



**HAL**  
open science

**Impact du maintien des inhibiteurs de la calcineurine  
après arrêt fonctionnel du transplant rénal sur le devenir  
du nouveau greffon, une étude rétrospective  
multicentrique avec score de propension**

Juliette Noelle

► **To cite this version:**

Juliette Noelle. Impact du maintien des inhibiteurs de la calcineurine après arrêt fonctionnel du transplant rénal sur le devenir du nouveau greffon, une étude rétrospective multicentrique avec score de propension. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-04006068

**HAL Id: dumas-04006068**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04006068>**

Submitted on 27 Feb 2023

**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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

NOELLE Juliette

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 2022

**IMPACT DU MAINTIEN DES INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE APRES ARRET FONCTIONNEL DU  
TRANSPLANT RENAL SUR LE DEVENIR DU NOUVEAU GREFFON, UNE ETUDE RETROSPECTIVE  
MULTICENTRIQUE AVEC SCORE DE PROPENSION**

Directeur de thèse : Monsieur GARROUSTE Cyril, Praticien Hospitalier, CHU Clermont-Ferrand, Service de Néphrologie

Président du jury : Madame HENG Anne Elisabeth, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur MAYET Valentin, Chef de clinique, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur GUY Laurent, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur ROUZAIER Paul, Maître de conférence, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand





UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

NOELLE Juliette

Présentée et soutenue publiquement le 3 juin 2022

**IMPACT DU MAINTIEN DES INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE APRES ARRET FONCTIONNEL DU  
TRANSPLANT RENAL SUR LE DEVENIR DU NOUVEAU GREFFON, UNE ETUDE RETROSPECTIVE  
MULTICENTRIQUE AVEC SCORE DE PROPENSION**

Directeur de thèse : Monsieur GARROUSTE Cyril, Praticien Hospitalier, CHU Clermont- Ferrand,  
Service de Néphrologie

Président du jury : Madame HENG Anne Elisabeth, Professeur, UFR de Médecine et des  
Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur MAYET Valentin, Chef de clinique, UFR de Médecine et des professions  
paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur GUY Laurent, Professeur, UFR de Médecine et des professions paramédicales  
de Clermont-Ferrand

Monsieur ROUZAIER Paul, Maître de conférence, UFR de Médecine et des professions  
paramédicales de Clermont-Ferrand

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mle VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### ***PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE***

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique

M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE**  
**1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie - Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE  
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

**PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

***MAITRES DE CONFERENCES  
HORS CLASSE***

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

***MAITRES DE CONFERENCES DE  
1ère CLASSE***

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mlle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mlle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mlle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie

***MAITRES DE CONFERENCES DE  
2ème CLASSE***

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MASDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie



## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

## REMERCIEMENTS

### ***A mon jury de thèse***

*A Madame la Professeur Anne Élisabeth HENG :*

C'est un honneur de vous avoir comme présidente de mon jury. Je souhaite vous remercier pour votre bienveillance à mon égard tout au long de mon cursus et votre disponibilité. C'est une chance de travailler au sein de votre équipe. Je vous adresse mes sincères remerciements.

*A Monsieur le Professeur Laurent GUY :*

Vous me faites l'honneur de votre présence, témoignant de la riche collaboration entre nos spécialités dans la prise en charge des patients transplantés rénaux. C'est une chance de bénéficier de votre expertise en tant qu'urologue dans le jugement de ce travail.

*A Monsieur le Docteur Paul ROUZAIRE :*

Je vous remercie de participer à mon jury de thèse. Votre expertise en immunologie apporte un regard pertinent et précieux à ce travail. Je suis ravie que vous me fassiez l'honneur de juger de mon travail.

*A Monsieur le Docteur Cyril GARROUSTE :*

Je te remercie de m'avoir proposé ce sujet passionnant avec de beaux enjeux en pratique clinique. Merci pour nos longs échanges autour de cette thèse, ta grande disponibilité, ton encadrement ainsi que ta patience. Il est très enrichissant et dynamisant de travailler à tes côtés. Je te suis très reconnaissante pour tout ce que tu m'as appris et transmis sur la néphrologie depuis le début de mon internat.

*A Monsieur le Docteur Valentin MAYET :*

Je te remercie pour ton aide précieuse tout au long de ce travail, tu m'as conseillée et épaulée. Tu as été très disponible pour cette thèse, mais aussi depuis le début de mon internat, dès mon arrivée dans la région. Je suis très heureuse de te compter parmi mon jury de thèse aujourd'hui.

***Je souhaite remercier également Madame Céline LAMBERT*** pour son entière disponibilité et son aide précieuse dans l'analyse des données de cette thèse.

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	11
MATERIEL ET METHODE .....	12
Population d'intérêt .....	12
Données .....	13
Définition des groupes .....	14
Analyses statistiques .....	14
RESULTATS.....	16
Caractéristiques des patients lors de l'arrêt fonctionnel du premier greffon avant score de propension .....	17
Caractéristiques des patients lors de l'arrêt fonctionnel du premier greffon après score de propension .....	17
Durée d'attente et caractéristiques de la 2e TR après score de propension .....	18
Devenir après la 2e transplantation rénale.....	18
Évènements cardiovasculaires, infectieux et néoplasiques .....	19
DISCUSSION .....	20
CONCLUSION .....	25
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	26
TABLEAUX ET FIGURES .....	29
ANNEXES.....	36

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Données démographiques et relatives à la première greffe, avant score de propension .....	32
Tableau II : Données démographiques et de première greffe, avant et après score de propension .....	33
Tableau III : Données intergreffe et deuxième greffe après score de propension .....	34
Tableau IV : Analyse des facteurs associés à la survie sans dialyse ni décès.....	35
Tableau S-I : Données intergreffe et deuxième greffe avant score de propension .....	37

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Flow-chart de l'étude.....	29
Figure 2 : Survie sans dialyse ni décès chez les patients ayant maintenu, après l'arrêt fonctionnel du greffon, le traitement immunosuppresseur jusqu'à la nouvelle transplantation (G-CNI) ou ayant interrompu le traitement (G-STOP) .....	30
Figure 3 : Taux d'évènements indésirables survenus entre les deux transplantations rénales (A) et après la seconde transplantation (B) chez les patients ayant maintenu, après l'arrêt fonctionnel du greffon, le traitement immunosuppresseur jusqu'à la nouvelle transplantation (G-CNI) ou ayant interrompu le traitement (G-STOP) .....	31
Figure S-1 : Survie sans dialyse ni décès chez les patients ayant maintenu, après l'arrêt fonctionnel du greffon, le traitement immunosuppresseur jusqu'à la nouvelle transplantation (G-CNI) ou ayant interrompu le traitement (G-STOP) .....	36

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ARF** : Arrêt fonctionnel de greffon (acute renal failure)

**CNI** : Inhibiteur de la calcineurine (calcineurin inhibitor)

**cPRA** : Taux de greffons incompatibles (calculated panel reactive antibody)

**DSA** : Anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon (donor specific antibodies)

**G-CNI** : Groupe inhibiteur de la calcineurine

**G-STOP** : Groupe arrêt des immunosuppresseurs

**HLA** : Antigène des leucocytes humains (human leucocyte antigen)

**IS** : Immunosuppresseur

**RRF** : Retard de reprise de fonction

## **INTRODUCTION**

Le nombre de patients en attente d'une nouvelle transplantation rénale (TR) après arrêt fonctionnel du greffon (ARF) augmente ces dernières années et représente désormais 13 à 23 % des patients inscrits sur liste d'attente (1)(2)(3)(4). La majorité de ces patients développe une immunisation anti-antigène des leucocytes humains (anticorps anti-HLA) lors du retour en dialyse après l'ARF et de l'arrêt progressif des traitements immunosuppresseurs (IS) limitant ainsi l'accès à une nouvelle greffe (5)(6). Les patients en attente d'une nouvelle TR représentent en effet 58% des patients dit hyperimmunisés, définis par un cPRA (calculated Panel Reactive Antibody)  $\geq 85\%$ , inscrits sur liste d'attente (1)(7)(8). L'augmentation de la durée d'attente qui s'en suit (1)(9) est associée à une moins bonne survie de la 2<sup>e</sup> TR (10)(11)(12) et à une mortalité accrue (10)(13)(14).

Ainsi se pose la question de la gestion du traitement immunosuppresseur après l'ARF chez les patients éligibles à une seconde TR (15). En effet jusqu'à récemment, les recommandations d'experts suggéraient une diminution séquentielle du traitement IS avec arrêt des anti métabolites dans les jours suivant la reprise de la dialyse, une baisse progressive des inhibiteurs de la calcineurine (CNI) avec arrêt entre le 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> mois et un arrêt retardé des stéroïdes en fonction de la diurèse résiduelle et de la survenue de symptômes en lien avec un rejet toxique (16)(17)(18). Ceci avait pour objectif de minimiser les risques infectieux, cardiovasculaires (19)(20) et néoplasiques (21) des patients présentant un ARF. Certains experts proposent la poursuite d'un traitement IS en cas de projet de greffe avec donneur vivant dans un délai inférieur à 1 an (22). Plus récemment des études rétrospectives monocentriques ont montré une baisse de l'immunisation pouvant permettre un meilleur accès à une nouvelle transplantation rénale en cas de maintien des CNI après l'ARF (23)(24), sans rapporter de majoration

d'événements cardiovasculaires ou infectieux (25). Un groupe d'experts américains propose l'arrêt des immunosuppresseurs en l'absence de greffe après un an de retour en dialyse à condition que le cPRA n'ait pas augmenté de façon significative (26). Les données de la littérature sont également pauvres quant au devenir de la nouvelle TR en cas de maintien ou non du traitement IS. Une étude rétrospective récente suggère une baisse significative du taux de rejet cellulaire chez les patients ayant gardé un CNI (27).

L'objectif de cette étude observationnelle multicentrique rétrospective était d'évaluer l'impact du maintien d'un traitement immunosuppresseur (IS) comprenant au moins un CNI jusqu'à la nouvelle greffe sur le délai d'attente entre les 2 greffes mais aussi sur le devenir de la deuxième TR et du receveur.

## **MATERIEL ET METHODE**

### ***Population d'intérêt***

Cette étude rétrospective multicentrique a été conduite dans quatre centres de transplantation rénale adulte français (Clermont-Ferrand, Bordeaux, Rouen et Poitiers). L'identification des patients et le recueil des données cliniques et biologiques ont été réalisés à partir de Cristal, base nationale prospective de l'agence de biomédecine et de la consultation des dossiers médicaux dans les différents centres. Nous avons inclus les patients de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une deuxième TR entre le 1<sup>er</sup> janvier 2008 et le 31 décembre 2020 pour les centres de Clermont-Ferrand, Rouen et Poitiers, et ceux ayant bénéficié d'une deuxième TR entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 décembre 2020 pour le centre de Bordeaux. Les critères d'exclusion

comprenaient : 2<sup>e</sup> greffe préemptive, la poursuite d'un traitement IS sans CNI entre les deux TR, les greffes multiorganes.

### ***Données***

Les données suivantes démographiques, cliniques et biologiques étaient collectées :

**(i) données démographiques** : âge, sexe, indice de masse corporelle, néphropathie initiale ; **(ii) les données relatives à la première greffe** : date de début et de fin, cause de perte du greffon, présence d'immunisation anti HLA et d'anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon (donor specific antibodies , DSA) au début et à la fin de la première greffe, la date de réinscription sur liste, le taux de greffons incompatibles (cPRA) lors de la réinscription sur liste, les comorbidités en fin de première transplantation (diabète, AVC, cardiopathie ischémique, AOMI avec traitement chirurgical, cancer solide, hémopathie, cancers cutanés multiples, infection persistante à l'ARF) ; **(iii) les évènements survenus durant la période de dialyse entre les deux TR** : transplantectomie et son motif, le maintien ou non d'un traitement immunosuppresseur comprenant un CNI ; **(iv) les données relatives à la seconde greffe** : date de greffe, traitement d'induction, cPRA, présence d'anticorps anti-HLA et de DSA le jour de la deuxième greffe, type de greffon (donneur à critère élargi (28), donneur vivant), la diurèse résiduelle, la survenue d'un retard de reprise de fonction (RRF) défini par la nécessité de réaliser au moins une séance de dialyse dans la semaine suivant la TR (29), la diurèse résiduelle; **(v) le suivi après la deuxième TR** : le nombre de rejets et leur type (cellulaire, humoral), l'apparition de DSA. En cas de de retour en dialyse ou de décès le suivi était arrêté et la date et cause de l'évènement renseignées ; **(vi) les évènements indésirables entre les 2 greffes et après la 2<sup>e</sup> TR** : infection sévère définie comme une infection opportuniste (30) ou nécessitant une hospitalisation (31), évènements cardiovasculaires (syndrome coronarien aigu, hospitalisation pour arythmie, hospitalisation pour



décompensation cardiaque, AOMI avec geste de revascularisation) et néoplasiques. La détection des anticorps anti-HLA était réalisée par la méthode Luminex LabScreen Single Antigen : soit One Lambda, Canoga Park, CA (CHU Clermont-ferrand, Bordeaux et Poitiers), soit Immucor Lifecodes, (CHU de Rouen) (32).

Cet observatoire (GIRAFE) rétrospectif et prospectif a été approuvé le 03/09/2019 par le comité de la protection de la personne SUD EST VI (IRB 00008526) et par la CNIL (14.510).

### ***Définition des groupes***

Nous avons identifié deux groupes de patients selon la modalité de gestion du traitement immunosuppresseur durant la période entre les deux TR :

-Le groupe inhibiteur de la calcineurine (G-CNI) défini par la poursuite d'un traitement immunosuppresseur comprenant au moins un CNI, en monothérapie ou associé à d'autres traitements immunosuppresseur (stéroïdes, mycophénolate mofétil, azathioprine, inhibiteur de la voie des mTor) durant l'intégralité de la période entre les 2 TR.

- Le groupe arrêt (G-STOP) défini par l'arrêt de tout traitement immunosuppresseur durant l'intergreffe.

### ***Analyses statistiques***

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 15 ; StataCorp, College Station, Texas, USA), en considérant un risque d'erreur de première espèce bilatéral de 5%. La population est décrite par des effectifs et pourcentages associés pour les variables

catégorielles, et par la moyenne  $\pm$  écart-type ou la médiane [25e ; 75e percentiles] pour les variables quantitatives, au regard de leur distribution statistique. La normalité a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk et/ou par histogramme.

Les caractéristiques démographiques et relatives à la première greffe ont été comparées selon les deux groupes de patients (G-STOP et G-CNI) par des tests statistiques usuels : test du Chi2 ou test exact de Fisher pour les variables catégorielles et test de Student ou test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives.

Afin d'évaluer la relation entre le groupe (G-STOP et G-CNI) et les critères de jugement principaux et secondaires, une analyse par score de propension a été mise en œuvre par la méthode IPW (inverse probability weighting). Le score de propension (SP) est dérivé de la probabilité qu'un patient donné poursuive son traitement par inhibiteur de la calcineurine (groupe G-CNI) conditionnellement à ses facteurs de confusion. La méthode IPW consiste à créer un pseudo-échantillon de patients traités (G-CNI) et non-traités (G-STOP), en pondérant chaque patient par la probabilité inverse de recevoir le traitement qu'il a effectivement reçu :  $1/SP$  dans le groupe G-CNI et  $1/(1-SP)$  dans le groupe G-STOP. En pratique, la probabilité de poursuivre le traitement par inhibiteur de la calcineurine a été modélisée à l'aide d'une régression logistique multiple et la probabilité estimée a été utilisée comme SP. Les variables ont été sélectionnées pour le score de propension selon la pertinence clinique : âge en fin de première greffe, comorbidités cardiovasculaires en fin de première greffe, cause d'échec de la première greffe, et cPRA à la réinscription. Les patients dont le cPRA à la réinscription était manquant ont été exclus de l'analyse, tout comme les patients diabétiques ou avec des infections puisque ces derniers appartenaient tous au groupe G-STOP. L'équilibre entre les groupes a été mesuré par des différences moyennes standardisées, calculées avant et après pondération et exprimées en valeur absolue. Une valeur supérieure à 0.2 a été considérée comme un signe de déséquilibre.

Le critère de jugement principal était un critère composite regroupant le retour en dialyse et le décès toute cause après la deuxième TR, présenté comme la survie sans dialyse ni décès. Exprimé sous forme de données censurées, il a été estimé par la méthode de Kaplan-Meier et les groupes ont été comparés par la statistique du log-rank. Une analyse multivariée a également été mise en œuvre via un modèle de Cox, en considérant les covariables au regard des résultats des analyses univariées et de la pertinence clinique. Les résultats ont été exprimés sous forme d'hazard ratio (HR) et intervalle de confiance (IC) à 95%.

Les critères de jugement secondaires ont été comparés dans les deux groupes par des modèles mixtes, en considérant le centre comme un effet aléatoire : des modèles linéaires mixtes pour les variables quantitatives et des modèles linéaires généralisés mixtes avec fonction de lien logit pour les variables binaires.

## **RESULTATS**

Parmi les 3246 transplantations rénales réalisées dans les quatre centres durant la période étudiée, nous avons identifié 407 (12.5%) patients ayant bénéficié d'une seconde transplantation rénale (Figure 1). Nous avons exclu 5 patients ayant reçu une transplantation multiorganes, 44 patients ayant bénéficié d'une TR préemptive, 31 patients avec un traitement immunosuppresseur sans CNI, et 52 par manque de données. Au total 275 patients ont été inclus, 216 dans le G-STOP et 59 dans le G-CNI (Figure 1 et Tableau I). La durée médiane de suivi après la 2<sup>e</sup> TR était de 3.6 ans [2.0; 7.0].

### ***Caractéristiques des patients lors de l'arrêt fonctionnel du premier greffon avant score de propension***

Les caractéristiques des patients avant score de propension sont données dans le tableau I. Les 275 patients inclus dans notre étude étaient principalement des hommes (64.4%), âgés de  $49.7 \pm 13.6$  ans lors l'ARF et dont la principale cause de perte du premier greffon était un rejet (61.8%).

Les patients du G-STOP en comparaison aux patients du G-CNI présentaient en fin de 1<sup>ère</sup> TR plus souvent un diabète ( $p=0.02$ ), une durée de greffe plus courte ( $p=0.003$ ) ainsi qu'un cPRA lors de la réinscription plus élevé ( $p=0.02$ ). Ainsi le taux de patients hyperimmunisés ( $cPRA \geq 85\%$ ) était dans les groupes G-STOP et G-CNI, respectivement de 26.7% vs 13.2% ( $p=0.04$ ) (Tableau I). Les patients du G-CNI étaient traités par tacrolimus dans 61.0 % des cas ( $n=36$ ) vs ciclosporine dans 39.0 % des cas ( $n=23$ ). Le traitement IS maintenu jusqu'à la 2<sup>e</sup> TR était une monothérapie par CNI pour 19 patients (32.2%), associé à un anti-métabolite ou à des corticoïdes chez 30 patients (50.8%). Dix patients (17.0%) recevaient une trithérapie immunosuppressive.

### ***Caractéristiques des patients lors de l'arrêt fonctionnel du premier greffon après score de propension***

Les caractéristiques des patients inclus dans l'analyse après score de propension sont résumées dans le Tableau II. On note une amélioration de l'équilibre entre les 2 groupes G-STOP et G-CNI comme le montre l'amélioration de la différence moyenne standardisée (SMD) pour l'âge, le taux de comorbidités cardiovasculaires et des cancers solides, la durée de la 1<sup>ère</sup> TR, du cPRA lors de la réinscription et du taux de patients hyperimmunisés dans les 2 groupes.

### ***Durée d'attente et caractéristiques de la 2<sup>e</sup> TR après score de propension***

La durée médiane d'attente en dialyse avant la 2<sup>e</sup> TR était de 21 mois [11; 43]. Elle était significativement plus faible dans le groupe G-CNI (16 mois [5; 26]) par rapport au groupe G-STOP (37 mois [22; 64]) ( $p < 0.001$ ). Le temps d'attente entre la réinscription sur liste et la 2<sup>e</sup> TR était de 16 mois [8; 23] dans le G-CNI et 27 mois [13; 48] dans le G-STOP ( $p = 0.06$ ) (Tableau III).

Les patients G-CNI en comparaison aux patients G-STOP présentaient un cPRA médian plus faible à J0 de la 2<sup>e</sup> TR, 67% [0; 84] contre 87% [55; 96] dans le G-STOP ( $p = 0.001$ ). Le taux de patients hyperimmunisés était également plus faible dans le G-CNI, 24.0 % versus 55.2 % dans le G-STOP ( $p < 0.001$ ). Les patients du groupe G-STOP ont été transplantés plus fréquemment avec un greffon issu d'un donneur à critère élargi ( $p = 0.01$ ) (Tableau 3). Le jour de la 2<sup>e</sup> TR 30.9% des patients du G-CNI avaient une diurèse résiduelle  $> 1000\text{mL}$  contre 5.5% dans le G-STOP. Le taux de RRF était de 9.9% dans le G-CNI et de 25.8% dans le G-STOP ( $p = 0.001$ ). Le nombre de patients transplantés avec un DSA préformé et le traitement d'induction étaient comparables entre les groupes (Tableau III). Les données avant score de propension sont présentées dans le tableau S-I (Annexe).

### ***Devenir après la 2<sup>e</sup> transplantation rénale***

Après la 2<sup>e</sup> TR, la survie sans dialyse ni décès à 10 ans était significativement meilleure dans le G-CNI par rapport au G-STOP à respectivement de 98,7% versus 59.5% (HR : 0.06, IC 95% : 0.01-0.30,  $p = 0.001$ ) (Figure 2). En analyse multivariée après ajustement sur les donneurs à critère élargi, les rejets, le RRF, l'âge à la 2<sup>e</sup> TR, la durée d'attente en dialyse et les évènements cardiovasculaires après la 2<sup>e</sup> TR, la poursuite d'un CNI entre les deux TR était associée à une meilleure survie rénale et patient (HR : 0.10, IC 95% : 0.01- 0.67,  $p = 0.02$ ) (Tableau IV). La différence de survie restait également significative après analyse de sensibilité excluant les

deuxièmes greffes donneurs vivants avec un taux de survie à 10 ans de 98.5% dans le G-CNI contre 56.4% dans le G-STOP (HR : 0.06, IC 95% : 0.01-0.30, p=0.001). Les données relatives à la survie avant score de propension sont présentées dans la Figure S-1 (Annexe).

Un retour en dialyse était observé chez 18.3% des patients du G-STOP contre 1.3% du G-CNI (p=0.004). La principale cause de perte du greffon était la survenue d'un rejet (45.1%). Le nombre de rejets humoraux et l'apparition de DSA étaient comparables dans les 2 groupes mais on observait moins de rejet cellulaire dans le G-CNI (2.1%) par rapport au G-STOP (8.8%) (p<0.001).

L'ensemble des décès a été observé dans le groupe G-STOP, soit 9.7% des patients (Tableau III et Tableau S-I).

### ***Évènements cardiovasculaires, infectieux et néoplasiques***

Durant la période entre les deux TR, les taux évènements infectieux dans G-CNI et G-STOP étaient similaires (p=0.13). Le taux d'évènements cardiovasculaires et de néoplasies était plus faible dans le G-CNI par rapport au G-STOP (p<0.001) (Figure 2 A).

Lors du suivi après la 2<sup>e</sup> TR, les taux de patients ayant présenté des évènements infectieux et néoplasiques étaient similaires dans le G-CNI et le G-STOP, y compris pour les cancers cutanés (14.4% dans le GCNI, 13.7% dans le GSTOP, p=0.92). Le taux d'évènements cardiovasculaires était moins élevé dans le G-CNI que dans G-STOP, respectivement de 7.9% et 15.9% (p=0.03) (Figure 2B).

## **DISCUSSION**

A notre connaissance, cette étude rétrospective multicentrique est la première à avoir étudié l'impact du maintien d'un traitement immunosuppresseur par CNI après l'ARF sur le devenir de la 2<sup>e</sup> TR. Nos résultats suggèrent que le maintien du traitement immunosuppresseur par CNI diminue la durée d'attente avant la 2<sup>e</sup> TR, l'immunisation anti HLA en intergreffe, le taux de rejet cellulaire et s'accompagne d'une meilleure survie de la 2<sup>e</sup> TR et du patient à long terme, respectivement à 10 ans de 98.7% dans le G-CNI et 59.5% dans le G-STOP .

L'impact négatif de la durée d'attente en dialyse après l'ARF sur le devenir de TR ultérieure et la mortalité accrue est connu (10)(33). Dans un travail récent ayant porté sur 911 patients issus du registre ANZDATA, chaque année passée en dialyse après ARF était associée lors de 2<sup>e</sup> TR à une augmentation de 5% du risque de décès (principalement d'origine cardiovasculaire et infectieuse), mais aussi de risque rejet aigu et de perte du nouveau greffon (10). La majoration de risque de perte du nouveau transplant allait jusque 14% par année supplémentaire en dialyse dans une étude monocentrique américaine (11). L'impact de la 2<sup>e</sup> TR sur la survie semble particulièrement bénéfique lorsque celle-ci a lieu dans les trois premières années après le retour en dialyse (13). Un des mécanisme permettant d'expliquer le temps d'attente en dialyse 2 fois plus court dans le G-CNI par rapport au G-STOP, respectivement de 16 mois [5; 26] vs 37 mois [22; 64] ;  $p < 0.001$ , est le taux d'immunisation après ARF plus faible dans G-CNI avant et après appariement. Ainsi pour un cPRA similaire à la réinscription après analyse avec score de propension (Tableaux II-III), les patients de G-CNI présentaient un cPRA médian significativement plus bas lors de la 2<sup>e</sup> TR ( $p = 0.001$ ). Surtout, le taux de sujets hyperimmunisés était également plus bas dans le G-CNI en comparaison avec le G-STOP, respectivement de 24% vs 55.2% ( $p < 0.001$ ). Ces résultats sont conformes à ceux précédemment rapportés dans la littérature.

Ainsi chez 77 patients espagnols transplantés en ARF, l'arrêt des CNI dans les 6 premiers mois était significativement associé au développement de DSA vis-à-vis du 1<sup>er</sup> greffon (OR 23.2 ; CI 95% 5.3-100.6 ;  $p < 0.001$ ) (24). Dans un autre travail mené aux États Unis chez 119 transplantés rénaux en ARF, 68% des patients ayant arrêté le traitement immunosuppresseur étaient hyperimmunisés à 24 mois contre 8% des patients ayant poursuivi un traitement comportant un CNI ( $p < 0.001$ ) (23). Ces derniers avaient un meilleur accès à la retransplantation (46% vs 29%) et un temps d'attente médian plus court entre la réinscription sur liste et la 2<sup>e</sup> TR, respectivement de 17 [7–55] vs 36 [3–72] mois (23).

Alors que le taux de rejet humoral est similaire dans les deux groupes, nous avons observé un taux plus faible de rejet cellulaire dans le G-CNI comparativement au G-STOP après la 2<sup>e</sup> TR ( $p < 0.001$ ). Plusieurs éléments peuvent expliquer ces résultats. Premièrement, les taux de 2<sup>e</sup> greffes avec DSA préformé et DSA de novo étaient similaires dans les 2 groupes (Tableau III), pouvant expliquer un taux de rejet humoral observé semblable dans les 2 groupes (12). Deuxièmement, une étude rétrospective allemande a rapporté récemment un taux de rejet cellulaire lors d'une 2<sup>e</sup> TR significativement plus faible et une meilleure survie du greffon ( $p = 0.02$ ) chez les patients avec premier transplant in situ ayant le plus souvent maintenu le traitement par CNI, comparativement aux patients transplantectomisés ayant souvent arrêté le traitement. Les auteurs ont observé une moindre alloreactivité T, mesurée par ELISPOT, contre le donneur en prétransplantation dans le groupe ayant maintenu l'IS de façon prolongée en comparaison aux patients ayant interrompu le traitement du fait de la transplantectomie (27). Enfin, la durée de dialyse a été rapportée comme favorisant la réponse inflammatoire notamment l'Interleukine - 6, laquelle pourrait contribuer à un plus haut taux de rejet cellulaire (34)(35).



La balance bénéfice – risque du maintien du traitement IS jusqu’à une nouvelle TR est largement débattue dans la littérature. Ainsi certaines équipes ont observé chez les patients ayant maintenu un traitement IS une augmentation des évènements cardiovasculaires, infectieux ou tumoraux et de la mortalité associée (19)(20). Cependant les schémas d’IS poursuivis après l’ARF étaient très variables et pouvaient comporter une corticothérapie seule à forte posologie. Dans un précédent travail, nous avons également observé une augmentation du risque infectieux associée au maintien des corticostéroïdes et non des inhibiteurs de la calcineurine (36). Dans ce nouveau travail, nous n’avons pas observé de majoration de l’un de ces évènements avant ou après la 2<sup>e</sup> TR dans le groupe G-CNI pour lequel la durée cumulée d’IS était plus importante. Nos résultats sont similaires aux données récentes disponibles dans la littérature (23). Dans une étude récente chez 102 patients transplantés en ARF la mortalité était similaire chez les patients ayant arrêté précocement le traitement IS dans les 3 mois après l’ARF (N=52) et chez les patients (N=50) ayant poursuivi un traitement IS par antimétabolites et ou CNI (25).

Ce travail possède des forces mais également plusieurs limites. Tout d’abord, du fait du caractère rétrospectif, il existait des différences majeures entre les 2 groupes comme le taux de diabète en fin de G1, d’infections persistantes à l’ARF ou un taux de cPRA à l’inscription sur liste plus faible dans G-CNI (tableau I). L’analyse après score de propension a permis de tenir compte de ces différences de caractéristiques initiales pouvant avoir une influence sur la survie étudiée (tableau II). Toutefois nous ne pouvons exclure l’existence de facteurs non pris en compte. En effet il semble exister des profils de patients chez qui le traitement IS est plus volontiers maintenu, comme dans notre travail la persistance d’une diurèse significative (37) ou un projet de donneur

vivant (38). D'autres facteurs confondants sous-jacents sont sans doute méconnus comme le niveau social, la facilité d'accès aux soins (39). Un des principaux facteurs décisionnels reste l'habitude de prescription des néphrologues transplantateurs, comme le souligne des enquêtes menées récemment aux états unis (38)(40) ou en France (36). Deuxièmement, cette étude portant sur les patients ayant accédé à une 2<sup>e</sup> TR, nous ne pouvons exclure que des patients ayant poursuivi un CNI après l'ARF aient présenté un évènement indésirable grave avec abandon du projet de retransplantation voir un décès sans être comptabilisés. Aussi nous n'avons pas pu avoir accès à la date d'arrêt du traitement IS et donc établir sa temporalité par rapport à l'éventuelle survenue d'un EI. Toutefois, nous avons réalisé un travail préliminaire rétrospectif portant sur 119 transplantés rénaux réinscrits sur liste après ARF dans 2 des 4 centres ayant participé à cette nouvelle étude. Nous n'avons pas retrouvé de sur-risque d'évènement infectieux, néoplasique, cardiovasculaire ou de décès chez les patients ayant poursuivi un CNI plus de 3 mois après l'ARF (36). Par ailleurs, à la lecture des dossiers, un seul patient, non immunisé, a interrompu son traitement IS pour infection 2 mois avant la nouvelle. Il a développé dans les suites un rejet humoral aigu avec DSA préformé contre le nouveau transplant. Enfin, nous avons fait le choix de n'inclure que les patients chez qui les CNI avaient été maintenus. En effet seul ce traitement a été associé à une moindre immunisation durant l'intergreffe (41)(36)(24). Comme pour les cohortes rapportées dans la littérature (38), les patients du G-CNI ont reçu un traitement hétérogène avec seulement 1/3 des patients sous CNI seul et près de 1/5 avec une trithérapie. Par ailleurs les taux résiduels des CNI sont rarement réalisés chez les patients après ARF et n'ont donc pu être recueillis. Seule une récente étude anglaise ayant porté sur 48 transplantés adultes en ARF a rapporté un taux résiduel de tacrolimus  $\geq 3$  ng/ml comme protecteur du développement d'une allo-immunisation (0 [0; 43] vs 89 [70;99],  $P < 0.001$ ) (42). En l'état actuel des connaissances,

le traitement IS à poursuivre après ARF pour permettre le meilleur accès une nouvelle TR tout en limitant les effets secondaires graves reste donc à préciser.


## CONCLUSION

Notre travail montre que le maintien d'un traitement immunosuppresseur comprenant au moins un inhibiteur de la calcineurine jusqu'à la nouvelle transplantation rénale permettrait de diminuer le risque d'immunisation et le temps d'attente avant la 2<sup>e</sup> transplantation et surtout améliorerait la survie du greffon ultérieur ainsi que la survie des patients. Les études ultérieures devront mieux préciser le profil des patients pouvant bénéficier de cette stratégie mais aussi le schéma thérapeutique le plus adapté.

Clermont-Ferrand, le  
Pierre CLAVELOU  
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 2/05/2022  
Le Président du Jury

  
CHU Clermont Ferrand  
Hôpital Gabriel Montpied  
Consultation Néphrologie  
Professeur Anne Elisabeth HENG  
Chef de service - RPPS 1003171153

UFR de Médecine et des Professions Paramédicales  
Service de la formation – Pôle 3  
TSA 50400  
28, Place Henri-Dunant  
63001 Clermont-Ferrand Cedex 1

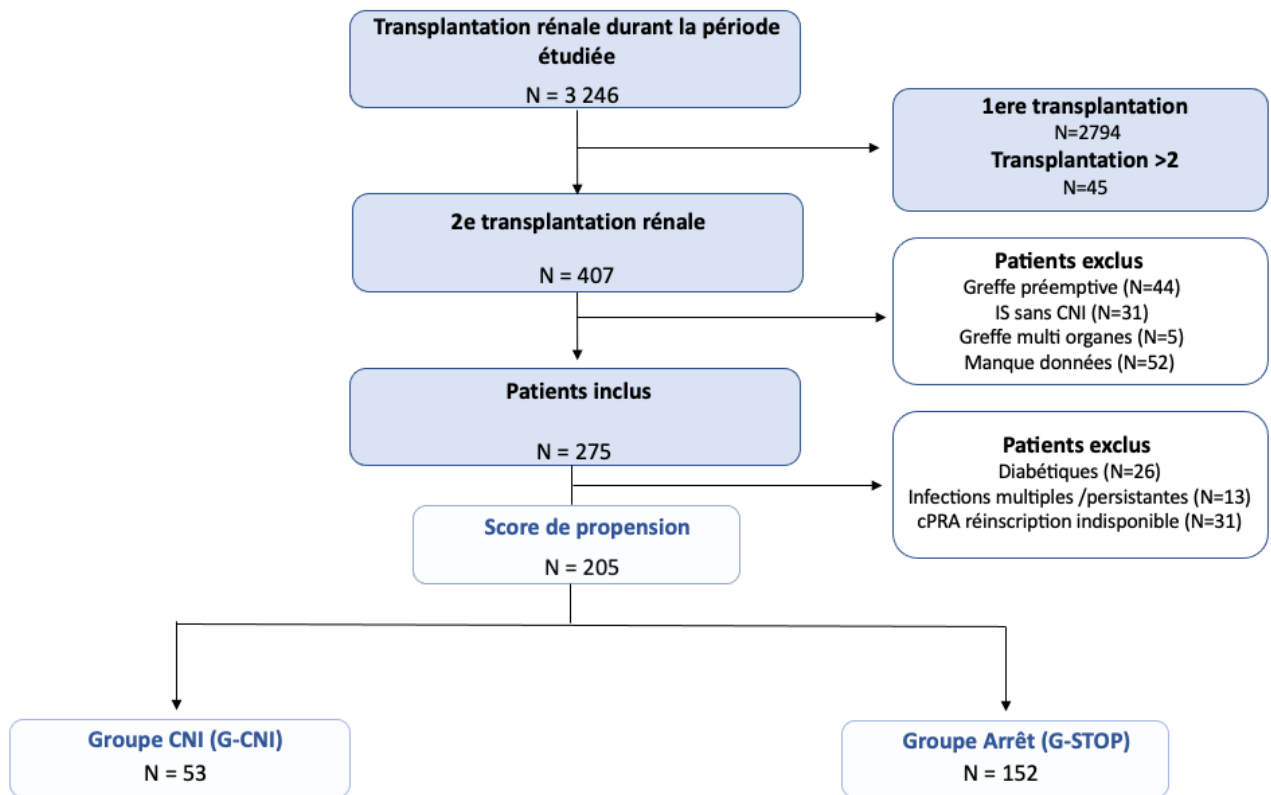
## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Agence de la biomédecine. Disponible sur : <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-renale-0>
2. Annual Data Report. USRDS. Disponible sur: <https://adr.usrds.org/>
3. Eurotransplant - Statistics. Disponible sur: [https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search\\_type=waiting+list&search\\_organ=kidney&search\\_region=All+ET&search\\_period=by+year&search\\_characteristic=registrations&search\\_text=&search\\_collection=](https://statistics.eurotransplant.org/index.php?search_type=waiting+list&search_organ=kidney&search_region=All+ET&search_period=by+year&search_characteristic=registrations&search_text=&search_collection=)
4. 23rd Annual Report - data to 31/12/2019 | The UK Kidney Association. Disponible sur: <https://ukkidney.org/audit-research/annual-report/23rd-annual-report-data-31122019>
5. Nimmo AMSA, McIntyre S, Turner DM, Henderson LK, Battle RK. The Impact of Withdrawal of Maintenance Immunosuppression and Graft Nephrectomy on HLA Sensitization and Calculated Chance of Future Transplant. *Transplant Direct.* déc 2018;4(12):e409.
6. Scornik JC, Kriesche HUM. Human leukocyte antigen sensitization after transplant loss: timing of antibody detection and implications for prevention. *Hum Immunol.* mai 2011;72(5):398-401.
7. Hyun J, Park KD, Yoo Y, Lee B, Han BY, Song EY, et al. Effects of different sensitization events on HLA alloimmunization in solid organ transplantation patients. *Transplant Proc.* janv 2012;44(1):222-5.
8. Agence de la biomédecine, procédure d'application des règles d'attribution des greffons prélevés sur donneur décédé. PDF disponible en ligne : <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/v25guide-regles-de-repartition.pdf>
9. Bostock IC, Alberú J, Arvizu A, Hernández-Mendez EA, De-Santiago A, González-Tableros N, et al. Probability of deceased donor kidney transplantation based on % PRA. *Transpl Immunol.* juin 2013;28(4):154-8.
10. Wong G, Chua S, Chadban SJ, Clayton P, Pilmore H, Hughes PD, et al. Waiting Time Between Failure of First Graft and Second Kidney Transplant and Graft and Patient Survival. *Transplantation.* août 2016;100(8):1767-75.
11. Arnol M, Prather JC, Mittalhenkle A, Barry JM, Norman DJ. Long-term kidney regraft survival from deceased donors: risk factors and outcomes in a single center. *Transplantation.* 27 oct 2008;86(8):1084-9.
12. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* août 2010;21(8):1398-406.
13. Kainz A, Kammer M, Reindl-Schwaighofer R, Strohmaier S, Petr V, Viklicky O, et al. Waiting Time for Second Kidney Transplantation and Mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* janv 2022;17(1):90-7.
14. Sapir-Pichhadze R, Tinckam KJ, Laupacis A, Logan AG, Beyene J, Kim SJ. Immune Sensitization and Mortality in Wait-Listed Kidney Transplant Candidates. *J Am Soc Nephrol.* févr 2016;27(2):570-8.
15. Controversies Conference on Challenges in Management of the Kidney Allograft: From Decline to Failure – KDIGO [Internet]. [cité 9 avr 2022]. Disponible sur: <https://kdigo.org/conferences/challenging-allograft/>
16. Marinaki S, Skalioti C, Boletis J. Patients After Kidney Allograft Failure: Immunologic and Nonimmunologic Considerations. *Transplant Proc.* nov 2015;47(9):2677-82.
17. Morales A, Gavela E, Kanter J, Beltrán S, Sancho A, Escudero V, et al. Treatment of renal transplant failure. *Transplant Proc.* nov 2008;40(9):2909-11.

18. Pham PT, Pham PC. Immunosuppressive management of dialysis patients with recently failed transplants. *Semin Dial.* juin 2011;24(3):307-13.
19. Woodside KJ, Schirm ZW, Noon KA, Huml AM, Padiyar A, Sanchez EQ, et al. Fever, infection, and rejection after kidney transplant failure. *Transplantation.* 27 mars 2014;97(6):648-53.
20. Smak Gregoor PJ, Zietse R, van Saase JL, op de Hoek CT, IJzermans JN, Lavrijssen AT, et al. Immunosuppression should be stopped in patients with renal allograft failure. *Clin Transplant.* déc 2001;15(6):397-401.
21. van Leeuwen MT, Webster AC, McCredie MRE, Stewart JH, McDonald SP, Amin J, et al. Effect of reduced immunosuppression after kidney transplant failure on risk of cancer: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 11 févr 2010;340:c570.
22. Andrews PA, Standards Committee of the British Transplantation Society. Summary of the British Transplantation Society Guidelines for Management of the Failing Kidney Transplant. *Transplantation.* 15 déc 2014;98(11):1130-3.
23. Augustine JJ, Woodside KJ, Padiyar A, Sanchez EQ, Hricik DE, Schulak JA. Independent of nephrectomy, weaning immunosuppression leads to late sensitization after kidney transplant failure. *Transplantation.* 15 oct 2012;94(7):738-43.
24. López Del Moral Cuesta C, Guiral Foz S, Gómez Pereda D, Pérez Canga JL, de Cos Gómez M, Mazón Ruiz J, et al. Immunosuppression with Calcineurin Inhibitor after Renal Transplant Failure Inhibits Allosensitization. *Biomedicines.* 28 mars 2020;8(4):E72.
25. Casey MJ, Wen X, Kayler LK, Aiyer R, Scornik JC, Meier-Kriesche HU. Prolonged immunosuppression preserves nonsensitization status after kidney transplant failure. *Transplantation.* 15 août 2014;98(3):306-11.
26. Lubetzky M, Tantisattamo E, Molnar MZ, Lentine KL, Basu A, Parsons RF, et al. The failing kidney allograft: A review and recommendations for the care and management of a complex group of patients. *Am J Transplant.* sept 2021;21(9):2937-49.
27. Schachtner T, Otto NM, Stein M, Reinke P. Transplantectomy is associated with presensitization with donor-reactive T cells and graft failure after kidney retransplantation: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 1 mai 2018;33(5):889-96.
28. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2003;3 Suppl 4:114-25.
29. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. *Am J Transplant.* nov 2011;11(11):2279-96.
30. Opportunistic infections--coming to the limits of immunosuppression? - PubMed [Internet]. [cité 19 avr 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24086067/>
31. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 20 déc 2007;357(25):2601-14.
32. Bertrand D, Farce F, Laurent C, Hamelin F, François A, Guerrot D, et al. Comparison of Two Luminex Single-antigen Bead Flow Cytometry Assays for Detection of Donor-specific Antibodies After Renal Transplantation. *Transplantation.* mars 2019;103(3):597-603.
33. Gill JS, Abichandani R, Kausz AT, Pereira BJJ. Mortality after kidney transplant failure: the impact of non-immunologic factors. *Kidney Int.* nov 2002;62(5):1875-83.

34. Cho Y, Johnson DW, Vesey DA, Hawley CM, Pascoe EM, Clarke M, et al. Baseline serum interleukin-6 predicts cardiovascular events in incident peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int.* févr 2015;35(1):35-42.
35. Chandran S, Leung J, Hu C, Laszik ZG, Tang Q, Vincenti FG. Interleukin-6 blockade with tocilizumab increases Tregs and reduces T effector cytokines in renal graft inflammation: A randomized controlled trial. *Am J Transplant.* juill 2021;21(7):2543-54.
36. Freist M, Bertrand D, Bailly E, Lambert C, Rouzaire PO, Lemal R, et al. Management of Immunosuppression After Kidney Transplant Failure: Effect on Patient Sensitization. *Transplant Proc.* avr 2021;53(3):962-9.
37. Fiorentino M, Gallo P, Giliberti M, Colucci V, Schena A, Stallone G, et al. Management of patients with a failed kidney transplant: what should we do? *Clin Kidney J.* janv 2021;14(1):98-106.
38. Alhamad T, Lubetzky M, Lentine KL, Edusei E, Parsons R, Pavlakis M, et al. Kidney recipients with allograft failure, transition of kidney care (KRAFT): A survey of contemporary practices of transplant providers. *Am J Transplant.* sept 2021;21(9):3034-42.
39. Schold JD, Sehgal AR, Srinivas TR, Poggio ED, Navaneethan SD, Kaplan B. Marked variation of the association of ESRD duration before and after wait listing on kidney transplant outcomes. *Am J Transplant.* sept 2010;10(9):2008-16.
40. Bayliss GP, Gohh RY, Morrissey PE, Rodrigue JR, Mandelbrot DA. Immunosuppression after renal allograft failure: a survey of US practices. *Clin Transplant.* déc 2013;27(6):895-900.
41. Garg N, Viney K, Burger J, Hidalgo L, Parajuli S, Aziz F, et al. Factors affecting sensitization following kidney allograft failure. *Clin Transplant.* mars 2022;36(3):e14558.
42. Lucisano G, Brookes P, Santos-Nunez E, Firmin N, Gunby N, Hassan S, et al. Allosensitization after transplant failure: the role of graft nephrectomy and immunosuppression - a retrospective study. *Transpl Int.* sept 2019;32(9):949-59.

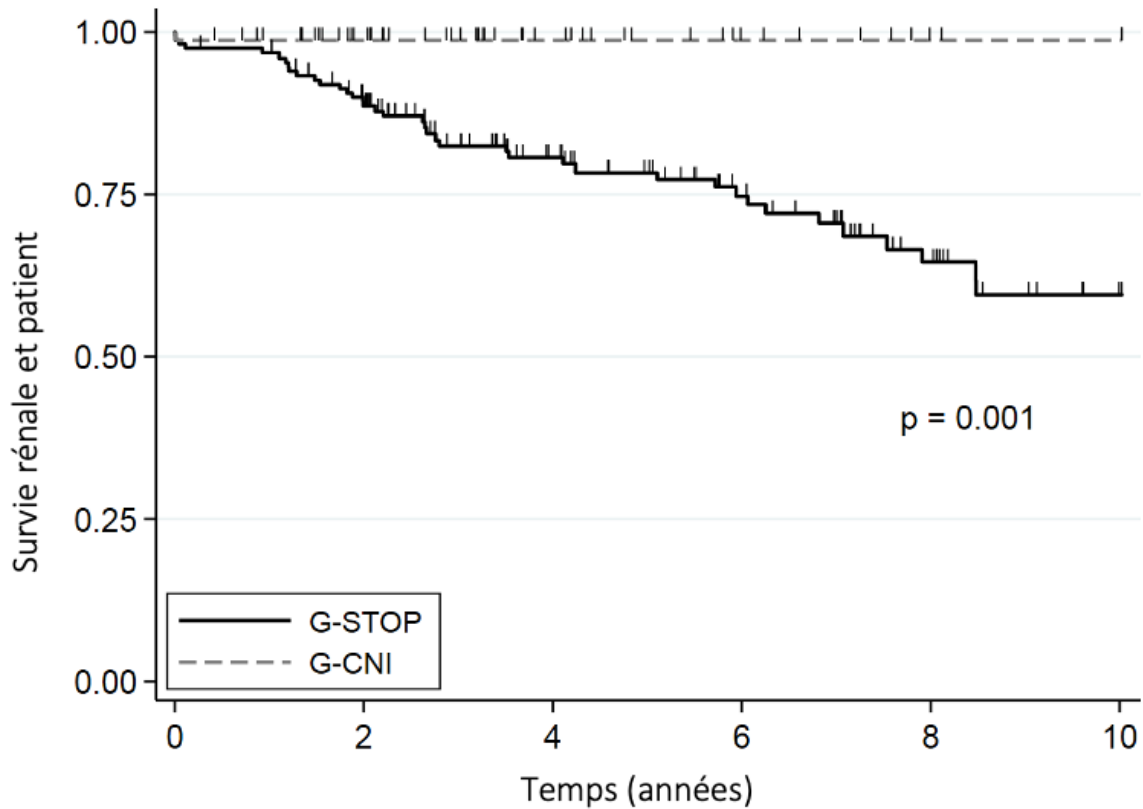
## TABLEAUX ET FIGURES



**Figure 1 : Flow-chart de l'étude**

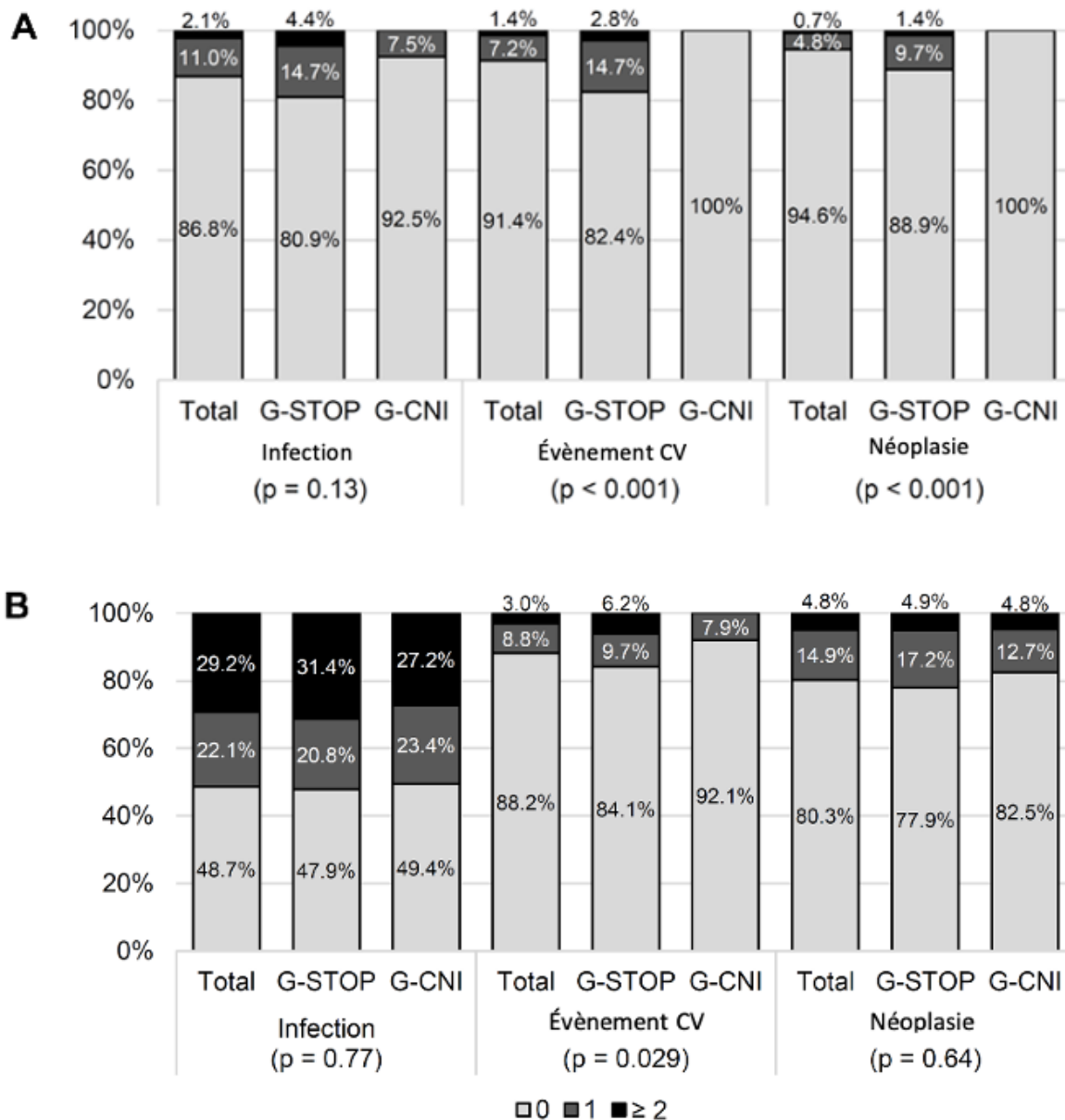
Abréviations : CNI, inhibiteur de la calcineurine ; cPRA, calculated Panel Reactive antibody ; IS, immunosuppresseur ; TR, transplantation





**Figure 2 : Survie sans dialyse ni décès chez les patients ayant maintenu, après l'arrêt fonctionnel du greffon, le traitement immunosuppresseur jusqu'à la nouvelle transplantation (G-CNI) ou ayant interrompu le traitement (G-STOP)**

Les données sont présentées après score de propension. Représentation selon une courbe de Kaplan-Meier.  
 Abréviations : CNI, inhibiteur de la calcineurine



**Figure 3 :** Taux d'évènements indésirables survenus entre les deux transplantations rénales (A) et après la seconde transplantation (B) chez les patients ayant maintenu, après l'arrêt fonctionnel du greffon, le traitement immunosuppresseur jusqu'à la nouvelle transplantation (G-CNI) ou ayant interrompu le traitement (G-STOP)

Abréviation : CNI, inhibiteur de la calcineurine ; CV, Cardiovasculaire

	Total (n=275)	GSTOP (n=216)	GCNI (n=59)	p
Age en fin de G1 (années)	49.7 ± 13.6	49.1 ± 13.6	52.0 ± 13.3	0.15
Sexe masculin	177 (64.4)	139 (64.4)	38 (64.4)	0.99
Indice de masse corporelle (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 4.6	24.6 ± 4.7	23.7 ± 3.9	0.13
Néphropathie initiale				
Vasculaire	12 (4.4)	11 (5.1)	1 (1.7)	
Génétique	57 (20.7)	40 (18.5)	17 (28.8)	
Glomérulaire	126 (45.8)	96 (44.4)	30 (50.8)	0.13
Diabétique	8 (2.9)	8 (3.7)	0 (0.0)	
Urologique	44 (16.0)	39 (18.1)	5 (8.5)	
Autre	28 (10.2)	22 (10.2)	6 (10.2)	
Comorbidités en fin de G1				
Diabète	26 (9.5)	25 (11.6)	1 (1.7)	<b>0.02</b>
Comorbidités cardiovasculaires*	37 (13.5)	28 (13.0)	9 (15.3)	0.65
Infections **	13 (4.7)	13 (6.0)	0 (0.0)	0.08
Cancer solide	25 (9.1)	18 (8.3)	7 (11.9)	0.40
Cancers cutanés à répétition	6 (2.2)	3 (1.4)	3 (5.1)	0.12
Hémopathie	5 (1.8)	4 (1.9)	1 (1.7)	1.00
Durée G1 (mois)	106 [43; 176]	92 [34; 163]	133 [87; 220]	<b>0.003</b>
Cause d'échec G1				
Rejet	170 (61.8)	132 (61.1)	38 (64.4)	
Infection	10 (3.6)	10 (4.6)	0 (0.0)	
FIAT	28 (10.2)	20 (9.3)	8 (13.6)	0.11
Vasculaire	37 (13.5)	33 (15.3)	4 (6.8)	
Récidive maladie initiale	30 (10.9)	21 (9.7)	9 (15.2)	
Présence DSA en fin de G1	62/228 (27.2)	46/173 (26.6)	16/55 (29.1)	0.72
cPRA réinscription (%) (n=244)	48 [0; 83]	51 [0; 86]	5 [0; 70]	<b>0.02</b>
cPRA réinscription ≥ 85%	58/244 (23.8)	51/191 (26.7)	7/53 (13.2)	<b>0.04</b>

**Tableau I : Données démographiques et relatives à la première greffe, avant score de propension**

Les données sont présentées sous forme d'effectifs (pourcentages), de moyenne ± écart-type ou de médiane [25<sup>e</sup>; 75<sup>e</sup> percentiles]. Abréviations : cPRA, calculated panel reactive antibody ; DSA, donor specific antibody ; G1, première greffe ; G-STOP, groupe arrêt des immunosuppresseurs ; G-CNI, groupe inhibiteur de la calcineurine ; FIAT, Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire

\*Comorbidités cardiovasculaires : accident vasculaire cérébral et/ou cardiopathie ischémique et/ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs (traitement chirurgical), \*\*infections : multiples ou persistante à l'arrêt fonctionnel du greffon

	Avant pondération			Après pondération		
	GSTOP (n=152)	GCNI (n=53)	SMD	GSTOP	GCNI	SMD
Age en fin de G1 (années)	48.0 ± 13.8	51.9 ± 13.2	0.29	48.9 ± 14.0	48.4 ± 12.8	0.04
Sexe masculin	96 (63.2)	35 (66.0)	0.06	(64.1)	(59.3)	0.10
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 4.7	23.7 ± 3.7	0.18	24.4 ± 4.7	23.5 ± 3.6	0.22
Néphropathie initiale						
Vasculaire	9 (5.9)	1 (1.9)	0.21	(6.4)	(1.3)	0.26
Génétique	25 (16.5)	15 (28.3)	0.29	(16.1)	(36.3)	0.47
Glomérulaire	73 (48.0)	26 (49.1)	0.16	(48.2)	(44.3)	0.08
Diabétique	2 (1.3)	0 (0.0)	0.02	(1.7)	(0.0)	0.19
Urologique	26 (17.1)	5 (9.4)	0.23	(16.4)	(8.0)	0.26
Autre	17 (11.2)	6 (11.3)	0.00	(11.2)	(10.1)	0.04
Comorbidités en fin G1						
Diabète	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	(0.0)	(0.0)	NA
Comorbidités CV*	18 (11.8)	8 (15.1)	0.10	(12.7)	(11.6)	0.03
Infections **	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	(0.0)	(0.0)	NA
Cancer solide	13 (8.6)	7 (13.2)	0.15	(9.8)	(10.4)	0.02
Cancers cutanés à répétition	1 (0.7)	3 (5.7)	0.29	(0.7)	(4.1)	0.22
Hémopathie	3 (2.0)	1 (1.9)	0.01	(1.8)	(1.4)	0.03
Durée de G1 (mois)	92 [36; 167]	133 [90; 217]	0.44	104 [43; 172]	120 [44; 205]	0.16
Cause d'échec G1						
Rejet	96 (63.2)	34 (64.1)	0.02	(63.5)	(59.5)	0.08
Infection	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	(0.0)	(0.0)	NA
FIAT	14 (9.2)	6 (11.3)	0.07	(9.6)	(7.7)	0.07
Vasculaire	23 (15.1)	4 (7.6)	0.24	(13.4)	(20.1)	0.18
Récidive maladie initiale	19 (12.5)	9 (17.0)	0.13	(13.5)	(12.7)	0.02
Présence DSA fin de G1	30/120 (25.0)	13/49 (26.5)	0.04	(22.9)	(29.7)	0.15
cPRA réinscription (%)	50 [0; 84]	5 [0; 70]	0.32	44 [0; 83]	56 [0; 83]	0.06
cPRA réinscription ≥ 85%	37 (24.3)	7 (13.2)	0.29	(22.2)	(23.8)	0.04

**Tableau II : Données démographiques et de première greffe, avant et après score de propension**

Les données sont présentées sous forme d'effectifs (pourcentages), de moyenne ± écart-type ou de médiane [25<sup>e</sup>; 75<sup>e</sup> percentiles]. Abréviations : cPRA, calculated panel reactive antibody ; CV, cardiovasculaire; DSA, donor specific antibody ; G1, première greffe ; G-STOP, groupe arrêt des immunosuppresseurs ; G-CNI, groupe inhibiteur de la calcineurine ; IMC : indice de masse corporelle ; FIAT, Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire; NA, non applicable ; SMD, standardized mean difference

\*Comorbidités cardiovasculaires : accident vasculaire cérébral et/ou cardiopathie ischémique et/ou artériopathie oblitérante des membres inférieurs (traitement chirurgical), \*\*infections : multiples ou persistante infections : multiples à l'arrêt fonctionnel du greffon

	Total	GSTOP	GCNI	p
<b>Inter-greffe</b>				
Durée de dialyse entre 2 greffes (mois)	21 [11; 43]	37 [22; 64]	16 [5; 26]	<b>&lt;0.001</b>
Durée d'attente sur liste (mois)	19 [9; 37]	27 [13; 48]	16 [8; 23]	0.06
Transplantectomie et motif	(24.5)	(34.1)	(15.4)	0.06
Thrombose	(39.4)	(34.5)	(48.2)	
Rein toxique	(52.2)	(52.5)	(51.8)	
Infectieux	(1.4)	(2.2)	(0.0)	0.94
Raison chirurgicale	(1.2)	(1.9)	(0.0)	
Autre	(5.8)	(8.9)	(0.0)	
<b>Deuxième greffe</b>				
cPRA J0 (%)	76 [25; 93]	87 [55; 96]	67 [0; 84]	<b>0.001</b>
cPRA J0 ≥ 85%	(39.4)	(55.2)	(24.0)	<b>&lt;0.001</b>
Anticorps anti-HLA J0	(82.0)	(91.5)	(72.9)	<b>0.04</b>
Présence DSA J0	(16.5)	(16.7)	(16.4)	0.98
Donneur vivant	(10.6)	(7.8)	(13.3)	0.26
Donneur à critères élargis	(36.4)	(43.2)	(30.0)	<b>0.01</b>
Diurèse résiduelle (ml)				
< 500	(70.9)	(86.2)	(55.9)	<b>0.03</b>
500-1000	(10.8)	(8.3)	(13.2)	
> 1000	(18.3)	(5.5)	(30.9)	
Traitement d'induction				
Aucun	(0.5)	(1.0)	(0.0)	0.27
Thymoglobulines	(78.8)	(84.0)	(73.8)	
Basilixumab	(20.7)	(15.0)	(26.2)	
Reprise retardée de fonction	(17.7)	(25.8)	(9.9)	<b>0.001</b>
<b>Évolution deuxième greffe</b>				
Rejet total	(18.7)	(22.1)	(15.5)	0.47
Humoral	(14.0)	(14.6)	(13.4)	0.95
Cellulaire	(5.4)	(8.8)	(2.1)	<b>&lt;0.001</b>
Apparition DSA	(9.7)	(10.4)	(8.9)	0.52
Retour en dialyse et cause	(9.6)	(18.3)	(1.3)	<b>0.004</b>
Rejet	(45.1)	(48.4)	(0.0)	
Infection	(2.9)	(3.1)	(0.0)	
FIAT	(27.9)	(29.9)	(0.0)	NA
Vasculaire	(24.1)	(18.6)	(100.0)	
Récidive maladie initiale	(0.0)	(0.0)	(0.0)	
Décès et cause	(4.7)	(9.7)	(0.0)	<b>&lt;0.001</b>
Infectieux	(19.4)	(19.4)	-	
Cancer	(7.8)	(7.8)	-	
Cardiovasculaire	(29.9)	(29.9)	-	NA
Autre	(42.9)	(42.9)	-	

**Tableau III : Données intergreffe et deuxième greffe après score de propension**

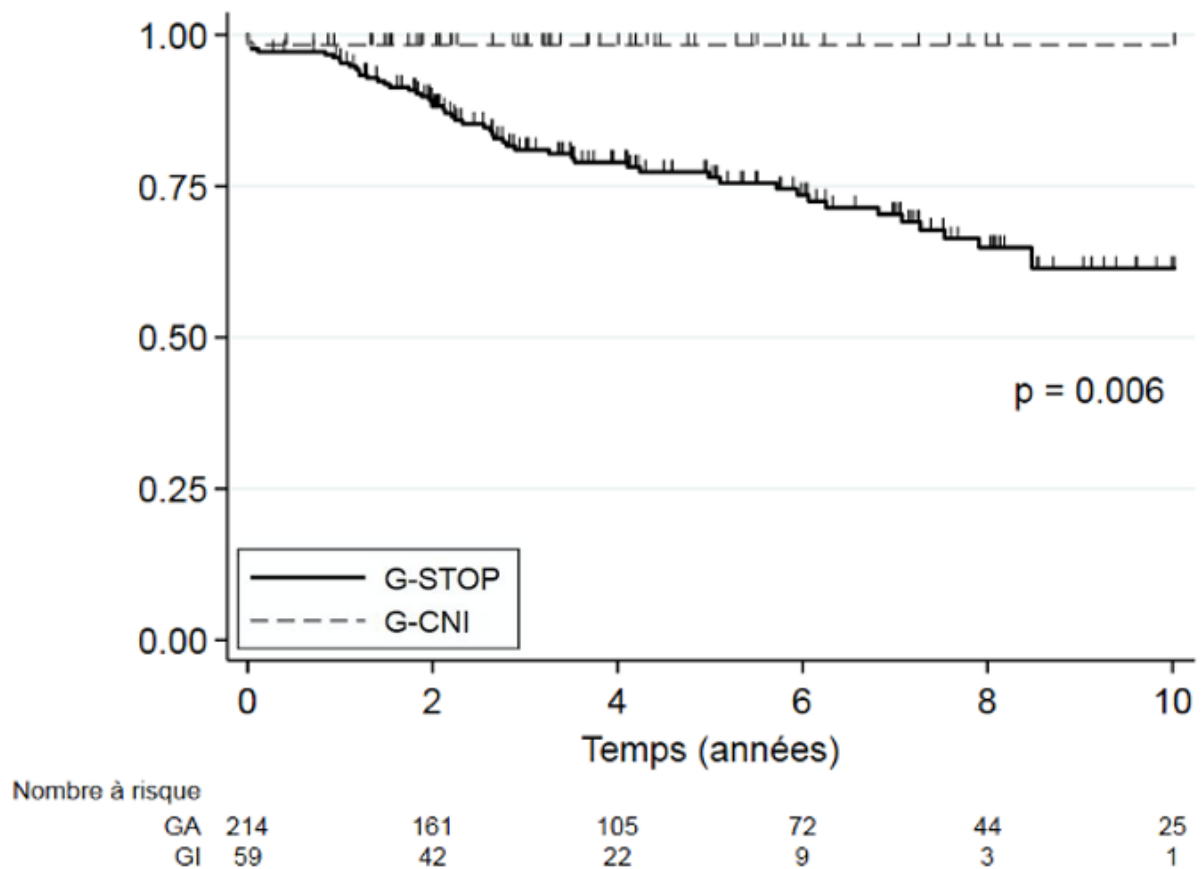
Les données sont présentées sous forme d'effectifs (pourcentages), de moyenne ± écart-type ou de médiane [25e; 75e percentiles]. Abréviations : cPRA, calculated panel reactive antibody ; DSA, donor specific antibody ; FIAT, Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire ; G-STOP, groupe arrêt des immunosuppresseurs ; G-CNI, groupe inhibiteur de la calcineurine ; HLA : antigènes des leucocytes humains ; J0 : jour de la greffe ; NA, non applicable

	univariée			multivariée		
	HR	p	IC	HR	p	IC
CNI (vs STOP)	0.060	0.001	0.012- 0.300	0.102	0.018	0.015 - 0.670
Rejet	2.592	<0.001	1.759 - 3.820	3.351	<0.001	1.814 - 6.191
RRF	3.890	<0.001	2.470 - 6.122	2.568	<0.001	2.176 - 3.031
Donneur critère élargi	4.111	0.004	1.585 - 10.663	2.199	0.31	0.479 - 10.106
Durée d'attente en dialyse	1.009	<0.001	1.006 - 1.013	1.006	0.12	0.998 - 1.014
Age à la 2 <sup>e</sup> greffe	1.041	<0.001	1.023 - 1.059	1.029	0.030	1.003 - 1.057
Évènements CV	1.863	0.001	1.280 - 2.709	0.970	0.88	0.647 - 1.453

**Tableau IV : Analyse des facteurs associés à la survie sans dialyse ni décès**

Les données sont présentées sous forme d'hazard ratio et intervalle de confiance  $\pm$  95%. Abréviations : CNI : inhibiteur de la calcineurine ; CV, cardiovasculaire ; RRF : reprise retardée de fonction

## ANNEXES



**Figure S-1 : Survie sans dialyse ni décès chez les patients ayant maintenu, après l'arrêt fonctionnel du greffon, le traitement immunosuppresseur jusqu'à la nouvelle transplantation (G-CNI) ou ayant interrompu le traitement (G-STOP)**

Les données sont présentées avant score de propension. Représentation selon une courbe de Kaplan-Meier.  
Abréviation : CNI, inhibiteur de la calcineurine

	Total (n=275)	GSTOP (n=216)	GCNI (n=59)	p
<b>Inter-greffe</b>				
Durée de dialyse entre les 2 greffes (mois)	31 [17; 58]	38 [22; 66]	12 [5; 21]	<0.001
Durée d'attente sur liste (mois)	23 [11; 42]	26 [14; 48]	15 [7; 23]	<0.001
Transplantectomie et motif	81 (29.5)	76 (35.2)	5 (8.5)	<0.001
Thrombose	25/72 (34.7)	23/67 (34.3)	2/5 (40.0)	0.96
Rein toxique	36/72 (50.0)	34/67 (50.7)	2/5 (40.0)	
Infectieux	2/72 (2.8)	1/67 (1.5)	1/67 (1.5)	
Raison chirurgicale	2/72 (2.8)	2/67 (3.0)	0/5 (0.0)	
Autre	7/72 (9.7)	7/67 (10.5)	0/5 (0.0)	
<b>Deuxième greffe</b>				
cPRA J0 (%)	86 [50; 96]	89 [68; 97]	53 [0; 84]	<0.001
cPRA J0 ≥ 85%	142/273 (52.0)	128/215 (59.5)	14/58 (24.1)	<0.001
Anticorps anti-HLA J0	242/272 (89.0)	200/214 (93.5)	42/58 (72.4)	<0.001
Présence DSA J0	44 (16.0)	37 (17.1)	7 (11.9)	0.33
Donneur vivant	25 (9.1)	17 (7.9)	8 (13.6)	0.14
Donneur à critères élargis	124 (45.1)	100 (46.3)	24 (40.7)	0.44
Diurèse résiduelle (ml)				<0.001
< 500	190/248 (76.6)	162/194 (84.6)	26/54 (48.2)	
500-1000	25/248 (10.1)	15/194 (7.7)	10/54 (18.5)	
> 1000	33/248 (13.3)	15/194 (7.7)	18/54 (33.3)	
Traitement d'induction				0.005
Aucun	1 (0.4)	1 (0.5)	0 (0.0)	
Thymoglobulines	232 (84.4)	189 (87.5)	43 (72.9)	
Basilixumab	42 (15.3)	26 (12.0)	16 (27.1)	
Reprise retardée de fonction	67 (24.4)	61 (28.2)	6 (10.2)	0.006
<b>Évolution deuxième greffe</b>				
Rejet total	58 (21.1)	50 (23.1)	8 (13.6)	0.11
Humoral	36 (13.1)	30 (13.9)	6 (10.2)	0.46
Cellulaire	27 (9.8)	24 (11.1)	3 (5.1)	0.14
Apparition DSA	28 (10.2)	22 (10.2)	6 (10.2)	0.70
Retour en dialyse et cause	37 (13.5)	36 (16.7)	1 (1.7)	0.01
Rejet	17/37 (46.0)	17/36 (47.2)	0/1 (0.0)	NA
Infection	4/37 (10.8)	4/36 (11.1)	0/1 (0.0)	
FIAT	9/37 (24.3)	9/36 (25.0)	0/1 (0.0)	
Vasculaire	7/37 (18.9)	6/36 (16.7)	1/1 (100.0)	
Récidive maladie initiale	0/37 (0.0)	0/36 (0.0)	0/1 (0.0)	
Décès et cause	22 (8.0)	22 (10.2)	0 (0.0)	0.006
Infectieux	6/22 (27.3)	6/22 (27.3)	-	NA
Cancer	1/22 (4.5)	1/22 (4.5)	-	
Cardiovasculaire	9/22 (40.9)	9/22 (40.9)	-	
Autre	6/22 (27.3)	6/22 (27.3)	-	

**Tableau S-1 : Données intergreffe et deuxième greffe avant score de propension**

Les données sont présentées sous forme d'effectifs (pourcentages), de moyenne ± écart-type ou de médiane [25<sup>e</sup>; 75<sup>e</sup> percentiles]. Abréviations : cPRA, calculated panel reactive antibody ; DSA, donor specific antibody ; FIAT, Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire ; GSTOP, groupe arrêt des immunosuppresseurs ; GCNI, groupe inhibiteur de la calcineurine ; HLA : antigènes des leucocytes humains ; J0 : jour de la greffe ; NA, non applicable



**(Conseil national de l'ordre des médecins)**  
**SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure 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 je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis 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.

Respectueux et reconnaissant 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 couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

## IMPACT DU MAINTIEN DES INHIBITEURS DE LA CALCINEURINE APRES ARRET FONCTIONNEL DU TRANSPLANT RENAL SUR LE DEVENIR DU NOUVEAU GREFFON, UNE ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE AVEC SCORE DE PROPENSION

### Résumé :

**Introduction :** La gestion du traitement immunosuppresseur après arrêt fonctionnel du greffon (ARF) chez les patients candidats à une nouvelle transplantation rénale (TR) est largement débattue. Celui-ci est souvent interrompu afin de minimiser ses effets secondaires ; stratégie favorisant l'immunisation anti-antigène des leucocytes humains (HLA). L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact du maintien d'un traitement immunosuppresseur (IS) par inhibiteur de la calcineurine (CNI) sur l'accès à une greffe ultérieure et sur son devenir.

**Matériel et méthode :** Nous avons identifié 275 patients ayant bénéficié d'une deuxième TR entre janvier 2008 et décembre 2020 dans quatre centres français de TR adulte : 59 ont poursuivi un traitement comprenant au moins un CNI (G-CNI) entre les deux TR et 216 ont interrompu un traitement IS (G-STOP). Un score de propension a été réalisé afin d'équilibrer les caractéristiques des patients lors de l'ARF au sein des groupes.

**Résultats :** La poursuite d'un CNI entre les 2 TR est associée à une immunisation anti-HLA plus faible avec un cPRA plus bas lors de la deuxième TR, 67% [0; 84] vs 87% [55; 96] dans le G-STOP ( $p=0.001$ ) et une diminution du nombre de patients hyperimmunisés (24 % des patients du G-CNI vs 55.2% du G-STOP,  $p<0.001$ ). La durée d'attente en dialyse est de 16 [5; 26] mois dans le GCNI vs 37 [22; 64] dans le G-STOP ( $p<0.001$ ). Dans les suites de la 2<sup>ème</sup> TR, la survie à 10 ans sans retour en dialyse ni décès est significativement meilleure dans le G-CNI, y compris en analyse multivariée : 98.7% vs 59.5% dans le G-STOP, HR : 0.10, [0.015-0,67],  $p=0.018$ . Il y a également moins de rejets cellulaires dans le G-CNI (2.1% vs 8.8%,  $p<0.001$ ). La poursuite d'un CNI n'est pas associée à une majoration de la survenue des événements cardiovasculaires, infectieux ou néoplasique entre les deux TR ni après la 2<sup>ème</sup> TR.

**Conclusion :** Le maintien d'un traitement IS comprenant un CNI après ARF est associé à une diminution du risque d'immunisation facilitant l'accès à une nouvelle TR. La survie du greffon et du receveur dans les suites de la 2<sup>ème</sup> TR sont également meilleures. Des études prospectives devront confirmer ces résultats.

### Mots-clés :

Anticorps anti-HLA ; Arrêt fonctionnel de greffon ; Immunisation ; Immunosuppression ; Inhibiteur de la calcineurine ; Transplantation rénale