcMPAG : Acyl Glucuronide of Mycophenolic acid

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AIMTMTTC : Association Internationale du Monitoring Thérapeutique des Médicaments et de Toxicologie Clinique

AUC : Area Under the Curve

BP : Biopsie protocolaire

C0 : Concentration résiduelle

C3 : Fraction C3 du complément

C4d : Complément dégradation split-product 4

CD : Cluster de Différenciation

CEDIA : Cloned Enzyme Donor Immuno-Assay

CKD-Epi : Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

Cmax : Concentration maximale.

CMV : Cytomegalovirus

CNI : Calcineurin Inhibitor

DSA : Donor-Specific Antibodies

EC-MPS : Enteric-coated mycophenolate sodium

EDTA : acide éthylènediaminetétraacétique

EMIT : Enzyme Multiplied Immunoassay Technique

FIAT : Fibrose Interstitielle et Atrophie Tubulaire

HLA : Human Leukocyte Antigen

HR : Hazard Ratio

Ig : Immunoglobuline G

IL : Interleukine

IMPDH : Inosine-5'-Monophosphate Dehydrogenase

IV : Intraveineuse

LC-MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

LC-MS/MS : chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

M3 : 3^{ème} mois

M12 : 12^{ème} mois

MMF : Mycophénolate mofétil

MPA : Mycophenolic acid

MPAG : Mycophenolic acid of Glucuronide

NS : Non significatif.

OR : Odds Ratio.

PAS : Periodic Acid – Schiff

PBG : Ponction-biopsie de greffon

PETINIA : Particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay

RR : Risque relatif

STP : Suivi thérapeutique pharmacologique

TCMR : T Cell-Mediated Rejection

TGI : Taux de Greffons Incompatibles

Th : T helper

TR : Transplantation rénale

UGT : Uridine 5'-Diphosphate Glucuronosyl Transferase

1. INTRODUCTION

1.1 Epidémiologie

1.1.1 La transplantation rénale en France

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale. En France, au 31 décembre 2017, il y avait 39 288 personnes transplantées rénales, ce qui représentait 45 % des patients bénéficiant d'une technique de suppléance. En 2017, 3 782 personnes ont été transplantées rénales, en France. Le pourcentage de patients vivant avec un greffon fonctionnel a augmenté de 3 % par an (**Figure 1**) (1). L'âge médian des patients transplantés était de 57,8 ans.

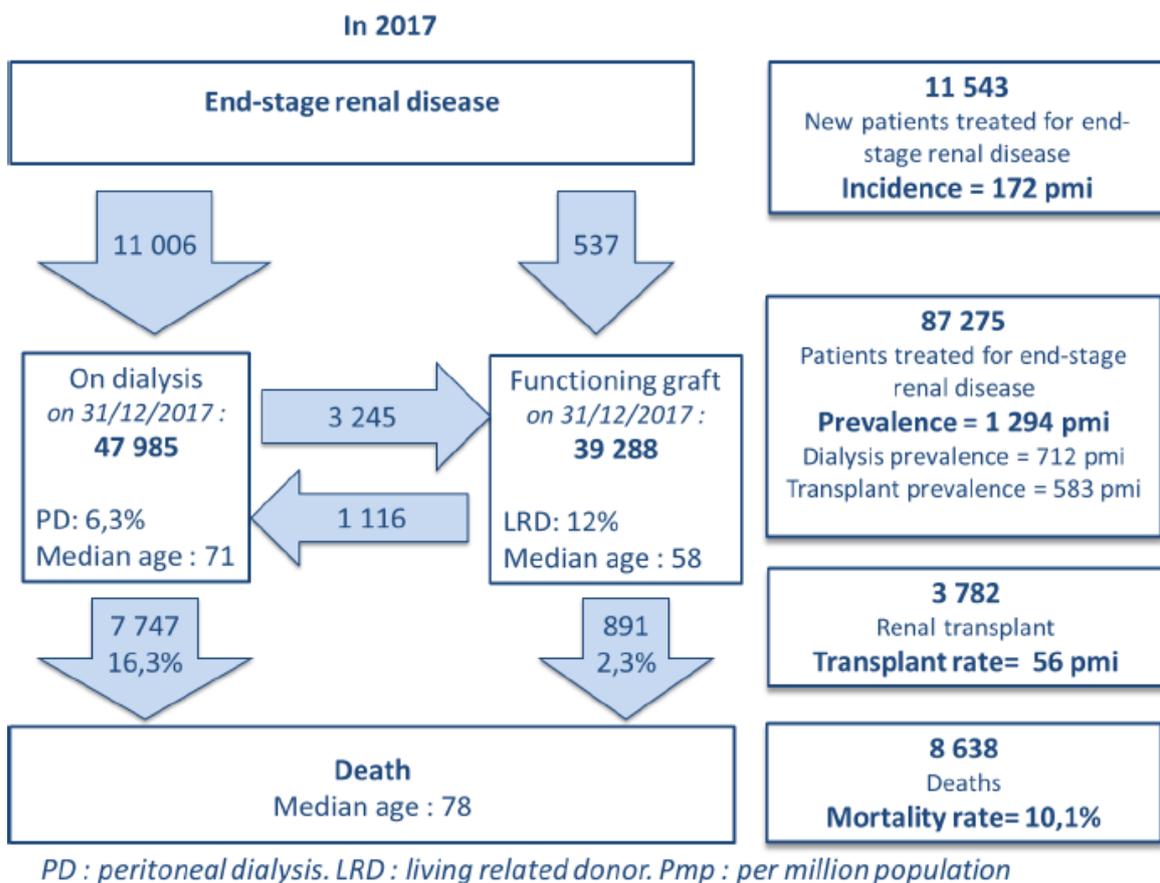


Figure 1 : Insuffisance rénale chronique terminale et techniques de suppléance en 2017. Données du registre REIN 2017(1)

1.1.2 Situation au CHU de Montpellier

En 2017, 162 transplantations rénales ont été réalisées chez les adultes, soit une augmentation de 14 %, par rapport à l'année 2016. Il y a eu 25 greffes issues de donneurs vivants.

Sur les 1 011 personnes inscrites depuis le 1er janvier 2012, 15 % des patients ont été greffés après 1 an d'attente et 49 % après 2 ans (2).

1.1.3 Survie en transplantation rénale

Le taux de décès pour 100 patients-années en 2017 était de 2.31 % versus 16.32 % en dialyse.

Ce taux est stable depuis 10 ans (**Figure2**).

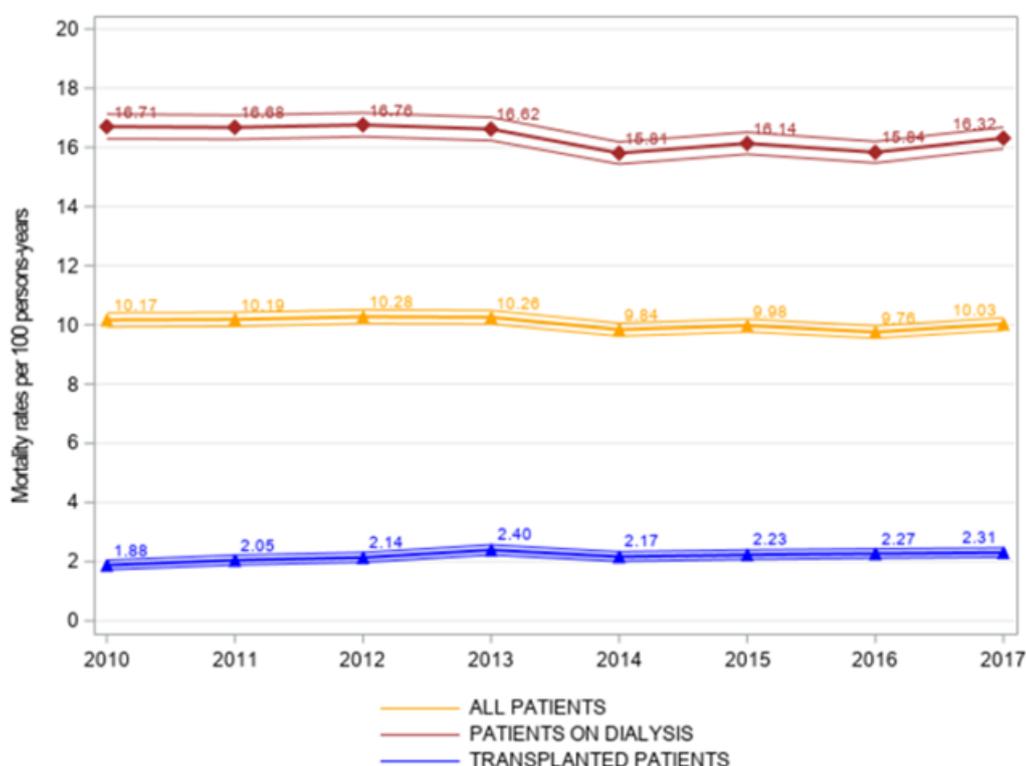


Figure 2 : Evolution du taux de mortalité (nombre de mort pour 100 patients-années). Donnée du registre REIN 2017 (1)

Entre les périodes de 1986 à 1990 et de 1993 à 2016, la survie globale du greffon rénale est passée de 38,2 % à 46,4 % à 15 ans (**Figure 3**), la médiane de survie de 11 à 14 ans (2).

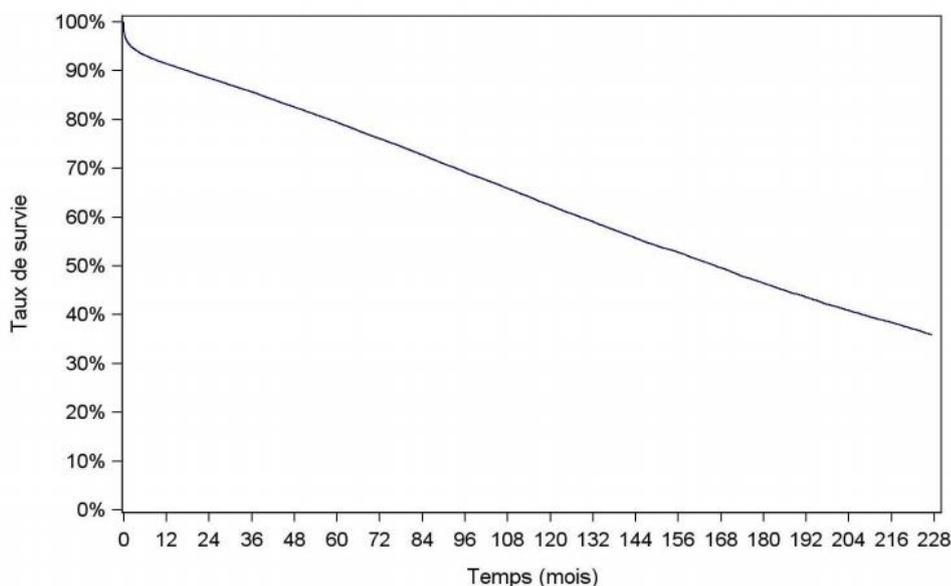


Figure 3 : Survie globale du greffon rénale (1993-2016) (2)

La morbidité et la mortalité sont plus basses chez les patients transplantés que chez les dialysés (3), et la transplantation améliore la qualité de vie des patients insuffisants rénaux chroniques (4).

1.1.4 Augmentation des sujets âgés en transplantation rénale

La démographie des patients inscrits sur liste d'attente de greffe évolue. Non seulement, le nombre de patients inscrits augmente, mais il s'agit de patients plus âgés et porteurs de plus de comorbidités. L'âge moyen des nouveaux malades inscrits est passé de 51,3 ans en 2012 à 54,2 ans en 2017 (2). Le pourcentage de nouveaux inscrits âgés de plus de 70 ans est passé de 7,5 % en 2012, à 14,6 % en 2017. Malgré une mortalité post-opératoire plus élevée que celle des patients plus jeunes, la qualité de vie et la survie des patients âgés de plus de 70 ans sont meilleures que celles des patients dialysés du même âge (5).

1.1.5 Perte et dysfonction chronique du greffon

La principale cause de perte de greffon est le décès du patient avec un greffon fonctionnel (6). La seconde cause de perte du greffon à long terme est liée au rejet médié par les anticorps (**Figure 4**) (7).

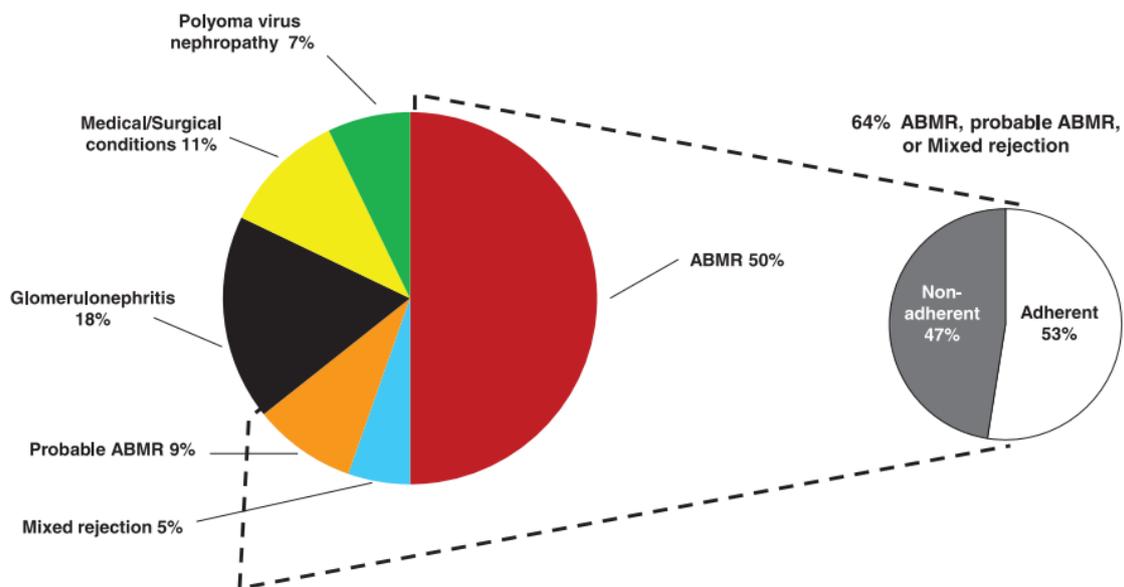


Figure 4 : Causes de perte de greffon (7)

La survenue d'une dysfonction chronique du greffon, ou néphropathie d'allogreffe, longtemps asymptomatique, est variable d'un individu à l'autre. Les signes clinico-biologiques sont l'apparition d'une hypertension artérielle et d'une protéinurie, puis la majoration de la créatininémie (8,9).

Histologiquement, la néphropathie chronique d'allogreffe associe des lésions vasculaires chroniques (épaississement fibreux intimal, prolifération de myofibroblastes), des lésions glomérulaires (doubles contours de la membrane basale glomérulaire) et des lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire (FIAT) (10).

La dysfonction chronique du greffon est due à des facteurs immunologiques et/ou non immunologiques (**Figure 5**).

Parmi les facteurs immunologiques qui peuvent entraîner une dysfonction chronique du greffon, on retient des facteurs liés au traitement : le choix du protocole d'immunosuppression et l'observance du patient. La survenue de rejet humoral ou cellulaire entraîne une moins bonne fonction du greffon à long terme : les patients présentant un rejet 6 mois après la greffe, ou de multiples épisodes de rejets, sont plus à risque de dysfonction du greffon (9). La présence d'incompatibilité HLA (Human Leukocyte Antigen) est associée à une moins bonne fonction du greffon. La présence d'anticorps spécifiques dirigés contre le donneur (DSA) en pré-greffe est un facteur de risque de rejet humoral et de dysfonction rénale à long terme (RR=1,76 ; 95% CI [1.13–2.74] ; p=0,01) (11).

Parmi les facteurs non immunologiques, certains sont liés au donneur : l'âge supérieur à 60 ans, les donneurs décédés (versus les donneurs vivants), et les donneurs décédés après un arrêt cardiaque prolongé (12). D'autres sont liés aux conditions de la transplantation induisant des lésions d'ischémie-reperfusion (ischémie froide importante, difficultés chirurgicales). Une dysfonction rénale en post-greffe immédiat a des effets à long terme sur la perte du greffon (13,14). Enfin, les facteurs liés au receveur sont principalement représentés par l'hypertension artérielle, le diabète, le tabac, la dyslipidémie, la toxicité des anticalcineurines (CNI), la survenue d'une récurrence de la néphropathie initiale ou d'une néphropathie à BK virus(15).

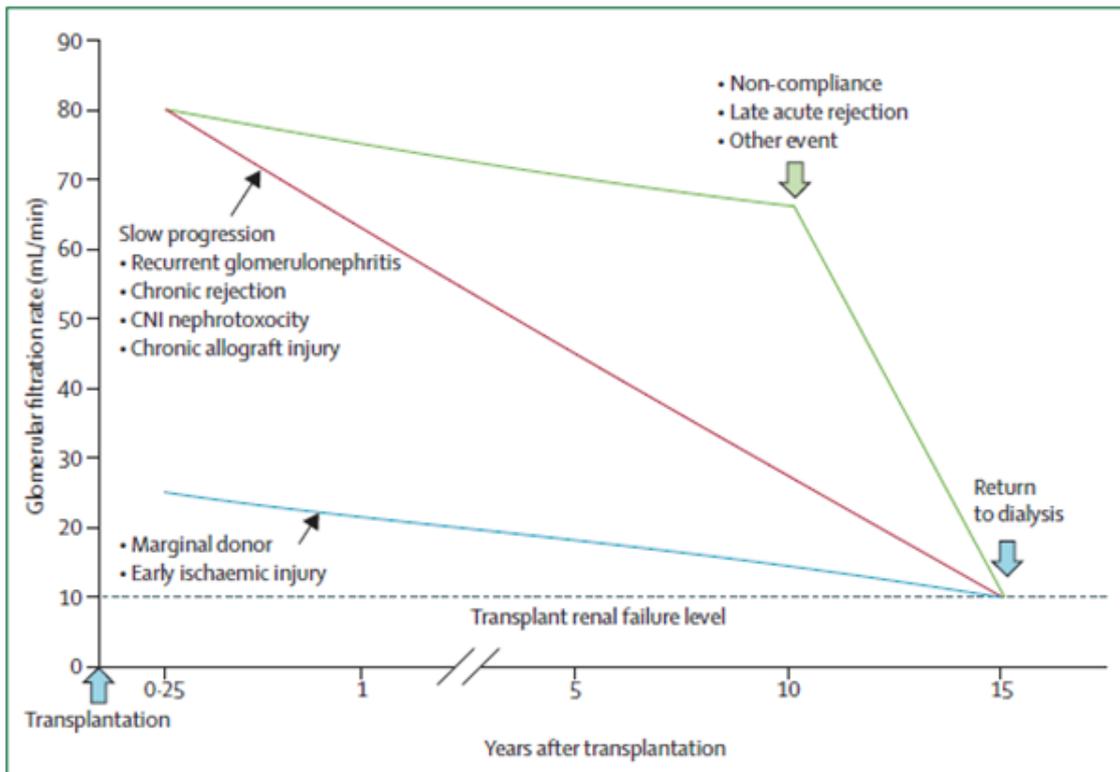


Figure 5 : Débit de filtration glomérulaire, délai avant la perte du greffon et facteurs de risque influençant sur la perte du greffon (15)

1.2 Observance thérapeutique

L'inobservance thérapeutique, facteur de risque de rejet humoral et donc de perte du greffon, reste un des problèmes majeurs en transplantation rénale. En effet, les patients non-observants sont plus à risque de développer des DSA *de novo* (7,16). Le risque d'échec de greffe est multiplié par sept chez les patients non adhérents (17).

On estime que 23 à 50 % des patients sont non-compliants (15). Cette inobservance est due à des causes variées telles que : les oublis volontaires ou par négligence, les conditions socio-économiques précaires, les maladies psychiatriques, les troubles cognitifs, le manque d'informations et la barrière de la langue. Un des facteurs de risque importants de la non-adhérence est l'âge jeune du receveur (15,18).

L'éducation thérapeutique, via des programmes spécifiques mis en place dans les services de transplantation, a pour but d'améliorer l'observance des patients. Le monitoring des

traitements immunosuppresseurs permet, entre autres, de vérifier cette observance et de limiter les effets secondaires des traitements, dont la survenue peut être une autre source de mauvaise observance.

1.3 Classification de Banff et diagnostic de rejet

En transplantation rénale, le diagnostic de rejet est fait par la biopsie de greffon. La classification de Banff permet depuis 1991, une analyse standardisée des lésions histologiques conduisant au diagnostic et à la classification des différents types de rejets. Elle est actualisée tous les 2 ans, en fonction des dernières connaissances en néphrologie, la dernière classification datant de 2017 (19). Elle permet une meilleure reproductibilité de l'analyse entre les différents opérateurs.

Le fragment cortico-médullaire est inclus en paraffine. Les colorations utilisées sont : la coloration hématine-éosine, la coloration au PAS (Periodic Acid – Schiff), le trichrome de Masson et la coloration argentique ou de Jones. L'analyse du marquage C4d au niveau des capillaires péri-tubulaires est indispensable. Elle est réalisée soit par immunohistochimie sur un prélèvement inclus en paraffine, soit par immunofluorescence sur un prélèvement congelé.

Chaque lésion morphologique est analysée de manière semi-quantitative en fonction du pourcentage du compartiment de la biopsie rénale atteint, gradée de 0 à 3.

Les autres paramètres diagnostiques comprennent notamment : la recherche de DSA circulants, l'expression dans les tissus de transcrits associés aux rejets humoraux. Ce dernier paramètre n'est pas réalisé en pratique clinique.

La variabilité inter-observateur est assez importante du fait de l'évaluation semi-quantitative (20). Aussi, il est important d'avoir un opérateur entraîné pour l'analyse des biopsies rénales.

Pour être considérée comme représentative, la biopsie doit comporter un fragment cortico-médullaire contenant au minimum dix glomérules en comptant les glomérules en involution fibro-hyaline et deux portions vasculaires de moyen calibre. Une biopsie est dite de représentativité limitée si elle contient une artère de moyen calibre et/ou entre 7 et 10 glomérules.

Les principales lésions anatomopathologiques retrouvées en transplantation rénale sont répertoriées selon la classification de Banff 2017.

1.3.1 1^{ère} catégorie : biopsies normales ou sans lésions spécifiques

1.3.2 2^{ème} catégorie : Rejet médié par les anticorps (AntiBody Mediated Rejection = ABMR)

La deuxième catégorie comprend les ABMR aigus ou chroniques et le marquage isolé du C4d.

➤ **ABMR Aigu**

Les principaux signes histologiques du rejet humoral sont des lésions de la micro-circulation, en absence d'autres causes connues (21). L'activation du complément est l'un des mécanismes du rejet humoral : la fraction C1q du complément se fixe au domaine CH2 des IgG (anticorps anti-HLA). L'activation du complément par les anticorps cytotoxiques génère la fraction C3a et C5a du complément, ce qui entraîne l'opsonisation des cellules inflammatoires mononuclées à travers un gradient chimiotactique au niveau des capillaires péri-tubulaires et glomérulaires, formant respectivement la capillarite péri-tubulaire et la glomérulite. Les lésions se forment principalement à ces deux sites, car c'est au niveau de ces capillaires que sont localisées la majorité des cellules endothéliales du rein. La glomérulite est mesurée en fonction

du pourcentage de glomérules atteints, avec comme seuil 25 et 75 % des glomérules. La capillarite est gradée en fonction du nombre de cellules inflammatoires dans les capillaires.

On retrouve les dépôts de fragment de complément C4d au niveau des capillaires péri-tubulaires, puisque c'est le seul composant qui se lie de manière covalente aux cellules endothéliales.

Le diagnostic de rejet aigu médié par les anticorps nécessite la présence de chacun des trois critères ci-dessous.

1) Une preuve histologique d'une lésion rénale aiguë parmi les atteintes suivantes :

- Inflammation de la microvascularisation : glomérulite (g) > 0 et/ou capillarite péri-tubulaire (cpt) > 0 en l'absence de glomérulonéphrite de novo avec g ≥ 1 (**Figure 6**).

- Artérite transmurale ou intimale (v > 0) qui est définie par la présence de cellules inflammatoires dans l'espace sous endothéliale d'au moins un vaisseau.

- Lésion de micro-angiopathie thrombotique ou nécrose tubulaire aiguë, en absence d'autre cause.

2) La preuve d'une interaction des anticorps avec l'endothélium vasculaire parmi les suivantes :

- Marquage linéaire du C4d au niveau des capillaires péri-tubulaires : C4d ≥ 2 ou 3 en immunofluorescence ou C4d > 0 en immuno-histochimie (**Figure 7**).

- Inflammation modérée de la micro-vascularisation avec g+ ptc ≥ 2 avec g ≥ 1, en l'absence de glomérulonéphrite de novo

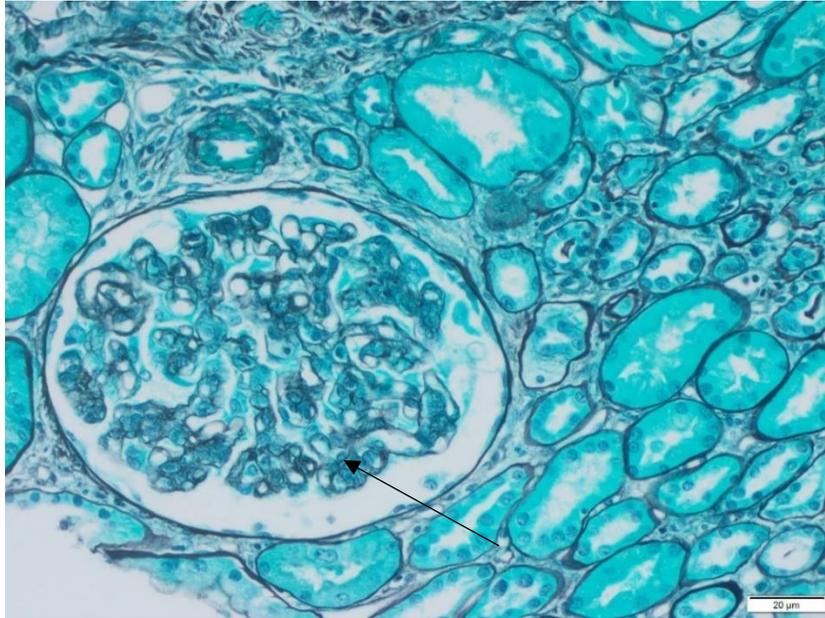


Figure 6 : Lésion de glomérulite (→) classée g1 chez une patiente atteinte d'un ABMR aigu. Coloration argentique. Photographie réalisée au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Montpellier

- L'augmentation de la transcription de gènes témoignant d'une activation endothéliale associée au rejet médié par les anticorps.

3) La mise en évidence d'anticorps spécifiques du donneur.

- La présence de DSA.

- La présence d'un marquage C4d ou de la transcription des gènes spécifiques de l'ABMR.

➤ **ABMR chronique actif**

Le rejet chronique actif médié par les anticorps nécessite la présence de chacun des trois critères ci-dessous :

1) *Une preuve histologique d'une lésion rénale chronique parmi les atteintes suivantes :*

- La présence de glomérulopathie du transplant (doubles contours de la membrane basale glomérulaire) (**Figure 7**), sans lésion de microangiopathie thrombotique associée ou de glomérulonéphrite de novo. La présence de lésions visibles en microscopie électronique à un stade précoce est possible.

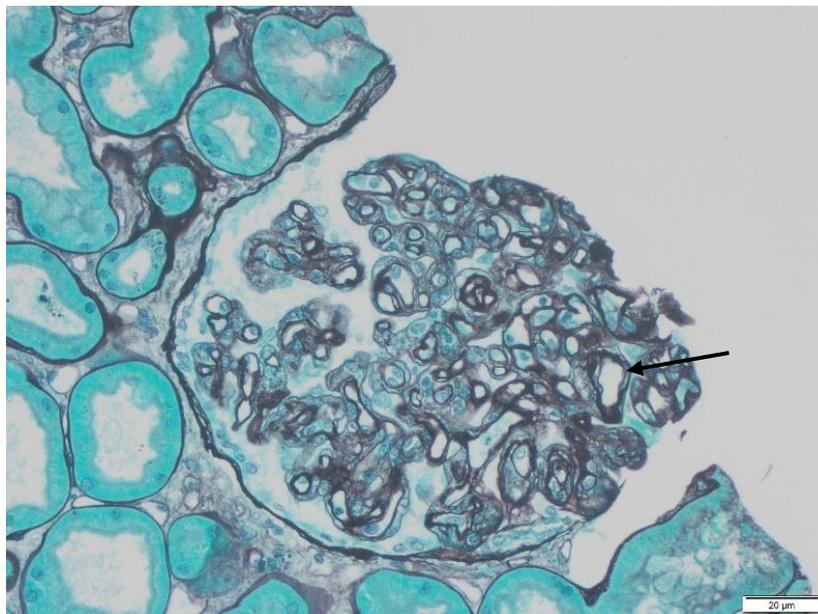


Figure 7 : Lésions de glomérulopathie du transplant (→) (cg3) chez un patient atteint d'un ABMR chronique actif. Coloration de Jones. Photographie réalisée au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Montpellier

- Une division en couches multiples de la membrane basale des capillaires péri-tubulaires visibles uniquement en microscopie électronique.

- Une fibrose intimale de la paroi vasculaire d'apparition récente en excluant d'autres causes.

2) *La preuve d'une interaction des anticorps avec l'endothélium vasculaire comme dans le rejet aigu médié par les anticorps.*

3) *La mise en évidence de DSA.*

➤ **Marquage C4d au niveau des capillaires péritubulaires sans autre signe évident de rejet**

(Figure 8)

Il faut la présence de chacun des quatre critères ci-dessous.

1) *Marquage du C4d linéaire au niveau des capillaires péritubulaires.*

2) *L'absence du critère 1) en faveur d'un ABMR aigu ou chronique actif.*

3) *L'absence de preuve moléculaire en lien avec un ABMR aigu ou chronique actif.*

4) *L'absence de rejet aigu ou chronique médié par les lymphocytes T ou de lésions borderline.*

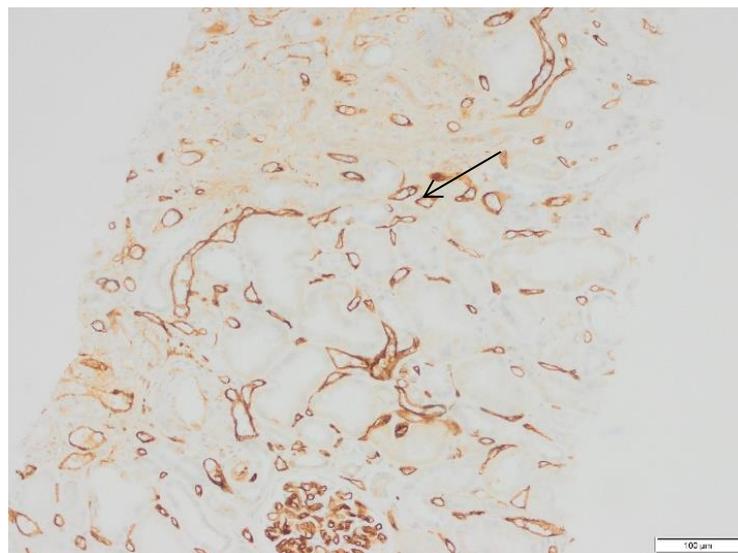


Figure 8 : Marquage C4d3 en immuno-histochimie (→) au niveau des capillaires péritubulaires chez une patiente atteinte d'un ABMR aigu. Photographie réalisée au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Montpellier

1.3.3 3^{ème} catégorie : lésions borderline

Les lésions borderline correspondent à une entité histologique qui va de la simple inflammation sans conséquence au rejet cellulaire, en absence de traitement, avec le risque d'entraîner des lésions immuno-médiées (22).

Les 2 critères doivent être présents :

1) La mise en évidence d'une des deux atteintes suivantes :

- La présence de lésions de tubulite ($t > 0$) : c'est-à-dire de cellules mononuclées au niveau du pôle basolatéral de la cellule tubulaire avec une inflammation interstitielle modérée, inférieure à 25 % de la biopsie.
- Des lésions de tubulite légère avec, au maximum, une à quatre cellules en exocytose dans au moins deux tubules ($t1$), avec une inflammation interstitielle supérieure à 25 % de la biopsie ($i \geq 2$).

Les lésions de tubulites et les lésions interstitielles sont secondaires à l'afflux de cellules inflammatoires dans les suites de l'activation lymphocytaire T.

2) L'absence d'artérite transmurale v0.

La présence d'un infiltrat inflammatoire focal compris entre 10 et 25 % de la biopsie, en absence de lésions de tubulite est considérée comme non significatif.

1.3.4 Quatrième catégorie : rejet médié par les lymphocytes T (T-Cell Mediated Rejection = TCMR)

Cette catégorie comprend les TCMR aigus (5 grades) et chroniques (3 grades).

➤ TCMR aigu

Il se divise en :

- Le grade IA : inflammation interstitielle supérieure à 25 % de la biopsie en dehors des zones de fibroses, associée avec une tubulite modérée (t2), comprenant 5 à 10 cellules en exocytose dans au moins deux tubules.

- Le grade IB : inflammation interstitielle supérieure à 25 % de la biopsie en dehors des zones de fibrose avec des lésions de tubulites sévères (t3), c'est-à-dire comprenant plus de 10 cellules en exocytose dans 2 tubules ou la destruction de la membrane basale par les cellules inflammatoires.

- Le grade IIA et IIB correspondant, respectivement, à la présence de lésions d'artérite intimale légère à modérée, avec rétrécissement < 25% de la lumière vasculaire (v1) et sévère, avec un rétrécissement > 25 % (v2) (**Figure 9**).

- Le grade III : Lésions d'artérite transmurale et/ou présence de nécrose fibrinoïde des cellules musculaires lisses de la média (v3).

Les grades IIA, IIB et III ne prennent pas en compte le degré d'inflammation ou de tubulite.

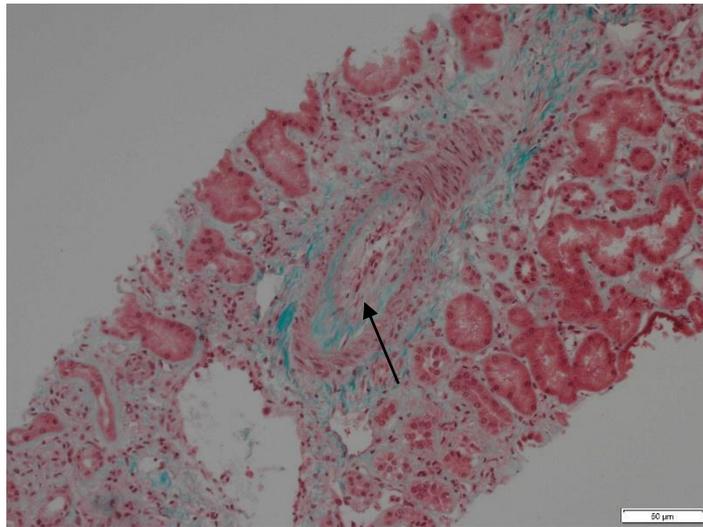


Figure 9 : Artérite intinale (v2) chez un patient atteint d'un TCMR Aigu grade IIA. Trichrome de Masson. Photographie réalisée au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Montpellier

➤ TCMR chronique

Il se divise en :

- Le grade IA : Inflammation interstitielle totale supérieure à 25 % ($\geq ti2$) ET une inflammation interstitielle de plus de 25 % de la fibrose corticale (i-IFTA ≥ 2) ET des lésions de tubulites modérées (t2).
- Le grade IB : il comprend les mêmes lésions que le grade IA, mais les lésions de tubulites sont plus sévères (t3).
- Le grade II (Artériopathie chronique d'allogreffe) : fibrose de l'intima des artères avec un infiltrat inflammatoire composé de cellules mononuclées dans la fibrose et la formation d'une néo-tunique intinale. A noter que ces lésions sont aussi présentes dans l'ABMR chronique.

1.3.5 5^{ème} catégorie : Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire

Elle est divisée en 3 grades : légère, modérée et sévère en fonction du degré de fibrose ou d'atrophie tubulaire (**Figure 10**).

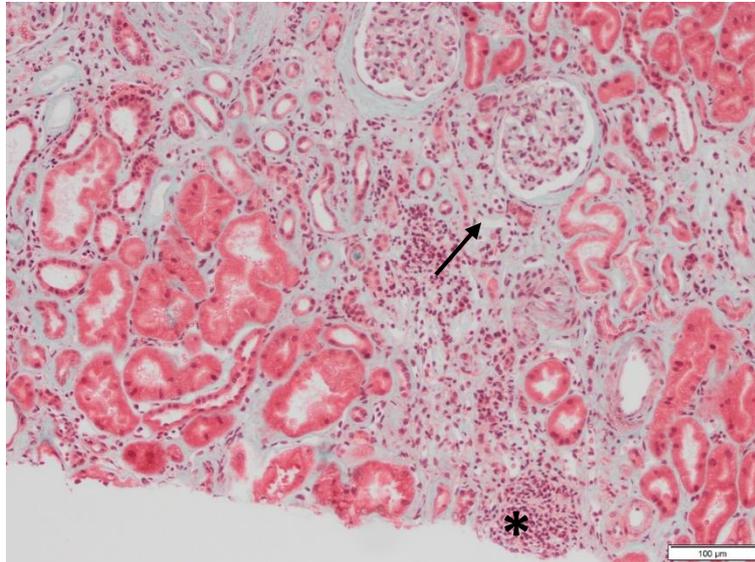


Figure 10 : Fibrose interstitielle (→) et atrophie tubulaire de grade III. Inflammation dans la zone de fibrose (*) Photographie réalisée au laboratoire d'anatomopathologie du CHU de Montpellier

1.3.6 6^{ème} catégorie : lésions indépendantes d'un rejet aigu, chronique ou des lésions borderline

On retrouve dans cette catégorie, les lésions en lien avec une néphropathie à BK virus, une pyélonéphrite, une infiltration lympho-proliférative du greffon, une toxicité des CNI, une récurrence de la néphropathie initiale, une glomérulonéphrite de novo, une néphropathie tubulo-interstitielle d'origine médicamenteuse et une nécrose tubulaire aiguë, en dehors d'un rejet.

1.4 Biopsie protocolaire (BP) : un outil de surveillance des lésions infracliniques

Les BP sont réalisées durant la première année. Elles sont faites de façon systématique à des temps définis après la transplantation (1^{er} mois, 3^{ème} mois, 12^{ème} mois, selon les habitudes des centres) en l'absence de signes évoquant l'apparition d'une dysfonction rénale (majoration de la créatininémie et/ou de la protéinurie) ou d'indication de biopsie pour une autre cause (apparition de DSA ou d'une virémie BK, par exemple). Les BP permettent, surtout quand elles sont précoces (au cours de la première année post-transplantation), de mettre en évidence des lésions de rejet aigu (alors appelé rejet infra-clinique) (10,23,24). Si ces biopsies sont effectuées trop tardivement, l'analyse anatomopathologique sera moins spécifique, les lésions retrouvées seront fixées, le diagnostic plus difficile, et donc le traitement moins efficace.

La réalisation de BP n'est pas unanimement pratiquée par tous les centres de transplantation. Au CHU de Montpellier, elles sont réalisées depuis 2016 au 3^{ème} et au 12^{ème} mois post-transplantation.

Certains centres réalisent également une biopsie pré-implantatoire afin d'estimer les lésions rénales préexistantes.

Les premières études rapportant les résultats des BP ont montré leur intérêt diagnostique et pronostique (23–25).

En 1998, l'équipe de Rush et *al* a montré, au cours d'une étude contrôlée, randomisée, qu'il y avait un intérêt à diagnostiquer et surveiller les lésions infracliniques précocement après la greffe (23). Un bras avait eu des BP au 1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème}, 6^{ème} et 12^{ème} mois (groupe Biopsie) et un bras au 6^{ème} et 12^{ème} mois (Contrôle). Les résultats retrouvaient une meilleure fonction rénale à 2 ans dans le groupe Biopsie (créatininémie = 133 ± 14 $\mu\text{mol/L}$ versus 183 ± 22 $\mu\text{mol/L}$, $p = 0.05$). L'incidence des rejets cliniques étaient de 11 % dans le groupe Biopsie versus 33 % dans le groupe

Contrôle entre le 7^{ème} et le 12^{ème} mois. Les lésions chroniques étaient moins importantes et moins sévères dans le groupe Biopsie (23).

L'existence d'un rejet infraclinique précoce entraîne une augmentation du risque de néphropathie d'allogreffe à 2 ans (26). Dans une étude de suivi sur 10 ans, la survenue de rejet à la BP de J14 est corrélée à la survie du greffon à long terme (24). Elle était moins bonne à un an (88,4 % versus 99,9 % et 97,9 %, $p < 0,05$), cinq ans (77,8 % versus 95,9 % et 96,2 %, $p < 0,05$) et dix ans (62,3% versus 93,7 et 96,2%, $p < 0,05$) chez les patients atteints d'un rejet cellulaire infraclinique par rapport à ceux ayant des lésions borderline ou une biopsie normale, et ce malgré un traitement par corticoïdes (24).

La fréquence des rejets infracliniques varie de 12 à 37 % selon les séries (22–24,27,28), avec environ 25 % de TCMR aigu et 75 % de lésions borderline. Cependant, avec les protocoles d'immunosuppression moderne (associant tacrolimus, MMF et corticothérapie), l'incidence des rejets infracliniques a diminué (24). Gloor et *al* rapportent, en 2002, 2.7% de rejets infracliniques et 11% de lésions borderline sur des BP réalisées à M3 chez 114 patients traités par tacrolimus et MMF (29). *Séron* n'a pas montré de différence de survie du greffon à 1 ou 2 ans chez les patients dont la BP à 3 mois était normale, par rapport à ceux présentant des lésions borderline (30).

La question de traiter ou pas les lésions borderline n'est pas encore résolue (22,27). Une étude publiée en 2006 et analysant 279 BP ne montrait pas de différence sur la survenue de lésions chroniques, à court terme, après le traitement des rejets infra-cliniques (lésions borderline ou rejet aigu cellulaire) (31). De même, Roberts n'a pas montré de différence significative sur la survie à 6 ans chez les patients traités pour des lésions borderline ou un rejet infraclinique à 1 mois (32).

Dans une étude récente comportant des BP sériés, Nankivell and *al* (22) ont montré que les lésions borderline non traitées persistaient ou progressaient dans 38% des cas, mais qu'une résolution spontanée était observée dans 61.6% des cas. Le suivi des patients avec un diagnostic de lésions borderline à la biopsie, réalisée pour altération de fonction, montrait une récupération de fonction rénale sous-optimale, une persistance des lésions d'inflammation et des épisodes de rejets aigus (pour respectivement, 46,3 % , 27,2 % et 83,3 % des patients). 83,5 % de ces patients avaient été traités pour les lésions borderline (22). Les auteurs concluent que des lésions borderline infra-cliniques ne doivent pas être traitées autrement que par l'optimisation de l'immunosuppression d'entretien. Par contre, les patients atteints de lésions borderline avaient une augmentation de la mortalité à 1 an, 3 ans et 5 ans ($p=0,007$) par rapport aux patients n'ayant pas de rejet à la BP (22). Elles avaient aussi des conséquences immunologiques avec une augmentation de la survenue de DSA et du marquage C4d au niveau des capillaires péri-tubulaires (22).

La réalisation précoce de BP chez les patients à haut risque immunologique (patients porteurs de DSA préformés et/ou avec un Cross-Match historique positif) présente un intérêt évident : le rejet humoral infra-clinique non traité est un facteur prédictif de mauvaise évolution de la fonction rénale (33,34). Les patients présentant un rejet humoral infraclinique sur la BP de 3 mois, ont plus de FIAT et de glomérulopathie d'allogreffe sur la BP de 1 an (33).

Les BP peuvent également mettre en évidence des lésions histologiques chroniques qui sont corrélées à la survie du greffon et ce, de façon indépendante de la fonction rénale. L'absence de fibrose interstitielle ou d'atteintes vasculaires chroniques est associée à une meilleure survie du greffon à long terme(30). Les lésions vasculaires chroniques, la présence de rejet infra-clinique ou de néphropathie d'allogreffe, si elles sont associées à des lésions de fibrose, entraînent alors une moins bonne survie du greffon. Si cette fibrose est inflammatoire, la survie du greffon est

encore moins bonne (35). Nankivell (22) retrouve davantage de fibrose à 12 mois sur les biopsies de contrôle des patients avec un antécédent de rejet infraclinique que ceux sans antécédents ($p < 0,0001$).

Enfin, les BP peuvent également mettre en évidence des signes histologiques de néphrotoxicité chronique des CNI (10), auxquels certains types de greffon sont peut-être plus sensibles (« donneurs à critères élargis », temps d'ischémie froide prolongé). Cela peut permettre d'adapter le traitement immunosuppresseur.

Le rendement des BP doit être contrebalancé par le risque de survenue de complications liées au geste. Cependant, il y a moins de 2 % de complications significatives, principalement hématurie macroscopique, hématome péri-greffon et survenue d'une fistule artérioveineuse. Le risque de complications engageant le pronostic vital est de 0,19 % (36,37).

1.5 Immunosuppresseurs en transplantation rénale

Un des enjeux majeurs en transplantation est de maintenir une immunosuppression suffisante pour diminuer les risques de rejet et de dysfonction du greffon, tout en limitant les effets indésirables spécifiques des traitements et les risques liés à une immunosuppression excessive (en particulier infectieux et néoplasiques).

Après une période d'induction (anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires ou anticorps monoclonal anti Interleukine-2 (IL-2) récepteur), le traitement d'entretien moderne comporte une triple immunosuppression, un CNI (tacrolimus le plus souvent, ciclosporine plus rarement depuis les années 2000) (38,39), un antimétabolite (Mycophénolate mofétil (MMF) ou mycophénolate de sodium) (40–44) et des corticostéroïdes. Un inhibiteur de la voie des mTOR

est parfois utilisé, le plus souvent en association avec le tacrolimus. L'alternative actuelle aux CNI est l'utilisation d'un agent bloquant la costimulation, le Bélatacept.

Le choix du traitement d'entretien est principalement basé sur le risque immunologique du receveur, et pourra être modulé en fonction de la tolérance aux différentes molécules et de la survenue d'évènements infectieux ou néoplasiques.

Ces traitements inhibent soit l'activation lymphocytaire (*via* le signal 1 ou le signal 2 de costimulation), soit la prolifération lymphocytaires (*via* le signal 3 ou en inhibant la synthèse des acides nucléiques). L'action des CNI est principalement médiée par l'IL-2. Par conséquent, l'effet principal concerne les lymphocytes T et non les lymphocytes B, à l'inverse du MMF (dont l'action affecte les deux à la fois). Les CNI diminuent l'activation des lymphocytes T, alors que les antiprolifératifs diminuent leur expansion (**Figure 11**) (45).

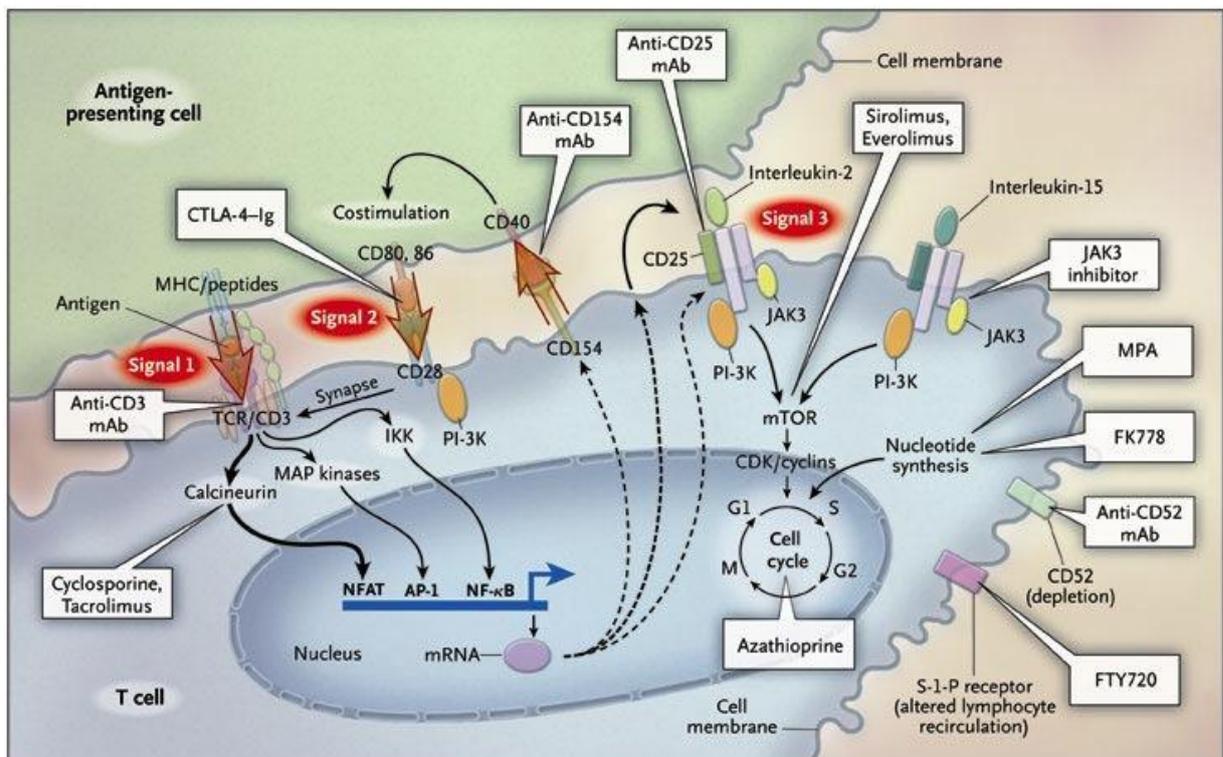


Figure 11 : Mécanisme d'action des différents immunosuppresseurs en transplantation rénale. Halloran 2004

1.6 Le mycophénolate mofétil

1.6.1 Généralités et indication en transplantation rénale

Il s'agit d'une molécule découverte depuis plus de 80 ans, initialement pour ses propriétés antifongiques (46,47). Son activité immunosuppressive a par la suite, été découverte lors de son utilisation dans le traitement du psoriasis.

Le MMF a eu l'autorisation de mise sur le marché en 1996 en transplantation rénale, après la réalisation de trois essais randomisés, multicentriques. Dans chacune de ces trois études, le traitement immunosuppresseur associait ciclosporine et corticoïdes.

L'étude européenne (European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study) incluait 491 patients. Trois groupes étaient comparés, un groupe placebo, un groupe recevant 2 g/j de MMF et un groupe recevant 3 g/j de MMF. Les résultats ont montré une différence significative sur le critère de jugement principal (rejet aigu, perte du greffon, décès ou autre cause d'échec du traitement à 6 mois) qui était observé chez 56 % des patients du groupe placebo contre 30,3 % et 38,8 % ($p \leq 0,001$) des patients, respectivement, dans les groupes MMF 2 g et MMF 3 g. Il y a eu une diminution du nombre de rejets aigus à 6 mois dans le groupe MMF 2 g (RR = 0,535 ; 97,5 % CI [0,399-0,718]) et MMF 3 grammes (RR = 0,6, 97,5 % ; CI [0,494-0,875]), par rapport au groupe placebo (41).

L'étude américaine (U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group) a inclus 499 patients, répartis en 3 bras : un bras contrôle traité par Azathioprine (1-2 mg/kg/j), un bras traité par MMF 2g et un bras traité par MMF 3g. Le critère de jugement principal (rejet aigu, perte du greffon, décès ou autre cause d'échec du traitement à 6 mois) a été observé chez 47,6 % du bras contrôle contre 31,1 % ($p = 0,0015$) et 31,3 % ($p = 0,0021$) des patients traités, respectivement, par MMF 2g et MMF 3g. Le premier épisode de rejet aigu était plus tardif, et les traitements de

rejet moins agressifs dans les groupes MMF 2 g et MMF 3 g par rapport au groupe Azathioprine (43).

Enfin, l'étude « tricontinentale » (Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group) incluait 503 patients, répartis en 3 groupes : un groupe contrôle Azathioprine (100-150 mg/j), un groupe MMF 2 g et un groupe MMF 3 g. Le critère de jugement principal (survenue d'un rejet aigu, la perte du greffon, le décès ou une autre cause d'échec du traitement) était évalué, cette fois, à 12 mois. Les résultats étaient similaires avec un échec de traitement pour 50 % des patients dans le groupe Azathioprine contre 38,2% ($p = 0.0287$) et 34,8 % ($p = 0,0045$), respectivement, dans les groupes MMF 2g et 3g. Les rejets étaient moins sévères et les traitements moins agressifs chez les patients traités par MMF que ceux traités par Azathioprine (44).

L'analyse groupée de ces trois études (The International Mycophenolate Mofetil Renal Transplant Study Groups) a confirmé l'intérêt du MMF en transplantation rénale, avec la survenue de rejet à 12 mois pour 40 %, 19,8 % et 16,5 % des patients, respectivement, dans les groupes placebo/azathioprine, MMF 2g et MMF 3g. La fonction rénale était meilleure dans les 2 bras MMF, que dans le bras contrôle (48).

Depuis son introduction, il y a eu une diminution de perte de greffon de 25 % (49) et une baisse de la survenue de rejets infracliniques (24).

1.6.2 Mécanisme d'action

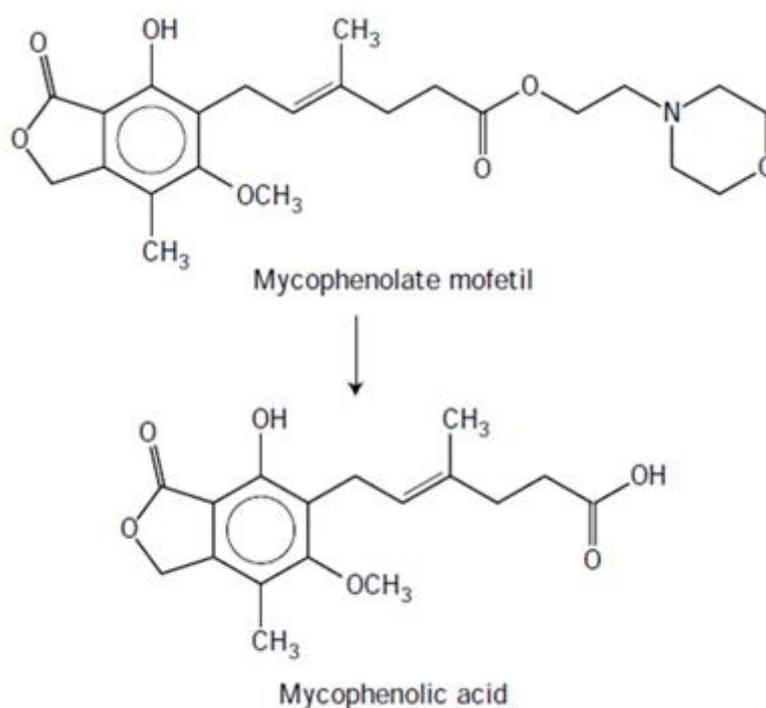


Figure 12 : Structure chimique du MMF

L'acide mycophénolique (MPA), produit de fermentation de *Penicillium stoloniferum* (47), est la forme active. Le MMF en est la pro-drogue, spécialement développée pour augmenter la biodisponibilité orale du MPA (**Figure 12**).

Une autre formulation galénique (mycophénolate de sodium ou Enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS)) a ensuite été développée afin d'améliorer la tolérance digestive du MPA.

Le MPA est un inhibiteur de la synthèse *de novo* des purines. Il s'agit d'un inhibiteur sélectif, réversible et non compétitif de l'inosine-5'-monophosphate déshydrogénase (IMPDH) (50). Cette enzyme catalyse l'inosine-5'-monophosphate en xanthosine monophosphate, précurseur d'un nucléotide, la guanosine 5'-monophosphate (**Figure 13**).

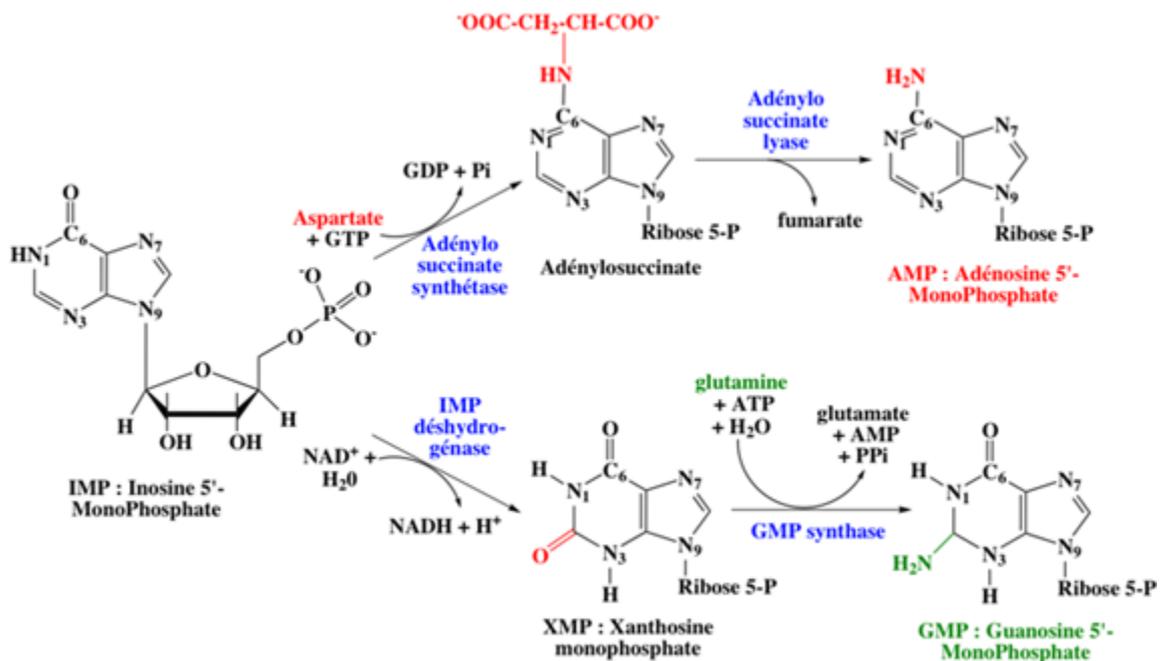


Figure 13 : Synthèse des purines à partir de l'inosine 5' monophosphate, par E.Jaspard (51)

Le MPA n'a pas d'effet sur la voie de sauvetage des nucléotides, synthétisés à partir d'intermédiaires de dégradation des nucléotides (52). Les lymphocytes sont exclusivement dépendants de la synthèse *de novo* des nucléotides. Le MPA inhibe la réplication d'ADN et la régénération cellulaire lymphocytaire T et B. Il épargne donc les autres lignées cellulaires qui utilisent la voie de sauvetage (comme les polynucléaires, par exemple). Le MPA est plus actif sur l'IMPDH de type II (celle présente sur les lymphocytes B et T activés), que sur l'IMPDH de type I (47). Il inhibe par cette voie la prolifération des lymphocytes T et B à un stade tardif, la formation des anticorps et la génération de lymphocytes T cytotoxiques.

Il entraîne également l'apoptose des lymphocytes T, inhibe la maturation des cellules dendritiques, et induit une différenciation des monocytes-macrophages (via la diminution de l'IL 1 et l'augmentation de l'antagoniste du récepteur de l'IL1). Il permet donc de limiter la réponse immunitaire cellulaire et humorale.

Le MPA inhibe également la glycosylation des molécules d'adhésion. La déplétion de la guanoside entraîne une diminution de l'expression des molécules d'adhésion vasculaire. Cette inhibition, ainsi que celle de la protéine chimiotactique monocyttaire 1 (MCP-1), contribuent à diminuer le recrutement et l'infiltration des lymphocytes et des monocytes au niveau des sites d'inflammation, par exemple au niveau du greffon lors des rejets (52).

Enfin, le MPA possède des propriétés anti-fibrosante du fait de son action antiproliférative sur les cellules tubulaires rénales (53), comme cela a été montré sur les modèles animaux. De plus, le MPA inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses artérielles, diminuant la formation de lésions artérielles à ce niveau (54). Il diminue aussi la prolifération des fibroblastes de façon dose-dépendante. En diminuant l'oxydation des lipoprotéines de haute densité et le recrutement des macrophages, le MPA pourrait également retarder l'apparition et la progression de l'athérosclérose au niveau du greffon.

L'absence de néphrotoxicité du MMF (contrairement aux CNI) découle également de son action inhibitrice sur la production de Transforming Growth Factor β (TGF- β) et d'endothéline I (ET-I) qui ont des propriétés pro-fibrosantes (55).

La relation entre signes de chronicité et utilisation de MMF a été montrée par Nankivell en 2007, en comparant les patients traités par MMF et Azathioprine (56). Mihovilović *et al* ont montré dans une étude rétrospective, qu'une dose de MMF élevée était corrélée à un ralentissement de la progression de la FIAT à un an de la transplantation rénale, indépendamment de son effet immunosuppresseur(57). 79 patients avaient été inclus. Les auteurs avaient recueilli les données histologiques sur la biopsie du 1^{er} jour, du 1^{er}, 3^{ème} et 12^{ème} mois après la transplantation. Les coefficients de corrélation entre la progression de l'atrophie tubulaire et de la fibrose interstitielle avec la moyenne des doses de MMF, étaient

respectivement, de - 0,38 ($p < 0,001$) et de - 0,37 ($p < 0,001$). Dans cette étude, la dose de MMF était aussi corrélée à une meilleure fonction rénale à 12 mois ($p = 0,04$).

1.6.3 Pharmacocinétique

Le MMF est absorbé avec une biodisponibilité de 94 % (47). Après absorption orale, il est rapidement clivé en MPA par désestérification, par les estérases intestinales et hépatiques.

La liaison du MPA aux composants cellulaires sanguins est négligeable ($< 0,01\%$). Par contre, il est fortement lié à l'albumine sérique (environ 98 %) (47).

La concentration plasmatique est maximale dans les 2 heures après l'administration orale. La demi-vie du MPA est de 16 heures quel que soit le mode d'administration (47).

Le MPA est métabolisé par le cycle entéro-hépatique (**Figure 14**), ce qui limite son élimination (58). Il subit 2 glucuronidations dans le foie principalement par l'Uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransférase (UGT) 1A09 et à moindre mesure par l'UGT 2B7 pour former respectivement, le glucuronide du MPA (MPAG) et l'acyl-glucuronide du MPA (AcMPAG). Le cycle entéro-hépatique représente environ 40 % du profil pharmacocinétique du MPA (47).

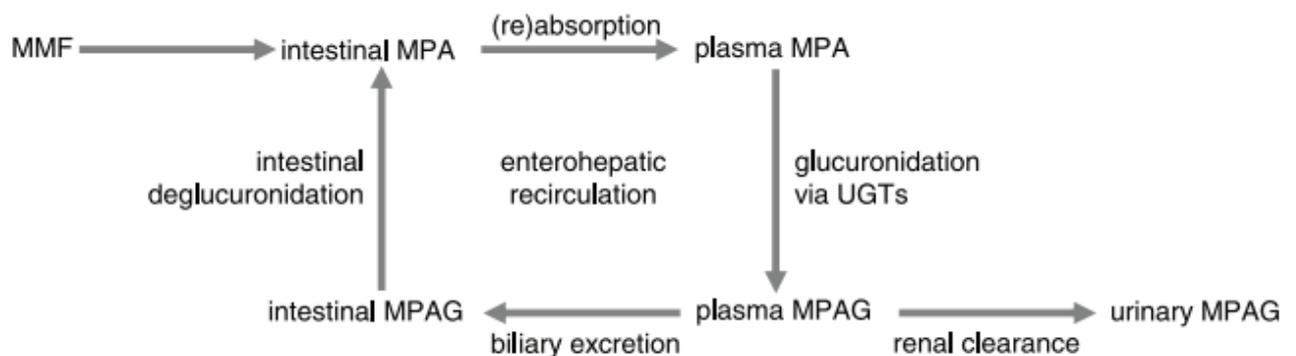


Figure 14 : Pharmacocinétique de l'acide MMF. *The Impact of Renal Allograft Function on Exposure and Elimination of MPA and It's Metabolite MPA 7-O-glucuronide*(58)

Le MPAG est pharmacologiquement inactif. Il représente 90 % de la fraction administrée(59). Il est sécrété dans la bile et reconverti (déglucuronidation) en MPA par les bactéries intestinales. Puis, le MPA est à nouveau réabsorbé. Il y a donc un nouveau pic plasmatique 8 à 12 heures après la première administration.

L'AcMPAG est considéré comme un métabolite actif et a les mêmes caractéristiques que le MPA (60). Il représente 10 % de la fraction administrée.

Le MMF est excrété en grande partie dans les urines (93%) principalement sous forme de MPAG par filtration glomérulaire ou par excrétion tubulaire active et, de manière minoritaire sous forme de MPA et d'AcMPAG. Le reste est éliminé par voie fécale (47).

Il n'y a pas de relation linéaire entre l'exposition au MPA et la pharmacocinétique, la biodisponibilité diminuant avec l'augmentation des doses. Ce phénomène est probablement dû à une saturation excessive au niveau des sites d'absorption et du cycle entéro-hépatique.

Chez les patients avec une dysfonction rénale sévère, la fraction libre du MPA est augmentée et sa clairance plus élevée, l'exposition est alors diminuée. C'est le cas en post-transplantation immédiate (58).

La clairance du MPA est inversement corrélée au poids du patient, les concentrations mesurées sont plus élevées chez les enfants et chez les patients ayant un poids inférieur à 50 kg (47).

La variabilité inter-individuelle est due à des facteurs pharmacogénétiques. Certaines estérases qui catabolisent le MMF en MPA, ainsi que certaines protéines au niveau du cycle entéro- hépatique ont un polymorphisme important. Le polymorphisme génétique de l'UGT a un rôle dans la survenue d'effets secondaires (52).

1.6.4 Interactions médicamenteuses

Les interactions peuvent avoir lieu au niveau du cycle entéro-hépatique comme pour la ciclosporine ou la cholestyramine. La ciclosporine interagit avec le MPAG au niveau du cycle entéro-hépatique. Elle inhibe 2 transporteurs impliqués dans l'excrétion biliaire de MPAG, ce qui entraîne une baisse de son recyclage par le cycle entéro-hépatique et, donc, une diminution de l'exposition au MPA. Les patients sous ciclosporine ont des concentrations de MPA et des aires sous-la-courbe (*Area Under the Curve*-AUC) inférieures à ceux sous tacrolimus (52). Cette différence est davantage retrouvée pour des doses importantes de MMF (lorsque la dose de MMF est faible, le nombre de récepteur disponible n'est pas un facteur limitant).

La cholestyramine, qui se fixe aux acides biliaires, ainsi qu'aux métabolites conjugués, diminue les concentrations de MPA. Il se fixe au MPAG dans la lumière intestinale et empêche sa déglucuronidation. Chez des volontaires sains, après un traitement par cholestyramine, l'AUC était diminuée de 37 % (47).

L'utilisation d'inhibiteurs des pompes à proton ou d'antiacides diminue les concentrations de MPA (47,61). Cependant, une étude plus récente ne montre pas d'augmentation du risque de rejet avec l'utilisation des protecteurs gastriques (62).

Lors d'administration de supplémentation en fer, il y a une diminution de la Cmax et de l'AUC du MPA, probablement par chélation du MPA dans la lumière intestinale (63).

1.6.5 Effets secondaires

Les deux principaux effets secondaires sont les troubles digestifs (diarrhées, vomissements, douleurs abdominales) et les cytopénies d'origine centrale (anémie et leucopénie principalement). Le mécanisme exact des troubles digestifs n'est pas clairement identifié.

L'exposition au MPA et à ses métabolites y joue un rôle (52,64,65), car après administration intraveineuse de MMF, les troubles digestifs sont présents et même, augmentés (66) et moins d'effets secondaires digestifs sont observés chez les patients sous ciclosporine. Le MMF pourrait avoir une action anti-proliférative sur les entérocytes (augmentation de l'apoptose des entérocytes) et/ou altérer les jonctions serrées, entraînant de la diarrhée (65,66). En transplantation rénale, la fréquence des troubles digestifs varie de 16 à 33 %, selon les études (41,43,44). Ils sont davantage dus à la dose de MMF reçue, qu'à la concentration de MPA (52,67) et sont rapidement résolus après la baisse ou l'arrêt du médicament (68). La diminution des doses, fréquente dans ces circonstances, est un facteur de risque de rejet (44,64).

Certains médicaments hématotoxiques, comme le valganciclovir, fréquemment utilisés en transplantation rénale s'additionnent à la toxicité du MMF (52).

L'utilisation du MMF augmente la survenue d'infections opportunistes, bactériennes, ou virales (BK virus, cytomégalovirus (CMV)) (41,44).

De plus, le MMF est un médicament tératogène et doit être arrêté chez les patientes ayant un projet de grossesse. Il est recommandé de l'interrompre au minimum 6 semaines avant la conception.

1.7 Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) en transplantation rénale

1.7.1 Individualisation du traitement immunosuppresseur

Cette individualisation du traitement immunosuppresseur (pour assurer une bonne efficacité et limiter les effets indésirables) fait intervenir le STP, soit par dosage ponctuel de la concentration du médicament dans le sang, soit par détermination d'une AUC, établie à partir des concentrations sanguines d'un médicament. Le STP a été défini par l'Association

Internationale du Monitoring Thérapeutique des Médicaments et de Toxicologie Clinique (IATDMCT)(69), comme « une spécialité multidisciplinaire visant à améliorer les soins aux patients en ajustant individuellement la dose des médicaments pour laquelle l'expérience clinique ou les essais cliniques ont montré une amélioration des résultats, chez les populations générales ou spécifiques. Elle doit être basée sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques *a priori* et/ou sur la mesure *a posteriori* des concentrations sanguines de médicaments (surveillance pharmacocinétique) et/ou de biomarqueurs (surveillance pharmacodynamique) ». Ce suivi permet d'adapter la dose administrée à un patient, soit directement, soit à l'aide de modèles pharmacocinétiques (63). Un traitement immunosuppresseur est éligible au suivi thérapeutique pharmacologique pour plusieurs raisons (70) :

- Son effet est difficilement quantifiable par la mesure d'une donnée clinique ou paraclinique.
- Son efficacité est davantage associée aux concentrations sanguines, plutôt qu'à la dose prise quotidiennement(67).
- Il a une zone thérapeutique étroite. Les conséquences sont sévères si la zone thérapeutique n'est pas atteinte, avec une sur-immunosuppression (mauvaise tolérance, troubles digestifs, infections) ou une sous-immunosuppression (rejets, perte du greffon).
- Il existe une grande variabilité pharmacocinétique inter-individuelle et intra-individuelle.
- Il s'agit d'un outil de surveillance de l'observance, en particulier chez les enfants et les adolescents.
- Il a été démontré un intérêt sur l'amélioration de la prise en charge des patients, au cours d'études antérieures, notamment sur l'incidence de rejet aigu.

1.7.2 Le monitoring des anticalcineurines.

Le monitoring thérapeutique des anticalcineurines est réalisé en pratique clinique courante chez les patients transplantés rénaux. Il s'agit du dosage d'un dosage résiduel pour le tacrolimus. Il est réalisé 12 heures après la dernière prise ou 24 heures après, en cas d'utilisation de la forme à libération prolongée (70,71). La ciclosporine se surveille soit par un taux résiduel, soit par un taux 2h après la prise.

1.7.3 Technique de dosage du MPA

Le monitoring du MMF ne peut se faire qu'avec le dosage du MPA. Ce dosage est réalisé à partir de 0,2 à 1 mL de plasma ou de sérum, sur un tube contenant de l'éthylènediaminetétraacétique (EDTA). Il existe plusieurs méthodes de mesure:

- Les méthodes de chromatographie liquide couplées à la spectrophotométrie ultraviolet (HPLC-UV) ou à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). La sensibilité et la spécificité sont plus élevées avec cette technique. Elles sont souvent considérées comme les méthodes de référence. Elles permettent de doser le MPA et ses métabolites. Les autres techniques peuvent entraîner une surestimation du MPA (du fait d'une réaction croisée avec ses métabolites).
- Les techniques de dosage immuno-enzymatiques (EMIT[®], CEDIA[®] ou PETINIA[®]). La technique EMIT[®] utilise un anticorps monoclonal anti-MPA. Il s'agit d'une méthode de mesure pouvant entraîner une surestimation des concentrations de MPA de l'ordre de 25 % (70,72).

1.7.4 Réalisation d'AUC pour le STP du MMF.

Plusieurs approches ont été testées pour réaliser le STP de ce médicament. La concentration résiduelle (C0) n'a pas été retenue devant la présence d'un second pic plasmatique du MPA, en partie liée au cycle entéro-hépatique. Ce second pic n'est pas reproductible d'une concentration à une autre et représente 40 % de l'AUC. De la même façon, la concentration 2 heures ou 4 heures après la prise ne peut pas être utilisée pour adapter les posologies du fait de la pharmacocinétique du médicament(63). La méthode qui a la meilleure corrélation avec l'efficacité clinique est la mesure de l'AUC du MPA (67,73). L'AUC complète n'est pas réalisable en pratique clinique car elle nécessite de multiples prélèvements pendant douze heures. Une AUC « abrégée » qui consiste à recueillir les concentrations du MPA sur 3 temps (T+20, T+60 et T+180 minutes après la prise du MMF) a été mise au point. Le résultat est donné en h.mg/L. Les données sont alors extrapolées pour obtenir une AUC sur 12 heures. C'est cette technique qui est utilisée en pratique.

Il existe 2 moyens de calcul de l'AUC. Le premier est un calcul par régression linéaire multiple (74) et ne prend pas en compte certains paramètres liés au patient.

La deuxième méthode, utilisée préférentiellement, mise en place par l'équipe du Professeur Marquet au CHU de Limoges, est l'estimation Bayésienne, permettant le développement d'un modèle d'absorption biphasique (75). Cette technique permet l'estimation des paramètres pharmacocinétiques du patient, notamment grâce à la distribution des valeurs recueillies chez une large population de patients transplantés rénaux et d'un petit nombre de concentrations mesurées (63,76). Elle prend en compte les différentes variables qui peuvent interférer avec l'AUC : le type de transplantation, le type de molécule associée, la méthode de détermination du MPA et la durée entre le dosage du MPA et la transplantation rénale. En fonction des résultats

de l'AUC, une adaptation de posologie est proposée. Elle est accessible à tous les centres de transplantation, via la plate-forme d'Adaptation Bayésienne des Immunosuppresseurs (ABIS).

Le système ABIS a permis de récolter une grande base de données et de mieux comprendre la pharmacocinétique du MPA. Le coefficient de variation interindividuel de l'AUC du MMF a été estimé autour de 10% (47,76) et le coefficient intra individuel entre 30 à 47 % (67). Grâce à l'analyse de 13 930 AUC chez 7090 patients, l'équipe de pharmacologie du CHU de Limoges a montré que l'ajustement de posologie du MMF sur la base de l'AUC, par modélisation pharmacocinétique et estimation Bayésienne, permettait de réduire très significativement la variabilité inter- et intra-individuelle de l'exposition au MPA, et ainsi de minimiser les sous et surexposition (76).

En ce qui concerne l'EC-MPS, l'autre pro-drogue du MPA, du fait de son absorption plus longue, le cycle entéro-hépatique est retardé, avec des concentrations maximales qui ont lieu à des temps différents (68). L'AUC (0-12h) peut être utilisée pour l'EC-MPS, mais sa mesure sur des échantillons limités de dosage n'est pas représentative du fait des variations de concentration. Le monitoring thérapeutique de l'EC-MPS n'est pas utilisé en pratique clinique.

A noter que lors de la prise de MMF avec l'alimentation, il y a une augmentation du temps pour atteindre la concentration maximale (C_{max}) et une baisse de C_{max}. Il n'y a, par contre, pas de modification pour l'AUC du MPA (63).

1.8 Variations de l'AUC en post-transplantation immédiate

En post-transplantation immédiate, les valeurs moyennes de C_{max} et d'AUC du MPA représentent 30 et 50 % des valeurs observées chez les patients à trois mois de greffe. Les patients sont donc largement sous-dosés (47,77–79).

Au cours de cette période, un sous-dosage important en MPA est observé avec l'utilisation habituelle de MMF (2 grammes par jour) : dans la cohorte FDCC, un tiers des patients ont une AUC inférieure à 30 mg.h/L (77).

Ces paramètres augmentent progressivement au cours des 3 premiers mois. Des modifications métaboliques lentes, plutôt qu'une mauvaise absorption, semblent être responsables de ce phénomène, car l'administration intra-veineuse de MMF obtient les mêmes résultats d'AUC et de Cmax après la transplantation(47). Une des hypothèses concerne la liaison du MPA aux protéines. En effet, il se lie à l'albumine sur les mêmes sites que son métabolite, le MPAG, et l'urée. En cas de dysfonction de greffon ou d'hypoalbuminémie, il y a une augmentation de la fraction libre du MPA et du MPAG, entraînant une augmentation de leur clairance (80).

1.9 Monitoring thérapeutique du MMF et rejet : études antérieures.

Le monitoring thérapeutique du MMF a longtemps fait débat en transplantation rénale, les études antérieures étant contradictoires.

Dès 1999, Van Gelder (67) a montré un impact clinique du monitoring thérapeutique du MMF au cours d'un essai randomisé, contrôlé, en double aveugle, chez des patients recevant de la ciclosporine et des corticoïdes. Il y avait une corrélation entre les résultats de l'AUC et la survenue de rejets infracliniques au 6^{ème} mois. Les patients, dont l'AUC cible était de 16,1 h.mg/L avaient davantage de rejet que ceux dont l'AUC cible était supérieure à 32,2 h.mg/L. Chez les patients du 3^{ème} groupe, avec AUC cible supérieure à 60,6 h.mg/L, il y avait davantage d'effets indésirables notamment gastro-intestinaux. Il n'y avait pas de corrélation entre la dose quotidienne de MMF

et la survenue de rejets. Il a, cependant, été retrouvé une corrélation entre la dose quotidienne de MMF et les troubles digestifs.

Quatre des principaux essais thérapeutiques prospectifs randomisés étudiant la comparaison de « dose-fixe » contre « dose-contrôlée » de MMF ont des résultats divergents. Les seuils thérapeutiques sont inspirés de l'étude de Van Gelder (67).

L'étude française, APOMYGRE, multicentrique, publiée en 2007, étudiait 137 patients à faible risque immunologique, ayant reçu comme traitement d'induction du Basiliximab, puis en traitement d'entretien de la ciclosporine, du MMF et des corticoïdes. 67 patients étaient randomisés dans le bras dose fixe (MMF débuté à 2g, puis le clinicien décidait de la dose en fonction des habitudes du centre) et 70 dans le bras concentration contrôlée, avec une cible d'AUC à 40 h.mg/L. 47,7 % d'échecs de traitement et 30,7 % de rejets aigus ont été observés dans le groupe « dose fixe » contre, respectivement 29,2 et 12,3 % dans le groupe « concentration contrôlée » (**Figure 15**) (81). Il n'y a pas eu de rejet chez les patients dont l'AUC était supérieure à 45 h.mg/L, dans les trois premiers mois.

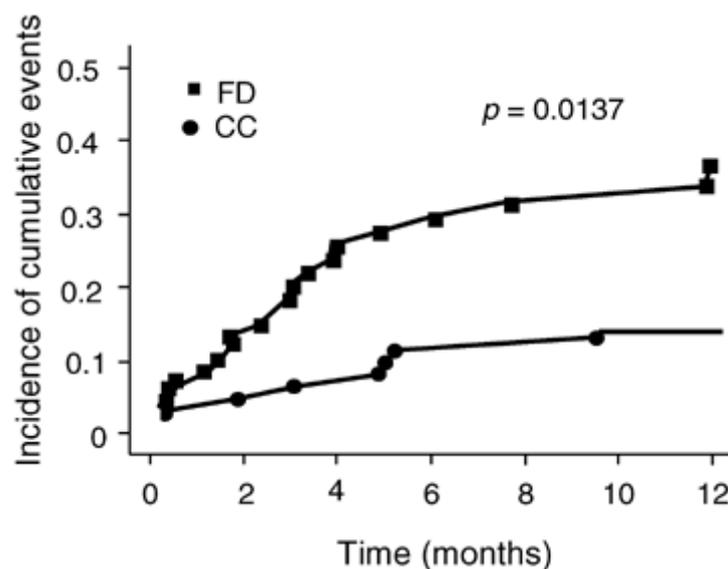


Figure 15 : Incidence des évènements rejets aigus, groupe « Dose Fixe » (FD) versus « Concentration Contrôlée »(CC). APOMYGRE (81)

Les trois autres études réalisées avec un design similaire, FDCC (77), Opticept Trial (82) et OPERA (83), n'ont pas montré de différence significative sur l'incidence de rejet entre le groupe « dose fixe » et le groupe « concentration contrôlée ».

L'étude FDCC (77) incluait 901 patients, à faible risque immunologique, traités par tacrolimus ou ciclosporine dans les 2 groupes. L'objectif d'AUC dans le groupe « concentration contrôlée » était compris entre 30 et 60 h.mg/L. Les auteurs n'ont pas retrouvé de différences significatives sur la survenue de rejet aigu entre les deux groupes. Au cours d'une analyse rétrospective de FDCC, Van Gelder retrouve une association significative entre les résultats d'AUC à J3 et les rejets aigus au premier mois ($p=0,009$) et pendant la première année ($p=0,006$) (77).

L'étude américaine, OPTICEPT, en 2009, a comparé 3 groupes chez 720 patients : un, recevant du MMF à dose concentration contrôlée et des CNI à dose réduite, un, recevant du MMF à dose concentration contrôlée et des CNI à dose standard et le dernier, recevant du MMF à dose fixe et des CNI à dose standard. Le traitement immunosuppresseur (induction et corticoïdes) était choisi par le clinicien. La posologie du MMF était adaptée en fonction de sa C0 (la cible de C0 était de 1,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pour les patients sous ciclosporine et 1,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pour les patients traités sous tacrolimus). Il n'y a pas eu de différence significative mise en évidence sur les échecs de traitements (rejets aigus, perte de greffon, décès ou perdus de vue). Mais, une analyse des 520 patients traités par tacrolimus montrait que le risque de rejet est plus bas, à 12 mois, lorsque les C0 du MPA étaient supérieures à 1.6 mg/l (82).

Enfin, l'étude OPERA (83), plus récente, de 2011, analysait 258 patients, à faible risque immunologique, recevant un traitement d'induction par Basiliximab ou Daclizumab, puis un traitement d'entretien par de la ciclosporine, du MMF et des corticoïdes avec un arrêt précoce à J7 chez 94 % des patients. L'objectif était d'évaluer l'impact d'une optimisation de l'exposition au MPA chez les patients avec un arrêt précoce des corticoïdes. Les bras « concentration

contrôlée » et « dose fixe » comprenaient, respectivement, 126 et 121 patients. Il n'y a pas eu de différence significative à 3 mois et à 12 mois sur la survenue de rejet clinique ou infraclinique. A 12 mois, aucune différence significative n'a été observée sur les AUC des 2 groupes (41 et 37 h.mg/L, respectivement dans les groupes « concentration contrôlée » et « dose fixe »), sur la fonction rénale et sur les lésions de FIAT à la biopsie (52,5 et 48 %, respectivement dans les groupes « concentration contrôlée » et « dose fixe »).

Récemment, Daher Abdi et *al* ont publiés 2 études rétrospectives sur le suivi longitudinal du MPA. La première incluait 490 patients (221 patients de la cohorte OPERA, 128 de la cohorte APOMYGRE et 141 transplantés rénaux suivis au CHU de Limoges). A l'aide d'un modèle biostatistique étudiant simultanément, des mesures répétées au cours du temps (les AUC) et un événement (rejet la première année), les auteurs ont montré une relation significative entre le suivi longitudinal du MPA et la survenue de rejet aigu ($p=0,0081$) (84).

La 2^{ème} étude étudiait en plus le suivi longitudinal des CNI. L'analyse de deux cohortes rétrospectives (APOMYGRE (81) et une cohorte de patients suivis en routine au CHU de Limoges) de 222 patients a montré qu'une augmentation de 1 mg.h/l de la surface de l'AUC était associée une baisse de 4 % du risque d'événements tels que rejets aigus, perte du greffon ou décès (HR= 0,96, intervalle de confiance (IC) à 95% = [0,93– 0,99]). Les patients étaient traités par tacrolimus ou ciclosporine. Dans cette étude, la présence d'une infection ou d'une maladie à CMV augmentait considérablement ce risque. Au cours de leur suivi, l'exposition aux CNI n'était pas associée de manière significative à la survenue des événements cités ci-dessus (85).

D'autres études avaient aussi étudié la corrélation entre le suivi thérapeutique du MPA et la survenue de rejet.

Dans « The CLEAR Study » (78), les auteurs n'ont pas réussi à démontrer qu'une intensification des doses en post-greffe immédiat permettrait d'avoir des mesures d'AUC dans la cible thérapeutique habituellement souhaitée. Par contre, il a été observé davantage de rejets aigus chez les patients dont l'AUC était inférieure à 30 mg.h/L. De plus, l'intensification du traitement en post-greffe n'a pas montré de bénéfice sur la survenue des rejets et entraînait plus d'effets secondaires (86).

Hazzan a étudié la survenue de rejet aigu chez 54 patients à faible risque immunologique ayant eu un arrêt de la ciclosporine à 3 mois. Il a montré qu'une AUC basse était prédictive de rejet aigu à 12 mois (43,9 h.mg/l chez les patients avec un rejet contre 58,22 h.mg/l chez les patients sans rejet, $p = 0.045$) (87).

Récemment, l'équipe de *Ding and al* s'est intéressée aux patients traités par EC-MPS, tacrolimus et corticoïdes, dont le rein était issu de « donneurs à critères élargis ». Il a observé moins de rejets chez les patients dont l'AUC était supérieure à 30 mg.h/L à 7 jours et la tacrolémie supérieure à 4 ng/mL à un mois. Cependant, il s'agit d'une étude rétrospective avec peu de patients (88).

A la suite de ces différentes études, l'objectif d'AUC conseillé par les conférences de consensus est compris entre 30 et 60 h.mg/L (70,73,89), malgré le peu d'études de forte puissance. Le seuil de 30 h.mg/L est considéré comme la limite inférieure de l'intervalle thérapeutique optimale depuis l'étude de Van Gelder en 1999 (67).

Le STP du MPA est particulièrement intéressant chez les patients transplantés rénaux (73,89) :

- Sans CNI ou avec des doses réduites de CNI.
- Avec une bithérapie immunosuppressive.

- A haut risque immunologique.
- Avec une reprise retardée de la fonction rénale.
- Avec une altération de la fonction digestive ou des troubles de l'absorption.
- Avec une altération de la fonction rénale ou hépatique.
- Avec des interactions médicamenteuses potentielles.
- Non compliants.

1.10 MMF et DSA.

Une étude rétrospective chez l'enfant a montré, récemment, que les patients avec des DSA en post-transplantation avaient une dose de MMF plus basse que ceux sans DSA (371 versus 617 mg/mm²/24h, p = 0.035) (90). Il n'était pas mentionné de surveillance des AUC du MPA. Cela est un argument supplémentaire pour dire qu'un sous-dosage en MPA pourrait être néfaste pour la survie du greffon.

1.11 Suivi thérapeutique pharmacologique du MPA en dehors de la transplantation rénale : quelques exemples.

En transplantation hépatique, l'utilisation du MMF permet d'épargner l'utilisation des CNI avec de meilleurs résultats sur la préservation de la fonction rénale. Au cours d'une étude sur 31 transplantés hépatiques, atteints d'une néphrotoxicité des CNI, une amélioration significative de la fonction rénale a été observée après relai par MMF en monothérapie (DFG moyen = 34.9 ± 13.1 mL/min/1.73m² avant relai et DFG moyen 12 mois après le relai = 61.9 ± 22.5 mL/min/1.73m²)(91). Une étude en 2004 a montré que le risque de rejet en transplantation hépatique était lié à la C0. Tredger et al ont observé une C0 inférieure à 1 mg/L chez les 9 adultes avec un rejet. Dans la cohorte, une C0 inférieure à 0,5 mg/L était observée chez 3 enfants avec

un rejet. Le risque relatif de présenter un rejet augmentait de 4.2 et 2.5 pour une CO respectivement à 0,5 mg/L et 1 mg/L ($p=0,003$ et $p=0,002$, respectivement) (92).

Le MMF est utilisé dans le traitement d'induction et d'entretien de la néphropathie lupique (93). Zahr and *al* ont montré, au cours d'une étude rétrospective, que l'activité de la maladie lupique chez les patients traités par MMF, était associée à l'AUC (0-12h) du MPA. Elle a été mesurée chez 26 patients avec des signes d'activité de la maladie et chez 45 patients sans signes. La moyenne des AUC (0-12h) était plus basse dans le groupe avec des signes que celui sans signes d'activité ($26,8 \pm 13,6 \mu\text{g.h/mL}$ versus $46.5 \pm 16.3 \mu\text{g.h/mL}$, $p < 0.0001$). Après analyse multivariée, les auteurs ont montré que l'AUC 0-12h était le seul paramètre associé à l'activité de la maladie (OR = 0,89, IC 95% [0,83-0,96], $p = 0.002$). Une AUC à 35 $\mu\text{g.h/mL}$ a été proposée comme seuil pour éviter les signes d'activité de la maladie lupique (94).

2 PARTIE MANUSCRITE : Etude de corrélation entre l'AUC du MMF et les signes histologiques mis en évidence par les biopsies systématiques à 3 mois ou à 12 mois de la transplantation rénale : une cohorte prospective.

2.1 Introduction

Un des objectifs principaux en transplantation rénale est de maintenir un greffon fonctionnel le plus longtemps possible, tout en améliorant la tolérance des patients aux immunosuppresseurs.

Les protocoles modernes d'immunosuppression, associant le plus souvent du tacrolimus, un antimétabolite (MMF ou mycophénolate sodique) et des corticoïdes, ont permis de diminuer nettement le taux de rejet aigu cellulaire précoce (38,40–42,44) et les rejets infracliniques (25,27,95). Cependant, la néphropathie chronique d'allogreffe, dont l'étiologie est dominée par le rejet médié par les anticorps est la première cause de perte de greffon à long terme, après le décès du patient avec un greffon fonctionnel (6,7).

La question de traiter ou non les rejets infracliniques, en particulier les lésions borderline, n'est pas encore résolue (22,27,31,32). La réalisation précoce de BP chez les patients à haut risque immunologique présente un intérêt évident (21,33). De plus, les BP ont un intérêt pronostique, via l'évaluation des lésions chroniques. Ces signes retrouvés à la BP ont un impact négatif sur la survie du greffon à long terme, indépendamment de la fonction rénale (22,35).

Afin de limiter au maximum le risque de rejet aigu, il semble logique d'optimiser le suivi du traitement immunosuppresseur (70,76,85). La surveillance des taux résiduels des CNI fait partie intégrante du suivi du patient transplanté rénal en pratique clinique (70,71). Le suivi pharmacologique du MMF (73), basé sur la détermination de son AUC « abrégée » en 3 points

(T+20, T+60 et T+180 min après le prélèvement) est également possible mais moins souvent réalisée, probablement en partie pour des raisons logistiques.

Les études sur la corrélation entre l'AUC et la survenue de rejets sur la biopsie rénale, montrent des résultats contradictoires. Le design des 4 principales études (77,83,83) permettait de comparer une « dose fixe » contre une « concentration contrôlée » de MMF. Dans FDCC (77) et OPERA (83), il n'y a pas de différence significative sur la survenue de rejet aigu entre les deux groupes. Après analyse rétrospective dans FDCC (77), il y a une corrélation inversement proportionnelle entre l'AUC à J3 et les signes de rejets sur les biopsies du 1^{er} et du 12^{ème} mois. Dans l'étude Opticept (82) une analyse des 520 patients traités par tacrolimus montrait que le risque de rejet est plus bas, à 12 mois, lorsque les CO du MPA étaient supérieures à 1.6 mg/l (82).

Par contre, dans la cohorte d'APOMYGRE(81), les résultats sont en faveur du groupe « concentration contrôlée » avec moins de rejet à 3 mois par rapport au groupe « dose fixe ». Récemment, Daher Abdi et al ont montré une relation significative entre le suivi longitudinal du MPA et la survenue de rejet aigu (84). Cette équipe a aussi montré que l'exposition au MPA était un facteur davantage prédictif de rejet aigu que l'exposition aux anticalcineurines (85).

À la suite de ces études, l'objectif conseillé d'AUC est compris entre 30 et 60 h.mg/L (67,70,73,89).

Au CHU de Montpellier, la réalisation de BP à M3 et M12 a débuté en 2016 et la surveillance de l'AUC n'était pas réalisée de façon systématique. Nous avons décidé dans un second temps de réaliser une AUC lors de l'hospitalisation de jour dédiée à la réalisation des BP. L'objectif principal de notre étude est d'évaluer de façon prospective la relation entre l'AUC du MMF et les signes histologiques infra-cliniques retrouvés sur les BP de M3 et de M12.

2.2 Matériels et méthodes.

2.2.1 Design de l'étude.

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, monocentrique, réalisée au CHU de Montpellier, chez les patients transplantés rénaux du 29 mai 2018 au 20 juin 2019.

2.2.2 Population d'étude.

Il s'agit de patients âgés de plus de 18 ans, chez qui une BP a été réalisée à 3 mois ou à 12 mois après une première ou une deuxième transplantation rénale. Cette biopsie pouvait être décalée de quelques semaines, selon les circonstances cliniques ou chez les patients recevant un traitement préventif de rejet humoral en post-greffe.

2.2.3 Critères d'inclusion et d'exclusion.

Les patients inclus recevaient un traitement par MMF et n'avaient pas de contre-indications à la biopsie rénale (prise d'un traitement antiagrégant ou anticoagulant sans possibilité d'arrêt pendant 10 jours, trouble constitutionnel ou acquis de l'hémostase). Il devait y avoir au moins un fragment de cortex rénal sur la biopsie réalisée.

Les patients, dont le traitement d'entretien ne comportait pas de MMF ou qui avaient une contre-indication à la biopsie rénale étaient exclus de l'étude.

2.2.4 Transplantation rénale et protocole d'immunosuppression.

Il s'agissait d'une greffe issue d'un donneur vivant ou décédé.

Le traitement d'induction comprenait :

- Des anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires (Thymoglobuline® ou Grafalon®), ou un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'IL2, le basiliximab (Simulect®, 20 mg IV à J0 et J4). Le Grafalon® était administré de J0 à J4 (5 injections de 3 mg/kg). Le traitement par

Thymoglobulines® était administré de façon séquentielle, selon le monitoring journalier des sous-populations lymphocytaires CD3 (nouvelle perfusion si CD3 > 10/mm³), jusqu'à l'obtention de deux taux résiduels efficaces de tacrolimus, soit jusqu'à J10 environ. En cas de risque immunologique élevé (deuxième transplantation, patient immunisé ou porteur de DSA préformés), de donneur à critères élargis et/ou ayant présenté un arrêt cardiaque prolongé ou une insuffisance rénale aigüe avant le prélèvement, le traitement par anticorps polyclonaux était préféré au Simulect®.

- Des corticoïdes (Solumédrol® : 500 mg à J0, 125 mg à J1) puis Solupred® 20 mg à partir de J2.
- Du MMF (Cellcept®) à 1gx2/j, débuté avant la chirurgie.

Le traitement d'entretien comprenait :

- Du tacrolimus, débuté à 0.07 mg/kg/12h, puis adapté à la tacrolémie résiduelle (objectifs : 10 et 12 ng/mL le 1^{er} mois, 8 et 10 ng/mL le 2^{ème} et 3^{ème} mois puis entre 5 et 8 ng/mL à partir du 4^{ème} mois). Le tacrolimus était débuté dès la reprise de la fonction rénale en cas d'induction par anticorps polyclonaux ou à J0 en cas d'induction par Simulect®. Un patient a été traité par Belatacept pour une mauvaise tolérance du tacrolimus.
- Du MMF à dose fixe : 1gx2/j initialement, puis 500 mgx2/j à partir de J30.
- Des corticoïdes : Solupred® 20 mg/j le 1^{er} mois, 15 mg/j le 2^{ème} et 3^{ème} mois, 10 mg/j le 4^{ème} et 5^{ème} mois et 5 mg/j à partir du 6^{ème} mois.

Les patients ayant des DSA historiques ou à J0 recevaient un traitement de désensibilisation par échanges plasmatiques (plasmaphérèses ou immuno-absorptions, 5 à 10 séances), suivis dans certains cas d'une injection de Rituximab®, puis de 4 cures d'immunoglobulines polyvalentes (à 2g/kg), toutes les 3 semaines.

Tous les patients recevaient un traitement prophylactique par cotrimoxazole pendant les 6 premiers mois. Les patients séronégatifs pour le CMV et dont le donneur était positif recevaient un traitement préventif par valganciclovir pendant les 3 premiers mois. La PCR CMV était surveillée une fois par semaine chez ceux positifs pour le CMV et un traitement préemptif par valganciclovir était débuté quand la PCR CMV devenait supérieure à 5000 copies/mL.

2.2.5 Biopsies protocolaires

Les biopsies de greffon étaient réalisées sous contrôle échographique, lors d'une hospitalisation de jour, par le néphrologue ou par le radiologue. Au moins une carotte de tissu rénal était prélevée et incluse en paraffine pour une analyse en microscopie optique. Les colorations utilisées étaient l'Hématine Eosine, la coloration argentique, la coloration de Masson et le PAS. Un second prélèvement, en cas de néphropathie initiale indéterminée, de ratio protéinurie/créatininurie supérieur à 50 mg/mmol ou de néphropathie à risque de récurrence sur le greffon, était réalisé et congelé pour une analyse en immunofluorescence (marquages IgG, IgA, IgM, C3, C1q, chaînes légères lambda et alpha). La mise en évidence de dépôts de C4d était réalisée par immunohistochimie avec un marqueur anti-C4d. Les biopsies rénales ont toutes été lues par la même anatomo-pathologiste. La classification de Banff 2017 (19) a été utilisée pour décrire les lésions histologiques.

2.2.6 Méthode de mesure de l'exposition au MPA : l'AUC

Le jour de la BP, une AUC du MMF était réalisée : les prélèvements étaient réalisés à T20, T60 et T180 min tubes EDTA. La méthode de mesure du MPA était effectuée par le test Dimension® qui mesure le MPA total et lié aux protéines. Il s'agit d'un immunodosage par inhibition turbidimétrique améliorée de particules homogènes (PETINIA®), à l'aide d'un anticorps monoclonal spécifique du MPA.

La détermination de l'AUC par la méthode Bayésienne était réalisée par le logiciel ABIS, mis au point par le Professeur Marquet au CHU de Limoges. Nous avons réparti les patients en 2 groupes en fonction de leur AUC : ceux dont l'AUC était inférieure à 30 mg.h/l et ceux dont l'AUC était supérieure à 30 h.mg/L (73,77,89).

2.2.7 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'existence de lésions histologiques et/ou des rejets infracliniques sur la BP du 3^{ème} ou du 12^{ème} mois. Nous avons pris en compte la représentativité des biopsies, chaque lésion histologique visualisée et les signes histologiques de récurrence de la néphropathie initiale. Nous avons retenu 3 catégories de rejet : le rejet aigu médié par les anticorps, le rejet aigu médié par les lymphocytes T ou la présence de lésions borderline.

2.2.8 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La fonction rénale : créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire par CKD-Epi.
- Le rapport protéinurie/créatininurie.
- L'apparition de DSA *de novo* de classe I et de classe II (recherchés par méthode Luminex Single Antigen®).
- La tolérance digestive : diarrhée, douleurs abdominales ou vomissements.
- La tolérance hématologique : anémie (taux d'hémoglobine < 12 g/dL pour les femmes et 13 g/dL pour les hommes), leucopénie (taux de globules blancs < 4000/mm³), neutropénie (taux de polynucléaires neutrophiles < 2 000/mm³), lymphopénie (taux de lymphocytes < 1 000/mm²) ou thrombopénie (taux de plaquettes < 150 000/mm³)

- Les épisodes d'infection sévère (nécessitant une hospitalisation ou un traitement par voie IV), les infections à CMV et à BK virus.
- La survenue d'une pathologie néoplasique.

Nous avons étudié la tolérance du MMF en analysant les patients en 2 groupes selon leur AUC supérieure ou inférieure à 60 h.mg/L (96).

2.2.9 Analyses statistiques

Les données descriptives sont présentées sous forme de moyenne \pm déviations standards si la variable était continue à distribution normale, de médiane (25e ; 75e) si la variable était continue à distribution non normale et ou en pourcentage si la variable était binomiale.

Pour la comparaison des 2 groupes, nous avons utilisé un test-t, Wilcoxon ou test exact de Fisher selon la distribution de la variable analysée. Afin d'analyser les variables indépendantes associées à une AUC inférieure à 30 mg.h/l, une régression logistique multivariée de type pas à pas a été utilisée prenant en compte les variables avec un $p < 0.2$ en analyse univariée. Pour identifier un profil histologique associé à une AUC inférieure à 30mg.h/L, une analyse hiérarchique ascendante a été réalisée afin de classer les patients en groupes histologiques proches. L'algorithme de hiérarchisation a permis d'identifier 4 groupes. La comparaison des 2 groupes pour la tolérance a été réalisée avec un test du chi-2 ou test exact de Fisher selon la distribution des variables analysées.

Un $p < 0.05$ était considéré comme significatif. Ces analyses ont été réalisées avec les logiciels Stata v14 (Statacorp, Collège Station, USA), et Graphpad Prism v8 (GraphPad Software, San Diego, California USA).

2.3 Résultats

2.3.1 Population et caractéristiques liées à la transplantation

Du 29 mai 2018 au 20 juin 2019, 187 patients transplantés rénaux ont eu une BP au 3^{ème} ou au 12^{ème} mois (**Figure 1**). Au total 76 patients ont été exclus : 28 patients n'étaient pas traités par MMF, 37 patients n'ont pas eu d'AUC, la BP n'a pas été possible dans 9 cas en raison de difficultés anatomiques (éventrations, collections ou anses digestives au niveau du greffon) et 2 BP étaient non contributives. 111 patients ont été inclus dans l'étude, 72 patients ont eu une BP et une AUC au 3^{ème} et 39 au 12^{ème} mois.

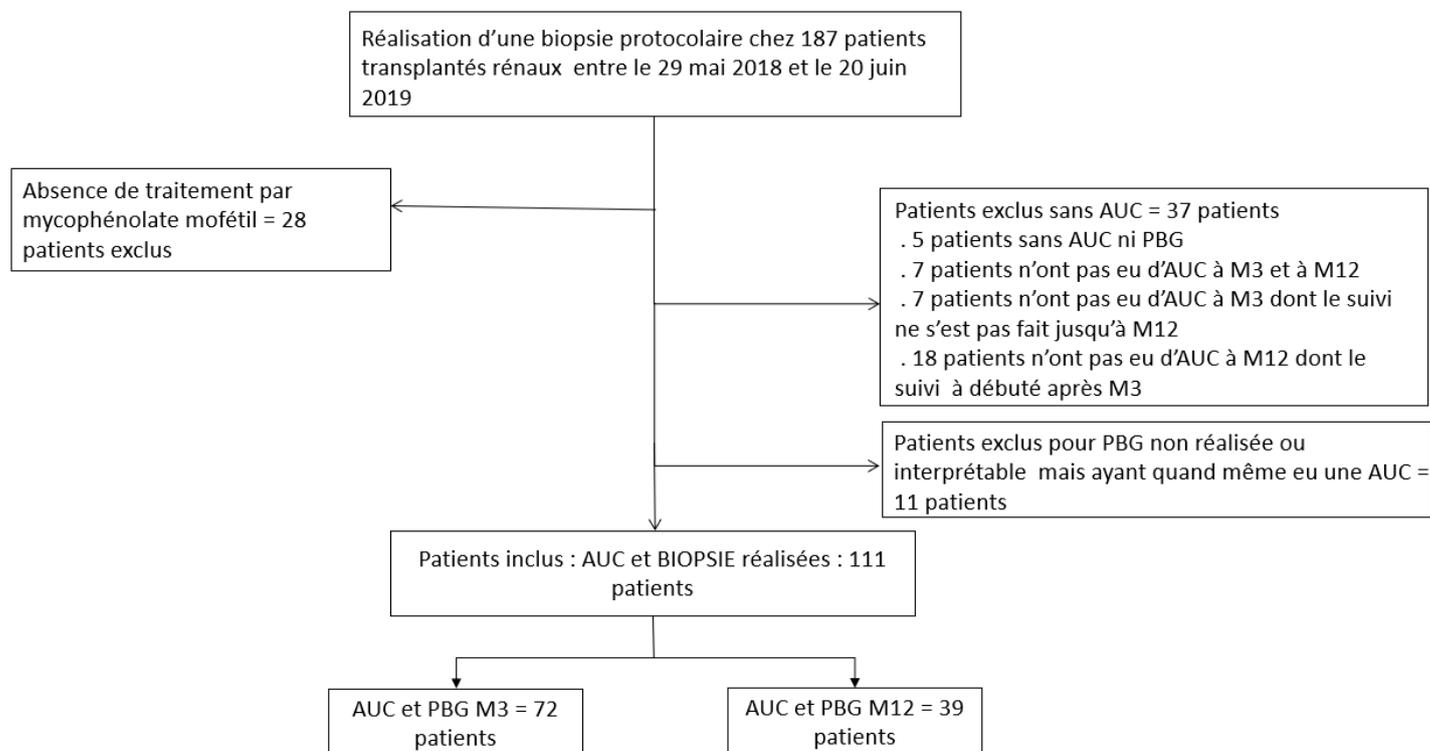


Figure 1 : Flow Chart

Les caractéristiques démographiques des patients sont résumées dans le **Tableau 1**. L'âge moyen des patients était de 52 ± 14 ans et 77 % étaient des hommes. Il s'agissait d'une première transplantation pour 87 % des patients et d'une transplantation préemptive dans 13 % des cas. 14,4 % des patients étaient hyperimmunisés (taux de greffon incompatible (TGI) \geq à 85 %). Enfin, 82 % des patients étaient hypertendus, 8 % diabétiques et 30 % tabagiques actifs au moment de la transplantation.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients

	Total	AUC < 30 h.mg/L	AUC > 30 h.mg/L	p
Nombres de patients (n)	111	47	64	
Âge (années)	52± 14	49 ± 14	55 ± 13	0,013
Sexe Masculin	85(77%)	39(83%)	46(72%)	0,36
IMC (kg/m ²)	24,7 ± 5,2	24,6 ± 4,3	24,8 ± 4,2	0,42
Dialyse				0,56
Pas d'EER	14(13%)	8(17%)	7(10%)	
Hémodialyse	81(74%)	35(75%)	48(75%)	
Dialyse péritonéale	10(10%)	4(8%)	6(10%)	
Les 2	3 (3%)	0	3(5%)	
Durée EER (mois)	45±43	42±38	47±47	0,49
Néphropathie initiale				0,209
Indéterminée	33(30%)	14(30%)	19(30%)	
Diabétique	9(8%)	7(15 %)	2(3%)	
Néphropathie hypertensive	9(8%)	3(6%)	6(9,3%)	
Uropathie malformative	11(10%)	5(11%)	6(9,3%)	
PKRAD	10(9%)	4(8,5%)	6(9,3%)	
MAT	2(1,8%)	2(4%)	0	
NTIC	1(0,9 %)	0	1(1,6%)	
Autres néphropathies glomérulaires	36(32,3%)	12(25,5%)	24(37,5%)	
Antécédents				
Diabète	21(8%)	11(23%)	10(16%)	0,3
HTA	92 (82%)	40 (85%)	52(81%)	0,59
Dyslipidémie	52 (47%)	21 (45%)	31(48%)	0,69
Pathologie hépatique	13(12%)	10 (21%)	3(5%)	0,007
Tabac	31 (30%)	20 (42%)	11(17%)	0,003
Antécédent de transplantation				
Non	96(87%)	41(87%)	55(86%)	0,82
Oui	15(13%)	6(13%)	9(14%)	
Transfusions				
Non	69(62%)	31(66%)	38(64%)	0,48
Oui	42(38%)	16(34%)	26(36%)	
TGI				
TGI (en %)	23,5±34	20,18±31,15	28,05±37,5	0,27
< 85 %	95(86%)	38(81%)	57(89%)	0,345
> 85 %	16(14%)	9(19%)	7(11%)	

IMC=Indice de masse corporelle, PKAD=Polykystose Autosomique Dominante

MAT=Microangiopathie thrombotique, NTIC=Néphropathie Tubulo-Interstitielle Chronique

EER=Epuration extra-rénale, HTA = Hypertension artérielle

TGI=Taux de Greffons Incompatibles

Les caractéristiques liées à la transplantation sont résumées dans le **Tableau 2**. Les greffons provenaient essentiellement de donneurs décédés (86 %) et la moitié (51 %) à « critères élargis ». 23 % des patients ont été greffés avec un DSA (à J0 ou historique) et 14 % des patients ont reçu un traitement de désensibilisation. Le traitement d'induction comportait des anticorps polyclonaux chez 75 % des patients et du Basiliximab chez 25% des patients. 8% patients ont eu une reprise retardée de la fonction rénale (absence d'amélioration de la fonction rénale nécessitant au moins une séance d'hémodialyse dans les 7 premiers jours).

Tableau 2 : Caractéristiques liées à la transplantation

	Total	AUC < 30 h.mg/L	AUC > 30 h.mg/L	p
Nombre de donneurs (n)	111	47	64	
Âge du donneur (années)	52±18	45,46±17,62	56,31±16,56	0,006
Donneurs décédés	96(86%)	40(85%)	56(87,5%)	0,71
Donneurs à critères élargis	57(51%)	11(28%)	46(82%)	0,004
Cause de décès				
Traumatique	35(36%)	10(25%)	25(45%)	0,079
Arrêt cardio-respiratoire	19(20%)	17(42%)	2(4%)	< 0,0001
Vasculaire	38(39%)	12(30%)	26(46%)	0,105
Autres	4(4%)	1(2%)	3(5%)	0,904
Statuts CMV				0,403
D+/R-	18(16%)	5(11%)	13(20%)	
D-/R+	34 (3%1)	13(28%)	21(33%)	
D+/R+	39(35%)	19(40%)	20(31%)	
D-/R-	20(18%)	10(21%)	10(16%)	
Incompatibilité HLA				0,37
HLA classe I et II	4,54±1,6	4,49±1,7	4,5±1,6	
HLA classe I	2,6±1	2,6±1,8	2,6±0,9	
HLA classe II	1,8±1,1	1,8±1,1	1,9±1,18	
DSA préexistants				0,27
DSA Classe I et II	25(23%)	13(28%)	12(19%)	
DSA Classe I	9(8%)	4(8,5%)	5(7,8%)	
DSA Classe II	18(16%)	9(19%)	9(14%)	
Traitements immunosupresseurs				0,22
Protocole de désensibilisation	16(14%)	9(19%)	7(11%)	
Traitement d'induction				
Grafalon® et Thymoglobuline®	83(75%)	38(81%)	45(70%)	0,24
Doses d'ATG (n ampoules)	13,5±5,2	13,29±2,75	13,8±3,5	0,5
Simulect®	28(25%)	9(19%)	19(30%)	0,24
Délai d'introduction du tacrolimus (j)	0.69 ± 2.1	0,4±1,5	0,8±2,5	0,56
Ischémie Froide (en minutes)	837±431	836,06±451,33	838,16±419,81	0,49
Complications chirurgicales	22(19%)	9(19%)	13(20%)	0,88
Reprise retardée de fonction rénale	9(8%)	5(11%)	4(6,2%)	0,403

D=Donneur, R=Receveur, IRA=Insuffisance Rénale Aiguë, CMV=Cytomégalovirus

HLA=Human Leukocyte Antigen, DSA=Donor-Specific Antibodies

ATG=Antithymocyte Globulins

2.3.2 Facteurs de risque associés à une AUC inférieure à 30 h.mg/L

L'AUC moyenne était de $35,38 \pm 17,11$ h.mg/L. Parmi les 111 patients, 64 (57.7%) avaient une AUC > 30 h.mg/L et 47 (42.3%) une AUC < 30 h.mg/L. L'AUC était comprise entre 30 et 60 h.mg/L chez 55 (49,6%) des patients et > 60 h.mg/L chez 9 (8,1 %) d'entre eux (**Figure 3**).

En analyse univariée, les patients dont l'AUC < 30 h.mg/L étaient significativement plus jeunes (49 ± 14 contre 55 ± 13 ans respectivement, $p=0.013$), avaient plus d'antécédents de pathologie hépatique (21% et 5% respectivement, $p=0.007$) et étaient plus tabagiques que les patients dont l'AUC était > 30 h.mg/L (42% et 17% respectivement, $p=0.003$) (**Tableau 1**). Parmi les patients avec des antécédents de pathologies hépatiques, 9 avaient un antécédent d'hépatite virale guérie, un était atteint d'une hépatite auto-immune et 3 patients étaient porteurs d'une hépatopathie chronique non spécifique.

En analyse multivariée, un antécédent de pathologie hépatique était significativement associé à une AUC < 30 h.mg/L (OR=10,2; IC95% [1,52-68], $p=0,017$). Le tabagisme actif était également significativement associé à une AUC < 30 h.mg/L (OR = 3 ; IC95% [1,06-9,01], $p=0,039$). Le facteur significativement associé à une AUC > 30 h.mg/L était l'âge plus élevé du donneur (OR=0.96 IC95% [0,93-0,99] $p=0,004$) (**Figure 1**).

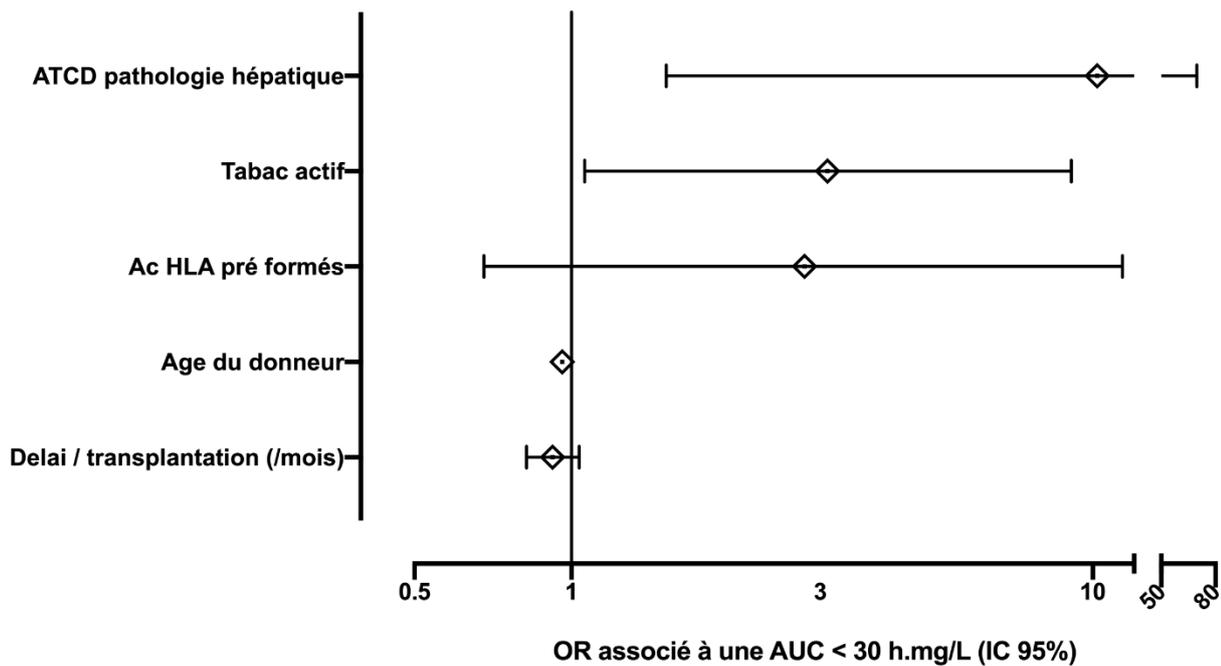


Figure 1 : Facteurs associés à une AUC inférieure à 30 h.mg/L

2.3.3 AUC et lésions histologiques à M3

Parmi les 111 patients, 72 patients ont eu une AUC et une BP au 3^{ème} mois. Le traitement d'entretien des patients comprenait du tacrolimus à libération immédiate ou prolongée, du MMF (1g/j) et des corticoïdes (15mg/j). Un patient était traité par Bélatacept et recevait 2g/j de MMF et 1 patient recevait 500 mg/jour devant une mauvaise tolérance.

Le délai moyen entre la transplantation et la réalisation de l'AUC était de 106±20 jours. L'AUC moyenne était de 34,05±18,05 h.mg/L (**Figure 2**). 50 % des patients avaient une AUC inférieure à 30 mg.h/L, 43 % entre 30 et 60 h.mg/L et 7 %, une AUC > à 60 mg.h/L. Enfin, 5 (6,9%) patients avaient une AUC (0-6h) < 20 mg.h/L (dont 4, pour qui le MMF était fractionné ou baissé pour mauvaise tolérance digestive ou hématologique).

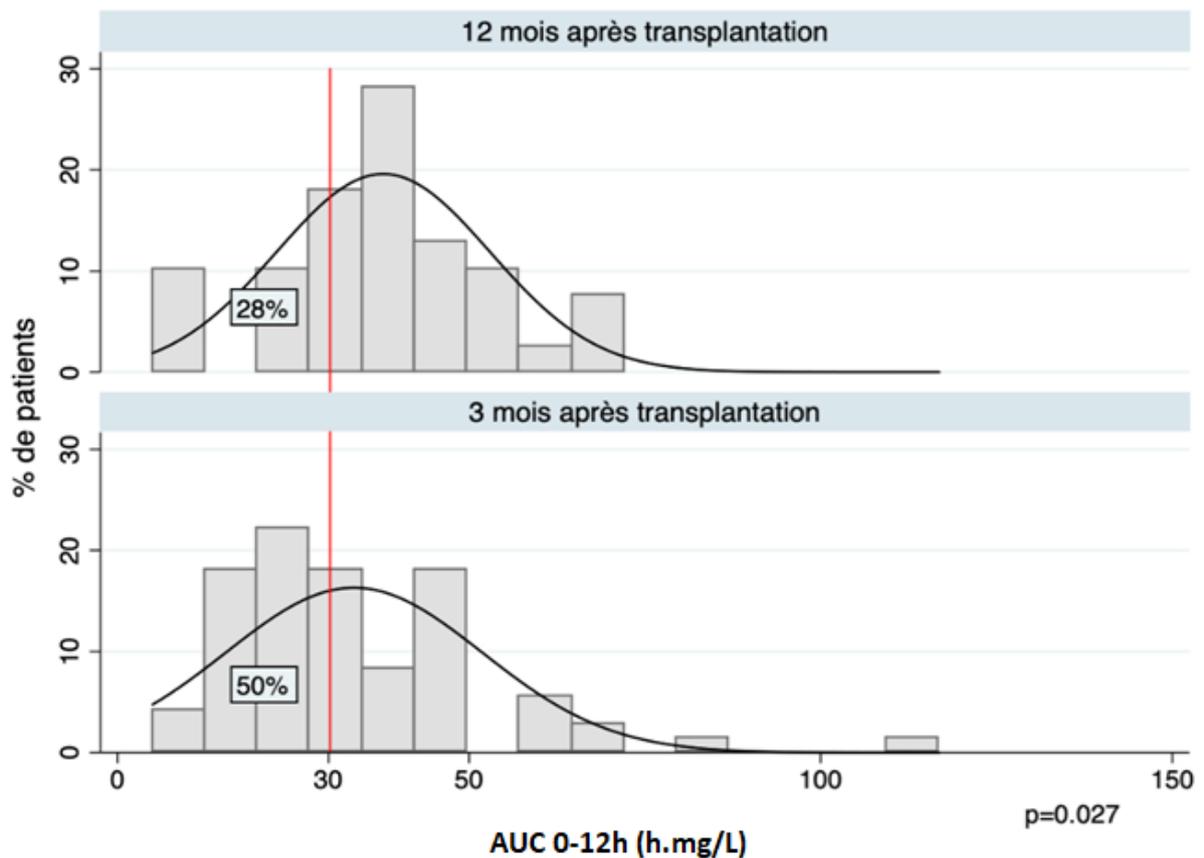


Figure 2 : AUC 0-12h (h.mg/L). AUC < 30h.mg/L chez 50 % des patients à M3 et 28 % à M12

Huit (11%) BP montrait un rejet infraclinique (**Tableau 3**) :

- Trois (4,1%) rejets aigus cellulaires (1 de grade IA et 2 de grade IB), tous traités par corticoïdes (Solumedrol® 500 mg/j pendant 3 jours). Deux patients avaient une AUC < 30 h.mg/L.
- Cinq (6,9%) lésions borderline (4 : i1t2 et 1 : i0t1). Deux patients ont été traités par corticoïdes (Solumedrol® 500 mg/j pendant 3 jours), ils avaient tous les deux des lésions de tubulites classées t2. Quatre patients sur 5 avaient une AUC < 30 h.mg/L dont une, < 15 h.mg/L. Aucun de ces patients n'avaient altéré sa fonction rénale. Un patient a eu un rejet cellulaire clinique après le diagnostic de lésions borderline au 3^{ème} mois. La posologie de MMF a été adaptée pour 2 patients sur 5.

Trois BP montraient marquage isolé du C4d au niveau des capillaires péri-tubulaires inférieur à 10 % et 2 patients sur les 3 avaient une AUC < 30 h.mg/L.

Des lésions de FIAT légère à modérée étaient retrouvées chez 38,9 % des patients dans le groupe AUC < 30 h.mg/L, contre 41,7 %, dans le groupe AUC > à 30 h.mg/L. Il y avait 25% d'inflammation dans les zones de fibrose dans le groupe AUC < 30 h.mg/L, contre 19,4%, dans le groupe AUC > 30 h.mg/L.

Concernant les lésions vasculaires chroniques, une hyalinose artériolaire (ah) et un épaississement fibreux intimal (cv) étaient présents, respectivement, sur 30 % et 36,5 % des BP dans le groupe < 30 h.mg/L, et sur 36 % et 67 % des BP dans le groupe AUC > 30 h.mg/L.

Tableau 3 : Résultats anatomopathologiques à M3

	Total	AUC < 30 h.mg/L	AUC > 30 h.mg/L
Biopsies (n)	72	36	36
Inadéquates	12(16%)	7(19,4%)	5(13,9%)
Limites	5(6,8%)	3(8,3%)	2(5,5%)
Rejets infracliniques	8(11%)	6(16,7%)	2(5,5%)
Lésions borderline	5(6,9%)	4(11,1%)	1(2,8%)
i0t1	1	1(2,8%)	0
i1t2	4	3(8,3%)	1(2,8%)
Rejets aigus cellulaires	3(4,1%)	2(5,6%)	1(2,8%)
IA	1	1(2,8%)	0
IB	2	1(2,8%)	1(2,8%)
Marquage C4d isolé	3	2(5,5%)	1(2,8%)
Lésions histologiques chroniques			
FIAT			
Absente	43(59%)	22(61,1%)	21(58,3%)
Légère	28(39%)	14(38,9%)	14(38,9%)
Modérée	1(2%)	0	1(2,8%)
Sévère	0	0	0
i-IFTA			
Absente	13(18%)	5(14%)	8(22,2%)
Légère	10(14%)	6(16,7%)	4(11,1%)
Modérée	5(7%)	2(5,5%)	3(8,3%)
Sévère	1(1%)	1(2,8%)	0
Lésions vasculaires chroniques			
Hyalinose artériolaire			
Absente	48(66%)	25(70%)	23(64%)
Légère	22(31%)	11(30%)	11(30%)
Modérée	2(3%)	0	2(6%)
Sévère	0	0	0
Biopsies avec vaisseaux de moyen calibre	66(91,7%)	33 (91,7%)	33 (91,7%)
Epaissement fibreux intimal			
Absent	32(48%)	21(63,5%)	11(33%)
Léger	24(36%)	8(24,5%)	16(49%)
Modéré	9(14%)	3(9%)	6(18%)
Sévère	1(2%)	1(3%)	0
Suspicion de récurrence de la NI	0	0	0

FIAT: Fibrose interstitielle et Atrophie Tubulaire

i-IFTA : Inflammation dans les zones de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire.

NI: néphropathie initiale

2.3.4 AUC et données biologiques à M3 (Tableau 4)

La créatininémie moyenne était de 129 ± 41 $\mu\text{mol/l}$, le DFG moyen de 59 ± 22 mL/min et le ratio protéinurie/créatininurie moyen était de 33 ± 28 mg/mmol.

La survenue de DSA *de novo* a été recensée chez 5 (6,9 %) patients au 3^{ème} mois (3 avec des DSA de classe II, 1 avec un DSA de classe I et un patient avec des DSA de classe I et II). Il ne s'agissait pas de patients hyperimmunisés. Un de ces patients a été transfusé après la greffe. Parmi ces 5 patients, 3 avaient une AUC < 30 mg.h/L. Un des patients du groupe AUC > 30 h.mg/L avec un DSA, avait un marquage isolé du C4d sur la BP de M3 et a été traité par 3 cures d'IgIV. Les 4 autres patients n'avaient pas de rejet à la BP de M3.

Tableau 4 : Données biologiques des patients à M3

	Total	AUC < 30 h.mg/L	AUC > 30 h.mg/L
n	72	36	36
Créatininémie ($\mu\text{mol/l}$)	129 ± 41	120 ± 24	138 ± 36
DFG selon CKD-Epi (mL/min/1,73m ²)	59 ± 22	63 ± 18	55 ± 19
Ratio protéinurie/créatininurie (mg/mmol)	33 ± 28	39 ± 24	28 ± 20
Albuminémie (g/L)	$43,5\pm 3$	$43,6\pm 2,9$	$43,4\pm 2,7$
Tacrolémies résiduelles moyennes (ng/mL)	$9,51\pm 3,98$	$9,8\pm 2,4$	$9,4\pm 2,2$
DSA de novo	5 (6,9 %)	3 (8,3 %)	2 (5,5 %)
Classe I	3	1	2
Classe II	1	1	0
Classe I et II	1	1	0

DFG=Débit de Filtration Glomérulaire

CKD-Epi =Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

Concernant le suivi de ces patients avant le 12^{ème} mois, il n'y a pas eu de décès, mais 2 pertes de greffon, une liée à la récurrence de néphropathie initiale (glomérulonéphrite membrano-proliférative) et une dans les suites d'un rejet aigu cellulaire clinique cortico et thymo-résistant associé à une néphropathie à BK virus au 9^{ème} mois. A la fin de notre suivi, 63 patients n'étaient pas encore arrivés au 12^{ème} mois de greffe.

2.3.5 AUC et lésions histologiques à M12

Parmi les 111 patients, 39 patients ont eu une BP et une AUC à M12. Tous les patients étaient traités par tacrolimus, MMF et corticoïdes (5mg/j). La dose de MMF était de 500mgx2/j chez 37 (95 %) patients. Un patient recevait 2g par jour (patient sous Bélatacept, même dose maintenue depuis la greffe) et un patient 250 mg x 2/jour en raison d'une mauvaise tolérance digestive.

Le délai moyen entre la transplantation et la réalisation de l'AUC était de 376±28 jours. L'AUC moyenne était de 37,8±15,2 h.mg/L. 28 % de patients avaient une AUC < 30 h.mg/L (**Figure 2**), 61,8 % une AUC entre 30 et 60 h.mg/L et 10,2 % avaient une AUC > 60 h.mg/L. Selon le site ABIS, la moitié des patients avaient une posologie adéquate de MMF pour un objectif d'AUC à 45 h.mg/L. Il existait une différence significative entre le pourcentage de patients ayant une AUC ≤ 30 h.mg/L à M3 (50%) et à M12 (28%) (p=0,027).

Sept (18 %) des PB montraient un rejet infraclinique (**Tableau 5**) :

- Deux rejets aigus cellulaires (un IA et un IB). Les 2 patients ont été traités par Solumedrol® 500 mg/j pendant 3 jours. Un patient avait une AUC > 30 h.mg/L et un, une AUC < 30 h.mg/L.
- Cinq lésions borderline (quatre rejets : i1t2 et un rejet : i0t1). Les 5 patients avaient une AUC > 30 h.mg/L. Ils n'ont pas reçu de traitement par corticoïdes.

Deux BP montraient un marquage isolé du C4d au niveau des capillaires péri-tubulaires (dont une greffe ABO-incompatible). L'AUC était > 30 h.mg/L chez ces 2 patients. Enfin, un marquage C4d associé à un rejet cellulaire a été retrouvé chez une patiente, dont l'AUC était à 36 h.mg/L.

Des lésions de FIAT étaient retrouvées chez 63 % des patients, dont l'AUC était < 30 h.mg/L et 67 %, dont l'AUC était > 30 h.mg/L. Il y avait 64% d'inflammation dans les zones de fibrose dans le groupe AUC < 30 h.mg/L , contre 59% dans le groupe AUC > 30 h.mg/L.

Des lésions vasculaires chroniques étaient retrouvées dans 70% des cas dans les 2 groupes.

Enfin, 4 (11%) BP (chez des patients dont la néphropathie initiale était indéterminée) montraient une probable récurrence de la néphropathie initiale : une glomérulonéphrite extra-membraneuse et 3 récurrences histologiques de néphropathie à IgA (marquage isolé d'IgA et/ou de C3 au niveau du mésangium en immunofluorescence).

Tableau 5 : Résultats anatomopathologiques M12

	Total	AUC < 30 h.mg/L	AUC > 30 h.mg/L
Biopsies (n)	38	11	27
Inadéquates	7(18%)	1(9%)	6(22%)
Limites	3(8%)	0	3(11%)
Rejets infracliniques	7(18%)	1(9%)	6(22%)
Lésions borderline	5(13%)	0	5(18%)
i0t1	1	0	1
i1t2	4	0	4
Rejets aigus cellulaires	2(5%)	1(9%)	1(3,7%)
IA	1	0	1
IB	1	1	0
Marquage C4d isolé	2(5%)	0	2(7,4%)
Lésions histologiques chroniques			
FIAT			
Absente	13(34%)	4(37%)	9(33%)
Légère	22(58%)	7(63%)	15(56%)
Modérée	3(8%)	0	3(11%)
Sévère	1(2%)	0	1(4%)
i-IFTA			
Absente	2(5%)	0	2(7,4%)
Légère	15(40%)	5(46%)	10(37%)
Modérée	8(21%)	2(18%)	6(22%)
Sévère	1(2%)	0	1(3%)
Lésions vasculaires chroniques			
Hyalinose artériolaire			
Absente	16(44%)	5(46%)	11(44%)
Légère	21(51%)	5(46%)	16(53%)
Modérée	2(4%)	1(9%)	1(3,7%)
Sévère	0	0	0
Biopsies avec vaisseaux de moyen calibre	35(92%)	11(100%)	24(89%)
Epaississement fibreux intimal			
Absent	10(26%)	3(27%)	7(29%)
Léger	13(34%)	5(46%)	8(33%)
Modéré	9(23%)	3(27%)	6(25%)
Sévère	3(8%)	0	3(12%)
Suspicion de récurrence de la NI	4(11%)	2(15%)	2(25%)

FIAT: Fibrose interstitielle et Atrophie Tubulaire

i-IFTA : Inflammation dans les zones de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire.

NI: néphropathie initiale

2.3.6 AUC et données biologiques à M12 (Tableau 6)

La créatininémie moyenne était de 122 ± 46 $\mu\text{mol/L}$, le DFG moyen selon CKD-Epi de 60 ± 20 mL/min/ $1,73\text{m}^2$ et le ratio protéinurie/créatininurie de 48 ± 109 mg/mmol.

Des DSA *de novo* de classe II ont été mis en évidence chez trois (6,6%) patients : deux (6,2%) de ces 3 patients avaient présenté un rejet infra-clinique (rejet aigu cellulaire de grade IB) à M3 traité par Solumédrol®.

Tableau 6 : Données biologiques des patients à M12

	Total	AUC < 30 h.mg/L	AUC > 30 h.mg/L
n	45	13	32
Créatininémie ($\mu\text{mol/l}$)	122 ± 46	114 ± 22	125 ± 52
DFG selon CKD-Epi (mL/min/ $1,73\text{m}^2$)	60 ± 20	68 ± 19	57 ± 21
Ratio protéinurie/créatininurie (mg/mmol)	48 ± 109	15 ± 12	62 ± 128
Albuminémie (g/L)	44 ± 3	44 ± 3	44 ± 3
Tacrolémie résiduelle moyenne (en ng/mL)	$9\pm 0,9$	$8,9\pm 1,1$	$8,8\pm 2,6$
DSA de novo	3(6,6%)	1(7,7%)	2(6,2%)
Classe I	0	0	0
Classe II	3	1	2
Classe I et II	0	0	0

DFG=Débit de Filtration Glomérulaire

CKD-Epi=Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

2.3.7 AUC et lésions histologiques à M3 et M12

L'AUC moyenne chez les 111 patients était de $35,38\pm 17,11$ h.mg/L. 42,3% des patients avaient une AUC < 30h.mg/L, 49,6%, une AUC entre 30 et 60 h.mg/L et 8,1 %, une AUC > 60 h.mg/L (**Figure 3**).

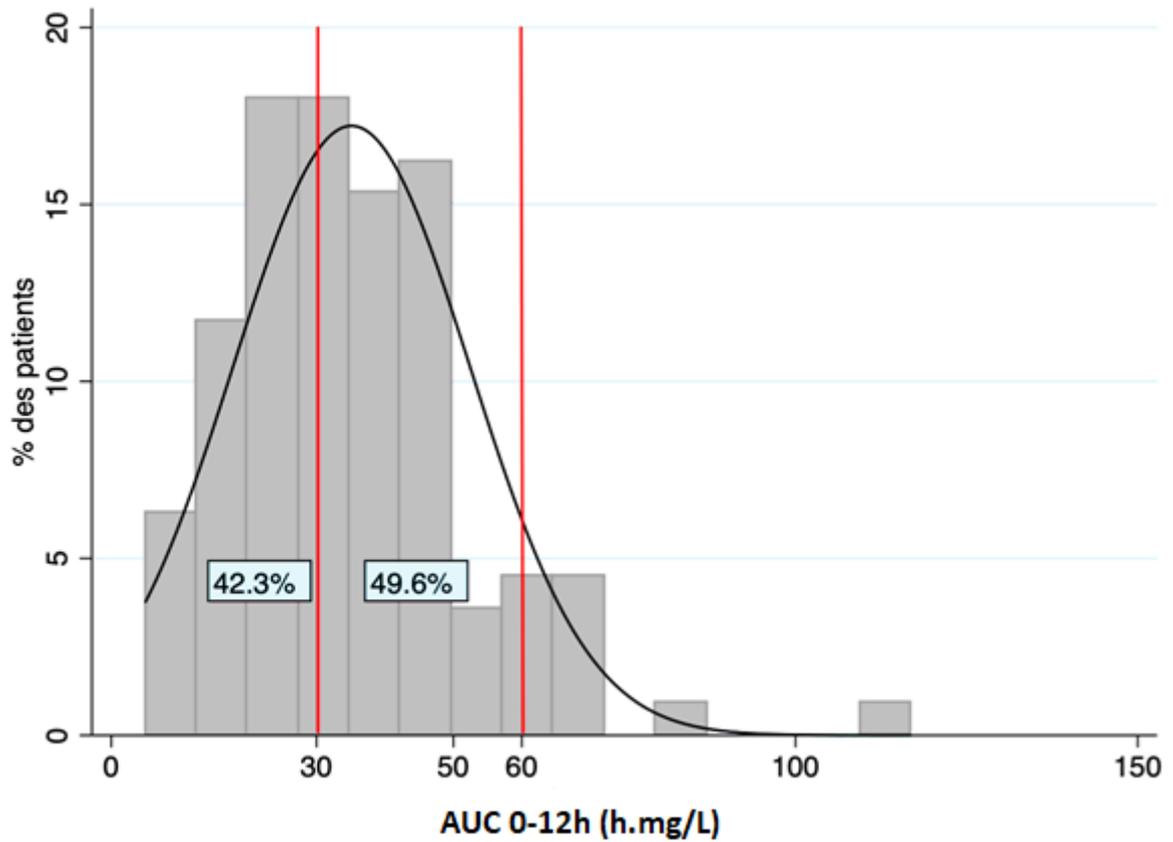


Figure 3 : AUC 0-12h (h.mg/L) chez les patients à M3 et M12.

Après analyse des patients à M3 et M12, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre les résultats de l'AUC et les signes histologiques (rejets infracliniques, signes de chronicité ou récurrence de la néphropathie initiale) à la BP, dans notre cohorte.

Nous avons, ensuite, étudié différents profils histologiques : une analyse hiérarchique ascendante a été réalisée afin de classer les patients en groupes histologiques proches (**Figure 4**). L'algorithme de hiérarchisation a permis d'identifier 4 groupes de patients dont 2 particulièrement distincts et représentatifs, le groupe 1 (G1) comportant 10 patients et le groupe 4 (G4) comportant 98 patients.

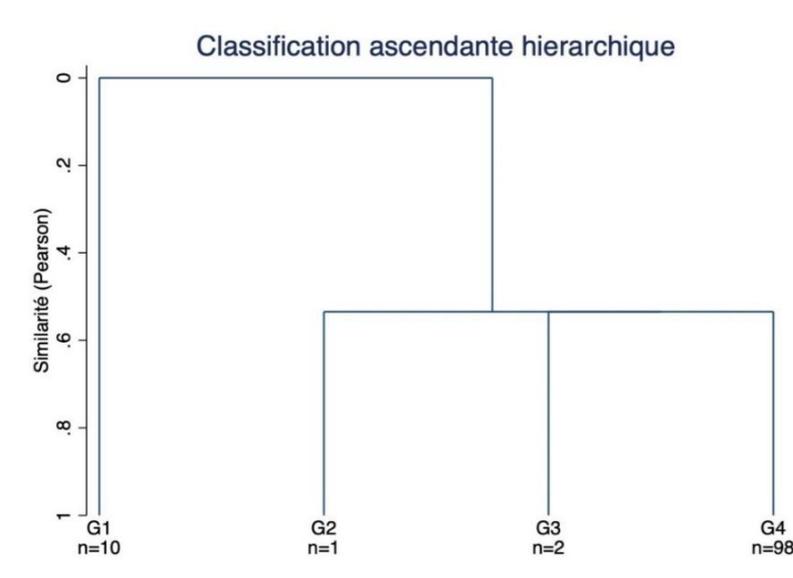


Figure 4 : Classification ascendante hiérarchique en groupes histologiques proches

Le groupe 1 était composé exclusivement de patients avec des BP normales, sans anomalies histologiques et dont les AUC sont toutes supérieures à 30 h.mg/L. Le groupe 4 comprenait 98 patients dont la plupart présentent des lésions histologiques chroniques (FIAT ou lésions vasculaires chroniques) (**Tableau 7**). Or, dans ce groupe, 47(48%) des patients avaient une AUC < 30 h.mg/l. L'AUC moyenne était inférieure dans le groupe 4 par rapport au groupe 1 ($p=0,003$) (**Figure 5**). Bien que nous n'ayons pas trouvé de corrélation significative entre l'AUC du MMF et les signes histologiques à la BP, cette analyse suggère qu'il pourrait y avoir une association entre une AUC < 30 h.mg/L et le développement de lésions histologiques chroniques sur les BP la première année.

Tableau 7 : Comparaison du groupe 1 et du groupe 4.

	G1 (n=10)	G4 (n=98)	p
AUC<30mg.h/l	0	47	0.005
g>0	0	5	1
cpt>0	0	3	1
v>0	0	10	0.59
t>0	0	15	0.35
ti>0	0	19	0.20
i>0	0	18	0.21
ah>0	0	47	0.005
cg>0	0	0	.
cv>0	0	69	<0.001
ct>0	0	45	0.005
ci>0	0	54	0.001
i-IFTA>0	0	41	0.012
mm>0	0	2	1
C4d>0	0	5	1

g=glomérulite ; cpt=capillarite périrubulaire ; v=artérite intinale
t=tubulite ; ti=inflammation totale ; i= infiltrat inflammatoire
ah= hyalinose artériolaire ; cg=glomérulite chronique
cv=épaississement fibreux intimal ; ct=atrophie tubulaire
ci=fibrose interstitielle ; mm= hyperplasie mésangiale
i-IFTA=inflammation dans les zones de fibrose

Par contre, même si le groupe 4 comporte plus de lésions histologiques aiguës (glomérulite, capillarite périrubulaire, vascularite, tubulite, inflammation en dehors des zones de fibrose) et de marquage C4d, il n'y avait pas de différence significative par rapport au groupe 1.

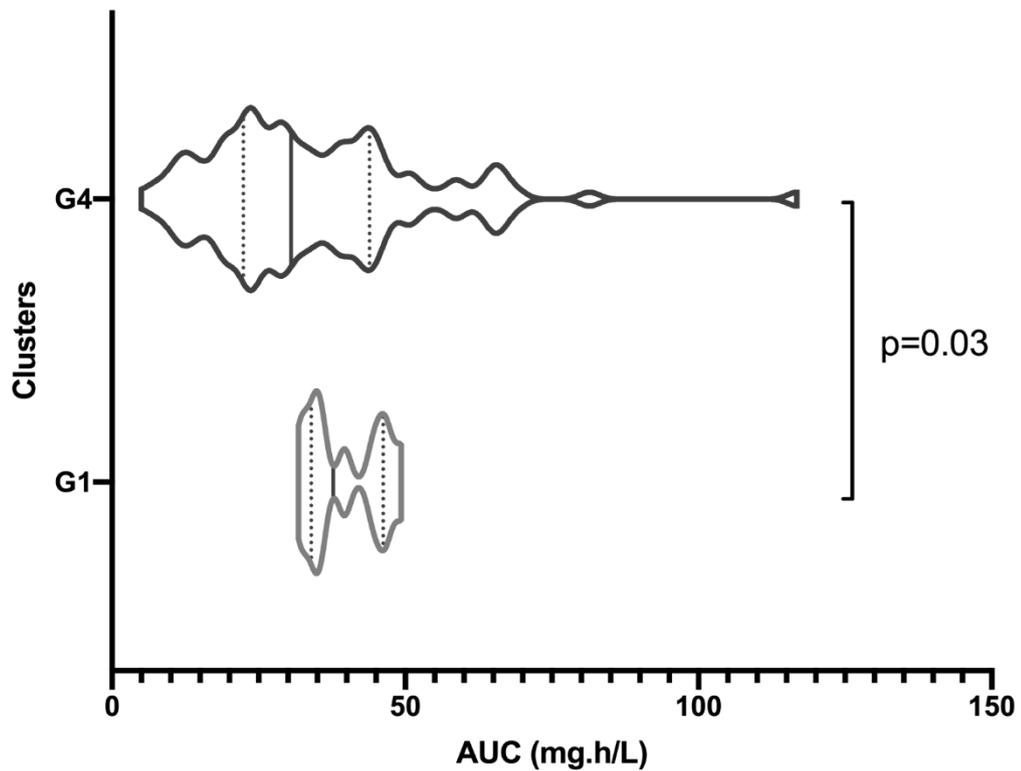


Figure 5 : AUC (h.mg/L) en fonction des groupes G1 et G4 : AUC plus basse dans le groupe 4

Enfin, il n'y a eu aucun diagnostic histologique de rejet humoral aigu ou chronique, ni de rejet cellulaire chronique ou de néphropathie à BK virus sur les 111 BP.

2.3.8 AUC et données biologiques à M3 et M12 (Tableau 8)

En analyse univariée, la créatininémie était plus élevée dans le groupe AUC > 30 h.mg/L (respectivement, $133 \pm 51 \mu\text{mol/L}$ versus 118 ± 30 , $p=0,038$), mais le DFG moyen bien que plus bas dans ce groupe ($58 \pm 28 \text{ ml/min}$ versus $65 \pm 20 \text{ ml/min}$) n'était pas statistiquement différent entre les 2 groupes. Les tacrolémies résiduelles moyennes étaient plus élevées dans le groupe AUC < 30 h.mg/L ($9,1 \pm 1,2$ versus $8,7 \pm 1,2 \text{ ng/mL}$, $p= 0,04$).

En multivariée, il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes sur la fonction rénale. La présence d'une moins bonne fonction rénale dans le groupe AUC < 30 h.mg/L en analyse

univariée peut être due au fait que l'âge des receveurs et des donneurs étaient plus élevés et qu'il y avait davantage de donneurs à critères élargis dans ce groupe.

Tableau 8 : Données biologiques des patients à M3 et M12

	Total	AUC < 30 h.mg/L	AUC > 30 h.mg/L	p
n	111	47	64	
Créatininémie (μmol/l)	126±44	118±30	133±51	0,038
DFG selon CKD-Epi (mL/min/1,73m ²)	61±25	65±20	58±28	0,07
Ratio protéinurie/créatininurie (mg/mmol)	39±73	34±28	44±93	0,037
Albuminémie (g/L)	43±3	44±3	44±3	0,35
Tacrolémie résiduelle moyenne (en ng/mL)	8,9±1,3	9,1±1,2	8,7±1,2	0,04
DSA de novo	8 (7,2%)	4 (8,5%)	4 (6,2%)	0,649
Classe I	3	1	2	
Classe II	4	2	2	
Classe I et II	1	1	0	

DFG=Débit de Filtration Glomérulaire ; CKD-Epi=Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration

2.3.9 Tolérance du MMF

Afin d'étudier la tolérance clinique et hématologique du MMF, nous avons divisé les patients en 2 groupes : un, dont l'AUC était > 60 h.mg/L (10 patients) et un, dont l'AUC était < 60 h.mg/L (101 patients).

Après analyse des données à M3 et à M12, les patients dont l'AUC était > 60 h.mg/L avaient significativement plus de troubles digestifs (p=0,036) et plus d'anémie (p=0,033) que ceux dont l'AUC était < 60 h.mg/L (**Tableau 9**). Les patients sous érythropoïétine présentaient tous une anémie.

Il n'y a pas eu de différence significative entre les deux groupes en termes d'infections.

Un patient a présenté une complication néoplasique (carcinome à cellules claires du rein natif) avant le 12^{ème} mois.

Tableau 9 : Effets secondaires à M3 et M12 en fonction de l'AUC

	AUC < 60	AUC > 60	p
n	n = 101	n = 10	
Troubles digestifs	17 (16.8%)	5 (50%)	0,036
Troubles hématologiques			
Leucopénie	29 (28.7%)	3(30%)	ns
Neutropénie	18 (17.8%)	2(20%)	ns
Lymphopénie	53 (52.7%)	7(70%)	ns
Anémie	14(13.8%)	5(50%)	0,033
Thrombopénie	10 (9.9%)	1(10%)	ns
Infections			
Sévères	12 (11.9%)	2(20%)	ns
Non sévères	28 (27.7%)	3(30%)	ns
Infections à CMV	15 (14.9%)	4 (40%)	ns
Infections à BK virus	8 (7.9%)	0	ns
Complication néoplasique	0	1(10%)	ns

2.4 Discussion

Nous avons mené une étude monocentrique prospective afin d'étudier la corrélation entre l'AUC du MMF et les lésions histologiques dépistées sur des BP durant la première année post-transplantation rénale chez des patients traités par MMF (dose fixe) et tacrolimus.

Dans notre cohorte de patients, l'AUC moyenne était de $35,38 \pm 17,11$ h.mg/L et la moitié des patients avait une AUC dans l'intervalle recommandé (70,73,89). Les caractéristiques de la pharmacocinétique et la grande variabilité intra-individuelle du MPA ne permettent pas d'utiliser un taux unique (résiduel ou après la prise de MMF) pertinent pour surveiller l'efficacité du traitement. L'AUC a la meilleure corrélation avec l'efficacité du MMF pour la prévention du rejet aigu (73). Quelques études ont montré qu'il y avait une association entre l'AUC et le risque de

survenue de rejet aigu cellulaire dans la première année post-transplantation (67,81,84), mais d'autres n'ont pas retrouvé une telle association (77,82,83). Récemment Daher Abdi et *al* ont montré, à travers la cohorte de patients d'APOMYGRE (traités par ciclosporine) et une cohorte de patients transplantés rénaux au CHU de Limoges (traités par tacrolimus) que l'augmentation de l'AUC de 1 h.mg/L était associée à une diminution de 4 % d'avoir un évènement tel que rejet aigu, perte de greffon ou décès (85). Ils ont aussi montré que le suivi longitudinal du MPA, à l'aide de modèles biostatistiques, était lié à la survenue de rejet (84). La mesure de l'AUC n'est pas réalisée en routine dans tous les centres de transplantation, bien qu'une conférence de consensus, publiée en 2010, la recommande particulièrement dans certaines situations (patients à haut risque immunologique, stratégies de minimisation ou d'arrêt des CNI, protocoles sans corticoïdes par exemple) (73).

A M12, 60 % des patients avaient une AUC entre 30 et 60 h.mg/L et 28 %, une AUC < 30 h.mg/L. Les résultats des patients avec une AUC < 30 h.mg/L sont similaires à ceux recueillis par Saint-Marcoux (76). De 2005 à 2010, en analysant les résultats du site ABIS, il a montré qu'entre 6 mois et 1 an post-transplantation, 28 % des patients traités par MMF 1g et tacrolimus avaient une AUC < 30 h.mg/L. Par contre, dans cette analyse, les patients étaient davantage surdosés : 36 % avaient une AUC > 60 h.mg/L, contre 10,2 % dans notre étude. Les résultats sont aussi divergents pour les patients à M3, 50 % de nos patients avaient une AUC < 30 h.mg/L, alors que les données du site ABIS montraient que seulement 16,6 % des patients à M3 sous tacrolimus et MMF 1g étaient sous-dosés. De plus, nous utilisons une méthode immuno-enzymatique qui, habituellement, surestime les concentrations du MPA. Mais, il n'était pas renseigné si ces patients avaient déjà eu une adaptation de doses ou non. La médiane des doses dans leur population entre M1 et M3 était de 1742 ± 512 mg/j, supérieure à notre dose fixe de 1g/j. L'analyse des adaptations de doses est intéressante pour le STP du MMF. 72 à 80 % des patients

atteignaient les objectifs d'AUC après ajustement de posologie, contre 43 à 54 % des patients pour qui l'ajustement n'avait pas été suivi (pour toutes les périodes post-transplantations et pour toutes les associations d'immunosuppresseurs). Les auteurs ont montré qu'après un an de greffe, lorsque la variabilité intra-individuelle était réduite, un ajustement de dose tous les 6 mois à un an n'était pas préjudiciable (81 % et 71 % des patients étaient dans la zone cible lors du contrôle de l'AUC 6 mois et 1 an après le dernier ajustement) (76).

Lors du suivi par biopsie protocolaire de 111 patients au cours de la première année, nous avons trouvé 15 (13.5%) rejets aigus infra-cliniques (11 % des patients à M3 et 18 % des patients à M12) dont 5 (33%) rejets aigus cellulaires et 10 (67%) lésions borderline. Dans la littérature, l'incidence des rejets infra-cliniques au cours de la première année post-transplantation a diminué depuis l'utilisation de protocoles d'immunosuppression moderne (comportant du tacrolimus et du MMF) (41,43,44,48). Dans notre cohorte, 20 % des patients atteints de lésion borderline ont été traités (27), même si pour le moment il n'y a toujours pas de recommandations pour le traitement des lésions borderline. Nankivell, sur une cohorte de 2055 biopsies, a montré que les lésions borderline régresaient spontanément chez 61,6 % des patients et pouvaient être traité par optimisation du traitement immunosuppresseur (22).

A travers notre cohorte de 111 patients, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence de relation significative entre les rejets infracliniques et un éventuel sous-dosage en MMF. Comme nous l'avons discuté plus haut, certaines études montrent une association entre le risque de survenue de rejet aigu et une AUC basse, mais il n'y a pas à notre connaissance d'étude comportant uniquement des biopsies systématiques.

Nous n'avons pas montré de corrélation entre les résultats de l'AUC et les lésions chroniques mises en évidence sur les BP, au cours de la première année. Nous avons conduit une analyse hiérarchique ascendante afin de classer les patients en groupes histologiques proches, ce qui a permis d'individualiser 2 groupes de patients très différents : un groupe G1 de 10 patients dont la BP était normale et un groupe G4 de 98 patients dont la BP montrait des lésions chroniques. La proportion de patients dont l'AUC < 30 h.mg/l est significativement plus importante dans le groupe 4 par rapport au groupe 1 ($p=0,03$), suggérant qu'il pourrait y avoir une association entre une AUC basse et le développement de lésions histologiques chroniques sur les BP.

L'association entre signes de chronicité et MMF a déjà été rapportée (24,56). En effet, le MMF a une action antiproliférative, contrairement aux CNI. Depuis 2000, l'intérêt du MMF, en dehors de ses propriétés immunosuppressives, avait été mis en avant. Ojo et *al* avaient montré chez 66 774 patients, que le MMF, par rapport à l'Azathioprine, diminuait le risque de perte de greffon après 6 mois avec un RR de 0,73 ($p<0,001$), après censure des rejets aigus (97). Le MMF avait donc un effet protecteur sur la dysfonction chronique du greffon, indépendamment de son effet immunosuppresseur. Mihovilović et *al* avaient montré une association dose-dépendante entre le MMF et la progression des signes de FIAT la 1ère année(57). Il serait intéressant d'évaluer la progression des lésions entre la BP du 3^{ème} mois et celle du 12^{ème} mois par rapport aux résultats des AUC respectives. Une association forte entre signes de chronicité à la BP et AUC pourrait être un argument supplémentaire pour réaliser le suivi pharmacologique du MMF de façon régulière. En effet, la survenue de lésions histologiques chroniques est liée à une moins bonne fonction rénale à long terme(30).

Nous n'avons pas mis en évidence de relation entre les DSA *de novo* et les résultats d'AUC du MMF, cela étant peut-être lié à notre échantillon de patients trop faible et à la durée de suivi

trop courte. De plus, nous n'avions pas encore les résultats de la recherche d'anticorps anti-HLA pour 9 patients, dans le groupe M3. Au cours d'une étude sur la survenue de DSA *de novo* chez 315 patients, Wiebe et al (16) avaient montré que la médiane de survenue de DSA *de novo* était de 4.5 ans et il n'y avait pas eu de DSA *de novo* avant les 6 premiers mois. Une autre étude montrait que le taux d'apparition de DSA *de novo* était estimé à 11% la première année (98). Sur notre cohorte, 7,2 % des patients avaient eu des DSA *de novo*.

Concernant les facteurs de risque d'AUC < 30 h.mg/L, nous retrouvons la présence d'un antécédent de pathologie hépatique. Habituellement, il n'y a pas d'adaptation de dose de MMF chez les patients atteints de pathologies hépatiques (47). Sur nos 13 patients avec un antécédent de pathologie hépatique, 2 patients étaient traités par cholestyramine, ce qui a pu faussement montrer une association. Quant au rôle du tabac, il n'y a pas de lien décrit dans les données de pharmacocinétique. Une des hypothèses physiopathologiques pourrait faire intervenir la baisse du volume de vidange de la vésicule biliaire et donc une stase biliaire prolongée, par l'intermédiaire du tabagisme chronique (99). Ce mécanisme pourrait diminuer le recyclage entéro-hépatique du MPA et, donc, diminuer son exposition. De plus, nous n'avons pas recueilli certaines caractéristiques pouvant être des facteurs de confusion potentiel en interférant avec la pharmacocinétique du MMF, comme l'ethnie du receveur(80) ou le sexe du donneur. Les reins issus de donneuses entraîneraient une baisse de la clairance rénale du MPAG (100). Les gènes impliqués dans le métabolisme du MMF (IMPDH, UGT2, CES) n'ont pas, non plus, été étudiés (101).

Enfin, les données de tolérance montrent que les patients, dont l'AUC était > 60 h.mg/L avaient significativement plus de troubles digestifs ($p=0,036$) et plus d'anémie ($p=0,033$) que

ceux dont l'AUC était $< 60 \text{ h.mg/L}$. Le STP du MMF est en effet recommandé, selon la conférence de consensus de 2010, en cas d'effets secondaires.

Notre étude comporte plusieurs limites : l'échantillon est relativement faible et compte-tenu de la durée de suivi trop courte, nous n'avons pas réussi à obtenir des résultats de BP et d'AUC à M3 et M12 chez suffisamment de patients. 25 % de patients ont dû être exclus : l'AUC prévue le jour de la BP n'a pas pu être réalisée car la mise en place du protocole s'est heurtée à plusieurs problèmes logistiques : mauvaise compréhension, oubli des consignes dictées avant la réalisation de l'AUC et liés à l'organisation des BP (deux jours par semaine, les BP étaient réalisées en radiologie ce qui rendait le dosage du MPA aux 3 temps impossible). Un biais de classement non-différentiel a pu aussi influencer nos résultats. Notre critère de jugement était basé sur une classification semi-quantitative des lésions analysées par une seule opératrice. Même si la classification de Banff reste le gold-standard pour l'analyse histologique chez le transplanté rénal, il y a des différences de cotations des lésions inter et intra-observateurs principalement en ce qui concernent les lésions chroniques (20).

Actuellement, nous utilisons le dosage sanguin de le MPA pour calculer son AUC. Il nécessite 3 tubes sanguins de 5 mL. Si ce dosage est fait régulièrement, il peut entraîner à long terme une spoliation sanguine et une anémie, chez des patients qui ont des prises de sang régulièrement. Pour pallier à ces prélèvements répétés et anxiogènes pour le patient, certaines équipes se sont intéressées au dosage salivaire de l'MPA, moins contraignant. Ferreira and *al* (90) ont dosé l'MPA à partir de prélèvements sanguins et salivaires de 13 patients transplantés rénaux. Ils ont retrouvé un coefficient de corrélation à 0,9646 entre les 2 dosages. Mendozana and *al* (90) avaient trouvé une corrélation équivalente chez onze patients entre les dosages sanguins et salivaires, pour le MPA total et libre. Le dosage salivaire varie en fonction du pH sanguin, de

l'alimentation, de l'heure de la journée. Il s'agit d'une mesure expérimentale, mais elle pourrait être intéressante pour le suivi du MPA en routine.

2.5 Conclusion

Nous n'avons pas réussi à montrer de corrélation entre les résultats de l'AUC du MMF et la survenue de signes histologiques de rejet à la BP du 3^{ème} ou du 12^{ème} mois. En analysant les patients par groupes histologiques proches, nous avons mis en évidence une association entre les signes histologiques de chronicité, selon la classification de Banff et une AUC inférieure à 30 h.mg/L.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Lassalle M, Monnet E, Ayav C, Hogan J, Moranne O, Couchoud C, et al. 2017 Annual Report Digest of the Renal Epidemiology Information Network (REIN) registry. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*.
2. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017 [Internet]. [cited 2019 Mar 6]. Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>
3. Yoo KD, Kim CT, Kim M-H, Noh J, Kim G, Kim H, et al. Superior outcomes of kidney transplantation compared with dialysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug 19;95(33).
4. Qualité de vie des patients dialysés et transplantés rénaux : résultats de deux enquêtes multirégionales, France [Internet]. [cited 2019 Jul 30]. Available from: <https://www.santepubliquefrance.fr/recherche>
5. Legeai C, Andrianasolo RM, Moranne O, Snanoudj R, Hourmant M, Bauwens M, et al. Benefits of kidney transplantation for a national cohort of patients aged 70 years and older starting renal replacement therapy. *Am J Transplant*. 2018 Nov;18(11):2695–707.
6. Morales JM, Marcén R, del Castillo D, Andres A, Gonzalez-Molina M, Oppenheimer F, et al. Risk factors for graft loss and mortality after renal transplantation according to recipient age: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012 Dec;27 Suppl 4:iv39-46.
7. Sellarés J, Freitas DG de, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12(2):388–99.
8. Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D, Barrios R, Suki WN, Truong LD. Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int*. 2004 Jun 1;65(6):2360–70.
9. Monaco AP, Burke JF, Ferguson RM, Halloran PF, Kahan BD, Light JA, et al. Current thinking on chronic renal allograft rejection: issues, concerns, and recommendations from a 1997 roundtable discussion. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1999 Jan;33(1):150–60.
10. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2326–33.
11. Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, Tanriover B, Crew RJ, Dube G, et al. Donor-Specific Antibodies Adversely Affect Kidney Allograft Outcomes. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2012 Nov 30;23(12):2061–71.
12. Rao PS, Ojo A. The alphabet soup of kidney transplantation: SCD, DCD, ECD--fundamentals for the practicing nephrologist. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2009 Nov;4(11):1827–31.
13. Shoskes DA, Halloran PF. Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance. *J Urol*. 1996 Jun;155(6):1831–40.
14. Ojo AO, Wolfe RA, Held PJ, Port FK, Schmodder RL. Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. *Transplantation*. 1997 Apr 15;63(7):968–74.

15. Nankivell BJ, Kuypers DRJ. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet Lond Engl*. 2011 Oct 15;378(9800):1428–37.
16. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2012 May;12(5):1157–67.
17. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 2004 Mar 15;77(5):769–76.
18. Nevins TE, Nickerson PW, Dew MA. Understanding Medication Nonadherence after Kidney Transplant. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2017 Aug;28(8):2290–301.
19. Roufousse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*. 2018 Nov;102(11):1795.
20. Veronese FV, Manfro RC, Roman FR, Edelweiss MI, Rush DN, Dancea S, et al. Reproducibility of the Banff classification in subclinical kidney transplant rejection. *Clin Transplant*. 2005 Aug;19(4):518–21.
21. Haas M. The relationship between pathologic lesions of active and chronic antibody-mediated rejection in renal allografts. *Am J Transplant*. 2018;18(12):2849–56.
22. Nankivell BJ, Agrawal N, Sharma A, Taverniti A, P'Ng CH, Shingde M, et al. The clinical and pathological significance of borderline T cell-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2019;19(5):1452–63.
23. Rush D, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M, et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1998 Nov;9(11):2129–34.
24. Choi BS, Shin MJ, Shin SJ, Kim YS, Choi YJ, Kim Y-S, et al. Clinical Significance of an Early Protocol Biopsy in Living-Donor Renal Transplantation: Ten-Year Experience at a Single Center. *Am J Transplant*. 2005;5(6):1354–60.
25. Mengel M, Chapman JR, Cosio FG, Cavallé-Coll MW, Haller H, Halloran PF, et al. Protocol biopsies in renal transplantation: insights into patient management and pathogenesis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2007 Mar;7(3):512–7.
26. Legendre C, Thervet E, Skhiri H, Mamzer-Bruneel MF, Cantarovich F, Noël LH, et al. Histologic features of chronic allograft nephropathy revealed by protocol biopsies in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1998 Jun 15;65(11):1506–9.
27. Beimler J, Zeier M. Borderline rejection after renal transplantation--to treat or not to treat. *Clin Transplant*. 2009 Dec;23 Suppl 21:19–25.
28. Wilkinson A. Protocol transplant biopsies: are they really needed? *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2006 Jan;1(1):130–7.
29. Gloor JM, Cohen AJ, Lager DJ, Grande JP, Fidler ME, Velosa JA, et al. Subclinical rejection in tacrolimus-treated renal transplant recipients. *Transplantation*. 2002 Jun 27;73(12):1965–8.
30. Serón D, Moreso F, Bover J, Condom E, Gil-Vernet S, Cañas C, et al. Early protocol renal allograft biopsies and graft outcome. *Kidney Int*. 1997 Jan;51(1):310–6.

31. Kee TY-S, Chapman JR, O'Connell PJ, Fung CL-S, Allen RDM, Kable K, et al. Treatment of subclinical rejection diagnosed by protocol biopsy of kidney transplants. *Transplantation*. 2006 Jul 15;82(1):36–42.
32. Roberts ISD, Reddy S, Russell C, Davies DR, Friend PJ, Handa AI, et al. Subclinical rejection and borderline changes in early protocol biopsy specimens after renal transplantation. *Transplantation*. 2004 Apr 27;77(8):1194–8.
33. Loupy A, Suberbielle-Boissel C, Hill GS, Lefaucheur C, Anglicheau D, Zuber J, et al. Outcome of subclinical antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2009 Nov;9(11):2561–70.
34. Haas M, Montgomery RA, Segev DL, Rahman MH, Racusen LC, Bagnasco SM, et al. Subclinical acute antibody-mediated rejection in positive crossmatch renal allografts. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2007 Mar;7(3):576–85.
35. Nankivell BJ, Shingde M, Keung KL, Fung CL-S, Borrows RJ, O'Connell PJ, et al. The causes, significance and consequences of inflammatory fibrosis in kidney transplantation: The Banff i-IFTA lesion. *Am J Transplant*. 2018;18(2):364–76.
36. Redfield RR, McCune KR, Rao A, Sadowski E, Hanson M, Kolterman AJ, et al. Nature, timing, and severity of complications from ultrasound-guided percutaneous renal transplant biopsy. *Transpl Int*. 2016;29(2):167–72.
37. Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Radermacher J, Mengel M, Haller H. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2005 Aug;5(8):1992–6.
38. Dalal P, Shah G, Chhabra D, Gallon L. Role of tacrolimus combination therapy with mycophenolate mofetil in the prevention of organ rejection in kidney transplant patients. *Int J Nephrol Renov Dis*. 2010 Aug 4;3:107–15.
39. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2017 Jan;17(Suppl 1):21–116.
40. Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Srinivas TR, Howard RJ, Fujita S, Kaplan B. Sirolimus in combination with tacrolimus is associated with worse renal allograft survival compared to mycophenolate mofetil combined with tacrolimus. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2005 Sep;5(9):2273–80.
41. Group EMMCS. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. *The Lancet*. 1995 May 27;345(8961):1321–5.
42. Opelz G, Döhler B, Collaborative Transplant Study. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation*. 2009 Mar 27;87(6):795–802.
43. 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*. 1995 Aug 15;60(3):225–32.

44. 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*. 1996 Apr 15;61(7):1029–37.
45. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2004 Dec 23;351(26):2715–29.
46. Florey HW, Jennings MA, Gilliver K, Sanders AG. Mycophenolic acid an antibiotic from *penicillium brevicompactum* dierckx. *The Lancet*. 1946 Jan 12;247(6385):46–9.
47. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Jun;34(6):429–55.
48. Halloran P, Mathew T, Tomlanovich S, Groth C, Hooftman L, Barker C. 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*. 1997 Jan 15;63(1):39–47.
49. González-Molina M, Burgos D, Cabello M, Ruiz-Esteban P, Rodríguez MA, Gutiérrez C, et al. Impact of immunosuppression treatment on the improvement in graft survival after deceased donor renal transplantation: a long-term cohort study. *Nefrol Engl Ed*. 2014 Sep 1;34(5):570–8.
50. Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil. *The Lancet*. 1996 Nov 16;348(9038):1357–9.
51. Base purique pyrimidique purine nucleotide Enseignement recherche biochimie enzymologie bioinformatique Emmanuel Jaspard Universite Angers biochimej [Internet]. [cited 2019 May 11]. Available from: <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/Zsuite/3BiochMetab/9BasesNucleotides/1BasesNucleotides.htm>
52. Staatz CE, Tett SE. Pharmacology and toxicology of mycophenolate in organ transplant recipients: an update. *Arch Toxicol*. 2014 Jul;88(7):1351–89.
53. Djamali A, Vidyasagar A, Yagci G, Huang L-J, Reese S. Mycophenolic acid may delay allograft fibrosis by inhibiting TGF- β 1-induced activation of Nox-2 via the NF- κ B pathway. *Transplantation*. 2010 Aug 27;90(4):387–93.
54. Dell'Oglio MP, Zaza G, Rossini M, Divella C, Pontrelli P, Verrienti R, et al. The Anti-Fibrotic Effect of Mycophenolic Acid-Induced Neutral Endopeptidase. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2010 Dec;21(12):2157–68.
55. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vítko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007 Dec 20;357(25):2562–75.
56. Nankivell BJ, Wavamunno MD, Borrows RJ, Vitalone M, Fung CL-S, Allen RDM, et al. Mycophenolate mofetil is associated with altered expression of chronic renal transplant histology. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2007 Feb;7(2):366–76.
57. Mihovilović K, Maksimović B, Kocman B, Guštin D, Vidas Ž, Bulimbašić S, et al. Effect of mycophenolate mofetil on progression of interstitial fibrosis and tubular atrophy after kidney transplantation: a retrospective study. *BMJ Open*. 2014 Jul 1;4(7):e005005.
58. Naesens M, de Loo H, Vanrenterghem Y, Kuypers DRJ. The impact of renal allograft function on exposure and elimination of mycophenolic acid (MPA) and its metabolite MPA 7-O-glucuronide. *Transplantation*. 2007 Aug 15;84(3):362–73.

59. Ferreira PCL, Thiesen FV, de Araujo TT, D'Ávila DO, Gadonski G, de Oliveira CSA, et al. Comparison of plasma and oral fluid concentrations of mycophenolic acid and its glucuronide metabolite by LC-MS in kidney transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Apr;75(4):553–9.
60. Shipkova M, Armstrong VW, Weber L, Niedmann PD, Wieland E, Haley J, et al. Pharmacokinetics and protein adduct formation of the pharmacologically active acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid in pediatric renal transplant recipients. *Ther Drug Monit*. 2002 Jun;24(3):390–9.
61. Kofler S, Shvets N, Bigdeli AK, König MA, Kaczmarek P, Deutsch M-A, et al. Proton pump inhibitors reduce mycophenolate exposure in heart transplant recipients-a prospective case-controlled study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2009 Jul;9(7):1650–6.
62. Patel KS, Stephany BR, Barnes JF, Bauer SR, Spinner ML. Renal Transplant Acute Rejection with Lower Mycophenolate Mofetil Dosing and Proton Pump Inhibitors or Histamine-2 Receptor Antagonists. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2017 Dec;37(12):1507–15.
63. Marquet P, Billaud E-M, Saint-Marcoux F. Suivi thérapeutique pharmacologique de l'acide mycophénolique. *Wwwem-Premiumcomdatatraitessbioemb-75443*. 2018 Sep 24;
64. Bunnapradist S, Ambühl PM. Impact of gastrointestinal-related side effects on mycophenolate mofetil dosing and potential therapeutic strategies. *Clin Transplant*. 2008 Dec;22(6):815–21.
65. Davies NM, Grinyó J, Heading R, Maes B, Meier-Kriesche H-U, Oellerich M. Gastrointestinal side effects of mycophenolic acid in renal transplant patients: a reappraisal. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2007 Sep;22(9):2440–8.
66. Tielemans MM, van Boekel GAJ, van Gelder T, Tjwa ET, Hilbrands LB. Immunosuppressive drugs and the gastrointestinal tract in renal transplant patients. *Transplant Rev Orlando Fla*. 2019;33(2):55–63.
67. van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, Weimar W, de Fijter JW, Squifflet JP, 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*. 1999 Jul 27;68(2):261–6.
68. van Gelder T, Hesselink DA. Mycophenolate revisited. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2015 May;28(5):508–15.
69. Definitions of TDM & CT [Internet]. [cited 2019 Jul 18]. Available from: <https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html>
70. Seger C, Shipkova M, Christians U, Billaud EM, Wang P, Holt DW, et al. Assuring the Proper Analytical Performance of Measurement Procedures for Immunosuppressive Drug Concentrations in Clinical Practice: Recommendations of the International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology Immunosuppressive Drug Scientific Committee. *Ther Drug Monit*. 2016 Apr;38(2):170–89.
71. Brunet M, van Gelder T, Åsberg A, Haufroid V, Hesselink DA, Langman L, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit*. 2019 Jun;41(3):261.
72. Prémaud A, Rousseau A, Picard N, Marquet P. Determination of mycophenolic acid plasma levels in renal transplant recipients co-administered sirolimus: comparison of an enzyme multiplied immunoassay technique (EMIT) and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Ther Drug Monit*. 2006 Apr;28(2):274–7.

73. Kuypers DRJ, Meur YL, Cantarovich M, Tredger MJ, Tett SE, Cattaneo D, et al. Consensus Report on Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolic Acid in Solid Organ Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Feb 1;5(2):341–58.
74. Le Guellec C, Bourgoin H, Büchler M, Le Meur Y, Lebranchu Y, Marquet P, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of mycophenolic acid concentrations in stable renal transplant patients. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(4):253–66.
75. Prémaud A, Debord J, Rousseau A, Le Meur Y, Toupance O, Lebranchu Y, 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*. 2005;44(8):837–47.
76. Saint-Marcoux F, Vandierdonck S, Prémaud A, Debord J, Rousseau A, Marquet P. Large scale analysis of routine dose adjustments of mycophenolate mofetil based on global exposure in renal transplant patients. *Ther Drug Monit*. 2011 Jun;33(3):285–94.
77. van Gelder T, Silva HT, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Tyden G, et al. Comparing Mycophenolate Mofetil Regimens for de Novo Renal Transplant Recipients: The Fixed-Dose Concentration-Controlled Trial: Transplantation. 2008 Oct;86(8):1043–51.
78. Gourishankar S, Houde I, Keown PA, Landsberg D, Cardella CJ, Barama AA, et al. The CLEAR Study: A 5-day, 3-g Loading Dose of Mycophenolate Mofetil versus Standard 2-g Dosing in Renal Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2010 Jul;5(7):1282–9.
79. Hale MD, Nicholls AJ, Bullingham RE, Hené R, Hoitsma A, Squifflet JP, et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther*. 1998 Dec;64(6):672–83.
80. Kulabusaya B, Vadcharavivad S, Avihingsanon Y, van Gelder T, Praditpornsilpa K. Early pharmacokinetics of low dosage mycophenolate exposure in Thai kidney transplant recipients. *Int J Clin Pharm*. 2019 Aug;41(4):1047–55.
81. Le Meur Y, Büchler M, Thierry A, Caillard S, Villemain F, Lavaud S, et al. Individualized Mycophenolate Mofetil Dosing Based on Drug Exposure Significantly Improves Patient Outcomes After Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Nov;7(11):2496–503.
82. Gaston RS, Kaplan B, Shah T, Cibrik D, Shaw LM, Angelis M, et al. Fixed- or Controlled-Dose Mycophenolate Mofetil with Standard- or Reduced-Dose Calcineurin Inhibitors: The Optcept Trial. *Am J Transplant*. 2009 Jul 1;9(7):1607–19.
83. Le Meur Y, Thierry A, Glowacki F, Rerolle J-P, Garrigue V, Ouali N, et al. Early steroid withdrawal and optimization of mycophenolic acid exposure in kidney transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2011 Dec 15;92(11):1244–51.
84. Rizopoulos D, Le Meur Y, Prémaud A, Woillard JB, Rérolle JP, Marquet P, et al. Impact of longitudinal exposure to mycophenolic acid on acute rejection in renal-transplant recipients using a joint modeling approach. *Pharmacol Res*. 2013 Jun;72:52–60.
85. Daher Abdi Z, Prémaud A, Essig M, Alain S, Munteanu E, Garnier F, et al. Exposure to mycophenolic acid better predicts immunosuppressive efficacy than exposure to calcineurin inhibitors in renal transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Oct;96(4):508–15.
86. Kiberd BA, Lawen J, Daley C. Limits to Intensified Mycophenolate Mofetil Dosing in Kidney Transplantation: *Ther Drug Monit*. 2012 Dec;34(6):736–8.

87. Hazzan M, Labalette M, Copin MC, Glowacki F, Provôt F, Pruv F-R, et al. Predictive factors of acute rejection after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients who receive mycophenolate mofetil: results from a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2005 Aug;16(8):2509–16.
88. Ding C-G, Jiao L-Z, Han F, Xiang H-L, Tian P-X, Ding X-M, et al. Early Immunosuppressive Exposure of Enteric-Coated-Mycophenolate Sodium Plus Tacrolimus Associated with Acute Rejection in Expanded Criteria Donor Kidney Transplantation. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Jun 5;131(11):1302–7.
89. van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, Oellerich M, DeNofrio D, Holt C, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit*. 2006 Apr;28(2):145–54.
90. Strommen AM, Moss MC, Goebel J, Bock M. Donor-specific antibodies in a pediatric kidney transplant population—Prevalence and association with antiproliferative drug dosing. *Pediatr Transplant*. 0(0):e13511.
91. Cruz CM, Pereira S, Gandara J, Ferreira S, Lopes V, Daniel J, et al. Efficacy and Safety of Monotherapy With Mycophenolate Mofetil in Liver Transplantation Patients With Nephrotoxicity. *Transplant Proc*. 2016 Sep;48(7):2341–3.
92. Chen H, Chen B. Clinical mycophenolic acid monitoring in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Aug 21;20(31):10715–28.
93. Mok CC. Mycophenolate mofetil for lupus nephritis: an update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015;11(12):1353–64.
94. Zahr N, Arnaud L, Marquet P, Haroche J, Costedoat-Chalumeau N, Hulot J-S, et al. Mycophenolic acid area under the curve correlates with disease activity in lupus patients treated with mycophenolate mofetil. *Arthritis Rheum*. 2010 Jul;62(7):2047–54.
95. Nankivell BJ, Chapman JR. The Significance of Subclinical Rejection and the Value of Protocol Biopsies. *Am J Transplant*. 2006;6(9):2006–12.
96. Kiang TKL, Ensom MHH. Exposure-Toxicity Relationships of Mycophenolic Acid in Adult Kidney Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Jul 22;
97. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, Leichtman AB, Cibrik D, Magee JC, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation*. 2000 Jun 15;69(11):2405–9.
98. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Ozawa M, Parker K, Briley KP, et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation*. 2013 Feb 15;95(3):410–7.
99. Degirmenci B, Albayrak R, Haktanir A, Acar M, Yucel A. Acute effect of smoking on gallbladder emptying and refilling in chronic smokers and nonsmokers: a sonographic study. *World J Gastroenterol*. 2006 Sep 14;12(34):5540–3.
100. Okour M, Jacobson PA, Ahmed MA, Israni AK, Brundage RC. Mycophenolic acid (MPA) and its metabolites in kidney transplant recipients: a semi-mechanistic enterohepatic circulation model to improve estimating exposure. *J Clin Pharmacol*. 2018 May;58(5):628–39.
101. Cilião HL, Camargo-Godoy RBO, Souza MF de, Zanuto A, Delfino VDA, Cólus IM de S. Polymorphisms in IMPDH2, UGT2B7, and CES2 genes influence the risk of graft rejection in kidney

transplant recipients taking mycophenolate mofetil. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 2018 Dec;836:97–102.

102. Mendonza AE, Gohh RY, Akhlaghi F. Analysis of mycophenolic acid in saliva using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Ther Drug Monit*. 2006 Jun;28(3):402–6.

SERMENT D'HIPPOCRATE

- En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.
- Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
- Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.
- Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

RESUME

INTRODUCTION. La réalisation de biopsies protocolaires (BP) la première année après une transplantation rénale permet d'identifier des rejets aigus infra-cliniques ou d'autres signes histologiques et peut avoir un impact pronostic. Certaines études antérieures ont mis en évidence une corrélation entre l'AUC et les signes de rejets infracliniques. L'objectif extrait de ces études pour l'AUC du MMF est situé entre 30 et 60 h.mg/L. Nous avons étudié la relation entre signes histologiques, rejets infracliniques et l'AUC du MMF au moment des BP la première année.

METHODES : Entre le 29/05/18 et le 20/06/19, 111 patients ayant eu une BP à M3 ou M12 et une AUC du MMF ont été inclus. Le critère de jugement principal était l'existence de lésions histologiques et/ou de rejets infracliniques, selon la classification de Banff 2017.

RESULTATS : 50 % des patients avaient une AUC < 30 h.mg/L versus 28 % à M12 ($p=0,027$). Il n'y a pas d'association significative entre les résultats des AUC et les signes histologiques à la BP (survenue de rejets infracliniques ou lésions chroniques). En formant des groupes histologiques proches, le pourcentage de patients avec une AUC < 30 h.mg/l était significativement plus important dans le groupe présentant des lésions histologiques chroniques par rapport au groupe ayant une BP normale ($p=0,03$), suggérant une possible association entre AUC basse et signes histologiques de chronicité (lésions vasculaires, hyalinose segmentaire, FIAT, inflammation dans les zones de fibrose).

CONCLUSION : Nous n'avons pas mis en évidence d'association significative entre l'AUC du MMF et les signes histologiques ou la survenue de rejet à la BP de M3 et M12, mais il semblerait avoir une association entre AUC basse (<30h.mg/L) et signes histologiques de chronicité.

MOTS CLES : Transplantation rénale / Mycophénolate mofétil / Suivi thérapeutique pharmacologique / AUC / Biopsies protocolaires / Classification de Banff