UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016 2016 TOU3 1522

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Olivier ROQUES

Le 13 avril 2016

SURVIE DES GREFFONS DES TRANSPLANTÉS RÉNAUX AYANT REÇU DU RITUXIMAB SUITE À L'APPARITION D'ANTICORPS ANTI-HLA DIRIGÉS CONTRE LE GREFFON

Directeur de thèse : Pr Nassim Kamar

JURY

Monsieur le Professeur Dominique Chauveau

Monsieur le Professeur Nassim Kamar

Monsieur le Professeur Stéphane Decramer

Monsieur le Docteur Nicolas Congy

Monsieur le Docteur Arnaud Del Bello

Monsieur le Professeur Lionel Couzi

Membre invité





TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine du l'Université Paul Sabatier au 1er septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire M. ROUGE D. M. LAZORTHES Y. Doyen Honoraire Doyen Honoraire M. CHAP H. M. GUIRAUD-CHAUMEIL B Doven Honoraire Doyen Honoraire M. PUEL P. M. ESCHAPASSE Professeur Honoraire Professeur Honoraire Mme ENJALBERT Professeur Honoraire M. GEDEON Professeur Honoraire M. PASQUIE M. RIBAUT Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. ARLET J. Professeur Honoraire M. RIBET M. MONROZIES Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. DALOUS Professeur Honoraire M. DUPRE M. FABRE J. Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. DUCOS M. LACOMME Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. COTONAT M. DAVID Professeur Honoraire Professeur Honoraire Mme DIDIER Mme LARENG M.B. Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. BES Professeur Honoraire M. BERNADET Professeur Honoraire M. REGNIER M. COMBELLES Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. REGIS Professeur Honoraire M. ARBUS Professeur Honoraire M. PUJOL M. ROCHICCIOLI Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. RUMEAU Professeur Honoraire M. BESOMBES Professeur Honoraire M. SUC M. VALDIGUIE Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. BOUNHOURE Professeur Honoraire M. CARTON Professeur Honoraire Mme PUEL J. Professeur Honoraire M. GOUZI Professeur Honoraire associé M. DUTAU Professeur Honoraire M. PASCAL Professeur Honoraire M. SALVADOR M. Professeur Honoraire M. BAYARD M. LEOPHONTE Professeur Honoraire

M. FABIÉ

Professeur Honoraire M. BARTHE M. CABARROT Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. DUFFAUT Professeur Honoraire M. ESCAT M. ESCANDE Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. PRIS Professeur Honoraire M. CATHALA Professeur Honoraire M. BAZEX M. VIRENQUE Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. CARLES Professeur Honoraire M. BONAFÉ Professeur Honoraire M. VAYSSE M. ESQUERRE Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. GUITARD Professeur Honoraire M. LAZORTHES F. Professeur Honoraire M. ROQUE-LATRILLE Professeur Honoraire M. CERENE M. FOURNIAL Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. HOFF Professeur Honoraire M. REME Professeur Honoraire M. FAUVEL M. FREXINOS Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. CARRIERE Professeur Honoraire M. MANSAT M. Professeur Honoraire M. BARRET Professeur Honoraire M. ROLLAND Professeur Honoraire M. THOUVENOT Professeur Honoraire M. CAHUZAC Professeur Honoraire M. DELSOL Professeur Honoraire M. ABBAI Professeur Honoraire M. DURAND Professeur Honoraire M. DALY-SCHVEITZER Professeur Honoraire M. RAILHAC Professeur Honoraire M. POURRAT Professeur Honoraire M. QUERLEU D. Professeur Honoraire M. ARNE JL Professeur Honoraire M. ESCOURROU J. Professeur Honoraire M. FOURTANIER G. Professeur Honoraire M. LAGARRIGUE J. Professeur Honoraire M. PESSEY JJ. Professeur Honoraire M. CHAVOIN JP M. GERAUD G. Professeur Honoraire Professeur Honoraire M. PLANTE P.

M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Professeur CONTÉ Professeur MURAT Professeur MANELFE Professeur LOUVET Professeur SARRAMON Professeur CARATERO

Professeur Honoraire

Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL

Professeur COSTAGLIOLA

Professeur JL. ADER Professeur Y. LAZORTHES Professeur L. LARENG Professeur F. JOFFRE Professeur B. BONEU Professeur H. DABERNAT Professeur M. BOCCALON Professeur B. MAZIERES Professeur E. ARLET-SUAU Professeur J. SIMON

Professeur Honoraire

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

M. TELMON Norbert

M. VINEL Jean-Pierre (C.E)

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U P.H.	P.U P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe	2ème classe

Doyen : JP. VINEL

Classe Exception	nnelle et 1ère classe	2ème classe		
M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépato-Gastro-Entéro	
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique	
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie	
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie	
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict	
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie	
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie	
M. CARRIE Didier	Cardiologie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophtalmologie	
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. GAME Xavier	Urologie	
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale	
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie	
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie	
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie	
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie	
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAZIERES Julien	Pneumologie	
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie	
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique	
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie	
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie	
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépato-Gastro-Entérologie	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive	
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie	
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire	
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques	
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie	
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique			
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie			
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique			
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie			
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie	P.U.		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie	M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie	·		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.			
M. PAUL Carle	Dermatologie			
M. PAYOUX Pierre	Biophysique			
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie			
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale			
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie			
M. RECHER Christian	Hématologie			
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie			
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie			
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile			
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie			
M. SANS Nicolas	Radiologie			
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire			
M. TELMON News and	Médacian Lévala			

Médecine Légale

Hépato-Gastro-Entérologie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe Pédiatrie M. ALRIC Laurent Médecine Interne Mme ANDRIEU Sandrine Epidémiologie M. ARLET Philippe (C.E) Médecine Interne M. ARNAL Jean-François Physiologie Mme BERRY Isabelle (C.E) Biophysique

M. BOUTAULT Franck (C.E) Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie

M. BUJAN Louis Urologie-Andrologie M. BUSCAIL Louis Hépato-Gastro-Entérologie M. CANTAGREL Alain (C.E) Rhumatologie

M. CARON Philippe (C.E) Endocrinologie M. CHAMONTIN Bernard (C.E) Thérapeutique

M. CHIRON Philippe (C.E) Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

M. CONSTANTIN Arnaud Rhumatologie M. COURBON Frédéric Biophysique

Mme COURTADE SAIDI Monique Histologie Embryologie

M. DELABESSE Eric Hématologie

Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E) Anatomie Pathologie

M. DIDIER Alain (C.E) Pneumologie M. ELBAZ Meyer Cardiologie M. GALINIER Michel Cardiologie

M. GLOCK Yves Chirurgie Cardio-Vasculaire

M. GOURDY Pierre Endocrinologie

M. GRAND Alain (C.E) Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention

M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis Chirurgie plastique Mme GUIMBAUD Rosine Cancérologie Mme HANAIRE Hélène (C.E) Endocrinologie M. KAMAR Nassim Néphrologie M. LARRUE Vincent Neurologie M. LAURENT Guy (C.E) Hématologie M. LEVADE Thierry (C.E) Biochimie M. MALECAZE François (C.E) Ophtalmologie

M. MARQUE Philippe Médecine Physique et Réadaptation Bactériologie Virologie Hygiène Mme MARTY Nicole

M. MASSIP Patrice (C.E) Maladies Infectieuses M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E) Psychiatrie Infantile

M. RITZ Patrick Nutrition M. ROCHE Henri (C.E) Cancérologie M. ROLLAND Yves Gériatrie M. ROSTAING Lionel (C.E). Néphrologie Médecine Légale M. ROUGE Daniel (C.E) M. ROUSSEAU Hervé (C.E) Radiologie M. SALVAYRE Robert (C.E) Biochimie M. SCHMITT Laurent (C.E) Psychiatrie M. SENARD Jean-Michel Pharmacologie M. SERRANO Elie (C.E) Oto-rhino-laryngologie M. SOULAT Jean-Marc Médecine du Travail

M. SOULIE Michel (C.E) Urologie

M. SUC Bertrand Chirurgie Digestive

Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E) Pédiatrie

M. VAYSSIERE Christophe Gynécologie Obstétrique

M. VELLAS Bruno (C.E) Gériatrie M. ACCADBLED Franck Chirurgie Infantile M. ARBUS Christophe Psychiatrie M. BERRY Antoine Parasitologie M. BONNEVILLE Fabrice Radiologie

M. BOUNES Vincent Médecine d'urgence Mme BURA-RIVIERE Alessandra Médecine Vasculaire M. CHAUFOUR Xavier Chirurgie Vasculaire

M. CHAYNES Patrick Anatomie

M. DAMBRIN Camille Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

Doyen: E. SERRANO

P.U. - P.H.

2ème classe

M. DECRAMER Stéphane Pédiatrie

M. DELOBEL Pierre Maladies Infectieuses

M. DELORD Jean-Pierre Cancérologie Mme DULY-BOUHANICK Béatrice Thérapeutique M. FRANCHITTO Nicolas Toxicologie M. GALINIER Philippe Chirurgie Infantile M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio Chirurgie Plastique Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel Anatomie Pathologique

M. HUYGHE Eric Urologie

M. LAFFOSSE Jean-Michel Chirurgie Orthopédique et Traumatologie M. LEGUEVAQUE Pierre Chirurgie Générale et Gynécologique Chirurgie thoracique et cardiovasculaire M. MARCHEIX Bertrand

Mme MAZEREEUW Juliette Dermatologie M. MEYER Nicolas Dermatologie

M. MUSCARI Fabrice

M. MINVILLE Vincent Anesthésiologie Réanimation

Chirurgie Digestive M. OTAL Philippe Radiologie M. ROUX Franck-Emmanuel Neurochirurgie M. SAILLER Laurent Médecine Interne M. TACK Ivan Physiologie

Mme URO-COSTE Emmanuelle Anatomie Pathologique M. VERGEZ Sébastien Oto-rhino-laryngologie

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL 133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U P.H.		M.C.U P.H			
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène		
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie		
M. BIETH Eric	Génétique	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie		
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie		
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie		
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique		
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie		
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés		
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique		
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie		
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire		
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie		
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie		
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale		
Mme DUGUET Anne-Marie	Médecine Légale	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale		
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie		
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie		
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail		
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie		
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition		
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie		
M. HAMDI Safouane	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie		
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique		
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition		
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail		
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie		
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie		
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire		
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie		
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction		
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	Mme LEOBON Céline	Cytologie et histologie		
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LEPAGE Benoit	Bio-statistique		
M. MONTOYA Richard	Physiologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie		
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction		
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme NASR Nathalie	Neurologie		
M. PILLARD Fabien	Physiologie	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition		
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie		
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale		
Mme RAGAB Janie	Biochimie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique		
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie		
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. TKACZUK Jean	Immunologie		
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie		
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie		
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie				
M. TAFANI Jean-André	Biophysique				
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		M.C.U.		
	-	M RISMITH Serve			
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement	M. BISMUTH Serge	Médecine Générale		
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale		

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry Dr ABITTEBOUL Yves Dr CHICOULAA Bruno Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Biologie Cellulaire

M. VINCENT Christian

Dr BISMUTH Michel Dr BOYER Pierre Dr ANE Serge

Mme ESCOURROU Brigitte

Médecine Générale

Au Professeur Dominique CHAUVEAU

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Votre passion et votre expertise pour le domaine des maladies néphrologiques rares sont remarquables.

Merci pour votre soutien tout au long de mon internat.

Au Professeur Nassim KAMAR

Merci de m'avoir confié ce travail, et pour ton encadrement tout au long de sa réalisation.

Ton pragmatisme et ton efficacité sont un exemple pour tous les internes, de néphrologie et d'ailleurs.

Ton expertise en transplantation force le respect, et j'espère être à la hauteur de tes attentes en novembre prochain.

Au professeur Stéphane DECRAMER

Nous ne nous sommes jamais rencontré au cours de ma formation médicale, mais vous avez tout de suite accepté de participer à ce jury et je vous en remercie.

L'œil d'un néphrologue pédiatre complètera le message apporté notre travail.

J'espère que nous travaillerons ensemble sur des sujets transversaux regroupant la néphrologie pédiatrique et adulte.

Au Docteur Nicolas CONGY

Ton regard sur ce travail est très important, et je te remercie de participer à ce jury.

J'ai eu le plaisir de travailler avec toi au laboratoire HLA, et d'avoir profité de tes connaissances et de ta disponibilité.

J'espère que nous continuerons à collaborer dans les années à venir.

Au Docteur Arnaud DEL BELLO

Tu as été mon premier chef de clinique et tu es également présent pour les derniers moments de ma vie d'interne.

Travailler avec toi a été un réel plaisir, et je suis heureux de pouvoir le faire au moins un an de plus.

Merci d'être là pour juger ce travail.

Au Professeur Lionel COUZI

Tu m'as chaleureusement accueilli au sein du service de transplantation de Bordeaux.

Chaque jour tu nous transmets ta passion pour la transplantation avec une bonne humeur communicative. Ta disponibilité et ta bienveillance sont sans égale.

J'espère que la collaboration Toulouse – Bordeaux s'intensifiera en Transplantation au cours des prochaines années.

A Charline,

L'amour que tu m'apportes au quotidien depuis bientôt neuf ans est mon bien le plus précieux.

Merci d'avoir supporté mon absence pendant ces six mois (et il en reste six de plus...).

Continues de chanter, de ukuléler et de rêver avec moi.

Je t'aime.

A ma famille et aux amis hors néphro

A mes parents pour leur amour et leur accompagnement sans faille à toutes les étapes de ma vie.

A Magali et Sophie, les meilleures de toutes les sœurs, pour tous ces moments passés en famille, et aussi pour avoir essuyé les plâtres (désolé, le petit dernier est toujours le chouchou!).

A ma grand-mère Marie-Thérèse (Zette pour les intimes), et à mes autres grands parents, Magdeleine, Michel et Daniel.

A mes neveux Arnaud et Mathieu, pour la joie qu'ils nous apportent.

A mes deux beaux-frères Thomas et Stéphane.

A ma marraine Rafaëlle, ainsi que qu'à ses parents Cathy et Raymond, son fils Hélio, son frère Damien et son homme Georges. Tu m'as largement inspiré dans ce choix de carrière que je ne regrette à aucun moment, merci.

A Danielle, Alain, et Laura Zadro, ma deuxième famille Gersoise.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines que je vois trop peu.

A Pierre, mon meilleur ami, et à toute sa famille (Margot, Malo, Hadrien et les autres). 17 ans qu'on se connait et se comprend parfaitement.

Aux amis de Lycée : Cécile la fédératrice, Maïté la rêveuse, Marie notre conscience politique, Anne-Laure, Joan, Thibaut, Cédric, David, Laura, Victor.

A la team Portos : Karine (bon courage pour ta thèse à toi aussi, j'espère y être) et Mike (roi du Tatoo et de la trotinette), Olivier Patatas (reviens nous vite de SF avec une vraie barbe de hipster Californien) et Romain (en ce moment en Thaïlande avec sa chérie Marine, que j'embrasse).

A Marie B alias Carambole, neurologue au grand cœur.

Aux meilleurs de ma promo Rangueilloise : Nolwenn, Marine W, Laure M, Clémentine, Héléna, Ségolène, Clio et Antoine, Aurélien, Pauline, Benoît A, Christelle V, Louis V, Tristan, Marie Raphaëlle, Duc-Minh, Thomas, Hugo, Louis-David, Bastien G.

A Pierre-Ahmed, Fréderic, Ariane et Grégoire, Kim, Romain D, Laura P.

A tous mes co-internes de Néphrologie et aux équipes de néphrologie :

A Damien : dernier arrivé de la promo mais premier arrivé en terme de melonite (voire de pastéquite... l'intéressé comprendra). Merci pour avoir été un co-interne mythique, et pour ton regard éclairé sur la qualité de mes t-shirts.

A Inès : alias Fernande, ou Peggy la bouchère Berrichonne, ou encore Friandise. Ma première co-interne néphrologue officielle, toujours adorable et professionnelle.

A Marine : 2^{ème} admiratrice de ma garde-robe. Merci d'avoir apporté un peu de douceur pendant notre stage en réanimation néphrologique et félicitation pour la petite Capucine, tu mérites le meilleur.

A Mélodie, Antoine, David : et oui, je vous ai quand même surtout connu internes ! Une joyeuse et brillante promotion.

A Julie : l'internat est un très long fleuve pas si tranquille mais ça en vaudra la peine à la fin. Tes capacités à mener ta vie scientifique et ta vie de famille m'impressionnent.

A Claire C, qui enceinte jusqu'aux yeux m'a initié à la réanimation néphrologique.

Par ordre de promotion décroissante :

A Olivier, Jimmy Neutron et grande sauci... pardon Hélène.

A Amandine, Nelly (kikoulol #tropaaaa #MDR) et Ruben (alias Rondoudou ou Ruru).

A Nicolas (t'as intérêt d'être là, et de pousser Ruru jusqu'au bar), Eloïse, Alexis et Morgane.

Aux petits nouveaux, que je ne connais pas tous : Julien, Chloé, Mathilde et Clément.

Aux limougeauds qui m'ont accompagné au resto à Strasbourg (entre deux cours de lessiveuse...) : Tristan (à bientôt sur Bayonne), Marie et Bénédicte.

A toutes les infirmières, tous les infirmiers, tous les aides soignant(e)s, diététicien(ne)s, et kinésithérapeutes rencontré(e)s à Toulouse, Bordeaux, Tarbes et Foix au cours de ces longues années d'internat. Mention spéciale à tous ceux qui ont pu venir ce soir.

Aux secrétaires médicales (mention spéciale à maman Rames).

A tous les autres internes qui ont croisé ma route dans les services ou ailleurs :

A Camille G : râleuse semi-professionnelle (le pro c'était moi), inépuisable dans les services comme en soirée. Tu as survécu au comportement indécent des Dr RIBES et HUART, encore bravo.

A Hélène BP et Adrian C, premiers co-internes avec Inès.

Aux rhumatologues les plus énergiques de la galaxie : Virginie P et Olivier F. L'hôpital de semaine n'aurait pas été pareil sans vous.

A l'interniste le plus dingue de sa génération Thibaut C.

A Morgane M et à tous les internes rencontrés aux 3^{ème} et 4^{ème} étage de Dieulafoy.

A tous les internes de réanimation polyvalente et du déchocage croisés à Purpan : David R (la Roussette, king of the Ultra-Sound), Louis D (merci pour les fous rires), Valentin R, Christine V, Edith H, Pierre M, Agathe S, Etienne B, Benjamine S, Florian L, Laetitia B, Pierre R, Stéphanie C, Caroline D, Nicolas P.

A tous les internes Ch'Tarbais pour les innombrables soirées / restos au fin fond de la montagne / tournée des vignobles... : Jérémy B, Marine E, les deux François M et A, Marc D, Alexiane, Jeanne, Elise, Arthur, Claire, Stéphanie, Majdi, les deux Maxime G et F, Jessica, Anaïs, Louise et Felix, Flora, Jules, Mathieu, Loïc, Benjamin, Lilian, Benoît, Magali, Baptiste, Aurélia, Cécile, David, Thomas... « Gardez-en! »

Aux internes de Foix pour les apéros et les parties de pétanque : Muriel, Mahdi, Rosanne, Maxence, Eric, Marlène, Julia, les 2 Guillaumes, Hélène, Alice, Sébastien, Julia, Léa, Jean-François...

A tous les médecins qui m'ont formé pendant mon internat :

Au Pr Lionel ROSTAING, merci de m'avoir permis de débuter en tant que FFI dans votre service, pour votre dévouement envers vos patients et l'énergie inépuisable que vous déployez chaque jour.

Aux Pr Dominique DURAND et Jacques POURRAT.

Au Dr David RIBES, merci pour ton enseignement précieux de la néphrologie clinique, et pour être inimitable sur tous les plans.

Au Dr Joëlle GUITARD, merci pour ton accueil chaleureux dès mon externat, j'admire ton dévouement pour les patients ainsi que ton énergie au quotidien.

Au Dr Antoine HUART, merci pour ta sympathie et pour m'avoir appris à biopsier les reins natifs.

Aux Dr Olivier COINTAULT, Marie-Béatrice NOGIER et Laurence LAVAYSSIERE, merci de m'avoir transmis votre passion pour la réanimation.

Au Dr Florence AULAGNON (alias Dr ALOIGNON ou ALOGNON (cf. réforme de l'othographe), merci pour ta gentillesse sans faille que même mon sale caractère n'a pas altéré pendant ces 6 mois...

Aux Dr Gaëlle DORR (merci de tes « cadeaux » qui égayent mes consultations bordelaise...), Anne-Laure HEBRAL (6 mois de folie au CHIVA), Estelle MACRON (qui m'a donné le goût de la néphrologie... en médecine interne !), Stanislas FAGUER, Emilie PAMBRUN, Isabelle CARDEAU-DESANGLES, Laure ESPOSITO, Pauline BERNADET, Asma ALLAL.

Merci au Dr Michèle HEMERY et aux néphrologues de l'équipe Tarbaise (les Dr Franck REYNAUD, Jean-Marie BERTHONNAUD, et Francis GIACARDY) ainsi qu'au Dr Luciana SPATARU et aux néphrologues de l'équipe Fuxéenne (les Dr Mamadou-Cellou BALDE et Felipe ZALAMEA) pour leur accueil et l'autonomie qu'ils m'ont laissé.

Au Pr Laurent ALRIC et à toute l'équipe de médecine interne de l'époque (les Dr Delphine BONNET, Sophie THEBAULT, Nicolas SIGUR, Mathieu GUIVARCH et Laura COIMET-BERGER).

A l'équipe d'hépatologie de Purpan, et en particuliers les Dr Marie-Angèle ROBIC, Karl BARRANGE et Pierre BERLIOUX.

A toute l'équipe de réanimation polyvalente de Purpan : les Dr Béatrice RIU-POULENC, Jean RUIZ, Arnaud MARI, Stein SILVA, Elodie BRUNEL, Jonathan ETCHEVERRY, Dalinda AIT AISSA, Julie CASALPRIM, Elodie MONTORO, Nicolas LARRIEU, Olivier MATHE, Isabelle SERRES. Mention spéciale au Dr Guillaume DUCOS pour ses affinités néphrologiques, sa logorrhée chronique et son don pour me trouver des surnoms improbables.

Merci aux Dr Anne-Gaëlle JOSSE, Patrick GIRAUD, Alfredo ZANNIER, Cyrielle ALMEIRAS et Alexandra DUHEM pour m'avoir confié leurs patients (aveuglément...) au cours de mes remplacements.

A l'équipe de transplantation et de néphrologie Bordelaise, ma deuxième famille médicale (après la *colline* ...)

Au Pr Pierre MERVILLE : merci de m'avoir accueilli dans ton service pour cette année hautement enrichissante sur tous les plans. Ta rigueur et ton humilité sont un exemple.

Au Dr Karine MOREAU : merci pour ta sympathie et ton efficacité sans faille.

Au Dr Charlotte LAURENT : pouvais-je rêver mieux comme co-chef ? Tes performances dans le service et sur le terrain de badminton m'impressionnent. Merci de partager avec nous un petit peu de ta Normandie. J'espère te revoir en congrès pour picol... pardon travailler.

Aux Dr Delphine MOREL, Bruno GIROL et Martine NEAU-CRANSAC.

Aux Dr Sébastien RUBIN (continues le Nesquick et les chaussettes bariolées c'est parfait !), Emma PERBOS (ma co-expatriée Toulousaine, pour contrer l'invasion Rouennaise de notre bureau) et Magali GENEVIEVE (si adorable).

Au Dr Yahsou DELMAS, merci pour ton aide précieuse pour mon mémoire.

Merci au Pr COMBES, aux Dr Valérie DE PRECIGOUT, Renaud DE LA FAILLE, Claire RIGOTHIER, Philippe CHAUVEAU, Céline NODIMAR.

A mes internes de choc : Aurore Labat (la meilleure, efficacité dans le travail), Hugo Bakis (alias Bakchich, mon picador préféré, please ne deviens pas cardiologue...), Maelig Lescure (j'ai trouvé aussi râleuse que moi ! bien meilleure en médecine qu'en science vétérinaire, et heureusement), Mathilde Prézelin (super-interne et super-maman, bon courage pour la thèse de stat !), Marie Monlun (la sérénité incarnée, et une sacrée descente de Saint-Emilion), Pauline Bur (la gentillesse incarnée, et une sacrée descente de bières), Linh N'Guyen (merci pour les bons plans resto) et Ludovic Di Ascia (des couloirs du manoir de Gressy à ceux du service de néphrologie, on pourrait écrire un roman traversé de bédouins dessinant des femmes nues sur des peaux de bête allongées devant la cheminée...).

Sommaire

Liste des abréviations utilisées	Page 3
Introduction	Page 4
Rejet médié par les Ac anti-HLA Description et objectifs de l'étude	Page 4 Page 6
Patients et méthodes	Page 7
Patients inclus Détection et identification des Ac anti-HLA Analyses anatomopathologiques Monitorage biologique Traitements administrés après détection du DSA Analyses statistiques	Page 7 Page 7 Page 7 Page 8 Page 8 Page 8
Résultats	Page 9
Caractéristiques des patients Caractéristiques des Ac anti-HLA Données histologiques initiales Traitement par RTX et thérapeutiques associées Pronostic global de la greffe et évolution de la fonction rénale pré et post-RTX Facteurs prédictifs de survie du greffon à 1 an et 3 ans post-RTX Evolution des scores histologiques post-RTX Complications infectieuses et mortalité des patients	Page 9 Page 11 Page 12 Page 12 Page 13 Page 18 Page 23 Page 25
Discussion	Page 26
Bibliographie	Page 32

Liste des abréviations utilisées :

Ac: anticorps

ADCC: antibody dependant cellular cytotoxicity

ACN: anticalcineurines

AZA : azathioprine

CS: corticoïdes

DFG: débit de filtration glomérulaire

DSA: donor specific antibody (anticorps spécifique du donneur)

ELISA: enzyme-liked immunosorbent assay

EP: échanges plasmatiques

HLA: human leukocyte antigen

HSF: hyalinose segmentaire et focale

iDSA: DSA immunodominant (présentant la MFI la plus élevée en Luminex)

IF: immunofluorescence

IgIV: immunoglobulines intra-veineuses

LCT: lymphocytotoxicité

MDRD: modified diet in renal disease

MICA: major-histocompatibility-complex (MHC) class I-related chain A

MMF: mycophénolate mofétil

MPA: acide mycophénolique

MPS: mycophénolate sodique

mTORi: inhibiteurs de mTOR (mammalian target of rapamycin)

NK: natural killer

PBR : ponction biopsie rénale

PRA: panel reactive antigen

RTX : rituximab (= Mabthera°)

SAL: sérum anti-lymphocytaire

Introduction

Rejet médié par les Ac anti-HLA:

En greffe rénale, la présence chez le receveur d'un ou de plusieurs anticorps (Ac) dirigés contre le greffon, appelés DSA (*Donor Specific Antibody*), a un impact défavorable sur la survie du greffon. Le caractère péjoratif de ces Ac est retrouvé aussi bien pour les DSA dits *de novo* (non préexistants à la transplantation) ^[1] que pour les DSA dits préformés (présents avant la transplantation) ^[2]. En effet, la présence de DSA est associée à une incidence accrue de rejets humoraux aigus et de lésions histologiques associées au rejet humoral chronique à plus long terme ^[3]. Actuellement le rejet humoral est considéré comme la deuxième cause de perte du greffon rénal après le décès du patient avec greffon fonctionnel ^{[4] [5]}.

Les DSA détectés en routine sont dirigés contre des antigènes du système HLA (*human leukocyte antigen*), qui constitue avec le système ABO les principales barrières immunologiques en allo-transplantation d'organes solides. Les techniques de détection des Ac anti-HLA de dernière génération, basées sur la technologie Luminex, ont une sensibilité accrue par rapport aux tests ELISA (*enzyme-liked immunosorbent assay*) précédemment utilisés ^[6]. Ceci permet la détection précoce de ces Ac même à de faibles titres.

La physiopathologie du rejet humoral associé aux DSA est complexe. Elle comprend une première phase cellulaire médiée par les lymphocytes T essentiellement CD4+ ^[7]. Il s'ensuit une phase de coopération avec les lymphocytes B (notamment *via* les lymphocytes CD4 *follicular helper*) ^[8] qui conduit à la sélection de clones B allo-réactifs. Ces derniers se différencient soit en lymphocytes B mémoires, soit en plasmocytes, les cellules effectrices productrices d'Ac. La pathogénicité des DSA fait intervenir plusieurs types de mécanismes : dépendant du complément (essentiellement *via* l'activation de la voie classique) ou indépendant du complément (cytotoxicité cellulaire Ac dépendante *via* l'interaction du DSA avec les lymphocytes NK (*natural killer*), activation et prolifération endothéliale...) ^{[9] [10]}.

La première structure rencontrée par l'Ac au sein du greffon rénal est l'endothélium vasculaire, ce qui se traduit sur le plan histologique par une inflammation prédominante de la microcirculation. Les principales lésions associées au rejet humoral sont décrites dans la classification de Banff réactualisée en 2013 [11], avec en phase aiguë une inflammation des capillaires glomérulaires (glomérulite : g) et péri-tubulaires (capillarite péri-tubulaire : cpt), et parfois une artérite des vaisseaux de moyen calibre (v). Le rejet humoral chronique est caractérisé par des lésions de glomérulopathie d'allogreffe (cg), correspondant à un aspect en double contours de la membrane basale glomérulaire, et à une artériosclérose accélérée (cv) [12]. Chacun des éléments de ce score est côté de 0 à 3 selon la gravité des lésions. Des lésions de microangiopathie thrombotique peuvent être observées [13]. Le rejet humoral peut aussi s'associer à d'autres lésions glomérulaires (hyperplasie mésangiale, notée mm) et tubulointerstitielles chroniques (notées ct et ci, puis gradées selon un score de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire, FI/AT, de 0 à 3) qui sont non spécifiques. En immunofluorescence (IF), la présence d'un marquage de la fraction C4d du complément au niveau des capillaires péritubulaires est un marqueur relativement spécifique de rejet humoral (60 à 70%) mais peu sensible (50% en moyenne). La positivité du C4d n'est plus indispensable au diagnostic de rejet humoral et sa valeur pronostique au sein des patients avec DSA détectable est inconnue [11].

La présence d'un DSA s'accompagne de lésions histologiques et d'une dysfonction du greffon, aboutissant à la perte de ce dernier. Toutefois, la vitesse d'installation de la dysfonction du greffon (insuffisance rénale, protéinurie) est variable selon les patients. Les mécanismes expliquant la relative indolence de certains DSA sont en grande partie non élucidés, et pourraient faire intervenir un phénomène d'accommodation [14]. Un nombre croissant d'études cherchent à identifier les facteurs cliniques, immunologiques et histologiques associés au pronostic du rejet humoral HLA médié.

Le rituximab (RTX) est une immunoglobuline monoclonale chimérique (murine et humaine) dirigée contre le CD20, un marqueur présent sur la plupart des lymphocytes B (à l'exception des lymphocytes pro-B et des plasmocytes matures) [15]. C'est un agent déplétant qui entraîne une destruction de ses cellules cibles par apoptose et cytotoxicité complément-dépendante et cytotoxicité Ac-dépendante (ADCC, via les lymphocytes NK). En raison du rôle central du lymphocyte B dans la physiopathologie du rejet humoral, le RTX est l'un des

traitements les plus utilisés par les équipes de transplantation [15]. L'impact de cette molécule sur la survie du greffon dans le cadre du rejet humoral HLA-médié n'est pas déterminé. La plupart des études sur le sujet sont rétrospectives, et portent sur des effectifs limités et hétérogènes. Des méta-analyses suggèrent un bénéfice de ce traitement dans les situations de rejet humoral aigu [16]. Les deux seules études prospectives randomisées réalisées dans ce contexte montrent des résultats contradictoires à un an, avec un bénéfice du RTX sur une cohorte pédiatrique [17], et une absence de bénéfice sur une cohorte adulte [18]. L'efficacité du RTX en situation de rejet humoral chronique est encore plus controversée [19]. D'autre part, son utilisation en transplantation rénale peut s'accompagner d'une majoration du risque infectieux, même si elle n'est pas retrouvée par toutes les études [20]. L'augmentation de la morbi-mortalité d'origine infectieuse concerne surtout les sujets âgés et ceux ayant reçu de façon concomitante du sérum anti-lymphocytaire [21]. Il est donc important pour le clinicien d'identifier les patients susceptibles de bénéficier de ce traitement en termes d'amélioration de la survie du greffon.

Description et objectifs de l'étude :

Notre étude est une analyse rétrospective d'une cohorte de patients transplantés rénaux au CHU de Toulouse, ayant développé un DSA détecté au-delà des trois premiers mois post-transplantation, et traité par au moins deux injections de RTX.

Nous avons étudié la survie des greffons, la fonction rénale et l'évolution des lésions histologiques avant et après RTX, et avons tenté de déterminer les facteurs pronostiques (cliniques, biologiques et histologiques) associés à la survie du greffon à un et trois ans post-RTX.

Patients et méthodes :

Patients inclus:

Tous les transplantés rénaux ABO compatibles suivis dans le Département de Néphrologie et de Transplantation d'Organe (DNTO) du CHU de Toulouse ayant développé un ou plusieurs DSA au-delà des trois premiers mois post-greffe, et ayant bénéficié d'un traitement par RTX entre janvier 2007 et décembre 2012 ont été inclus. Nous avons exclus les patients ayant bénéficié d'une double transplantation.

Détection et identification des Ac anti-HLA:

Les sérums prélevés entre 2004 et 2008 ont été analysés par technique ELISA. Ceux prélevés à partir de 2008 ont été analysés par techniques Luminex° (test en phase solide par immuno-fluorimétrie quantitative en flux). Le dépistage a été effectué via les kits LABScreen° MIX, et l'identification de la cible des Ac a été réalisée grâce aux kits LABScreen° PRA (panel reactive antigen) et LABScreen° SAB (single antigen binding) classe I et classe II. En détection single antigen, un seuil de MFI (mean fluorescence index) supérieur ou égal à 500 a été retenu pour définir la présence d'un Ac anti-HLA. Le terme de DSA immunodominant (iDSA) désigne le DSA qui présente la somme ou moyenne de MFI la plus élevée en Luminex. Les anti-MICA (major-histocompatibility-complex (MHC) class I—related chain A) sont également recherchés depuis l'utilisation de la technologie Luminex°.

Analyses anatomopathologiques:

Tous les patients ayant développé un DSA ont eu au moins une biopsie de greffon au cours de leur suivi. Chaque biopsie a fait l'objet d'une analyse en microscopie optique (colorations de Masson et PAS (= *Periodic Acid Schiff*)) et en immunofluorescence (marquage C4d, IgG, IgA, IgM, C3, C1q). L'interprétation anatomopathologique était basée sur la classification de Banff 2013. Aucune analyse n'a été effectuée en microscopie électronique.

Monitorage biologique:

Le DFG a été estimé par la formule MDRD (*modified diet in renal disease*). La dysfonction du greffon lors du RTX était définie par une augmentation de plus de 25% de la créatininémie dans les trois mois précédent l'injection de RTX. La microalbuminurie a été mesurée sur échantillon (rapport microalbuminurie/créatininurie).

Traitements administrés après détection du DSA :

Les patients ont été traités par RTX quel que soit le phénotype histologique ou clinique associé au DSA. La dose de RTX utilisée par injection était de 375 mg/m², avec un nombre d'injections variant de deux à six. La quasi-totalité des patients traités par ciclosporine, inhibiteur de mTOR ou belatacept lors de la détection du DSA ont été convertis à un traitement par tacrolimus avec un objectif de résiduel entre 5 et 7 ng/ml, associé à de l'acide mycophénolique (MPA) et des corticoïdes (CS). Les patients présentant un rejet cellulaire ou borderline lors de la détection du DSA ont reçu des bolus de CS (10 mg/kg/jour sur trois jours), avec en cas de rejet cellulaire sévère, du sérum anti-lymphocytaire (SAL). Certains patients ont également été traités de façon concomitante par deux à six séances d'échanges plasmatiques (EP) et/ou des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) à 2 g/kg (administrées sur deux à quatre jours).

Analyses statistiques:

Les résultats ont été présentés sous forme de moyenne (\pm écart-type) ou médiane (minimum-maximum). Les variables continues ont été comparées en utilisant le test non paramétrique de Friedmann pour mesures répétées, le test de Wilcoxon ou le test t de student. Les variables nominales ont été comparées par le test chi2 ou le test exact de Fisher. Les facteurs prédictifs de survie ont été déterminés grâce à une régression logistique multiple. Seules les variables pour lesquels la différence était significative en analyse univariée ($p \le 0.05$) ont été incluses dans le modèle multivarié. Les analyses de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan Meier. Un $p \le 0.05$ est considéré comme statistiquement significatif.

Résultats:

Caractéristiques des patients :

80 patients répondant aux critères énoncés ont été inclus dans l'étude. Leurs principales caractéristiques ainsi que celles de leurs donneurs sont détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques initiales des couples donneurs-receveurs et de la transplantation

Age médian des receveurs (années)	38,5 [10 – 69]
Sexe des receveurs (H/F)	55 (69%) / 25 (31%)
Temps médian passé en dialyse avant TR (mois)	22 [0 – 221]
Néphropathies glomérulaires	30 (37,5%)
Uropathies	19 (24%)
Néphropathies kystiques	9 (11%)
Néphropathies vasculaires	5 (6,5%)
Néphropathies génétiques rares	4 (5%)
Néphropathies indéterminées	13 (16%)
Donneur cadavérique / vivant Age médian des donneurs (années) 1ère greffe / 2ème greffe Greffe préemptive ABO compatible Cross-match en LCT négatif	67 (84%) / 13 (16%) 36,5 [9 – 75] 76 (95%) / 4 (5%) 8 (10%) 80 (100%) 80 (100%)
Ischémie froide médiane (minutes)	1020 [90 – 2100]
Ischémie chaude médiane (minutes)	40 [20 – 95]
Retard à la reprise de fonction	22%
Dialyse post-transplantation	21%
Nb moyen d'incompatibilités HLA-A	1,19 (± 0,70)
Nb moyen d'incompatibilités HLA-B	1,4 (± 0,59)
Nb moyen d'incompatibilités HLA-DR	1,16 (± 0,66)
Nb moyen d'incompatibilités HLA-DQ	1,04 (± 0,56)
Nb d'incompatibilités total (moyenne)	4,8 (± 1,44)

TR : transplantation rénale ; LCT : lymphocytotoxicité Nb : nombre ; (± : écart type) ; [Minimum-Maximum]

Les détails concernant l'immunosuppression initiale, lors de la détection du DSA et à un an post-RTX sont présentés dans le tableau 2. On note qu'un seul patient avait reçu du RTX avant la découverte du DSA, en induction pour prévention de récidive d'une hyalinose segmentaire et focale (HSF) primitive.

Tableau 2: Traitements immunosuppresseurs

	TTT IS initial	TTT IS lors détection du DSA	TTT IS 1 an post-RTX
Nombre de greffons fonctionnels	80 (100%)	80 (100%)	66 (82,5%)
Anticalcineurines (ACN)	77 (96%)	67 (84%)	63 (95,5%)
- Tacrolimus (Tacro)	22 (27,5%)	35 (44%)	62 (94%)
- Tacro résiduel moy (T0 ; ng/ml)		5,3 ±3,06	5,9 ±2,91
- Ciclosporine (Ciclo)	55 (68,5%)	32 (40%)	1 (1,5%)
- Ciclo résiduelle moy (T2 ; ng/ml)		457 ±270	472
Corticoïdes	78 (97,5%)	60 (75%)	60 (91%)
- Dose cortico moy (mg/kg/j)		0,075 ±0,06	0,08 ±0,03
Inhibiteurs de mTOR	4 (5%)	10 (12,5%)	3 (4,5%)
- Sirolimus	0	6 (7,5%)	3 (4,5%)
- Everolimus	4 (5%)	4 (5%)	0
MPA	63 (79%)	68 (85%)	61 (92,5%)
- MMF	63 (79%)	53 (66%)	46 (70%)
- Dose moyenne (mg/j)		1415 ±497	1217 ±455
- MPS	0	15 (19%)	15 (22,5%)
- Dose moyenne (mg/j)		936 ±380	816 ±346
Azathioprine	17 (21%)	0	0
Belatacept	1 (1%)	1 (1%)	0
Induction par anti-CD25	47 (59%)		
Induction par SAL	23 (29%)		
Anti-LFA3	3 (4%)		
Anti-LFA1	1 (1%)		
Rituximab	1 (1%)		
Pas d'induction	5 (6%)		

TTT IS = traitement immunosuppresseur; moy = valeur moyenne; ± = écart type;

T0 : taux résiduel mesuré avant la prise du médicament ; T2 : taux mesuré 2 heures après la prise du médicament ; mTOR = mammalian target of rapamycin ; MPA = acide mycophénolique ; MMF = mycophénolate mofétil ; MPS = mycophénolate sodique

A un an post-RTX, la majorité des patients (91%) bénéficient d'une association d'immunosuppresseurs à base de tacrolimus, MPA et corticoïdes. Les résiduelles de tacrolimus sont équivalentes entre la période de détection du DSA et à un an post-RTX.

Parmi les autres caractéristiques notables, on note que 25 patients (31,3%) ont présenté un rejet cellulaire avant l'apparition du DSA. Sept d'entre eux ont présenté un rejet cortico-résistant traités par SAL (associé à de l'OKT3 pour un patient). Soixante-cinq patients avaient une HTA et 11 un diabète. Quarante-quatre patients recevaient un IEC ou un ARA2.

Caractéristiques des Ac anti-HLA:

Des Ac anti-HLA étaient détectables chez 10% des patients lors de la transplantation. Le délai médian de détection des DSA par rapport à la transplantation était de 49,5 mois (6 – 306 mois). Soixante-six DSA ont été détectés par Luminex° et 14 par ELISA. Quarante patients (50%) avaient un précédent contrôle Luminex° négatif avant la détection du DSA, avec un délai médian de 10 mois (2 – 27). Les DSA de ces 40 patients peuvent être qualifiés de *de novo* (*dn*DSA). Vingt patients (25%) avaient au moins un contrôle ELISA négatif avant la détection du DSA, et 20 patients (25%) n'avaient eu ni contrôle ELISA ni Luminex° avant la détection du DSA. Les DSA de ces 40 patients ne peuvent être caractérisés comme *de novo* car le délai de détection par la technique Luminex° est inconnu.

Cinquante-cinq patients avaient un seul DSA, dont 45 DSA dirigés contre des antigènes de classe II, et 10 contre des antigènes de classe I. Parmi les 25 patients avec plusieurs DSA, 12 (15%) avaient des DSA dirigés contre des antigènes de classe I et de classe II, dix avaient plusieurs DSA anti-classe II, et trois avaient plusieurs DSA anti-classe I.

La majorité des DSA immuno-dominants (iDSA) étaient dirigés contre des antigènes HLA de classe II (62 patients soit 77,5%). Cinquante-sept patients (71,3%) présentaient également des Ac anti-HLA non DSA au cours du suivi : 48 anti-classe II (60%) et 19 anti-classe II (11,3%). Des anti-MICA étaient associés au DSA chez 16 patients (20%).

Données histologiques initiales :

Tous les patients ont bénéficié d'une biopsie du greffon avant traitement par RTX. Le délai médian entre la transplantation rénale et la biopsie était de 52 (6 – 280) mois. Le délai médian entre la détection du DSA et la biopsie initiale était de 1 (0 – 60) mois. Dix-huit avaient un rejet borderline et six un rejet cellulaire. Quarante-huit patients (60%) avaient un score d'inflammation micro-vasculaire au moins modéré (g + ptc \geq 2). Trente-trois patients (41,3%) présentaient une glomérulopathie d'allogreffe. Quarante et un patients sur 65 avec au moins une section artérielle sur la PBG (63,1%) avaient une endartérite fibreuse (cv \geq 1). Quarante-neuf patients (61,3%) avaient une FI/AT supérieure ou égale à 1. Les moyennes pour chaque composante du score de Banff sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 : Données histologiques initiales (avant rituximab)

	Tubules et interstitium		Glome	Glomérules		Vaisseaux	
Banff	t	i	٤	Į.	ptc	v	
Moyennes	0,39 ±0,71	0,95 ±1,04	1,21 ±1,09		1,11 ±1,06	0,04 ±0,2	
Banff	ct	ci	cg	mm	cv	ah	
Moyennes	1,10 ±0,72	0,89 ±0,89	0,89 ±1,18	1,09 ±1,12	1,08 ±1,03	1,55 ±1,2	

[±] écart-type

Traitement par RTX et thérapeutiques associées :

Le délai médian d'administration du RTX par rapport à la détection du DSA était de 1 mois (intervalle minimum – maximum : 0 – 61 mois), le délai moyen de 5,3 mois (± 11,03). Le délai médian entre la transplantation rénale et l'administration du RTX était de 53 mois (6 – 306 mois). Une déplétion en lymphocytes CD19+ circulants était obtenue chez la majorité des patients trois mois après la première injection : 53 patients sur 56 testés (94,6%) avaient moins de cinq éléments /mm³ avec une moyenne de 1,14 ±3,31. Le détail des traitements associés est présenté dans le tableau 4.

Tableau 4 : Traitements immunosuppresseurs associés au RTX pour le traitement du DSA

	Nombre et % de patients
Total	80 (100%)
Nb d'injections de RTX*	
2	61 (76,3%)
> 2	19 (23,7%)
Médiane : 2 (2 – 6)	
Nb d'échanges plasmatiques	** 51 (63,8%)
Aucune séance	29 (36,2%)
2 à 6 séances	9 (11,3%)
6 séances	42 (52,5%)
Médiane : 6 (0 – 6)	
Bolus de corticoïdes	28 (35%)
IgIV	11 (13,8%)
SAL	10 (12,5%)

IgIV: immunoglobulines intraveineuses; SAL: sérum antilymphocytaires; Nb: nombre; (Minimum – Maximum)

Pronostic global de la greffe et évolution de la fonction rénale pré et post-RTX :

La survie des greffons est représentée sous forme de courbes de survie établies selon la méthode de Kaplan-Meier. La figure 1a concerne les données non censurées sur le décès, et la figure 1b les données censurées sur le décès avec greffon fonctionnel.

^{* 375} mg/m² par injection

^{** 30} ml/kg de plasma traités par séance

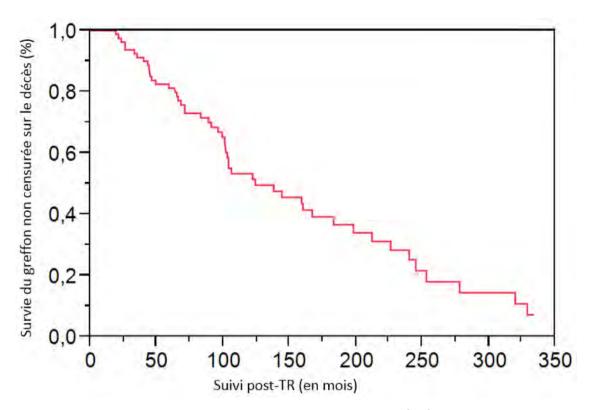


Figure 1a : Survie du greffon post transplantation rénale (TR) non censurée sur le décès avec greffon fonctionnel

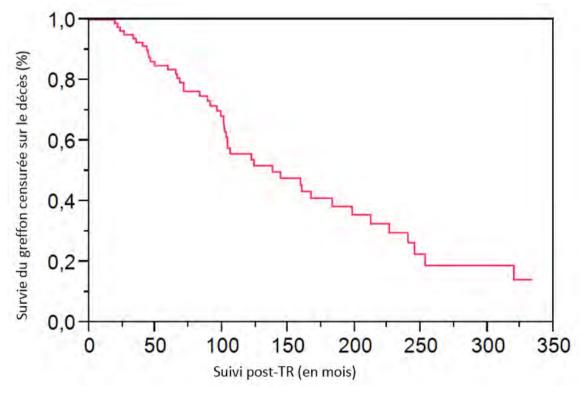


Figure 1b : Survie du greffon post transplantation rénale (TR) censurée sur le décès avec greffon fonctionnel

Les courbes de survie du greffon post-RTX sont représentées dans les figures 2a (données non censurées sur le décès) et 2b (données censurées sur le décès).

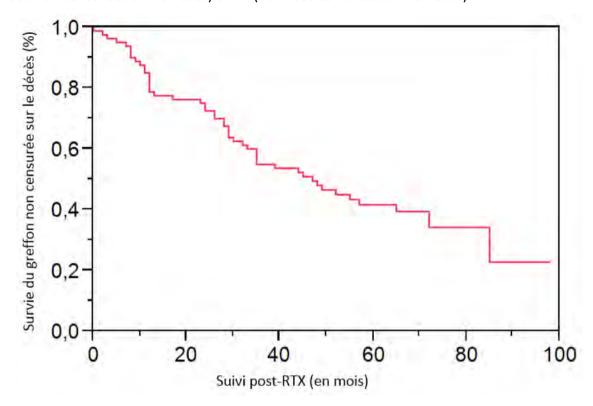


Figure 2a : Survie du greffon post-RTX non censurée sur le décès avec greffon fonctionnel

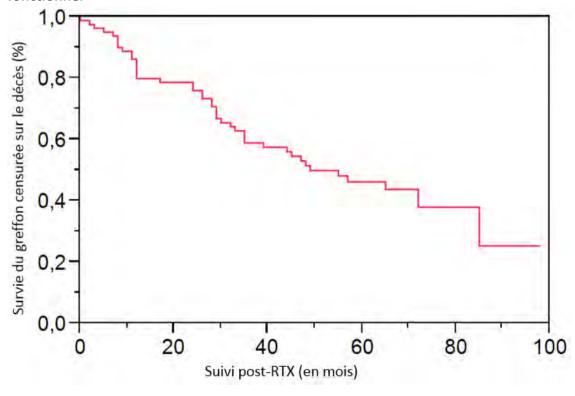


Figure 2b : Survie du greffon post transplantation rénale censurée sur le décès avec greffon fonctionnel

La survie globale du post-RTX non censurée sur le décès était de 82,5% (66 patients sur 80) à un an post-RTX, de 55% (44 sur 80) à trois ans post-RTX, et de 37,5% (30 sur 80) au dernier suivi. La survie du greffon post-RTX censurée sur le décès avec greffon fonctionnel était de 83,8% (67 sur 80) à un an post-RTX, de 60% (48 sur 80) à trois ans post-RTX, et de 43,8% (35 sur 80) au dernier suivi.

Pour les patients ayant perdu leur greffon au cours du suivi, le délai médian de perte du greffon post-transplantation rénale (TR) était de 97,5 (19-329) mois, et le délai médian de perte du greffon post-RTX était de 28 (0-85) mois. Pour les patients avec un greffon fonctionnel au dernier suivi, le délai médian de suivi post-transplantation rénale était de 100,5 (56-334) mois, et le délai médian de suivi post-RTX était de 61,5 (36-98) mois.

L'évolution des stades de MRC est détaillée dans la figure 3.

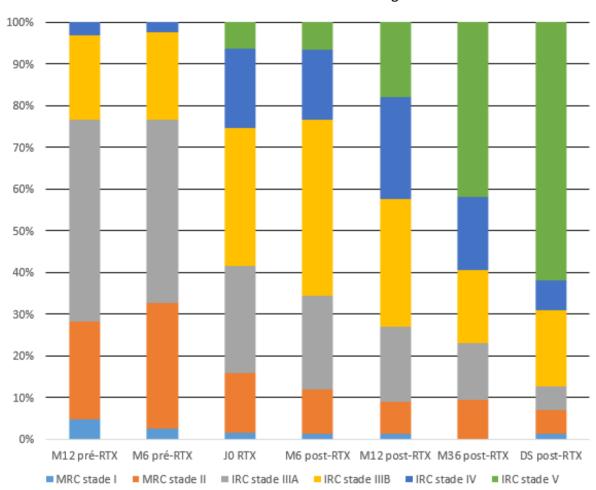


Figure 3 : Evolution du stade de MRC (en % de patients à chaque stade) en fonction du temps

RTX : rituximab ; MRC : maladie rénale chronique (stade I : DFG \geq 90 ml/min/1,73m² ; stade II : DFG entre 60 et 89 ml/min/1,73m²) ; IRC : insuffisance rénale chronique (stade IIIA : entre 45 et 59 ml/min/1,73m² ; stade IIIB : entre 30 et 44 ml/min/1,73m² ; stade IV : entre 15 et 29 ml/min/1,73m² ; stade V : < 15 ml/min/1,73m²) ; DS : dernier suivi

Le DFG moyen 6 mois avant RTX était parfaitement stable par rapport au DFG 12 mois avant RTX (respectivement 55,3 \pm 15,6 ml/min et 56,8 \pm 16,9 ml/min). La créatininémie moyenne est également équivalente entre ces deux périodes (128,7 \pm 36,2 μ mol/L et 126,2 \pm 31,9 μ mol/L). A J0 du RTX, la créatininémie moyenne était de 177,4 \pm 78,1 μ mol/L, et le DFG moyen était de 42,3 \pm 21,7 ml/min/1,73m² (MDRD). Trente-sept patients (46,3%) avaient une dysfonction du greffon, définie par une augmentation de plus de 25% de la créatininémie en 3 mois. Vingt-sept patients (33,8%) étaient à leur NADIR (taux le plus bas depuis la greffe) de créatininémie (+/- 15%). Cinquante-neuf patients (73,8%) avaient une albuminurie supérieure à 30 mg/g, avec un taux moyen de 540 (\pm 1125) mg/g et médian de 133 (5 – 5700) mg/g. Parmi eux, 25 patients (31,3%) étaient macro-albuminuriques (\geq 300 mg/g).

Treize patients (16,3%) n'avaient ni dysfonction du greffon ni microalbuminurie lors du RTX. Leur créatininémie moyenne était de 123,6 \pm 25,9 μ mol/L, avec un DFG moyen de 51,9 \pm 12,9 ml/min/1,73m². Après un suivi médian de 59,5 mois (36 - 94), 10 d'entre eux avaient un greffon fonctionnel (77%) avec une créatininémie moyenne de 185,1 \pm 86,7 μ mol/L et un DFG moyen de 35,6 \pm 12,05 ml/min/1,73m². La microalbuminurie moyenne au dernier suivi était de 895,9 \pm 111 mg/g, et la médiane était de 663 (20 - 2377) mg/g. A deux ans post-RTX, huit patients (61,5%) avaient une créatininémie stable (variation inférieure à 25% par rapport au JO de RTX). Trois patients avaient une microalbuminurie inférieure à 30 mg/g au dernier suivi. Deux des 13 patients ont perdu leur greffon avec un délai médian de 52 (39 - 65) mois et le dernier est décédé d'un carcinome urothélial après 52 mois de suivi post-RTX, avec un greffon fonctionnel (114 μ mol/L, DFG 60 ml/min/1,73m² et microalbuminurie non disponible).

Facteurs prédictifs de survie du greffon à 1 an et 3 ans post-RTX :

Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Facteurs associés à la survie du greffon à 1 et 3 ans post-RTX en analyse univariée

	GF à 1 an N = 66	GNF à 1 an N = 14	Valeur de p
MPA lors DSA O/N	91% / 9%	57% / 43%	0,005
Banff g + ptc ≥ 2 O/N	61% / 39%	29% / 71%	0,046
Glomérulopathie d'allogreffe (cg \geq 1) O/N	33% / 67%	85% / 15%	0,001
Endartérite fibreuse (cv ≥ 1) O/N	47% / 53%	91% / 9%	0,044
Dysfonction rénale lors RTX O/N	38% / 62%	86% / 14%	0,002
Microalbuminurie (mg/g) lors DSA	321 ±658	928 ±1599	0,03
DFG (MDRD) lors RTX	45,3 ±22	27,7 ±11,07	0,005
	GF à 3 ans N = 44	GNF à 3 ans N = 36	Valeur de p
Retard à la reprise de fonction O/N	75% / 25%	32% / 68%	<0,0001
MPA lors DSA O/N	95% / 5%	72% / 28%	0.005
Corticoïdes lors DSA O/N	86% / 14%	61% / 39%	0.02
Banff g + ptc ≥ 2 O/N	57% / 43%	28% / 72%	0,004
Glomérulopathie d'allogreffe (cg \geq 1) O/N	29% / 71%	62% / 38%	0,005
Banff ct ≥ 2 O/N	10% / 90%	35% / 65%	0,02
Endartérite fibreuse (cv ≥ 1) O/N	49% / 51%	80% / 20%	0,01
Dysfonction rénale lors RTX O/N	30% / 70%	67% / 33%	0,0015
Microalbuminurie > 30 mg/g lors RTX O/N	58% / 42%	94% / 6%	0,0002
DFG (MDRD) lors RTX	50 ±24	33 ±14	0,0002

GF: greffon fonctionnel; GNF: greffon non fonctionnel

MPA: acide mycophénolique; ± Intervalle interquartile; OR: odd ratio

En analyse univariée les facteurs associés à une meilleure survie du greffon à un an post-RTX sont la prise de MPA lors de la détection du DSA, la présence d'une inflammation micro-vasculaire significative (g + ptc > ou = 2), l'absence de glomérulopathie d'allogreffe (cg=0), l'absence d'endartérite fibreuse (cv=0), l'absence de dysfonction rénale lors de l'administration du RTX (variation < 25% de la créatininémie sur les trois mois précédents le RTX), et le DFG lors du RTX.

En analyse univariée les facteurs associés à une meilleure survie du greffon à trois ans post-RTX sont la présence d'un retard à la reprise de fonction, la prise de MPA lors de la détection du DSA, la prise de corticoïdes lors de la détection du DSA, la présence d'une inflammation micro-vasculaire significative (g + ptc > ou = 2), l'absence de glomérulopathie d'allogreffe (cg=0), un score ct < 2, l'absence d'endartérite fibreuse (cv=0), l'absence de microalbuminurie (< 30 mg/g) lors du RTX, l'absence de dysfonction rénale lors de l'administration du RTX (variation < 25% de la créatininémie sur les trois mois précédents le RTX), et le DFG lors du RTX. Les résultats des analyses univariées non significatives sont donnés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Facteurs non associés à la survie du greffon à 1 et 3 ans post-RTX en analyse univariée

	GF à 1 an		Valeur de p	GF à 3 ans		Valeur de p
	N = 66	N = 14		N = 44	N = 36	
Caractéristiques initiales						
Sexe H / F	65% / 35%	86% / 14%	0,2	73% / 27%	64% / 36%	0,47
Age receveur lors TR	38 ±16	40 ±13	0,59	39 ±16	38 ±15,6	0,73
Donneur cadavérique / vivant	79% / 21%	93% / 7%	0,44	80% / 20%	89% / 11%	0,36
Age donneur lors prélèvement	36 ±15	40 ±18	0,43	36,5 ±14,5	36,7 ±16,2	0,95
Rejet cellulaire avant DSA O/N	30 % / 70%	36% / 64%	0,75	32% / 68%	31% / 69%	> 0,99
Nombre total d'incompatibilités	4,57±1,48	4,9 ±1,32	0,71	4,73 ±1,6	4,8 ±1,2	0,74
HTA post-greffe O/N	79% / 21%	93 % / 7%	0,45	82% / 18%	81% / 19%	> 0,99
Diabète post-greffe O/N	14% / 86%	14% / 86%	> 0,99	11% / 89%	17% / 83%	0,53
DSA / Ac anti-HLA						
Délai TR – DSA (mois)	70 ±72	76 ±76	0,78	66 ±68	77 ±77	0,5
DSA classe I O/N	32% / 68%	29% / 71%	> 0,99	32% / 68%	31% / 69%	> 0,99
DSA classe II O/N	82% / 18%	93% / 7%	0,44	86% / 14%	86% / 14%	0,76
DSA classe I + II O/N	14% / 86%	21% / 79%	0,43	14% / 86%	17% / 83%	0,76
iDSA classe II O/N	76% / 24%	86% / 14%	0,72	75% / 25%	81% / 19%	0,6
Ac anti-HLA non DSA O/N	68% / 32%	86% / 14%	0,33	73% / 27%	69% / 31%	0,8
Anti-MICA O/N	21% / 79%	14% / 86%	0,72	20% / 80%	19% / 81%	> 0,99
Histologie initiale						
Banff t 0 / ≥ 1	68% / 32%	64% / 36%	> 0,99	70% / 30%	64% / 36%	0,61
Banffi0/≥1	42% / 58%	77% / 23%	0,065	41% / 59%	42% / 58%	> 0,99
FI/AT O/N	63% / 37%	64% / 36%	0,76	59% / 41%	64% / 36%	0,63
C4d POS / NEG	61% / 39%	71% / 29%	0,55	57% / 43%	61% / 39%	0,81
Traitement du DSA						
Délai DSA – RTX (mois)	5,3 ±9,8	5,5 ±16	0,94	4,1 ±8,3	6,8 ±13,6	0,26
Nombres d'injections de RTX	2,5 ±0,9	2,3 ±0,7	0,39	2,56 ±0,99	2,36 ±0,76	0,31
Echanges plasmatiques O/N	64% / 36%	64% / 36%	> 0,99	59% / 41%	64% / 36%	> 0,99
Bolus de corticoïdes O/N	35% / 65%	36% / 64%	> 0,99	34% / 66%	57% / 43%	0,33
IgIV O/N	14% /86%	14% /86%	> 0,99	9% / 91%	19% / 81%	0,2
SAL O/N	12% / 88%	14% /86%	> 0,99	9% / 91%	17% / 83%	0,33

GF: greffon fonctionnel; GNF: greffon non fonctionnel; HTA: hypertension artérielle

IgIV: immunoglobulines intraveineuse; SAL: sérum anti-lymphocytaire

FI/AT : fibrose interstitielle / atrophie tubulaire ; DSA : donor specific antibody

L'âge du receveur et du donneur, l'existence d'un rejet cellulaire ou borderline concomitant, la positivité du C4d, la dose totale de RTX, et la réalisation d'échanges plasmatiques n'ont pas d'impact sur le pronostic à un et trois ans post-RTX. Le délai d'apparition du DSA, et le délai entre la détection du DSA et l'administration du RTX n'ont pas non plus d'impact sur le pronostic.

En analyse multivariée, seuls le DFG lors de l'administration du RTX et l'absence de glomérulopathie d'allogreffe sont prédictifs de la survie du greffon à un an post-RTX. Seuls le DFG lors de l'administration du RTX et la présence d'une microalbuminurie > 30 mg/g lors du RTX sont prédictifs de la survie du greffon à trois ans post-RTX. Les détails sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Facteurs de risque indépendants associés à la survie du greffon à 1 et 3 ans post-RTX en analyse multivariée

Analyse multivariée				
Survie du greffon à 1 an / OR [IC 95%]				
MPA lors DSA O/N	3,53 [0,67 – 18,7]			
Banff g + ptc ≥ 2 O/N	0,71 [0,09 - 5,62]			
Glomérulopathie d'allogreffe (cg ≥ 1) O/N	0,07 [0,11 - 0,445]			
Endartérite fibreuse (cv ≥ 1) O/N	2,03 [0 - 🕶]			
Dysfonction rénale lors RTX O/N	0,4 [0,048 - 3,38]			
Microalbuminurie (mg/g) lors DSA	1 [0,99 – 1,001]			
DFG (MDRD) lors RTX	1,10 [1,032 - 1,185]			

Survie du greffon à 3 ans / OR [IC 95%]

Retard à la reprise de fonction O/N	0,49 [0,04-6,01]
MPA lors DSA O/N	4.17 [0.25-67,7]
Corticoïdes lors DSA O/N	3,58 [0,98-15,11]
Banff g + ptc ≥ 2 O/N	0,40 [0.08-2,05]
Glomérulopathie d'allogreffe (cg ≥ 1) O/N	0, 39 [0 ,12-1,31]
Banff ct ≥ 2 O/N	27 [0,41-1560]
Endartérite fibreuse (cv ≥ 1) O/N	0,26 [0,047-1,42]
Dysfonction rénale lors RTX O/N	0,77 [0,11-5,31]
Microalbuminurie > 30 mg/g lors RTX O/N	0,08 [0,016-0,43]
DFG (MDRD) lors RTX	1,08 [1,032-1, 126]

[IC95%]: intervalle de confiance à 95%

Les courbes de survie du greffon post-RTX ont été tracées selon la méthode de Kaplan-Meier, en fonction du DFG initial, du score cg, de la microalbuminurie, et du caractère de novo prouvé ou non du DSA. Les courbes sont présentées dans les figures 4a à 4c, et 5a à 5b.

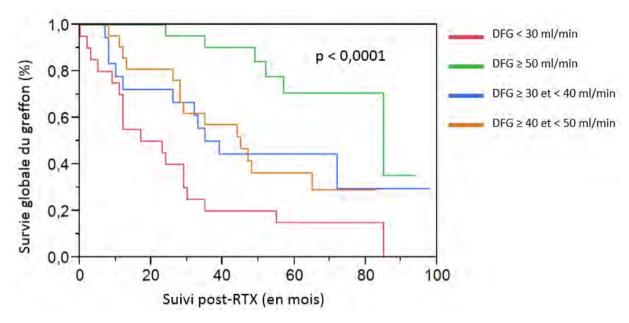


Figure 4a : Survie du greffon post-RTX selon le DFG à J0 du RTX (non censurée sur le décès avec greffon fonctionnel)

DFG en ml/min/1,73m² (formule MDRD); RTX = rituximab

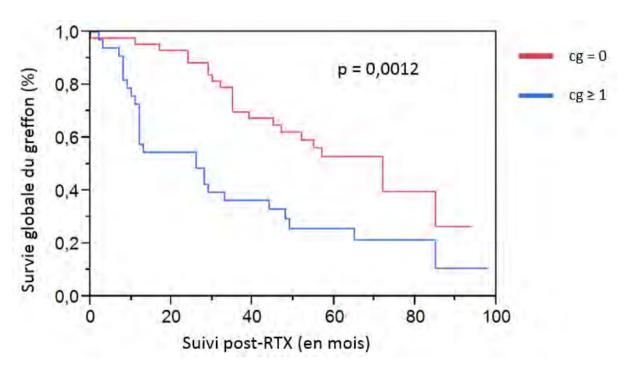


Figure 4b : Survie du greffon post-RTX selon la présence (cg ≥ 1) ou l'absence (cg=0) d'une glomérulopathie d'allogreffe sur la PBR pré-RTX (non censurée sur le décès avec greffon fonctionnel)

RTX = rituximab

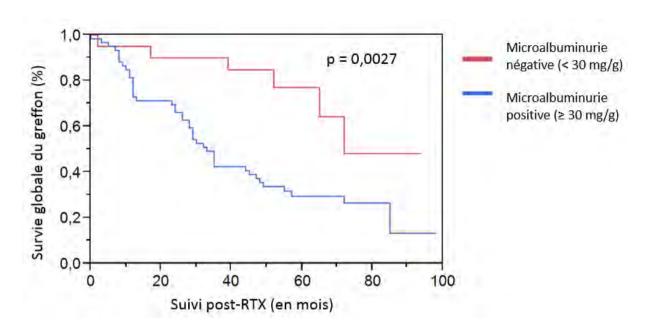


Figure 4c : Survie du greffon post-RTX selon la présence ou non d'une microalbuminurie à JO lors du RTX (non censurée sur le décès avec greffon fonctionnel)
RTX = rituximab

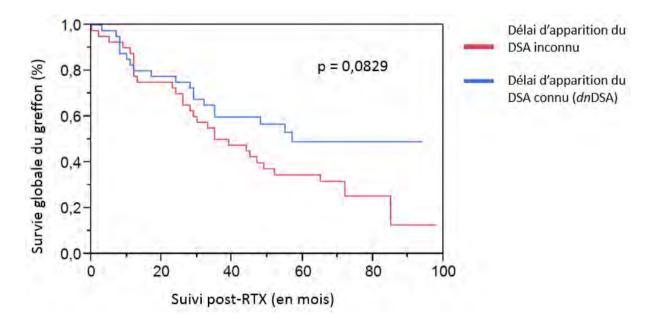


Figure 5a : Survie du greffon post-RTX selon le caractère *de novo* prouvé ou non du DSA (non censurée sur le décès avec greffon fonctionnel)
RTX = rituximab

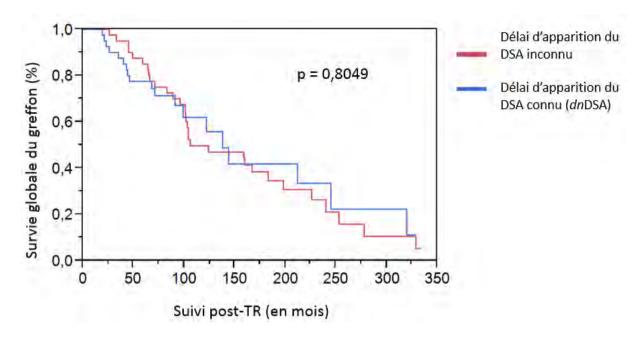


Figure 5b : Survie du greffon post-greffe selon le caractère *de novo* prouvé ou non du DSA (non censurée sur le décès avec greffon fonctionnel)

TR = transplantation rénale

Il n'y a aucune différence significative de survie des greffons entre le groupe où le caractère *de novo* du DSA est prouvé et celui pour lequel le caractère *de novo* n'est pas prouvé (ni sur la survie depuis la greffe, ni sur la survie post-RTX).

Evolution des scores histologiques post-RTX :

Cinquante-deux patients ont bénéficié d'une ponction biopsie de greffon (PBG) de contrôle après RTX. Sur ces 52 patients, 33 ont eu une PBG dans un délai médian de 12 (+/- 4) mois après le RTX et ont été retenus pour l'analyse statistique. Les moyennes de chaque composante du score de Banff avant et après RTX sont données dans le tableau 8.

Dans ce sous-groupe avec données histologiques comparatives, 31 patients étaient évaluables pour le score cg. Dix-neuf d'entre eux n'avaient pas de glomérulopathie d'allogreffe sur la biopsie initiale, et sept d'entre eux (37%) en développent une avec un délai médian de 12 mois (10 – 15 mois) tandis que 12 d'entre eux restent cg0 à un délai médian de 12 mois également (8 – 17 mois). Parmi les 12 avec glomérulopathie d'allogreffe initiale, six d'entre eux s'aggravent (50%) et quatre restent stables (dont trois classés cg3).

Tableau 8 : Moyennes de chaque composante du score de Banff et positivité du C4d, et évolution avant et après RTX

Score Banff	PBG pré-RTX	PBG post-RTX	Valeur de p
t	0,27 ±0,63	0,16 ±0,52	0,54
i	0,91 ±1,1	0,35 ±0,61	0,01
g	1,42 ±1,15	1,16 ±1,3	0,27
ptc	1,13 ±0,98	0,94 ±0,89	0,58
v	0 ±0	0,03 ±0,18	0,33
ah	1,58 ±1,32	1,82 ±1,25	0,3
cg	0,76 ±1,09	1,32 ±1,33	0,0025
ci	0,79 ±0,82	1,23 ±0,72	0,02
ct	1,06 ±0,61	1,27 ±0,64	0,06
cv	0,86 ±0,97	1 ±0,98	0,56
mm	0,91 ±1,04	1,4 ±1,13	0,007
FI/AT	0,85 ±0,76	1,38 ±0,75	0,01
C4d ≥ 2 O/N	16/16	9/21	0,13

FI/AT : fibrose interstitielle / atrophie tubulaire

PBG: ponction biopsie de greffon; RTX: rituximab

L'amélioration du score i (inflammation interstitielle aiguë) est significative. Il y a une tendance non significative à l'amélioration des scores g et ptc, et à la négativation du marquage par le C4d. La dégradation du score cg, du score mm, du score ci (fibrose interstitielle) et du score de FI/AT est significative en post-RTX.

Complications infectieuses et mortalité des patients :

Trente-deux patients (40%) ont présenté des complications infectieuses durant le suivi post-RTX. 24 d'entre eux (30%) ont présenté des complications bactériennes : sept pneumopathies, sept pyélonéphrites du greffon, quatre septicémies à staphylocoques, trois suppurations digestives, un choc septique à point de départ indéterminé, une angine et une coqueluche. Seize (20%) ont présenté des complications virales : sept maladies à CMV, quatre BK-virémie (dont une néphropathie à BK-virus), trois hépatites E (dont deux chroniques), une grippe et une infection à parvovirus B19. Sur le plan fongique et parasitaire, on dénombre deux septicémies à candida (2,5%).

Neuf décès sont survenus au cours du suivi (11,4%) avec un délai médian de 27 mois (4 – 78 mois), dont cinq décès avec greffon fonctionnel. Trois sont d'origine infectieuse (deux septicémies à candida, un choc septique à point de départ indéterminé), deux d'origines cardio-vasculaires (un OAP, une dissection aortique), un d'origine néoplasique (carcinome urothélial), et trois autres de causes diverses (accident de la voie publique, hypothermie, mort subite dans un contexte d'arrêt volontaire de dialyse).

Discussion:

Nous rapportons la plus large cohorte de patients traités par RTX dans le cadre de la détection d'un ou plusieurs DSA en post-transplantation rénale. Les caractéristiques de la population étudiée sont similaires à celles rapportées dans la littérature, notamment concernant l'âge médian et la prédominance des DSA anti-classe II par rapport aux DSA anti-classe I [1] [22]. Le délai médian d'apparition des DSA est de 49,5 mois, ce qui correspond aux délais retrouvés dans la principale étude concernant l'histoire naturelle des DSA *de novo* [23].

La survie du greffon non censurée sur le décès avec greffon fonctionnel à 1 an post-RTX (84% dans notre cohorte) est comparable avec les principales études portant sur l'utilisation du RTX dans le cadre du rejet humoral aigu et chronique (variations selon les séries de 70 à 100%) [24] [25] [26] [18]. La survie du greffon non censurée sur le décès à 3 ans post-RTX (58% dans notre cohorte) est quant à elle difficilement comparable aux autres études en raison de l'hétérogénéité des patients sélectionnés : en effet, les principales études qui étudient le pronostic du rejet humoral au-delà de la première année suivant le traitement n'incluent que des rejets chroniques, ou ne distinguent pas de façon précise le caractère aigu ou chronique du rejet.

L'impact du DFG initial et du score cg sur le pronostic a déjà été retrouvé par de précédentes études [27] [28]. Notre étude confirme le rôle de ces deux facteurs même après traitement par RTX et conversion pour un régime d'immunosuppression reposant sur une association tacrolimus / acide mycophénolique / corticoïdes. Nous rapportons une progression significative des lésions histologiques chroniques, et en particulier de la glomérulopathie d'allogreffe, malgré l'utilisation du RTX. Les lésions chroniques sont le fait de phénomènes de réparation successifs, secondaires à des phénomènes d'agression antérieurs [9]. Nos résultats sont en faveur d'une inaccessibilité des lésions chroniques constituées au traitement par RTX, avec une survie de 60% à un an pour les patients avec glomérulopathie d'allogreffe versus 95% dans le groupe sans glomérulopathie d'allogreffe, et nous montrons que plus d'un tiers des patients sans glomérulopathie d'allogreffe lors du RTX développent ce type de lésions dans les 18 mois suivant le traitement. Ces résultats sont cohérents avec ceux de l'étude de Bachelet et al [19] qui retrouvait une survie du greffon de 47% à 2 ans post-RTX sur une cohorte de 21 patients avec glomérulopathie d'allogreffe, dont 38% avaient des DSA.

Cette étude est la première à décrire l'impact de la microalbuminurie sur le pronostic du rejet humoral. De précédentes études ont déjà établi l'impact négatif de la protéinurie totale sur la survie du greffon, y compris en cas de traitement par RTX. Certains auteurs considèrent qu'une protéinurie élevée constitue un facteur de non réponse au RTX ^[27], alors que d'autres retrouvent un bénéfice clinique même pour des protéinuries de haut rang ^[25]. La microalbuminurie est un marqueur potentiellement plus précoce que la protéinurie totale pour détecter une atteinte glomérulaire chronique débutante, bien que ceci n'ait jamais été démontré de manière prospective dans le cadre du rejet humoral et de la glomérulopathie d'allogreffe. Elle possède l'avantage d'être un outil d'évaluation non invasif, et son rôle pronostique mérite d'être évalué, notamment dans les sous-groupes de patients ne présentant pas de glomérulopathie d'allogreffe sur la biopsie.

Dans notre étude, 13 patients n'avaient ni dysfonction rénale (variation de créatininémie inférieur à 25% sur les trois mois précédents) ni microalbuminurie (< 30 mg/g) lors du RTX. Leur pronostic est relativement favorable puisqu'après un suivi médian d'environs cinq ans (59,5 mois), la survie du greffon non censurée sur le décès était de 77% (10 sur 13 patients). Une seule autre étude s'est intéressée spécifiquement au pronostic du rejet infraclinique associé aux DSA *de novo* après traitement par plasmaphérèses (2 séances avec double-filtration) et RTX (1 seule dose à 200 mg/m²) [29]. Sur les 18 patients de cette étude, 60% sont toujours infra-cliniques à 2 ans post-RTX, ce qui est similaire aux résultats de notre étude dans laquelle 61,5% des 13 patients ont une fonction rénale stable à 2 ans post-RTX. A noter que tous les patients de l'étude de Yamamoto et al [29] répondaient à la définition du rejet humoral chronique actif selon Banff 2013, ce qui n'était pas le cas des patients de notre cohorte, qui présentaient des profils histologiques variés. D'autres études sont nécessaires pour préciser l'impact du RTX sur l'évolution clinique du rejet humoral infra-clinique.

Aucun essai n'a étudié de manière prospective l'impact des échanges plasmatiques (EP) sur la survie du greffon dans le cadre du rejet humoral. Certains auteurs suggèrent que l'obtention d'une diminution rapide du titre des DSA permet une amélioration du pronostic du rejet humoral, sur des études comprenant de faibles effectifs [30] [31] : 100% de survie à 4 ans pour les 6 patients ayant présenté une diminution supérieure à 50% de la MFI maximale en moins de 14 jours, et 50% de survie à 4 ans pour les 22 autres sans diminution substantielle

du DSA. Les EP permettent théoriquement une diminution rapide des DSA circulant dans le sang. De nombreuses équipes se basent sur ce postulat et utilisent les EP dans le cadre du rejet humoral. Notre étude ne retrouve pas d'impact des EP sur la survie du greffon à 1 et 3 ans post-RTX, et les données concernant l'évolution des MFI après EP ne sont pas disponibles. L'utilité des échanges plasmatiques ainsi que leur impact réel sur la diminution des DSA circulants mérite d'être évaluée de manière prospective.

Contrairement à d'autres études [32] [33], la présence d'un rejet cellulaire ou borderline associé au DSA n'avait pas d'impact sur le pronostic. Le rôle du score d'inflammation microvasculaire (g + ptc) sur le pronostic reste à préciser. Dans une cohorte de 58 patients avec DSA considérés *de novo* biopsiés sur indication, un score g + ptc ≥ 3 était associé à une moindre survie du greffon à 4 ans post-biopsie (17,1% versus plus de 80% si g + ptc < 3) [34]. Notre étude retrouve un effet inverse de ce score sur la survie du greffon en analyse univariée, avec un effet favorable sur la survie pour des scores $g + ptc \ge 2$, non retrouvé en analyse multivariée. On note que dans la cohorte de Kort et al [34], les DSA apparaissaient plus précocement que dans la nôtre (délai médian de 3,8 mois), et que les patients avec rejet humoral étaient majoritairement traités par échanges plasmatiques et IgIV, avec un seul patient traité par RTX. Nos données sont similaires à celles de la cohorte de Kahwaji et al, qui incluait des patients avec glomérulopathie d'allogreffe [35]. Les patients avec un score g + ptc ≥ 2 traités par l'association RTX et IgIV présentaient une stabilisation de leur fonction rénale par rapport à ceux dont le score était < 2. Nous n'avons pas mis en évidence d'amélioration significative des scores g et ptc sur nos analyses histologiques, mais cela n'exclut pas une efficacité potentielle du RTX sur les lésions aiguës, même en cas d'association à des lésions chroniques.

Malgré le rôle clef des lymphocytes B dans le rejet Ac médié, la déplétion de ces populations cellulaires par le RTX n'évite pas l'aggravation des lésions histologiques chroniques en lien avec le rejet humoral, en particulier la glomérulopathie d'allogreffe. Plusieurs éléments peuvent expliquer l'absence de contrôle complet de la réponse immune allo-réactive sous RTX. Le RTX ne permet pas la déplétion des plasmocytes, notamment ceux à longue demi-vie, car ils n'expriment pas le CD20 [36]. Son efficacité est limitée dans le temps avec reconstitution des populations lymphocytaires entre 6 et 18 mois suivant l'injection. Il peut entraîner une déplétion de lymphocytes B régulateurs qui participent potentiellement à la limitation de la

réponse humorale allo-réactive ^[37]. Enfin, l'administration de RTX peut s'accompagner d'une activation de la réponse T mémoire allo-réactive qui entretient les phénomènes de rejet chronique ^[37].

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif. La stratégie de détection des DSA n'était pas standardisée, avec dans plus de 50% des cas une imprécision sur la cinétique d'apparition. Le caractère de novo des DSA de notre cohorte, à l'ère actuelle du Luminex°, ne peut être affirmé que chez 50% des patients, il est supposé chez l'autre moitié. On constate cependant que ni la survie globale en post-transplantation, ni la survie post-RTX n'est différente entre le groupe où le caractère de novo est prouvé, et le groupe où la date d'apparition est incertaine. De plus, d'autres arguments indirects plaident en faveur du caractère de novo des DSA de notre cohorte. 95% des greffes étudiés étaient des 1ères greffes, et seulement 10% des patients étaient considérés immunisés lors de la transplantation. La cinétique de dégradation du DFG avant détection des DSA est comparable dans les deux groupes, et avec les données de la principale cohorte prospective décrivant l'histoire naturelle des DSA de novo. En effet, le DFG moyen est stable entre 12 et 6 mois avant la détection du DSA, et se dégrade dans les 6 mois précédant la détection du DSA [23]. Le délai séparant la transplantation rénale et la détection du DSA, et le délai séparant la détection du DSA et le traitement par RTX n'étaient pas prédictifs de la survie du greffon à un et trois ans post-RTX. Cependant, l'imprécision sur la date d'apparition des DSA ne nous permet pas de conclure formellement à l'absence de valeur pronostique à ces délais.

Nous ne disposions pas des MFI lors de la détection des DSA ainsi que de leur évolution en post-RTX, qui ont une valeur pronostique sur le long terme dans certaines études [38] [39]. Le seuil de MFI au-delà duquel le pronostic devient défavorable est variable suivant les études [38] [39]. La capacité des DSA à fixer le C1q (C1q *binding assay*) [40] ou à activer le complément humain en phase solide (C3d *binding assay*) [41] n'a pas été étudiée. Les sous-classes de DSA ne sont pas non plus connues : certaines études évoquent un effet plus délétère des IgG3 de par leur capacité à activer le complément [42] [43]. La sialylation des immunoglobulines n'a pas été étudiée : une proportion élevée d'immunoglobulines sialylées était associée à un meilleur pronostic dans une cohorte de patients avec DSA *de novo* [44].

Les données ne sont pas comparées à celles d'un groupe contrôle de patients avec DSA non traités par RTX, ce qui ne nous permet pas d'évaluer la présence ou l'absence de bénéfice clinique à ce traitement. En effet il est possible qu'après RTX, la vitesse d'évolution de la glomérulopathie d'allogreffe et de la dégradation de la fonction rénale soit ralentie par rapport à un groupe non traité, ce qui est suggéré par des études rétrospectives portant sur le rejet humoral. Les séries de Lefaucheur [26] et Kaposztas [45] retrouvent respectivement une survie du greffon de 92% à 3 ans et de 90% à 2 ans dans des groupes de patients avec rejet humoral traité par RTX, versus 50% et 60% dans les groupes contrôles non traités par RTX (IgIV seules dans la cohorte de Lefaucheur, et EP + IgIV dans celle de Kaposztas). Dans ces deux études rétrospectives, ni le score de glomérulopathie d'allogreffe, ni la protéinurie des patients ne sont communiqués (que ce soit dans les groupes traités par RTX ou dans les groupes contrôles) ce qui ne permet pas de conclure formellement sur l'efficacité du RTX. Dans la série de Chung et al [25] portant sur des patients avec rejet humoral chronique actif, la survie du greffon était de 70% à 3 ans dans le groupe traité par RTX (associé à des bolus de corticoïdes et d'IgIV), versus 40% dans le groupe historique traité par corticoïdes. La série de Smith et al [46] retrouve chez des patients présentant également un rejet chronique actif une survie du greffon de 29% à 5 ans dans le groupe de patients traités par RTX versus 0% dans le groupe historique non traité. L'étude de Bachelet et al [19] est discordante, avec une survie du greffon équivalente entre un groupe de 21 patients avec glomérulopathie d'allogreffe traités par association RTX + IgIV et un groupe historique non traité de 10 patients, respectivement 47% versus 38% de survie à 2 ans, soit une durée plus courte de suivi. Notre étude ne permet pas non plus de comparer l'incidence de survenue de complications infectieuses avec un groupe non traité, et ne nous permet donc pas de conclure à un éventuel sur-risque infectieux dans cette population.

Sur le plan histologique, nous ne disposons pas d'analyse en microscopie électronique, qui pourrait être utile chez les patients avec DSA ne présentant pas de lésions de rejet humoral visibles en microscopie optique [47].

En conclusion, notre étude montre que malgré le RTX, le pronostic fonctionnel du greffon chez les patients avec DSA reste sombre en cas d'insuffisance rénale avancée, de présence d'une glomérulopathie d'allogreffe, ou de présence d'une microalbuminurie. De plus, l'évolution défavorable des lésions histologiques chroniques au cours des 16 mois suivant l'administration du RTX est significative.

Des études prospectives randomisées sont indispensables pour évaluer l'intérêt du RTX dans le rejet médié par les DSA. Le statut clinique et histologique des patients inclus doit être défini à l'avance et équivalent entre les groupes comparés. Le nombre de sujets nécessaires à de telles études dépasse les capacités d'un centre unique de transplantation, un travail collaboratif multicentrique est indispensable [24].

lu et Apromé pour innpression, 21 mars 2016

Professeur Dominique CHALIVEAU
Professeur des Universités - Professeur des Universités - Professeur des Chalifes
Service de Réplantique et immunologie Chalifes
C.H.U. TOULOUSE - Hopato Resource
1, avenue Jean Pouines
TSA 50032 - 31059 TOULOUSE Cedex

Vu permis a miprimer Le Doyen de la Faculté de Médecine Toulouse - Purpan

Didier CARRIÉ

Bibliographie:

- [1] Everly MJ and al. Incidence and Impact of De Novo Donor-Specific Alloantibody in Primary Renal Allografts. Transplantation. 2013 Feb 15;95(3):410-7.
- [2] Lefaucheur C and al. Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation. JASN. 2010 Aug 21(8):1398-1406.
- [3] Hidalgo L and al. De novo donor specific antibody at the time of kidney transplant biopsy associates with microvascular pathology and late graft failure. Am J Transpl. 2009 Nov 9(11): 2532-41.
- [4] Einecke G and al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. Am J Transplant. 2009 Nov 9(11):2520-2531.
- [5] Sellarés J and al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. Am J Transplant. 2012 Feb 12(2):388-99.
- [6] Worthington J and al. A comparison of enzyme-linked immunosorbent assays and flow cytometry techniques for the detection of HLA specific antibodies. Hum Immunol. 2001 Oct 62(10):1178-84.
- [7] Taylor A and al. Pathways of helper CD4 T cell allo-recognition in generating alloantibody and CD8 T cell alloimmunity. Transplantation. 2007 Apr 83(7):931-7.
- [8] Graav GD and al. Follicular T helper cells and humoral reactivity in kidney transplant patient. Clin Exp Immunol. 2015 May 180(2):329-40.
- [9] Valenzuela N and al. Antibodies in transplantation: the effects of HLA and non HLA antibody binding and mechanisms of injury. Methods Mol Biol. 2013 1034:41-70.
- [10] Valenzuela N and al. Antibody-Mediated Graft Injury: Complement-Dependent and Complement-Independent Mechanisms. Curr Opin Organ Transplant. 2014 Feb 19(1):33-40.
- [11] Haas M and al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. Am J Transplant. 2014 Feb 14(2): 272-83.
- [12] Hill G and al. Donor-specific antibodies accelerate arteriosclerosis after kidney transplantation. JASN. 2011 May 22(5):975-83.
- [13] Satoskara A and al. De novo Thrombotic Microangiopathy in Renal Allograft Biopsies Role of Antibody-Mediated Rejection. Am J Transplant. 2010 Aug 10(8):1804-11.
- [14] Turgeon N and al. Differential effects of donor-specific alloantibody. Transplant Rev (Orlando) 2009 Jan 23(1):25-33.

- [15] Clatworthy M and al. Targeting B cells and antibody in transplantation. Am J Transplant. 2011 Jul 11(7):1359-67.
- [16] Hychko G and al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Rituximab in Antibody-mediated Renal Allograft Rejection. Int J Organ Transplant Med. 2011 2(2):51-6.
- [17] Zarkhin V and al. A randomized, prospective trial of rituximab for acute rejection in pediatric renal transplantation. Am J Transplant. 2008 Dec 8(12):2607-17.
- [18] Sautenet B and al. One-Year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. Transplantation. 2015 Nov 100(2):391-9.
- [19] Bachelet T and al. Intravenous immunoglobulins and rituximab therapy for severe transplant glomerulopathy in chronic antibody-mediated rejection: a pilot study. Clin Transplant. 2015 May 29(5):439-46.
- [20] Scemla A and al. Incidence of infectious complications in highly sensitized renal transplant recipients treated by rituximab: a case-controlled study. Transplantation. 2010 Dec 15;90(11):1180-4.
- [21] Kamar N and al. Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. Am J Transplant. 2010 Jan 10(1):89-98.
- [22] Wiebe C and al. Evolution and Clinical Pathologic Correlations of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Post Kidney Transplant. Am J Transplant. 2012 May 12(5):1157-67.
- [23] Wiebe C and al. Rates and Determinants of Progression to Graft Failure in Kidney Allograft Recipients With De Novo Donor-Specific Antibody. Am J Transplant. 2015 Nov 15(11):2921-30.
- [24] Gun H and al. The Effect of Combination Therapy with Rituximab and Intravenous Immunoglobulin on the Progression of Chronic Antibody Mediated Rejection in Renal Transplant Recipients. J Immunol Res. 2014 Jan 29.
- [25] Chung B and al. Clinical outcome in patients with chronic antibody-mediated rejection treated with and without rituximab and intravenous immunoglobulin combination therapy. Transpl Immunol. 2014 Sep 31(3):140-4.
- [26] Lefaucheur C and al. Comparison of combination plasmapheresis / IVIg / anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2009 May 9(5):1099-1107.
- [27] Immenschuh S and al. Indicators of Treatment Responsiveness to Rituximab and Plasmapheresis in Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. Transplantation. 2015 Jan 99(1):56-62.

- [28] Kieran N and al. Combination of peritubular C4d and transplant glomerulopathy predicts late renal allo-graft failure. JASN. 2009 Oct 20(10):2260-8.
- [29] Yamamoto T. De Novo Anti-HLA DSA Characteristics and Subclinical Antibody-Mediated Kidney Allograft Injury. Transplantation. 2015 Dec 4 [Epub ahead of print]
- [30] Everly M and al. Reducing de novo donor-specific antibody levels during acute rejection diminishes renal allograft loss. Am J Transplant. 2009 May 9(5):1063-71.
- [31] Everly M and al. Beyond histology: lowering human leukocyte antigen antibody to improve renal allograft survival in acute rejection. Transplantation. 2010 Apr 27 89(8):962-67.
- [32] Matignon M and al. Concurrent acute cellular rejection is an independent risk factor for renal allograft failure in patients with C4d-positive antibody-mediated rejection. Transplantation. 2012 Sep 27;94(6):603-11.
- [33] Papadimitriou J and al. Glomerular Inflammation in Renal Allografts Biopsies After the First Year: Cell Types and Relationship With Antibody-Mediated Rejection and Graft Outcome. Transplantation. 2010 Dec 27;90(12):1478-85.
- [34] de Kort H and al. Microcirculation inflammation associates with outcome in renal transplant patients with de novo donor-specific antibodies. Am J Transplant. 2013 Feb 13(2):485-92.
- [35] Kahwaji J and al. Histopathologic features of transplant glomerulopathy associated with response to therapy with intravenous immune globulin and rituximab. Clin Transplant. 2014 May 28(5):546-53.
- [36] Clatworthy M. Targeting B cells and antibody in transplantation. Am J Transplant. 2011 Jul 11(7):1359-67.
- [37] Marino J and al. B Cell Depletion With an Anti-CD20 Antibody Enhances Alloreactive Memory T Cell Responses After Transplantation. Am J Transplant. 2015 Feb 16(2):672-8.
- [38] Heilman RL and al. De Novo Donor-Specific Human Leukocyte Antigen Antibodies Early After Kidney Transplantation. Transplantation. 2014 Dec 27;98(12):1310-5.
- [39] Tang M and al. Strength of donor-specific antibodies with the use of Luminex single-antigen beads is a reliable predictor of acute rejection in living-relative kidney recipients. Transplant Proc. 2015 Mar 47(2):309-12.
- [40] Loupy A and al. Complement-Binding Anti-HLA Antibodies and Kidney-Allograft Survival. NEJM. 2013 Sep 26;369(13):1215-26.

- [41] Sicard A and al. Detection of C3d-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies at Diagnosis of Humoral Rejection Predicts Renal Graft Loss. JASN. 2015 Feb 26(2):457-67.
- [42] Lefaucheur C and al. IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. JASN. 2016 Jan 27(1):293-304.
- [43] Everly M and al. Impact of IgM and IgG3 anti-HLA alloantibodies in primary renal allograft recipients. Transplantation. 2014 Mar 15;97(5):494-501.
- [44] Malard-Castagnet S and al. Sialylation of antibodies in kidney recipients with de novo donor specific antibody, with or without antibody mediated rejection. Human Immunol. 2015 Nov 10.
- [45] Kaposztas Z and al. Impact of Rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. Clin Transplant. 2009 Jan-Feb 23(1):63-73.
- [46] Smith R and al. Partial therapeutic response to Rituximab for the treatment of chronic alloantibody mediated rejection of kidney allografts. Transpl Immunol. 2012 Oct;27(2-3):107-13.
- [47] Wavamunno M and al. Transplant glomerulopathy: ultrastructural abnormalities occur early in longitudinal analysis of protocol biopsies. Am J Transpl. 2007 Dec 7(12):2757-68.

ROQUES Olivier 2016 TOU3 1522

SURVIE DES GREFFONS DES TRANSPLANTÉS RÉNAUX AYANT REÇU DU RITUXIMAB SUITE À L'APPARITION D'ANTICORPS ANTI-HLA DIRIGÉS CONTRE LE GREFFON

RESUME EN FRANÇAIS:

La présence d'anticorps spécifique du donneur (DSA, *Donor specific antibody*) est associée à une incidence accrue de rejets humoraux aigus ou chroniques, et à un pronostic défavorable sur la survie du greffon rénal. Le rituximab (RTX), un Ac anti-CD20, est l'un des traitements les plus étudiés dans cette situation.

Nous décrivons une cohorte de 80 transplantés rénaux avec un DSA apparu au-delà des trois premiers mois post-transplantation, et ayant reçu au moins deux injections de RTX. Les objectifs de notre étude étaient de décrire le pronostic de ces patients, de déterminer les facteurs associés à la survie du greffon à 1 et 3 ans post-RTX, et de décrire l'évolution du score histologique.

La survie du greffon post-RTX non censurée sur le décès était de 82,5% à un an, 55% à trois ans, et de 37,5% au dernier suivi. Les facteurs prédictifs (en analyse multivariée) de la survie du greffon à 1 an post-RTX étaient le DFG lors du RTX et le score de glomérulopathie d'allogreffe sur la biopsie de greffon pré-RTX, et à 3 ans post-RTX le DFG lors du RTX et la présence ou non d'une microalbuminurie (seuil à 30 mg/g) lors du RTX. Le score histologique de chronicité évolue de manière défavorable dans les 16 mois suivant l'administration du rituximab. Trois décès de cause infectieuse (4% de la cohorte totale) sont survenus au cours du suivi.

Notre étude montre que le rejet chronique médié par les DSA reste de mauvais pronostic malgré un traitement par RTX. En raison des potentielles complications infectieuses, le rapport bénéfice-risque de ce traitement doit être évalué pour chaque patient, surtout en cas de rejet avancé sur le plan clinique et histologique.

TITRE EN ANGLAIS : GRAFT SURVIVAL IN KIDNEY ALLOGRAFT RECIPIENTS TREATED BY RITUXIMAB AFTER APPEARANCE OF DONOR SPECIFIC ANTI-HLA ANTIBODIES

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Néphrologie

MOTS-CLÉS: transplantation rénale, anticorps anti-HLA, DSA, rejet humoral, rituximab, survie du greffon

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier Faculté de médecine Toulouse - Purpan 37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse: Pr Nassim KAMAR