



Impact de la minimisation du traitement immunosuppresseur sur la survenue des DSA de novo au cours de la 1ère année post-transplantation chez les patients transplantés rénaux à La Réunion

Basile Kwai-Pun

► To cite this version:

Basile Kwai-Pun. Impact de la minimisation du traitement immunosuppresseur sur la survenue des DSA de novo au cours de la 1ère année post-transplantation chez les patients transplantés rénaux à La Réunion. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04102453

HAL Id: dumas-04102453

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04102453>

Submitted on 22 May 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.

**UNIVERSITE DE LA REUNION
UFR SANTE**

Année : 2023

N° :

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité Néphrologie

**Impact de la minimisation du traitement immunosuppresseur sur la
survenue de DSA de novo au cours de la première année post
transplantation chez les patients transplantés rénaux à la Réunion.**

Présentée et soutenue publiquement
le 19 avril 2023 à 16h00 à La Réunion
par **Basile Nicolas Clément KWAI PUN**
né le 8 novembre 1993 à Saint-Louis (974)

JURY

Président :

Monsieur le Professeur VACHER-COPONAT Henri (rapporteur)

Assesseurs :

Monsieur le Docteur EPERONNIER Julien

Monsieur le Docteur GAYON Julien

Co-directeurs de Thèse :

Monsieur le Docteur GOSSET Clément

Monsieur le Docteur LE FLECHER Arnaud

Table des matières

Table des matières.....	2
Table des illustrations.....	3
Abréviations	5
Abstract.....	6
I. INTRODUCTION	8
A. Épidémiologie de la transplantation rénale	8
B. Le rejet médié par anticorps	9
1. Historique	9
2. Anatomopathologie rénale et classification de Banff.....	9
3. Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)	13
a. Les molécules HLA	13
b. Fonction des molécules HLA	14
c. Formation du DSA.....	15
4. Mécanismes physiopathologiques impliqués lors du rejet médié par anticorps..	17
a. Mécanismes d'actions du DSA.....	17
b. Anticorps non-HLA	19
c. Mécanismes indépendants des DSA : la théorie du <i>missing-self</i>	20
5. Méthodes de détection des DSA	21
a. Technique cellulaire : microlymphocytotoxicité.....	21
b. Technique de cytométrie en flux (CMF).....	21
c. Technique ELISA (<i>Enzyme-linked immunorbent assay</i>).....	22
d. Technologie Luminex®.....	22
6. Impact clinique des DSA en transplantation rénale.....	24
a. DSA pré formés.....	24
b. DSA <i>de novo</i>	25
C. Gestion de l'immunosuppression	26
1. Les principaux traitements immunosuppresseurs d'entretien.....	26
a. Les corticostéroïdes.....	26
b. Les inhibiteurs de la calcineurine (ICN)	27
c. L'acide mycophénolique (MPA).....	28
d. Les inhibiteurs de mTOR (<i>mammalian target of rapamycin</i>).....	28
e. Belatacept	29
2. Indication de minimisation du traitement immunosuppresseur d'entretien	29
3. Stratégies de minimisation du traitement immunosuppresseur d'entretien	32
a. Protocoles de minimisation des ICN basés sur l'utilisation de MPA	32
b. Protocoles de minimisation portant sur l'utilisation des inhibiteurs de mTOR.	33
c. Protocoles de minimisation portant sur l'utilisation du Belatacept	34
d. Protocoles de minimisation du MMF.....	35
II. MATERIELS ET MÉTHODES	40
III. RÉSULTATS.....	44
IV. DISCUSSION	65
V. CONCLUSION	70
Bibliographie.....	71

Table des illustrations

Tableaux

Tableau A : Critères diagnostiques du rejet médié par anticorps en transplantation rénale (actualisés d'après la conférence de Banff 2019).

Tableau 1 : Caractéristiques initiales du receveur, du donneur et de la greffe de la population totale, et en fonction de la modification de l'immunosuppression.

Tableau 2 : Caractéristiques des DSA à J0 – M3 – M12 et des dnDSA à M12.

Tableau 3 : Analyse univariée des différentes stratégies de minimisation de l'immunosuppression associées à la survenue de dnDSA.

Tableau 4 : Facteurs associés à la survenue de dnDSA au cours de la première année post transplantation en analyse univariée et multivariée.

Tableau 5 : Description des modifications du MMF chez les patients ayant développé un dnDSA.

Tableau 6 : Causes de modification du MMF et de l'ICN chez les 26 patients ayant développé un dnDSA au cours de la 1^{ère} année post transplantation.

Tableau 7 : Description des modifications de l'ICN chez les patients ayant développé un dnDSA.

Table des illustrations

Figures

Figure A : Phénotypes histologiques du rejet médié par les anticorps en transplantation rénale (d'après Loupy et al. (1)).

Figure B : Nomenclature HLA

Figure C : Structure de la molécule HLA (d'après Klein et Sato (2)).

Figure D : L'activation de la réponse humorale (d'après Bestard et al. (3))

Figure E : Mécanisme physiopathologique du rejet humoral (d'après *Pouliquen et al.*(4)).

Figure F : Activation des cellules NK par la reconnaissance d'un « pseudo *missing self* » après une transplantation d'organe (d'après Koenig (5)).

Figure G : Principes des techniques cellulaires et en phase solide de détection des DSA (d'après Bestard et al. (3)).

Figure 1 : Diagramme de flux.

Figure 2 : Description des modifications du MMF.

Figure 3 : Description des causes de modification du MMF.

Figure 4 : Description des infections responsables de modification du MMF.

Figure 5 : Comparaison des doses de MMF administrées au cours de la 1^{ère} année post transplantation en fonction de la modification de l'immunosuppression.

Figure 6 : Description des modifications de l'ICN.

Figure 7 : Description des causes de modification de l'ICN.

Figure 8 : Description des infections responsables de modification de l'ICN.

Figure 9 : Comparaison des doses d'ICN administrées au cours de la 1^{ère} année post transplantation en fonction de la modification de l'immunosuppression.

Figure 10 : Comparaison des taux résiduels de tacrolémie au cours de la 1^{ère} année post transplantation en fonction de la modification de l'immunosuppression.

Figure 11 : Survenue de dnDSA au cours de la première année post transplantation selon la modification de l'immunosuppression.

Figure 12 : Lésions histologiques retrouvées à la biopsie du greffon à M12 en fonction de la modification de l'immunosuppression.

Figure 13 : Évolution du DFG (formule MDRD) au cours de la 1^{ère} année post transplantation en fonction de la modification de l'immunosuppression.

Figure 14 : Évolution de la protéinurie au cours de la 1^{ère} année post transplantation en fonction de la modification de l'immunosuppression.

Figure 15 : Description des causes de modification du MMF chez les 26 patients ayant développé un dnDSA au cours de la 1^{ère} année post transplantation.

Figure 16 : Description des causes de modification de l'ICN chez les 26 patients ayant développé un dnDSA au cours de la 1^{ère} année post transplantation.

Figure 17 : Nombre d'incompatibilités HLA en fonction de la provenance du donneur

Abréviations

Ac : anticorps
ADCC : cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps
AUC : *area under cover*
BCR (*B Cell Receptor*) : récepteur des lymphocytes B
CM : crossmatch
CMF : cytométrie en flux
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
CMV : cytomégalovirus
CsA : ciclosporine
DFG : débit de filtration glomérulaire
DSA (*Donnor Specific Antibody*) : anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur
dnDSA : DSA *de novo*
pfDSA : DSA pré formé
EVR : évérolimus
Fab : fragment *antigen binding*
FcγR : récepteur des fragments Fc des IgG
Fc : fragment constant
HLA : *Human Leucocyte Antigen*
ICN : inhibiteur de la calcineurine
IFN : interféron
Ig : immunoglobuline
IL2R : anticorps inhibiteur du récepteur de l'interleukine 2
IMPDH : inosine monophosphate dehydrogenase
KIR : *killer-cell immunoglobulin like receptor*
LB : lymphocyte B
LT : lymphocyte T
LCT : microlymphocytotoxicité dépendante du complément
MDRD : *modification of diet in renal disease* (formule)
MFI (*Mean Fluorescence Intensity*) : intensité fluorescente moyenne
MMF : Mycophénolate mofétil
MPA : acide mycophénolique
MPS : Mycophénolate sodique
mTOR : *mammalian target of rapamycin*
NFAT : *nuclear factor of activated T cells*
NF-κB : *nuclear factor-kappa B*
NK (*Natural Killer*) : cellules tueuses naturelles
PRA : *panel reactive antibodies*
RH : rejet humoral ou médié par anticorps
SAG : *single antigen* en format Luminex®
SAL : sérum anti lymphocytaire
SRL : sirolimus
TAC : tacrolimus
Tfh : lymphocytes T folliculaires
TGI : taux de greffons incompatibles
TNF (*Tumor necrosis factor*) : facteur de nécrose tumorale

Abstract

Background : After kidney transplantation, immunosuppressant related side effects are common, and regularly lead to treatment reduction dose. This has prompted transplant physicians to use minimization protocols in an attempt to reduce morbidity and mortality. The risk of dnDSA after maintenance immunosuppression minimization is unclear, due to short follow up studies, and recent use of DSA as an outcome.

Method : We conducted a observational single-center retrospective study including all consecutive kidney transplant recipients > 18 years old between 2015 and 2020 in Reunion Island University Hospital. The primary endpoint was the incidence of dnDSA during the first-year post transplantation in patients who had or had not experienced a maintenance immunosuppression modification.

Results : A total of 257 patients were included in the study, 193 patients (75%) had a maintenance immunosuppression modification. During follow up, dnDSA developed in 23/193 (12%) patients with immunosuppression modification and in 3/64 (4,7%) patients without immunosuppression modification ($p= 0,09$). We compare different modification strategy and the risk of dnDSA onset is different regarding these with a higher risk as for CNI. In multivariate analysis, CNI switch is an independent factor for dnDSA (OR= 12,4 [1,66, 123] ; $p= 0.018$), and national donor provenance seems to be a protective factor for dnDSA (OR = 0,29 [0,06 ; 0,99] ; $p= 0,072$). One year post transplantation protocol biopsies show no worsening humoral lesions in the immunosuppression modification group.

Conclusion : Maintenance immunosuppression modification shows a trend of higher dnDSA incidence in the first-year post transplantation. However, the fact we observed no effect on histologic lesions from 1 year protocol biopsies is reassuring. Definitive conclusions regarding the impact of maintenance immunosuppression modification require larger scale prospective studies.

Keywords : kidney transplant, calcineurin inhibitors, mycophenolate mofetil, immunosuppressive treatment, minimization, anti-HLA antibody, antibody mediated rejection.

Résumé

Introduction : En transplantation rénale, les complications liées aux traitements immunosuppresseurs sont nombreuses, et imposent souvent une modification du traitement à la baisse. De ce fait, de nombreuses stratégies de minimisation ont été évaluées afin de réduire l'impact sur la morbi mortalité. Le risque de survenue de dnDSA lié à la minimisation de l'immunosuppression est mal connu en raison d'études avec une courte durée de suivi et l'utilisation relativement récente des DSA au cours celles-ci.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique incluant les patients adultes qui ont bénéficié d'une transplantation rénale au CHU de la Réunion (2015-2020). L'objectif principal de ce travail est de comparer l'incidence de dnDSA à un an de la date de transplantation rénale en fonction de la réalisation d'une minimisation du traitement immunosuppresseur.

Résultats : 257 patients ont été inclus, parmi eux 193 patients (75%) ont eu une modification de l'immunosuppression. Au cours du suivi, on observe des dnDSA chez 23/193 (12%) des patients ayant eu une modification de l'immunosuppression versus 3/64 (4,7%) des patients n'ayant pas eu de modification ($p= 0,09$). Nous avons comparé différentes stratégies de modification de l'immunosuppression et le risque de développer un dnDSA diffère selon les stratégies avec un risque qui apparaît plus important lorsqu'il s'agit des ICN. En analyse multivariée, la conversion de l'ICN est un déterminant indépendant de la survenue de dnDSA (OR= 12,4 [1,66, 123] ; $p= 0.018$), et la provenance nationale du donneur semble être un déterminant protecteur de la survenue de dnDSA (OR = 0,29 [0,06 ; 0,99] ; $p= 0,072$). L'analyse du phénotype de rejet évalué à la biopsie protocolaire réalisée à 1 an post transplantation ne montre pas d'aggravation des lésions associées à l'humoralité entre les deux groupes.

Conclusion : La modification de l'immunosuppression montre une tendance plus élevée à la survenue dnDSA au cours de la première année post transplantation. Néanmoins, les résultats sont rassurants dans notre étude par rapport à cette attitude, confirmés par l'analyse du phénotype de rejet évalué à la biopsie protocolaire réalisée à 1 an post transplantation. Ces résultats doivent être confirmés par une étude prospective de grande échelle.

Mots-Clés : transplantation rénale, inhibiteurs de la calcineurine, mycophénolate mofetil, immunosuppresseurs, minimisation, anticorps anti-HLA, rejet médié par anticorps.

I. INTRODUCTION

A. Épidémiologie de la transplantation rénale

La maladie rénale chronique est un problème majeur de santé publique en France. La progression de l'insuffisance rénale vers le stade terminal nécessite un traitement de suppléance, par dialyse ou par transplantation rénale. En l'absence de contre-indication, la transplantation rénale est le traitement de suppléance de choix puisqu'elle augmente la durée de vie des patients, diminue leur morbidité, améliore leur qualité de vie tout en diminuant le coût de la prise en charge par rapport aux stratégies de dialyse (6). Selon les données épidémiologiques françaises du rapport annuel 2019 du Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie (Registre REIN), plus de 3000 transplantations rénales sont réalisées chaque année et plus de 40 000 patients vivent actuellement avec un greffon fonctionnel en France (7).

Le progrès médical dans le domaine de la transplantation rénale a été important au cours de ces 50 dernières années, notamment dans la compréhension des mécanismes du rejet et de la tolérance, dans le développement de nouveaux traitements immunosuppresseurs, ainsi que dans la prévention de certains de leurs effets secondaires. Les principales difficultés à ce jour restent la pénurie d'organes au regard du nombre de patients en attente d'une transplantation rénale, le nombre de pertes de greffon à long terme, et les complications de type infectieuses, tumorales et cardiovasculaires liées aux traitements immunosuppresseurs (8).

Malgré ces avancées considérables réalisées au cours de ces dernières décennies, la survie à long terme des greffons rénaux ne s'est que peu améliorée (9). En France, la survie des greffons rénaux est de 90% à 1 an de la greffe, 79% à 5 ans de la greffe et 63% à 10 ans de la greffe chez les 24 147 patients transplantés entre 1993 et 2005 (10). La première cause identifiée de perte de greffon tardive est le rejet médié par anticorps, aussi appelé rejet humoral (RH), constituant l'obstacle principal à l'amélioration de la survie à long terme des greffons (11).

Sellares et al. ont analysé, dans une étude prospective incluant une population de 315 receveurs de greffon rénal, les causes de perte du greffon tardive à partir de biopsies du greffon réalisées entre 6 mois et 32 ans après la transplantation (12). Dans cette cohorte, on observe 74 (24%) greffons perdus durant le suivi, dont 14 pour cause de décès. La cause de la perte du greffon a été établie chez 56 des 60 receveurs restants : 36 (64%) pertes de greffon étaient dues à un rejet, 10 (18%) à une glomérulopathie (qu'elle soit une récurrence de la maladie initiale ou une maladie *de novo*), 4 (7%) à une néphropathie secondaire au BK virus (BKv) et 6 (11%) à un événement intercurrent médical ou chirurgical. Les 36 pertes de greffon liées à un rejet impliquaient toutes un rejet médié par anticorps : 33 RH, 3 rejets mixtes.

Lefaucheur et al. ont montré que le RH avait un impact négatif majeur sur la survie des greffons rénaux (13). Les patients transplantés rénaux présentant un RH avaient une survie du greffon de 54% à 5 ans de la greffe contre 89% chez les patients sans RH. Ainsi, la compréhension, la prévention et la prise en charge du rejet médié

par anticorps est un enjeu majeur pour l'optimisation des résultats de la transplantation rénale.

B. Le rejet médié par anticorps

1. Historique

Pendant longtemps, le rejet médié par anticorps a été réduit au rejet hyper-aigu survenant dans les heures qui suivent la transplantation. Dans les années 1960, ce sont P. Terasaki et R. Patel qui ont établi le lien entre allo-immunisation et rejet médié par anticorps. C'est la découverte du test du crossmatch (CM), dépendant du complément. Ce test, lorsqu'il est positif en lymphocytotoxicité (LCT), était prédictif de la survenue d'un rejet hyper-aigu (14). Grâce à ces données, la réalisation systématique du CM avant la transplantation a permis une disparition de la survenue de rejet hyper-aigu. Plus tard, dans les années 1970, Jeannet et al. ont mis en évidence la présence d'anticorps (Ac) anti-HLA spécifiques du donneur (DSA) après la transplantation et ont souligné leur rôle délétère sur la survie du greffon (15). C'est enfin, dans les années 1990 que Halloran et al. décrivent cette nouvelle entité de rejet, associée à la présence de DSA (16). La description anatomopathologique de ces rejets montrait la présence d'un infiltrat inflammatoire au sein des capillaires glomérulaires et les capillaires péri-tubulaires, parfois associé à des lésions de microangiopathie thrombotique. Les travaux de Feucht et al. ont mis en évidence, la présence de dépôts diffus de C4d (produits lors de l'activation de la voie classique du système du complément) au niveau des capillaires péri-tubulaires du greffon (17).

2. Anatomopathologie rénale et classification de Banff

Le RH répond à une définition histologique, caractérisée à l'aide de la classification internationale de Banff. Cette classification publiée en 1993 est actualisée tous les 2 ans selon l'évolution de la recherche. Elle est le fruit d'un travail réalisé par un comité d'anatomopathologistes et de cliniciens transplantateurs. L'individualisation d'une forme de rejet directement médié par des Ac dirigés contre le greffon est apparue dans la classification de Banff de 1997. Depuis, la définition du RH a évolué avec des révisions successives de cette classification au cours de ces 30 dernières années (18).

Cette classification repose sur l'analyse systématique des lésions histologiques au niveau de l'interstitium, des tubes, des glomérules et des structures vasculaires permettant d'établir des scores semi-quantitatifs allant de 0 à 3 et d'harmoniser les données histologiques. Ces lésions peuvent être de 2 natures :

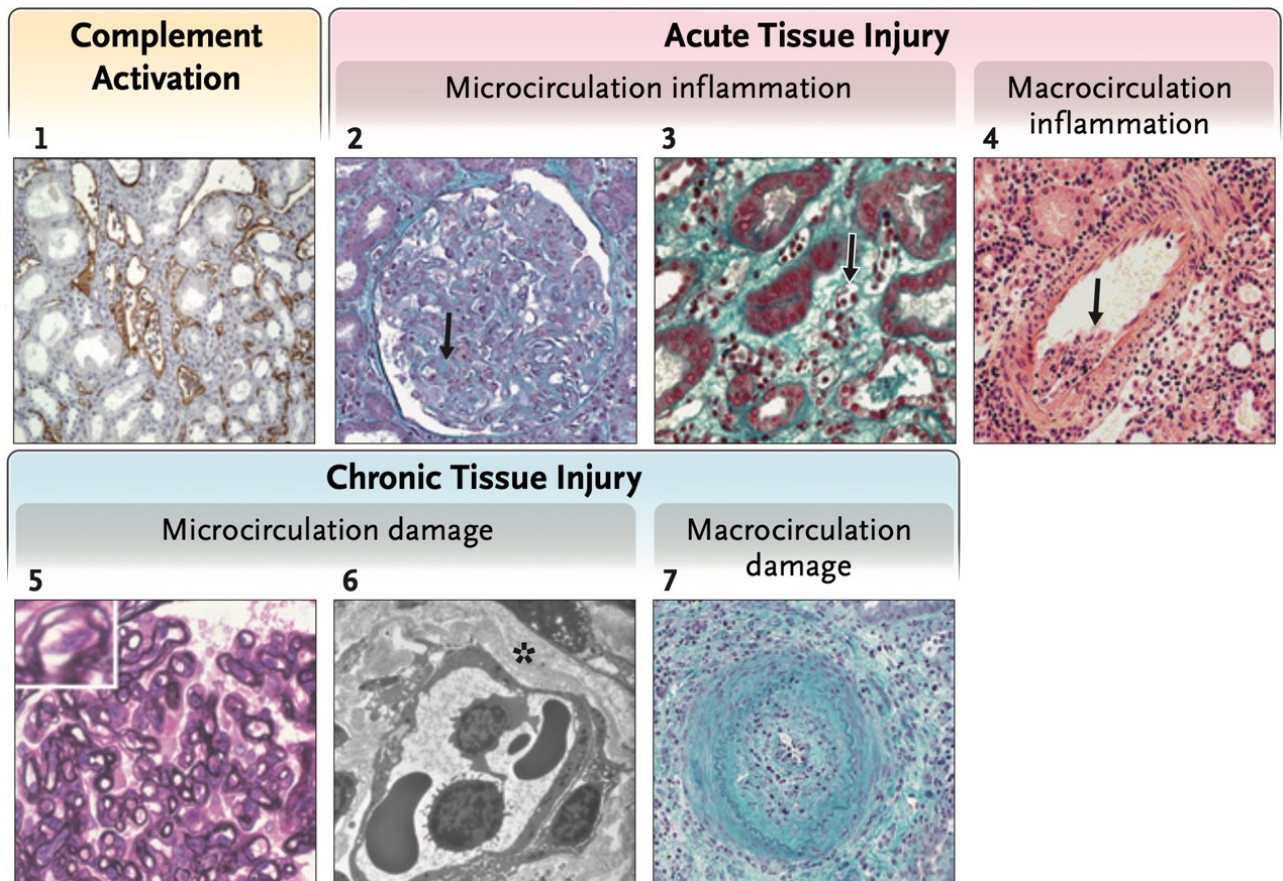
- des lésions actives caractérisées par la présence de cellules inflammatoires dans les différents secteurs sus-cités : glomérulite (g), tubulite (t), infiltrat interstitiel dans les

zones non fibreuses (i), infiltrat interstitiel dans les zones fibreuses (i-IFTA), infiltrat interstitiel dans l'ensemble du cortex (ti), artérite (v) et capillarite péritubulaire (cpt).

- des lésions chroniques représentées par un aspect fibreux ou modifié des différents compartiments : doubles contours glomérulaires (cg) et hyperplasie mésangiale (mm) pour les glomérules ; endartérite fibreuse (cv) et hyalinose artériolaire (ah) pour les vaisseaux ; fibrose interstitielle (ci) et atrophie tubulaire (ct) pour le compartiment tubulo-interstitiel.

La classification de Banff individualise trois principales catégories diagnostiques de RH : le RH actif, le RH chronique actif et le RH chronique inactif (**figure A**). Le RH actif est le plus souvent le début d'un processus chronique.

La progression lésionnelle des atteintes glomérulaires associées au RH, étudiées par des biopsies itératives chez le singe, a confirmé la séquence physiopathologique suivante : apparition des anticorps anti-HLA, positivité du C4d, glomérulite puis glomérulopathie d'allogreffe (19). Le RH est donc de plus en plus perçu comme un continuum lésionnel résultant de la persistance d'un processus immunologique actif. Ainsi, la découverte de lésions actives ou de lésions chroniques de RH sur une biopsie, plus que refléter des processus pathologiques distincts, témoignerait plutôt de la temporalité de la biopsie par rapport au début du processus.



Panel 1 : dépôts linéaires de C4d le long des capillaires péri-tubulaires. Panel 2 (trichrome de Masson) : glomerulite caractérisée par une inflammation microvasculaire dans les capillaires glomérulaires (flèche). Panel 3 (trichrome de Masson) : inflammation microvasculaire dans les capillaires péri-tubulaires, avec présence de cellules inflammatoires (flèche). Panel 4 (hématoxyline et éosine) : endartérite avec une inflammation intinale dans une artère interlobulaire (flèche). Panel 5 (Grocott) : glomérulopathie d'allogreffe avec doubles contours de la membrane basale glomérulaire en microscopie optique. Panel 6 : lamellement de la membrane basale capillaire péri-tubulaire (astérisque) en microscopie électronique. Panel 7 (trichrome de Masson) : artériosclérose dans une artère interlobulaire avec un épaissement intimal.

Figure A : Phénotypes histologiques du rejet médié par les anticorps en transplantation rénale (d'après Loupy et al. (1)).

Le **tableau A** résume les critères nécessaires à la réalisation du diagnostic des différentes catégories de RH, selon la classification de BANFF révisée en 2019 (20).

Rejet humoral actif : (les trois critères doivent être réunis)
1- Preuve histologique de lésions tissulaires aiguës, incluant une ou plusieurs des lésions suivantes : - Inflammation microvasculaire ($g > 0$ et/ou $cpt > 0$) {1} ; - Artérite intimale ou transmurale ($v > 0$) ; - Lésions de microangiopathie thrombotique aiguë, en l'absence d'autre étiologie ; - Lésions de nécrose tubulaire aiguë, en l'absence d'autre étiologie évidente. 2- Preuve d'une interaction présente/récente avec les Ac , incluant une ou plusieurs des lésions suivantes : - Fixation linéaire de C4d sur les capillaires péritubulaires ou les vasa recta médullaires {2} ; - Inflammation microvasculaire au moins modérée ($g + cpt > 2$) {1} ; - Expression augmentée des transcrits de gènes fortement associés au rejet humoral en cas de validation certaine. 3- Preuve sérologique de présence d'Ac anti-donneur {3}. DSA anti-HLA ou dirigés contre d'autres antigènes ; la fixation de C4d ou l'expression augmentée de transcrits peuvent se substituer aux DSA.
Rejet humoral chronique actif : (les trois critères doivent être réunis)
1- Preuve histologique de lésions tissulaires aiguës, incluant une ou plusieurs des lésions suivantes : - Glomérulopathie du transplant ($cg > 0$) {4} ; - Lésions sévères de feuilletage de la membrane basale des capillaires tubulaires ($cptml1$), mises en évidence par microscopie électronique ; - Fibrose intimale artérielle <i>de novo</i>, en l'absence d'autre causes {5}. 2- Preuve d'une interaction présente/récente avec les Ac : CF rejet humoral actif. 3- Preuve sérologique de présence d'Ac anti-donneur : CF rejet humoral actif.
Rejet humoral chronique (inactif)
1- $cg > 0$ et/ou sévère cptml ($cptml1$) ; 2- Absence de critère 2 d'interaction présente/récente avec les Ac ; 3- Antécédent documenté de rejet humoral actif ou de rejet humoral chronique actif et/ou de DSA.
Fixation isolée de C4d sans preuve de rejet : (les quatre caractéristiques doivent être réunies)
1- Fixation linéaire de C4d sur les capillaires péritubulaires ; 2- Absence de critère 1 de rejet humoral actif ; 3- Pas de preuve moléculaire de rejet aigu comme pour le critère 2 de rejet humoral actif ; 4- Pas de lésions de rejet cellulaire actif ou chronique, ou de lésions borderline.

{1} En l'absence de lésions de glomérulonéphrite de récurrence ou de novo ; en cas de lésions de rejet cellulaire, d'infiltrat limite ou d'infection, le critère $cpt > 1$ n'est pas suffisant et doit être associé à un score $g > 1$; {2} C4d2 ou C4d3 par immunofluorescence sur coupes congelées ou C4d>0 par immunohistochimie sur coupes en paraffine ; Il est fortement conseillé en cas d'absence de DSA anti-HLA de tester la présence de DSA non-HLA, lorsque les critères 1 et 2 de rejet humoral sont réunis ; {3} En l'absence de lésions de microangiopathie thrombotique chronique ou de lésions chroniques de glomérulopathie de récurrence ou de novo ; incluent les modifications mises en évidence exclusivement par microscopie électronique ($cg1a$) ; {4} La présence de leucocytes dans l'intima scléreuse ~~et~~ en faveur d'un rejet humoral chronique en l'absence d'antécédent de rejet cellulaire ; {5} Il est fortement recommandé de tester les DSA lorsque les critères 1 et 2 sont réunis. Les biopsies révélant le critère 1 sans critère 2 chez les patients chez lesquels sont retrouvés des DSA actuels ou historiques doivent être considérées comme témoignant d'un rejet humoral chronique actif sauf si les DSA sont trop lointains.

Tableau A : Critères diagnostics du rejet médié par anticorps en transplantation rénale (actualisés d'après la conférence de Banff 2019).

3. Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

Le CMH est un ensemble complexe de gènes codant pour un système de protéines cellulaires intervenant dans la reconnaissance du soi chez toutes les espèces de vertébrés. Le CMH humain a été décrit initialement par Jean Dausset en 1952 (21). Il est localisé sur le chromosome 6 en position 6p21 et occupe 4 mégapaires de bases. Il contient plus de 200 gènes soit environ 1/1000ème du génome humain, mais contribue à plus de 10% de la diversité génétique humaine (22).

Les gènes HLA sont séparés en trois classes de gènes : les molécules de classe I, II, et III. La région de classe I abrite les gènes codant pour les molécules HLA (Human Leucocyte Antigen) dites classiques : HLA-A, -B, -Cw et non classiques : HLA-E, -F, -G, MIC et HFE. La région de classe II abrite les gènes codant pour les molécules HLA de classe II : HLA-DR, -DQ, -DP. La région de classe III abrite des gènes codant pour des molécules plus ou moins apparentées aux molécules HLA « classiques », tels que des gènes codant pour des protéines du complément ou certaines cytokines.

La nomenclature du système HLA permet de référencer les régions géniques (loci), les allèles et les Ag HLA (**figure B**). Le système présente un polymorphisme, ainsi il existe un grand nombre d'allèles pour le même locus. Son expression est codominante : chaque allèle de chaque haplotype est exprimé. Cela explique la grande complexité et variabilité d'Ag HLA entre chaque individu.

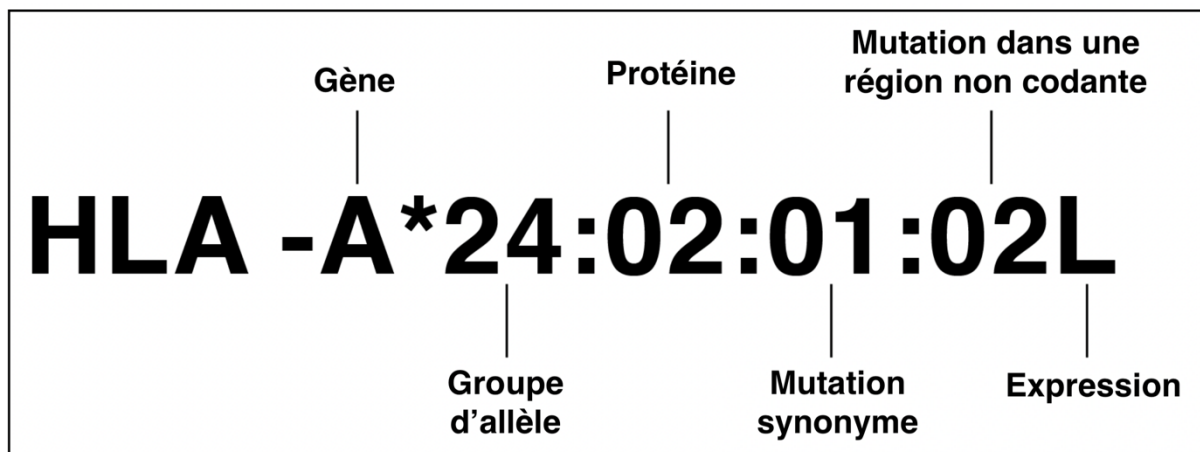


Figure B : Nomenclature HLA.

a. Les molécules HLA

Les molécules HLA de classe I sont exprimées sur la quasi-totalité des cellules de l'organisme. Elles associent une chaîne lourde codée dans la région I du CMH, à une chaîne légère, la β 2-microglobuline, et à un peptide. Ces trois éléments sont liés de manière non covalente. On distingue schématiquement trois segments principaux au sein de la chaîne α : une portion intracytoplasmique, une portion transmembranaire et une portion extracellulaire elle-même composée de trois domaines (α 1, α 2, α 3). Le site de liaison peptidique est constitué par les domaines α 1 et α 2 (**figure C**).

Les molécules HLA de classe II sont exprimées de manière plus restreinte. En effet, elles ne sont détectables qu'à la surface des lymphocytes B, des cellules monocytaires, macrophagiques et dendritiques (cellules présentatrices d'antigène), sur les lymphocytes T après leur activation, sur les endothéliums vasculaires et les cellules glomérulaires. Les molécules HLA de classe II sont également des hétérodimères constitués de deux chaînes protéiques (α et β). Ces deux chaînes sont codées par des gènes HLA différents (A et B) situés dans la région de classe II (gène DRA et DRB, DQA et DQB, DPA et DPB). Les chaînes α et β ont une structure similaire : une portion intracytoplasmique, une portion transmembranaire et une portion extracellulaire composée de deux domaines ($\alpha 1/\alpha 2$ et $\beta 1/\beta 2$). Le site de liaison peptidique des molécules HLA de classe II est constitué par les segments $\alpha 1$ et $\beta 1$ (**figure C**).

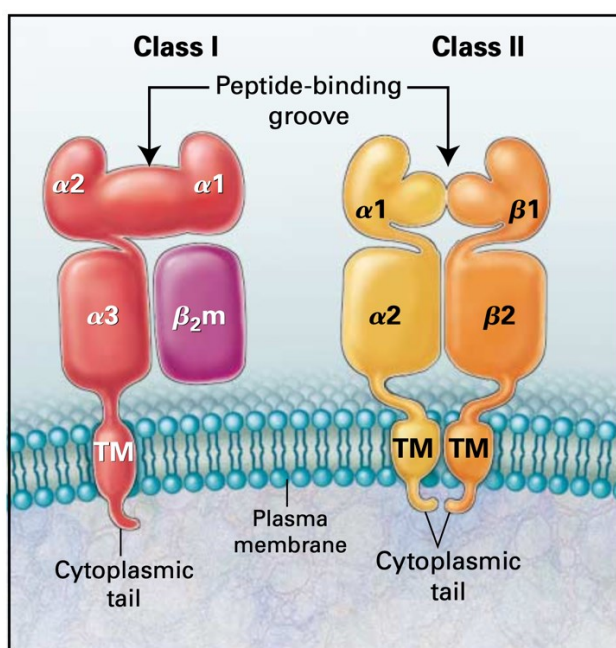


Figure C : Structure de la molécule HLA (d'après Klein et Sato (2)).

b. Fonction des molécules HLA

Le rôle des molécules HLA est de présenter l'antigène aux cellules immunocompétentes. Elles sont la clef de voûte de l'immunité adaptative. Les molécules HLA de classe I présentent des peptides d'origine endogène (issus de la dégradation par le protéasome de protéines cytosoliques synthétisées dans le réticulum endoplasmique par la cellule) aux lymphocytes T cytotoxiques (CD8+). Les molécules HLA de classe II présentent des peptides issus de l'environnement extracellulaire, après internalisation et dégradation dans des lysosomes, aux lymphocytes T helper (CD4+).

c. Formation du DSA

Au cours d'une transplantation d'organe les Ag HLA du donneur, présents sur le greffon peuvent être reconnus par les Ac du receveur, on parle alors d'Ac anti-HLA spécifiques du donneur ou DSA. La formation de DSA est la première étape de la réponse allo-immune au cours du RH.

Les événements classiques exposant aux allo-antigènes HLA sont les situations où un patient est exposé à d'autres molécules HLA que les siennes. Elles se résument en trois situations : la transfusion, la grossesse et la transplantation d'organes ou de tissus. Une immunisation anti-HLA peut cependant être détectée avant la transplantation chez certains patients n'ayant eu aucun événement immunisant conventionnel (23).

On différencie les DSA préformés (pfDSA), déjà présents au moment de la transplantation rénale, qui exposent au risque de rejet hyperaigu le jour de la greffe ; et les DSA *de novo* (dnDSA) qui apparaissent dans les suites de la transplantation (24).

(i) Origine des allo-immunisations

La transfusion

Les plaquettes ainsi que les leucocytes résiduels présents dans les culots globulaires expriment les molécules HLA et leur transfusion peut conduire à la formation d'Ac anti-HLA (25). Dans une étude portant sur 1324 patients sur liste d'attente de transplantation rénale, Lefell et al. retrouvaient une prévalence des Ac anti-HLA en dépistage Luminex® de 20% chez les patients après transfusion de culots érythrocytaires versus une prévalence de 3% chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une transfusion (26). Le risque d'allo-immunisation post-transfusion est plus élevé chez les femmes, et particulièrement chez les femmes transfusées (45% vs 6%) (26), en rapport avec des grossesses antérieures (27).

La grossesse

Au cours de la grossesse, il s'établit un trafic cellulaire entre les circulations sanguines fœtales et maternelles, pouvant conduire à une allo-immunisation (28). Comme le fœtus hérite d'un allèle HLA paternel et d'un allèle maternel, la mère est exposée aux antigènes HLA du père, il est fréquent qu'une femme soit immunisée contre les Ag HLA du père de ses enfants. Ainsi, Triulzi et al. démontre que l'incidence des Ac anti-HLA détectés en dépistage Luminex® est plus faible chez les femmes n'ayant jamais eu de grossesse par rapport à celles qui en ont eu (1,7% vs 11,2% pour une grossesse, vs 22,5% pour deux grossesses, vs 27,5% pour trois, et 32,2% pour quatre ou plus) (27).

La transplantation d'organes

La transplantation d'organes représente une cause importante de développement d'Ac anti-HLA. Lopes et al. estiment que près de 80% des patients inscrits pour une re-transplantation sont immunisés dans le système HLA (29). Elle devient aujourd'hui, par leur persistance, leur polyspécificité et leur prévalence, la principale cause d'immunisation des patients inscrits sur liste d'attente de greffe rénale. La perte du greffon et la remise en dialyse sont des facteurs à risque de développer des Ac anti-HLA, avec une incidence plus élevée chez les patients ayant expérimenté une diminution de l'immunosuppression et/ou une transplantectomie (30). Dans une étude prospective toulousaine, une perte du greffon rénal, même très précoce après la transplantation, et nécessitant une transplantectomie avec arrêt de l'immunosuppression est associée par une production d'Ac anti-HLA chez plus de la moitié des patients à 9 mois post transplantation (31).

(ii) De l'antigène HLA du donneur au DSA

La formation de plasmocytes producteurs de DSA est la résultante d'un processus biologique complexe nécessitant la coopération de plusieurs acteurs. La première étape est la reconnaissance d'un Ag HLA allogénique par le récepteur des lymphocytes B (BCR), au sein des organes lymphoïdes secondaires. L'Ag est ensuite internalisé pour être dégradé en différents peptides qui pourront être présentés par les molécules HLA de classe I et de classe II du lymphocyte B (LB).

Après la reconnaissance de l'Ag, une première partie des LB se différenciera en plasmablastes puis en plasmocytes à courte durée de vie qui sécréteront des Ac anti-HLA de classe IgM de faible affinité. L'autre partie des LB activés migrera vers les organes lymphoïdes secondaires au niveau de la zone T/B, où sera réalisée une sélection positive sous l'action des T follicular Helper (Tfh) (32).

Ensuite, les LB reçoivent les signaux de costimulation apportés par les Tfh à travers l'interaction entre le CD40 (présent à la surface du lymphocyte B) et le CD40L (présent à la surface du Tfh) et l'interaction CD28 - CD80/CD86 (**figure D**). La coopération avec les lymphocytes Tfh conduit aux mutations hypersomatiques permettant la sélection des LB (ayant l'affinité la plus élevée pour l'antigène) et à la commutation de classe (*switch* de l'IgM de surface pour une IgG) (33).

Ces LB pourront se différencier en plasmocytes à longue durée de vie, responsables du maintien des IgG anti-HLA dans le sérum ou bien en LB mémoires. Les plasmocytes à longue durée de vie sont localisés au niveau médullaire (34).

Au cours de RH chroniques, des infiltrats inflammatoires ont été décrits au sein des biopsies de greffon, organisés comme des organes lymphoïdes ectopiques (organes lymphoïdes tertiaires). L'activation, la maturation et la différenciation des lymphocytes pourraient donc se produire directement au sein du greffon (35).

La production d'Ac par les plasmocytes peut être prolongée dans le temps, même en l'absence de nouveau contact avec l'Ag, il s'agit de la mémoire sérologique. Les LB mémoires jouent un rôle central dans le maintien de la réponse humorale. Ils ont une longue durée de vie et participent au renouvellement du pool de plasmocytes à longue durée de vie.

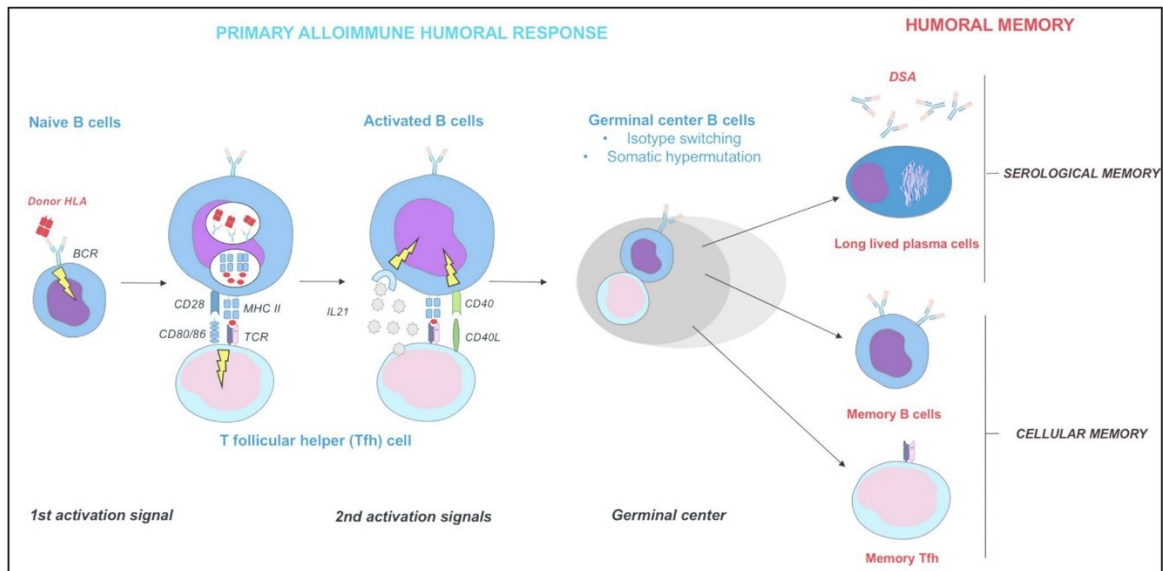


Figure D : L'activation de la réponse humorale (d'après Bestard et al. (3))

4. Mécanismes physiopathologiques impliqués lors du rejet médié par anticorps.

a. Mécanismes d'actions du DSA

L'endothélium vasculaire est la cible privilégiée des Ac anti-HLA (36) (**figure E**). Avant l'utilisation du CM LCT, la pathogénicité des Ac anti-HLA était totalement attribuée à l'activation de la voie du complément, qui entraînait une thrombose et un infarctus du greffon, à l'origine des rejets hyper-aigus (14). L'activation du complément peut par ailleurs entraîner un déclin progressif de la fonction rénale par des lésions indolentes, avec notamment des dépôts de complément en regard de la paroi vasculaire. Si la détection du C4d lors de l'analyse anatomopathologique du greffon a pendant longtemps été considérée comme un critère diagnostique indispensable du RH (37), l'entité de RH avec un marquage C4d négatif est maintenant reconnue dans la classification de BANFF (38). Par ailleurs, les modèles expérimentaux chez des souris déficientes en complément démontrent que d'autres mécanismes entrent en jeu, et suggèrent que l'activation du complément n'est pas indispensable au processus du rejet chronique (39).

(i) Rôle du complément

L'activation du complément au contact de l'endothélium du greffon entraîne un recrutement des cellules de l'immunité innée et adaptative. Les Ac activant le complément déclenchent la voie classique du complément par la liaison du C1q, ce qui résulte de la production d'anaphylatoxines C3a et C5a. (37). C3a a un effet vasoactif en provoquant la libération de prostaglandines par les macrophages, et C5a induit un œdème en libérant de l'histamine par les mastocytes, entraînant une augmentation de la perméabilité vasculaire. En outre, C3a et C5a sont à l'origine d'une expression accrue de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales, provoquent

la synthèse de cytokines et favorisent la signalisation intracellulaire par la voie des MAPkinases.

L'activation du complément joue également un rôle pro-coagulant, en réalisant l'activation des cellules endothéliales qui libèrent des facteurs pro-coagulants tels que le facteur Von Willebrand et le facteur V, menant ainsi à l'activation et l'agrégation des plaquettes, et la survenue d'évènements thrombotiques

La capacité des Ac anti-HLA à activer le complément au niveau du greffon dépend de plusieurs facteurs, tels que la concentration, l'affinité, l'isotype mais aussi la glycosylation. Ainsi, la quantité d'Ac anti-HLA présents à la surface cellulaire est directement liée à l'augmentation de l'activation du complément (40). La fixation de plusieurs Ac anti-HLA reconnaissant des épitopes distincts peut entraîner une action synergique pour l'activation du complément (41). La variation des concentrations des protéines du complément en fonction de la situation clinique pourrait également moduler la capacité d'activation du complément des Ac anti-HLA au niveau du greffon (42).

(ii) Rôle des cellules mononuclées

Il existe un mécanisme de défense immunologique impliquant en premier lieu la reconnaissance d'Ac. Le fragment constant (Fc) des Ac recrute des cellules effectrices de l'immunité innée (macrophages, lymphocytes *natural killer* (NK) et $\gamma\delta$, monocytes, etc...) via leur récepteur du fragment Fc (Fc γ R). Celles-ci vont léser les cellules endothéliales du greffon en libérant des enzymes lytiques (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC). Ce mécanisme est indépendant du système du complément.

Les Fc γ R sont nécessaires à l'ADCC induite par les monocytes, macrophages et cellules NK (43). Ils augmentent le recrutement des monocytes au sein d'un endothélium activé par des Ac anti-HLA (44). Parmi les cellules effectrices de l'immunité innée exprimant des Fc γ R, les lymphocytes NK ont été identifiés comme des acteurs majeurs dans l'apparition des lésions d'inflammation microvasculaire (IMV) considérées comme caractéristiques du RH (45).

(iii) Rôle des cellules endothéliales

Les cellules endothéliales ne sont pas seulement la cible dans le processus de RH, mais jouent également un rôle actif dans la régulation de la réponse immunitaire. Les cellules endothéliales expriment des molécules HLA de classe I à l'état basal, mais aussi des molécules HLA de classe II après activation (46).

Les cellules endothéliales activées sont capables de présenter des peptides allogéniques, et d'activer les LT CD4. Les cellules endothéliales activées peuvent induire la sécrétion de molécules d'adhérence, telles que ICAM-1, VCAM-1, E-sélectine, qui peuvent permettre aux cellules immunitaire d'adhérer à la paroi des

vaisseaux du greffon et migrer vers la zone inflammatoire. Elles peuvent également produire des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN γ , l'IL-6 et l'IL-8, et ainsi attirer les cellules immunitaires et renforcer la réponse immunitaire médiée par les DSA.

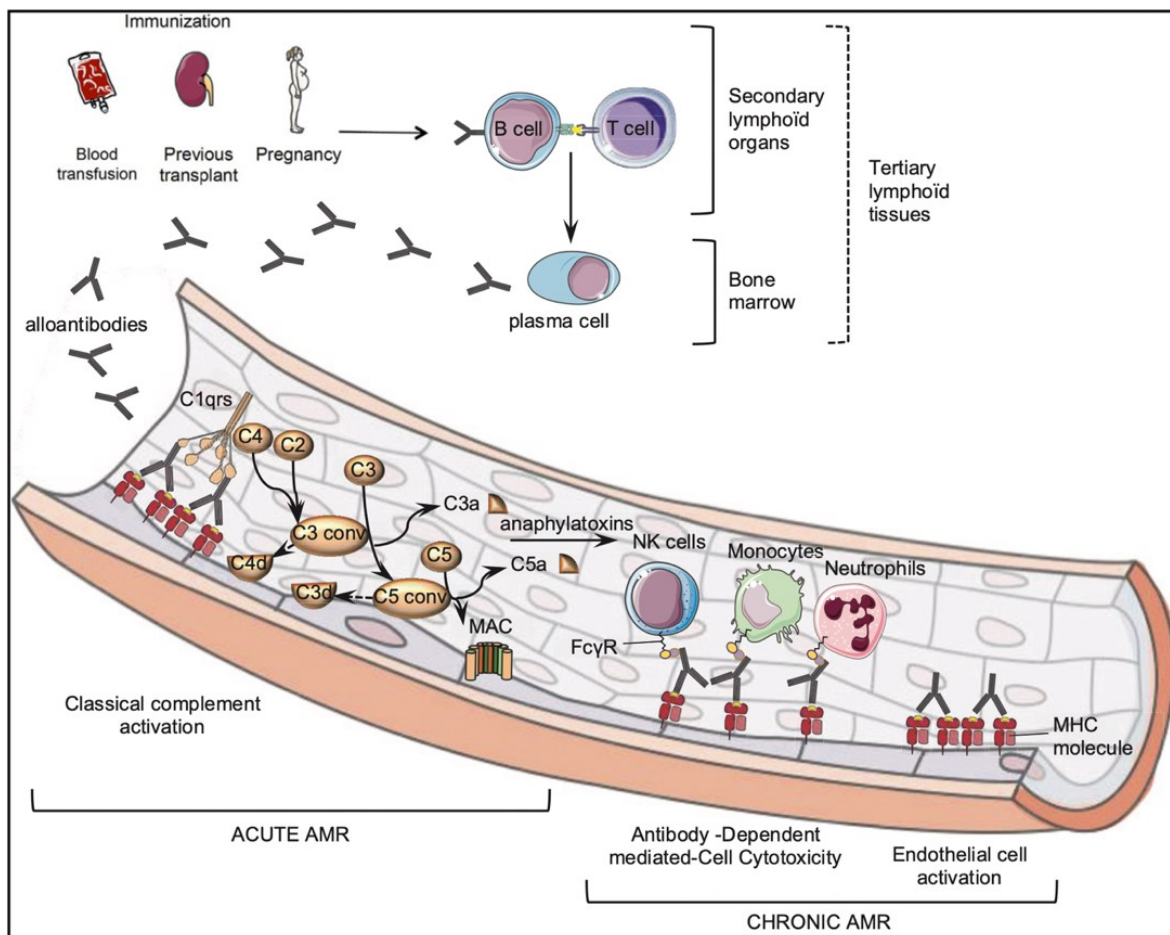


Figure E : Mécanisme physiopathologique du rejet humoral (d'après *Pouliquen et al.*(4)).

b. Anticorps non-HLA

Bien que les principales cibles de la réponse humorale au cours du RH soient les Ag du système HLA, de nombreuses études suggèrent l'implication d'Ac non dirigés contre les molécules HLA dans le mécanisme physiopathologique du RH (47). En effet, malgré le développement de techniques de détection sensibles des Ac anti-HLA, des cas de RH en l'absence de DSA sont observés, avec des conséquences parfois majeures sur les résultats de la transplantation (48).

En transplantation rénale, les Ac non-anti-HLA les plus étudiés sont le récepteur de l'angiotensine II de type 1 (anti-AT1R), le récepteur à l'endothéline A (anti-ETAR), les protéines MIC (MHC class I-related chain) : MICA et MICB. Cependant, la compréhension de l'implication des Ac non-HLA au cours du RH reste à élucider (49).

c. Mécanismes indépendants des DSA : la théorie du *missing-self*

Les travaux de Koenig et al., suggèrent que les lésions d'IMV, reconnues comme un des critères majeurs dans la classification internationale de BANFF pour le diagnostic du RH, pourraient être médiées par un mécanisme Ac-indépendant (50,51).

L'hypothèse du *missing-self* propose que les cellules NK détectent l'absence de HLA-I du soi à la surface des cellules allogéniques. Les NK sont des effecteurs du système immunitaire inné exprimant des récepteurs *killer cell immunoglobulin-like receptors* (KIR) inhibiteurs qui régulent négativement leur fonction destructrice en interagissant avec les molécules HLA de classe I (HLA-I) du soi.

En conditions physiologiques, les KIR inhibiteurs, qui interagissent avec les molécules HLA de classe I du soi présentes à la surface des cellules endothéliales, induisent un signal négatif qui empêche l'activation des lymphocytes NK (**figure F**).

Lors d'une infection virale ou d'une transformation tumorale, certaines cellules réduisent l'expression des molécules HLA de classe 1, provoquant la levée de l'inhibition des lymphocytes NK qui sont alors capables de lyser ces cibles.

Dans le cadre de la transplantation, le donneur et le receveur peuvent présenter des incompatibilités HLA de classe 1, empêchant les cellules endothéliales du greffon d'interagir avec les KIR inhibiteur des lymphocytes NK du receveur, qui se retrouvent dans une situation de pseudo *missing-self*.

Les travaux de Koenig et al. suggèrent que le *missing-self* pourrait être l'origine d'IMV. Dans leur cohorte, les patients présentant des lésions d'IMV sans DSA étaient plus souvent en situation de *missing-self* (51). A l'aide d'un modèle de co-culture de cellules endothéliales et de lymphocytes NK humains, ils ont montré que les lymphocytes NK, en réponse à un *missing-self*, étaient capables de détruire des cellules endothéliales. Dans un modèle de transplantation cardiaque chez la souris invalidée pour le gène codant la bêta2-microglobuline, les lésions d'IMV du greffon étaient observées uniquement après une activation des lymphocytes NK du receveur par un stimulus d'ischémie-reperfusion. Les mêmes auteurs ont montré que parmi les patients présentant un RH, ceux qui étaient dans une situation de *missing-self* étaient à plus haut risque de perte de greffon (52).

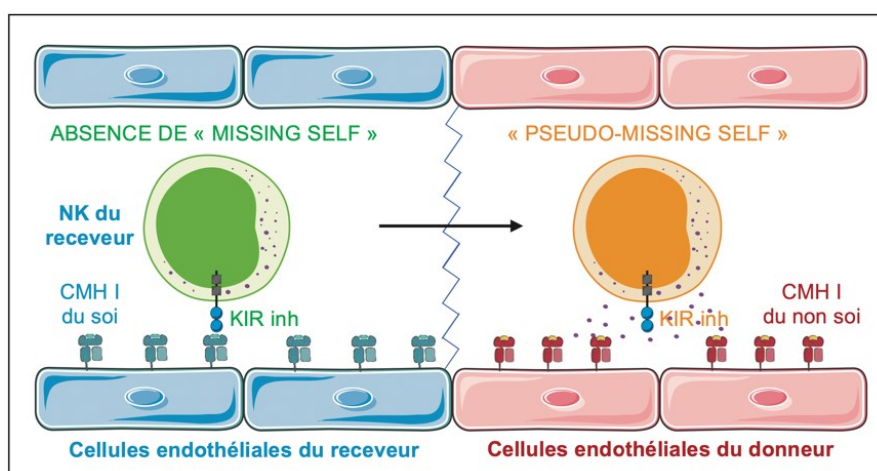


Figure F : Activation des cellules NK par la reconnaissance d'un « pseudo *missing self* » après une transplantation d'organes (d'après Koenig (5)).

5. Méthodes de détection des DSA

a. Technique cellulaire : microlymphocytotoxicité

La LCT est la technique historique d'identification des Ac anti-HLA. (14) (**figure G**). Le sérum du receveur est placé en contact avec les cellules d'un panel de lymphocytes (pour un dépistage ou une identification d'Ac) ou avec les lymphocytes du donneur (ganglions, rate, sang pour un CM). Après incubation, du complément de lapin est ajouté, qui s'active sur les cellules ayant fixé les Ac et les lyse. On évalue ensuite la mortalité cellulaire provoquée par les Ac anti-HLA via l'utilisation de colorants vitaux. L'ajout de dithiothréitol (DTT) permet de distinguer IgM et IgG pour préciser l'isotype de l'Ac cytotoxique.

La LCT peut être utilisée pour le calcul du *panel reactive antibodies* (PRA). Lorsque ce panel est représentatif du bassin géographique de donneurs potentiels, il permet de refléter la difficulté d'accès à la greffe. Le PRA a été remplacé par le taux de greffons incompatibles (TGI). La LCT reste la technique de référence pour le CM. Un CM LCT positif en IgG contre les LT du donneur avec le sérum du jour représente une contre-indication formelle à la transplantation. Lorsque le CM LCT est positif seulement contre les LB, les attitudes varient en fonction des centres de transplantation.

La principale limite de cette technique est sa faible sensibilité. En effet, la LCT ne détecte que les Ac cytotoxiques par la voie du complément, et ne peut pas rechercher les autres isotypes d'Ac détectés par la technique de CMF ou les techniques utilisant un support solide. D'autre part, les traitements lymphocytotoxiques peuvent engendrer des fausses positivités.

b. Technique de cytométrie en flux (CMF)

Les techniques de CMF possèdent une meilleure sensibilité de détection des Ac anti-HLA, à la fois pour ceux dépendant du complément et non, en classe I et en classe II (**figure G**). Elle permet de réduire la subjectivité liée à la lecture du CM LCT. Comme pour ce dernier, il consiste en la mise en contact de lymphocytes du donneur avec les sérums du receveur. Si un ou plusieurs DSA sont présents dans le sérum du receveur, ils vont se lier aux molécules HLA à la surface des lymphocytes T ou B du donneur. Après incubation avec une IgG antihumaine couplée à un fluorochrome, un cytomètre de flux est utilisé pour la lecture. Le niveau de fluorescence est lié à la quantité d'Ac liée aux cellules. Des marqueurs permettent de discriminer la réactivité B et T, et donc les Ac de classe I et II.

Il a été démontré que les patients transplantés rénaux présentant un CM positif en CMF, mais négatif en LCT, ont un risque plus élevé de RH que des patients sans DSA et un CM CMF négatif (53). Malgré une sensibilité et une spécificité élevées, les principales limites à l'utilisation du CM CMF sont sa technicité et son coût qui réduisent sa disponibilité.

c. Technique ELISA (*Enzyme-linked immunorbent assay*)

Au cours de la technique ELISA, les Ag purifiés de classe I ou II sont fixés sur une matrice solide recouverte d'Ac monoclonaux spécifiques (54) (**figure G**). Après le lavage, la révélation de la réaction Ag-Ac est réalisée par un Ac secondaire anti-IgG humain conjugué à une enzyme.

L'utilisation de la technique ELISA permet d'obtenir une meilleure sensibilité et spécificité par rapport à la LCT et la CMF. Les freins à l'utilisation de cette technique sont son coût élevé, son excès de sensibilité, sa durée de réalisation longue, et son absence de détection de DSA non-HLA. Cette technique est aujourd'hui abandonnée au profit de la technique Luminex®.

d. Technologie Luminex®

La technique Luminex® est aujourd'hui utilisée en pratique courante pour la recherche et l'identification des Ac anti-HLA. Le principe consiste en un multiplexage de billes de polystyrène, alliant une technique de cytométrie en flux à deux lasers. Cette technique permet l'analyse de multiples réactions dans un seul tube (55) (**figure G**). Le sérum du receveur est incubé avec des microbilles recouvertes d'Ag HLA. La fixation de l'Ac du receveur sur l'Ag de la bille est révélée par l'ajout d'un Ac fluorescent anti-IgG humain. Le premier laser permet de classer les billes en fonction de leur fluorescence propre (et donc de connaître l'Ag qui est détecté sur chaque bille), et le deuxième laser permet de mesurer l'amplitude du signal (par une valeur de fluorescence) qui est proportionnelle à la quantité d'Ac fixée.

Plusieurs kits commerciaux sont disponibles pour le dépistage, panel et *Single Antigen*. Les avantages de la technique Luminex® sont nombreux. Elle possède une grande sensibilité pour la détection des Ac anti-HLA. Elle a permis de mieux analyser les sérums des patients hautement immunisés, et d'identifier les spécificités d'Ac avec précision. Ainsi, cette technique a permis de mettre en évidence le rôle des Ac anti-HLA-C, anti HLA-DP, anti-HLA-DQA1 dans le RH (56).

Cette technique présente néanmoins quelques limites :

- Absence de standardisation

Il n'existe pas de standardisation pour l'interprétation des résultats de cette technique. Il existe d'une part une variabilité des tests entre les fournisseurs, et d'autre part une variabilité entre l'interprétation des différents laboratoires. Ainsi, toute la difficulté repose sur l'établissement d'un consensus pour la définition d'un seuil de positivité basé sur la MFI (57).

- Influence de l'effet prozone

Les sérums de certains patients hautement immunisés, contenant des Ac de forte MFI, ne sont positifs en Luminex® qu'après la réalisation d'une dilution du sérum au 1/10e. Il s'agit de l'effet prozone qui provoque la sous-estimation ou l'absence de détection de certains Ac, pourtant présents à très forts titres (58). Ceci est expliqué par une compétition pour les IgG qui se crée entre la fraction C1 du complément et le

conjugué du test. Ce phénomène peut être annulé par quatre types de traitement du prélèvement : ajout d'EDTA, pré-incubation avec du dithiothréitol (DTT), inactivation par la chaleur (30 min à 56°C), ou ajout du C1inhibiteur.

- Antigènes dénaturés sur les billes et anticorps détectés contre des antigènes cryptiques.

La procédure de purification et d'immobilisation des molécules HLA sur les billes peut altérer leur conformation native, dénaturer l'Ag et exposer des Ag normalement non exposés, appelés épitopes cryptiques (59). L'exposition de ces néo-épitopes peut entraîner la détection d'Ac sans pertinence clinique. Cette situation pose problème au clinicien en raison de sa forte prévalence observée en SAG. En effet, le patient en situation pré-greffe pourrait être considéré comme immunisé, et cela pourrait être responsable d'un retard à l'attribution d'un greffon. L'utilisation d'un traitement acide permet de mettre en évidence une immunisation contre un Ag dénaturé, en dénaturant tous les Ag présents sur la bille. Un sérum contrôle positif ne contenant que des Ac dirigés contre des Ag HLA dans leur conformation native voit sa réactivité annulée après traitement (59).

- Anticorps anti-HLA "naturels"

L'amélioration des techniques de détection et de caractérisation a fait apparaître la présence d'Ac anti-HLA « naturels », retrouvés chez des patients qui n'ont jamais été exposés à un épisode allo-immunisant (23). Ces Ac seraient formés à la suite d'une réactivité croisée entre des épitopes HLA et ceux de certaines protéines alimentaires, allergènes ou micro-organismes. Les titres des Ac sont faibles avec des spécificités peu courantes. Il n'existe pas à ce jour dans la littérature, d'études prouvant la pertinence clinique des Ac anti-HLA naturels sur les résultats de la transplantation.

- Les interférences médicamenteuses

Des traitements comme les sérums anti-lymphocytaires (SAL), les immunoglobulines intraveineuses, l'éculizumab et le bortezomib peuvent réaliser des interférences à l'interprétation du SAG (60,61).

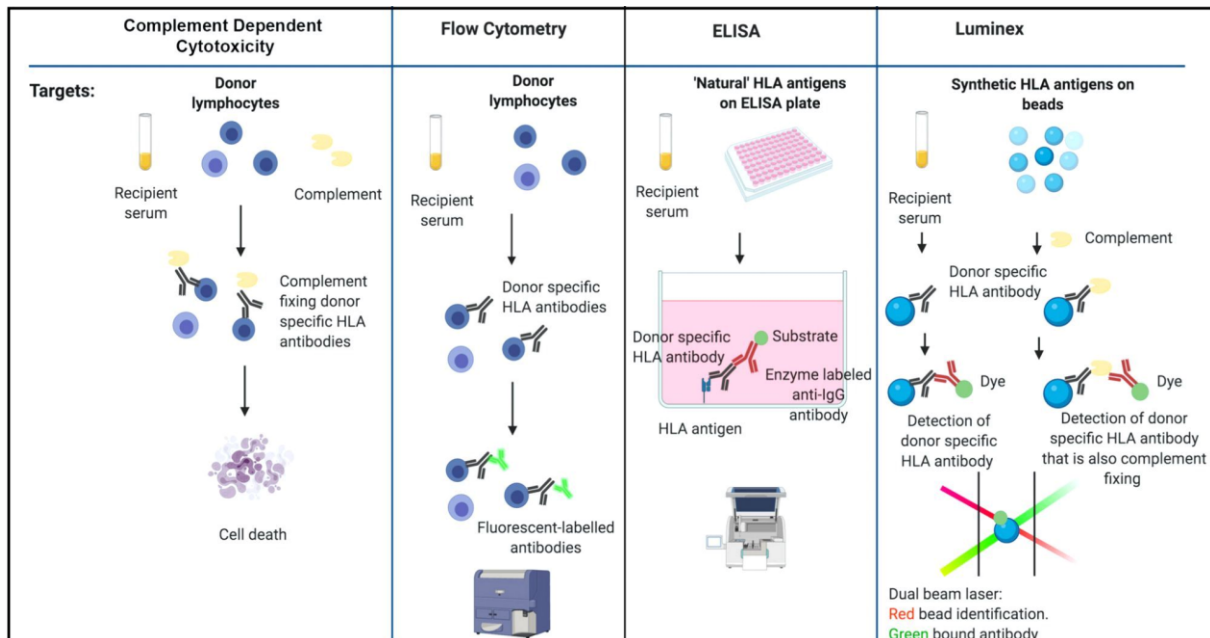


Figure G : Principes des techniques cellulaires et en phase solide de détection des DSA (d'après Bestard et al. (3)).

6. Impact clinique des DSA en transplantation rénale

a. DSA pré formés

La réalisation systématique du CM avant la transplantation a permis de réduire drastiquement la survenue de rejets hyperaigus. La prévalence des patients candidats à une transplantation rénale et porteurs de pfDSA est importante et en progression. Pour ces patients inscrits sur liste d'attente de greffe, la détection des anticorps anti-HLA a des conséquences autant sur l'accès à la greffe, que sur les résultats de la greffe. La présence de pfDSA avant la transplantation est associée à un sur risque de développer un RH et d'obtenir des résultats péjoratifs sur la survie du greffon (13).

Dans une méta-analyse, Mohan et al. ont démontré que la présence de pfDSA avant la transplantation double le risque de développer un RH et augmente de 76% le risque de dysfonction du greffon (62). La littérature récente suggère que tous les DSA n'ont pas le même pouvoir pathogénique contre le greffon (13,24,63). En effet, ce risque peut être quantifié en fonction de la quantité de DSA, de leur cinétique, et de la présence d'anticorps fixant le complément.

La stratification pré-greffe du risque de RH a des implications cliniques importantes car elle permet l'allocation des greffes en connaissance des risques encourus, et d'assurer de manière optimale la surveillance et le suivi de ces patients. D'autre part, accroître l'accessibilité des greffons rénaux pour ces patients hautement sensibilisés est un défi majeur pour le domaine de la transplantation d'organes, tant les résultats de ce traitement sont supérieurs sur la survie des patients, la qualité de vie et sur la diminution des coûts engendrés par rapport à la dialyse. Ainsi, plusieurs équipes s'intéressent au devenir et aux résultats des patients ayant bénéficié d'une greffe avec un pfDSA. La principale limite de cette stratégie est la prévalence plus élevée de RH

dans la période précoce post transplantation, et la diminution de la survie de l'allogreffe.

Aubert et al. ont comparé les RH causés par des pfDSA à des RH causés par des dnDSA (24). La survenue des RH causés par des pfDSA était plus précoce par rapport à ceux causés par des dnDSA, et avaient une meilleure survie du greffon à 8 ans (63.2% vs 34.5%, $p < 0.001$). Ces derniers résultats montrent que la transplantation des patients présentant des pfDSA est possible, malgré une augmentation du risque de RH, sous couvert d'une surveillance immunologique prudente et renforcée.

b. DSA de novo

La première année post-greffe est la période la plus à risque pour le développement de dnDSA avec une incidence d'environ 10% à 1 an, et de 15 à 25% à 5 ans, chez des patients non immunisés avec l'utilisation d'une méthode de détection par SAG (64). Plusieurs études ont démontré que la survenue de dnDSA est associée à un impact péjoratif sur la survie du greffon. Dans la cohorte de Wiebe et al., les patients ayant développé un dnDSA ont un risque 10 fois plus élevé de perte de greffon, avec une diminution de 40% du taux de survie du greffon 10 ans après le développement d'un dnDSA par rapport aux patients sans dnDSA (65). Everly et al. ont rapporté un taux de perte de greffon de 24 % 3 ans après la survenue *de novo* de DSA (64). L'apparition de dnDSA est fortement associée à la survenue de rejet, et notamment de RH qui constitue le principal facteur de risque de perte de greffe (64,66). L'incidence de rejet aigu chez les receveurs d'allogreffe rénale avec dnDSA peut atteindre 50 %, dont 30 % sont des rejets infracliniques (67–69).

Ainsi, dans la période post transplantation, la recherche, la prévention et le dépistage précoce de l'apparition des DSA est l'une des priorités de la prise en charge d'un patient transplanté rénal.

La prévention de l'apparition dnDSA impose une connaissance et une prévention de ses facteurs de risque. Parmi ces facteurs de risque, l'inobservance thérapeutique et la sous immunosuppression sont très fortement associées à la survenue de dnDSA. Dans la cohorte de Wiebe et al., à 10 ans de suivi les patients avec une mauvaise observance ont une prévalence de dnDSA de 60%, alors que cette prévalence est de 20% chez les patients avec une bonne observance (65). Les jeunes patients, issus de la population pédiatrique, et les patients expérimentant des effets indésirables liés aux traitements sont sujet à une mauvaise observance.

L'étude multicentrique française réalisée par Gatault et al. montre l'intérêt de maintenir une concentration résiduelle de TAC $> 7 \mu\text{g/l}$ pendant la 1^{ère} année, afin de prévenir la survenue de rejet et dnDSA (70). Le nombre élevé d'incompatibilités HLA entre le donneur et le receveur, notamment les incompatibilités en classe 2, est associée à la survenue de dnDSA (71). Les épisodes d'inflammation du greffon, telle qu'une infection virale, un rejet cellulaire ou une lésion d'ischémie, peuvent également augmenter l'immunogénicité du greffon (65,72,73).

Lors de la découverte d'un dnDSA chez un patient transplanté rénal, il n'existe pas de consensus pour l'évaluation des dnDSA permettant d'aider le clinicien dans la stratification du risque de RH et de standardiser la prise en charge de ces patients. En effet, la pathogénicité des dnDSA est hétérogène et variable selon ses caractéristiques, notamment par la classe d'anticorps, la spécificité, la force (exprimée en MFI), la capacité de liaison au C1q et les sous-classes d'IgG (74). Les dnDSA de classe II sont plus fréquents que ceux de classe I, et sont associés à un risque plus élevé de RH (64,68).

L'association entre les niveaux élevés de MFI du DSA et l'augmentation de l'incidence de RH a été rapportée par plusieurs études (13,75). Il a été démontré que la capacité de liaison au C1q est un facteur prédictif de RH et est corrélée à la survie du greffon indépendamment de la valeur de MFI (76). Sicard et al. ont comparé la capacité de liaison du DSA au C1q et C3d au moment du diagnostic de rejet. Ils ont découvert que la présence d'une capacité de liaison au C3d était un meilleur prédicteur de perte de greffon que d'une capacité de liaison au C1q (77). Les sous-classes IgG1 et IgG3 sont de puissants anticorps fixant le complément, tandis que les sous-classes IgG2 et IgG4 sont considérées comme non fixatrices du complément (78). Il a été constaté que les IgG3 et IgG4 sont fortement associées au RH et corrélées à ses phénotypes (IgG3 avec RH aigu, IgG4 avec RH infraclinique). De plus, les dnDSA IgG3 sont fortement et indépendamment associés à l'échec de l'allogreffe (79).

Cet impact sur la survie des greffons justifie un dépistage régulier de ces anticorps, entre autres pour guider le traitement immunosuppresseur et identifier les patients à risque d'évolution péjorative.

C. Gestion de l'immunosuppression

1. Les principaux traitements immunosuppresseurs d'entretien

a. Les corticostéroïdes

Les glucocorticoïdes traversent la membrane cellulaire pour se fixer sur des récepteurs intracellulaires (80). Après fixation, il se produit une dissociation de molécules chaperons, telles que des protéines du choc thermique (heat-shock protein) de ce récepteur. Une fois dans la cellule, les corticoïdes agissent par trois mécanismes. Tout d'abord, le complexe glucocorticoïdes-récepteur est transloqué dans le noyau, où il se fixe sur des séquences de l'ADN. Il en résulte un recrutement de protéines coactivatrices ou corépressives qui modifient la structure de la chromatine, modifiant ainsi l'activité d'assemblage de la machinerie cellulaire de base et l'initiation de la transcription de la RNA polymérase II. Deuxièmement, la régulation de gènes répondeurs aux glucocorticoïdes implique l'interaction entre le complexe du récepteur cortisol-glucocorticoïdes et de facteurs de transcription. L'induction de la synthèse d'I- κ B, qui inhibe la translocation nucléaire de NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) est responsable d'une diminution de sécrétion de cytokines (IL-1, IL-2, IL-6 et IFN γ). Le troisième mécanisme est une signalisation des glucocorticoïdes par l'intermédiaire de récepteurs associés à la membrane et de deuxième messenger. À plus fortes doses,

il existe des effets indépendants des récepteurs spécifiques, comme l'apoptose des LT CD4+.

L'utilisation des corticoïdes en transplantation rénale est large. En effet, ils peuvent être utilisés tant lors du traitement d'induction que lors du traitement d'entretien en prévention du rejet. Ils sont également inclus dans le protocole de traitement des rejets prouvés par la biopsie. Nous ne reviendrons pas sur leurs effets indésirables qui sont nombreux et bien connus du fait de leur utilisation historique dans de nombreuses pathologies.

b. Les inhibiteurs de la calcineurine (ICN)

Les ICN bloquent la transduction intranucléaire du premier signal (80). La ciclosporine (CsA) a été isolée à partir d'un champignon : *Tolypocladium inflatum* Gams. Le tacrolimus (TAC) est un antibiotique de la famille des macrolides. Malgré une structure différente, ces deux molécules ont un mode d'action similaire. Ainsi, la stimulation des LT, suite à la présentation d'un Ag par les molécules du CMH, entraîne une cascade de réactions intracytoplasmiques qui aboutissent à l'augmentation intracellulaire de calcium. La calmoduline induit une protéine intracellulaire, la calcineurine, qui a pour substrat le composant cytoplasmique du facteur de transcription nucléaire des lymphocytes T activés (NFAT). La déphosphorylation de NFAT facilite sa translocation nucléaire, où il va induire la synthèse de cytokines responsable du signal de prolifération lymphocytaire.

L'action des ICN passe par leur fixation sur leurs cibles protéiques spécifiques de la famille des immunophilines, la cyclophiline pour la CsA et la FK binding protein 12 (FKBP12) pour le TAC. Les complexes formés se lient à la calcineurine et bloquent son action par phénomène allostérique. En bloquant la translocation de NFAT dans le noyau, les ICN inhibent la synthèse d'IL-2 et de produits d'activation précoce (TNF α , INF- γ , c-myc, IL-3, IL-4, GM-CSF).

Les ICN sont devenus la pierre angulaire des traitements immunosuppresseurs utilisés actuellement. Les stratégies d'épargne en ICN ont été développées et testées ces dernières années dans le but de réduire la toxicité liée à leur utilisation. En effet, ces traitements présentent de nombreux effets secondaires. La CsA est associée à des complications en relation avec son effet immunosuppresseur (risque infectieux et carcinologique). Il existe également des complications spécifiques avec en premier lieu une néphrotoxicité aigue et chronique. La néphrotoxicité aigue, fonctionnelle et réversible, est liée à des effets hémodynamiques. La néphrotoxicité chronique est caractérisée par une fibrose tubulo-interstitielle en bande et une artériolopathie de l'artériole afférente du glomérule. L'utilisation de la CsA est associée à une hypertension artérielle, une dyslipidémie ainsi qu'à des inconvénients cosmétiques tels que l'hirsutisme et l'hypertrophie gingivale. Le TAC possède des effets secondaires similaires à ceux de la CsA. Si la néphrotoxicité et l'hypertension artérielle sont des complications communes aux deux molécules, le TAC n'induit pas d'hirsutisme ni d'hypertrophie gingivale, mais peut provoquer une alopécie réversible. L'utilisation du TAC est associée à un meilleur profil lipidique, mais provoque une élévation importante du risque de troubles de la glycorégulation.

c. L'acide mycophénolique (MPA)

Le mycophénolate mofétil (MMF) est une prodrogue du MPA, un inhibiteur de l'inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH), qui est un produit de fermentation du *Penicillium brevicompactum* (80). L'action principale de cette dernière est l'inhibition de l'isoforme de type II de l'IMPDH exprimé dans les lymphocytes T et B activés. Son action est donc liée au fait que les lymphocytes sont tributaires de la voie de synthèse de novo des bases guanidiques et que l'expression de l'IMPDH de type II est majeure dans les cellules du système immunitaire. Les monocytes sont aussi affectés par le MPA.

Le mycophénolate mofétil (MMF) et le mycophénolate de sodium sont deux prodrogues du MPA. Les effets indésirables rencontrés avec l'utilisation du MPA, outre ceux habituellement observés avec les traitements immunosuppresseurs, se caractérisent principalement par des troubles digestifs à type de douleurs et/ou de troubles du transit. Une toxicité hématologique avec la survenue de leucopénie est également fréquente.

d. Les inhibiteurs de mTOR (*mammalian target of rapamycin*)

Les inhibiteurs de mTOR dérivent de la rapamycine, un antibiotique de la famille des macrolides (80). D'abord utilisée pour ses propriétés antifongiques, cette molécule présente également des propriétés immunosuppressives et antiprolifératives. La structure du sirolimus (SRL) est très proche de celle du TAC, mais le mécanisme d'action est différent. L'évérolimus (EVR) est un dérivé du SRL, et possède une demi-vie plus courte.

Les inhibiteurs de mTOR se lient à la protéine FKBP12, et inhibent ainsi la prolifération cellulaire induite par les cytokines par une voie indépendante du calcium. Le complexe formé inhibe l'activation de la protéine kinase mTOR, en l'empêchant de former les complexes mTORC1 et mTORC2. L'inhibition de mTORC1 entraîne une réduction de l'activité d'une protéine kinase appelée S6K1, qui régule la synthèse des protéines impliquées dans le cycle cellulaire. La protéine S6K1 phosphoryle le domaine fonctionnel du récepteur aux oestrogènes, ce qui conduit à une activation du récepteur indépendant du ligand. Ainsi, les inhibiteurs de mTOR, par ces deux mécanismes provoquent l'arrêt du cycle cellulaire. Les inhibiteurs de mTOR sont des inhibiteurs puissants de la croissance et de la prolifération des cellules tumorales, des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules musculaires lisses vasculaires.

Le profil de tolérance de cette classe thérapeutique reste un frein à leur utilisation. En effet, lors d'une introduction à la période initiale après la transplantation, ils ont été associés à une augmentation de la durée de la reprise retardée de fonction du greffon, probablement en relation avec une diminution de la prolifération des cellules tubulaires rénales. On observe également un retard de cicatrisation et une augmentation du risque de lymphocèle. Les complications hématologiques (thrombopénie, anémie) et métaboliques (dyslipidémie) sont fréquentes. Il peut exister une altération du bilan hépatique et des cas de pneumopathies interstitielles sévères sont rapportés. Les complications cutanéomuqueuses à type d'aphtes et d'acné sont

également rapportées. Les mécanismes de ces complications ne sont pas encore bien élucidés. Cette classe thérapeutique reste intéressante, notamment au vu de ses propriétés antivirales et antinéoplasiques.

e. Belatacept

Le Belatacept est une protéine de fusion, associant la molécule CTLA-4 avec le fragment Fc d'une IgG (80). Son mode d'action est double. D'une part, cette protéine entre en compétition avec la molécule de cosignal CD28 des lymphocytes, bloquant ainsi le second signal. D'autre part, elle délivre un signal immunosuppresseur aux cellules présentatrices d'antigène, notamment par l'induction de l'enzyme indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO). En bloquant l'axe de cosignal CD40-CD40L, le Belatacept diminue l'activation des cellules présentatrices d'antigènes, et donc la densité d'expression des molécules de cosignal CD80/86. De plus, l'axe CD40-CD40L est important à la collaboration entre lymphocytes T et B, indiquant que le Belatacept est efficace dans la prévention de l'immunisation humorale.

L'utilisation du Belatacept est associée à un taux de rejet aigu élevé, et à un risque de développer un lymphome post-transplantation, justifiant sa contre-indication chez les patients dont la sérologie Epstein Barr Virus est négative.

2. Indication de minimisation du traitement immunosuppresseur d'entretien

Comme évoqué précédemment, le RH est une cause majeure de perte du greffon, mais les causes non immunologiques sont aussi à considérer. Les deux principales causes non immunologiques de perte du greffon sont le décès avec un greffon fonctionnel et la dysfonction chronique de l'allogreffe (d'étiologie indéterminée) (81). Les principales causes de décès avec un greffon fonctionnel sont les maladies cardiovasculaires, les infections et les cancers (82).

Bien que la restauration de la fonction rénale réduise considérablement la mortalité et la morbidité cardiovasculaire, les patients transplantés rénaux restent à haut risque de décès d'origine cardiovasculaire par rapport à la population générale. Sarnak et al. (83) ont ainsi rapporté que la mortalité cardiovasculaire était 50 fois plus élevée chez les patients transplantés rénaux par rapport à la population générale. Kasiske et al. (84) ont mis en évidence un risque plus élevé d'infarctus du myocarde au cours de la première année suivant la transplantation rénale par rapport aux patients restant sur la liste d'attente de transplantation.

La prévalence importante des facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels (hypertension, diabète, obésité, tabagisme et hypercholestérolémie) n'explique qu'en partie cette mortalité cardiaque élevée. En effet, les scores de risque cardiovasculaire développés pour la population générale, comme l'équation de Framingham, ne permettent pas de prédire le risque coronarien dans cette population (85). Les effets secondaires cardiovasculaires de la plupart des immunosuppresseurs contribuent à augmenter la morbidité et la mortalité cardiovasculaire (86,87).

Ainsi, outre leur néphrotoxicité, les ICN sont pourvoyeurs d'hyperlipidémie, d'hypertension et de diabète. Les inhibiteurs de mTOR favorisent l'hyperlipidémie, l'anémie et la protéinurie, tandis que les corticoïdes induisent le diabète, l'hyperlipidémie et l'obésité. Ces troubles métaboliques et cette morbi-mortalité cardiovasculaire pourraient être réduite par l'utilisation de stratégies de minimisation de certains traitements immunosuppresseurs, car les effets secondaires de ceux-ci sont généralement dépendants de la dose et du temps d'exposition.

Les tumeurs malignes et les infections représentent également des causes majeures de décès avec un greffon fonctionnel (88) et sont des symptômes évoquant une sur-immunosuppression (89–91). Ces effets secondaires, non spécifiques des traitements immunosuppresseurs sont directement liés à leurs mécanismes d'action, à la combinaison avec d'autres traitements immunosuppresseurs et à la charge immunosuppressive cumulative au fil du temps.

Les infections opportunistes (Cytomégalovirus (CMV), BKv, pneumocystose) sont fréquemment observées dans la première année après la transplantation (66,67). Les facteurs de risque de ces infections ont été identifiés et des stratégies de prophylaxie efficaces ont été développées, diminuant ainsi la morbidité et la mortalité. Les tumeurs malignes surviennent classiquement tardivement après la transplantation, et sont associées à l'augmentation de l'âge du patient ainsi qu'à la charge immunosuppressive cumulative. Un dépistage régulier pourrait être utile, bien qu'il ne soit pas défini dans quelles mesures (92). Alors que les décès de causes infectieuses ont diminué au cours des dernières décennies (grâce à de meilleurs outils diagnostiques et thérapeutiques), les décès liés aux tumeurs malignes ont légèrement augmenté.

De plus, de nouvelles infections telles que les infections à BKv sont devenues plus fréquentes avec la puissance de l'immunosuppression actuelle. Cela met en évidence la nécessité d'une immunosuppression adéquate, qui ne se réduit plus uniquement à une prévention du rejet, mais nécessite également la réduction des effets secondaires liés à ces traitements.

Merzkani et al. ont réalisé une étude rétrospective s'intéressant à une cohorte de 5752 patients transplantés rénaux entre 2006 et 2018, suivis dans 3 centres de la Mayo Clinic (93). Avec un suivi médian de 3,5 ans, la perte du greffon s'est manifestée chez 21,6% patients, dont 12,0% de décès avec un greffon fonctionnel et 9,6% de perte de greffon censurée sur les décès. Le décès avec un greffon fonctionnel était le plus souvent causé par une tumeur maligne (20,0 %), une infection (19,7%), une maladie cardiovasculaire (12,6%). Pour les pertes de greffon censurées sur les décès, l'allo-immunité (38,7%), les maladies glomérulaires (18,6%) et les lésions tubulaires (13,9%) étaient les principales causes. Des modèles de risque compétitif d'incidence ont identifié l'association d'un diabète et d'un âge élevé du receveur, avec des taux plus élevés de décès avec un greffon fonctionnel et de pertes de greffon censurées sur les décès d'origine non allo-immune.

La dysfonction chronique de l'allogreffe (ou néphropathie chronique d'allogreffe, aujourd'hui appelée « fibrose interstitielle/atrophie tubulaire (IF/TA) » dans l'analyse histologique de la biopsie rénale) reste un des obstacles au succès à long terme (94).

La biopsie montre des lésions histologiques non spécifiques, attribuées à des facteurs immunologiques (Ac HLA) et non immunologiques tels que des facteurs liés au donneur (âge, cause du décès, comorbidités), des lésions d'ischémie-reperfusion, des facteurs liés au receveur (hypertension, diabète), des infections (BK virus, CMV, néphrite interstitielle bactérienne récurrente) et de la toxicité médicamenteuse (néphrotoxicité associée aux ICN) (95).

Les facteurs potentiellement modifiables de la dysfonction chronique d'allogreffe sont la néphrotoxicité aux ICN, l'hypertension, les infections (94), qui sont directement associés à une sur-immunosuppression ou à une trop forte exposition aux traitements immunosuppresseurs. D'autres effets secondaires fréquemment observés (les effets secondaires esthétiques, la neurotoxicité, ainsi que la toxicité gastro-intestinale peuvent être responsables d'une non-observance (96,97). Contrairement aux effets secondaires des traitements immunosuppresseurs, qui sont nombreux et fréquents, il a été démontré que les rejets aigus sont peu fréquents dans la période tardive post transplantation (98) et ceux-ci sont principalement associés à la non-observance (96).

La néphrotoxicité liée aux ICN est l'un des facteurs non immunologiques jouant un rôle important dans l'apparition d'une dysfonction chronique du greffon (99). Les premières preuves nous proviennent des transplantations d'organes non rénales : ainsi plus de 30 % des patients présentent une insuffisance rénale sévère après 10 ans de traitement par ICN (100). Près de 10 % des receveurs d'une transplantation non rénale présentent une insuffisance rénale terminale après 10 à 15 ans d'évolution. Les patients transplantés rénaux bénéficient d'un seul rein, avec plus ou moins de lésions selon le donneur et les conditions de la greffe, il est probable que la toxicité chronique associée aux ICN contribue de manière significative au dysfonctionnement chronique de l'allogreffe après transplantation rénale, bien que sa participation exacte reste à élucider (101).

D'autres facteurs liés aux immunosuppresseurs et à la sur-immunosuppression, tels que l'hypertension, le diabète et les infections, contribuent à la dysfonction chronique de l'allogreffe (94,102). En pratique, il est difficile de faire la distinction entre les différents facteurs qui concourent à la dysfonction chronique de l'allogreffe, car tous ces facteurs sont fréquemment retrouvés dans cette population de patients. Il est probable que les Ac anti-HLA soient responsables de manière plus importante de lésions au néphron lorsqu'il y a la présence de troubles métaboliques, d'hypertension, d'hyperfiltration glomérulaire et de vasoconstriction associés à la prise d'ICN.

À mesure que l'efficacité immunosuppressive des traitements disponibles s'est améliorée, les objectifs qui définissent les choix optimaux des traitements immunosuppresseurs ont évolué. Ainsi, l'objectif principal à ce jour est d'améliorer les résultats à long terme de la survie du greffon et des patients, qui dépendent fortement de la réduction de la toxicité des immunosuppresseurs et d'une meilleure prévention des réponses immunitaires humores.

Une part importante des causes d'absence d'amélioration de la survie à long terme des greffons rénaux est directement ou indirectement liée au poids des effets secondaires des traitements immunosuppresseurs actuels. En revanche, la survenue

de rejet aigu dans la période post transplantation tardive est rare (98). Actuellement, il n'y a aucune preuve que l'augmentation de l'immunosuppression conduise à une moindre incidence de RH chronique.

Ainsi, il existe un besoin d'explorer davantage les stratégies visant à minimiser l'exposition à l'immunosuppression. De tels protocoles de minimisation ou de sevrage doivent être testés dans des essais cliniques bien conduits afin de fournir une base scientifique solide pour de futurs schémas thérapeutiques optimisés.

3. Stratégies de minimisation du traitement immunosuppresseur d'entretien

a. Protocoles de minimisation des ICN basés sur l'utilisation de MPA

Depuis plusieurs années, il existe une volonté de diminution ou d'épargne en ICN, afin de prévenir la néphrotoxicité des ICN, tout en gardant à l'esprit l'objectif de maintenir une protection immunologique optimale. De ce fait, de nombreuses équipes ont réalisé des études visant à étudier l'impact du retrait ou de la minimisation des ICN sur la fonction rénale, la survie des greffons et des patients, et le nombre de rejets aigus.

Les protocoles épargnant les ICN ont d'abord intéressé les patients présentant une altération de la fonction rénale et/ou des signes histologiques de néphropathie chronique d'allogreffe, en particulier ceux qui présentaient des lésions du greffon évocatrices de toxicité liée aux ICN (103–107). La preuve histologique de toxicité des ICN n'était pas systématiquement démontrée dans toutes ces études. La plupart de ces études incluaient des patients greffés depuis plusieurs années, et qui présentaient une dysfonction du greffon (avec des taux de créatininémie aux alentours de 250 $\mu\text{mol/l}$ et un DFG moyen entre 20 et 30 ml/min/1,73 m^2). Ces études montrent que les patients présentant une détérioration progressive de la fonction rénale, secondaire à une néphropathie chronique d'allogreffe, l'ajout de MMF suivi du retrait de la CsA ou de la minimisation du CsA entraîne une amélioration significative de la fonction du greffon, sans risque accru de rejet aigu. Ces résultats sont à pondérer par une durée de suivi courte réalisée dans ces études, et l'absence de dépistage de DSA par des techniques sensibles.

A l'inverse, l'épargne totale en ICN dès le premier jour de greffe, chez des patients bénéficiant d'un protocole de traitement par MMF + corticoïdes, après une induction au basiliximab ou au SAL, montre des résultats médiocres avec un taux de rejet aigu inacceptable, imposant une reprise des ICN dans la plupart des cas. Ces protocoles ont donc rapidement été abandonnés.

L'arrêt des ICN au cours de la période précoce ou tardive post transplantation, a été associé dans de nombreuses études prospectives randomisées à une amélioration significative de la fonction du greffon, avec une amélioration du profil lipidique, glucidique et tensionnel. En revanche, l'arrêt des ICN est associé à un

nombre accru de rejets aigus, sans que cela soit associé à un impact sur la survie des patients et des greffons. Les techniques sensibles de dépistage de DSA n'étaient pas disponibles dans ces études. Plus récemment, Dugast et al. (108) et Hrick et al. (109) ont conduit deux études randomisées, prospectives dans une population à faible risque immunologique hautement sélectionnée. L'arrêt des ICN au cours de la période précoce ou tardive post transplantation est associé à un sur risque d'allo-immunisation. Ainsi, ces études ont été interrompues prématurément en raison de taux élevé de rejets aigus et de dnDSA de novo dans le bras sevrage du TAC.

L'étude d'intérêt ELITE-SYMPHONY menée par Ekberg et al., est la plus grande étude prospective randomisée à avoir étudié la réduction de l'exposition aux CNi chez les patients transplantés rénaux de novo (110). Cette étude a permis de montrer d'une part la supériorité du TAC par rapport au CsA, et d'autre part que l'utilisation de doses réduites de TAC permettait de prévenir la survenue de rejet aigu et n'a pas d'effet négatif sur la fonction du greffon. Encore une fois, une limite importante de cette étude est l'absence de technique sensible de dépistage de DSA.

Plus récemment, Gatault et al. ont montré dans une étude prospective randomisée que chez des patients ayant eu une réduction de 50% de la dose de TAC entre le 4ème et le 12ème mois post transplantation, aucune amélioration sur la fonction du greffon n'a été retrouvée au 12ème mois post transplantation. En revanche, les patients du groupe TAC faible dose (<7ug/l) ont présenté plus d'épisodes de rejets et de dnDSA que les patients du groupe TAC dose standard (>7ug/l).

Dans une cohorte rétrospective, Davis et al. ont étudié l'exposition au TAC (à l'aide de la mesure du temps dans la plage thérapeutique) sur la survenue de dnDSA au cours de la première année post transplantation. Les résultats de cette étude montrent que les patients avec une faible exposition au TAC (<8ug/l) au cours de la première année étaient plus à risque de développer des dnDSA. Ce risque de développer des dnDSA augmente d'autant que plus que l'exposition est faible. De plus, plus d'un quart (28%) des patients de la cohorte présentaient un temps dans la plage thérapeutique < 60% du temps total, et ces patients étaient plus à risque de développer des dnDSA, des épisodes de rejet aigu et de perte de greffon par rapport aux patients présentant un temps dans la plage thérapeutique > 60% du temps total

b. Protocoles de minimisation portant sur l'utilisation des inhibiteurs de mTOR.

L'utilisation des inhibiteurs de mTOR est motivée par son absence (ou plutôt sa faible) néphrotoxicité (111–113). Ses propriétés à la fois immunosuppressive, antivirale, et antinéoplasique font d'elle une classe thérapeutique intéressante en transplantation rénale (111,114). L'appréciation de la fenêtre optimale pour la réalisation de la conversion de l'ICN à un inhibiteur de mTOR nécessite une évaluation adaptée (115). En effet, un point d'équilibre est à trouver entre la période précoce post transplantation, à risque élevé de rejet aigu, et la période tardive post transplantation, où les lésions de néphrotoxicité liées aux ICN sont fréquemment retrouvées (116). En effet, une conversion réalisée trop tardivement, lorsque les lésions de néphrotoxicité liées aux ICN sont déjà présentes et irréversibles peut s'avérer non efficace pour la prévention de la progression vers une dysfonction chronique du greffon (117,118). A

l'inverse, l'utilisation de novo des inhibiteurs de mTOR en association à un traitement par MMF, dans le but d'un évitement complet des CNJ est associée à une incidence plus élevée de rejets aigus et à une moins bonne fonction rénale à un an comparé au bras TAC et MMF (110,119,120).

Ainsi, concernant l'utilisation des inhibiteurs de mTOR, en remplacement des ICN et en association à un traitement par MMF, la conversion semble être la plus efficace lors de la période précoce post transplantation (> 3-6 mois post transplantation), plus particulièrement lorsque la fonction rénale est stable, sans protéinurie pathologique, et en l'absence de survenue de rejet aigu ou dnDSA. Les études portant sur la conversion à un inhibiteur de mTOR au cours de cette période montrent une amélioration significative de la fonction rénale, mais au prix d'un taux de rejets aigus et d'effets indésirables plus élevés. Les données concernant le risque de développer des dnDSA après conversion sont limitées et discordantes. En effet, les études SPIESSER, CENTRAL et ELEVATE ne montrent pas de différence sur la survenue de dnDSA lors de la conversion au SRL ou à l'EVR par rapport à la poursuite de l'ICN (121–123). Dans l'étude CERTITEM et dans l'étude de Liefeldt et al., une incidence plus élevée de dnDSA après conversion à l'EVR est retrouvée (124,125). Mais ces résultats sont à interpréter avec prudence, car les patients de ces deux études étaient en situation de sous immunosuppression avec des taux d'exposition à l'EVR faibles, ainsi que des doses de MMF et de corticostéroïdes faibles.

Une stratégie intéressante exploitant les effets synergiques des inhibiteurs de mTOR en association des ICN permet de diminuer l'exposition aux ICN. L'étude de grande ampleur TRANSFORM menée par Pascual et al., incluaient 2037 patients qui ont été randomisés à la greffe pour recevoir une combinaison par ICN + EVR ou ICN + MPA (126). A douze mois de suivi, la fonction du greffon, le taux de rejets aigus et l'incidence des dnDSA était similaire entre les deux groupes. On retrouvait plus de patients qui ont présenté un arrêt du traitement en raison d'effets indésirables dans le bras EVR par rapport au bras MPA (23 % vs 11,9 %, RR = 1,94 ; IC 95 %, 1,58 - 2,37).

La survenue fréquente d'effets indésirables reste le frein principal à l'utilisation de cette classe thérapeutique, exposant au risque de non-observance et d'arrêt du traitement pouvant mener à une allo-immunisation avec ses conséquences délétères sur les résultats de la transplantation.

c. Protocoles de minimisation portant sur l'utilisation du Belatacept.

Depuis 2011, le Belatacept détient son approbation par l'agence européenne du médicament pour une utilisation dans le cadre du traitement immunosuppresseur d'entretien pour une transplantation rénale de novo, notamment grâce aux données de deux études d'intérêt : BENEFIT et BENEFIT-EXT (127–130). Ces études ont prouvé l'efficacité et la sécurité de ce traitement, avec des résultats montrant une meilleure fonction rénale, notamment grâce à l'absence de néphrotoxicité du Belatacept.

Une méta-analyse conduite par Talawila et al. montrait que l'utilisation de novo du Belatacept était associée à une meilleure fonction rénale, une réduction des lésions de néphrotoxicité, une réduction de l'incidence de diabète post transplantation, des chiffres tensionnels plus bas et un meilleur profil lipidique (131). Cependant, on note un risque plus élevé de rejets aigus cellulaires, mais sans que cela n'ait d'impact péjoratif sur la survie du greffon au long terme.

De plus, l'incidence des dnDSA semble être réduite avec l'utilisation du Belatacept. Bray et al. ont conduit des analyses post hoc à partir des études BENEFIT et BENEFIT-EXT (132). A 7 ans, l'incidence des DSA de novo est de 1,4 %, 3,5 % et 12,1 % ($P < 0,01$) chez les patients traités par Bélatacept (groupe plus intensif), traités par Bélatacept (groupe moins intensif) et traités par CsA, respectivement. La valeur de MFI des dnDSA était plus faible lors de l'utilisation de Belatacept versus l'utilisation de CsA.

Dans une seconde étude post hoc, les auteurs ont montré que la valeur de MFI des pfDSA des patients traités par Belatacept diminuait au cours des deux premières années dans une plus grande proportion par rapport aux patients traités par CsA (133). Les données comparant l'utilisation de novo du Belatacept par rapport au TAC sont moins nombreuses, mais celles-ci montrent des données similaires aux études comparant le Belatacept au CsA (134).

La conversion des ICN au Belatacept montre elle aussi une amélioration de la fonction rénale à un an après l'intervention, avec encore une fois un taux plus élevé de rejets aigus par rapport à la poursuite des ICN (135–137). La conversion précoce (<3 mois post transplantation) et l'absence de protéinurie avant la conversion sont des facteurs associés à des meilleurs résultats (138,139). La conversion des ICN au Belatacept dans un contexte de dysfonction chronique du greffon liée à la toxicité des ICN montre également un bénéfice sur la conservation de la fonction rénale (140–142).

En conclusion, les stratégies de traitement par Bélatacept de novo ou en conversion sont associées à une fonction rénale, à une survie des patients et du greffon supérieure par rapport à l'utilisation des ICN avec un recul jusqu'à 7 ans après la greffe (pour l'utilisation de novo), malgré un taux plus élevé de rejet aigu précoce. L'incidence des DSA de novo semble quant à elle être réduite lors de l'utilisation du Bélatacept. Il convient de noter que ces résultats sont issus d'une population à risque immunologique faible, sans épisode de rejet aigu préalable récent, avec une fonction du greffon stable. Les études portant sur l'utilisation du Belatacept chez une population à haut risque immunologique sont manquantes, et principalement rétrospectives à ce jour (143,144).

d. Protocoles de minimisation du MMF

Le MMF fait son apparition en transplantation rénale dans les années 90. Initialement, trois études randomisées multicentriques ont permis l'utilisation du MMF en association à la CsA dans le cadre du traitement immunosuppresseur d'entretien en transplantation rénale (145–147). Plus tard, de nombreuses études et une méta-

analyse de Knight et al., confirment la supériorité du MMF par rapport à l'Aza en association avec la Ciclosporine A (CsA) en matière de diminution significative du risque de rejet aigu et de perte de greffon (148). Aujourd'hui, le MMF fait partie d'un «standard» de l'immunosuppression d'entretien moderne, et a remplacé l'utilisation de l'Aza qui est de moins en moins prescrite.

La première forme mise sur le marché en 1996 est le mycophénolate mofétil (MMF), ou morpholino-éthyl ester de MPA. Dans le but de réduire l'incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux, le mycophénolate sous forme de sel de sodium (MPS) en comprimés pelliculés gastro-résistants a été développé et a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2003.

Les deux principaux essais cliniques multicentriques, comparatifs, menés chez des transplantés rénaux ont montré des profils thérapeutiques et de sécurité clinique équivalents, y compris pour l'incidence des effets indésirables digestifs (149,150) lors d'utilisation de doses molaires de mycophénolate identiques (par exemple : 720 mg de mycophénolate sodique étant équivalents à 1000 mg de mycophénolate mofétil). Par la suite, quelques études ouvertes rapportent une diminution des troubles gastro-intestinaux après une conversion du MMF au MPS (151–153).

Si la biodisponibilité relative des deux médicaments est identique, leurs profils pharmacocinétiques diffèrent (154,155). En effet, la galénique en comprimés gastro-résistants confère au MPS une absorption retardée et la durée avant l'atteinte du pic de concentration maximale est fluctuante. De plus, la corrélation entre la concentration résiduelle et l'AUC est moins bonne avec le MPS (156), rendant la réalisation du suivi thérapeutique pharmacologique du MPS plus complexe avec une nécessité de plus de dosage ou de dosage plus tardif par rapport à celui du MMF (157).

L'intérêt du monitoring thérapeutique du MMF a longtemps été débattu en transplantation rénale (158,159). Il a bien été démontré que l'administration d'une dose fixe du traitement est associée à une variabilité intra et inter-individuelle importante (160). De plus, une concentration plasmatique basse de MPA est associée à une incidence plus élevée de rejets aigus (161). Ces éléments ont poussé les médecins transplantateurs à évaluer l'impact clinique du monitoring thérapeutique du MMF.

Dans la littérature, quatre des principaux essais thérapeutiques prospectifs randomisés étudiant la comparaison de l'administration d'une dose fixe par rapport à une dose monitorée de MMF montrent des résultats discordants. L'étude française multicentrique, APOMYGRE, menée par Le Meur et al., nous apporte des résultats en faveur d'un monitoring thérapeutique du MMF (162). On observe la survenue de 30,7% de rejets aigus dans le groupe « dose fixe » contre 12,3 % dans le groupe «concentration contrôlée». A contrario, les trois autres études réalisées avec un design similaire (FDCC (163), Opticept (164) et OPERA (165)), n'ont pas montré de différence significative sur l'incidence de rejets entre le groupe «dose fixe» et le groupe «concentration contrôlée». Néanmoins, une analyse post-hoc de la cohorte FDCC retrouve que chez les patients à haut risque immunologique une AUC du MPA inférieure à 30 mg.h/L au cours du premier mois post transplantation est associée à un risque 2,5 fois plus élevé de survenue de rejet aigu (161). Dans la cohorte Opticept,

parmi les patients traités par TAC, une concentration résiduelle du MPA inférieure à 1.6 mg/l était associée à un risque plus élevé de rejet aigu (164).

Plus récemment, Daher Abdi et al. et al ont montré une relation significative entre le suivi longitudinal du MPA et la survenue de rejet aigu (166). Leur équipe a également montré que l'exposition au MPA était un facteur prédictif de rejet aigu plus efficient que l'exposition aux ICN (167). Ainsi, dans leur cohorte l'augmentation de l'AUC de 1 h.mg/L était associée à une diminution de 4 % d'avoir un évènement tel que le rejet aigu, la perte de greffon ou le décès.

En pratique clinique, la mesure de l'AUC n'est pas réalisée en routine dans tous les centres de transplantation, malgré les recommandations de conférence de consensus, particulièrement dans certaines situations (patients à haut risque immunologique, stratégies de minimisation ou d'arrêt des CNI, protocoles sans corticoïdes par exemple) (168). L'objectif d'AUC conseillé par les conférences de consensus est compris entre 30 et 60 h.mg/L (159,168,169), malgré le faible nombre d'études de forte puissance disponibles.

Les données actuelles de la littérature ne permettent pas de préciser la dose optimale de MMF nécessaire dans le cadre du traitement d'entretien en transplantation rénale, à la fois pour prévenir la réponse allo-immune et limiter les risques d'effets indésirables. De nombreuses études fournissent néanmoins des données intéressantes permettant au clinicien transplantateur d'adapter la dose de MMF.

Ainsi, l'étude d'Halloran et al., présentait l'analyse groupée de trois essais comparant le MMF à l'Azathioprine lors d'une association avec la CsA (170). Dans cette étude, le MMF montrait une incidence de rejets aigus inférieur et une meilleure survie du greffon. Devant l'absence de bénéfice dans le groupe de patients traités par 3000 mg/jour de MMF par rapport au groupe de patients traités par 2000 mg/jour de MMF, la dose journalière de 2000 mg/jour est devenue le « standard » lorsqu'elle est associée au CsA.

Les valeurs d'AUC du MPA varient en fonction de la période post transplantation. Ainsi, dans la période post-transplantation immédiate les valeurs moyennes d'AUC du MPA sont plus faibles par rapport aux valeurs observées chez les patients à trois mois de greffe. Les patients sont donc relativement sous-dosés au cours de cette période (163,171). Dans une étude de van Gelder et al., parmi les patients traités par CsA et 2000 mg/jour de MMF, près de la moitié (49%) des patients, et parmi les patients traités par TAC et 2000 mg/jour de MMF, près d'un quart (24%) des patients ont une AUC inférieure à 30 mg.h/L (valeur associée à un risque majoré de rejet aigu) (163). Cette période de sous exposition au MPA a poussé certains auteurs à évaluer des protocoles incluant une intensification de la dose de MPA dans la période précoce post transplantation, sans parvenir à un bénéfice évident sur la réduction des rejets aigus (171–173).

Il a été montré que la CsA réduit l'exposition au MPA en diminuant son recyclage par le cycle entéro-hépatique. Les patients sous CsA ont, à doses équivalentes de MMF, des concentrations de MPA et des AUC inférieures à ceux sous TAC (174,175). Une dose initiale de MMF de 2000 mg/jour pourrait mener à une exposition adéquate au cours des premières semaines post transplantation, et une

réduction de la dose pourrait être envisagée par la suite afin de prévenir les effets indésirables. Lorsque le traitement par MMF est à dose fixe, certains centres proposent un protocole de réduction de la dose de MMF à 1500 mg/jour ou 1000 mg/jour en traitement d'entretien lors d'une association avec le TAC. Cette réduction de 25-50% de la dose de MMF correspond à la différence observée dans les valeurs d'AUC entre les patients traités par TAC et CsA. Une autre approche est de poursuivre à la dose initiale de 2000 mg/jour et de réduire la dose en cas d'apparition de signe de toxicité.

Toutefois, les conséquences de cette réduction de dose sur les résultats de la transplantation restent à déterminer, notamment le risque d'allo-immunisation. Dans une cohorte rétrospective de 213 patients transplantés rénaux, Knoll et al. retrouvent que la réduction de doses du MMF est un facteur prédictif indépendant de rejet aigu (176). Opelz et al. ont également retrouvé qu'une dose du MMF inférieure ou égale à 1000 mg/jour au cours de la seconde année post transplantation est significativement associée à une diminution de la survie du greffon (177). Plus récemment, une étude rétrospective dans une population pédiatrique a montré que les patients ayant présenté des DSA en post-transplantation avaient une dose de MMF plus basse que ceux sans DSA (371 versus 617 mg/mm²/24h, $p = 0.035$) (178).

Toutes ces données nécessitent d'être confirmées par études prospectives de plus grande ampleur, mais imposent une vigilance face à cette attitude de réduction de doses de MMF au vu du risque d'allo-immunisation et ses effets délétères sur les résultats de la transplantation.

Justification de l'étude

En résumé, les complications liées aux traitements immunosuppresseurs sont nombreuses et fréquentes, et du fait de leur morbi-mortalité, imposent souvent une modification du traitement à la baisse. De ce fait, de nombreuses stratégies de minimisation ont été évaluées afin de réduire l'impact sur la morbi mortalité. Le risque de survenue de dnDSA lié à la minimisation de l'immunosuppression est mal connu en raison d'études avec une courte durée de suivi et l'utilisation relativement récente des DSA au cours de celles-ci. En l'absence de données solides, à ce jour, il n'existe pas de consensus sur l'attitude optimale à adopter dans une situation de sur-immunosuppression. Ainsi, chaque centre de transplantation possède ses propres pratiques cliniques vis-à-vis de l'attitude de gestion du traitement immunosuppresseur d'entretien et plus particulièrement sur la minimisation de celui-ci dans une situation de sur-immunosuppression.

L'objectif principal de ce travail est de comparer l'incidence de dnDSA à un an de la date de transplantation rénale en fonction de la réalisation d'une minimisation du traitement immunosuppresseur au cours de la prise en charge des patients transplantés rénaux. Cette incidence nécessite d'être précisée au vu du retentissement du RH sur la survie du greffon, et ainsi évaluer le risque réel d'une décision thérapeutique quotidienne dans les services de transplantation rénale.

Les objectifs secondaires de cette étude sont :

- Évaluer l'impact histologique de la minimisation de l'immunosuppression sur la biopsie systématique à un an de la greffe rénale.
- L'évaluation de la gestion de l'immunosuppression dans le service de transplantation rénale de l'île de La Réunion.

II. MATERIELS ET MÉTHODES

1) Population

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique réalisée dans le service de néphrologie et transplantation rénale au CHU de la Réunion. Nous avons inclus tous les patients adultes consécutifs ayant bénéficié d'une transplantation rénale entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2020 et qui ont réalisé leur suivi médical au CHU de La Réunion. Les patients ayant présenté une non-fonction primaire et les patients n'ayant pas eu de de recherche de DSA ont été exclus de l'analyse.

2) Immunosuppression

Traitement immunosuppresseur d'induction et d'entretien

Tous les patients ont reçu un traitement d'induction par SAL (1,25 mg/kg/j avec la réalisation de 6 à 8 perfusions selon l'immunisation anti-HLA) ou par basiliximab (20 mg à J0 et J4), selon le risque immunologique défini au moment de la transplantation.

Le traitement d'entretien était administré selon le protocole du service. Il comprenait: 1) prednisone à dose décroissante avec la réalisation d'un sevrage à J7 selon le risque immunologique; 2) mycophénolate mofétil (1000 mg deux fois par jour) mycophénolate sodique (720 mg deux fois par jour); 3) tacrolimus, à la dose nécessaire pour obtenir un taux sanguin résiduel de 8-10 ng/mL au cours des trois premiers mois, puis de 5-8 ng/mL après trois mois (ou 8-10 ng/mL si le risque immunologique est élevé), ou ciclosporine, à la dose nécessaire pour obtenir un taux sanguin résiduel compris entre 800 et 1200 ng/mL au cours des trois premiers mois, puis entre 600 et 800 ng/mL après trois mois.

Les traitements par Azathioprine, de la classe des inhibiteurs de mTOR ou par Belatacept pouvait être utilisés dans des indications particulières selon l'appréciation du praticien clinicien. De plus, certains patients qui présentaient des pfDSA, recevaient des cures d'immunoglobulines intraveineuses (2 g/kg de poids corporel à J0, J21 et J40), associées ou non à deux injections de rituximab (375 mg/m² de surface corporelle à J0 et J7) en traitement prophylactique d'un rejet aigu.

Traitement immunosuppresseur des épisodes de rejet

Les épisodes de rejet aigu cellulaire étaient traités par bolus de methylprednisolone (500 mg/j pendant trois jours). Les épisodes de rejet aigu humoral étaient traités par bolus de methylprednisolone (500 mg/j pendant trois jours) et trois cures d'immunoglobulines intraveineuses (2 g/kg de poids corporel) à trois semaines d'intervalle associé à la réalisation de quatre échanges plasmatiques. Certains patients ont reçu en plus deux injections de rituximab (375 mg/m² de surface corporelle) à une semaine d'intervalle.

3) Recueil de données

Les patients ont été suivis depuis la date de la transplantation jusqu'à soit la date du décès, soit la date de perte de greffon, ou à la date de fin du suivi de l'étude pour les patients vivants avec un greffon fonctionnel (lors de l'évaluation à 1 an post transplantation).

Nous avons extrait les paramètres cliniques, biologiques et histologiques du logiciel Crossway du CHU de la Réunion. Les variables suivantes ont été recueillies :

- relatives au receveur : âge, sexe, index de masse corporelle (IMC) (calculé selon la formule poids/taille²), groupe sanguin, rang de transplantation, le caractère préemptif de la transplantation ou la durée de dialyse, maladie néphrologique initiale, comorbidités (diabète, hypertension artérielle, événements cardiovasculaires, maladie auto-immune, antécédent de cancer), statut sérologique Cytomégalo virus (CMV), immunisation HLA pré-greffe.

- relatives au donneur : site prélèvement (local/national), âge, sexe, index de masse corporelle (IMC) (calculé selon la formule poids/taille²), cause du décès, comorbidités (diabète, hypertension artérielle), le type de donneur (vivant, décédé à critères élargis ou standard), dernière valeur de créatininémie avant prélèvement, dernière valeur de protéinurie avant prélèvement.

- relatives à la transplantation rénale : le nombre d'incompatibilités HLA (en considérant les loci A, B, DR et DQ), la durée d'ischémie froide, le traitement immunosuppresseur d'induction et d'entretien, le retard de prise de fonction (définie comme la nécessité d'au moins une séance de dialyse dans les sept jours suivant la transplantation), la créatininémie, le DFG estimé selon la formule MDRD, la protéinurie, la présence de DSA à 3 mois, 6 mois, 1 an. L'analyse histologique de la biopsie du greffon rénale à 1 an post transplantation a été recueillie avec le détail des lésions élémentaires selon la classification de Banff.

- le suivi de l'immunosuppression lors de la première année post transplantation, évaluée à M3, M6 et M12 : le type d'ICN, taux résiduels d'ICN, doses de d'ICN, type d'antimétabolites, posologies d'antimétabolites, posologies de corticoïdes, traitement par Belatacept, traitement par inhibiteur de mTOR, ont été recueillis au moment de la greffe, à M3, M6 et à M12.

- Les données relatives à la réalisation d'une modification du traitement immunosuppresseur (ICN/MMF) : réalisation d'une modification (minimisation ou conversion) sur le traitement immunosuppresseur, avec recueil de la date, durée et amplitude maximale de modification, retour à la dose ou au traitement initial du traitement.

4) Variable d'exposition : définition de la modification du traitement immunosuppresseur.

Les patients ont été classés en deux groupes (modification du traitement immunosuppresseurs présente ou absente). Nous avons analysé les caractéristiques de modification du traitement immunosuppresseur d'entretien au cours de la première année post transplantation en nous intéressant principalement à deux familles de traitements : les ICN et les antimétabolites. La durée et le temps de survenue des modifications ont été précisées. L'amplitude de la modification du traitement est définie par l'amplitude de la modification de l'objectif de taux résiduels pour les ICN (et non par la dose administrée ni le suivi des taux résiduels sanguins) et par l'amplitude de la modification de la dose pour les antimétabolites. Les modifications successives du traitement consécutives à une même cause ont été regroupées en une seule modification pour les analyses. Les causes des modifications du traitement ont aussi été relevées et classées selon différentes catégories : toxicité hématologique, infections, diarrhées, lésions vasculaires, autres, indéterminée.

5) Critères de jugement

Le critère d'évaluation principal était la survenue de dnDSA au cours de la première année post transplantation. Les lésions histologiques de rejet liées à l'humoralité ont également été évaluées par les variables histologiques (glomérulite, capillarite péritubulaire, infiltration interstitielle, tubulite, artérite intinale, marquage C4d, etc ...) de la classification de Banff sur les biopsies systématiques réalisées à 12 mois post transplantation.

Détection et identification d'une immunisation anti HLA.

La présence d'Ac anti-HLA-A, -B, -DR et -DQ circulants spécifiques du donneur a été analysée par technique Luminex® haute définition *Single Antigen* (One Lambda, Canoga Park, CA, Etats Unis) sur une plateforme Luminex®. Deux types de réactifs ont été utilisés : les réactifs de dépistage pour le screening des anticorps (LABScreen mixed, One lambda Inc.) et les réactifs de Single Antigen pour l'identification spécifique des Ac anti-HLA (LABScreen *single antigen beads*, One Lambda Inc.).

La recherche d'Ac anti-HLA après la transplantation a été réalisée à 3 mois, 12 mois post transplantation et sur indication (en cas de dysfonction du greffon par exemple), par dépistage Luminex®, ou par Single Antigen en cas de dépistage positif ou de suivi du DSA. Le seuil de positivité de fluorescence est fixé à 1000 de MFI. Pour les patients présentant plusieurs DSA, le DSA immunodominant a été défini comme celui ayant la bille de plus haute MFI.

Réalisation et analyse des biopsies des greffons rénaux

Les biopsies de greffons rénaux étaient réalisées dans le cadre des soins courants. Les biopsies protocolaires ont été réalisées à M3 et M12 de manière systématique en l'absence de contre-indication. Les biopsies « pour cause » regroupaient les indications suivantes : 1) dégradation de la fonction rénale et/ou protéinurie et/ou 2) apparition de DSA. Les biopsies étaient réalisées sous échoguidage, après consentement éclairé du patient.

Deux prélèvements au minimum étaient réalisés : l'un fixé dans le Carnoy pour l'étude en microscopie optique, et l'autre congelé pour l'étude en immunofluorescence indirecte des dépôts de C4d. Toutes les biopsies ont été classées selon les recommandations de la dernière classification de Banff par l'équipe d'anatomopathologie spécialiste de la greffe rénale de Paris Necker. Les biopsies ont été cotées de 0 à 3 selon la classification de Banff pour les différentes lésions histologiques.

6) Méthodes statistiques

Les variables continues sont exprimées en moyennes +/- écart-types ou médianes (Q1-Q3). Les variables catégorielles sont exprimées par les effectifs (n) et les pourcentages (%). Les moyennes et les médianes ont été comparées par le test t de Student, le test de Mann-Whitney ou le test de Welch en fonction de la normalité des distributions. Les proportions ont été comparées par le test du χ^2 , le test de Fisher exact, en fonction de la taille des effectifs théoriques.

Une analyse univariée a été réalisée à la recherche de facteurs de risque de survenue de dnDSA, parmi des paramètres cliniques, histologiques, fonctionnels ou immunologiques. Les facteurs de risque retenus ($p \leq 0,10$) ont été inclus dans une analyse multivariée de régression logistique pour évaluer les facteurs prédictifs indépendants de survenue de dnDSA. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels R (*Free Software Foundation*). Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

III. RÉSULTATS

1) Population globale

Au total, 271 transplantations rénales ont été réalisées entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2020. Toutes les greffes étaient de groupe sanguins ABO compatibles (hormis un patient). Quatorze patients ont été exclus de notre étude : 8 patients ayant présentés une non-fonction primaire du greffon et 6 patients pour lesquelles aucune information sur le dosage des DSA n'était disponible.

Au total, 257 patients ont été inclus. Le diagramme de flux de l'étude est présenté dans la **figure 1**.

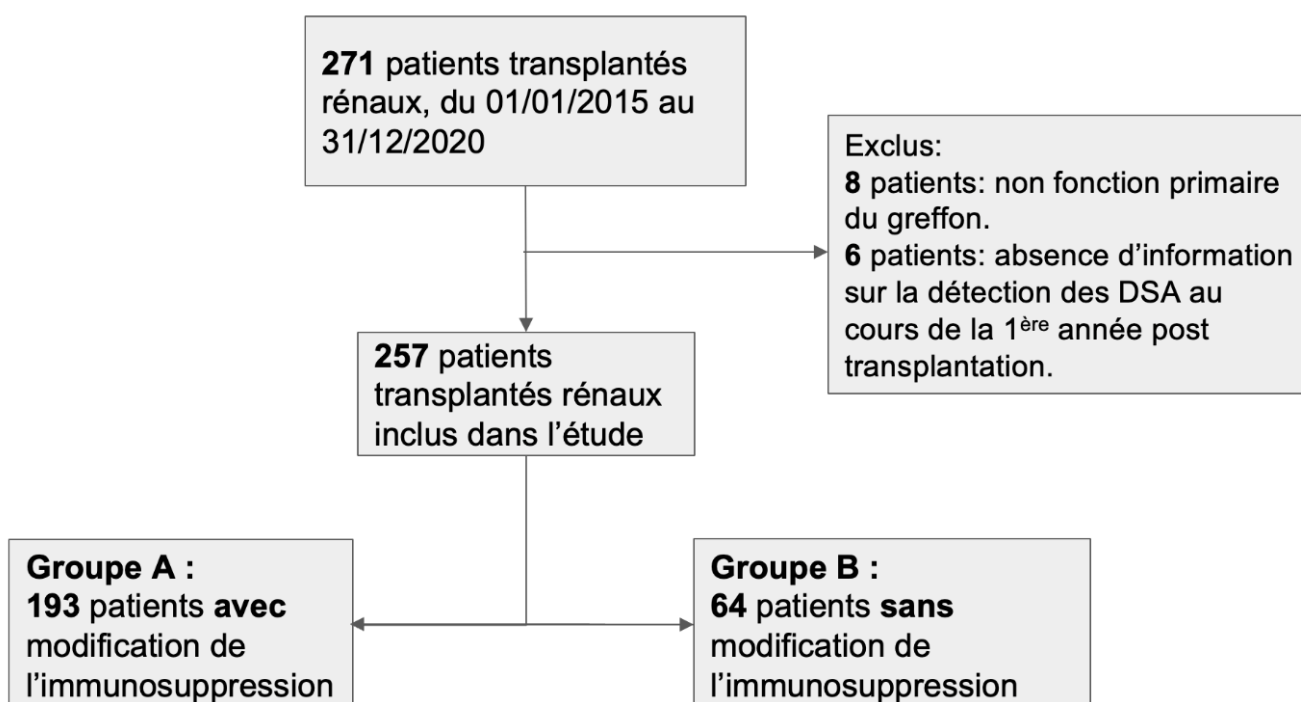


Figure 1 : Diagramme de flux.

Les caractéristiques des donneurs, receveurs et de la transplantation sont présentées dans le **tableau 1**. L'âge médian de la population étudiée était de 50,9 ans. 150 patients (58%) étaient des hommes. La néphropathie initiale était une glomérulopathie chronique chez 76 patients (30%), une néphropathie diabétique et/ou vasculaire chez 39 patients (15,2%), une polykystose rénale chez 25 patients (9,7%) et indéterminée chez 101 patients (39%).

248 patients (96%) ont bénéficié d'un traitement de suppléance par dialyse avant la transplantation avec une durée médiane de dialyse de 46,3 mois. Il s'agissait de la première transplantation rénale pour 237 patients (92%). Sur le plan des comorbidités, près d'un tiers (31%) des patients présentaient un diabète, 213 patients (83%) présentaient une hypertension artérielle, 46 patients (18%) avaient un antécédent d'évènement cardiovasculaire, 11 patients (4,3%) avaient un antécédent de néoplasie guérie, 23 patients (8,9%) présentaient une maladie auto-immune.

Les greffons sont issus de donneurs locaux pour 183 patients (71%). 253 patients (98%) ont bénéficié d'une transplantation avec un donneur décédé. 98 greffons (38%) sont issus de donneurs à critères élargis. La cause du décès du donneur était une cause vasculaire dans 123 cas (48%), traumatique dans 74 cas (29%), anoxique dans 39 cas (15%) ou autres dans 17 cas (6,6%). La médiane de créatininémie au prélèvement était de 65 $\mu\text{mol/L}$, et la médiane de protéinurie au prélèvement était de 0,12 g/L. Le temps médian d'ischémie froide était de 17,5 heures.

37 patients (14%) présentaient un TGI >70%. 228 patients (89%) présentaient au moins 3 incompatibilités HLA. Quarante-huit patients (19%) présentaient un pfDSA le jour de la transplantation. 204 patients (79%) ont été induits par sérum anti-lymphocytaire, et un patient n'a pas reçu de traitement d'induction.

Trente patients (12%) ont présenté une reprise retardée de la fonction du greffon. La médiane du nadir de créatinémie était de 116 $\mu\text{mol/L}$.

2) Caractéristiques des patients ayant eu ou non une modification de l'immunosuppression

Les caractéristiques des donneurs, receveurs et de la transplantation selon qu'ils aient reçu ou non une modification de l'immunosuppression sont présentées dans le **tableau 1**.

Au cours du suivi, 193 patients (75%) ont eu une modification de l'immunosuppression. On ne retrouvait pas de différence significative entre les deux groupes pour les caractéristiques des receveurs et de la transplantation. En revanche, dans le groupe de patients ayant reçu une modification de l'immunosuppression, on note que les donneurs avaient un âge plus élevé (54 vs 48 ans ; $p < 0,01$) et qu'une plus grande proportion de donneurs étaient classés à critères élargis (43% vs 23% ; $p < 0,01$).

	Population totale (n = 257)	Groupe A : Modification de l'immunosuppression (n = 193)	Groupe B : Absence de modification de l'immunosuppression (n = 64)	p-value
CARACTÉRISTIQUES DU RECEVEUR				
Age (années), médiane [Q1; Q3]	50.5 [38; 62]	50.5 [39; 64]	47.0 [37; 57]	0.078 ⁴
Sexe masculin, n (%)	150 (58%)	106 (55%)	44 (69%)	0.052 ¹
IMC (kg/m²), médiane [Q1; Q3]	25.1 [22; 28.4]	25.4 [21.8; 28.6]	25.6 [22.6; 27.7]	0.75 ⁴
Groupe sanguin, n (%)				
O	99 (39%)	79 (41%)	20 (31%)	0.17 ²
A	85 (33%)	62 (32%)	23 (36%)	
B	58 (23%)	44 (23%)	14 (22%)	
AB	15 (5.8%)	8 (4.1%)	7 (11%)	
Maladie rénale initiale, n (%)				
Indéterminée	101 (39%)	77 (40%)	24 (38%)	0.88 ²
Glomérulopathie chronique	76 (30%)	54 (28%)	22 (34%)	
Polykystose rénale	25 (9.7%)	20 (10%)	5 (7.8%)	
Néphropathie diabétique	22 (8.6%)	17 (8.8%)	5 (7.8%)	
Néphropathie diabétique et vasculaire	11 (4.3%)	9 (4.7%)	2 (3.1%)	
Néphropathie vasculaire	6 (2.3%)	5 (2.6%)	1 (1.6%)	
Néphropathie tubulointerstitielle et uropathie malformative	13 (5.1%)	8 (4.1%)	5 (7.8%)	
Autres	3 (1.2%)	3 (1.6%)	0 (0%)	
Rang de tx, n (%)				
1	237 (92%)	181 (94%)	56 (88%)	0.17 ²
2-3	20 (8%)	12 (6%)	8 (12%)	
Dialyse avant tx⁵, n (%)	248 (96%)	186 (96%)	62 (97%)	1 ²
Durée de dialyse avant tx⁵ (mois), médiane [Q1; Q3]	46.3 [25; 79.3]	42.9 [24.1; 77.3]	56.3 [29.1; 94.3]	0.18 ³
Antécédent, n (%)				
Diabète	80 (31%)	62 (32%)	18 (28%)	0.55 ¹
HTA	213 (83%)	158 (82%)	55 (86%)	0.45 ¹
Évènement cardiovasculaire	46 (18%)	31 (16%)	15 (23%)	0.18 ¹
Néoplasie	11 (4.3%)	9 (4.7%)	2 (3.2%)	1 ²
Maladie auto-immune	23 (8.9%)	16 (8.3%)	7 (11%)	0.52 ¹
1 Pearson's Chi2 test	3 Mann Whitney test		5 tx = transplantation	
2 Fisher's exact test	4 Welch test		6 plt = prélèvement	

Tableau 1 : Caractéristiques initiales du receveur, du donneur et de la greffe de la population totale, et en fonction de la modification de l'immunosuppression.

	Population totale (n = 257)	Groupe A : Modification de l'immunosuppression (n = 193)	Groupe B : Absence de modification de l'immunosuppression (n = 64)	p-value
CARACTÉRISTIQUES DU DONNEUR				
Age (années), médiane [Q1; Q3]	51.0 [37.8; 64]	54 [43; 66]	48 [32; 55]	<0.01⁴
Provenance, n (%)				
Réunion	183 (71%)	137 (71%)	46 (72%)	0.89 ¹
Métropole	74 (29%)	56 (29%)	18 (28%)	
Donneur décédé, n (%)	253 (98%)	191 (99%)	62 (97%)	0.26 ²
Cause du décès, n (%)				
Vasculaire	123 (48%)	87 (45%)	36 (56%)	0.14 ²
Traumatique	74 (29%)	57 (30%)	17 (27%)	
Anoxie	39 (15%)	31 (16%)	8 (12%)	
Autres	17 (6.6%)	16 (8.3%)	1 (1.6%)	
Donneur à critères élargis, n (%)	98 (38%)	83 (43%)	15 (23%)	<0.01¹
Créatinémie au plt⁶ (μmol/l), médiane [Q1; Q3]	65 [51; 81]	65 [51; 81]	65 [51; 84]	0.29 ⁴
Protéinurie au plt⁶ (mg/l), médiane [Q1; Q3]	0.12 [0.06; 0.2]	0.12 [0.06; 0.2]	0.12 [0.05; 0.2]	0.91 ³
CARACTÉRISTIQUES DE LA TRANSPLANTATION				
Durée d'ischémie froide (heures), médiane [Q1; Q3]	17.5 [13; 23.9]	18 [13.4; 24.6]	17 [11; 21.6]	0.27 ⁴
TGI, n (%)				
TGI = 0	112 (44%)	89 (46%)	23 (36%)	0.15 ¹
0 < TGI < 70	108 (42%)	78 (40%)	30 (47%)	0.36 ¹
TGI > 70	37 (14%)	26 (13%)	11 (17%)	0.46 ¹
Incompatibilité HLA, n (%)				
[0-2]	29 (11%)	24 (12%)	5 (7.8%)	0.31 ¹
[3-5]	175 (68%)	128 (66%)	47 (73%)	0.29 ¹
[6-8]	53 (21%)	41 (21%)	12 (19%)	0.67 ¹
pfDSA n (%)	48 (19%)	37 (19%)	11 (18%)	0.76 ¹
Traitement d'induction, n (%)				
SAL	204 (79%)	150 (78%)	54 (84%)	0.53 ²
Basiliximab	52 (20%)	42 (22%)	10 (16%)	
Aucun	1 (0.39%)	1 (0.52%)	0 (0%)	
Statut CMV D/R, n (%)				
D+/R+	176 (69%)	138 (72%)	38 (60%)	0.21 ²
D+/R-	11 (4.3%)	9 (4.7%)	2 (3.2%)	
D-/R+	60 (24%)	40 (21%)	20 (32%)	
D-/R-	8 (3.1%)	5 (2.6%)	3 (4.8%)	
Reprise retardée de fonction, n (%)	30 (12%)	23 (12%)	7 (11%)	0.86 ¹
Nadir de créatinémie (μmol/l), médiane [Q1; Q3]	116 [89; 144]	117 [91; 149]	112 [88; 138]	0.67 ³
1 Pearson's Chi2 test	3 Mann Whitney test		5 tx = transplantation	
2 Fisher's exact test	4 Welch test		6 plt = prélèvement	

Tableau 1 (suite) : Caractéristiques initiales du receveur, du donneur et de la greffe de la population totale, et en fonction de la modification de l'immunosuppression.

3) Motifs, durées et amplitudes de la modification de l'immunosuppression au cours de la première année post transplantation.

MMF

On observe une modification du traitement MMF chez 189 patients (73,5%) pendant la 1^{ère} année post transplantation. La description des modifications du MMF est détaillée dans la **figure 2**.

Le MMF a été diminué de posologie chez 139 patients (73%), et la durée médiane de la diminution de la posologie est de 197 jours (112-300).

Parmi ces patients, 83 (60%) ont présenté une diminution $\geq 50\%$ de la dose initiale de MMF, avec une durée médiane de 183 jours (73-273). Cinquante-six (40%) ont présenté une diminution $<50\%$ de la dose initiale de MMF, avec une durée médiane de 248 jours (160-327).

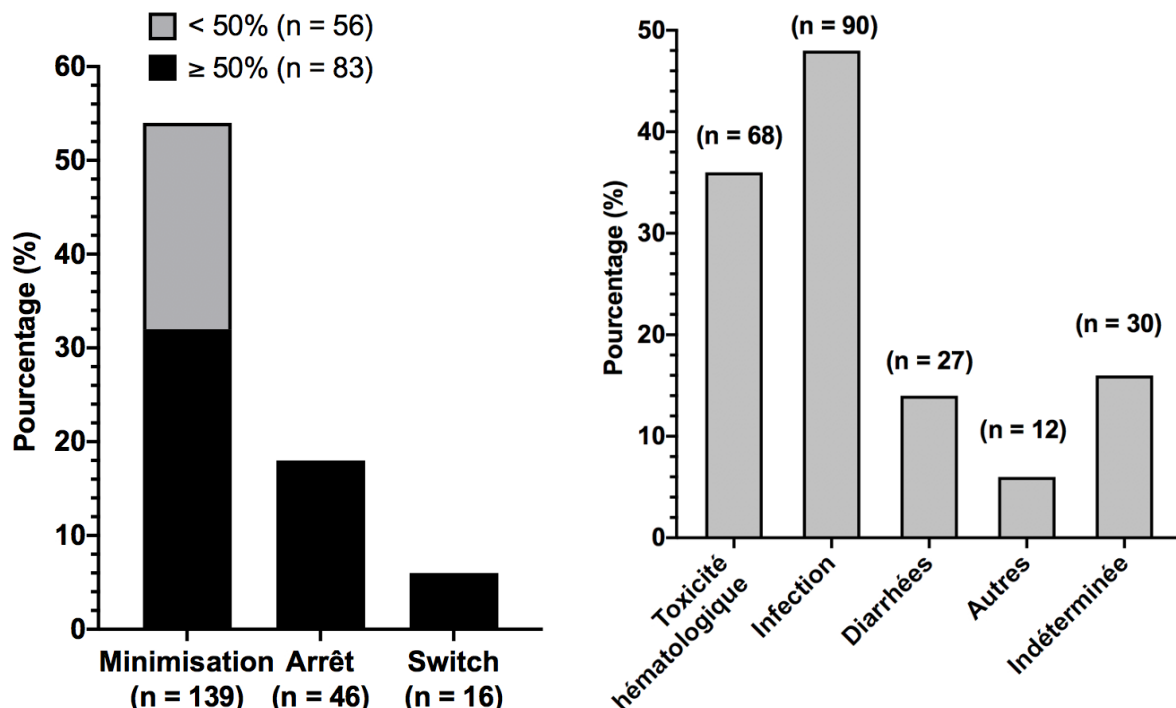
Le MMF a été suspendu complètement et temporairement chez 46 patients (18%), et la durée médiane de suspension est de 65 jours (19-200).

Chez ces patients, 38 patients (82%) ont présenté une suspension >7 jours cumulés avec une durée médiane de 109,5 jours (38-208). Chez 8 patients (18%), la durée de suspension était <7 jours cumulés.

On observe par ailleurs, une conversion du MMF pour une autre molécule chez 16 patients (6%). Les molécules utilisées étaient : Myfortic (5 patients) ; Azathioprine (10 patients) ; Certican (1 patient). La durée médiane de survenue après la transplantation de la conversion est de 196 jours (0-272).

Les causes de modification du MMF au cours de la 1^{ère} année post transplantation sont décrites dans la **figure 3**. Il y avait au total 227 modifications du MMF chez 189 patients (soit 1,2 modifications par patient concerné).

La toxicité hématologique et les infections représentent la majorité des causes de modification du MMF (36% et 48% respectivement). Les troubles gastro-intestinaux sont responsables d'une modification dans 14% des cas. 30 cas (16%) sont de cause indéterminée et 12 cas (6%) sont de cause classée « autres ». Les 5 causes classées « autres » étaient : 6 ajustements d'AUC, 2 encéphalites, 1 alopecie, 1 oubli, 1 maladie de Kaposi, 1 sclérose tubéreuse de Bourneville. La toxicité hématologique était en majorité (99%) des épisodes de neutropénie et les troubles gastro-intestinaux étaient en majorité (99%) liés à la survenue de diarrhées.



(A gauche) Figure 2 : Description des modifications du MMF.

(A droite) Figure 3 : Description des causes de modification du MMF.

Parmi les causes infectieuses, la répartition des infections (n=90) était la suivante : CMV (38%), BKv (46%), infection bactérienne invasive (9%), infection opportuniste (7%) (**figure 4**).

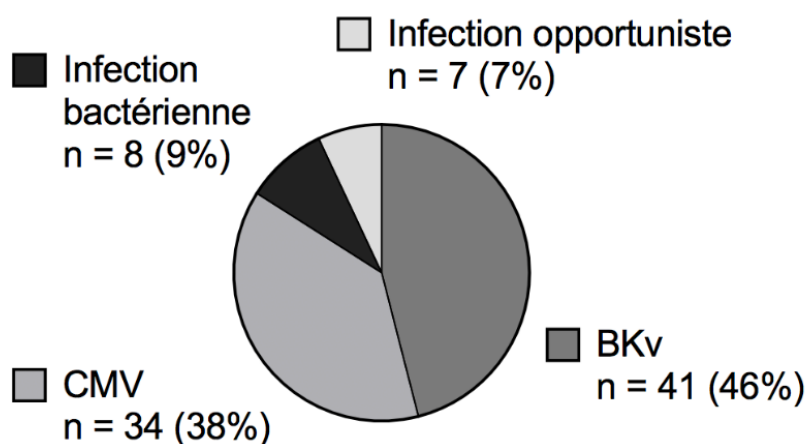
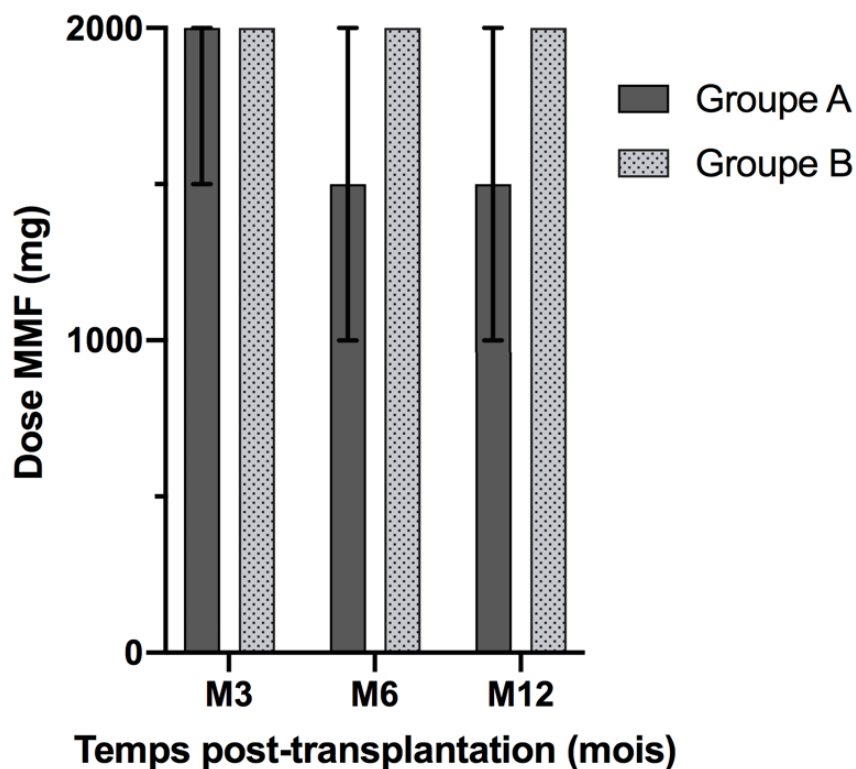


Figure 4 : Description des infections responsables de modification du MMF.

La **figure 5** montre les doses de MMF administrées au cours de la 1^{ère} année post transplantation (M3, M6, M12) en fonction de la modification de l'immunosuppression. Ainsi, chez les patients recevant un traitement par MMF, la médiane des doses de MMF administrées à M6 et M12 était de 1500mg (1000-2000 ; Q1-Q3) dans le groupe A versus 2000mg dans le groupe B avec une différence non significative.



Groupe A : modification de l'immunosuppression (n= 193) ; Groupe B : absence de modification de l'immunosuppression (n= 64).

Figure 5 : Comparaison des doses de MMF administrées au cours de la 1^{ère} année post transplantation en fonction de la modification de l'immunosuppression.

ICN

On observe une modification du traitement ICN chez 59 patients (23%) pendant la 1^{ère} année post transplantation. La description des modifications de l'ICN est détaillée dans la **figure 6**.

L'ICN a été diminué de posologie chez 47 patients (18%), et la durée médiane de la diminution de la posologie est de 227 jours (194-266). Parmi ces patients, 21 (45%) ont présenté une diminution $\geq 40\%$ de la dose initiale avec une durée médiane de 220 jours (166-269). Vingt-six (55%) ont présenté une diminution $< 40\%$ de la dose initiale de MMF, avec une durée médiane de 227 jours (194-256).

L'ICN a été suspendu complètement et temporairement chez 6 patients (2%), et la durée médiane de suspension est de 33 jours (10-215).

Chez ces patients, 5 patients (83%) ont présenté une suspension >7 jours cumulés avec une durée médiane de 37 jours (30-215). Chez un patient (17%), la durée de suspension était <7 jours cumulés.

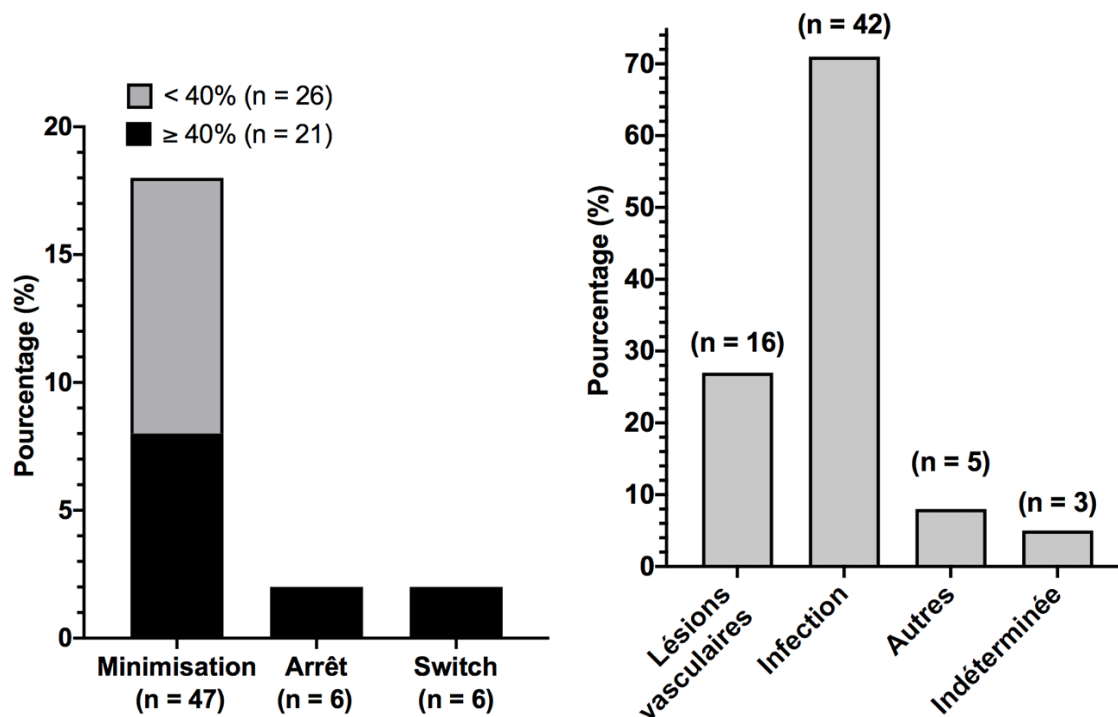
On observe par ailleurs, une conversion de l'ICN pour une autre molécule chez 6 patients (2%). Les molécules utilisées étaient : Neoral (2 patients) ; Belatacept (2 patients) ; Certican (1 patient) ; Rapamune (1 patient).

La durée médiane de survenue après la transplantation de la conversion est de 177 jours (62-227).

Les causes de modification de l'ICN au cours de la 1^{ère} année post transplantation sont décrites dans la **figure 7**.

Il y avait au total 66 modifications des ICN chez 59 patients (soit 1,1 modifications par patient concerné) : une infection dans 42 cas (71%), des lésions vasculaires dans 16 cas (27%), une cause indéterminée dans 3 cas (5%) et une cause classée « autres » dans 5 cas (8%).

Les 5 causes classées « autres » étaient : 1 sclérose tubéreuse de Bourneville, 1 encéphalite, 1 neutropénie, 2 maladies de Kaposi.



(A gauche) Figure 6 : Description des modifications de l'ICN.

(A droite) Figure 7 : Description des causes de modification de l'ICN.

Parmi les causes infectieuses, la répartition des infections (n= 42) était la suivante : CMV (15%), BKv (71%), infection bactérienne invasive (7%), infection opportuniste (7%) (**figure 8**).

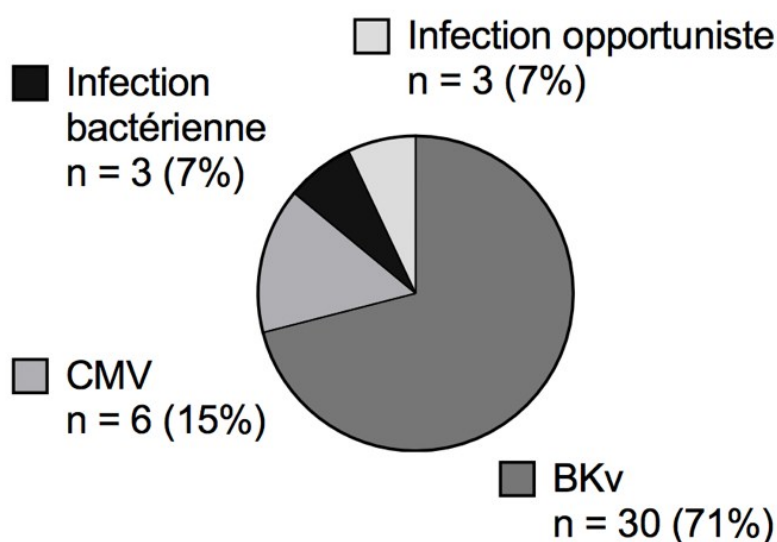
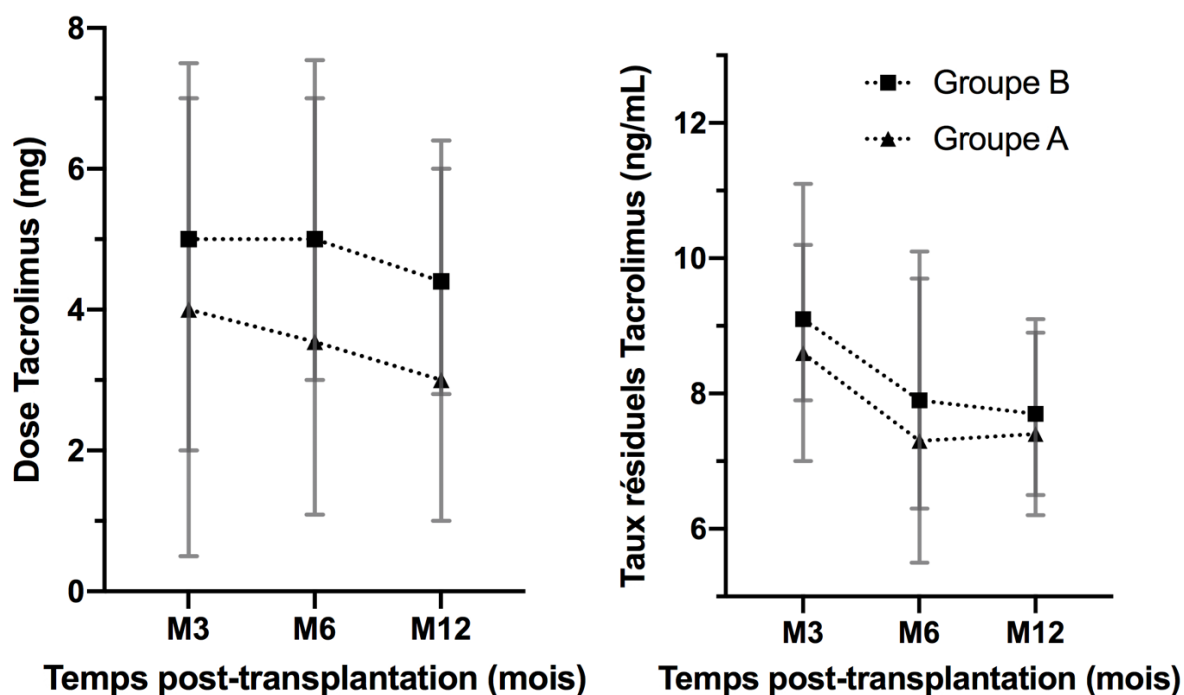


Figure 8 : Description des infections responsables de modification de l'ICN.

La **figure 9** montre les doses de TAC administrées relevées au cours de la 1^{ère} année post transplantation (M3, M6, M12) en fonction de la modification de l'immunosuppression. Ainsi, chez les patients recevant un traitement par TAC, la médiane [Q1-Q3] des doses de TAC administrées à M3, M6 et M12 était de 4mg [1,5-7,5], 3,5mg [1,5-7,5] et 3mg [1-6] dans le groupe A versus 5mg [2-7], 5mg [3-7] et 4.4mg [2,8-6,4] dans le groupe B avec une différence non significative.

La **figure 10** montre les taux résiduels de tacrolémie relevés au cours de la 1^{ère} année post transplantation (M3, M6, M12) en fonction de la modification de l'immunosuppression. Ainsi, chez les patients recevant un traitement par TAC, la médiane [Q1-Q3] de tacrolémie à M3, M6 et M12 était de 8,6 ng/mL [7-10,2], 7,3 ng/mL [5,5-9,7] et 7,4 ng/mL [6,2-9,7] dans le groupe A versus 9,1 ng/mL [7,9-11,2], 7,9ng/mL [6,3-10,1] et 7,7 ng/mL [6,5-9,1] dans le groupe B avec une différence non significative.



Groupe A : modification de l'immunosuppression (n= 193) ; Groupe B : absence de modification de l'immunosuppression (n= 64).

(A gauche) Figure 9 : Comparaison des doses d'ICN administrées au cours de la 1^{ère} année post transplantation en fonction de la modification de l'immunosuppression.

(A droite) Figure 10 : Comparaison des taux résiduels de tacrolémie au cours de la 1^{ère} année post transplantation en fonction de la modification de l'immunosuppression.

4) Caractéristiques des DSA en fonction de l'évolution post transplantation.

Le **tableau 2** résume les caractéristiques de DSA à J0, à M3 et à M12 ainsi que les dnDSA survenues au cours de la 1^{ère} année.

Sur la totalité de la cohorte, 48 patients (19%) avaient au moins un pfDSA. Onze patients (4,4%) avaient des pfDSA de classe 1, 34 patients (13%) avaient des pfDSA de classe 2, et 4 patients (1,6%) avaient des pfDSA en classe 1 et en classe 2. La moyenne de MFI du pfDSA immunodominant était de 2744 (2983, écart-type).

A M3, on retrouvait 36 patients (14%) avec un DSA. Dix patients (4%) avaient des DSA de classe 1, 26 patients (10%) avaient des DSA de classe 2, et 3 patients (1,2%) avaient des DSA en classe 1 et en classe 2. La moyenne de MFI du DSA immunodominant était de 2905 (2608, écart-type).

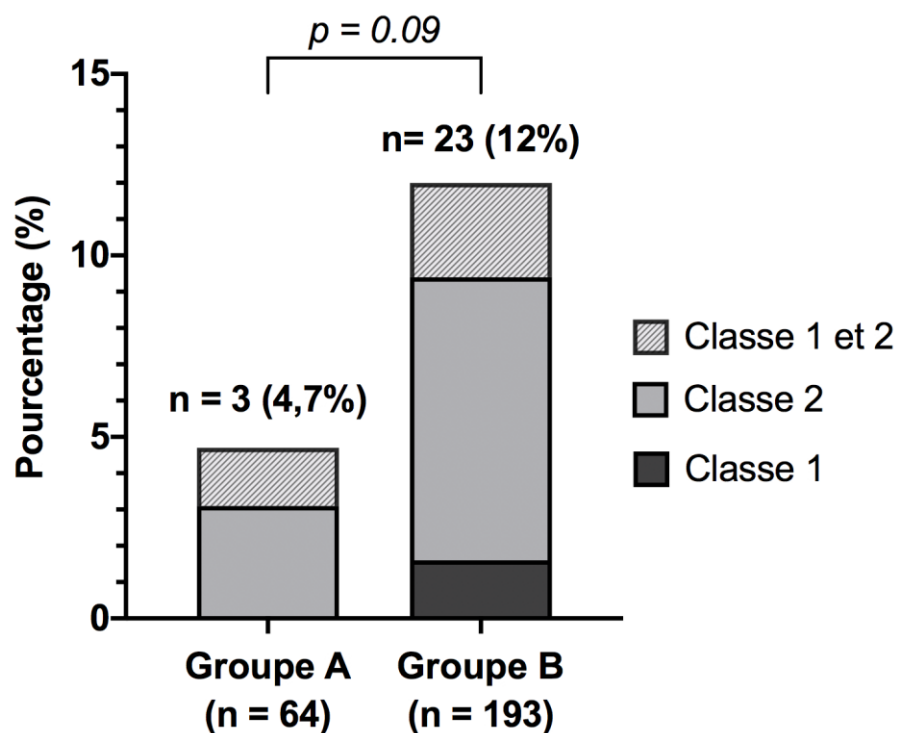
A M12, on retrouvait 47 patients (19%) avec un DSA. Sept patients (2,8%) avaient des DSA de classe 1, 35 patients (14%) avaient des DSA de classe 2, et 5 patients (2%) avaient des DSA en classe 1 et en classe 2. La moyenne de MFI du DSA immunodominant était de 4264 (6012, écart-type).

Au cours de la première année post transplantation, sur la totalité de la cohorte on retrouvait 26 patients (10%) qui ont développé un dnDSA. Quatre patients (1,6%) avaient des dnDSA de classe 1, 17 patients (6,6%) avaient des dnDSA de classe 2, et 5 patients (2%) avaient des dnDSA en classe 1 et en classe 2. La moyenne de MFI du dnDSA immunodominant était de 6120 (7690, écart-type).

	pfDSA à J0 n = 48 (19%)	DSA à M3 n = 36 (14%)	DSA à M12 n = 47 (19%)	dnDSA à M12 n = 26 (10%)
Classe 1 n, (%)	11 (4.4)	10 (4)	7 (2.8)	4 (1.6)
Classe 2, n (%)	34 (13)	26 (10)	35 (14)	17 (6.6)
Classe 1 et 2, n (%)	4 (1.6)	3 (1.2)	5 (2)	5 (2)
MFI maximale, moyenne [écart-type]	2744 [2983]	2905 [2608]	4264 [6012]	6120 [7690]

Tableau 2 : Caractéristiques des DSA à J0 - M3 - M12 et des dnDSA à M12.

La **figure 11** montre le taux de survenue de dnDSA au cours de la première année post transplantation selon la modification de l'immunosuppression. Chez les patients du groupe A, on retrouve des dnDSA au cours de la première année post transplantation chez 12% d'entre eux (vs 4,7% pour le groupe B, $p = 0,09$).



Groupe A : Modification de l'immunosuppression ; Groupe B : Absence de modification de l'immunosuppression.

Figure 11 : Survenue de dnDSA au cours de la première année post transplantation selon la modification de l'immunosuppression.

5) Différentes stratégies de baisse de l'immunosuppression et impact sur la survenue de dnDSA

Les différentes stratégies de minimisation de l'immunosuppression sont toutes associées à la survenue de dnDSA en analyse univariée (**tableau 3**).

Pour la modification du MMF, les OR respectifs des modifications sont 5,44 [1,22 ; 25,1] (**p= 0,026**) pour l'amplitude de minimisation du MMF ; 3,32 [0,87 ; 10,5] (p= 0,075) pour la conversion du MMF ; 3,27 [1,09 ; 14,1] (**p= 0,033**) pour la minimisation du MMF ; 3 [1 ; 13] (**p= 0,050**) pour la modification du MMF ; et 1 [1 ; 1,01] (p= 0,15) pour la durée de la conversion du MMF.

Pour la modification de l'ICN, les OR respectifs des modifications sont 22,5 [1,59 ; 376] (**p= 0,022**) pour l'amplitude de minimisation de l'ICN ; 21,7 [4 ; 163] (**p< 0,001**) pour la conversion de l'ICN ; 2,80 [1,18 ; 6,45] (**p= 0,02**) pour la modification de l'ICN ; 1,61 [0,59 ; 3,94] (**p= 0,33**) pour la minimisation de l'ICN ; et 1,02 [1,01 ; 1,03] (**p= 0,003**) pour la durée de la conversion de l'ICN.

Caractéristique	OR ¹	IC 95% ¹	p-value	N
Modification de l'immunosuppression			0.074	257
Oui	2.75	0.92, 11.9		
Modification MMF			0.050	257
Oui	3.00	1.00, 13.0		
Minimisation MMF			0.033	257
Oui	3.27	1.09, 14.1		
Amplitude minimisation MMF	5.44	1.22, 25.1	0.026	185
Conversion MMF			0.075	257
Oui	3.32	0.87, 10.5		
Durée du conversion MMF	1.00	1.00, 1.01	0.15	255
Modification ICN			0.020	257
Oui	2.80	1.18, 6.45		
Minimisation ICN			0.33	257
Oui	1.61	0.59, 3.94		
Amplitude minimisation ICN	22.5	1.59, 376	0.022	53
Conversion ICN			<0.001	255
Oui	21.7	4.00, 163		
Durée du conversion ICN	1.02	1.01, 1.03	0.003	255

¹ OR = Odds Ratio, IC = Intervalle de confiance

Tableau 3 : Analyse univariée des différentes stratégies de minimisation de l'immunosuppression associées à la survenue de dnDSA.

Afin d'identifier de potentiels facteurs de risques associés à la survenue de dnDSA au cours de la première année post transplantation, nous avons réalisé une analyse univariée puis multivariée dont les résultats sont présentés dans le **tableau 4**. Parmi les différents paramètres associés à la survenue de dnDSA à un an de la transplantation rénale en analyse univariée, seule la conversion de l'ICN et la provenance du donneur sont associés à la survenue de dnDSA dans notre cohorte.

La provenance nationale du donneur présente une tendance protectrice de la survenue à la survenue de dnDSA (OR 0,29 [0,07-0,88] ; p= 0,072).

La conversion de l'ICN est un déterminant indépendant de la survenue de dnDSA (OR= 12,4 [1,66, 123] ; **p= 0.018**).

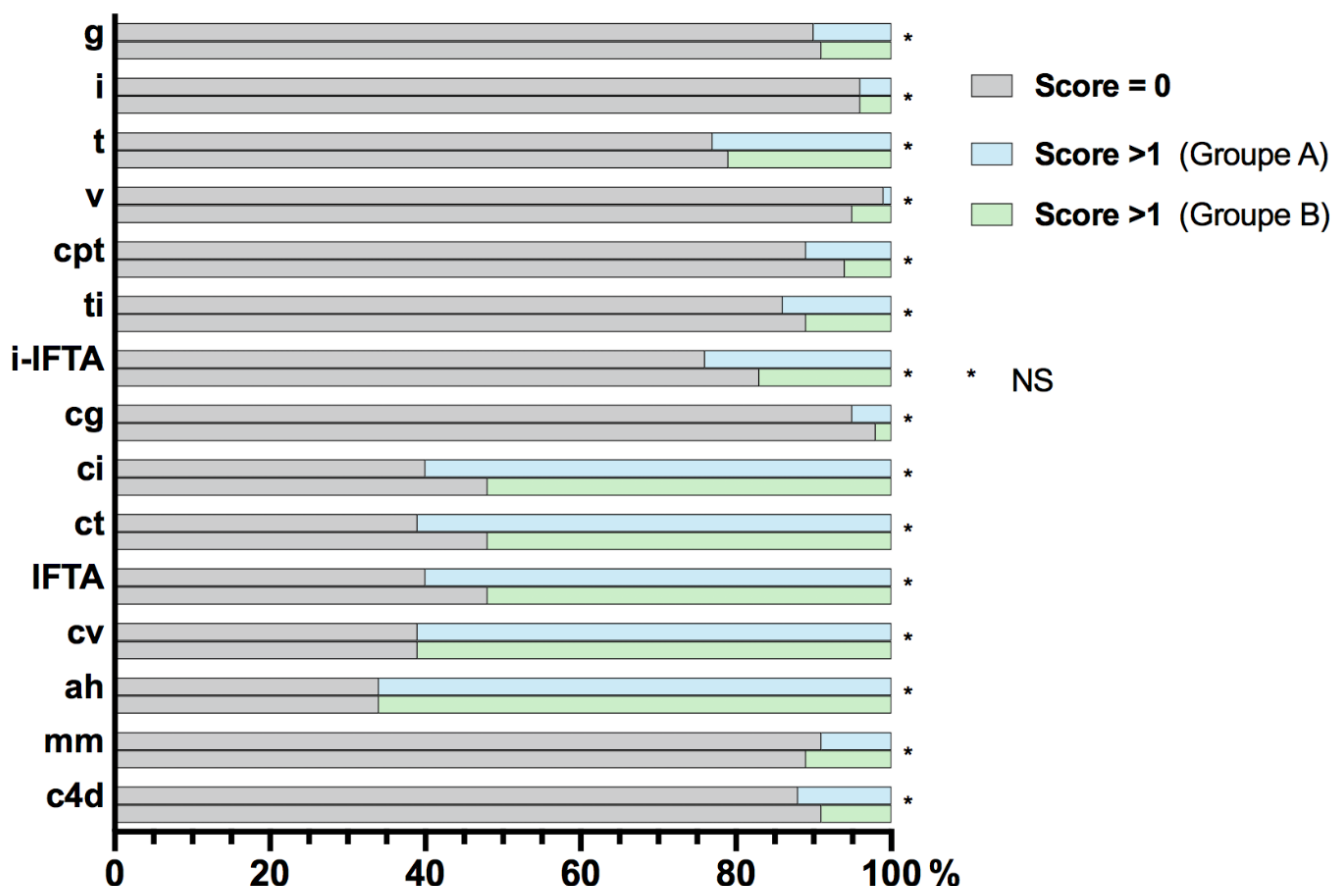
	Univariée				Multivariée	
	dnDSA + (n = 26)	dnDSA – (n = 231)	OR ¹ (IC 95%) ¹	p ¹	OR (IC 95%) ¹	p ¹
Modification de l'immunosuppression, n (%)	23 (88)	170 (74)	2.75 (0.92, 11.9)	0.11	—	—
Modification MMF, n (%)	23 (88)	166 (72)	3.00 (1.00, 13.0)	0.081		
Minimisation MMF, n (%)	23 (88)	162 (70)	3.27 (1.09, 14.1)	0.060	2.53 (0.75, 11.6)	0.2
Conversion MMF, n (%)	4 (15)	12 (5.2)	3.32 (0.87, 10.5)	0.053	2.92 (0.54, 12.8)	0.2
Modification ICN, n (%)	11 (42)	48 (21)	2.80 (1.18, 6.45)	0.016	1.56 (0.54, 4.20)	0.4
Minimisation ICN, n (%)	7 (28)	45 (19)	1.61 (0.59, 3.94)	0.32	—	—
Conversion ICN, n (%)	4 (16)	2 (0.87)	21.7 (4.00, 163)	<0.001	12.4 (1.66, 123)	0.018
Donneur (national), n (%)	3 (12)	71 (31)	0.29 (0.07, 0.88)	0.052	0.29 (0.06, 0.99)	0.072
Incompatibilité HLA DR, n (%)	—	—	1.76 (0.07, 0.88)	0.057	1.35 (0.68, 2.73)	0.4
Sexe masculin (receveur), n (%)	14 (54)	136 (59)	0.81 (0.07, 0.88)	0.62	0.70 (0.27, 1.81)	0.5
Age (receveur), n (%)				0.49		0.8
<38	6 (23)	52 (23)	—	—	—	—
[38-60[	10 (38)	116 (50)	0.88 (0.31, 2.69)	0.81	0.66 (0.21, 2.21)	0.5
>=60	10 (38)	63 (27)	1.53 (0.54, 4.76)	0.43	0.71 (0.21, 2.48)	0.6

1 OR = Odds Ratio, IC = Intervalle de confiance, p = p-value

Tableau 4 : Facteurs associés à la survenue de dnDSA au cours de la première année post transplantation en analyse univariée et multivariée.

6) Impact de la modification de l'immunosuppression sur les paramètres fonctionnels et histologiques

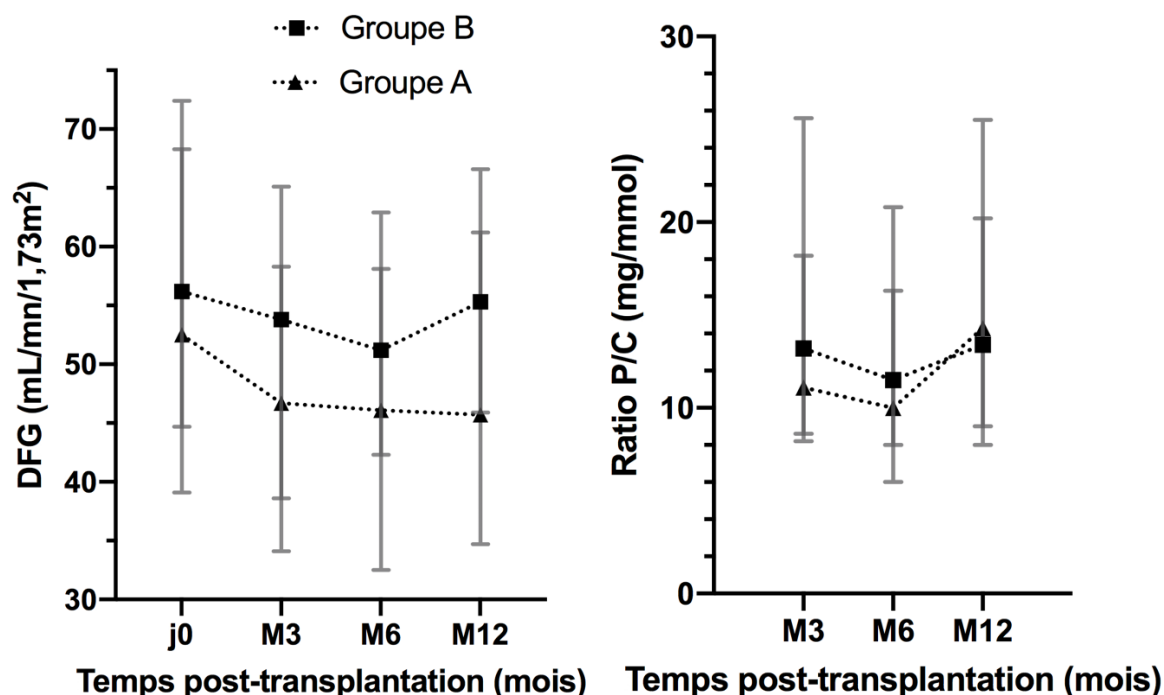
Les lésions histologiques de la biopsie protocolaire du greffon à M12 selon la modification de l'immunosuppression, analysées selon la classification de BANFF, sont rapportées dans la **figure 12**. La répartition des lésions actives et chroniques ne différaient pas de manière significative entre les groupes A et B.



Groupe A : modification de l'immunosuppression (n= 193) ; Groupe B : absence de modification de l'immunosuppression (n= 64) ; NS = non significatif.

Figure 12 : Lésions histologiques retrouvées à la biopsie du greffon à M12 en fonction de la modification de l'immunosuppression.

Les **figures 13 et 14** montrent respectivement l'évolution du DFG et de la protéinurie selon la modification de l'immunosuppression au cours de la première année post transplantation. La valeur médiane du DFG est plus basse chez les patients ayant eu une modification de l'immunosuppression dès J0 et s'accroît au cours de la 1^{ère} année mais sans que cette différence ne soit significative (52,5 vs 56,2 à J0 ; 46,7 vs 53,8 à M3 ; 46,1 vs 51,2 à M6 ; 45,7 vs 55,3 mL/mn/1,73m² à M12, pour les groupes A et B respectivement). La valeur médiane de la protéinurie ne diffère pas entre les deux groupes à M3, M6 et M12.



Groupe A : modification de l'immunosuppression (n= 193) ; Groupe B : absence de modification de l'immunosuppression (n= 64) ; Ratio P/C : Ratio protéinurie/créatinurie.

(A gauche) Figure 13 : Évolution du DFG (formule MDRD) au cours de la 1^{ère} année post transplantation en fonction de la modification de l'immunosuppression.

(A droite) Figure 14 : Évolution de la protéinurie au cours de la 1^{ère} année post transplantation en fonction de la modification de l'immunosuppression.

7) Caractéristiques des patients ayant développé des dnDSA au cours de la 1^{ère} année de greffe

MMF

On observe une modification du traitement MMF chez 23 patients (82%) pendant la 1^{ère} année post transplantation. La description des modifications du MMF est détaillée dans le **tableau 5**.

Le MMF a été diminué de posologie chez 13 patients (50%), et la durée médiane de la diminution de la posologie est de 112 jours (48-209). Parmi ces patients, 9 (69%) ont présenté une diminution $\geq 50\%$ de la dose initiale de MMF, avec une durée médiane de 93 jours (48-143). Quatre (31%) ont présenté une diminution $< 50\%$ de la dose initiale de MMF, avec une durée médiane de 173 jours (106-248).

Le MMF a été suspendu complètement et temporairement chez 10 patients (39%), et la durée médiane de suspension est de 193 jours (72-225). Chez ces patients, 8 patients (80%) ont présenté une suspension >7 jours cumulés avec une durée médiane de 212 jours (159-232). Chez 2 patients (8%), la durée de suspension était <7 jours cumulés.

On observe par ailleurs, une conversion du MMF pour une autre molécule chez 4 patients (15%). Les molécules utilisées étaient : Myfortic (1 patient) et Azathioprine (3 patients). La durée médiane de survenue après la transplantation du switch est de 145 jours (142-173).

n= 26	n (%)	Durée de la modification en jours, médiane (Q1-Q3)	Durée entre la greffe et la modification en jours, médiane (Q1-Q3)
Minimisation MMF	13 (50%)	112 (48-209)	—
Minimisation $< 50\%$	4 (15%)	173 (106-248)	—
Minimisation $\geq 50\%$	9 (35%)	93 (48-143)	—
Arrêt MMF	10 (39%)	193 (72-225)	—
≤ 7 jours cumulés	2 (8%)	6 (5-6)	—
>7 jours cumulés	8 (31%)	212 (159-232)	—
Conversion MMF	4 (15%)	—	145 (142-173)
Absence de modification	3 (12%)	—	—

Tableau 5 : Description des modifications du MMF chez les patients ayant développé un dnDSA.

Les causes de modification du MMF chez les 26 patients ayant développé un dnDSA au cours de la 1^{ère} année post transplantation étaient les suivantes : BKv pour huit patients (35%), maladie à CMV pour quatre patients (17%), toxicité hématologique pour trois patients (9%), maladie de Kaposi pour un patient (13%), et indéterminée pour 6 patients (26%) (**figure 15**).

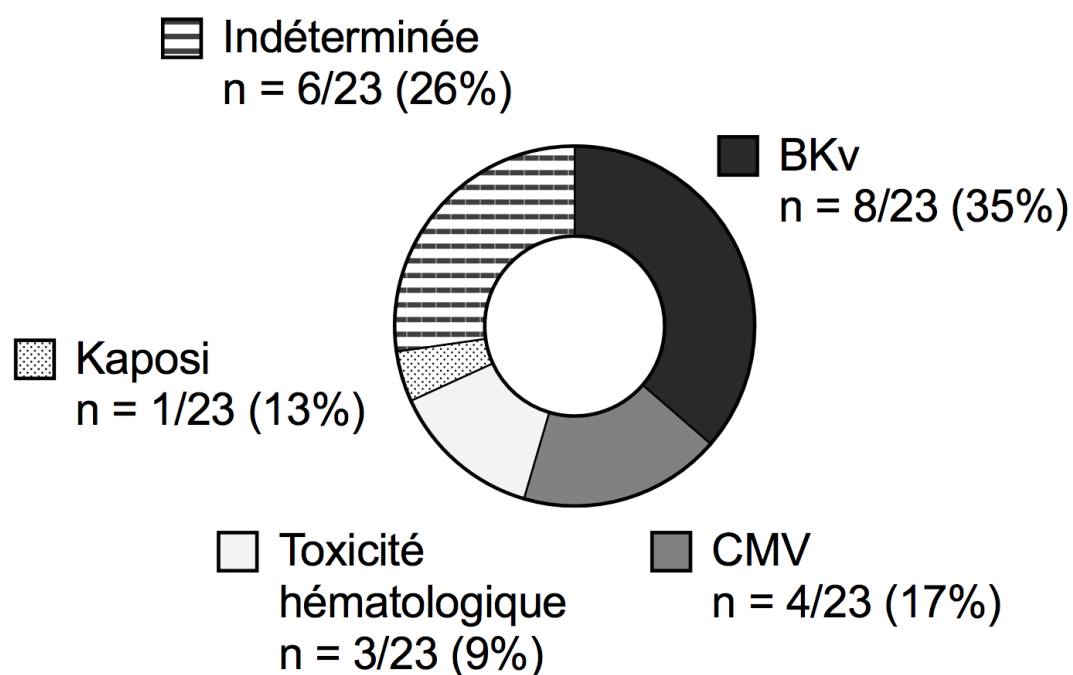


Figure 15 : Description des causes de modification du MMF chez les 26 patients ayant développé un dnDSA au cours de la 1^{ère} année post transplantation.

ICN

On observe une modification du traitement ICN chez 10 patients (38%) pendant la 1^{ère} année post transplantation. La description des modifications de l'ICN chez les patients ayant développé un dnDSA au cours de la première année post transplantation est détaillée dans le **tableau 7**.

L'ICN a été diminué de posologie chez 5 patients (19%), et la durée médiane de la diminution de la posologie est de 220 jours (10-275).

Parmi ces patients, 4 (80%) ont présenté une diminution $\geq 40\%$ de la dose initiale avec une durée médiane de 115 jours (8-239). Un patient (20%) a présenté une diminution $< 40\%$ de la dose initiale de MMF, avec une durée de 275 jours.

L'ICN a été suspendu complètement et temporairement chez 3 patients (11,5%), et la durée médiane de suspension est de 30 jours (20-123).

On observe par ailleurs, une conversion de l'ICN pour une autre molécule chez 4 patients (15%). Les molécules utilisées étaient : Neoral (2 patients) ; Certican (1 patient) ; Rapamune (1 patient). La durée médiane de survenue après la transplantation de la conversion est de 183 jours (97-262).

n= 26	n (%)	Durée de la modification en jours, médiane (Q1-Q3)	Durée entre la greffe et la modification en jours, médiane (Q1-Q3)
Minimisation ICN	5 (19%)	220 (10-275)	—
Minimisation $< 40\%$	1 (4%)	275 (275-275)	—
Minimisation $\geq 40\%$	4 (15%)	115 (8-239)	—
Arrêt ICN	3 (11,5%)	30 (20-123)	—
≤ 7 jours cumulés	0 (0%)	—	—
> 7 jours cumulés	3 (11,5%)	30 (20-123)	—
Conversion ICN	4 (15%)	—	183 (97-262)
Absence de modification	16 (62%)	—	—

Tableau 7 : Description des modifications de l'ICN chez les patients ayant développé un dnDSA.

Les causes de modification de l'ICN chez les 26 patients ayant développé un dnDSA au cours de la 1^{ère} année post transplantations étaient les suivantes : BKv pour sept patients (70%), maladie à CMV pour un patient (10%), maladie de Kaposi pour un patient (10%), lésions vasculaires pour un patient (10%) (**figure 16**).

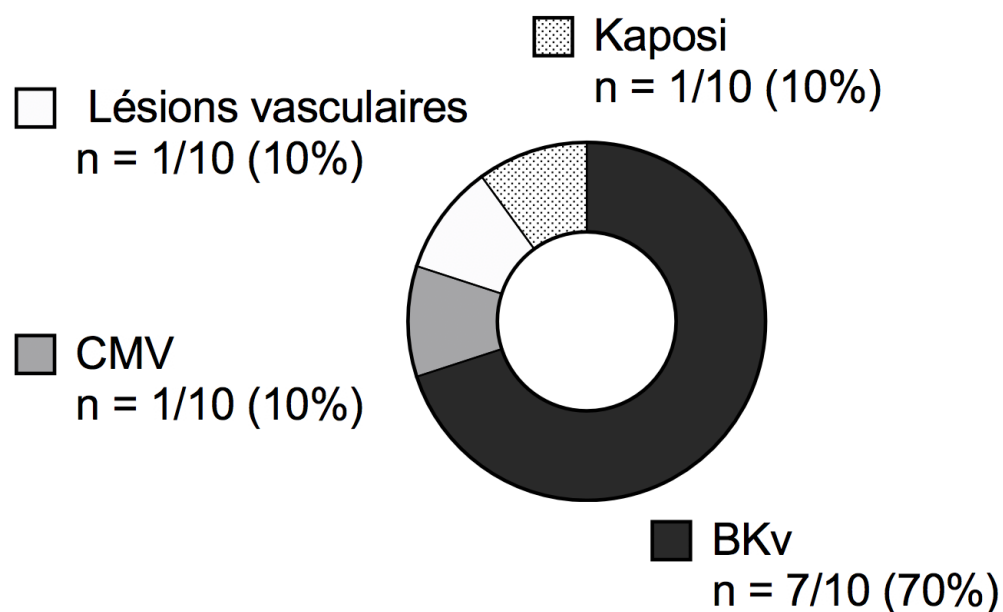


Figure 16 : Description des causes de modification de l'ICN chez les 26 patients ayant développé un dnDSA au cours de la 1^{ère} année post transplantation.

8) Comparaison de la compatibilité HLA des patients ayant bénéficié d'un greffon issu de donneur « national » vs « local ».

Le nombre moyen d'incompatibilités HLA était plus élevé dans le groupe de patients ayant bénéficié d'un donneur local par rapport au groupe de patients ayant bénéficié d'un donneur national pour les loci HLA-A, HLA-B, HLA-DR, HLA-DQ et pour le nombre total d'incompatibilités ($1,4 \pm 0,6$ vs $1,2 \pm 0,7$; $p = 0,038$ – $1,6 \pm 0,6$ vs $1,4 \pm 0,6$ ($p = 0,004$) – $1 \pm 0,7$ vs $0,6 \pm 0,7$ ($p < 0,01$) – $0,6 \pm 0,6$ vs $0,4 \pm 0,5$ ($p = 0,031$) – $4,6 \pm 1,5$ vs $3,6 \pm 1,5$ ($p < 0,001$) respectivement) (**figure 17**).

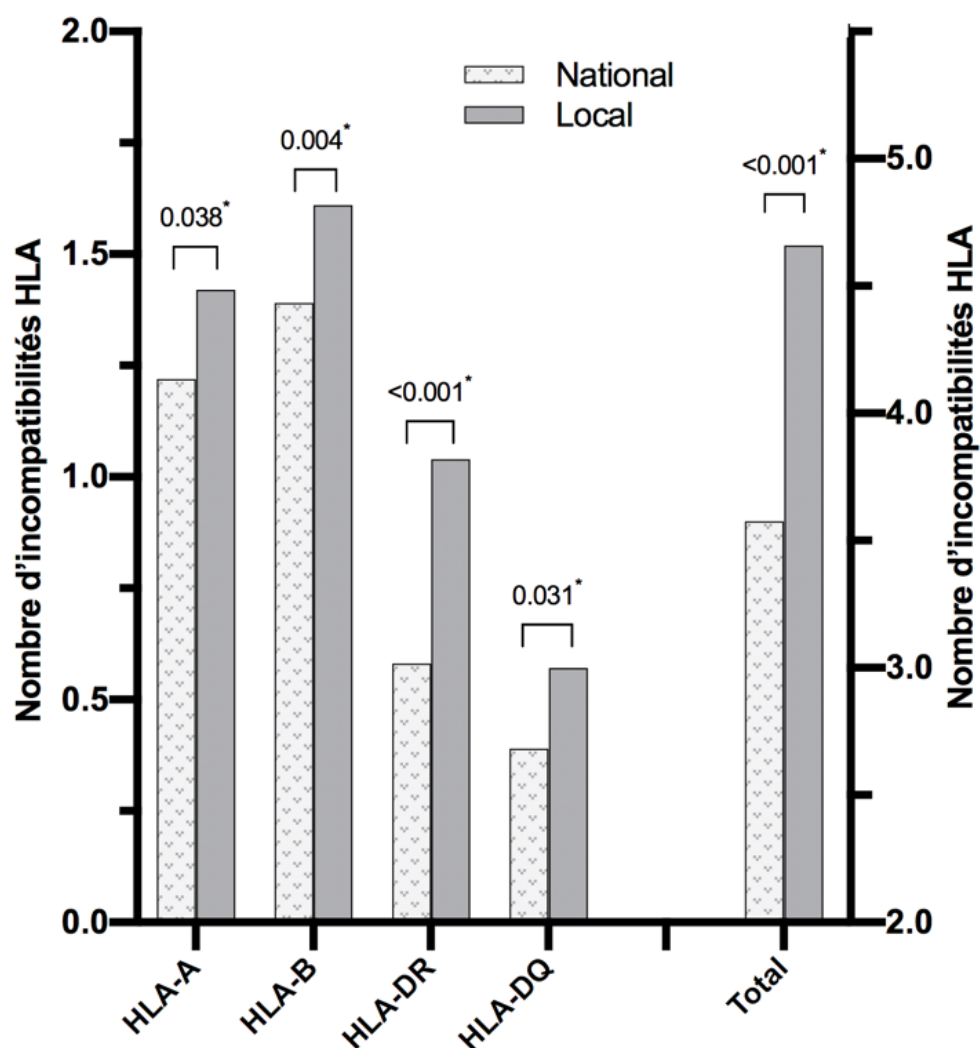


Figure 17 : Nombre d'incompatibilités HLA en fonction de la provenance du donneur.

IV. DISCUSSION

Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle monocentrique, incluant 257 patients ayant reçu une transplantation rénale entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2020 avec un suivi réalisé au CHU de la Réunion. Notre série est à ce jour la première à évaluer les résultats du traitement par transplantation rénale chez les patients insuffisants rénaux chroniques à l'île de la Réunion.

Dans notre étude, la majorité des patients inclus (75%) ont connu une modification de leur traitement immunosuppresseur d'entretien au cours de leur première année de greffe. On retrouvait pour une grande partie des patients (73,5%) une modification du MMF et pour une part moins importante (23%) une modification de l'ICN. La grande proportion de modifications du MMF s'explique par la fréquence élevée de modifications du MMF pour cause de troubles hématologiques (68 sur 257 patients (26%) / 68 sur 227 causes (30%)) dans notre étude. L'impact du MMF sur la myélosuppression a été rapporté dans de précédentes études avec une incidence de leucopénie retrouvée chez 12 à 40% des patients (162,164,180,181).

Cette très forte proportion de modifications de traitement peut s'expliquer par deux éléments. i) La stratégie immunosuppressive initiale définie par le protocole du CHU de la Réunion, semble relativement puissante. En effet, plus de trois quarts des patients de notre cohorte ont reçu un traitement par SAL dans le cadre du traitement d'induction. Par la suite, le protocole d'immunosuppression d'entretien prévoit une trithérapie composée de TAC, MMF et corticostéroïdes. La dose de MMF est fixée à 1000mg deux fois par jour pendant la première année post transplantation. Bien qu'il s'agisse de la dose recommandée (182), elle est sensiblement supérieure aux doses prescrites dans de nombreux centres de transplantation dans la pratique et dans la littérature (500mg 2 fois par jour lors de l'association avec le Tacrolimus) (146,170,176,177). Ainsi une baisse de 50% du MMF dans notre centre peut sembler une baisse importante de l'immunosuppression mais correspond à la dose « habituelle » d'autres centres. Il est donc licite d'émettre l'hypothèse que l'importante immunosuppression initiale amène plus fréquemment à une minimisation du traitement dans la première année de transplantation. Il semble exister un effet dose sur le risque d'hématotoxicité du MMF en transplantation rénale. Kuypers et al. ont montré à partir du suivi sur 5 ans d'une cohorte prospective qu'une AUC du MMF élevée était associée à la survenue de toxicité hématologique (183), mais les données de 3 grandes études prospectives ne sont pas parvenues à mettre en évidence cette relation (162–164).

ii) A noter également que dans nos analyses, nous avons pris en considération toute diminution du traitement immunosuppresseur quelle que soit son intensité. Nous avons ainsi pris en compte des réductions minimales du traitement, ce qui contribue à augmenter le nombre de modifications de traitement dans notre étude.

Les causes de modification de l'immunosuppression d'entretien chez les patients qui ont développé un dnDSA étaient diverses. Parmi celles-ci, la majorité des causes de minimisation sont considérées comme indiscutables telles que l'infection à BKv et la maladie de Kaposi. En effet, ces événements sont associés à un contexte de sur-immunosuppression en post transplantation d'organes, et l'arsenal thérapeutique disponible est restreint avec une efficacité insatisfaisante, ce qui ne laisse au clinicien pas d'autre choix que de baisser l'immunosuppression (184–187). On retrouve néanmoins de façon marginale des causes telles que la maladie à CMV et la toxicité hématologique (révélée par des épisodes de neutropénie essentiellement) où la réduction de l'immunosuppression pourrait être discutée. En effet, la disponibilité de thérapeutiques antivirales efficaces pour le CMV et de facteurs de croissance hématopoïétique granulocytaire avec une efficacité et une sécurité prouvées lors d'une utilisation en transplantation rénale remet en question la nécessité de s'exposer à une réduction de la charge immunosuppressive dans certaines situations.

Lors de la modification du traitement immunosuppresseur chez un patient transplanté rénal, il convient dans tous les cas de prendre en compte la balance bénéfice/risque de cette attitude, et de rétablir l'immunosuppression de base dès que l'état clinique du patient le permet. Nous retrouvons une durée d'arrêt de l'ICN (médiane de 30 jours) chez 3/26 patients et une durée d'arrêt longue du MMF (médiane de 193 jours) chez 10/26 patients ayant développé un dnDSA. Dans notre cohorte, 82% des suspensions de MMF duraient plus de 7 jours cumulés. Zafrani et al. ont montré que l'interruption temporaire du MMF pendant une durée ≥ 7 jours lors d'épisodes de neutropénie était associée à un risque plus élevé d'épisode de rejets aigus (OR 3,76 [1,2 ; 12] ; $p = 0,02$), soulignant la nécessité d'une vigilance accrue sur la durée de l'interruption (180).

Dans notre cohorte, la survenue de dnDSA au cours de la 1^{ère} année post transplantation est retrouvée chez 26 patients (10%). Ces dnDSA étaient en majorité de classe 2 (65%), et en moindre proportion de classe 1 (15%), et de classe 1 et 2 (20%). La MFI moyenne était de 6120 (7690 ; écart-type). Ces données sont similaires à celles retrouvées dans la littérature. Ainsi, Everly et al. ont rapporté dans une cohorte de 189 patients transplantés rénaux, une incidence de dnDSA de 11% à un an post transplantation, et de 20% à 5 ans. Dans cette étude, les dnDSA était majoritairement de classe 2 (68%), avec une prédominance des Ac anti-HLA-DQ (91%). De plus, dans une étude monocentrique prospective, Wan et al. ont décrit l'incidence cumulative de dnDSA à un an post transplantation avec une stratification selon leur risque immunologique (179). La cohorte était composée de 49% de patients à faible risque, 29% de patients à risque modéré, et de 22% de patients à haut risque immunologique. L'incidence de dnDSA était de 23% à un an sur la totalité de la cohorte, avec une incidence plus élevée dans les groupes à risque immunologique modéré et élevé (16% : groupe risque faible ; 30% : groupe risque modéré ; 29% : groupe risque élevé).

Les patients de notre cohorte s'apparentaient en majorité aux patients du groupe risque faible de l'étude de Wan et al.. En effet, dans notre série, il s'agissait d'une 1^{ère} transplantation pour 92% des patients, 81% des patients ne présentaient pas de pfDSA, 86% des patients avaient un TGI <70%, et 79% des patients avaient moins de 5 incompatibilités HLA avec leur donneur.

La survenue de dnDSA est plus fréquente chez les patients ayant eu une minimisation de leur traitement immunosuppresseur. Toutefois les différentes stratégies de modification de l'immunosuppression ne semblent pas exposer aux mêmes risques, bien que nos analyses ne permettent pas formellement de comparer ces stratégies. Ainsi la minimisation des ICN semble plus risquée que le MMF et en particulier la conversion de l'ICN et l'amplitude de minimisation (OR respectifs à 22,5 [1,59 ; 376] (**p= 0,022**) et 21,7 [4 ; 163] (**p< 0,001**)).

La comparaison des biopsies systématiques réalisées à un an de la greffe chez les patients ayant eu une minimisation avec les patients sans minimisation est plutôt rassurante. En effet, on n'observe pas de majoration de l'inflammation dans la microvascularisation (scores g et cpt) ni de dégradation du parenchyme sous-jacent (scores ci et ct). La prise en compte exhaustive des minimisations de traitement peut expliquer cette absence de différence.

On note une plus grande proportion de patients ayant bénéficié d'un greffon « local » chez les patients ayant développé un dnDSA par rapport à ceux qui n'ont pas développé d'allo-Ac au cours de la 1^{ère} année post transplantation (88% vs 69% ; p= 0.072). En comparant les patients selon la provenance de leur greffon, on remarque qu'il existe des différences de nombre d'incompatibilités HLA entre les patients ayant bénéficié d'un greffon issu d'un donneur en provenance de métropole et ceux qui ont bénéficié d'un greffon prélevé localement. En effet, ces derniers ont un nombre significativement plus élevé d'incompatibilités HLA par rapport aux patients ayant bénéficié d'un greffon issu d'un donneur en provenance de métropole.

L'allocation des greffons avec un appariement HLA optimal devient de plus en plus complexe. Malgré l'effet délétère d'un nombre plus élevé d'incompatibilités HLA sur les résultats de la greffe (188–190), le traitement par transplantation rénale reste associé à une meilleure survie des patients par rapport au maintien sur la liste d'attente de transplantation rénale (191,192). En effet, le risque de décès est élevé chez les patients sur liste d'attente, et des protocoles de désensibilisation ont été établis afin de réduire le temps d'attente sur liste. Ces protocoles sont associés à de meilleurs résultats sur la survie des patients par rapport aux patients restés sur liste d'attente (191,192). L'optimisation de la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur reste un objectif majeur au vu de son impact sur les résultats de la transplantation. En particulier les incompatibilités de classe 2, en association avec une immunosuppression inadéquate, sont des facteurs prédictifs indépendants pour le

développement de dnDSA (65,193). Si l'appariement HLA-DQ n'a été prise en compte par l'ABM qu'à partir de 2015, de nombreuses études récentes ont montré son implication importante sur les résultats de la transplantation rénale (194,195). Dans la cohorte prospective de Devos et al., 77% des dnDSA ciblaient le HLA-DQ, et les patients ayant développé un dnDSA HLA-DQ étaient associés à une moins bonne survie du greffon (194). Des travaux récents mettent en lumière les répercussions du mismatch HLA-DQ $\alpha_1\beta_1$ sur les résultats de la transplantation. La prévention des incompatibilités HLA-DQ $\alpha_1\beta_1$ pourrait permettre une réduction de la charge immunosuppressive dans certaines situations requises, sans exposer à un risque accru d'allo-immunisation.

Le développement actuel de la transplantation rénale à partir de donneur vivant à La Réunion pourrait permettre une meilleure compatibilité pour des patients immunisés rencontrant des difficultés d'accès à la greffe. De même, la prise en compte de la compatibilité au niveau épitopique (eplets) pourrait améliorer la compatibilité entre le donneur et le receveur. En effet, de nombreuses études ont identifié l'incompatibilité épitopique comme un facteur prédictif indépendant, plus puissant que l'incompatibilité antigénique dans la survenue de dnDSA (71,193,197–199). A ce jour, aucun consensus n'a été établi sur l'application de seuils d'incompatibilité épitopique en transplantation d'organes. Une meilleure compréhension de l'immunogénicité des molécules HLA à l'aide d'essais cliniques bien conduits pourrait permettre d'intégrer ces données dans la prise en charge de nos patients (200).

Notre étude possède quelques limites. Tout d'abord il s'agit d'une étude rétrospective. Deuxièmement, le nombre de dnDSA n'était que de 26 dans notre étude, ce qui ne permet pas une puissance optimale pour déterminer la significativité des facteurs de risques de dnDSA. Troisièmement, la durée de suivi était limitée à un an post transplantation. Il est possible qu'une durée de suivi plus longue aurait permis de mettre en évidence une plus grande proportion de dnDSA dans le groupe de patients ayant eu une modification du traitement immunosuppresseur à la baisse. Néanmoins, la majorité des dnDSA surviennent au cours de la première année post transplantation (64). Au cours de cette période précoce post transplantation, l'intensité de la charge immunosuppressive est la plus intense par l'effet du traitement d'induction administré, mais également par les doses importantes des traitements immunosuppresseurs d'entretien prescrites. C'est également au cours de cette période post transplantation précoce que cet état d'immunosuppression élevée est le plus à risque d'effets secondaires et de complications notamment infectieuses pouvant mener à des attitudes de réduction de l'immunosuppression. Quatrièmement, nous avons considéré toutes les modifications du traitement immunosuppresseur à la baisse, incluant ainsi des réductions minimales du traitement dans les analyses réalisées. Cette méthodologie a pu conduire à sous-estimer le rôle de la minimisation sur la survenue de dnDSA. Cependant l'inclusion de toutes les modifications du traitement

immunosuppresseur reflète l'impact global des pratiques du centre de transplantation rénale du CHU de la Réunion. La proportion de patients ayant développé un dnDSA au cours de la première année post transplantation est comparable à celle retrouvée dans la littérature, indiquant que les pratiques réalisées ne sont pas responsables d'un risque majoré d'allo-immunisation pour les patients de notre cohorte.

Il serait pertinent de réaliser des analyses plus fines de comparaisons des différentes stratégies de minimisation de l'immunosuppression entre elles, et en s'intéressant particulièrement à la population des patients ayant expérimenté une modification de grande amplitude de leur traitement (par exemple une dose de MMF < 500mg 2 fois par jour, ou un objectif de tacrolémie résiduelle < 6ug/mL) et/ou un arrêt temporaire du traitement. Une étude avec un design adapté tel un essai randomisé prospectif pourrait nous permettre de mieux mettre en valeur le risque de développer des dnDSA ainsi que l'impact histologique. Les perspectives sont nombreuses au vu des nombreux travaux parus récemment s'intéressant aux facteurs liés au développement d'une allo-immunisation, et ses répercussions sur les résultats de la transplantation rénale. De récentes études suggèrent une implication importante du polymorphisme génétique du cytochrome P450 sur les résultats de la transplantation, et incitent à la prise en compte de ces paramètres sur l'adaptation des traitements chez les patients transplantés rénaux. Une méta-analyse rapporte que les patients « expresseurs » du CYP3A5 présentent des concentrations plasmatiques résiduelles inférieures aux cibles thérapeutiques et sont davantage exposés au risque de néphrotoxicité mais aussi au risque de rejet de greffe (201). Plus récemment, Friebus-Kardash et al. ont montré, dans une étude rétrospective, que les patients «expresseurs» du CYP3A5 présentaient un risque plus important de développer des dnDSA que les patients « non expresseurs » à 5 ans (19% vs 10% ; p= 0,02) (202). La recherche du polymorphisme génétique du cytochrome P450 et la proposition de thérapeutiques adaptées pourrait améliorer les résultats de la transplantation pour certains patients.

V. CONCLUSION

Dans cette étude monocentrique rétrospective, nous avons étudié l'impact de la modification du traitement immunosuppresseur d'entretien sur la survenue de dnDSA. Il s'agit de la première étude réunionnaise d'évaluation exhaustive de la gestion du traitement immunosuppresseur d'entretien chez les patients transplantés rénaux. La modification de l'immunosuppression montre une tendance plus élevée à la survenue dnDSA au cours de la première année post transplantation. Nous avons comparé différentes stratégies de modification de l'immunosuppression et le risque de développer un dnDSA diffère en fonction de celles-ci avec un risque qui apparaît plus important lorsqu'il s'agit des ICN.

Néanmoins, les résultats sont rassurants dans notre étude par rapport à cette attitude, confirmés par l'analyse du phénotype de rejet évalué à la biopsie protocolaire réalisée à 1 an post transplantation. L'indication de l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur doit être régulièrement réévaluée en évaluant la balance bénéfice/risque, afin de réduire la durée d'interruption du traitement.

Ce travail souligne l'importance d'un appariement HLA optimal, notamment dans la population de patients recevant des greffons de donneurs locaux. Les résultats de ce travail doivent être confirmés par une étude prospective à grande échelle.

Bibliographie

1. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *N Engl J Med*. 20 sept 2018;379(12):1150-60.
2. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med*. 7 sept 2000;343(10):702-9.
3. Bestard O, Couzi L, Crespo M, Kessaris N, Thaumat O. Stratifying the humoral risk of candidates to a solid organ transplantation: a proposal of the ENGAGE working group. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. juin 2021;34(6):1005-18.
4. Pouliquen E, Koenig A, Chen CC, Sicard A, Rabeyrin M, Morelon E, et al. Recent advances in renal transplantation: antibody-mediated rejection takes center stage. *F1000prime Rep*. 2015;7:51.
5. Koenig A. Rôle de l'activation des cellules « Natural Killer » par le « missing self » dans la génération de lésions de rejet vasculaire chronique après transplantation d'organe [Internet] [phdthesis]. Université de Lyon; 2018 [cité 10 mars 2023]. Disponible sur: <https://theses.hal.science/tel-02176029>
6. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, et al. Comparison of Mortality in All Patients on Dialysis, Patients on Dialysis Awaiting Transplantation, and Recipients of a First Cadaveric Transplant. *N Engl J Med*. 2 déc 1999;341(23):1725-30.
7. Rapport Annuel 2019 REIN (Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie) [Internet]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf
8. Rapport Annuel 2009 REIN (Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie) [Internet]. Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport-annuel-rein-2009.pdf>
9. Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the United States: the long-term does not mirror the dramatic short-term success. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. juin 2011;11(6):1226-35.
10. Dossier de presse de l'agence de la biomédecine du 16/02/2016, [Internet]. Disponible sur: <http://www.agence-biomedecine.fr>
11. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, et al. Antibody-Mediated Microcirculation Injury Is the Major Cause of Late Kidney Transplant Failure. *Am J Transplant*. nov 2009;9(11):2520-31.
12. Sellarés J, de Freitas DG, 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: Attributing Causes of Kidney Transplant Loss. *Am J Transplant*. févr 2012;12(2):388-99.
13. 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.
14. Patel R, Terasaki PI. Significance of the positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 3 avr 1969;280(14):735-9.
15. Jeannet M, Pinn VW, Flax MH, Winn HJ, Russell PS. Humoral antibodies in renal allotransplantation in man. *N Engl J Med*. 15 janv 1970;282(3):111-7.
16. Halloran PF, Wadgymar A, Ritchie S, Falk J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anti-class I antibody response. I. Clinical and pathologic features of anti-class I-mediated rejection. *Transplantation*. janv 1990;49(1):85-91.

17. Feucht HE, Felber E, Gokel MJ, Hillebrand G, Nattermann U, Brockmeyer C, et al. Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection. *Clin Exp Immunol.* déc 1991;86(3):464-70.
18. Loupy A, Mengel M, Haas M. Thirty years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: the past, present, and future of kidney transplant diagnostics. *Kidney Int.* avr 2022;101(4):678-91.
19. Smith RN, Kawai T, Boskovic S, Nadazdin O, Sachs DH, Cosimi AB, et al. Four stages and lack of stable accommodation in chronic alloantibody-mediated renal allograft rejection in Cynomolgus monkeys. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2008;8(8):1662-72.
20. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* sept 2020;20(9):2318-31.
21. Dausset J. [Iso-leuko-antibodies]. *Acta Haematol.* 1958;20(1-4):156-66.
22. Montgomery RA, Tatapudi VS, Leffell MS, Zachary AA. HLA in transplantation. *Nat Rev Nephrol.* sept 2018;14(9):558-70.
23. Morales-Buenrostro LE, Terasaki PI, Marino-Vázquez LA, Lee JH, El-Awar N, Alberú J. « Natural » human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. *Transplantation.* 27 oct 2008;86(8):1111-5.
24. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, Duong van Huyen JP, Higgins S, Viglietti D, et al. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus *De Novo* Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients. *J Am Soc Nephrol.* juin 2017;28(6):1912-23.
25. Everett ET, Kao KJ, Scornik JC. Class I HLA molecules on human erythrocytes. Quantitation and transfusion effects. *Transplantation.* juill 1987;44(1):123-9.
26. Leffell MS, Kim D, Vega RM, Zachary AA, Petersen J, Hart JM, et al. Red blood cell transfusions and the risk of allosensitization in patients awaiting primary kidney transplantation. *Transplantation.* 15 mars 2014;97(5):525-33.
27. Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, Busch MP, Norris PJ, Steele WR, et al. The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion (Paris).* sept 2009;49(9):1825-35.
28. Lo YM, Lo ES, Watson N, Noakes L, Sargent IL, Thilaganathan B, et al. Two-way cell traffic between mother and fetus: biologic and clinical implications. *Blood.* 1 déc 1996;88(11):4390-5.
29. Lopes D, Barra T, Malheiro J, Tafulo S, Martins L, Almeida M, et al. Effect of Different Sensitization Events on HLA Alloimmunization in Kidney Transplantation Candidates. *Transplant Proc.* mai 2015;47(4):894-7.
30. Marrari M, Duquesnoy RJ. Detection of donor-specific HLA antibodies before and after removal of a rejected kidney transplant. *Transpl Immunol.* févr 2010;22(3-4):105-9.
31. Del Bello A, Congy N, Sallusto F, Cardeau-Desangles I, Fort M, Esposito L, et al. Anti-human leukocyte antigen immunization after early allograft nephrectomy. *Transplantation.* 15 mai 2012;93(9):936-41.
32. Crotty S. T follicular helper cell differentiation, function, and roles in disease. *Immunity.* 16 oct 2014;41(4):529-42.
33. Crotty S. A brief history of T cell help to B cells. *Nat Rev Immunol.* mars 2015;15(3):185-9.
34. Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, Inamine A, Smith KGC, Dörner T, et al.

Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol.* oct 2006;6(10):741-50.

35. Thaunat O, Patey N, Morelon E, Michel JB, Nicoletti A. Lymphoid neogenesis in chronic rejection: the murderer is in the house. *Curr Opin Immunol.* oct 2006;18(5):576-9.

36. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, Duong-Van-Huyen JP, Suberbielle C, Anglicheau D, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *Lancet Lond Engl.* 26 janv 2013;381(9863):313-9.

37. Murata K, Baldwin WM. Mechanisms of complement activation, C4d deposition, and their contribution to the pathogenesis of antibody-mediated rejection. *Transplant Rev Orlando Fla.* juill 2009;23(3):139-50.

38. Haas M. Pathology of C4d-negative antibody-mediated rejection in renal allografts. *Curr Opin Organ Transplant.* juin 2013;18(3):319-26.

39. Hirohashi T, Uehara S, Chase CM, DellaPelle P, Madsen JC, Russell PS, et al. Complement Independent Antibody-Mediated Endarteritis and Transplant Arteriopathy in Mice. *Am J Transplant.* mars 2010;10(3):510-7.

40. Visentin PJ. PROPRIÉTÉS DES ANTICORPS ANTI-HLA EN TRANSPLANTATION D'ORGANES. 2016.

41. Kushihata F, Watanabe J, Mulder A, Claas F, Scornik JC. Human leukocyte antigen antibodies and human complement activation: role of IgG subclass, specificity, and cytotoxic potential. *Transplantation.* 15 oct 2004;78(7):995-1001.

42. Bay JT, Schejbel L, Madsen HO, Sørensen SS, Hansen JM, Garred P. Low C4 gene copy numbers are associated with superior graft survival in patients transplanted with a deceased donor kidney. *Kidney Int.* sept 2013;84(3):562-9.

43. Christen T, Nahrendorf M, Wildgruber M, Swirski FK, Aikawa E, Waterman P, et al. Molecular imaging of innate immune cell function in transplant rejection. *Circulation.* 14 avr 2009;119(14):1925-32.

44. Valenzuela NM, Trinh KR, Mulder A, Morrison SL, Reed EF. Monocyte recruitment by HLA IgG-activated endothelium: the relationship between IgG subclass and FcγRIIIa polymorphisms. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2015;15(6):1502-18.

45. Yazdani S, Callemeyn J, Gazut S, Lerut E, de Loor H, Wevers M, et al. Natural killer cell infiltration is discriminative for antibody-mediated rejection and predicts outcome after kidney transplantation. *Kidney Int.* janv 2019;95(1):188-98.

46. Taflin C, Favier B, Baudhuin J, Savenay A, Hemon P, Bensussan A, et al. Human endothelial cells generate Th17 and regulatory T cells under inflammatory conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 févr 2011;108(7):2891-6.

47. Lefaucheur C, Louis K, Philippe A, Loupy A, Coates PT. The emerging field of non-human leukocyte antigen antibodies in transplant medicine and beyond. *Kidney Int.* oct 2021;100(4):787-98.

48. Jackson AM, Kuperman MB, Montgomery RA. Multiple hyperacute rejections in the absence of detectable complement activation in a patient with endothelial cell reactive antibody. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2012;12(6):1643-9.

49. Delville M, Charreau B, Rabant M, Legendre C, Anglicheau D. Pathogenesis of non-HLA antibodies in solid organ transplantation: Where do we stand? *Hum Immunol.* nov 2016;77(11):1055-62.

50. Senev A, Coemans M, Lerut E, Van Sandt V, Daniëls L, Kuypers D, et al. Histological picture of antibody-mediated rejection without donor-specific anti-HLA antibodies: Clinical presentation and implications for outcome. *Am J Transplant.* mars

2019;19(3):763-80.

51. Koenig A, Chen CC, Marçais A, Barba T, Mathias V, Sicard A, et al. Missing self triggers NK cell-mediated chronic vascular rejection of solid organ transplants. *Nat Commun.* 25 nov 2019;10(1):5350.
52. Koenig A, Mezaache S, Callemeyn J, Barba T, Mathias V, Sicard A, et al. Missing Self-Induced Activation of NK Cells Combines with Non-Complement-Fixing Donor-Specific Antibodies to Accelerate Kidney Transplant Loss in Chronic Antibody-Mediated Rejection. *J Am Soc Nephrol JASN.* févr 2021;32(2):479-94.
53. Couzi L, Araujo C, Guidicelli G, Bachelet T, Moreau K, Morel D, et al. Interpretation of positive flow cytometric crossmatch in the era of the single-antigen bead assay. *Transplantation.* 15 mars 2011;91(5):527-35.
54. Buelow R, Chiang TR, Monteiro F, Cornejo MC, Ellingson L, Claas F, et al. Soluble HLA antigens and ELISA--a new technology for crossmatch testing. *Transplantation.* 27 déc 1995;60(12):1594-9.
55. Lachmann N, Todorova K, Schulze H, Schönemann C. Luminex(®) and its applications for solid organ transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, and transfusion. *Transfus Med Hemotherapy Off Organ Dtsch Ges Transfusionsmedizin Immunhamatologie.* juin 2013;40(3):182-9.
56. Moalic-Allain V. Pitfalls in interpreting anti-HLA antibodies by Luminex™ technology. *Ann Biol Clin (Paris).* mars 2014;72(2):178-84.
57. Reed EF, Rao P, Zhang Z, Gebel H, Bray RA, Guleria I, et al. Comprehensive assessment and standardization of solid phase multiplex-bead arrays for the detection of antibodies to HLA. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juill 2013;13(7):1859-70.
58. Guidicelli G, Anies G, Bachelet T, Dubois V, Moreau JF, Merville P, et al. The complement interference phenomenon as a cause for sharp fluctuations of serum anti-HLA antibody strength in kidney transplant patients. *Transpl Immunol.* déc 2013;29(1-4):17-21.
59. Schinstock CA, Gandhi MJ, Stegall MD. Interpreting Anti-HLA Antibody Testing Data: A Practical Guide for Physicians. *Transplantation.* août 2016;100(8):1619-28.
60. Ravindranath MH, Terasaki PI, Pham T, Jucaud V, Kawakita S. Therapeutic preparations of IVIg contain naturally occurring anti-HLA-E antibodies that react with HLA-Ia (HLA-A/-B/-Cw) alleles. *Blood.* 14 mars 2013;121(11):2013-28.
61. Gloor JM, Moore SB, Schneider BA, Degoe SR, Stegall MD. The effect of antithymocyte globulin on anti-human leukocyte antigen antibody detection assays. *Transplantation.* 27 juill 2007;84(2):258-64.
62. 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.* déc 2012;23(12):2061-71.
63. Gosset C, Viglietti D, Rabant M, Vérine J, Aubert O, Glotz D, et al. AAA Circulating donor-specific anti-HLA antibodies are a major factor in premature and accelerated allograft fibrosis. *Kidney Int.* sept 2017;92(3):729-42.
64. 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.* 15 févr 2013;95(3):410-7.
65. 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: Clinical Pathologic Correlations of De Novo DSA. *Am J Transplant.* mai 2012;12(5):1157-67.
66. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Pochinco D, Birk PE, Ho J, et al. AAA Rates

- and Determinants of Progression to Graft Failure in Kidney Allograft Recipients With *De Novo* Donor-Specific Antibody: Post- *dn* DSA Clinical Histologic Progression. *Am J Transplant.* nov 2015;15(11):2921-30.
67. Devos JM, Gaber AO, Teeter LD, Graviss EA, Patel SJ, Land GA, et al. Intermediate-term graft loss after renal transplantation is associated with both donor-specific antibody and acute rejection. *Transplantation.* 15 mars 2014;97(5):534-40.
 68. Heilman RL, Nijim A, Desmarteau YM, Khamash H, Pando MJ, Smith ML, et al. *De Novo* Donor-Specific Human Leukocyte Antigen Antibodies Early After Kidney Transplantation. *Transplantation.* 27 déc 2014;98(12):1310-5.
 69. Cooper JE, Gralla J, Cagle L, Goldberg R, Chan L, Wiseman AC. Inferior Kidney Allograft Outcomes in Patients With *De Novo* Donor-Specific Antibodies Are Due to Acute Rejection Episodes. *Transplantation.* 27 mai 2011;91(10):1103-9.
 70. Gatault P, Kamar N, Büchler M, Colosio C, Bertrand D, Durrbach A, et al. AAA Reduction of Extended-Release Tacrolimus Dose in Low-Immunological-Risk Kidney Transplant Recipients Increases Risk of Rejection and Appearance of Donor-Specific Antibodies: A Randomized Study. *Am J Transplant.* mai 2017;17(5):1370-9.
 71. Wiebe C, Nevins TE, Robiner WN, Thomas W, Matas AJ, Nickerson PW. The Synergistic Effect of Class II HLA Epitope-Mismatch and Nonadherence on Acute Rejection and Graft Survival. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2015;15(8):2197-202.
 72. Guidicelli G, Guerville F, Lepreux S, Wiebe C, Thaunat O, Dubois V, et al. Non-Complement-Binding *De Novo* Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Kidney Allograft Survival. *J Am Soc Nephrol JASN.* févr 2016;27(2):615-25.
 73. Ntokou ISA, Iniotaki AG, Kontou EN, Darema MN, Apostolaki MD, Kostakis AG, et al. Long-term follow up for anti-HLA donor specific antibodies postrenal transplantation: high immunogenicity of HLA class II graft molecules. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* nov 2011;24(11):1084-93.
 74. Viglietti D, Loupy A, Vernerey D, Bentelejewski C, Gosset C, Aubert O, et al. Value of Donor-Specific Anti-HLA Antibody Monitoring and Characterization for Risk Stratification of Kidney Allograft Loss. *J Am Soc Nephrol.* févr 2017;28(2):702-15.
 75. Mizutani K, Terasaki P, Hamdani E, Esquenazi V, Rosen A, Miller J, et al. The importance of anti-HLA-specific antibody strength in monitoring kidney transplant patients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2007;7(4):1027-31.
 76. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, van Huyen JPD, Mooney N, et al. Complement-Binding Anti-HLA Antibodies and Kidney-Allograft Survival. *N Engl J Med.* 26 sept 2013;369(13):1215-26.
 77. Sicard A, Ducreux S, Rabeyrin M, Couzi L, McGregor B, Badet L, et al. Detection of C3d-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies at Diagnosis of Humoral Rejection Predicts Renal Graft Loss. *J Am Soc Nephrol.* févr 2015;26(2):457-67.
 78. Schaub S, Hönger G, Amico P. The complexity of the humoral immune response against HLA antigens. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* mars 2014;27(3):249-50.
 79. Lefaucheur C, Viglietti D, Bentelejewski C, Duong van Huyen JP, Vernerey D, Aubert O, et al. IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. *J Am Soc Nephrol.* janv 2016;27(1):293-304.
 80. Clere N. Les immunosuppresseurs dans la prévention du rejet de greffe rénale. *Actual Pharm.* 1 mars 2019;58(584):26-30.
 81. Nankivell BJ, Kuypers DRJ. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet Lond Engl.* 15 oct 2011;378(9800):1428-37.
 82. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term

survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int.* janv 2000;57(1):307-13.

83. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertens Dallas Tex* 1979. nov 2003;42(5):1050-65.

84. Kasiske BL, Maclean JR, Snyder JJ. Acute myocardial infarction and kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* mars 2006;17(3):900-7.

85. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* sept 2000;11(9):1735-43.

86. Jardine AG, Gaston RS, Fellstrom BC, Holdaas H. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants. *Lancet Lond Engl.* 15 oct 2011;378(9800):1419-27.

87. Liefeldt L, Budde K. Risk factors for cardiovascular disease in renal transplant recipients and strategies to minimize risk. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* déc 2010;23(12):1191-204.

88. Pilmore H, Dent H, Chang S, McDonald SP, Chadban SJ. Reduction in cardiovascular death after kidney transplantation. *Transplantation.* 15 avr 2010;89(7):851-7.

89. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 20 déc 2007;357(25):2601-14.

90. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2017;17(4):856-79.

91. Budde K, Matz M, Dürr M, Glander P. Biomarkers of over-immunosuppression. *Clin Pharmacol Ther.* août 2011;90(2):316-22.

92. Rama I, Grinyó JM. Malignancy after renal transplantation: the role of immunosuppression. *Nat Rev Nephrol.* sept 2010;6(9):511-9.

93. Merzkani MA, Bentall AJ, Smith BH, Benavides Lopez X, D'Costa MR, Park WD, et al. Death With Function and Graft Failure After Kidney Transplantation: Risk Factors at Baseline Suggest New Approaches to Management. *Transplant Direct.* févr 2022;8(2):e1273.

94. Renders L, Heemann U. Chronic renal allograft damage after transplantation: what are the reasons, what can we do? *Curr Opin Organ Transplant.* déc 2012;17(6):634-9.

95. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CLS, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RDM. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: longitudinal assessment by protocol histology. *Transplantation.* 27 août 2004;78(4):557-65.

96. Vlaminc H, Maes B, Evers G, Verbeke G, Lerut E, Van Damme B, et al. Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* sept 2004;4(9):1509-13.

97. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation.* 15 mars 2004;77(5):769-76.

98. Halloran PF, Chang J, Famulski K, Hidalgo LG, Salazar IDR, Merino Lopez M, et al. Disappearance of T Cell-Mediated Rejection Despite Continued Antibody-Mediated Rejection in Late Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol JASN.* juill 2015;26(7):1711-20.

99. Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2011;11(4):693-7.

100. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal

- failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 4 sept 2003;349(10):931-40.
101. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2009;9(3):527-35.
 102. Sharif A, Baboolal K. Complications associated with new-onset diabetes after kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 15 nov 2011;8(1):34-42.
 103. McGrath JS, Shehata M. Chronic allograft nephropathy: prospective randomised trial of cyclosporin withdrawal and mycophenolate mofetil or tacrolimus substitution. *Transplant Proc.* mai 2001;33(3):2193-5.
 104. Suwelack B, Gerhardt U, Hohage H. Withdrawal of Cyclosporine or Tacrolimus After Addition of Mycophenolate Mofetil in Patients With Chronic Allograft Nephropathy. *Am J Transplant.* avr 2004;4(4):655-62.
 105. Dudley C, Pohanka E, Riad H, Dedochova J, Wijngaard P, Sutter C, et al. Creeping Creatinine Study Mycophenolate Mofetil Substitution for Cyclosporine A in Renal Transplant Recipients with Chronic Progressive Allograft Dysfunction. *Transplantation.* févr 2005;79(4):466-75.
 106. Weir MR, Ward MT, Blahut SA, Klassen DK, Cangro CB, Bartlett ST, et al. Long-term impact of discontinued or reduced calcineurin inhibitor in patients with chronic allograft nephropathy. *Kidney Int.* avr 2001;59(4):1567-73.
 107. Weir MR, Blahut S, Drachenburg C, Young C, Papademitriou J, Klassen DK, et al. Late calcineurin inhibitor withdrawal as a strategy to prevent graft loss in patients with suboptimal kidney transplant function. *Am J Nephrol.* 2004;24(4):379-86.
 108. Dugast E, Soullillou JP, Foucher Y, Papuchon E, Guerif P, Paul C, et al. Failure of Calcineurin Inhibitor (Tacrolimus) Weaning Randomized Trial in Long-Term Stable Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* nov 2016;16(11):3255-61.
 109. Hricik DE, Formica RN, Nickerson P, Rush D, Fairchild RL, Poggio ED, et al. Adverse Outcomes of Tacrolimus Withdrawal in Immune–Quiescent Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* déc 2015;26(12):3114-22.
 110. Ekberg H, Vítko Š, Margreiter R, Frei U, Halloran PF. ELITE–Symphony Study Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med.* 2007;14.
 111. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 avr 2006;(2):CD004290.
 112. Sutherland AI, Akhtar MZ, Zilvetti M, Brockmann J, Ruse S, Fuggle SV, et al. Alemtuzumab and sirolimus in renal transplantation: six-year results of a single-arm prospective pilot study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2014;14(3):677-84.
 113. Russ G, Segoloni G, Oberbauer R, Legendre C, Mota A, Eris J, et al. Superior outcomes in renal transplantation after early cyclosporine withdrawal and sirolimus maintenance therapy, regardless of baseline renal function. *Transplantation.* 15 nov 2005;80(9):1204-11.
 114. Peddi VR, Wiseman A, Chavin K, Slakey D. Review of combination therapy with mTOR inhibitors and tacrolimus minimization after transplantation. *Transplant Rev Orlando Fla.* oct 2013;27(4):97-107.
 115. Grimbirt P, Thaunat O. mTOR inhibitors and risk of chronic antibody-mediated rejection after kidney transplantation: where are we now? *Transpl Int.* juill 2017;30(7):647-57.
 116. Gatault P, Lebranchu Y. Conversion to mTOR-inhibitor-based immunosuppression:

which patients and when? Transplant Res. 20 nov 2013;2(Suppl 1):S3.

117. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. Transplantation. 27 janv 2009;87(2):233-42.

118. Holdaas H, Rostaing L, Serón D, Cole E, Chapman J, Fellstrøm B, et al. Conversion of long-term kidney transplant recipients from calcineurin inhibitor therapy to everolimus: a randomized, multicenter, 24-month study. Transplantation. 27 août 2011;92(4):410-8.

119. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Grinyó J, Legendre Ch, Russ G, et al. The ORION Study: Comparison of Two Sirolimus-Based Regimens versus Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Renal Allograft Recipients: ORION Study. Am J Transplant. août 2011;11(8):1633-44.

120. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, Burke JT, Rollin H, et al. De Novo Kidney Transplantation Without Use of Calcineurin Inhibitors Preserves Renal Structure and Function at Two Years. Am J Transplant. nov 2004;4(11):1776-85.

121. Gatault P, Bertrand D, Büchler M, Colosio C, Hurault de Ligny B, Weestel PF, et al. Spiesser study Eight-year results of the Spiesser study, a randomized trial comparing *de novo* sirolimus and cyclosporine in renal transplantation. Transpl Int. janv 2016;29(1):41-50.

122. Mjörnstedt L, Schwartz Sørensen S, von zur Mühlen B, Jespersen B, Hansen JM, Bistrup C, et al. Renal function three years after early conversion from a calcineurin inhibitor to everolimus: results from a randomized trial in kidney transplantation. Transpl Int. janv 2015;28(1):42-51.

123. de Fijter JW, Holdaas H, Øyen O, Sanders JS, Sundar S, Bemelman FJ, et al. 8. ELEVATE Early Conversion From Calcineurin Inhibitor- to Everolimus-Based Therapy Following Kidney Transplantation: Results of the Randomized ELEVATE Trial. Am J Transplant. juill 2017;17(7):1853-67.

124. Rostaing L, Hertig A, Albano L, Anglicheau D, Durrbach A, Vuiblet V, et al. 13. CERTITEM Fibrosis Progression According to Epithelial-Mesenchymal Transition Profile: A Randomized Trial of Everolimus Versus CsA: IT/FA Progression: Everolimus vs. CsA. Am J Transplant. mai 2015;15(5):1303-12.

125. Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P, Waiser J, Lachmann N, Schönemann C, et al. AAA - 17. - Donor-Specific HLA Antibodies in a Cohort Comparing Everolimus With Cyclosporine After Kidney Transplantation: DSA Risk and Immunosuppression after KTX. Am J Transplant. mai 2012;12(5):1192-8.

126. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, et al. AAA TRANSFORM 22. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. J Am Soc Nephrol. juill 2018;29(7):1979-91.

127. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, Rostaing L, Bresnahan B, Darji P, et al. A Phase III Study of Belatacept-based Immunosuppression Regimens versus Cyclosporine in Renal Transplant Recipients (BENEFIT Study). Am J Transplant. mars 2010;10(3):535-46.

128. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, Rice K, Steinberg S, Gaité L, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. N Engl J Med. 28 janv 2016;374(4):333-43.

129. Durrbach A, Pestana JM, Pearson T, Vincenti F, Garcia VD, Campistol J, et al. A Phase III Study of Belatacept Versus Cyclosporine in Kidney Transplants from Extended Criteria Donors (BENEFIT-EXT Study). Am J Transplant. mars 2010;10(3):547-57.

130. Durrbach A, Pestana JM, Florman S, Del Carmen Rial M, Rostaing L, Kuypers D, et al. Long-Term Outcomes in Belatacept- Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. nov 2016;16(11):3192-201.

131. Talawila N, Pengel LHM. Does belatacept improve outcomes for kidney transplant recipients? A systematic review. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. nov 2015;28(11):1251-64.
132. Bray RA, Gebel HM, Townsend R, Roberts ME, Polinsky M, Yang L, et al. De novo donor-specific antibodies in belatacept-treated vs cyclosporine-treated kidney-transplant recipients: Post hoc analyses of the randomized phase III BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Am J Transplant*. juill 2018;18(7):1783-9.
133. Bray RA, Gebel HM, Townsend R, Roberts ME, Polinsky M, Yang L, et al. Posttransplant reduction in preexisting donor-specific antibody levels after belatacept- versus cyclosporine-based immunosuppression: Post hoc analyses of BENEFIT and BENEFIT-EXT. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. juill 2018;18(7):1774-82.
134. Budde K, Prashar R, Haller H, Rial MC, Kamar N, Agarwal A, et al. Conversion from Calcineurin Inhibitor- to Belatacept-Based Maintenance Immunosuppression in Renal Transplant Recipients: A Randomized Phase 3b Trial. *J Am Soc Nephrol*. déc 2021;32(12):3252-64.
135. Rostaing L, Massari P, Garcia VD, Mancilla-Urrea E, Nainan G, Rial M del C, et al. Switching from Calcineurin Inhibitor-based Regimens to a Belatacept-based Regimen in Renal Transplant Recipients: A Randomized Phase II Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. févr 2011;6(2):430-9.
136. Le Meur Y, Aulagnon F, Bertrand D, Heng AE, Lavaud S, Caillard S, et al. Effect of an Early Switch to Belatacept Among Calcineurin Inhibitor-Intolerant Graft Recipients of Kidneys From Extended-Criteria Donors. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. juill 2016;16(7):2181-6.
137. Grinyó JM, Del Carmen Rial M, Alberu J, Steinberg SM, Manfro RC, Nainan G, et al. Safety and Efficacy Outcomes 3 Years After Switching to Belatacept From a Calcineurin Inhibitor in Kidney Transplant Recipients: Results From a Phase 2 Randomized Trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. mai 2017;69(5):587-94.
138. Darres A, Ulloa C, Brakemeier S, Garrouste C, Bestard O, Del Bello A, et al. Conversion to Belatacept in Maintenance Kidney Transplant Patients: A Retrospective Multicenter European Study. *Transplantation*. sept 2018;102(9):1545-52.
139. Dürr M, Lachmann N, Zukunft B, Schmidt D, Budde K, Brakemeier S. Late Conversion to Belatacept After Kidney Transplantation: Outcome and Prognostic Factors. *Transplant Proc*. oct 2017;49(8):1747-1756.e1.
140. Bertrand D, Cheddani L, Etienne I, François A, Hanoy M, Laurent C, et al. Belatacept Rescue Therapy in Kidney Transplant Recipients With Vascular Lesions: A Case Control Study. *Am J Transplant*. nov 2017;17(11):2937-44.
141. El Hennawy H, Safar O, Al Faifi AS, El Nazer W, Kamal A, Mahedy A, et al. Belatacept rescue therapy of CNi-induced nephrotoxicity, meta-analysis. *Transplant Rev Orlando Fla*. déc 2021;35(4):100653.
142. Morel A, Hoisnard L, Dudreuilh C, Moktefi A, Kheav D, Pimentel A, et al. Three-Year Outcomes in Kidney Transplant Recipients Switched From Calcineurin Inhibitor-Based Regimens to Belatacept as a Rescue Therapy. *Transpl Int*. 13 avr 2022;35:10228.
143. Ulloa CE, Anglicheau D, Snanoudj R, Scemla A, Martinez F, Timsit MO, et al. Conversion From Calcineurin Inhibitors to Belatacept in HLA-sensitized Kidney Transplant Recipients With Low-level Donor-specific Antibodies. *Transplantation*. oct 2019;103(10):2150-6.
144. Sethi S, Najjar R, Peng A, Choi J, Lim K, Vo A, et al. Outcomes of Conversion From Calcineurin Inhibitor to Belatacept-based Immunosuppression in HLA-sensitized Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. juill 2020;104(7):1500-7.

145. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. *Lancet Lond Engl.* 27 mai 1995;345(8961):1321-5.
146. 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.* 15 avr 1996;61(7):1029-37.
147. 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.* 15 août 1995;60(3):225-32.
148. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation.* 27 mars 2009;87(6):785-94.
149. Salvadori M, Holzer H, de Mattos A, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* févr 2004;4(2):231-6.
150. Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* févr 2004;4(2):237-43.
151. Reinke P, Budde K, Hugo C, Petersen P, Schnuelle P, Fricke L, et al. Reduction of gastrointestinal complications in renal graft recipients after conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplant Proc.* juin 2011;43(5):1641-6.
152. Ortega F, Sánchez-Fructuoso A, Cruzado JM, Gómez-Alamillo JC, Alarcón A, Pallardó L, et al. Gastrointestinal quality of life improvement of renal transplant recipients converted from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium drugs or agents: mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium. *Transplantation.* 27 août 2011;92(4):426-32.
153. Sabbatini M, Capone D, Gallo R, Pisani A, Polichetti G, Tarantino G, et al. EC-MPS permits lower gastrointestinal symptom burden despite higher MPA exposure in patients with severe MMF-related gastrointestinal side-effects. *Fundam Clin Pharmacol.* oct 2009;23(5):617-24.
154. Cattaneo D, Cortinovis M, Baldelli S, Bitto A, Gotti E, Remuzzi G, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate sodium and comparison with the mofetil formulation in stable kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* nov 2007;2(6):1147-55.
155. de Winter BCM, van Gelder T, Glander P, Cattaneo D, Tedesco-Silva H, Neumann I, et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid : a comparison between enteric-coated mycophenolate sodium and mycophenolate mofetil in renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2008;47(12):827-38.
156. de Winter BCM, van Gelder T, Mathot RAA, Glander P, Tedesco-Silva H, Hilbrands L, et al. Limited sampling strategies drawn within 3 hours postdose poorly predict mycophenolic acid area-under-the-curve after enteric-coated mycophenolate sodium. *Ther Drug Monit.* oct 2009;31(5):585-91.
157. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, Brunet M, Vinks AA, Miura M, et al. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplant Rev Orlando Fla.* avr 2011;25(2):47-57.
158. Knight SR, Morris PJ. Does the evidence support the use of mycophenolate mofetil therapeutic drug monitoring in clinical practice? A systematic review. *Transplantation.* 27 juin 2008;85(12):1675-85.

159. 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.* avr 2006;28(2):145-54.
160. Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan R, Goldberg L, Bloom R, Brayman KL. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2003;3(5):534-42.
161. van Gelder T, Tedesco Silva H, de Fijter JW, Budde K, Kuypers D, Arns W, et al. Renal transplant patients at high risk of acute rejection benefit from adequate exposure to mycophenolic acid. *Transplantation.* 15 mars 2010;89(5):595-9.
162. 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2007;7(11):2496-503.
163. 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.* 27 oct 2008;86(8):1043-51.
164. Gaston RS, Kaplan B, Shah T, Cibrik D, Shaw LM, Angelis M, et al. Opticcept Trial Fixed- or Controlled-Dose Mycophenolate Mofetil with Standard- or Reduced-Dose Calcineurin Inhibitors. *Am J Transplant.* juill 2009;9(7):1607-19.
165. Le Meur Y, Thierry A, Glowacki F, Rerolle JP, Garrigue V, Ouali N, et al. Early Steroid Withdrawal and Optimization of Mycophenolic Acid Exposure in Kidney Transplant Recipients Receiving Mycophenolate Mofetil. *Transplantation.* 15 déc 2011;92(11):1244-51.
166. Daher Abdi Z, Essig M, Rizopoulos D, Le Meur Y, Prémaud A, Woillard JB, et al. Impact of longitudinal exposure to mycophenolic acid on acute rejection in renal-transplant recipients using a joint modeling approach. *Pharmacol Res.* juin 2013;72:52-60.
167. 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.* oct 2014;96(4):508-15.
168. Kuypers DRJ, Le Meur Y, 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 CJASN.* févr 2010;5(2):341-58.
169. 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.* avr 2016;38(2):170-89.
170. 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.* 15 janv 1997;63(1):39-47.
171. 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.* juill 2010;5(7):1282-9.
172. Sommerer C, Glander P, Arns W, Ariatbar T, Kramer S, Vogel EM, et al. Safety and efficacy of intensified versus standard dosing regimens of enteric-coated mycophenolate sodium in de novo renal transplant patients. *Transplantation.* 15 avr 2011;91(7):779-85.

173. Kiberd BA, Lawen J, Daley C. Limits to intensified mycophenolate mofetil dosing in kidney transplantation. *Ther Drug Monit.* déc 2012;34(6):736-8.
174. van Gelder T, Klupp J, Barten MJ, Christians U, Morris RE. Comparison of the effects of tacrolimus and cyclosporine on the pharmacokinetics of mycophenolic acid. *Ther Drug Monit.* avr 2001;23(2):119-28.
175. Hesselink DA, van Hest RM, Mathot RAA, Bonthuis F, Weimar W, de Bruin RWF, et al. Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2005;5(5):987-94.
176. Knoll GA, MacDonald I, Khan A, Van Walraven C. Mycophenolate mofetil dose reduction and the risk of acute rejection after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* sept 2003;14(9):2381-6.
177. Opelz G, Döhler B. Effect on Kidney Graft Survival of Reducing or Discontinuing Maintenance Immunosuppression After the First Year Posttransplant. *Transplantation.* 15 août 2008;86(3):371-6.
178. 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 [Internet].* sept 2019 [cité 30 juill 2022];23(6). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/petr.13511>
179. Wan SS, Chadban SJ, Watson N, Wyburn K. Development and outcomes of de novo donor-specific antibodies in low, moderate, and high immunological risk kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* mai 2020;20(5):1351-64.
180. Zafrani L, Truffaut L, Kreis H, Etienne D, Rafat C, Lechaton S, et al. Incidence, risk factors and clinical consequences of neutropenia following kidney transplantation: a retrospective study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* août 2009;9(8):1816-25.
181. Vanhove T, Kuypers D, Claes KJ, Evenepoel P, Meijers B, Naesens M, et al. Reasons for dose reduction of mycophenolate mofetil during the first year after renal transplantation and its impact on graft outcome. *Transpl Int.* août 2013;26(8):813-21.
182. Acide mycophénolique : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/acide-mycophenolique-15771.html>
183. Kuypers DRJ, de Jonge H, Naesens M, de Loor H, Halewijck E, Dekens M, et al. Current target ranges of mycophenolic acid exposure and drug-related adverse events: a 5-year, open-label, prospective, clinical follow-up study in renal allograft recipients. *Clin Ther.* avr 2008;30(4):673-83.
184. Hirsch HH, Randhawa PS, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* sept 2019;33(9):e13528.
185. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, Steiger J, Mihatsch MJ, Hopfer H, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* déc 2010;10(12):2615-23.
186. Simard-Meilleur MC, Bodson-Clermont P, St-Louis G, Pâquet MR, Girardin C, Fortin MC, et al. Stabilization of renal function after the first year of follow-up in kidney transplant recipients treated for significant BK polyomavirus infection or BK polyomavirus-associated nephropathy. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* juin 2017;19(3).
187. Hosseini-Moghaddam SM, Soleimanirahbar A, Mazzulli T, Rotstein C, Husain S. Post

- renal transplantation Kaposi's sarcoma: a review of its epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical aspects, and therapy. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* août 2012;14(4):338-45.
188. Opelz G, Döhler B. Effect of human leukocyte antigen compatibility on kidney graft survival: comparative analysis of two decades. *Transplantation.* 27 juill 2007;84(2):137-43.
 189. Süsal C, Opelz G. Current role of human leukocyte antigen matching in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* août 2013;18(4):438-44.
 190. Williams RC, Opelz G, McGarvey CJ, Weil EJ, Chakkera HA. The Risk of Transplant Failure With HLA Mismatch in First Adult Kidney Allografts From Deceased Donors. *Transplantation.* mai 2016;100(5):1094-102.
 191. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, Garonzik-Wang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med.* 10 mars 2016;374(10):940-50.
 192. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med.* 28 juill 2011;365(4):318-26.
 193. Wiebe C, Rush DN, Nevins TE, Birk PE, Blydt-Hansen T, Gibson IW, et al. Class II Eplet Mismatch Modulates Tacrolimus Trough Levels Required to Prevent Donor-Specific Antibody Development. *J Am Soc Nephrol.* 2017;15.
 194. DeVos JM, Gaber AO, Knight RJ, Land GA, Suki WN, Gaber LW, et al. Donor-specific HLA-DQ antibodies may contribute to poor graft outcome after renal transplantation. *Kidney Int.* sept 2012;82(5):598-604.
 195. Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, Santos-Nunez E, Steggar C, Galliford J, et al. De novo DQ donor-specific antibodies are associated with a significant risk of antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy. *Transplantation.* 27 juill 2012;94(2):172-7.
 196. Duquesnoy RJ. HLA epitope based matching for transplantation. *Transpl Immunol.* juin 2014;31(1):1-6.
 197. Wiebe C, Pochinco D, Blydt-Hansen TD, Ho J, Birk PE, Karpinski M, et al. Class II HLA Epitope Matching-A Strategy to Minimize *De Novo* Donor-Specific Antibody Development and Improve Outcomes: Class II Epitope Matching to Minimize *De Novo* DSA. *Am J Transplant.* déc 2013;13(12):3114-22.
 198. Wiebe C, Kosmoliaptsis V, Pochinco D, Gibson IW, Ho J, Birk PE, et al. HLA-DR/DQ molecular mismatch: A prognostic biomarker for primary alloimmunity. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2019;19(6):1708-19.
 199. Wiebe C, Nickerson P. Strategic Use of Epitope Matching to Improve Outcomes. *Transplantation.* oct 2016;100(10):2048-52.
 200. Tambur AR. HLA-Epitope Matching or Eplet Risk Stratification: The Devil Is in the Details. *Front Immunol.* 2018;9:2010.
 201. Rojas L, Neumann I, Herrero MJ, Bosó V, Reig J, Poveda JL, et al. Effect of CYP3A5*3 on kidney transplant recipients treated with tacrolimus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Pharmacogenomics J.* févr 2015;15(1):38-48.
 202. Friebus-Kardash J, Nela E, Möhlendick B, Kribben A, Siffert W, Heinemann FM, et al. Development of De Novo Donor-specific HLA Antibodies and AMR in Renal Transplant Patients Depends on CYP3A5 Genotype. *Transplantation.* mai 2022;106(5):1031-42.
 203. Udomkarnjananun S, Townamchai N, Chariyavilaskul P, Iampenkhoe K, Pongpirul K, Sirichindakul B, et al. The Cytochrome P450 3A5 Non-Expressor Kidney Allograft as a Risk Factor for Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Am J Nephrol.* 2018;47(3):182-90.

Impact de la minimisation du traitement immunosuppresseur sur la survenue de DSA de novo au cours de la première année post transplantation chez les patients transplantés rénaux à la Réunion.

Résumé

Introduction : En transplantation rénale, les complications liées aux traitements immunosuppresseurs sont nombreuses, et imposent souvent une modification du traitement à la baisse. De ce fait, de nombreuses stratégies de minimisation ont été évaluées afin de réduire l'impact sur la morbi mortalité. Le risque de survenue de dnDSA lié à la minimisation de l'immunosuppression est mal connu en raison d'études avec une courte durée de suivi et l'utilisation relativement récente des DSA dans celles-ci.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique incluant les patients adultes qui ont bénéficié d'une transplantation rénale au CHU de la Réunion (2015-2020). L'objectif principal de ce travail est de comparer l'incidence de dnDSA à un an de la date de transplantation rénale en fonction de la réalisation d'une minimisation du traitement immunosuppresseur.

Résultats : 257 patients ont été inclus, parmi eux 193 patients (75%) ont eu d'une modification de l'immunosuppression. Au cours du suivi, on observe des dnDSA chez 23/193 (12%) des patients ayant eu une modification de l'immunosuppression versus 3/64 (4,7%) des patients n'ayant pas eu de modification ($p = 0,09$). Nous avons comparé différentes stratégies de modification de l'immunosuppression et le risque de développer un dnDSA diffère en fonction de celles-ci avec un risque qui apparait plus important lorsqu'il s'agit des ICN. En analyse multivariée, la conversion de l'ICN est un déterminant indépendant de la survenue de dnDSA (OR = 12,4 [1,66, 123] ; $p = 0.018$), et la provenance nationale du donneur semble être un déterminant protecteur de la survenue de dnDSA (OR = 0,29 [0,06 ; 0,99] ; $p = 0,072$). L'analyse du phénotype de rejet évalué à la biopsie protocolaire réalisée à 1 an post transplantation, ne montre pas d'aggravation des lésions associées à l'humoralité entre les deux groupes.

Conclusion : La modification de l'immunosuppression montre une tendance plus élevée à la survenue dnDSA au cours de la première année post transplantation. Néanmoins, les résultats sont rassurants dans notre étude par rapport à cette attitude, confirmés par l'analyse du phénotype de rejet évalué à la biopsie protocolaire réalisée à 1 an post transplantation. Ces résultats doivent être confirmés par une étude prospective de grande échelle.

Discipline :

MÉDECINE SPÉCIALISÉE NÉPHROLOGIE

Mots-Clés :

transplantation rénale, inhibiteurs de la calcineurine, mycophénolate mofetil, immunosuppresseurs, minimisation, anticorps anti-HLA, rejet médié par anticorps.