

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2018

2018 TOU3 1649

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Morgane SAINT-CRICQ**

le 26 octobre 2018

**Incidence de l'apparition des anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon chez des transplantés rénaux recevant un traitement immunosuppresseur à base d'évérolimus avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine.**

Directeur de thèse : Pr Nassim KAMAR

**JURY**

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU

Président

Monsieur le Professeur Nassim KAMAR

Assesseur

Monsieur le Professeur Stéphane DECRAMER

Assesseur

Monsieur le Docteur Nicolas CONGY

Assesseur

Madame le Docteur Laurence LAVAYSSIERE

Suppléant

## TABLEAU du PERSONNEL HU

### des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier

au 1<sup>er</sup> septembre 2017

#### Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques	Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. CLANET Michel

#### Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur MURAT	Professeur SIMON Jacques
Professeur MANELFE Claude	Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur LOUVET P.	Professeur ARBUS Louis
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CARATERO Claude	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur ADER Jean-Louis	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur LAZORTHES Yves	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis	Professeur CHAP Hugues
Professeur JOFFRE Francis	Professeur LAURENT Guy
Professeur BONEU Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	

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

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

**P.U. Médecine générale**

M. OUSTRIC Stéphane Médecine Générale

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS Patrick	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie

**P.U. Médecine générale**

M. MESTHÉ Pierre Médecine Générale

**P.A Médecine générale**

POUTRAIN Jean-Christophe Médecine Générale

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

**P.U. - P.H.**  
2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GLOCK Yves (C.E)	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. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	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
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
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 BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÔWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

**P.U. Médecine générale**

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
---------------------------	-------------------

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H.**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves  
Dr CHICOULAA Bruno  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre  
Dr ANE Serge  
Dr BIREBENT Jordan  
Dr LATROUS Leila

## Tables des Matières

Remerciements .....	8
Abréviations .....	16
Résumé .....	17
Introduction .....	18
Inconvénients des ACN .....	19
Mécanisme d'action des mTORi .....	19
Efficacité et tolérance de l'évérolimus .....	21
Incidence des DSA <i>de novo</i> sous évérolimus .....	23
Nouvelle stratégie thérapeutique .....	24
Objectif .....	27
Patients et méthodes .....	28
Méthode de mesure des DSA et critères diagnostiques .....	30
Analyses statistiques .....	30
Résultats .....	32
Comparaison des tous les patients ayant reçu ACN + EVR à ceux traités par EVR et MPA...32	
Incidence et type de DSA de novo .....	34
Incidence des DSA après exclusion des patients ayant été greffés avec des DSA .....	35
Incidence des DSA après exclusion des patients ayant des DSA lors de la conversion .....	35
Incidence des DSA dans le groupe ACN et EVR en fonction du type d'ACN .....	36
Incidence des rejets sous ACN et EVR vs. EVR et MPA .....	36
Décès et perte de greffon .....	37
Evolution de la fonction rénale .....	38
Evolution des taux résiduels d'EVR .....	40
Evolution des taux résiduels d'ACN .....	41

Discussion .....	43
Conclusion .....	49
Bibliographie .....	50

# REMERCIEMENTS

## **A mon Président de Jury,**

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU,  
Professeur des Universités,  
Praticien Hospitalier,  
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organe

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse,  
Je vous remercie pour l'ensemble de vos connaissances que vous partagez avec nous et de nous donner la rigueur nécessaire au métier.

**A mon Directeur de Thèse,**

Monsieur le Professeur Nassim KAMAR,  
Professeur des Universités,  
Praticien Hospitalier,  
Chef de Service,  
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes

Merci de m'avoir accompagnée dans la réalisation de cette thèse,

Merci pour ton immense savoir que tu partages avec nous

Merci d'être resté accessible malgré ta charge de travail de chef de service

Je me rappellerai toujours ce fabuleux samedi de garde avec une transplantation rein-pancréas  
et 5 greffes rénales.

A mon jury de thèse,

**Monsieur le Professeur Stéphane DECRAMER,**

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à ma thèse, d'avoir pris le temps de regarder mon travail et d'y apporter votre expertise.

**Monsieur le Docteur Nicolas CONGY,**

Merci d'avoir pris le temps de démystifier l'immunologie pour la jeune interne que j'étais.  
Merci pour ta patience et ton aide dans ce travail.

**Madame le Docteur Laurence LAVAYSSIERE,**

Merci de m'avoir tant appris.

Merci pour ton soutien tant moral que professionnel que tu m'as apporté tout au long de mon internat.

Merci pour tout, j'ai adoré travailler avec toi.

Aux équipes médicales et paramédicales.

**A David Ribes,**

Merci pour ta passion de la néphrologie que tu m'as transmise quand j'étais externe. Merci pour ton immense savoir que tu partages avec nous.

**A Antoine Huart,**

Malgré ton humour pas toujours partagé j'ai particulièrement apprécié travailler avec toi. Tu as toujours répondu présent quand j'avais besoin et je t'en remercie.

**A Stan, Olivier et Marie-Béatrice,**

Je vous remercie pour votre sérénité lors des mes moments d'anxiété aigue en réanimation, travailler avec vous est un plaisir.

**A Arnaud, Pauline, Joelle, Laure,**

Merci de m'avoir accompagnée pendant ces années d'internat.

**Aux médecins du SMIT : Pierre, Guillaume, Lydie, Murielle, Alexa, Pauline, Lucie**

Ce semestre en maladies infectieuses a été pour moi très enrichissant, merci pour votre disponibilité et votre patience.

**Aux néphrologues polynésiens : Pascale, Ronan, Sylvie, Irène,**

Merci de m'avoir laissée l'autonomie dont j'avais besoin.

Un grand merci tout particulier à Irène, merci d'être aussi géniale et merci d'avoir été là.

**A tous les chefs de clinique avec qui j'ai eu l'occasion de travailler : Gaëlle, Anne-Laure, David M, Olivier R, Damien, Julie, Amandine,**

Vous avez su être à l'écoute et m'apporter de précieux conseils. Grace à vous je suis devenue une néphrologue. J'espère être à votre hauteur pour prendre la relève.

Un grand merci tout particulier à Gaëlle qui a eu la patience de m'apprendre, jeune interne, les bases de la néphrologie ; j'ai adoré travailler avec toi.

Merci à Amandine, c'était un vrai bonheur de travailler ensemble.

**A Eloïse,**

Ma co-interne, heureusement que tu étais là pendant cet internat ! Ton enthousiasme, ta joie de vivre et nos sorties montagnes ont été d'un immense soutien.

**A Chloé, Nicolas et Alexis,**

Merci pour les bons moments passés ensemble de rire et d'émotions partagées. Merci d'avoir égayé les journées de dur labeur.

**A Ruben,**

Mon Ruru quoi te dire, merci pour ces soirées organisées qui font oublier les soucis. Merci pour ces moments de plaisanterie et pour m'avoir écoutée râler contre tout et n'importe quoi. Entre Tarbes et Toulouse nous continuons ensemble le chemin.

**A la Dream Team N31**

Merci à vous Clothilde, Anna et Joseph pour ce semestre de Néphrologie 31. Merci de nous avoir supportés avec Ruben ! Merci pour votre enthousiasme sans faille !

**A Caroline,**

Merci pour ce stage de réanimation partagé, merci de ne jamais avoir ri quand je venais te voir désespérée car « le respi sonne ». Merci pour ces pauses thé des après-midi difficiles.

**A Nelly, Mathilde, Julien, Clément,**

Merci pour ces années d'internat, merci pour ces CUEN bien plus fun avec vous.

**Aux internes plus vieux et plus jeune,**

La néphrologie est une grande famille, j'espère quelle vous permettra de vous épanouir autant que moi.

**A Laeticia,**

Merci pour ton énergie, merci pour tes précieux conseils et ta réassurance lors des poses de KT difficiles. Je regrette qu'on ne puisse plus travailler ensemble car tu étais un vrai atout pour moi.

**Aux IDE, AS et cadres des services de Néphrologie 31, UTO1, UTO2, UTO3, dialyse aigue et du service de Néphrologie du Taone.**

Merci à tous pour l'énergie que vous donnez pour faire vivre ces services. J'ai aussi beaucoup appris grâce à vous. J'ai hâte de retravailler avec chacun d'entre vous.

Un grand merci tout particulier aux IDE de l'UTO 2, merci pour votre compréhension et votre aide lors de mes premières gardes.

A ma famille,

**A mes parents,**

Je ne pourrais pas vous remercier assez pour tout ce que vous avez fait. Merci pour votre immense soutien sans lequel je ne serai pas allée jusque là. Merci de m'avoir donné cette curiosité de découvrir de nouveaux horizons.

**A mes frères, Gauvain et Enguerrand**

Merci tout simplement d'être là, merci de m'avoir aidée, chacun à votre façon, dans ces années pas toujours faciles. J'ai vraiment de la chance de vous avoir. Je vous souhaite de trouver votre voie comme j'ai pu trouver la mienne.

**A ma grand-mère, Antoinette,**

Merci tu as toujours beaucoup fait pour notre famille ; merci pour ton soutien, merci pour tes lettres lors de mes séjours prolongés à l'étranger. Et merci pour ces vacances à Condom qui resteront parmi mes meilleurs souvenirs d'enfance.

**A mon grand-père Maurice et à Louise,**

Merci pour votre accueil toujours chaleureux lors de mes séjours québécois, pour votre disponibilité et votre gentillesse. Le Canada est mon second pays et grâce à vous je m'y sens comme chez moi.

**A mes tantes, oncles, cousines, cousins, Jonida et petit Louis,**

Merci de faire parti de cette famille que j'affectionne tant. Merci pour votre attention, votre accueil et vos encouragements. Merci pour ces Noël en famille qui réchauffent le cœur pour une année de plus.

A mes amis,

**A ma Ludi,**

17 ans d'amitié, de rire et de bons moments passés ensemble. Ton amitié est si précieuse à mes yeux. Tu as toujours été là quand j'avais besoin, tu es une personne formidable. Ne change surtout pas !

**A Sophie,**

Merci pour ces années d'externat partagées, ce voyage australien plein de découvertes. Et merci de m'avoir fait découvrir le parachutisme !

**A Mona et Elodie,**

De l'inté à la D4 nous avons fait un petit bout de chemin ensemble, avec ses moments de joies et de détresse. Notre entre-aide a été très précieuse pour moi.

**A Laura,**

Merci pour ta spontanéité, la bonne humeur que tu diffuses autour de toi. Ne change pas, et j'attends toujours cette fameuse crémaillère !

**A Céline, Marlène, Vinciane et Hugo,**

Merci pour votre aide morale lors de la rédaction de ma thèse. Merci pour ces fabuleux voyages à travers la Polynésie, ces plongées inoubliables. Ces apéros avec vous au coucher du soleil sur Moorea vont beaucoup me manquer....

## ABREVIATION

ACN : anti-calcineurine

AMM : autorisation de mise sur le marché

ATG : anti-thymoglobuline

CHU : centre hospitalo-universitaire

CKD-EPI : Chronic Kidney Disease- Epidemiology Collaboration

CMV : cytomégalovirus

CsA : ciclosporine

CTC : corticoïdes

DFG : débit de filtration glomérulaire

DSA : donor-specific antibody

EVR : évérolimus

FI/AT : fibrose interstitielles et atrophie tubulaires sévère

IL2R : anticorps inhibiteur du récepteur de l'interleukine 2

MFI : mean fluorescence intensity

MMF : mycophénolate mofétil

MPA : acide mycophénolique

mTOR : mammalian target of rapamycin

Tac : tacrolimus

TGF- $\beta$  : transforming growth factor beta

## RESUME

Après transplantation rénale, l'évérolimus (EVR) est utilisé pour réduire la néphrotoxicité des anti-calcineurines (ACN), limiter les infections virales et réduire la survenue et la récurrence des cancers. L'utilisation de l'EVR sans ACN a été associée à une incidence élevée d'anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon (DSA). L'objectif de notre étude rétrospective était de comparer l'incidence des DSA *de novo* chez des transplantés rénaux recevant de l'évérolimus associé à de faibles doses d'ACN à un groupe de transplantés rénaux ayant reçu de l'évérolimus et de l'acide mycophénolique sans ACN. Les patients ayant été convertis à l'EVR entre Janvier 2004 à Janvier 2018 et qui ont reçu l'EVR pendant au moins 1 an ont été inclus dans l'étude. Nous avons inclus 122 patients dans le groupe EVR + ACN et 79 patients dans le groupe EVR + MPA. La durée médiane de suivi était de  $31,4 \pm 26,6$  mois dans le groupe EVR + ACN et de  $60,5 \pm 40,1$  mois dans le groupe EVR + MPA ( $p < 0,0001$ ). Quatre patients (3,3%) du groupe EVR + ACN ont présenté des DSA *de novo* ainsi que 7 patients (8,8%) du groupe EVR + MPA ( $p = 0,11$ ). Après exclusion des patients à fort risque immunologique, cette incidence était de 3,6% dans le groupe EVR + ACN et de 9,7% dans le groupe EVR + MPA ( $p = 0,18$ ). Après exclusion des patients ayant des DSA lors de la conversion l'incidence des DSA *de novo* est de 2,8% dans le groupe EVR + ACN et 9,7% dans le groupe EVR + MPA ( $p = 0,09$ ). Enfin au sein du groupe EVR et ACN 1 seul patient sur 102 (soit 1%) sous EVR + tacrolimus présente un DSA *de novo* contre 3 patients sur 20 (15%) du groupe EVR + ciclosporine ( $p = 0,01$ ). Six rejets sont survenus dans le groupe EVR + ACN (4,9%) contre 5 rejets (6,3%) dans l'autre groupe. L'association évérolimus et anti-calcineurine est associée à un taux de DSA *de novo* et de rejet numériquement plus bas que l'association EVR-MPA chez les transplantés rénaux. La différence n'était statistiquement significative probablement du fait du faible effectif.

## INTRODUCTION

Les patients traités par transplantation rénale ont un risque de morbi-mortalité diminué par rapport aux patients encore en dialyse et leur qualité de vie est également considérablement améliorée (1) (2). C'est devenu le traitement de référence de l'insuffisance rénale terminale lorsqu'il est possible.

La stratégie thérapeutique en transplantation a été révolutionnée avec la découverte de la ciclosporine (appartenant à la famille des anti-calcineurines (ACN)) puis par celle du tacrolimus (le deuxième ACN connu à ce jour) qui ont permis d'améliorer considérablement la durée de vie des greffons rénaux. Cette classe thérapeutique fait partie du traitement immunosuppresseur pour 94% des patients transplantés (3). Actuellement le traitement immunosuppresseur chez le patient transplanté rénal repose essentiellement sur trois classes thérapeutiques : les corticoïdes, les anti-métaboliques (MPA) et les anti-calcineurines (ACN) dont principalement le tacrolimus. Cette trithérapie a pour objectif la tolérance clinique et immunologique du greffon et donc la réduction du risque de rejet aigu et chronique. Il existe plusieurs types de rejets classés selon leur mécanisme : rejet cellulaire, rejet humoral ou rejet médié par anticorps, rejet mixte ; le diagnostic repose sur des critères histologiques selon la classification de Banff.

L'apparition d'anticorps anti-HLA dirigé contre le donneur (ou DSA pour donor specific antibody en anglais) réduit significativement la survie du greffon. Les DSA sont les médiateurs du rejet humoral. Ils peuvent entraîner une dysfonction aiguë du greffon par activation du complément marquée par le dépôt de C4d au niveau de l'endothélium rénal. Ils sont également responsables de lésions chroniques : glomérulopathie, artériosclérose, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (4).

## Inconvénients des ACN

Bien que les ACN améliorent la survie des greffons rénaux, ils sont néphrotoxiques et augmentent les risques infectieux et néoplasiques, ce qui conduit les cliniciens à utiliser des stratégies d'épargne en ACN.

Les ACN peuvent être responsables d'une fibrose intra-rénale. En effet ils entraînent une hyperactivation de TGF- $\beta$  (transforming growth factor beta) responsable d'une augmentation de la matrice extra-cellulaire, d'une transformation de l'épithélium en mésangiome. Ces modifications entraînent une fibrose de l'interstitium caractéristiquement en bandes à l'aspect macroscopique, une ischémie tubulo-interstitielle et une atrophie des cellules tubulaires (5). Cette fibrose s'aggrave progressivement, peut devenir significative et avoir un retentissement sur la fonction rénale avec une dégradation de la créatinémie voire une insuffisance rénale sévère et une dysfonction chronique du greffon.

La stratégie thérapeutique actuelle vise donc à réduire les doses d'ACN voire à suspendre le traitement lorsque cette toxicité est mise en évidence sur une biopsie rénale et responsable d'une dégradation de la fonction rénale. Ainsi d'autres alternatives sont privilégiées comme le traitement par inhibiteur du mTOR (mammalian target of rapamycin ; mTORi) ou le bélatacept.

## Mécanisme d'action des mTORi

La famille des mTORi est une alternative possible aux ACN.

Le premier élément de cette famille découvert est la rapamycine, macrolide aux propriétés antifongiques et antibiotiques, qui fut isolée à partir du champignon *Streptomyces hygroscopicus* dans les années 1970. L'étude de cette molécule a permis de mieux comprendre les transmetteurs cellulaires et notamment de découvrir la voie des mTOR. Le mTOR est une

protéine de type sérine thréonine kinase de 280 kDa, c'est une kinase cytoplasmique impliquée dans différents mécanismes de croissance et de survie cellulaires.

Les inhibiteurs de mTOR empêchent le passage de la phase G1 à S du cycle cellulaire et facilitent le phénomène d'apoptose via une interaction avec des molécules clé du contrôle du cycle cellulaire (4EBP1) et de l'apoptose.

L'évérolimus en particulier vient se fixer à la protéine FKBP12, ce complexe vient inactiver le mTORC1 (complexe formé de 6 protéines dont mTOR jouant un rôle dans la transduction du signal intracellulaire induit par les facteurs de croissances et les nutriments) (6).

L'EVR est donc un inhibiteur de la croissance et de la prolifération cellulaire. Il est utilisé dans différents domaines comme la cancérologie (AMM pour le cancer du rein où il agit grâce à un effet anti-VEGF), mais également en cardiologie avec l'utilisation de stents imprégnés en EVR limitant la reformation des plaques d'athérome et donc diminuant le risque de resténose intra-stent.

Cependant la principale indication de l'EVR est en tant qu'immunosuppresseur en transplantation d'organe solide. Dans ce cadre-là, il agit en inhibant le signal de transduction transmis par l'interleukine 2.

En transplantation rénale, l'EVR a initialement été utilisé pour remplacer les anti-calcineurines et ainsi limiter la fibrose intra-rénale liée à ces molécules. L'EVR est également privilégié aux ACN dans certains contextes comme les néoplasies ou l'antécédent de néoplasie (cancer solide et hémopathie maligne). L'EVR a notamment démontré sa capacité à réduire le risque de récurrence de cancer cutané (cancer le plus fréquent chez le patient transplanté) (7). L'EVR est également souvent utilisé dans le contexte d'infection virale nécessitant une baisse de l'immunosuppression comme les maladies à CMV (ou réplication à CMV persistante) ou les

néphropathies à BK virus. L'EVR interfère avec la réplication virale via la voie Akt-mTOR-eIF4 et diminue ainsi l'incidence des infections à CMV (6).

### Efficacité et tolérance de l'évérolimus

Les études portant sur le remplacement des ACN par l'EVR tendent à démontrer une amélioration du DFG sous EVR, en revanche il est observé plus de rejet et d'apparition de DSA dans ce groupe ainsi que de nombreux effets indésirables.

L'étude ELEVATE (8) porte sur l'utilisation de novo à l'EVR. Il s'agit d'une étude multicentrique réalisée sur 700 nouveaux transplantés rénaux comparant le DFG (calculé selon MDRD), les critères secondaires étant le rejet documenté par biopsie rénale selon la classification de Banff, la perte du greffon et le décès du patient. L'utilisation de l'EVR était réalisée à la greffe, le groupe contrôle traité par ACN (tacrolimus ou ciclosporine). Concernant le DFG la différence est en faveur de l'EVR de + 1,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup> mais non significative ( $p=0,116$ ) à 12 mois de l'introduction. Au terme de l'étude 17 rejets ont été observés dans le groupe EVR et 7 rejets dans le groupe ACN ( $p=0,187$ ).

L'étude CENTRAL (9) a suivi pendant 36 mois les patients greffés rénaux bénéficiant d'un traitement de novo par EVR (102 patients) ; le groupe contrôle de 100 patients étant traité par CsA. L'amélioration du DFG à 36 mois est de + 2,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup> dans le groupe EVR mais non significatif ; un rejet aigu est survenu dans 13% des cas dans le groupe EVR contre 11 % dans le groupe CsA ( $p= 0,72$ ).

Les études portant sur la conversion précoce à l'EVR (dans les 6 premiers mois post-greffe) retrouvent globalement les mêmes résultats.

L'étude ZEUS (10) (11) a suivi l'évolution de la fonction rénale et le taux de rejet chez 155 patients convertis à l'EVR à 4,5 mois de la greffe (patients traités par EVR + MPA + corticoïdes) comparé aux 145 patients du groupe contrôle sous ciclosporine + MPA + corticoïdes. A douze mois de la conversion les patients sous EVR ont augmenté leur DFG (évalué par MDRD) de + 13,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> par rapport au groupe contrôle. Le suivi à 5 ans pour 123 patients du groupe EVR et 109 patients du groupe CsA démontre la persistance de l'amélioration du DFG de + 5,3 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pour le groupe EVR par rapport au CsA. Cependant le nombre de rejet documenté par biopsie rénal est augmenté pour les patients sous EVR avec respectivement à un et cinq ans : 15 et 21 rejets sous EVR contre 5 et 11 rejets sous ciclosporine, cette différence est significative à 1 an ( $p=0,036$ ).

L'étude MECANO (12) a randomisé à 6 mois de la greffe les patients transplantés rénaux en 3 groupes : CTC (corticoïde) + CsA (89 patients), CTC + EVR (96 patients) et CTC + MPA (39 patients). Le groupe sous CTC et MPA a été interrompu prématurément compte tenu du nombre important de rejet aigu (13 rejets). A 24 mois de suivi la fonction rénale est sensiblement égale dans les 2 groupes, il n'y a pas non plus de différence quand au nombre de rejet. En revanche les effets indésirables graves sont plus souvent survenus sous EVR avec 44 patients ayant présentés un évènements grave contre 19 patients sous CsA ( $p<0,01$ ).

L'étude prospective CERTITEM (13) porte sur 194 patients randomisés à 3 mois de la greffe pour recevoir soit l'EVR soit un ACN associé à un traitement par MPA et corticoïdes. Ici également la durée de suivi est de 12 mois ; dans le groupe EVR 24 rejets sont survenus contre

5 dans le groupe ACN ( $p < 0,001$ ). Concernant la fonction rénale le DFG moyen à 12 mois est de 60,1 ml/min/1,73m<sup>2</sup> dans le groupe EVR et 53,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> sous ACN ( $p = 0,037$ ). La survenue d'effets secondaires est responsable de l'arrêt de l'EVR chez 16 patients contre 4 patients du groupe ACN ( $p = 0,004$ ).

Enfin Bouamar et al. (14) a publié récemment un essai randomisé ACN vs. EVR convertis à 3 mois de la greffe portant sur 30 patients dans chaque groupe ; la particularité de cette étude est le retrait des corticoïdes un mois après la randomisation. A 9 mois de suivi seul 40% des patients étaient encore sous EVR, 9 patients sont sortis à cause d'un rejet aigu et 8 patients à cause des effets secondaires de la molécule ; en conséquent l'étude a été arrêtée prématurément.

Ces résultats sont confirmés par deux méta-analyses publiées par Kumar et al. (15) et Liu et al. (16) qui retrouvent une amélioration du DFG 12 mois après la conversion + 5,24 ( $p = 0,0008$ ) et + 5,36 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p = 0,005$ ), respectivement, et une amélioration du DFG à 5 ans + 6,5 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p = 0,002$ ). Dans l'étude de Kumar et al., le taux de rejet est augmenté avec un odd ratio à 2,11 ( $p = 0,0002$ ). Dans l'étude de Lui et al., le risque de rejet est augmenté à 1 an (OR 1,82 ( $p = 0,02$ )) et à 5 ans (OR 1,85 ( $p = 0,07$ )) mais la différence est non significative.

#### Incidence des DSA *de novo* sous évérolimus

Sous évérolimus le taux d'apparition des DSA semble augmenté. Dans l'étude de Fijter et al. (8) l'incidence d'apparition de DSA *de novo* à 24 mois de l'introduction de l'évérolimus est de 8,9% et 6,2% respectivement pour les DSA classe I et II contre 3,0% et 6,3% dans le groupe

ACN ; dans les 2 groupes 54 à 69% des patients étaient porteurs d'anticorps anti-HLA avant la conversion.

L'étude de Liefeldt et al. (17) porte sur 127 patients transplantés rénaux sous évérolimus ou ciclosporine, l'incidence d'apparition des DSA de novo est de 10,8% (7 patients sur 65) sous ciclosporine avec une médiane de suivi de 1273 jours et dans le groupe évérolimus de 23% (14 patients sur 61) avec une médiane de suivi de 1173. Chez ces patients ayant un DSA de novo 8 patients du groupe EVR ont présenté un rejet contre seulement 2 patients du groupe ciclosporine. Dans l'étude de Croze et al. (18) sur 270 patients transplantés rénaux dont 56 ont été convertis à l'EVR en remplacement des ACN 11 patients du groupe EVR ont développé un DSA de novo contre 17 patients sur 214 du groupe ACN. Une étude réalisée à Toulouse, Kamar et al. (19), portant sur 61 patients convertis à l'EVR ne met pas en évidence de différence significative sur l'apparition de DSA de novo même si l'incidence est plus importante sous EVR (9,8% des patients contre 5% des patients du groupe contrôle).

Enfin dans l'étude CERTITEM, le taux d'apparition de DSA est de 27,2% sous EVR et 4,9% sous ACN ( $p=0,001$ ) à un an de la greffe.

### Nouvelle stratégie thérapeutique

La nouvelle stratégie thérapeutique porte sur l'association des mTORi et des anti-calcineurines à faible dose. Cette association permet à la fois de minimiser la fibrose rénale liée aux anti-calcineurines et ainsi augmenter la survie des greffons mais également de limiter le risque de rejet et d'apparition de DSA *de novo*. Les différentes études publiées sur cette association vont dans le même sens.

L'étude menée par Tedesco et al. (20) est une étude prospective ayant randomisé les nouveaux patients transplantés rénaux en post-greffe immédiat en 3 groupes : ACN + MPA (277 patients), ACN + EVR 1,5mg (277 patients) ou ACN + EVR 3mg (279 patients). A douze mois de la greffe la survenue d'un rejet est respectivement pour les groupe MPA, EVR 1,5 mg et EVR 3mg de 17,0 %, 16,2% et 13,3% ( $p=0,03$ ). Il n'y avait pas de différence significative concernant l'évolution de la fonction rénale avec un DFG (calculé selon MDRD) moyen de 56,3, 55,0 et 50,8 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pour respectivement les groupes EVR 1,5mg, EVR 3mg et MPA ( $p=0,48$  pour EVR 3mg et MPA et  $p=0,057$  pour MPA vs. EVR 1,5mg).

Une étude réalisée par Mithani *et al.* (21) porte sur 66 patients sous évérolimus associé au tacrolimus faible dose et 132 patients sous tacrolimus et mycophenolate chez des patients transplantés rénaux ou bénéficiant d'une double greffe rein-pancréas. Le suivi dans cette étude est de 12 mois, à terme il n'est pas mis en évidence de différence significative entre les 2 groupes concernant l'évolution de la fonction rénale, l'apparition de DSA de novo qui est de 30,3% dans le groupe EVR et ACN et 28% dans le groupe ACN et MPA. Enfin à propos des rejets aigus 7 ont été observé dans le groupe EVR et ACN (soit 14,3%) et 17 dans le groupe ACN et MPA (soit 18,3%) après 2 ans de suivi, là encore la différence est non significative.

Les résultats de l'étude TRANSFORM (22) confirment ces données à plus large échelle. 1022 patients dans le groupe EVR + ACN et 1015 patients dans le groupe EVR + MPA ont été randomisé à la greffe avec un traitement par EVR de novo. A douze mois de suivi un rejet est survenu chez 100 patients du groupe EVR (soit 11,5%) et 83 patients du groupe MPA (8,8%), la différence est non significative ( $p=0,176$ ). Concernant l'apparition des DSA *de novo* dans le groupe EVR 19 (10,2%) DSA sont apparus sur 187 patients et 25 (13,6%) sur 184 patients du groupe MPA sans différence significative. p

Pour finir l'étude ATHENA est une étude multicentrique portant sur l'utilisation de novo à l'EVR, la randomisation établit 3 groupes : EVR + Tacrolimus, EVR + CsA et Tacrolimus + MPA avec un suivi de 12 mois. Le DFG à un an était identique dans les 3 groupes. L'échec de traitement défini par l'apparition d'un rejet, la perte du greffon ou le décès est survenu plus fréquemment dans le groupe EVR + CsA (24,6%) que dans le groupe MPA + Tac (9,8%  $p<0,001$ ) et le groupe EVR + Tac (13,0%,  $p=0,260$ ). Dans le groupe Tac + MPA 10 rejets (4,9%) sont survenus et 15 rejets (7,2%) dans le groupe EVR + Tac (différence non significative  $p=0,291$ ) ; 38 rejets (19,1%) ont été diagnostiqué sous CsA + EVR (différence significative avec le groupe Tac + MPA  $p<0,001$ ).

## OBJECTIF

L'objectif de notre étude est de comparer l'incidence d'apparition des DSA *de novo* chez des transplantés rénaux recevant de l'évérolimus et faible dose d'ACN à un groupe de transplantés rénaux ayant reçu de l'évérolimus et de l'acide mycophénolique sans ACN.

## PATIENTS ET METHODES

Dans cette étude rétrospective menée dans les CHU de Toulouse et Bordeaux entre Janvier 2004 et Janvier 2018 nous avons identifié les patients qui ont été convertis du MPA à l'EVR et qui ont reçu l'association ACN et EVR (n=193). Afin d'obtenir un délai suffisant de suivi permettant d'évaluer l'incidence de DSA, nous avons exclu tous les patients ayant eu un suivi sous cette association inférieure à 1 an (71 patients). Ainsi, les résultats de 122 patients ont été analysés (groupe 1).

Pour les 71 patients qui ont été exclus, les causes d'arrêt de l'EVR étaient la survenue d'effets indésirables (chez 50 patients), 6 patients ont été perdus de vue, 9 patients ont perdu leur greffon d'un rejet chronique qui pré-existait à l'introduction de l'EVR, et 5 patients sont décédés durant la première année de suivi avec un greffon fonctionnel. Un seul patient a présenté un rejet cellulaire à 3 mois de la conversion nécessitant l'arrêt de l'EVR, il n'y a pas eu de rejet médié par les anticorps ni d'apparition de DSA de novo chez les patients exclus de l'étude.

Nous avons comparé les résultats de ces patients avec un groupe de patients historiques ayant été traité par EVR et MPA sans ACN et ayant également eu un suivi d'au moins un mois sous cette combinaison (n= 79) (groupe 2). Auparavant, ont été exclus 28 patients ayant un suivi inférieur à 1 an : 25 avaient eu un arrêt de l'EVR pour effets secondaires et 3 pour rejet.

Les causes de conversion à l'EVR pour le groupe 1 sont : la réplication virale du BK virus pour 42 patients (34,4%), des antécédents néoplasiques 36 patients (29,5%), une réplication virale à CMV pour 11 patients (9,0%), des diarrhées sous MPA pour 8 patients (6,6%), 7 patients (5,7%) pour protocole, 6 patients (4,9%) pour néphrotoxicité des ACN, 5 patients (4,1%) pour neutropénie, enfin 7 patients (5,7%) ont été convertis pour d'autres causes.

Pour le groupe 2 les causes de conversion à l'EVR sont les suivantes : 38 patients pour protocole (48,1%), 16 patients pour des causes néoplasiques (20,3%), 11 patients (13,9%) pour des lésions histologiques à la biopsie du greffon de type fibrose interstitielle et atrophie tubulaire sévère (FI/AT), 7 patients (8,8%) pour néphrotoxicité des ACN, un patient (1,3%) pour diarrhée sous MPA et 6 patients (7,6%) pour une autre cause.

La durée médiane de suivi est de  $31,4 \pm 26,6$  mois dans le groupe EVR + ACN et de  $60,5 \pm 40,1$  mois dans le groupe EVR + MPA,  $p < 0,0001$ . Dans les 2 groupes, les données ont été recueillies jusqu'au dernier suivi sous EVR.

Nous avons comparé entre les 2 groupes, la survie des patients, la survie du greffon censurée par le décès, le taux et type de rejet, l'incidence de DSA de novo, la fonction et l'histologie rénale, ainsi que la tolérance du traitement.

Le diagnostic de rejet est défini sur une histologie rénale selon la classification de Banff (23). Les biopsies rénales étaient faites selon l'appréciation du médecin lors d'une suspicion de rejet, de biopsie protocolaire ou en cas d'apparition de DSA. La fonction rénale est évaluée par la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la méthode CKD-EPI (Chronic Kidney Disease- Epidemiology Collaboration) répétée à la conversion à 6, 12, 18 et 24 mois post conversion et au dernier suivi.

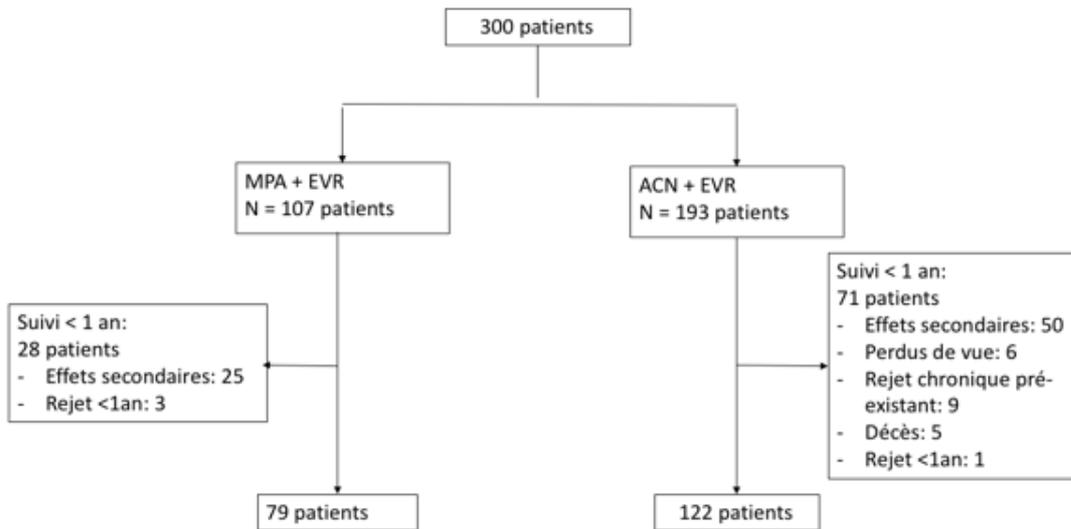


Figure 1 : Flow chart, MPA : Acide mycophenolique, EVR : Evérolimus, ACN : Anti-calcineurine

### Méthode de mesure des DSA et critères diagnostiques

Nous avons analysé l'apparition de DSA *de novo* de classe I ou II après introduction d'EVR. Cette recherche a été réalisée à 12 et 24 mois de la conversion et au dernier suivi du patient. Des analyses supplémentaires ont été réalisées en cas de suspicion de rejet. L'analyse au laboratoire se fait par la technique Luminex (LABScreen Mixed Luminex One Lambda, Canoga Park, CA, USA). Le seuil de MFI (mean fluorescence intensity) est considéré comme positif à partir de 500.

### Analyse statistique

Les valeurs analysées sont exprimées en moyenne et en médiane avec les écarts types standard. Les valeurs ont été comparées par le  $\chi^2$  test ou par le Test de Fisher. Les variables quantitatives ont été comparées par le test de Friedman pour valeurs répétées, ou par le

test t de Student. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme statistiquement significative.

## RESULTATS

### Comparaison des tous les patients ayant reçu ACN + EVR à ceux traités par EVR et MPA

Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 1. Les 2 groupes ne sont pas homogènes, notamment concernant les facteurs immunologiques. En effet, les patients du groupe ACN + EVR sont à fort risque immunologique : 39 patients avaient un traitement immunosuppresseur en pré-greffe contre seulement 7 patients du groupe EVR + MPA ( $p=0,0001$ ), des anticorps anti-HLA en pré-greffe étaient détectés chez 45 patients du groupe 1 contre 12 patients du groupe 2 ( $p=0,001$ ), 17 patients ont bénéficié d'une double greffe dans le groupe 1 contre 1 seul patient dans le groupe 2 ( $p=0,002$ ), une induction par anticorps polyclonaux a été réalisée chez 52 patients du groupe 1 contre 20 patients du groupe 2 ( $p=0,02$ ). Enfin, une préparation à la greffe par rituximab, immunoglobuline intraveineuse et aphérèse a été réalisée chez 27 patients du groupe 1 contre aucun patient du groupe 2 ( $p<0,0001$ ).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients

	Groupe EVR + ACN N = 122	Groupe EVR + MPA N = 79	<i>p</i>
Sexe (homme) (N,%)	74 (60,7%)	57 (72,2%)	0,098
Age médian (années)	59,5 ± 12,9	62,5 ± 12,5	0,11
<b>Néphropathie initiale (N,%)</b>			0,02
Glomérulopathie	42 (34,4%)	27 (34,2%)	
Néphropathie tubulo-interstitielle	17 (13,9%)	9 (11,4%)	
Diabète et/ou néphroangiosclérose	32 (26,2%)	12 (15,2%)	
Maladie génétique	19 (15,6%)	17 (21,5%)	
Autres	12 (9,8%)	14 (17,7%)	
<b>Caractéristiques de la greffe</b>			
Rang de la greffe	1,27 ± 0,58	1,08 ± 0,27	0,005
Origine du don (N,%)			
Donneur décédé	91 (74,6%)	74 (93,7%)	0,0002
Présence double greffe (N,%)	17 (13,9%)	1	0,002
Pancréas	10	0	
Foie	4	0	
Cœur	1	1	
Poumon	2	0	
<b>Statut immunologique</b>			
Anticorps Anti-HLA lors de la greffe (N,%)	45 (36,9%)	7 (9,7%)	0,001
DSA lors de la greffe (N,%)	16 (13,1%)	1 (1,3%)	0,003
Greffe HLA incompatible (N,%)	5 (4,1%)	0	
Mismatch A	1,2 ± 0,7	1,2 ± 0,7	0,9
Mismatch B	1,4 ± 0,7	1,4 ± 0,7	0,9
Mismatch DR	1,0 ± 0,8	1,1 ± 0,8	0,4
Mismatch DQ	0,9 ± 0,7	1,0 ± 0,7	0,6
<b>Traitement immunosuppresseur</b>			
Traitement immunosuppresseur avant greffe (N,%)	39 (31,9%)	7 (9,7%)	0,0001
<b>Traitement d'induction (N,%)</b>			
IL2R	54 (44,3%)	44 (55,7%)	0,02
ATG	52 (42,6%)	20 (25,3%)	0,02
Aucun	5 (4,1%)	6 (7,6%)	0,34
Rituximab à la greffe	27 (22,1%)	0	<0,0001
Ig IV à la greffe	27 (22,1%)	0	<0,0001
Aphérèse à la greffe	26 (21,3%)	0	<0,0001
<b>Thérapie associée aux ACN avant la conversion</b>			
Dose moyenne de MPA (mg)	1039 ± 257	1187 ± 419	0,003
Dose moyenne de corticoïdes (mg)	4,9 ± 0,5	5,6 ± 3,1	0,02

Délai transplantation conversion (mois)	46,7 ± 65	66,4 ± 66,5	0,04
Délai conversion dernier suivi (mois)	31,4 ± 26,6	60,5 ± 40,1	<0,0001
Arrêt de l'EVR (N,%)	31 (25,4%)	26 (32,9%)	0,26
Délai entre conversion et l'arrêt de l'EVR (mois)	33,5 ± 30,9	60,3 ± 45,5	0,01
DFG à la conversion (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	53 ± 17	49 ± 18	0,11

DSA : donor specific antibody, IL2R : anticorps inhibiteur du récepteur de l'interleukine 2, ATG : anti-thymoglobuline, Ig IV : immunoglobuline intra-veineuse, ACN : anti-calcineurine, MPA : Acide mycophénolique,

### Incidence et type de DSA *de novo*

Des DSA *de novo* ont été détectés chez 4 patients (3,3%) dans le groupe ACN + EVR et 7 (8,8%) dans le groupe EVR + MPA. La différence est non significative ( $p=0,11$ ). Les types et délais d'apparition des DSA sont présentés dans le tableau 2.

Dans le groupe 1, un des 4 patients a présenté un rejet humoral et a été traité par arrêt de la CsA et de l'EVR qui furent remplacés par l'association Tacrolimus - Mycophénolate Mofétil. Aucune perte de greffon n'a été déplorée. Dans le groupe 2, 5 patients ont présenté un rejet humoral, 3 patients ont été traité par arrêt de l'EVR remplacé par le tacrolimus et 2 patients ont bénéficié d'un traitement par Rituximab et échanges plasmatiques, une perte de greffon a été observée.

Tableau 2 : Caractéristiques des DSA *de novo*

		Type de DSA	MFI	Délai conversion- apparition DSA	Rejet associé	Perte du greffon	Arrêt EVR
Groupe 1	Patient 1	I	700	72	non	non	non
	Patient 2	I	800	12	non	non	non
	Patient 3	II	800	24	non	non	non
	Patient 4	I	10 000	120	oui	non	oui
Groupe 2	Patient 1	II	1700	12	oui	non	oui
		I	600	45	oui	non	oui
	Patient 2	II	720	30	oui	non	oui
	Patient 3	II	5 000	12	oui	non	oui
	Patient 4	II	9 000	12	oui	non	oui
	Patient 5	II	10 000	12	oui	oui	oui
	Patient 6	I	7500	12	non	non	non
		II	10 700	12	non	non	non
	Patient 7	I	4 000	67	non	non	non
		I	14 000	67	non	non	non
		II	3 000	67	non	non	non
II		13 000	67	non	non	non	
II		14 000	67	non	non	non	

Incidence des DSA après exclusion des patients ayant été greffés avec des DSA.

Pour comparer 2 groupes homogènes, nous avons exclus les 46 patients ayant bénéficié d'une désensibilisation en pré-greffe et qui étaient à haut risque immunologiques. Trois patients sur les 83 (3,6%) du groupe 1 et 7 des 72 patients (9,7%) du groupe 2 ont présenté des DSA *de novo*. La différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0,18$ ).

Incidence des DSA après exclusion des patients ayant des DSA lors de la conversion.

Nous avons exclu les patients présentant un DSA lors de la conversion. Parmi les 178 patients restants, des DSA *de novo* sont apparus chez 3 patients sur 106 (2,8%) dans le groupe 1 et 7 patients sur 72 (9,7%) dans le groupe 2. La différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0,09$ ).

### Incidence des DSA dans le groupe ACN et EVR en fonction du type d'ACN

Nous avons comparé l'incidence de DSA *de novo* au sein du groupe ACN + EVR en fonction du traitement par tacrolimus ou par ciclosporine (CsA). Un DSA *de novo* est apparu chez 1 patient sur 102 (1%) du groupe EVR + tacrolimus contre 3 sur 20 patients (15%) du groupe EVR et ciclosporine,  $p=0,01$ . La comparaison des 2 populations est globalement homogène sur le risque immunologique.

### Incidence des rejets sous ACN et EVR vs. EVR et MPA

Nous avons observé 6 rejets dans le groupe 1 soit 4,9 % et 5 rejets soit 6,3% dans le groupe 2 sans différence significative ( $p=0,54$ ).

Dans le groupe 1, il s'agissait d'un rejet cellulaire survenu à 3 mois de la conversion et traité par des bolus de corticoïde, de 4 rejets humoraux dont 1 seul était médié par un DSA *de novo* et un rejet mixte (DSA classe I formé avant la conversion). Deux des 4 rejets humoraux sont survenus chez des patients ayant soit un DSA préexistant à l'introduction de l'EVR soit une apparition de DSA *de novo* de classe I, ils ont eu lieu respectivement à 4 et 46 mois après la conversion. Ils ont été traités par des échanges plasmatiques et rituximab pour le premier patient et arrêt de l'EVR pour le second patient. Les 2 autres rejets humoraux sont survenus à 7 et 23 mois après conversion, il n'y avait pas de DSA associé et le marquage C4d était négatif. L'un a été traité par des échanges plasmatiques et du rituximab et l'autre n'a pas reçu de traitement. Un rejet mixte survenu à 28 mois de la conversion chez une patiente avec double greffe foie-rein a été traité par arrêt de l'EVR remplacé par du tacrolimus.

Dans le deuxième groupe 5 rejets humoraux sont survenus : 3 rejets secondaires à l'apparition de DSA *de novo* sous EVR survenus à 12, 30 et 47 mois de la conversion ont été traité par conversion de l'EVR au tacrolimus. Les deux autres rejets humoraux (survenus à 12 mois de la

conversion) sont associés à l'apparition de DSA de classe II *de novo* sous EVR et ont été traité par Rituximab et échanges plasmatiques, un patient a perdu son greffon.

Tableau 3 : Caractéristiques des rejets

	Groupe ACN + EVR	Groupe MPA + EVR	<i>p</i>
<b>Rejet avant conversion</b>	21 (17,2%)	6 (7,6%)	0,06
<b>Type de rejet avant conversion</b>			0,55
Cellulaire	7	3	
Humoral	3	0	
Borderline	4	2	
Rejet mixte	7	1	
<b>Rejet sous EVR</b>	6 (4,9%)	5 (6,3%)	0,54
<b>Type de rejet après conversion</b>			
Cellulaire	1	0	
Humoral	4	5	
Borderline	0	0	
Rejet mixte	1	0	

#### Décès et perte de greffon

Au cours du suivi cinq décès sont survenus dans le groupe 1 : quatre patients d'un cancer solide évolutif avec greffon fonctionnel (un cancer de l'endomètre, un adénocarcinome rénal, un cancer du sein, un cancer épidermoïde survenus respectivement à 21, 102, 99 et 12 mois de suivi post conversion). Un patient est décédé des suites d'un accident vasculaire cérébrale à 49 mois de la conversion.

Dans le groupe 2 six patients sont décédés : un patient d'une hémorragie digestive et un patient de choc septique. ; pour quatre patients la cause n'est pas connu.

Dans le groupe 1 nous avons observé 7 pertes de greffons : 2 par néphropathie à BK virus, une sur récidence de néphropathie diabétique à 135 mois de la conversion, 2 par rejet chronique

survenus à 12 et 16 mois après la conversion, deux à 12 et 24 mois suite respectivement à une microangiopathie thrombotique et à une ischémie du parenchyme rénal.

Dans le groupe 2 nous avons observé 4 pertes de greffon : deux secondaire à un rejet chronique survenu à 12 et 57 mois après la conversion, deux en contexte post-opératoire non lié à la greffe.

### Evolution de la fonction rénale

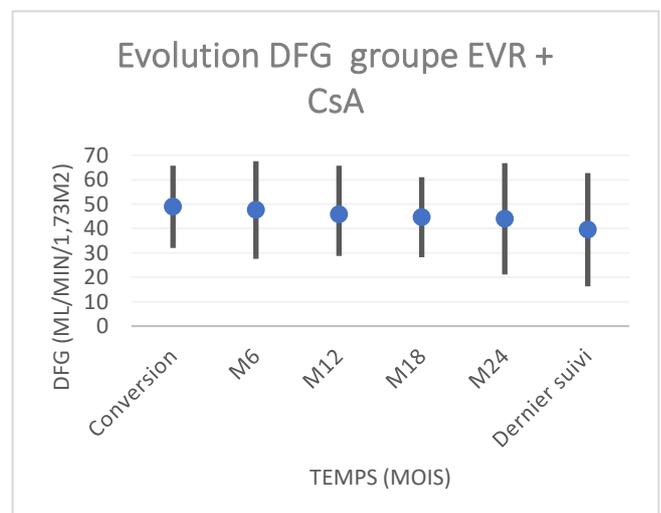
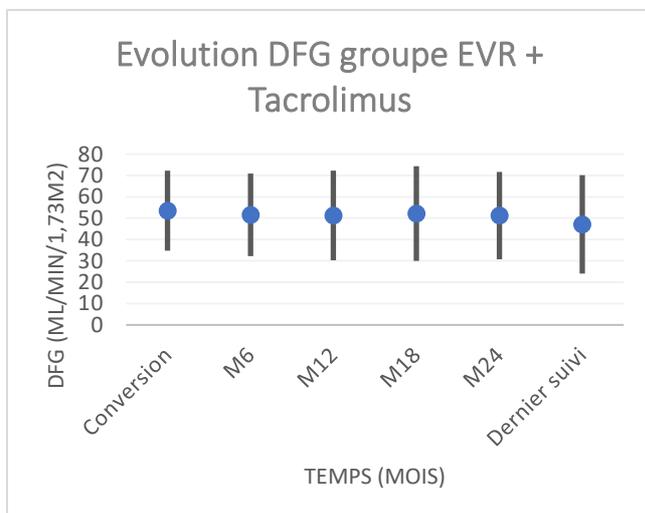
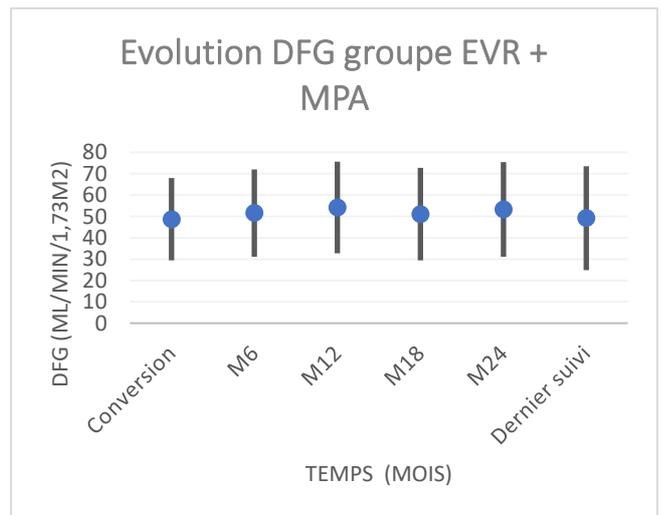
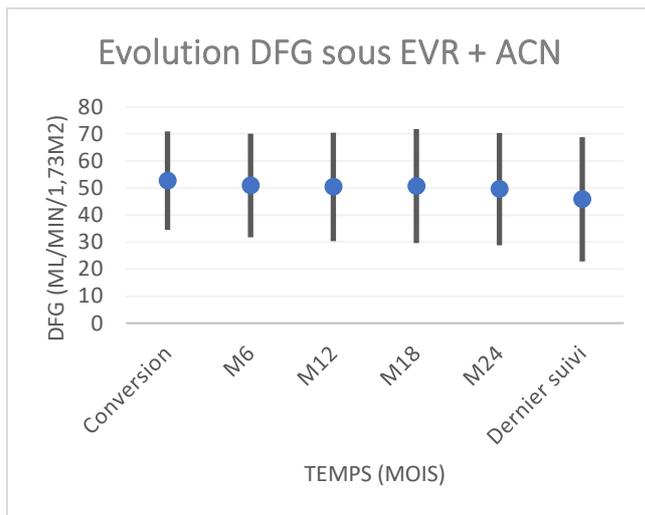
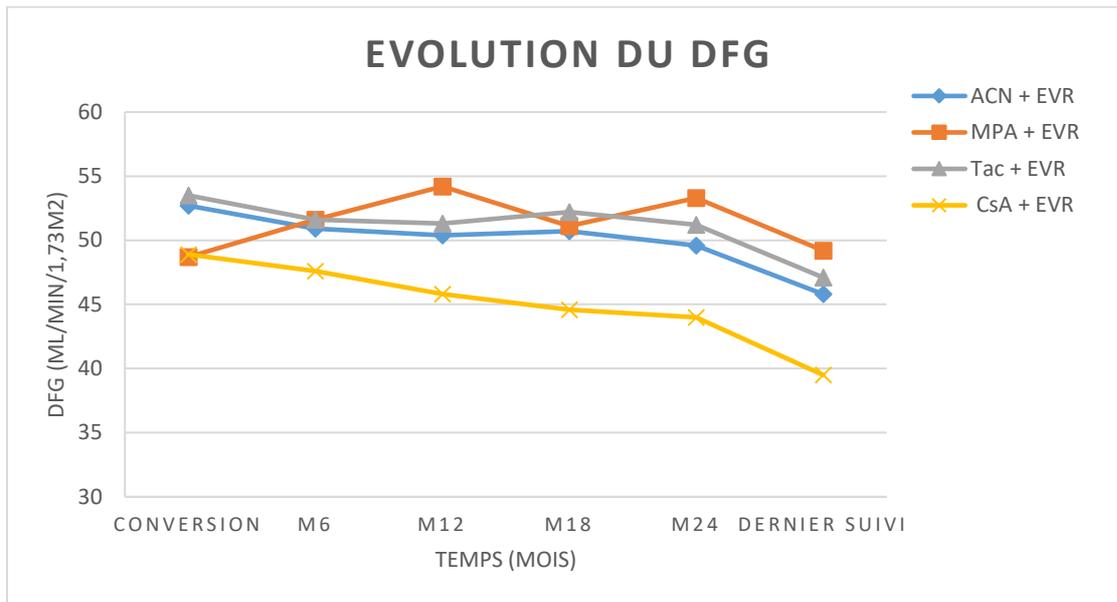
A la conversion le DFG était de  $52,7 \pm 17,2$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> pour le groupe 1 et  $48,7 \pm 18,0$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> pour le groupe 2 ( $p=0,11$ ).

Dans le groupe 1, le DFG s'est dégradé significativement au cours du suivi passant de  $52,7 \pm 17,2$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> à la conversion à  $45,8 \pm 22,0$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> au dernier suivi,  $p<0,0001$ .

Dans le groupe 2, il n'y a pas de dégradation de la fonction rénale observée, le DFG est de  $48,7 \pm 18,0$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> à la conversion et  $49,2 \pm 23,1$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> au dernier suivi ( $p<0,0001$ ). Au dernier suivi, le DFG ne différait pas significative entre les groupes 1 et 2,  $45,8 \pm 22,0$  et  $49,2 \pm 23,1$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p=0,30$ ), respectivement.

Au cours du suivi il n'y a pas non plus de différence significative entre les patients sous Tac et EVR et ceux sous CsA et EVR. Sous tacrolimus, le DFG décroît progressivement passant de  $53,5 \pm 17,5$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> à la conversion, à  $51,2 \pm 19,2$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> à 24 mois ( $p=0,0009$ ) et à  $47,1 \pm 21,8$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> au dernier suivi ( $p<0,0003$  par rapport à la conversion). Sous ciclosporine la baisse du DFG est plus importante avec à la conversion un DFG à  $48,9 \pm 15,8$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, à 24 mois  $44,0 \pm 21,7$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p=0,02$ ) et au dernier suivi  $39,5 \pm 22,2$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> ( $p=0,02$  toujours par rapport à la conversion).

Figure 2 : Evolution du DFG au cours du suivi

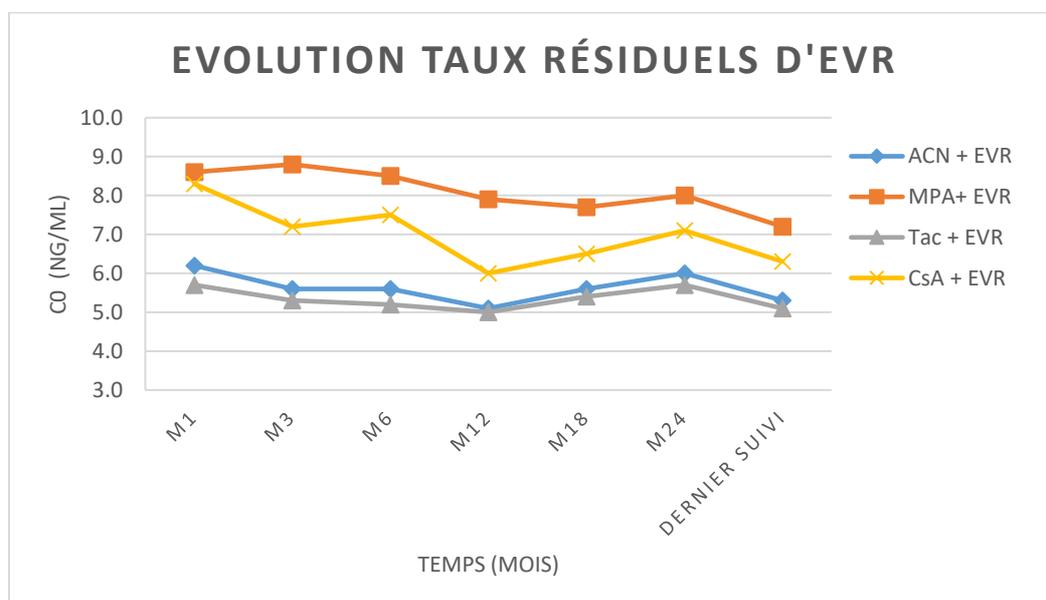


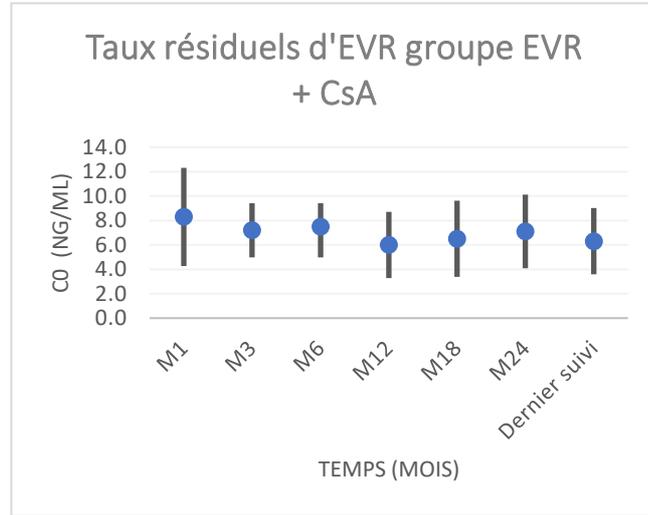
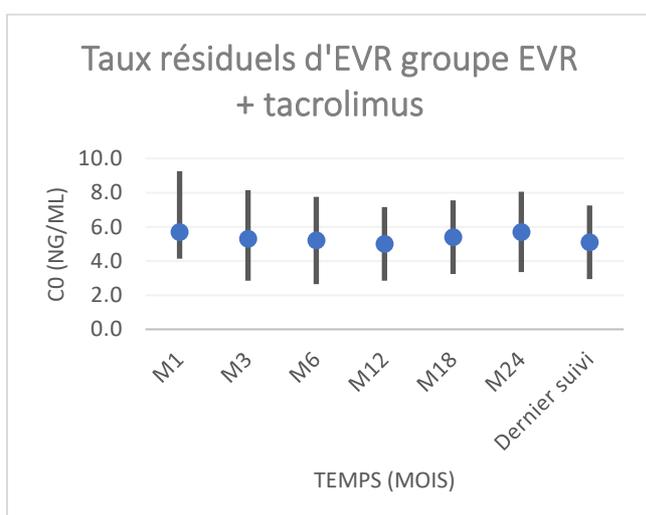
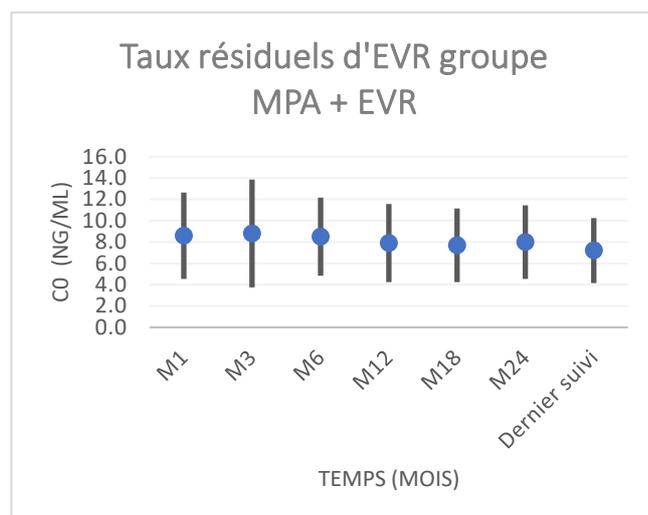
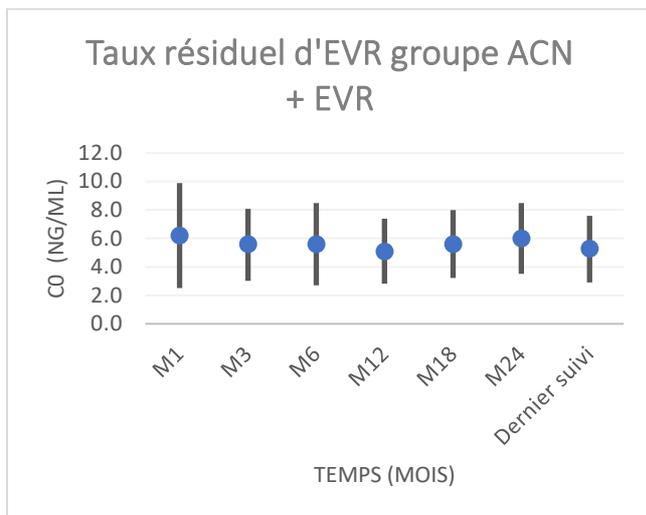
### Evolution des taux résiduels d'EVR

Le résiduel d'EVR était significativement plus élevé dans le groupe MPA + EVR que dans le groupe ACN + EVR. Pour les groupes 1 et 2, les taux d'EVR étaient, respectivement, à  $6,2 \pm 3,6$  et  $8,6 \pm 3,8$  ng/ml ( $p=0,001$ ) à M1, et à  $5,3 \pm 2,1$  et  $7,2 \pm 2,8$  ng/ml ( $p=0,0001$ ) au dernier suivi. Dans le groupe 1 le résiduel d'EVR ne varie pas de façon significative entre la conversion, M12 et le dernier suivi ( $p=0,93$ ). En revanche, dans le groupe 2 le taux résiduel d'EVR a baissé de façon significative de  $8,6 \pm 3,8$  ng/ml à M1 à  $7,2 \pm 2,8$  ng/ml au dernier suivi ( $p=0,015$ ).

La comparaison des groupes Tac + EVR et CsA + EVR révèle des taux résiduels d'EVR plus élevés dans le groupe ciclosporine. En effet à M3 le résiduel d'EVR est respectivement pour le groupe sous tacrolimus et ciclosporine de  $5,3 \pm 2,3$  ng/ml et  $7,2 \pm 2,0$  ng/ml ( $p=0,0016$ ). Il n'y a pas de variation significative du taux d'EVR au sein de chaque groupe entre le début de l'étude et le dernier suivi. Pour le groupe sous tacrolimus le dernier résiduel d'EVR est à  $5,1 \pm 2,0$  ng/ml (soit  $p=0,76$  avec la conversion) et le groupe sous ciclosporine  $6,3 \pm 2,5$  ng/ml ( $p=0,13$  avec la conversion).

Figure 3 : Evolution de la concentration de l'EVR au cours du suivi





### Evolution des taux résiduels d'ACN

Dans le groupe tacrolimus et EVR, les taux résiduels de tacrolimus ont significativement baissé de  $7,3 \pm 1,8$  ng/ml lors de l'introduction de l'EVR à  $4,9 \pm 1,4$  ng/ml à M12 et à  $5,5 \pm 2,2$  ng/ml au dernier suivi ( $p < 0,0001$ ).

Dans le groupe CsA et EVR, les taux résiduels de ciclosporine ont significativement baissé de  $115,2 \pm 23,3$  ng/ml à l'introduction de l'EVR, à  $78,2 \pm 35,4$  ng/ml à M12 et  $83,6 \pm 46,1$  ng/ml au dernier suivi ( $p=0,05$ ).

	Tacrolimus (ng/ml)	CsA T0 (ng/ml)
Conversion	$7,3 \pm 1,8$	$115,2 \pm 23,3$
M1	$5,9 \pm 1,6$	$96,7 \pm 61,3$
M3	$5,2 \pm 1,4$	$71,1 \pm 34,8$
M6	$5,1 \pm 1,5$	$76,9 \pm 25,3$
M12	$4,9 \pm 1,4$	$78,2 \pm 35,4$
M18	$4,6 \pm 1,5$	$63,3 \pm 28,7$
M24	$4,1 \pm 1,3$	$69,3 \pm 25,4$
Dernier suivi	$5,5 \pm 2,2$	$83,6 \pm 46,1$

## DISCUSSION

L'évérolimus est un immunosupresseur initialement utilisé en association avec les MPA et corticoïdes pour sursoir aux anti-calcineurines en cas de fibrose intra-rénale, de réplication virale pathogène ou dans un contexte néoplasique (6). L'EVR a démontré son efficacité sur l'amélioration de la fonction rénale et la survie du greffon (11). Cependant cette association est maintenant peu utilisée du fait d'un risque de rejet et d'une incidence des DSA *de novo* augmentés (13). La tolérance clinique et biologique de l'évérolimus à forte dose est également un frein à son utilisation (12).

La nouvelle stratégie thérapeutique repose sur l'association de l'évérolimus à de faibles doses d'anti-calcineurine (principalement le tacrolimus) (22). Cette stratégie vise à cumuler les avantages des deux immunosuppresseurs en protégeant du risque de rejet et d'apparition de DSA tout en conservant la fonction rénale et en ayant un rôle anti-viral et anti-néoplasique.

L'objectif de notre étude est de comparer l'incidence d'apparition des DSA *de novo* chez des transplantés rénaux recevant de l'évérolimus et une faible dose d'ACN à un groupe de transplantés rénaux ayant reçu de l'évérolimus et de l'acide mycophénolique sans ACN.

Notre étude rapporte une incidence des DSA *de novo* plus importante dans le groupe EVR et mycophenolate (8,9%) que dans le groupe EVR associé aux ACN (3,3%) avec une différence statistiquement non significative. Bien que le risque immunologique était plus élevé dans le groupe ACN et EVR, le taux de DSA *de novo* était plus bas dans ce groupe.

Après exclusion des patients à fort risque immunologique lors de la greffe, le taux de DSA *de novo* était de 3,6% dans le groupe EVR + ACN et de 9,7% dans le groupe EVR + MPA ( $p=0,18$ ). Après exclusion des patients présentant des DSA lors de la conversion, le taux de

DSA de novo dans le groupe EVR + ACN était de 2,8% contre 9,7% du groupe EVR + MPA,  $p=0,09$ ). Bien que les différences étaient numériquement en faveur de l'association EVR+ACN, elles n'étaient pas statistiquement significatives. Ceci est probablement due à un manque de puissance de l'étude et à un effectif insuffisant dans les 2 groupes.

La seule différence significative mise en évidence dans notre étude est l'association EVR + tacrolimus qui permet de réduire l'incidence des DSA *de novo* par rapport aux patients sous EVR + CsA ; taux de rejet de 1% sous tacrolimus vs. 15% sous CsA ( $p=0,01$ ).

Nos résultats du groupe EVR et ACN sont concordants avec ceux retrouvés dans l'étude de Ferreira et al. (24) qui a inclus 288 patients répartis en 3 groupes : EVR et ACN avec induction par ATG, EVR plus ACN avec induction IL2R et EVR associé au MMF avec induction IL2R. L'incidence de DSA *de novo* était de 5% dans chaque groupe de cette étude.

Mithani et al. (21) ont étudié l'incidence de DSA chez les patients convertis à l'EVR et ont retrouvé un taux de DSA *de novo* à 1 an de 28,8% dans le groupe évérolimus associé au tacrolimus contre 22% dans le groupe tacrolimus et mycophenolate. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Cependant l'incidence des DSA *de novo* est relativement élevée dans cette étude peut-être du fait de facteurs de risques immunologiques plus important comme le nombre de mismatch et l'immunisation pré-greffe. Les taux résiduels d'immunosuppresseur étaient sensiblement les mêmes que dans notre étude.

Nous avons un taux de rejet augmenté chez les patients sous EVR + MPA à 6,3 % contre 4,8% dans l'autre groupe mais là encore cette différence n'est statistiquement pas significative ( $p=0,54$ ). Les rejets humoraux avec apparition de DSA sont survenus plus précocement dans le

groupe EVR et MPA avec 3 rejets sur 5 apparus à 12 mois contrairement au groupe 1 où 3 rejets humoraux sur 5 sous survenus à plus de 24 mois de la conversion. L'apparition d'un rejet et de DSA *de novo* est responsable de l'arrêt de l'EVR chez 5 patients du groupe EVR + MPA contre un seul dans le groupe EVR + ACN. L'apparition de DSA *de novo* est plus souvent associée à un rejet humoral chez les patients traités par EVR et MPA (5 patients sur 7) que chez les patients traités par EVR et ACN (1 patient sur 5). Les patients du groupe MPA et EVR ayant présenté un rejet avaient peu de facteur de risque immunologique : un seul patient avait bénéficié d'une induction par ATG les autres n'avaient pas d'anticorps anti-HLA et ni d'antécédent de rejet. En revanche chez les 6 patients du groupe ACN et EVR deux patients étaient immunisés avant la conversion, avaient eu une induction par ATG, rituximab, échanges plasmatiques et immunoglobuline intra-veineuse, avaient déjà présenté un rejet avant l'introduction de l'EVR et possédaient un DSA avant la conversion ; un autre patient avait présenté 2 rejets avant l'EVR et enfin un patient avait eu une induction par ATG.

Nos critères d'inclusion nécessitaient d'avoir au moins un an de traitement par EVR afin de pouvoir juger de l'apparition de DSA *de novo*. Nous avons dans notre base de donnée 3 patients du groupe EVR plus MPA exclus pour un arrêt précoce de l'EVR inférieure à un an en raison de l'apparition d'un rejet humoral aigu. Dans les trois cas il s'agissait de patient non immunisé avant la conversion qui ont développé à 6, 8 et 9 mois un rejet aigu humoral avec altération de la fonction rénale. Chez deux patients des DSA de classe II sont apparus au moment du rejet et un patient a présenté des DSA de classe I et II. Ils ont été traités par rituximab et échanges plasmatiques, un patient présentant un rejet cellulaire associé a été traité par ATG également ; aucun rejet n'a été responsable de la perte du greffon.

Dans le groupe EVR et ACN un patient a été exclu car il a présenté un rejet cellulaire traité par bolus de corticoïdes, arrêt de l'EVR remplacé par du tacrolimus forte dose associé au MPA

survenu à 3 mois de la conversion. Il n'y a pas eu d'apparition de DSA chez les patients exclus du groupe EVR et ACN. Ce taux de rejet augmenté sous évérolimus associé aux anti-métabolites est retrouvé dans l'étude de Bouamar et al. (14) portant sur le risque de rejet sous évérolimus et MPA sans corticothérapie, l'étude a été interrompue prématurément devant un taux de rejet de 30% dans le groupe EVR à 9 mois de la conversion.

Un des objectifs initiaux de l'EVR était l'amélioration de la fonction rénale, on observe dans notre étude une augmentation significative du DFG de  $+4,6 \text{ ml/min/1,73m}^2$  chez les patients traités par EVR et MPA à 12 et 24 mois de la conversion. Cette amélioration de la fonction rénale dans le groupe EVR + MPA ne persiste pas au dernier suivi mais celui-ci est deux fois plus long (moyenne de suivi à 60,6 mois).

Il n'y a pas eu d'amélioration de la fonction rénale chez les patients traités par EVR et ACN.

Une hypothèse est que nos conversions sont souvent motivées par l'apparition d'une infection à BK virus qui peut-être responsable de lésions rénales révélées plus tardivement par l'augmentation de la fonction rénale. Il est également possible que cette baisse de DFG soit due à une conversion à l'EVR trop tardive avec des lésions de fibroses intra-rénaux déjà trop importantes.

Chez les patients traités par ciclosporine on observe une baisse du DFG plus importante que pour les patients sous tacrolimus cependant ces patients ont une durée de suivi plus longue de 28 mois en moyenne. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude ATHENA dans laquelle à douze mois de suivi le groupe tacrolimus + MPA à un DFG moyen de  $67,8 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , le groupe EVR + tacrolimus de  $62,2 \text{ mL/min/1,73m}^2$  et le groupe EVR + CsA de  $58,4 \text{ mL/min/1,73m}^2$ . La ciclosporine présente vraisemblablement plus de néphrotoxicité que le tacrolimus. Du fait d'une moins bonne évolution de la fonction rénale et d'un taux d'apparition

de DSA plus important sous CsA par rapport au tacrolimus, l'association CsA + EVR semble être à éviter.

Une autre alternative possible pour limiter la néphrotoxicité des ACN est la conversion au bélatacept. Il s'agit d'une protéine de fusion soluble constituée du domaine extracellulaire modifié de l'antigène 4 cytotoxique humain associé au lymphocyte T (CTLA 4) lié à la partie Fc d'une immunoglobuline G1 humaine (IgG1). Son rôle est de bloquer la co-stimulation des lymphocytes T médiée par CD28 et ainsi inhiber l'activation des lymphocytes.

L'efficacité et la sécurité d'utilisation du bélatacept en transplantation rénale ont été analysées dans l'étude BENEFIT (29) faite sur 12 mois et BENEFIT-EXT (30) réalisée sur 7 ans. Cette étude de phase III porte sur le risque de rejet, l'évolution de la fonction rénale et la survie des patients et des greffons en comparant 3 groupes de patients : ceux sous bélatacept forte dose, bélatacept faible dose et ciclosporine en traitement *de novo* ; un traitement complémentaire par mycophénolate mofétil et corticoïde était associé dans chaque groupe. L'évaluation à 12 mois met en évidence une amélioration significative de la fonction rénale de 15 ml/min par rapport aux patients sous ciclosporine. Cette amélioration de la fonction rénale persiste à 7 ans de la conversion avec par rapport au groupe CsA + 18,6 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pour le bélatacept forte dose et + 18,9 ml/min/1,73m<sup>2</sup> pour le groupe bélatacept faible dose ( $p < 0,001$ ).

En revanche le taux de rejet semble plus élevé dans les groupes sous bélatacept avec à 84 mois de suivi respectivement pour les groupes bélatacept forte dose, bélatacept faible et CsA un taux de rejet de 21,1%, 19,5%, 17,3% ( $p = 0,43$ ).

Enfin concernant l'incidence des DSA *de novo* est plus faible chez les patients sous bélatacept. Ces incidences ne sont pas connues au moment de la greffe ni à 12 mois de suivi. A 36 et 84 mois de suivi le taux de DSA *de novo* est respectivement de 11,3% et 22,9% pour le groupe CsA, 1,5% et 4,5% pour le bélatacept faible dose et 2,3% et 6,2% pour le groupe bélatacept

forte dose. L'augmentation du taux de DSA est significative pour les 2 groupes en comparaison de la CsA ( $p=0,0001$ ).

Le prix du bélatcept est un frein à son utilisation qui est, en pratique, réservée aux patients donc la toxicité des ACN a été démontrée et qui continue à dégrader la fonction rénale avec l'association tacrolimus faible dose et EVR.

## CONCLUSION

L'association évérolimus et anti-calcineurine est associée à un taux de DSA *de novo* et de rejet numériquement plus bas que l'association EVR-MPA chez les transplantés rénaux. Toutefois, la différence n'était pas statistiquement significative probablement du fait du faible effectif.

*Vu permis d'imprimer*  
**Le Doyen de la Faculté**  
*de Médecine Toulouse - Purpan*



**Didier CARRIÉ**

**Pr Dominique CHAUVEAU**  
Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes  
CHU RANGUEIL  
1, avenue Jean Poulhès - TSA 50032  
31059 TOULOUSE Cedex  
Tél. 05 61 32 32 83 - Fax 05 61 32 23 51  
N° RPPS : 10000449693

*Chauveau*  
*Président du Jury,*  
*03 oct 2018*

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kaballo MA, Canney M, O'Kelly P, Williams Y, O'Seaghdha CM, Conlon PJ. A comparative analysis of survival of patients on dialysis and after kidney transplantation. *Clin Kidney J.* juin 2018;11(3):389-93.
2. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Kiberd B, Landsberg D, Pereira BJB. The impact of waiting time and comorbid conditions on the survival benefit of kidney transplantation. *Kidney Int.* nov 2005;68(5):2345-51.
3. Andreoni KA, Brayman KL, Guidinger MK, Sommers CM, Sung RS. Kidney and pancreas transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2007;7(5 Pt 2):1359-75.
4. Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol.* 17 avr 2012;8(6):348-57.
5. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* févr 2009;4(2):481-508.
6. Ma MKM, Yung S, Chan TM. mTOR Inhibition and Kidney Diseases. *Transplantation.* févr 2018;102(2S Suppl 1):S32-40.
7. Ying T, Wong G, Lim W, Kanellis J, Pilmore H, Campbell S, et al. De novo or early conversion to évérolimus and long-term cancer outcomes in kidney transplant recipients: A trial-based linkage study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 26 mai 2018;
8. de Fijter JW, Holdaas H, Øyen O, Sanders J-S, Sundar S, Bemelman FJ, et al. Early Conversion From Calcineurin Inhibitor- to Évérolimus-Based Therapy Following Kidney Transplantation: Results of the Randomized ELEVATE Trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juill 2017;17(7):1853-67.
9. 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 évérolimus: results from a randomized trial in kidney transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* janv 2015;28(1):42-51.
10. Lehner F, Budde K, Zeier M, Wüthrich RP, Reinke P, Eisenberger U, et al. Efficacy and safety of conversion from cyclosporine to évérolimus in living-donor kidney transplant recipients: an analysis from the ZEUS study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* nov 2014;27(11):1192-204.
11. Budde K, Lehner F, Sommerer C, Reinke P, Arns W, Eisenberger U, et al. Five-year outcomes in kidney transplant patients converted from cyclosporine to évérolimus: the randomized ZEUS study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2015;15(1):119-28.
12. Bemelman FJ, de Fijter JW, Kers J, Meyer C, Peters-Sengers H, de Maar EF, et al. Early Conversion to Prednisolone/Évérolimus as an Alternative Weaning Regimen Associates With Beneficial Renal Transplant Histology and Function: The Randomized-Controlled MECANO Trial. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2017;17(4):1020-30.
13. Rostaing L, Hertig A, Albano L, Anglicheau D, Durrbach A, Vuiblet V, et al. Fibrosis progression according to epithelial-mesenchymal transition profile: a randomized trial of évérolimus versus CsA. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2015;15(5):1303-12.
14. Bouamar R, Shuker N, Osinga J a. J, Clahsen-van Groningen MC, Damman J, Baan CC, et al. Conversion from tacrolimus to évérolimus with complete and early glucocorticoid

withdrawal after kidney transplantation: a randomised trial. *Neth J Med.* janv 2018;76(1):14-26.

15. Kumar J, Reccia I, Kusano T, Julie BM, Sharma A, Halawa A. Systemic meta-analysis assessing the short term applicability of early conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors in kidney transplant. *World J Transplant.* 24 avr 2017;7(2):144-51.
16. Liu J, Liu D, Li J, Zhu L, Zhang C, Lei K, et al. Efficacy and Safety of Évérolimus for Maintenance Immunosuppression of Kidney Transplantation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS One.* 2017;12(1):e0170246.
17. Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P, Waiser J, Lachmann N, Schönemann C, et al. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing évérolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2012;12(5):1192-8.
18. Croze L-E, Tetaz R, Roustit M, Malvezzi P, Janbon B, Jouve T, et al. Conversion to mammalian target of rapamycin inhibitors increases risk of de novo donor-specific antibodies. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* août 2014;27(8):775-83.
19. Kamar N, Del Bello A, Congy-Jolivet N, Guilbeau-Frugier C, Cardeau-Desangles I, Fort M, et al. Incidence of donor-specific antibodies in kidney transplant patients following conversion to an évérolimus-based calcineurin inhibitor-free regimen. *Clin Transplant.* juin 2013;27(3):455-62.
20. Tedesco Silva H, Cibrik D, Johnston T, Lackova E, Mange K, Panis C, et al. Évérolimus plus reduced-exposure CsA versus mycophenolic acid plus standard-exposure CsA in renal-transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* juin 2010;10(6):1401-13.
21. Mithani Z, Gralla J, Adebisi O, Klem P, Cooper JE, Wiseman AC. De Novo Donor-Specific Antibody Formation in Tacrolimus-Based, Mycophenolate Versus Mammalian Target of Rapamycin Immunosuppressive Regimens. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* 22 mars 2017;
22. Pascual J, Berger SP, Witzke O, Tedesco H, Mulgaonkar S, Qazi Y, et al. Évérolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 7 janv 2018;29(7):1979-91.
23. Roufosse C, Simmonds N, Groningen MC, Haas M, Henriksen KJ, Horsfield C, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation.* 19 juill 2018;
24. Ferreira A, Felipe C, Cristelli M, Viana L, Basso G, Stopa S, et al. Donor-Specific Anti-Human Leukocyte Antigens Antibodies, Acute Rejection, Renal Function, and Histology in Kidney Transplant Recipients Receiving Tacrolimus and Évérolimus. *Am J Nephrol.* 2017;45(6):497-508.
25. Chan L, Greenstein S, Hardy MA, Hartmann E, Bunnapradist S, Cibrik D, et al. Multicenter, randomized study of the use of évérolimus with tacrolimus after renal transplantation demonstrates its effectiveness. *Transplantation.* 27 mars 2008;85(6):821-6.
26. Langer RM, Hené R, Vitko S, Christiaans M, Tedesco-Silva H, Ciechanowski K, et al. Évérolimus plus early tacrolimus minimization: a phase III, randomized, open-label, multicentre trial in renal transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* mai 2012;25(5):592-602.
27. Vitko S, Tedesco H, Eris J, Pascual J, Whelchel J, Magee JC, et al. Évérolimus with optimized cyclosporine dosing in renal transplant recipients: 6-month safety and efficacy results of two randomized studies. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2004;4(4):626-35.
28. Béland M-A, Lapointe I, Noël R, Côté I, Wagner E, Riopel J, et al. Higher calcineurin

inhibitor levels predict better kidney graft survival in patients with de novo donor-specific anti-HLA antibodies: a cohort study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. mai 2017;30(5):502-9.

29. 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 Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mars 2010;10(3):535-46.

30. 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*. 2016;16(11):3192-201.

---

## **Incidence de l'apparition des anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon chez des transplantés rénaux recevant un traitement immunosuppresseur à base d'évérolimus avec ou sans inhibiteurs de la calcineurine.**

---

### **RESUME EN FRANÇAIS :**

Après transplantation rénale, l'évérolimus (EVR) est utilisé pour réduire la néphrotoxicité des anti-calcineurines (ACN). L'objectif de notre étude rétrospective était de comparer l'incidence des DSA *de novo* chez des transplantés rénaux recevant de l'évérolimus associé à de faibles doses d'ACN à un groupe de transplantés rénaux ayant reçu de l'évérolimus et de l'acide mycophénolique sans ACN. Les patients ayant été convertis à l'EVR entre Janvier 2004 à Janvier 2018 et qui ont reçu l'EVR pendant au moins 1 an ont été inclus dans l'étude. Nous avons inclus 122 patients dans le groupe EVR + ACN et 79 patients dans le groupe EVR + MPA. La durée médiane de suivi était de  $31,4 \pm 26,6$  mois dans le groupe EVR + ACN et de  $60,5 \pm 40,1$  mois dans le groupe EVR + MPA ( $p < 0,0001$ ). Quatre patients (3,3%) du groupe EVR + ACN ont présenté des DSA *de novo* et 7 patients (8,8%) du groupe EVR + MPA ( $p=0,11$ ). Après exclusion des patients à fort risque immunologique, cette incidence était de 3,6% dans le groupe EVR + ACN et de 9,7% dans le groupe EVR + MPA ( $p=0,18$ ). Enfin au sein du groupe EVR et ACN 1 seul patient sur 102 (soit 1%) sous EVR + tacrolimus présente un DSA *de novo* contre 3 patients sur 20 (15%) du groupe EVR + ciclosporine ( $p=0,01$ ). L'association évérolimus et anti-calcineurine est associée à un taux de DSA *de novo* et de rejet numériquement plus bas que l'association EVR-MPA chez les transplantés rénaux. La différence n'était statistiquement significative probablement du fait du faible effectif.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Incidence of anti-HLA antibodies emergence against the graft in renal transplant patients receiving everolimus-based immunosuppressive therapy with or without calcineurin inhibitors.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLÉS :** transplantation rénale, évérolimus, DSA, anti-calcineurine, conversion

---

**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 :** Nassim KAMAR