

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER**  
**FACULTE DE SANTE**  
**DEPARTEMENT DES SCIENCES**  
**PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2024

THESE 2024 TOU3 2075

**THESE D'EXERCICE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

TROTTEIN Luc

ETUDE DESCRIPTIVE DES FACTEURS DE LA DEGRADATION DE LA FONCTION  
RENALE CHEZ DES TRANSPLANTES D'ORGANES SOLIDES (NON RENAUX)  
NECESSITANT UNE TRANSPLANTATION RENALE

Le 14 octobre 2024

Directeur de thèse : Docteur Haleh Bagheri

**JURY**

Président : Pr Anne Roussin  
1er assesseur : Dr Haleh Bagheri  
2ème assesseur : Pr Nassim Kamar  
3ème assesseur : Dr Florent Chen I Chuan

## PERSONNEL ENSEIGNANT

du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé

au 24/08/2024

### Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

M. PARINI A. Physiologie

### Professeurs des Universités

#### Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

#### Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L. (*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A. (*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A	Droit Pharmaceutique
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme RIGOLOTT L	Biologie Cellulaire, Immunologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MALLI S.	Pharmacie Galénique
Mme MTAT DALILA D.	Chimie Pharmaceutique
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. TABTI R.	Chimie Thérapeutique

# REMERCIEMENTS

## Aux membres du jury

A la présidente du jury, le Professeur Anne Roussin,

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de mon jury. Je vous remercie également pour tous vos enseignements à la faculté de pharmacie et votre accompagnement durant toutes ces années.

Au Professeur Nassim Kamar,

Je suis honoré de vous compter comme membre de mon jury de thèse d'exercice. Merci pour votre aide et votre expertise médicale. Veuillez trouver mes plus sincères remerciements et mon plus grand respect.

Au Docteur Florent Chen I Chuan,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury avec autant de bienveillance et de gentillesse. Ton soutien aux internes reste indéfectible durant toutes ces années. Tu as ma plus grande admiration.

A ma directrice de thèse, le Docteur Haleh Bagheri,

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse, pour tout ton temps dédié à ce projet, et pour ta confiance. Je te remercie pour ta gentillesse, ton encadrement, et ton aide si bénéfique. Merci de m'avoir accueilli dans le service de pharmacovigilance en tant qu'externe et interne, ce fut un très grand plaisir de travailler avec toi.

### **A mes parents et ma sœur,**

Merci d'avoir cru en moi pendant toutes ces années, merci pour votre amour inconditionnel et votre immense soutien. Papa et Maman vous êtes les meilleurs parents qu'un fils puisse avoir, vous êtes les personnes les plus fortes que je connaisse. Merci de m'avoir supporté pendant tout ce temps et laissez-moi vous rendre encore plus fiers. Ellyn, malgré la distance, tu resteras toujours ma petite sœur adorée. Fier d'être un Trottein. Je vous aime pour toujours.

### **A Alex, mon meilleur bro depuis toujours et pour toujours,**

Merci d'être juste toi, pour tous nos moments passés depuis 2010, t'es un véritable vecteur d'humanité et de joie. Aucune description ne serait suffisante pour te dire à quel point t'es important dans ma vie. Revivons les moments passés, vivons ceux à venir. On se retrouve sur Bord du Monde mon frère.

### **A Arthur, mon frère de cœur,**

On en a fait du chemin depuis les bancs de la faculté. On partage tellement de valeurs, d'histoires et de passions que c'était une évidence. A toutes nos galères, nos fou-rires, nos journées révisions, nos soirées lo-fi, nos TP foireux, nos voyages. Tu resteras dans mon cœur et mon esprit pour l'éternité. Reviens vite.

### **A Gael, le breton,**

La galette, tu me manques, merci pour ta compassion, ta générosité, ta gentillesse, et hâte de refaire pleins d'activités avec toi. Ramène ton squelette, on lui fera une place !

### **A Jean-Daniel, le Kyoudai,**

Merci pour ta sagesse, ta présence, tes conseils pendant toutes ces années, tous ces moments de rire et de joie. C'est une chance précieuse de t'avoir autant pour ton soutien que pour tes conseils sur les animés. Le tieffelin a une soudaine envie d'arpenter à nouveau les sentiers de notre aventure dantesque.

### **A Gabriel, le tank,**

Merci pour toutes ces barres de rire, pour ta maturité et ton immaturité. Je compte sur toi pour me sauver la mise si j'ai des problèmes avec la justice.... Gab ?

**A Louis, le confrère,**

Merci d'avoir participé à ma vie à Montauban, et pour nos séances de musculation tardives hivernales. N'hésite pas à m'appeler pour des informations sur les anticoagulants. T'es une vraie source d'inspiration et tous mes vœux de bonheur avec Manon.

**A Alexandre, le voisin et fidèle ami,**

Merci pour ta loyauté, pour ta présence malgré mes absences, pour ta pure bonté. Pour toutes nos pauses discussions à l'arrêt de bus. Tu es là depuis les origines et je ne l'oublierai jamais.

**A Sophie, ma coloc adorée,**

Tu es la seule au monde à avoir vécu véritablement sous le même toit que moi pendant ces quelques mois d'été. Tu étais là pendant la pire période de ma vie et m'a soutenu même quand je m'égarais. Ton amitié est précieuse et laisse-moi t'inviter dans tous les restaurants japonais de la ville. Merci pour ton sourire et ta joie de vivre qui sont un véritable baume au cœur.

**A Brian, le gardien de la pastèque,**

Tu es un des piliers de mes amis, et voit en ces quelques mots toute ma gratitude. Tu es un véritable Mozart, ta musique, ta créativité et ton dévouement pour tes amis sont un exemple pour moi.

**A Didier Raoult,**

Garde ta personnalité si atypique, ta palabre toujours bien choisie et bien placée, merci de m'avoir fait découvrir le Walking Foot, qui a pu me permettre de m'évader pendant mes longues soirées à travailler cette thèse. Tu es une source d'admiration pour l'engagement si profond et l'aide sans faille envers ta mère. Je lui souhaite la santé, et le bonheur de tout mon cœur.

**Au groupe la Team,**

Je ne saurai comment vous remercier, votre simple présence tous les soirs sur le serveur, votre humour et vos débats parfois enflammés me donne un sentiment d'appartenance et de vitalité qui me rend tout simplement heureux.

**A Maxime, Thomas et Arnaud,**

Mes vieux amis de Victor Hugo, nos moments piscine et pizza me manquent. Vous faites partie intégrante de mon adolescence et je vous remercie pour votre amitié.

**A la Pharmacie du Val d'Aran Colomiers, et à la Pharmacie du Stade Pibrac,**

Merci de m'avoir permis de travailler plusieurs années dans le milieu officinal, ce fut un apprentissage pratique très utile dans mon parcours. Merci de votre confiance et de votre gentillesse.

A Ranguel,

**A Véro,**

Je te remercie pour le stage au pôle digestif que j'ai adoré. C'étaient mes premiers pas dans la pharmacie clinique, auprès des patients et j'en ai tiré un grand enseignement. Merci pour ton regard avisé autant sur le travail lui-même que sur les relations humaines au sein d'un service et d'un hôpital au sens large. Et je n'oublierai pas cette petite séance TMF que tu m'as permis d'observer. Merci pour ta pédagogie, ton souci du détail et ton grand et admirable professionnalisme. Tu es une vraie source d'inspiration.

**A Charlène,**

Même si nos rapports furent de courte durée à la fin du stage, merci pour ton expertise, ton grand soutien et tes enseignements également lors du DU de gériatrie que j'ai eu la chance de suivre.

**A Florent, Laura, Leslie, Rémy,**

Merci d'avoir été chaleureux avec les internes et merci pour votre gentillesse, c'était un plaisir de vous croiser dans les couloirs tout au long du stage. Merci d'avoir répondu à mes questions.

**A la Team Ranguel été 2022,**

Que dire à part que vous me manquez tous, notre bonne ambiance était sans pareille, j'étais tellement heureux de pouvoir être entouré de tant de co-internes que j'ai pris 5 kg à cause des cookies dans les tiroirs. **Eni et Khevin**, mes acolytes de messages de DECT avec qui on a partagé de grands moments de rire. **Cécé**, la binôme, ne me remercie pas pour t'avoir donné le meilleur bureau. **Pauline**, la maman du groupe mais qui craque son pantalon, toujours pleine d'excellents conseils et de bienveillance. **Solène**, avec ton caractère de feu mais si honnête et fiable et tes rires super communicatifs. **Candice**, pour tes connaissances en astrologie. **Mélanie** pour ton tarot qui permettait de nous évader (et en vrai j'y croyais de ouf). **Audrey D**, merci de m'avoir supporté. **Carole**, t'es un amour, merci pour ton sourire communicatif.

A la PUI de Montauban,

Un grand merci à toute l'équipe de m'avoir permis de faire ce stage très enrichissant.

**Xavier**, tu as mon plus profond respect pour ta rigueur et ton professionnalisme. Tu m'as aidé à me responsabiliser davantage et tu as grandement participé à mon apprentissage du métier de pharmacien hospitalier. Merci de m'avoir appris à avoir de meilleurs réflexes et à améliorer mon bon sens.

**Jérôme**, merci pour ta générosité, ta bienveillance et ton humour tout au long de ce stage. Trottéine.

**J-B**, tu m'as accompagné et aiguillé sur les devoirs d'un pharmacien hospitalier. Tes connaissances et ta rigueur me serviront d'exemple.

**Eléonore**, merci pour ton incroyable gentillesse et rigueur, c'était un plaisir de travailler sur le secteur psychiatrique avec toi, merci de m'avoir tant appris.

**Valérie et Jean**, le binôme chimio, merci de m'avoir permis de mettre un pied dans le milieu de la validation de chimiothérapies et de m'avoir permis de découvrir une salle de production pour la première fois.

**A toute l'équipe de préparateurs**, vous êtes tous géniaux, chacun d'entre vous, restez comme vous êtes.

A l'Oncopole,

**Aux pharmaciens de l'UPCO,**

Merci de m'avoir permis de découvrir une unité de production aussi grande, efficace et intense que celle-ci. Merci pour vos conseils, vos connaissances transmises et votre confiance surtout pour la validation des chimiothérapies qui engage tant de responsabilités.

**Aux coordo Sandrine, Clément et Pauline**, merci de nous avoir enseigné la partie technique, le circuit si complexe de l'oncopole, et vos sauvetages de dernière minute.

**Aux lofteurs,**

**Léa**, merci pour ton écoute, depuis le club oeno j'ai l'impression qu'on ne se lâche plus. Ne changes rien t'es la meilleure !

**Nicolas**, mon partenaire de l'ipi-nivo et du Vesanoïd, l'aveyronnais qu'on aime tant et si brillant, merci pour ta patience et ton aide durant tout ce stage (on en a bouilli de la capsule molle tous les deux)

**Florence**, Fofou ou Foufoune, ton sourire illuminait le loft et égayait nos journées. Mention spéciale pour ton papa (Salut Hervé).

**Clara**, Claton, Mr Bertrand, merci de m'avoir écouté dans les moments difficiles, et merci pour les fou-rire et tes danses endiablées sur le bar de l'internat.

**Eni**, mon cher Eni, ton assurance et ton franc-parler sont une source d'inspiration pour moi, merci pour tes rires si expressifs ;

**Sam**, tu étais une lumière, la reine du planning, notre maman adorée, sans toi cela n'aurait été que nuages et tristesse, gardes ton punch à toute épreuve.

**Emilie**, ma chère première co-interne, ce fut un plaisir de te retrouver encore une fois, ton rire me rappelait les moments à la sté, et tu me rends jaloux avec ton bureau trop stylé et ton chien. Merci **Aglaé**, et **Valoche** d'avoir été mes partenaires de goûter dehors. **Clara E**, je sais que tu viens de Clermont Ferrand (tu vois j'ai retenu), **Léna** la parisienne, et **Chloé**, ton passage à Toulouse était une aubaine pour nous, t'es une très belle rencontre et j'espère que tu vis ta best life à l'étranger. **Alice** la strasbourgeoise, promis j'ai écouté ton Dwarf Métal.

A la Stérilisation,

Merci **Pierre** et **Laurent** de m'avoir fait découvrir l'univers de la stérilisation et du DMR. J'ai beaucoup aimé le stage, et c'est toujours nostalgique et un immense plaisir de revenir.

A **Emilie**, ma fidèle coéquipière pendant ces 6 mois, merci pour tes rires, pour nos discussions Outlander, pour ton soutien de tous les jours. Tu es quelqu'un avec qui il est tellement agréable de travailler.

A Logipharma,

**A Justine, Dorothée, et Marianne,**

Merci beaucoup pour votre aide, patience et confiance lors de ce stage d'hiver. J'ai énormément appris sur le circuit d'approvisionnement d'une PUI, sur la gestion des référencements, ruptures, marchés, et tout ceci me sera ô combien utile pour la suite. Malgré le sous-effectif, Justine tu as su m'encadrer et me guider et je te remercie pour ça.

**A Lucie, Anne-Laure et Hanouk**, votre compagnie était tout simplement un immense plaisir et un véritable rayon de soleil dans ce semestre où la nuit tombait tôt. Nos ouvertures d'enveloppes de citations sur le bonheur et nos contemplations d'arc-en-ciel vont me manquer.

Vous m'avez accueilli avec gentillesse et patience, votre aide m'a été précieuse. En espérant que nos chemins se recroiseront.

**A Eva, Pauline et Maxime**, merci pour les pauses café, les repas où on parlait de tout et de rien, je ne vous connaissais pas très bien avant ce stage mais ensuite j'ai découvert de superbes personnes et je vous souhaite le meilleur. **Bérangère**, toujours souriante, merci de m'avoir proposé ton aide plus d'une fois.

Au CRPV,

**A Haleh, Isabelle, Romain, Pauline, Claire, Margaux, Vanessa**

Merci pour ce stage si intéressant et si riche. Que ce soit en tant qu'externe ou interne, j'ai beaucoup appris que ce soit en pharmacologie, mais aussi dans la méthode, la lecture critique d'article, et dans ma manière de rechercher des informations médicales et de rédiger des courriers. Cela me sera très utile dans la suite de ma carrière sans aucun doute ; Merci pour votre bonne ambiance et votre joie de vivre.

**A Marianne**,

Un immense merci d'avoir contribué à la partie Résultats de ma thèse, ton aide a été précieuse et grâce à toi les délais ont pu être respectés.

**A Leila**,

Ton aide, ta gentillesse et ta serviabilité pendant tout ce projet m'ont particulièrement touché et m'ont été d'une grande aide. C'était un plaisir de travailler avec toi.

**Au Docteur François Montastruc**,

Merci pour le stage, pour toutes tes connaissances partagées, pour ta rigueur, et ton esprit critique sur la Pharmacologie avec un grand P.

A mes co-internes,

**Matthieu**, le gourmand, même si tu écoutes Shrek faire du saxophone ou la soupe aux choux version électro, j'ai vu en toi un ami, fan de jeu de rôle et de jeux de société. Si jamais tu te reconvertis en mannequin pour Gucci, promis je viendrai te voir défiler. **Dora**, une perle rare, ton honnêteté, ta gentillesse et ton humour ont été un rayon de soleil dans ce stage, à nos repas sandwich végé au Jardin des Plantes et bisous à Biscotte la mascotte. **Olivia**, mi ange mi démon, l'imprévisible, tu vas te régaler (au sens propre) à la sté. **Justine**, le chat noir, merci d'avoir donné de ta personne dans les astreintes foireuses, en récompense je te donnerai quelques noms en message privés.

Et le meilleur pour la fin.

**À Marie,**

Tu m'as rencontré dans l'une des périodes la plus difficile et la plus stressante de ma vie. Malgré mon caractère et mon manque de tact, tu m'as soutenu corps et âme. Tu as été mon étoile dans l'obscurité, et je sais qu'en te regardant, je ne suis et ne serai jamais perdu. Alors, voyageons jusqu'à ce que la Terre n'ait plus de secrets pour nous, et observons le ciel étoilé pour nous évader encore plus loin.

Je t'aime.

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>14</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS .....</b>	<b>16</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>18</b>
<b>1.1 LA TRANSPLANTATION .....</b>	<b>18</b>
1.1.1 Définition .....	18
1.1.2 Historique .....	20
1.1.3 Epidémiologie des transplantations d'organes solides .....	20
1.1.4 Médicaments immunosuppresseurs en post-transplantation .....	21
<b>1.2 DEGRADATION DE LA FONCTION RENALE.....</b>	<b>26</b>
1.2.1 Définition de la maladie rénale chronique.....	26
1.2.2 Evaluation de la fonction rénale .....	26
1.2.3 Epidémiologie de la maladie rénale chronique en France .....	27
1.2.4 Enjeu du suivi de la dégradation de la fonction rénale après une transplantation d'organe solide non rénale.....	28
1.2.5 Transplantation rénale chez les patients transplantés d'organes solides non rénaux .....	29
<b>1.3 NEPHROTOXICITE INDUITE PAR LES MEDICAMENTS.....</b>	<b>30</b>
1.3.1 Mécanismes de néphrotoxicité .....	30
1.3.2 Immunosuppresseurs .....	31
1.3.3 Non immunosuppresseurs .....	37
<b>1.4 FACTEURS DE RISQUE DE DEGRADATION DE LA FONCTION RENALE CHEZ LES RECEVEURS D'ORGANE NON RENAL.....</b>	<b>37</b>
1.4.1 Facteurs de risque pré-opératoires .....	38
1.4.2 Facteurs de risque peropératoires.....	39
1.4.3 Facteurs de risque post-opératoires.....	39
<b>TRAVAUX DE THESE .....</b>	<b>40</b>
<b>PREMIERE ETUDE .....</b>	<b>40</b>
<b>2.1 MATERIEL ET METHODE DE LA PREMIERE ETUDE .....</b>	<b>40</b>
2.1.1 Objectif principal .....	40
2.1.2 Schéma de l'étude .....	40
2.1.3 Source de données .....	40
2.1.4 Population de l'étude .....	40
2.1.5 Période de l'étude .....	41
2.1.6 Collecte des données .....	41
2.1.7 Critères d'inclusion et d'exclusion .....	41
2.1.8 Analyse descriptive de dégradation de la fonction rénale.....	41
2.1.9 Analyses statistiques .....	44
2.1.10 La saisie et l'analyse de données .....	44
<b>2.2 RESULTATS DE LA PREMIERE ETUDE.....</b>	<b>45</b>
2.2.1 Flow-chart.....	45
2.2.2 Caractéristiques démographiques .....	45
2.2.3 Caractéristique de la transplantation d'organe solide non rénale .....	46
2.2.4 Description des facteurs pré-opératoires .....	48
2.2.5 Description des comorbidités cardiovasculaires.....	49
2.2.6 Description des facteurs de risques peropératoires.....	50

2.2.7	Description des facteurs postopératoires .....	51
2.2.8	Description des médicaments néphrotoxiques .....	52
2.2.9	Evolution de la fonction rénale en fonction du temps .....	53
2.2.10	Progression vers l'hémodialyse avant la greffe rénale au cours du temps .....	55
2.2.11	Description des immunosuppresseurs de maintenance .....	60
<b>DEUXIEME ETUDE .....</b>		<b>63</b>
<b>3.1</b>	<b>MATERIEL ET METHODE DE LA DEUXIEME ETUDE .....</b>	<b>63</b>
3.1.1	Objectif principal .....	63
3.1.2	Schéma de l'étude .....	63
3.1.3	Source de données .....	63
3.1.4	Population de l'étude .....	63
3.1.5	Période de l'étude .....	63
3.1.6	Collecte des données .....	63
3.1.7	Critères d'inclusion et d'exclusion .....	64
3.1.8	Analyse descriptive des néphropathies médicamenteuses.....	64
3.1.9	Analyses statistiques .....	64
3.1.10	La saisie et l'analyse de données .....	64
<b>3.2</b>	<b>RESULTATS DE LA DEUXIEME ETUDE .....</b>	<b>65</b>
3.2.1	Flow-chart.....	65
3.2.2	Description des médicaments responsables de néphropathies évolutives aboutissant à une transplantation rénale .....	65
3.2.3	Type de néphropathies observées en fonction des médicaments imputés .....	67
3.2.4	Déclaration de pharmacovigilance.....	67
<b>DISCUSSION .....</b>		<b>68</b>
<b>PREMIERE ETUDE .....</b>		<b>68</b>
<b>4.1</b>	<b>ANALYSE STATISTIQUE .....</b>	<b>69</b>
<b>4.2</b>	<b>CONFRONTATION DES DONNEES A LA LITTERATURE .....</b>	<b>69</b>
4.2.1	Maladie rénale préexistante.....	70
4.2.2	Cirrhose .....	70
4.2.3	Hépatites virales .....	70
4.2.4	Hypertension.....	71
4.2.5	Diabète .....	72
4.2.6	Dyslipidémie .....	72
4.2.7	Insuffisance rénale peropératoire .....	73
4.2.8	Infections .....	74
4.2.9	Séjour en réanimation .....	75
4.2.10	Médicaments .....	76
4.2.11	Evolution de la fonction rénale et durée entre les transplantations .....	78
<b>DEUXIEME ETUDE .....</b>		<b>80</b>
<b>4.3</b>	<b>MEDICAMENTS RESPONSABLES DE NEPHROPATHIES MENANT A LA TRANSPLANTATION RENALE .....</b>	<b>80</b>
<b>4.4</b>	<b>DECLARATION A LA PHARMACOVIGILANCE .....</b>	<b>81</b>
<b>CONCLUSION .....</b>		<b>81</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>		<b>82</b>
<b>SERMENT DE GALIEN .....</b>		<b>96</b>
<b>ANNEXES .....</b>		<b>97</b>

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Mécanisme d'action des médicaments immunosuppresseurs .....	22
Figure 2 : Voies du métabolisme de l'acide mycophénolique .....	25
Figure 3 : Maladie rénale chronique après une transplantation d'organe solide non rénale.....	38
Figure 4 : Algorithme de sélection des patients dans la première étude .....	45
Figure 5 : Evolution du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par équation CKD-EPI sur 10 ans.....	53
Figure 6 : Evolution de la créatininémie sur 10 ans.....	54
Figure 7 : Distribution des délais entre la TOSNR et la dialyse pré-transplantation rénale en fonction du type de transplantation .....	56
Figure 8 : Courbe de survie globale .....	56
Figure 9 : Courbe de survie en fonction du type d'organe transplanté.....	57
Figure 10 : Courbe de survie en fonction de l'âge des receveurs .....	58
Figure 11 : Algorithme de sélections des patients dans la deuxième étude .....	65
Figure 12 : Proportions des médicaments non immunosuppresseurs responsables de néphropathies .....	66
Figure 13 : Liste des indications des médicaments imputés dans les néphropathies .....	66
Figure 14 : Proportion des différents types de néphropathies médicamenteuses observées en fonction des médicaments imputés .....	67

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Activité de la greffe en France de 2019 à 2023 par organe greffé.....	21
Tableau 2 : Classification HAS de la maladie rénale chronique .....	26
Tableau 3 : Description du type d'organe greffé et du lieu de la greffe.....	46
Tableau 4 : Description par organe greffé des maladies initiales .....	47
Tableau 5 : Description des maladies rénales préexistantes chez les transplantés non rénaux	48
Tableau 6 : Description des facteurs pré-opératoires de la population étudiée .....	48
Tableau 7 : Description des comorbidités de la population étudiée .....	49
Tableau 8 : Description des facteurs de risque peropératoires .....	50
Tableau 9 : Description des facteurs de risque post-opératoires .....	51
Tableau 10 : Description des médicaments de fond .....	52
Tableau 11 : Description des durées d'exposition aux traitements de fond.....	52
Tableau 12 : Description des caractéristiques des dialyses pré-transplantation.....	55
Tableau 13 : Analyse de facteurs et leur impact sur le délai jusqu'à la dialyse pré- transplantation rénale .....	59
Tableau 14 : Description des traitements immunosuppresseurs en fonction du temps .....	62
Tableau 15 : Analyse univariée de différents facteurs de risque par rapport au délai de survenue de la dialyse pré-transplantation .....	97

# LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMP : Acide mycophénolique

ARA2 : Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II

ASMR : Amélioration du service médical rendu

AZA : Azathioprine

CHU : Centre hospitalier universitaire

CICLO : Ciclosporine

CMH II : Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II

CTC : Glucocorticoïdes

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DPI : Dossier patient informatisé

EVL : Évérolimus

HTA : Hypertension artérielle

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IMPDH : Inosine monophosphate déshydrogénase

IR : Insuffisance rénale

IRA : Insuffisance rénale aiguë

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale

IRT : Insuffisance rénale terminale

KDOQI : Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

MBG : Membrane basale glomérulaire

MMF : Mycophénolate mofétil

MRC : Maladie rénale chronique

mTOR : mammalian target of rapamycin

SRAA : Système rénine-angiotensine-aldostérone

SRL : Sirolimus

TAC : Tacrolimus

TGN : Thioguanine nucléotides

TOSNR : Transplantation d'organe solide non rénal

TRR : Thérapie de remplacement rénal

6-MP : 6-Mercaptopurine

# INTRODUCTION

## 1.1 La transplantation

### 1.1.1 Définition

La transplantation se définit comme étant le « transfert d'un organe entier fonctionnel (transplant) d'un individu à un autre avec rétablissement de la continuité des gros vaisseaux » [1]. En pratique courante, ce mot fait l'objet d'un amalgame sémantique avec « greffe » qui concerne non pas les organes mais les tissus (peau, cornée).

La transplantation peut être soit :

- Hétérotopique, c'est-à-dire que l'organe défaillant reste en place et le transplant est placé dans un site anatomique distinct (pancréas, rein)
- Orthotopique si l'implantation se fait en lieu et place de l'organe défaillant (intestin, cœur)

Il s'agit d'une procédure lourde et associée à différents risques, en particulier celui du rejet de l'organe greffé. Il s'agit du traitement de pathologies caractérisées par une défaillance d'organe vital arrivant à leur stade terminal, c'est-à-dire lorsque l'atteinte est telle que l'absence d'un traitement de suppléance met en jeu le pronostic vital du patient.

Les organes solides transplantés peuvent être [2, 3] :

- Le rein :

Qu'elle soit due au diabète ou à d'autres maladies, l'insuffisance rénale (IR) condamne les patients à se rendre régulièrement à l'hôpital pour subir une dialyse, ou à recevoir une transplantation. Cette dernière améliore leur survie et restaure un mode de vie quasi normal. Malgré sa lourdeur initiale, elle coûte finalement trois à quatre fois moins cher à la collectivité qu'une dialyse à vie.

- Le foie :

Dans plus de la moitié des cas, la décision de procéder à une transplantation hépatique fait suite à une cirrhose, qu'elle soit d'origine alcoolique ou métabolique, due à des maladies comme l'hépatite B ou C, ou encore à des pathologies des voies biliaires. Une autre grande indication est le carcinome hépatocellulaire (cancer du foie) non métastasé, dont la fréquence est en augmentation.

- Le cœur :

Bien moins fréquente, la transplantation cardiaque est envisagée en cas d'insuffisance cardiaque sévère causée par un infarctus du myocarde, une hypertension artérielle sévère non traitée, des anomalies des valves cardiaques, la consommation de produits toxiques (certains médicaments, alcool...) ou, plus rarement, des maladies congénitales ou héréditaires.

- Le poumon :

La greffe de poumon est proposée en cas de fibrose pulmonaire (première indication), de mucoviscidose ou de maladies obstructives des voies aériennes souvent dues au tabagisme.

- Le pancréas :

Certaines formes graves de diabète peuvent nécessiter une greffe de pancréas.

- L'intestin :

Très rare, la greffe intestinale permet de suppléer la fonction de l'intestin grêle. Elle est indiquée en dernier recours lorsque la nutrition par voie intraveineuse (parentérale) prolongée ne suffit pas.

- L'utérus :

Plus récemment, l'implantation provisoire d'un utérus a été développé afin de mener à bien une grossesse. La première greffe a eu lieu en 2012 en Suède et seule une petite centaine de greffes aurait été réalisée à ce jour dans le monde. En France, 3 greffes d'utérus ont été réalisées, la dernière le 21 octobre 2023 [4].

- Les greffes multiples :

Des greffes multiples, associant plusieurs organes qui proviennent d'un même donneur, peuvent être réalisées pour pallier la défaillance chronique de plusieurs organes au cours d'une même maladie ou à la suite de traitements. Au moins douze combinaisons sont possibles : cœur-foie, cœur-foie-rein, cœur-rein, foie-intestin, foie-intestin-rein, foie-pancréas, foie-rein, greffe multiviscérale, pancréas-rein, poumon-foie, poumon-rein, poumon-îlots de Langerhans.

### **1.1.2 Historique**

C'est une opération chirurgicale révolutionnaire du XXe siècle, consistant à remplacer un organe "malade" par un organe "sain", appelé greffon, provenant d'un donneur vivant ou décédé. Elle s'est développée pendant près d'un siècle, d'abord avec les avancées des techniques chirurgicales comme la technique opératoire d'anastomoses vasculaires termino-terminales et termino-latérales grâce à l'artifice de triangulation décrit par Alexis Carrel en 1902 [5], puis avec l'expérimentation chez l'animal pour pouvoir le transposer chez l'homme. Carrel a réussi la réimplantation rénale dans le cou d'un même chien et, quelques années plus tard, entre des chiens différents. Il a remporté le prix Nobel en 1912 alors qu'il était à l'Institut Rockefeller pour la recherche médicale. Malgré le succès technique chirurgical, l'observation constante et préoccupante de Carrel était que la réponse hostile de l'hôte à l'allogreffe étrangère était le principal obstacle à la transplantation réussie d'organes chez les animaux et les humains.

Les premiers essais de greffe chez l'homme commencent avec le chirurgien russe Voronoy en 1936 qui réalise une transplantation rénale d'un donneur cadavérique de groupe sanguin B décédé 6 heures auparavant à un receveur urémique de groupe sanguin O. Le patient n'a survécu que 2 jours et le rein n'a produit aucune urine.

La compréhension du rejet immunologique et des règles d'histocompatibilité se développe et ce n'est qu'au début des années 1960 que les premières utilisations d'immunosuppresseurs (initialement des agents anti-leucémiques) sont décrites notamment avec le cyclophosphamide, le méthotrexate, le 6-mercaptopurine et son analogue azathioprine [6].

### **1.1.3 Epidémiologie des transplantations d'organes solides**

Grâce à son outil informatique Cristal, registre national créé en 1995 et permettant de suivre et de gérer les données relatives aux transplantations d'organes, l'Agence de la biomédecine retrace, dans son rapport publié annuellement au cours du mois de septembre, l'activité de greffe en France et expose les principales étiologies conduisant à la transplantation de l'organe solide concerné [7].

En 2023, en France, 5 634 greffes ont pu être réalisées au bénéfice des patients en attente. Parmi elles, 577 greffes étaient avec des donneurs vivants. Au total, cela représente 139 greffes (+ 2.5 %) de plus qu'en 2022. L'activité poursuit une croissance régulière, et l'essentiel de celle-ci repose sur les greffes de rein (3525 soit 62.5 %), de foie (1343 soit 23.8 %), de cœur

(384 soit 6.8 %) et de poumon (298 soit 5.3 %). On observe une augmentation des greffes rénales de 4.4 % et des greffes hépatiques de 3.8 % par rapport à 2022 [8] (Tableau 1).

Parallèlement, l'Agence de biomédecine rapporte une baisse de 22,6 % des patients décédés en liste d'attente. Cependant, plus de 21 866 patients restent en attente de greffe, dont 11 422 en liste active.

	2019	2020	2021	2022	2023
<b>Greffes cardiaques</b>	<b>425</b>	<b>370</b>	<b>409</b>	<b>411</b>	<b>384</b>
<b>Greffes cardio- pulmonaires</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
<b>Greffes pulmonaires</b>	<b>384</b>	<b>283</b>	<b>316</b>	<b>334</b>	<b>298</b>
<b>Greffes hépatiques (dont à partir de donneurs vivants)</b>	<b>1 356 (19)</b>	<b>1 128 (15)</b>	<b>1 225 (20)</b>	<b>1 294 (22)</b>	<b>1 343 (20)</b>
<b>Greffes rénales (dont à partir de donneurs vivants)</b>	<b>3 643 (510)</b>	<b>2 595 (390)</b>	<b>3 252 (502)</b>	<b>3 377 (5514)</b>	<b>3 525 (557)</b>
<b>Greffes pancréatiques</b>	<b>84</b>	<b>34</b>	<b>67</b>	<b>70</b>	<b>74</b>
<b>Greffes intestinales</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>TOTAL (dont à partir de donneurs vivants)</b>	<b>5 901 (529)</b>	<b>4 421 (405)</b>	<b>5 276 (522)</b>	<b>5 495 (536)</b>	<b>5 634 (577)</b>

Tableau 1 : Activité de la greffe en France de 2019 à 2023 par organe greffé [8]

Sur les 28 pays de l'Union européenne, en 2019, avant la pandémie de Covid-19, la France se situait en deuxième position pour l'activité de transplantation rénale par million d'habitants, en septième position pour l'activité de greffe hépatique et de greffe cardiaque, en sixième position pour la greffe pulmonaire et en dixième position pour la greffe pancréatique [9].

#### **1.1.4 Médicaments immunosuppresseurs en post-transplantation**

À la suite d'une transplantation, des mécanismes immunologiques d'allo-reconnaissance sont activés, entraînant une réaction de rejet du greffon. Pour prévenir cette réponse immunitaire, l'administration de médicaments immunosuppresseurs est indispensable. Cependant, la monographie de ces agents rapporte, avec une fréquence variable selon le produit, une néphrotoxicité qui peut entraîner une altération progressive de la fonction rénale.

Les médicaments immunosuppresseurs existants sont classés en cinq catégories, en fonction de leur mode d'action, mais surtout de leur cible dans la cascade d'activation du système immunitaire du receveur.

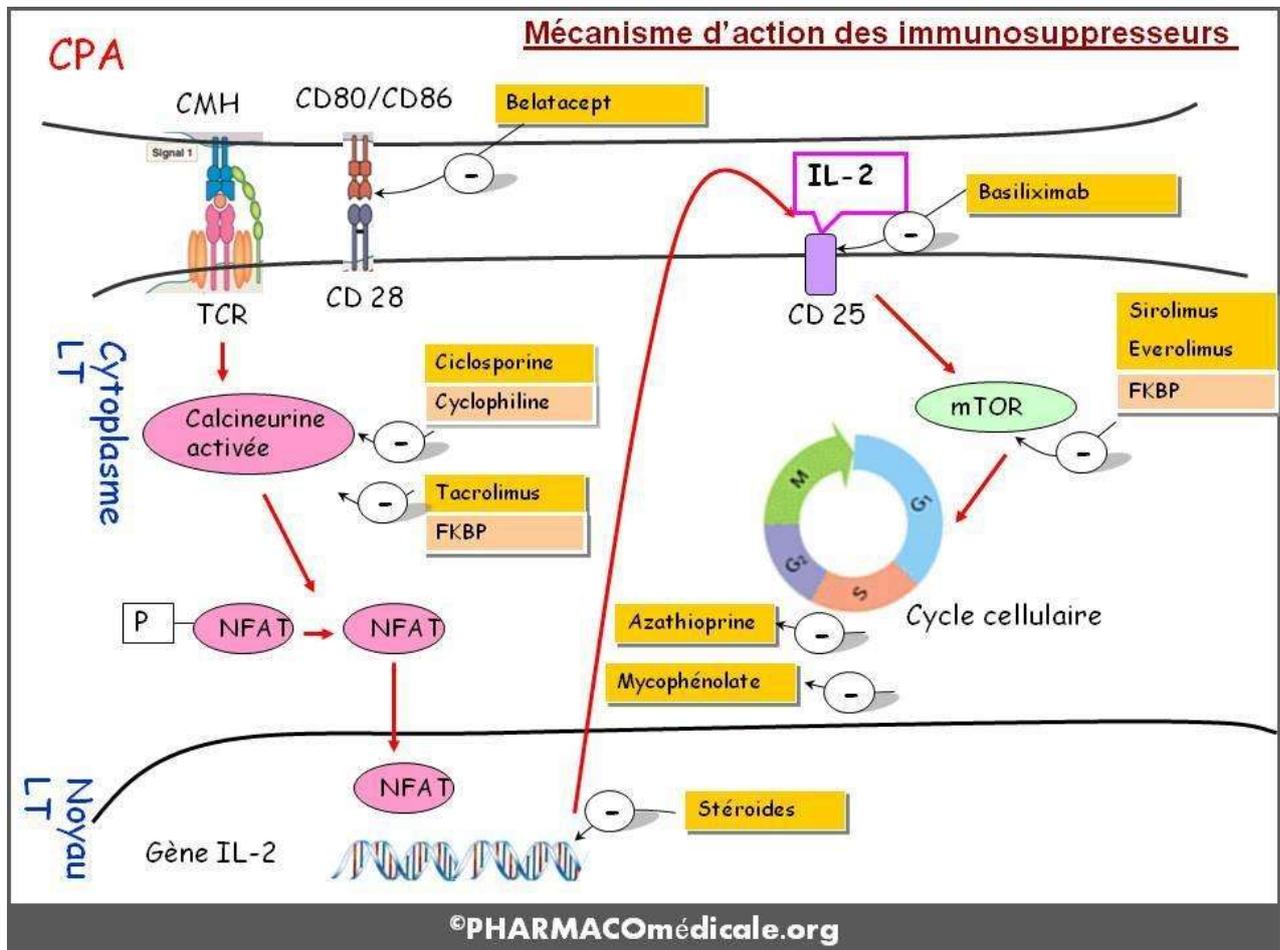


Figure 1 : Mécanisme d'action des médicaments immunosuppresseurs [10]

### 1.1.4.1 Inhibition de la synthèse de cytokine IL-2

#### 1.1.4.1.1 Inhibiteurs de la calcineurine

Les inhibiteurs de la calcineurine (ICN) à ce jour sont le tacrolimus (TAC) et la ciclosporine (CsA).

Mécanisme d'action :

Bien que la ciclosporine et le tacrolimus diffèrent par leur structure moléculaire et leurs caractéristiques de liaison intracellulaire, leurs propriétés immunosuppressives résultent de l'inhibition d'une protéine phosphatase dépendante du calcium et de la calmoduline, la calcineurine. La CsA se lie à la cyclophiline, tandis que le TAC se lie à la FKBP12. La liaison des complexes CsA-cyclophiline et TAC-FKBP12 à la calcineurine inhibe l'activité phosphatase de cette dernière. Ainsi, la calcineurine ne peut plus déphosphoryler le facteur de transcription nucléaire NFAT, ce qui empêche la transcription de l'interleukine-2 et l'activation des lymphocytes T. Puisque l'inhibition de la voie calcineurine-NFAT par les ICN n'est pas spécifique aux cellules immunitaires, il est clair que les ICN provoquent des changements toxiques en plus de leurs effets immunosuppresseurs [11].

#### **1.1.4.1.2 Glucocorticoïdes**

##### Mécanisme d'action :

Les glucocorticoïdes, dont l'utilisation remonte aux années 1960, agissent comme agonistes des récepteurs des glucocorticoïdes cytosoliques. Les effets médiés par le complexe corticostéroïde-récepteur sont principalement transcriptionnels, car ce dernier se lie à l'ADN (acide désoxyribonucléique) nucléaire pour réguler l'expression d'un grand nombre de gènes contrôlant les réponses immunitaires et l'inflammation. Ils sont utilisés dans la prévention des rejets post-transplantation, car ils atténuent l'activité des cellules dendritiques en inhibant leur maturation, réduisent l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II), de la molécule de présentation des lipides CD1a, des molécules co-stimulatrices (par exemple CD80 et CD86), et des cytokines pro-inflammatoires (telles que l'IL-2, l'IL-12 et le TNF). Ils favorisent également l'expression des cytokines anti-inflammatoires, telles que l'IL-10 [12, 13, 14, 15].

#### **1.1.4.2 Blocage de la co-stimulation**

Deux molécules ont été développées pour inhiber la voie de co-stimulation médiée par CD28 : l'abatacept, une molécule de fusion entre le domaine de liaison extracellulaire de CTLA-4 et la fraction Fc d'une IgG1, et le belatacept (Nulojix®), une forme modifiée par mutagenèse de l'abatacept afin d'obtenir une meilleure affinité avec le CD80/CD86. L'abatacept a été développé et est indiqué dans le traitement des formes modérées ou sévères de la polyarthrite rhumatoïde. Quant au belatacept, il a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2011, avec une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) en termes de moindre altération de la fonction rénale, dans la prise en charge des patients avec un statut immunologique positif pour le virus Epstein-Barr et présentant un greffon rénal lésé d'emblée ou une altération de la fonction rénale.

##### Mécanisme d'action :

Le belatacept est une protéine de fusion produite à partir de cellules ovariennes de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant. Il se lie aux récepteurs CD80 et CD86 à la surface des cellules présentatrices d'antigène, bloquant ainsi la co-stimulation des lymphocytes T via CD28 et empêchant l'activation des lymphocytes T cytotoxiques.

### **1.1.4.3 Inhibition de la transduction du signal**

#### **1.1.4.3.1 Inhibiteurs mTOR (mammalian target of rapamycin)**

Il s'agit de l'évérolimus (EVL) et du sirolimus (SRL).

##### Mécanisme d'action :

La protéine mTOR est une sérine/thréonine kinase. Les inhibiteurs de mTOR exercent leurs effets après la formation d'un complexe avec l'immunophiline FKBP12. Ce complexe se lie à la protéine mTOR et empêche son activation, donc la phosphorylation des protéines cibles en aval. Cette inhibition de l'activité kinase bloque la croissance et la prolifération cellulaires, réduit la glycolyse des cellules tumorales et favorise indirectement des propriétés anti-angiogéniques [16].

#### **1.1.4.3.2 Anti Récepteurs de l'interleukine-2**

Il s'agit d'un anticorps monoclonal : le basiliximab (Simulect®).

##### Mécanisme d'action :

Le basiliximab est un anticorps monoclonal chimérique (humain-murin) qui se fixe spécifiquement à la sous-unité du récepteur de l'interleukine 2, présente uniquement sur les lymphocytes T activés. Il empêche ainsi l'activation des lymphocytes T en bloquant la fixation de l'interleukine 2 à son récepteur membranaire. Il est généralement utilisé dans le traitement d'induction.

### **1.1.4.4 Inhibition de la prolifération cellulaire**

Il s'agit des inhibiteurs de la synthèse d'ADN (antimétabolites). Les immunosuppresseurs de la famille des antimétabolites visent à inhiber la synthèse des bases puriques et pyrimidiques de l'ADN, empêchant ainsi l'entrée de la cellule en mitose.

#### **1.1.4.4.1 Azathioprine**

L'azathioprine est une prodrogue de la 6-mercaptopurine (6-MP), qui est un analogue d'une base purique de l'ADN. La 6-MP est inactive et nécessite un métabolisme intracellulaire complexe, impliquant de nombreuses enzymes, pour être activée. Ce processus métabolique entraîne la conversion de la 6-MP en métabolites actifs, principalement les thioguanine nucléotides (TGN). Les TGN et d'autres métabolites (comme les dérivés méthylés de la

thioinosine monophosphate) inhibent la phosphoribosylpyrophosphate amidotransférase, bloquant ainsi la synthèse de novo des purines.

#### 1.1.4.4.2 L'acide mycophénolique (Myfortic®) / Mycophénolate mofétil (Cellcept®)

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un promédicament inactif, dont l'absorption digestive est rapide et quasi-complète. Il subit un métabolisme pré-systémique (premier passage intestinal et hépatique) en acide mycophénolique (AMP), la substance active. L'acide mycophénolique est un inhibiteur réversible, spécifique et non compétitif de l'enzyme inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH). L'IMPDH est l'une des enzymes clés de la synthèse de novo des bases puriques. L'efficacité du mycophénolate mofétil repose principalement sur son action antiproliférative sur les lignées lymphocytaires T et B, en interrompant le cycle cellulaire en phase G1/S.

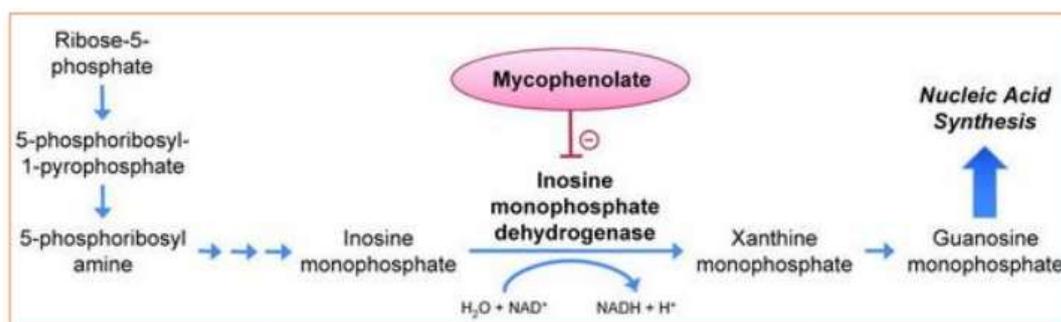


Figure 2 : Voies du métabolisme de l'acide mycophénolique [17]

#### 1.1.4.5 Les anticorps déplétant (dirigés contre l'ensemble des lymphocytes T)

##### 1.1.4.5.1 Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires

Les anticorps polyclonaux, ou immunoglobulines anti-lymphocytaires (Thymoglobuline®, Lymphoglobuline®), contiennent un mélange d'anticorps dirigés contre des molécules de surface impliquées dans la communication intercellulaire (CD2, CD3, CD4, CD25, etc.) et la migration leucocytaire. Ce sont des solutions purifiées d'immunoglobulines produites par l'immunisation d'animaux (lapins ou chevaux) contre des antigènes lymphocytaires humains. Après récupération des IgG ainsi formées et élimination des anticorps toxiques, ces anticorps sont administrés par voie parentérale et sont réservés à un usage hospitalier. Ils inhibent les phénomènes d'adhésion et la transduction du signal, ce qui leur confère une activité immunosuppressive. Ils sont généralement utilisés dans le traitement d'induction.

## 1.2 Dégradation de la fonction rénale

### 1.2.1 Définition de la maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique (MRC) est définie, indépendamment de sa cause, par la présence, pendant plus de trois mois, de marqueurs d'atteinte rénale (albuminurie, protéinurie, hématurie ou anomalies histologiques ou morphologiques à l'échographie rénale) et/ou d'une insuffisance rénale chronique (IRC). L'IRC est caractérisée par une altération de la fonction rénale, objectivée par une diminution progressive et irréversible du débit de filtration glomérulaire (DFG). Le seuil retenu pour définir cette baisse du DFG est inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [18, 19].

Stade	DFG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

Tableau 2 : Classification HAS de la maladie rénale chronique [18]

Un dépistage ciblé annuel est recommandé pour les populations à risque, notamment les patients transplantés d'organes solides non rénaux. En effet, ces patients présentent plusieurs facteurs de risque de dégradation de la fonction rénale, tels que la prise prolongée de médicaments immunosuppresseurs néphrotoxiques ou des comorbidités associées, comme l'hypertension, le diabète ou les dyslipidémies. Ce dépistage repose sur l'évaluation de la fonction rénale, et nous allons examiner les recommandations et méthodes actuellement employées.

### 1.2.2 Evaluation de la fonction rénale

Le dosage de la créatinine sérique est le test le plus couramment utilisé en pratique clinique, car il est largement disponible et peu coûteux [20, 21]. Toutefois, certaines caractéristiques individuelles peuvent interférer avec les résultats. Les valeurs de référence de la créatinine sérique sont influencées par des facteurs non rénaux tels que le poids corporel, la masse musculaire, la race, l'âge, le sexe et l'apport en protéines [22]. De plus, la créatinine sérique est considérée comme un marqueur tardif de la dysfonction rénale, nécessitant une réduction de plus de 50 % du DFG avant que son augmentation ne soit détectée [21]. La précision du dosage peut être améliorée par la mesure de la clairance de la créatinine sur 24

heures, mais cette méthode présente aussi des limites : des coûts plus élevés, la nécessité de collecter les urines sur une période de 24 heures (ce qui est sujet à des erreurs de prélèvement et à un vidage incomplet de la vessie) et l'influence de la sécrétion tubulaire de la créatinine [22]. Étant une petite molécule qui ne se lie pas aux protéines sériques, la créatinine est librement filtrée par les glomérules ; cependant, environ 10 % à 20 % de la créatinine excrétée dans l'urine provient de sa sécrétion par les cellules tubulaires proximales. Cette sécrétion tubulaire est la principale cause de la surestimation de la fonction rénale lorsqu'on utilise la clairance de la créatinine [23]. De plus, la sécrétion tubulaire varie chez un même individu et augmente en cas de réduction du DFG.

En ce qui concerne l'estimation du DFG, la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (SFNDT), ainsi que la Haute Autorité de Santé (HAS), recommandent l'équation CKD-EPI (Chronic Kidney Disease - Epidemiology Collaboration), jugée plus précise que l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) et destinée à la remplacer en usage clinique de routine.

### **1.2.3 Épidémiologie de la maladie rénale chronique en France**

Créé en 2002, le R.E.I.N. (Réseau Épidémiologique et Information en Néphrologie) associe l'expertise des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des patients et le ressenti des malades, en collaboration avec des associations de patients et des experts en santé publique (épidémiologistes, etc.). Son objectif principal est de fournir des informations pertinentes aux patients, aux professionnels de santé, ainsi qu'aux décideurs concernés par les problématiques liées à l'IRC et à sa prise en charge [24].

En 2019, l'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) en France était de 169 par million d'habitants (pmh), tandis que la prévalence était de 1 355 pmh [25]. L'incidence est stable depuis 7 ans dans toutes les tranches d'âge. En revanche, la prévalence standardisée, que ce soit pour les patients en dialyse ou transplantés, continue d'augmenter. L'âge médian des patients nouvellement diagnostiqués est de 71 ans, avec de fortes disparités selon la cause de la maladie rénale [25]. Pour les glomérulonéphrites primitives ou les polykystoses rénales, l'âge médian des patients en IRCT est respectivement de 62,4 et 59 ans. En revanche, pour l'hypertension artérielle, les causes vasculaires ou le diabète, cet âge médian varie entre 71 et 76 ans.

L'incidence de l'IRCT varie également de manière significative selon l'âge [25]. Elle est de 48 pmh dans la tranche d'âge 20-44 ans, tandis qu'elle atteint 671 pmh chez les plus de 75

ans. La probabilité de développer une IRCT est donc bien plus élevée chez une personne âgée que chez un individu jeune. Les principales causes d'IRCT sont les néphropathies vasculaires (30 %), le diabète (23 % des patients nouvellement diagnostiqués), et les glomérulonéphrites primitives (10,9 %). La néphropathie est d'origine inconnue chez 18 % des patients [25].

#### **1.2.4 Enjeu du suivi de la dégradation de la fonction rénale après une transplantation d'organe solide non rénale**

Le suivi de la fonction rénale après une transplantation d'organe solide non rénal (TOSNR) est primordial, car la dégradation fonctionnelle du rein est une complication post-transplantation fréquemment observée, associée à des évolutions défavorables telles que la MRC et le décès des patients.

Quantifier la prévalence de la MRC dans une population reste une tâche complexe. Néanmoins, plusieurs études ont rapporté une incidence de la MRC chez les receveurs de greffes d'organes solides non rénaux, variant entre 6 % et 21 %. Par exemple, une étude portant sur les receveurs de greffes hépatiques a révélé qu'environ 57 % des patients présentaient un DFG compris entre 30 et 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, en comparaison au taux estimé de MRC de 15 % dans la population générale [26, 27].

Une étude clé, souvent citée, menée par Ojo et al. [26], a évalué les taux de MRC à 5 ans après transplantation chez 69 321 patients entre 1990 et 2000. Les résultats montrent que 21,3 % des receveurs de greffes intestinales, 18,1 % des receveurs de greffes hépatiques, 15,8 % des receveurs de greffes pulmonaires, 10,9 % des receveurs de greffes cardiaques et 6,9 % des receveurs de greffes cœur-poumons étaient atteints de MRC. Cependant, dans cette étude, la prévalence était probablement sous-estimée en raison de l'utilisation d'une définition restrictive de la MRC, soit un DFG inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, selon l'équation MDRD à quatre variables.

Des critères aussi conservateurs sous-estiment la prévalence de la MRC, puisque la majorité des patients atteints de MRC ont un DFG compris entre 30 et 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. De plus, des caractéristiques partagées par ces patients, comme une faible masse musculaire et la malnutrition, accentuent les biais des estimations fondées sur les équations basées sur la créatinine.

Dans leur analyse des facteurs de risque de la MRC après une transplantation cardiaque chez 352 patients entre 1995 et 2005, Hamour et al. ont observé que la MRC était fréquente. Ils

ont noté les probabilités d'un DFG inférieur à 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> comme suit : 45 % à 1 an, 71 % à 5 ans et 83 % à 10 ans après la transplantation [28].

Dans une revue incluant 186 receveurs de greffes pulmonaires, Ishani et al. ont montré que la MRC était couramment observée un an après la transplantation et progressait ensuite. La créatinine sérique moyenne pré-transplantation est passée de 0,88 ± 0,19 mg/dL à 1,22 ± 0,82 mg/dL un mois après la transplantation, 1,67 ± 0,88 mg/dL à 12 mois et 1,98 ± 1,1 mg/dL à trois ans après la greffe [29].

Chez ces patients transplantés, la MRC est une complication associée à un risque significatif de mortalité. Dans l'étude de Cullaro et al. portant sur 39 719 patients ayant subi une greffe du foie, il a été constaté que tout stade de MRC était associé à une mortalité post-greffe hépatique plus élevée. Le risque relatif (HR) de mortalité augmentait avec l'avancement des stades de MRC (par rapport à l'absence de MRC) : stade 3, HR 1,11 (IC à 95 %, 1,03-1,20) ; stade 4, HR 1,19 (IC à 95 %, 1,06-1,33) ; et stade 5, HR 1,21 (IC à 95 %, 1,11-1,32) [30].

L'impact de la MRC sur la morbidité et la mortalité après une TOSNR souligne l'importance de mesurer régulièrement et précisément la fonction rénale. La MRC est non seulement associée à une augmentation des taux de mortalité, mais également à des coûts accrus. Une analyse plus approfondie des causes et des mécanismes sous-jacents de cette complication semble donc essentielle.

### **1.2.5 Transplantation rénale chez les patients transplantés d'organes solides non rénaux**

Premièrement, la transplantation rénale peut être envisagée chez tous les patients atteints de MRC au stade 5, qu'ils soient déjà sous dialyse ou que celle-ci soit imminente (la greffe est alors dite "préemptive"). Il est nécessaire que le patient exprime sa volonté de bénéficier de la greffe, que les bénéfices attendus dépassent les risques encourus, et qu'aucune contre-indication, telle que la présence d'un cancer métastatique, ne soit identifiée [31, 32].

Avec les améliorations des soins médicaux, les patients ayant subi une greffe d'organe solide non rénal vivent plus longtemps et peuvent devenir candidats à une transplantation rénale après avoir déjà reçu un autre organe. Ce groupe, qui représentait moins de 1 % des candidats sur la liste d'attente avant 1995, est passé à 3,3 % en 2008 et avait une probabilité plus élevée d'être inscrit de manière préventive (38 % contre 21 % pour ceux sans antécédent de greffe d'organe solide non rénal) [33].

### **1.3 Néphrotoxicité induite par les médicaments**

Les médicaments sont responsables d'environ 20 % des épisodes d'insuffisance rénale aiguë (IRA), que ce soit dans la communauté ou à l'hôpital [34, 35]. Chez les personnes âgées, souvent polymédiquées et souffrant de comorbidités cardiovasculaires, cette incidence de néphrotoxicité peut atteindre jusqu'à 66 % [34, 36, 37]. La néphrotoxicité se définit comme toute lésion rénale causée directement ou indirectement par un médicament. Les manifestations peuvent varier d'une réduction aiguë ou chronique du DFG à un syndrome néphrotique ou des troubles hydroélectrolytiques, résultant respectivement de dommages glomérulaires ou tubulaires [38]. L'évolution de l'arsenal thérapeutique pour traiter des maladies graves, comme le cancer ou les infections, a conduit à l'apparition de nouveaux médicaments dont les effets indésirables incluent fréquemment la néphrotoxicité, un problème souvent associé à une morbidité importante [38].

#### **1.3.1 Mécanismes de néphrotoxicité**

La plupart des médicaments néphrotoxiques exercent leurs effets délétères par un ou plusieurs mécanismes pathologiques.

Premièrement, les médicaments ayant une activité anti-prostaglandine comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les ICN ou une activité inhibitrice du système rénine-angiotensine-aldostérone comme les IEC et les ARA2 peuvent altérer la capacité du rein à réguler de manière autonome la pression artérielle glomérulaire, entraînant ainsi une diminution du DFG [34, 36, 37, 38, 39].

Deuxièmement, les tubules rénaux proximaux ont un rôle dans la réabsorption du filtrat glomérulaire les expose à des niveaux élevés de toxines circulantes. Les médicaments, comme les aminosides, l'amphotéricine B, le cisplatine, les agents de contraste, l'acide zolédronique, certains antiviraux (tenofovir) et les antirétroviraux causent des dommages cellulaires tubulaires en altérant la fonction mitochondriale, en interférant dans le transport tubulaire, en augmentant le stress oxydatif ou en formant des radicaux libres. Ces dommages induisent une nécrose tubulaire aiguë et une IRA. Cette dernière peut s'accompagner d'un œdème interstitiel, de modifications dégénératives tubulaires dont l'ectasie luminale ou la perte de la bordure en brosse et bien sûr l'apoptose et nécrose cellulaire [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40].

Troisièmement, certains médicaments peuvent provoquer des lésions inflammatoires dans tous les compartiments du néphron, conduisant à une fibrose rénale. Ce processus est souvent lié à une réaction immuno-allergique, qui peut se manifester avec d'autres symptômes

tels que la fièvre, des éruptions cutanées (rashes) ou une hyperéosinophilie. De nombreux médicaments sont impliqués dans ce mécanisme, notamment le lithium, les AINS, l'allopurinol, certains antibiotiques (bêta-lactamines, sulfamides, vancomycine, quinolones, rifampicine), l'aciclovir, les diurétiques de l'anse ou thiazidiques, ainsi que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). Les formes chroniques de néphrites interstitielles sont plus insidieuses et asymptomatiques, ce qui les rend plus difficiles à diagnostiquer précocement et peut conduire à une IRT. Cela peut survenir après une exposition prolongée à des ICN, à des doses élevées de paracétamol, d'AINS ou d'aspirine, ainsi qu'à certains agents de chimiothérapie [34, 36, 37, 39, 40].

Quatrièmement, la néphrotoxicité peut également être causée par la formation de cristaux insolubles dans les urines, en raison de médicaments tels que certains antibiotiques (ampicilline, ciprofloxacine, sulfamides), antiviraux (aciclovir, ganciclovir) ou encore le méthotrexate. Ces cristaux précipitent dans la lumière des tubules distaux, obstruant ainsi l'écoulement de l'urine [34, 36, 37, 38, 39].

Enfin, des médicaments comme le clopidogrel ou la ciclosporine peuvent induire des microangiopathies thrombotiques, telles que le purpura thrombotique thrombocytopénique (dans le cas du clopidogrel). Ces pathologies hématologiques génèrent des thrombus dans la microcirculation, endommageant ainsi les vaisseaux rénaux [34].

### **1.3.2 Immunosuppresseurs**

#### **1.3.2.1 Inhibiteurs de la calcineurine**

La néphrotoxicité des ICN, bien que toujours très répandue en pratique clinique, est largement étudiée et documentée dans la littérature [11, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48]. Examinons ici les mécanismes par lesquels ces médicaments affectent la fonction rénale.

La néphrotoxicité des ICN est dose-dépendante et peut se manifester sous deux formes principales : aiguë, qui est fonctionnelle et réversible, et/ou chronique, qui est souvent irréversible.

#### Néphrotoxicité aiguë :

La néphrotoxicité aiguë des ICN, découverte dans les années 1980, résulte d'un déséquilibre entre les facteurs vasoconstricteurs et vasodilatateurs, principalement au niveau glomérulaire. Ce déséquilibre est caractérisé par une diminution des vasodilatateurs, tels que la

prostaglandine E2 et l'oxyde nitrique, et une augmentation des vasoconstricteurs comme le thromboxane, l'endothéline, et l'activation du système rénine-angiotensine [41, 48].

Les ICN peuvent aussi induire des dommages directs sur l'épithélium tubulaire, provoquant des tubulopathies. Histologiquement, la néphrotoxicité aiguë des ICN est associée à une vacuolisation isométrique du cytoplasme tubulaire. Cela provient de l'élargissement du réticulum endoplasmique et de l'augmentation des lysosomes, entraînant une accumulation de protéines mal repliées et une altération de la synthèse protéique dans le réticulum endoplasmique. Cependant, il est important de noter que cette vacuolisation isométrique peut être observée même en l'absence de dysfonctionnement rénal. En fait, une étude a démontré que cette vacuolisation tubulaire n'est pas nécessairement associée à une progression vers la néphrotoxicité chronique induite par les ICN [11, 42].

L'inhibition de la signalisation calcineurine-NFAT par les ICN induit une inhibition de la COX-2, ce qui entraîne une vasoconstriction rénale et une réduction du DFG [42].

De plus, dans les reins natifs (non transplantés), la ciclosporine stimule le système nerveux orthosympathique, entraînant une augmentation de la résistance vasculaire rénale et, secondairement, une diminution du DFG. Cet effet est moins prononcé dans les reins transplantés, qui sont moins innervés, mais il contribue néanmoins aux effets aigus néfastes sur la fonction rénale chez les patients traités par ciclosporine [42].

#### Néphrotoxicité chronique :

L'exposition prolongée aux ICN peut entraîner des dommages irréversibles à la structure du néphron. Des études histologiques montrent que les ICN affectent les trois principaux compartiments rénaux :

- Les vaisseaux : Des lésions artériolaires, souvent appelées hyalinose artériolaire, résultent de la nécrose des cellules musculaires lisses, suivie de dépôts hyalins dans les parois des artérioles. Cette modification conduit à une ischémie rénale chronique.
- Le tubulo-interstitium : Les ICN provoquent une atrophie tubulaire ainsi qu'une fibrose interstitielle, réduisant la capacité des tubules à réabsorber correctement les substances filtrées.
- Les glomérules : L'utilisation à long terme des ICN peut provoquer un épaissement et une fibrose de la capsule de Bowman, accompagnés de lésions glomérulaires telles que la sclérose glomérulaire segmentaire focale ou globale, qui contribuent à la perte progressive de la fonction glomérulaire [42, 43].

Ces lésions chroniques sont médiées par des changements hémodynamiques, des dommages directs aux cellules épithéliales tubulaires et une activation de plusieurs voies profibrotiques. Des facteurs tels que le TGF- $\beta$  (transforming growth factor-beta), l'endothéline-A et le plasminogène activateur inhibiteur-1 (PAI-1) sont activés, stimulant la prolifération des fibroblastes et entraînant une fibrose interstitielle [48]. Cette fibrose est une étape clé dans la progression vers une insuffisance rénale terminale.

Bien que la ciclosporine et le tacrolimus aient des structures moléculaires distinctes, leurs effets néphrotoxiques sont remarquablement similaires, entraînant des lésions rénales comparables [42].

Dans l'étude rétrospective de Schwarz et al. en 2010, portant sur des biopsies rénales de 85 patients, 31 d'entre eux présentaient des lésions histologiques dominées par une toxicité chronique aux ICN principalement caractérisée par une hyalinose nodulaire des artérioles, une fibrose interstitielle en bandes, et une atrophie tubulaire. Le délai moyen entre la transplantation d'un organe solide et le diagnostic de néphrotoxicité chronique était de  $81 \pm 59$  mois, soulignant la nature progressive de cette complication [44].

L'ajout de MMF a montré une réduction significative de la progression de la néphrotoxicité liée aux ICN. En effet, lorsque les ICN sont associés au MMF, l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle sont significativement réduites par rapport à l'association avec l'azathioprine [43]. Cela reflète une meilleure tolérance rénale avec l'utilisation de MMF, rendant cette combinaison thérapeutique plus favorable dans la gestion des patients recevant des ICN.

Les effets néphrotoxiques de la ciclosporine peuvent exacerber une maladie rénale préexistante chez les receveurs de greffes non rénales et contribuer à l'IRT [46].

Au cours de la dernière décennie, plusieurs stratégies ont été développées pour réduire la néphrotoxicité des ICN, incluant la réduction des doses sans augmentation notable du risque de rejet aigu. L'utilisation croissante du MMF et des inhibiteurs de la prolifération cellulaire, comme alternative à l'azathioprine, a permis une réduction plus efficace des doses d'ICN. De plus, l'émergence des inhibiteurs de mTOR (mammalian Target of Rapamycin) dans les années 1990 offre une alternative prometteuse pour les patients à haut risque de néphrotoxicité. Ces inhibiteurs, tels que le sirolimus et l'évérolimus, permettent de diminuer l'utilisation des ICN tout en maintenant un contrôle efficace de l'immunosuppression [45].

### 1.3.2.2 Inhibiteurs des mTOR

Les inhibiteurs de mTOR, tels que l'évérolimus (EVL) et le sirolimus (SRL), ont été évalués dans divers essais cliniques pour leur capacité à remplacer les ICN tout en minimisant la perte de fonction rénale.

Barten et al. ont conçu l'étude MANDELA, le premier essai sur l'EVL visant à examiner deux stratégies de préservation rénale pour 145 patients ayant subi une transplantation cardiaque, sans inclure de thérapie standard par ICN. D'après les résultats, le DFG estimé à 18 mois post-transplantation cardiaque était significativement plus élevé dans le groupe sans ICN par rapport au groupe EVL/ICN à dose réduite (64,1 mL/min/1,73m<sup>2</sup> contre 52,9 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, respectivement,  $P < 0,001$ ). En revanche, le nombre de rejets aigües prouvé par biopsie étaient plus élevés chez les patients sans ICN comparé au groupe EVL/ICN à dose réduite (21,1 % contre 6,8 %,  $p = 0,015$ ). Ces résultats étaient comparables et corroborés par l'étude SCHEDULE [47, 49, 50].

Les inhibiteurs de mTOR, EVL et le SRL, ont été associés à une incidence significativement plus élevée de protéinurie par rapport aux ICN dans les transplantations d'organes solides. La protéinurie est un phénomène bien connu chez les patients ayant subi une transplantation rénale et constitue un facteur pronostique pour la survie du greffon et du patient dans cette population [51].

Dans l'étude PROTECT [52], la protéinurie chez les patients ayant un DFG  $> 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, convertis des ICN à l'EVL ( $n = 101$ ) 30 jours après la transplantation hépatique, était significativement plus élevée que chez ceux maintenus sous ICN ( $n = 102$ ) (9,9 % contre 2,0 % ;  $p < 0,05$ ).

Le mécanisme exact par lequel les inhibiteurs de mTOR affectent la perméabilité glomérulaire n'est pas bien caractérisé. Oroszlán et al. [53] ont découvert que l'application de l'un ou l'autre des deux inhibiteurs de mTOR, sur des cellules épithéliales tubulaires proximales entraînait une diminution de l'absorption de l'albumine.

D'un point de vue pharmacocinétique, le SRL et l'EVL sont inhibiteurs de la P-glycoprotéine, protéine permettant la sécrétion extracellulaire de ciclosporine notamment. Leur association avec la ciclosporine induit une accumulation intracellulaire importante de cette dernière et donc une augmentation de sa néphrotoxicité.

Selon des études réalisées chez la souris, l'EVL en association avec la ciclosporine pourrait induire des lésions histologiques significativement moins sévères que le SRL associé à la ciclosporine ( $p < 0,05$ ) [54].

### 1.3.2.3 Bélatacept

Certains effets indésirables affectant les reins sont décrits dans le RCP du bélatacept de manière très fréquente ( $\geq 1/10$ ) comme la protéinurie ou l'élévation de la créatininémie ou bien fréquente (soit  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) comme la nécrose tubulaire rénale.

Dans l'étude de phase III BENEFIT [55], des receveurs de greffes rénales ont été randomisés pour recevoir de la ciclosporine A ou un schéma d'entretien par bélatacept plus ou moins intensif. On observe un taux de rejet aigu plus élevé chez les patients sous bélatacept (22 % et 17 % pour les schémas plus et moins intensifs, respectivement, contre 7 % pour la ciclosporine A), mais un DFG significativement plus élevé sous bélatacept au bout d'un an (63-65 mL/min) qu'avec la ciclosporine A (50 mL/min ;  $P < 0,001$ ).

Une autre étude [56] visait à comparer la combinaison de MMF/bélatacept, SRL/belatacept et tacrolimus/MMF. Tous les patients ont reçu une induction par globuline antithymocyte, et un traitement sur les 4 premiers jours par glucocorticoïdes seulement. Les rejets aigus à 1 an étaient plus élevés dans le groupe bélatacept/MMF (15 %, 4 %, 3 % respectivement) mais le DFG à 1 an le moins élevé concerné le groupe tacrolimus/MMF (64, 62 et 54 mL/min, respectivement).

Une méta-analyse de Hennawy et al. en 2021 [57], analysant 837 patients, a évalué le DFG estimé avant et après la conversion au bélatacept. Les résultats ont montré une amélioration significative du DFG estimé après la conversion par rapport à sa valeur antérieure (moyenne de la différence = 10,41 ; IC à 95 % = 6,93, 13,90 ; valeur  $P < 0,001$ ).

Le bélatacept (Nulojix<sup>o</sup>) semble être une bonne alternative aux patients à risque de développer une IRC induite par les ICN. Paradoxalement, des effets indésirables affectant les reins sont décrits dans le RCP du bélatacept de manière très fréquente ( $\geq 1/10$ ) comme la protéinurie ou l'élévation de la créatininémie ou fréquente (soit  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) comme la nécrose tubulaire rénale. Dans la base nationale de pharmacovigilance, les néphropathies et troubles rénaux (excluant les néphropathies) déclarées ne représentaient que 13 cas (5 Trouble des reins, 3 Insuffisance rénale aiguë, 1 Syndrome urémique, 2 Syndrome néphrotique et 1 Glomérulonéphrite avec hyalinose segmentaire et focale, 1 Nécrose tubulaire) sur les 174 cas où le bélatacept était codé comme suspect soit 7,4 %.

#### 1.3.2.4 Antimétabolites

Dans les monographies de l'acide mycophénolique, l'altération de la fonction rénale et l'augmentation de la créatinine sérique sont décrites à la différence de l'azathioprine.

Plusieurs études comparatives étudient l'évolution de la fonction rénale après une conversion de ICN vers MMF ou AZA afin de vérifier la survie du greffon et la préservation de la fonction rénale.

Dans celle de C.M. Cruz et al, les patients ont été convertis de la thérapie par ICN ou de la thérapie combinée (ICN + MMF) à la monothérapie par MMF. Les valeurs de créatinine et les niveaux de DFG se sont globalement améliorés par rapport aux valeurs de référence lors des évaluations à 3, 6 et 12 mois après la conversion totale. La valeur de créatinine de référence était de  $2,2 \pm 0,8$  mg/dL avec un DFG moyen calculé de  $34,9 \pm 13,1$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Trois mois après la conversion à la monothérapie par MMF, la valeur moyenne de créatinine était de  $1,4 \pm 0,6$  mg/dL, avec une amélioration concomitante du DFG à  $54,5 \pm 21$  mL/min/1,73m<sup>2</sup> ( $P < 0,01$ ). Les mesures de créatinine à 6 et 12 mois (respectivement  $1,3 \pm 0,6$  et  $1,2 \pm 0,5$  mg/dL) et le DFG ( $60,3 \pm 29,6$  et  $61,9 \pm 22,5$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) ont montré une tendance constante vers une meilleure fonction rénale, avec des différences significatives ( $p < 0,01$ ) [58].

#### 1.3.2.5 Glucocorticoïdes

Les effets indésirables de manière générale des glucocorticoïdes sont dose-dépendants, temps-dépendants et dépendent également de la sensibilité propre à chaque patient. Dans la monographie de ces médicaments, il n'est mentionné aucun effet néphrotoxique direct hormis dans le cas particulier de sclérose systémique diffuse, limitée ou juvénile où ils peuvent déclencher une crise rénale sclérodermique [59]. Leur néphrotoxicité est indirecte. Ces médicaments créent un terrain favorisant des altérations de la fonction rénale, par exemple ils provoquent des dyslipidémies en induisant la lipolyse, en augmentant la synthèse des lipoprotéines de très basse densité (VLDL), la production d'acides gras libres et leur accumulation dans le foie [60]. Ils provoquent un gain de poids car sont orexigènes, de l'hypertension, des troubles cardiaques, du diabète, et favorisent les infections [60]. Tous ces effets cortico-induits sont des facteurs de risque de dégradation de la fonction rénale.

### 1.3.3 Non immunosuppresseurs

Bien que les immunosuppresseurs soient les principaux responsables de la dégradation de la fonction rénale dans un contexte de transplantation d'organe, ils ne sont pas les seuls impliqués. De manière générale, les médicaments les plus fréquemment associés à des IRA chez les patients hospitalisés incluent les antibiotiques aminosides, les AINS, les agents de contraste, ainsi que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) [36, 61].

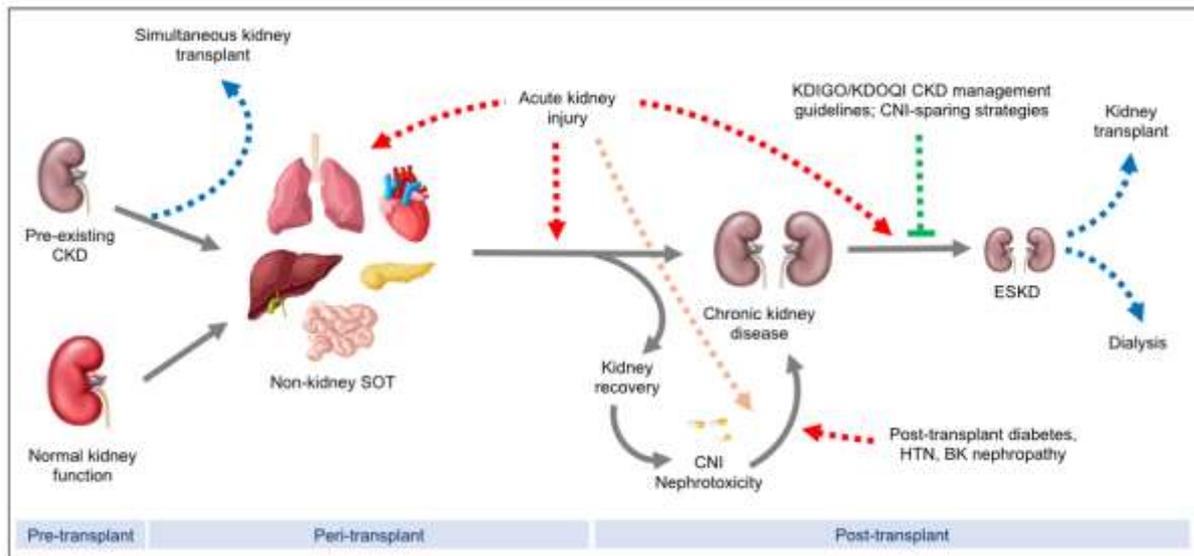
La prévention et surveillance de la néphrotoxicité médicamenteuse chez des patients dont la fonction rénale est déjà altérée comme ceux ayant reçu une transplantation non rénale, est un vrai enjeu médical. Une étude prospective française de 2024 publiée dans l'*American Journal of Kidney Diseases*, confirme l'hypothèse que chez des patients atteints de MRC modérée ou avancée, comme c'est fréquemment le cas pour les patients transplantés, il y a un risque accru d'évènements indésirables graves ( $p < 0,001$ ) dont 25 % sont évitables. L'IRA d'origine médicamenteuse figurait parmi les deux événements indésirables graves les plus fréquemment observés, aux côtés des hémorragies. Parmi l'ensemble des effets indésirables recensés, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone étaient les plus représentés [62].

## 1.4 Facteurs de risque de dégradation de la fonction rénale chez les receveurs d'organe non rénal

Plusieurs études et revues de la littérature ont analysé les différents facteurs de risque de dégradation de la fonction rénale après une TOSNR. Cette dysfonction rénale est multifactorielle. Les facteurs impliqués sont nombreux et peuvent dépendre du type d'organe greffé mais nous pouvons les classer en 3 catégories comme dans la revue de littérature de Mejia et al. [63] (Figure 3)

- les facteurs de risque présents en pré-greffe
- les facteurs de risque peropératoires
- les facteurs de risque postopératoires

Nous pouvons donc recenser plusieurs facteurs prédictifs issus de ces études. Certaines s'intéressaient à tous les types d'organes transplantés, tandis que d'autres se concentraient sur un type d'organe précis, comme le foie, le cœur ou les poumons.



*Abréviations : CKD, maladie rénale chronique ; CNI, inhibiteur de la calcineurine ; ESKD, insuffisance rénale terminale ; HTN, hypertension ; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcome ; KDOQI, Kidney Disease Outcomes Quality Initiative ; SOT, transplantation d'organe solide*

**Figure 3 : Maladie rénale chronique après une transplantation d'organe solide non rénale [63]**

## 1.4.1 Facteurs de risque pré-opératoires

### 1.4.1.1 Facteurs rénaux intrinsèques

Le niveau de fonction rénale avant la transplantation, estimé ou mesuré par la créatininémie ou le DFG, constitue un paramètre clé influençant l'évolution de la fonction rénale après la greffe. Par exemple, chez les patients transplantés hépatiques, le risque de développer une IRC ou IRA post-greffe est directement corrélé au degré d'IR pré-greffe et à la durée de celle-ci [64]. Un DFG pré-transplantation de 50 à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> représente un facteur de risque significatif de progression vers une IR après une TOSNR [65, 66].

### 1.4.1.2 Facteurs liés au terrain

Le sexe féminin est retrouvé dans certaines études comme facteur de risque d'IRC post-greffe hépatique, comme en transplantation cardiaque et pulmonaire [63, 67]. L'une des explications évoquées serait la sensibilité féminine accrue à la toxicité des ICN. En revanche, l'IRA postopératoire est plutôt associée au sexe masculin [64]. Les facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'âge avancé, le diabète, un indice de masse corporelle (IMC) élevé, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, une infection au virus de l'hépatite B ou C, une cirrhose sont également associés au déclin de la fonction rénale après transplantation hépatique, cardiaque ou pulmonaire [26, 29, 64, 65, 68, 69, 70, 71, 72, 73].

### **1.4.2 Facteurs de risque peropératoires**

Les facteurs peropératoires jouent un rôle déterminant dans la survenue d'une IRA immédiatement après la transplantation.

L'utilisation d'amines vasoconstrictrices comme l'adrénaline pendant l'opération de transplantation et/ou pendant les complications postopératoires (infections, saignements ou troubles biliaires) peuvent avoir un impact négatif, même tardif sur la fonction rénale [74].

L'incidence rapportée de l'IRA après une TOSNR varie de 3 % à 94 %, et 8 à 30 % des patients nécessitent une dialyse. L'IRA nécessitant une dialyse est associée à un risque accru de progression vers une MRC après la transplantation, à un séjour hospitalier plus long, à des coûts médicaux plus élevés et à une mortalité accrue. La récupération rénale dans la semaine suivant la transplantation et une durée plus courte de dialyse avant la transplantation (<30 jours) sont associées à une récupération spontanée et à une meilleure fonction rénale à long terme [63].

### **1.4.3 Facteurs de risque post-opératoires**

Les facteurs de risque postopératoires d'IRA sont représentés par des marqueurs de gravité de l'état du patient tels que les complications infectieuses, la durée d'hospitalisation ou de réanimation, les facteurs de risques cardiovasculaires comme l'hypertension artérielle ou le diabète, peuvent apparaître aussi bien avant qu'après la transplantation et leur apparition précoce peuvent également mener à la dysfonction rénale jusqu'à l'IRT [27, 71, 75, 76]

Plusieurs études soulignent la nécessité de suivre la créatinine sérique ou le DFG mesuré ou estimé chez les patients afin de prévenir les complications le plus tôt possible ou d'adapter éventuellement le traitement immunosuppresseur, en réduisant les doses des ICN et en instaurant d'autres traitements moins néphrotoxiques, comme les inhibiteurs de mTOR [64, 77]. Comme mentionné précédemment, les médicaments immunosuppresseurs constituent un facteur de risque, notamment les ICN, qui sont l'une des principales causes de MRC post-transplantation.

# TRAVAUX DE THESE

## Objectif de thèse

L'objectif principal de cette thèse est de décrire les caractéristiques des patients ayant subi une transplantation d'organe solide non rénal et évoluant vers une dégradation de la fonction rénale, nécessitant secondairement une transplantation rénale.

Secondairement, nous avons décrit les cas de néphropathie médicamenteuse (tout médicament confondu) grave motivant une transplantation rénale.

## PREMIERE ETUDE

L'insuffisance rénale chronique est une complication connue de la transplantation d'organes. Comme vu précédemment, la thérapie par ICN, une maladie rénale avant la transplantation, les effets néphrotoxiques d'autres médicaments, l'hypertension, le diabète, la dyslipidémie et d'autres facteurs peuvent contribuer à l'insuffisance rénale chronique chez les receveurs d'organes non rénaux.

### 2.1 MATERIEL ET METHODE DE LA PREMIERE ETUDE

#### 2.1.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette première étude est de réaliser une analyse descriptive des patients transplantés d'organes solides non rénaux, ayant nécessité une transplantation rénale subséquente au CHU de Toulouse.

#### 2.1.2 Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive longitudinale rétrospective monocentrique utilisant des données extraites du registre Cristal de l'Agence Nationale de Biomédecine.

#### 2.1.3 Source de données

La source de données a été le registre Cristal de l'Agence Nationale de Biomédecine.

#### 2.1.4 Population de l'étude

La population extraite représente tous les patients du CHU de Toulouse ayant réalisé leur transplantation rénale entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2023 après avoir initialement bénéficié d'une TOSNR.

### **2.1.5 Période de l'étude**

La période de cette étude rétrospective est définie par une transplantation rénale réalisée entre 2000 et 2023.

### **2.1.6 Collecte des données**

Toutes les données ont été récupérées dans les dossiers médicaux des patients enregistrés sur les logiciels ORBIS (logiciel qui centralise les informations médicales et administratives des patients), ICCA (logiciel de gestion des données des patients dans des environnements critiques comme les unités de soins intensifs et les blocs opératoires, qui centralise les informations cliniques), et SINED (logiciel de gestion des données médicales utilisé principalement dans les services de néphrologie du CHU de Toulouse). Certaines données ont également été récupérées dans les archives papiers de l'hôpital Rangueil.

### **2.1.7 Critères d'inclusion et d'exclusion**

#### **2.1.7.1 Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion sont :

- TOSNR précédant une greffe rénale.
- Transplantation rénale réalisée entre 2000 et 2023 au CHU de Toulouse.

#### **2.1.7.2 Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusions sont :

- Données manquantes importantes dans le dossier patient.
- TOSNR combinée à une transplantation rénale. Le suivi de la dégradation rénale doit être réalisée sur des reins natifs.
- Dialyse pré-transplantation rénale avant ou dans les 30 jours suivant la TOSNR.

### **2.1.8 Analyse descriptive de dégradation de la fonction rénale**

#### **2.1.8.1 Caractéristiques démographiques des patients**

Le sexe, l'âge et l'IMC des receveurs des transplants non rénaux étaient décrits.

#### **2.1.8.2 Caractéristiques de la transplantation d'organe non rénale**

Nous avons décrit quel organe avait été transplanté, la maladie initiale pour laquelle le patient a été transplanté et le lieu de la TOSNR (CHU de Toulouse ou une autre ville).

### **2.1.8.3 Facteurs de risques préopératoires**

Les informations ci-dessous ont été recherchés (avant la TOSNR) :

- Maladie rénale préexistante classée en 4 catégories : néphropathie vasculaire, néphropathie génétique, IR secondaire à une pathologie et autres.
- Cirrhose, hépatites virales B ou C répliquatives. Les patients avec des résultats biologiques témoignant d'une réplication active du virus étaient considérés comme atteints d'hépatites virales

### **2.1.8.4 Facteurs de risques peropératoires**

Les évènements ci-dessous devaient avoir lieu au moment de la TOSNR ou dans les 30 jours suivant la transplantation :

- Nécessité de séjour en réanimation avec la durée du séjour, si une épuration extrarénale, une dialyse, une oxygénation par membrane extracorporelle et/ou une administration d'amines vasoconstrictrices a été nécessaire.
- Infection ayant nécessité une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation et/ou une IRA a été décrite également.

### **2.1.8.5 Facteurs de risques postopératoires**

Les évènements ci-dessous devaient être survenus au moins 30 jours après l'opération :

- Hospitalisation pour une infection qu'elle que soit et la nécessité éventuelle des séjours en réanimation.
- La durée cumulée des séjours en réanimation
- Le délai entre la TOSNR et le premier séjour en réanimation a été décrite.
- Le recours à une épuration extrarénale, des amines vasoconstrictrices, et/ou une dialyse a été décrite.
- L'apparition d'un sepsis a été décrite également.

### **2.1.8.6 Comorbidités**

Nous avons relevé comme comorbidité, l'hypertension artérielle, le diabète et la dyslipidémie. Dans la mesure de disponibilité des données, le délai d'apparition, la durée des comorbidités ont été décrites.

Les patients étaient considérés hypertendus s'ils étaient traités par au moins un antihypertenseur et/ou que le dossier patient le mentionnait.

Les patients étaient considérés diabétiques s'ils étaient traités par un antidiabétique oral ou par insulinothérapie et/ou que le dossier patient le mentionnait.

Les patients étaient considérés atteints de dyslipidémie s'ils étaient traités par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (-statine) et/ou que le dossier patient le mentionnait.

#### **2.1.8.7 Médicaments de fond néphrotoxiques**

L'utilisation et la durée d'exposition aux médicaments néphrotoxiques comme un inhibiteur de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II, et les diurétiques ont été décrites. Les diurétiques comprenaient les diurétiques de l'anse (Furosémide), les thiazidiques et les épargneurs de potassium (Spironolactone).

#### **2.1.8.8 Evolution de la fonction rénale en fonction du temps**

Les valeurs biologiques de créatinine sérique relevées ont été celles juste avant la première TOSNR, à 6 mois, puis tous les ans jusqu'à 10 ans maximum. Les créatininémies sous hémodialyse étaient ininterprétables donc non recueillies. Le DFG a été estimé à l'aide de la formule de CKD-EPI à partir des valeurs de créatininémie recueillies, de l'âge, du sexe, et de l'ethnie du patient.

Nous avons pu estimer l'évolution du DFG en fonction du temps. Seul une période sur 10 ans a été prise en compte étant donné qu'après cette période, il restait un nombre trop faible de patient encore suivi.

Nous avons recueilli le délai entre la TOSNR et la dialyse pré-transplantation rénale ainsi que celui entre les deux transplantations.

Nous avons utilisé la méthode de Kaplan-Meier pour estimer et analyser le risque d'atteindre le stade d'hémodialyse avant la greffe en fonction du temps. Les comparaisons entre différents groupes ont été effectuées à l'aide du test du log-rank. D'une part, nous avons réalisé une courbe de survie globale comprenant tous les patients, puis une courbe en fonction du type d'organe greffé (thoracique ou abdominale) et une courbe en fonction de l'âge des receveurs ( $>$  ou  $\leq$  40 ans).

#### **2.1.8.9 Médicaments immunosuppresseurs de maintenance**

Nous avons recueilli les médicaments immunosuppresseurs de maintenance cités dans les comptes rendus d'hospitalisation à 4 stades, la sortie d'hospitalisation post-TOSNR, à 1 an, 5 ans et 10 ans de cette sortie d'hospitalisation. Les traitements d'induction n'étaient pas étudiés.

Nous les avons divisés en 3 catégories :

- Monothérapie
- Bithérapie
- Trithérapie.

### **2.1.9 Analyses statistiques**

Des analyses descriptives ont été réalisées pour présenter les caractéristiques démographiques et cliniques des patients. Les variables catégorielles ont été représentées en pourcentages (%) et effectifs (N), tandis que les variables continues ont été présentées en moyennes (Moy) et écart type (SD). Lorsque des données étaient manquantes, le nombre de patients sur lequel reposait l'analyse a été précisé.

Une analyse de survie a été réalisée pour identifier les facteurs associés à survenue au stade de dialyse à 10 ans dans notre population. Le test du log-rank a été utilisé pour comparer les courbes de survie entre les groupes définis successivement par : le type de chirurgie (thoracique ou abdominale) et l'âge ( $< 40$  ou  $\geq 40$  ans). Des courbes de survie de Kaplan-Meier, à la fois globales et par sous-groupe, ont été créées pour visualiser la distribution des événements au fil du temps.

De plus, des modèles de Cox ont été utilisés pour identifier les facteurs de risque associés à la survenue au stade de dialyse. Les résultats des modèles de Cox univariés ont été présentés à l'aide de rapports de risque (HR) ainsi que de leurs intervalles de confiance à 95 % (IC95) et de leurs valeurs de p.

Le test du chi 2 ( $\chi^2$ ) et le test exact de Fisher ont été utilisés pour comparer les distributions d'hommes et de femmes, d'âge lors de la TOSNR, de diabétiques, de patients atteints de dyslipidémie, de greffes thoraciques et d'infection en fonction du délai de survenue de l'événement d'intérêt à 10 (délai  $< 10$  ou  $\geq 10$  ans).

Les analyses statistiques ont été menées et les résultats analysés par rapport à un risque alpha de 5 %. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de R (version 4.4.0).

### **2.1.10 La saisie et l'analyse de données**

Les données issues de l'étude descriptive ont été saisies dans un tableau Excel pour être analysées.

## 2.2 RESULTATS DE LA PREMIERE ETUDE

### 2.2.1 Flow-chart

Sur la période d'étude, 57 patients ont été extraits du registre Cristal. La transplantation rénale a eu lieu entre 2000 et 2023 après avoir été transplanté d'un organe solide non rénal. Après analyse des données, 7 patients ont été exclus car leurs dossiers s'avéraient trop peu informatifs et 6 autres patients ont été exclus car présentaient une IRT avant, pendant ou dans le mois suivant la transplantation non rénale et 8 patients ont été exclus car ont bénéficié d'une transplantation de rein associé à un organe solide non rénal.

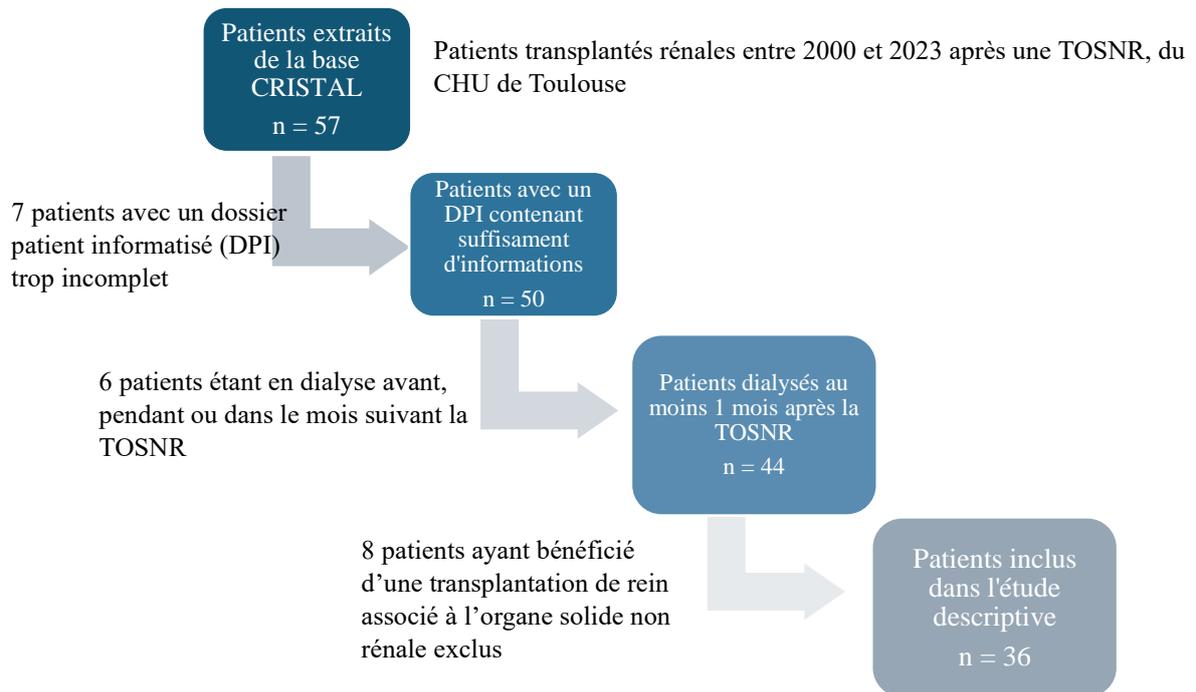


Figure 4 : Algorithme de sélection des patients dans la première étude

### 2.2.2 Caractéristiques démographiques

Notre population était composée de 26 hommes et 10 femmes. L'âge moyen et l'IMC moyen des receveurs de transplants non rénaux étaient de 40,5 ans et 23,3 respectivement.

### 2.2.3 Caractéristique de la transplantation d'organe solide non rénale

Caractéristiques	Effectifs n (%)
<b>Total</b>	<b>36 (100)</b>
<b>Organe greffé</b>	
Foie	19 (52,8)
Cœur	10 (27,8)
Poumon	5 (13,8)
Pancréas	1 (2,8)
Poumon + Foie	1 (2,8)
<b>Lieu de la greffe</b>	
Toulouse	28 (77,7)
Autres villes	8 (22,3)

Tableau 3 : Description du type d'organe greffé et du lieu de la greffe

Dans notre étude, le foie représentait plus de la moitié des organes greffés (52,8 %), suivi par la greffe du cœur (27,8 %), greffe bipulmonaire (13,8 %). Un patient a reçu une greffe de pancréas seul, et 1 patient a reçu une greffe combinée foie + bipulmonaire (Tableau 3)

Huit patients ont reçu leur greffe non rénale dans une ville différente de celle de Toulouse. 2 patients à Paris, 2 à Bordeaux, 1 à Montpellier, 1 à Lyon, 1 à Lille et 1 à Agen (Tableau 4)

La greffe la plus ancienne de notre étude était le 15 juin 1988 et la plus récente était le 25 janvier 2019.

Maladie initiale	Effectifs n (%)					Total général
	Foie	Cœur	Poumon	Pancréas	Poumon + Foie	
<b>Total</b>	19 (100)	10 (100)	5 (100)	1 (100)	1 (100)	36 (100)
Cardiomyopathie		10 (100)				10 (27,8)
Cirrhose	13 (68,5)					13 (36,1)
Cirrhose + Polykystose hépatorénale	1 (5,2)					1 (2,8)
Diabète				1 (100)		1 (2,8)
Fibrose pulmonaire			1 (20)			1 (2,8)
Hépatite fulminante	1 (5,2)					1 (2,8)
Emphysème sévère			1 (20)			1 (2,8)
Maladie de Caroli	1 (5,2)					1 (2,8)
Mucoviscidose			3 (60)		1 (100)	4 (11,1)
Polykystose hépatorénale	1 (5,2)					1 (2,8)
Syndrome d'Alagille	2 (10,6)					2 (5,6)

Tableau 4 : Description par organe greffé des maladies initiales

Chez les receveurs de greffe de foie, 14 patients étaient cirrhotiques dont 1 souffrant d'une polykystose hépatorénale associée, 1 patient souffrait d'hépatite fulminante, 1 patient souffrait d'une maladie de Caroli (maladie congénitale rare caractérisée par des kystes biliaires) [79], 1 patient souffrait d'une polykystose hépatorénale seule, et 2 patients souffraient d'un syndrome d'Alagille (maladie autosomique dominante touchant les voies biliaires intra-hépatiques).

Chez les receveurs de greffe de cœur, les 10 patients souffraient de cardiomyopathies. Chez les receveurs de greffe bipulmonaire, 3 souffraient de mucoviscidose (maladie génétique caractérisée par une fibrose kystique pulmonaire), 1 patient souffrait de fibrose pulmonaire et 1 souffrait d'un emphysème sévère. Le receveur de pancréas souffrait d'un diabète de type 1 avec de multiples complications. Enfin le receveur de la greffe combinée bipulmonaire et foie souffrait d'une mucoviscidose. (Tableau 4).

## 2.2.4 Description des facteurs pré-opératoires

Un tiers des patients (30,6%) présentaient une maladie rénale préexistante : 5 patients présentaient une maladie rénale génétique dont 1 malformation congénitale non déterminée, 2 polykystose hépatorénale, 1 reflux vésico-urétéral et 1 syndrome d'Alagille. 4 patients présentaient une insuffisance secondaire à une pathologie, soit 1 gammopathie monoclonale, 1 syndrome cardio-rénal et 1 syndrome hépato rénal. 1 patient présentait une maladie rénale vasculaire diabétique et 1 patient une tumeur rénale (Tableau 5).

Maladie rénale préexistante	Effectifs (tout organe) n (%)
<b>Génétique</b>	<b>5 (13,9)</b>
Malformation congénitale	1 (2,8)
Polykystose hépatorénale	2 (5,6)
Reflux vésico-urétéral	1 (2,8)
Syndrome d'Alagille	1 (2,8)
<b>Insuffisance rénale secondaire</b>	<b>4 (11,1)</b>
Gammopathie monoclonale	1 (2,8)
Syndrome cardio-rénal	1 (2,8)
Syndrome hépato-rénal	2 (5,5)
<b>Vasculaire</b>	<b>1 (2,8)</b>
Néphropathie diabétique	1 (2,8)
<b>Autre</b>	<b>1 (2,8)</b>
Tumeur rénale	1 (2,8)
<b>Aucune</b>	<b>25 (69,4)</b>

Tableau 5 : Description des maladies rénales préexistantes chez les transplantés non rénaux

Tout organe confondu, 15 patients étaient cirrhotiques : 1 patient présentait une hépatite B répliquative avant la greffe, et un quart des patients (25 %) présentaient une hépatite C répliquative avant la greffe non rénale. (Tableau 6)

Facteur préopératoires	Effectifs (tout organe) n (%)
Cirrhose	22 (61,1)
Hépatite B répliquative	2 (5,5)
Hépatite C répliquative	9 (25)

Tableau 6 : Description des facteurs pré-opératoires de la population étudiée

## 2.2.5 Description des comorbidités cardiovasculaires

Caractéristiques	Effectif total n (%)	Durée en mois Moyenne (SD)
<b>Hypertension artérielle (HTA)</b>	<b>25 (69,4)</b>	
Diagnostiqué en pré-opératoire*	10 (40)	
Diagnostiqué en post-opératoire*	15 (60)	
Période HTA avant dialyse*		139,6 (72,6)
<b>Dyslipidémie</b>	<b>20 (55,5)</b>	
Diagnostiqué en pré-opératoire	6 (30)	
Diagnostiqué en post-opératoire	14 (70)	
Période Dyslipidémie avant dialyse		76,74 (49,7)
Traité par statine	20 (100)	
<b>Diabète</b>	<b>11 (30,5)</b>	
Diagnostiqué en pré-opératoire	8 (72,7)	
Diagnostiqué en post-opératoire	3 (27,3)	
Période Diabète avant dialyse		127,2 (69,9)
Insulinodépendant	11 (100)	

\* Données manquantes : Diagnostic et Période HTA = 3

Tableau 7 : Description des comorbidités de la population étudiée

Au total, 69,4 % des patients de l'étude présentaient une HTA dont 40 % diagnostiqués avant l'opération et 60 % après l'opération. La durée moyenne de l'HTA jusqu'à la dialyse était 139,6 mois. (Tableau 8)

Environ, 63,9 % des patients de l'étude présentaient une dyslipidémie dont 40 % diagnostiqués avant l'opération et 60 % après. La durée de la dyslipidémie jusqu'à la dialyse était 76,7 mois. Tous les patients atteints de dyslipidémie étaient traités par une statine. (Tableau 8)

Enfin, 30,6% des patients de l'étude présentaient un diabète dont 72,7 % diagnostiqués avant l'opération et 27,3 % après l'opération. La durée de diabète jusqu'à la dialyse était 127,2 mois. Au moment de la greffe rénale, tous les patients diabétiques étaient insulino-dépendants. (Tableau 7)

## 2.2.6 Description des facteurs de risques peropératoires

Concernant la période peropératoire de la transplantation d'organe non rénale, près de la moitié des transplantations (53,6%) ont été compliquée d'une infection ayant nécessité une prolongation d'hospitalisation ou ré-hospitalisation. Elles étaient presque équivalentes entre les greffes abdominales et thoraciques (47% contre 58% respectivement).

Tous les patients ont été admis en unités de réanimation, soins intensifs et/ou continu. Le temps moyen passé en réanimation après l'opération était de 17,5 jours soit environ 2 semaines.

Concernant les complications rénales, 18,5% des patients ont nécessité une épuration extrarénale. Près de la moitié des patients (53,6%) ont présenté un épisode d'IRA dans les 30 jours suivant l'opération. La durée du séjour moyen en réanimation pour les patients ayant développé une IRA était de 22.5 jours contre 10.8 jours pour les patients n'en ayant pas développé.

Environ un quart des patients (25,9%) ont nécessité l'utilisation d'amines vasoconstrictrices, 4 patients (14,8%) ont nécessité une oxygénation par membrane extracorporelle (3 patients greffés du cœur et 1 patient greffé bipulmonaire) (Tableau 8).

Facteurs peropératoires	Effectifs (tout organe) n (%)	Durée en jours Moyenne (SD)
<b>Infection nécessitant une hospitalisation (ou prolongation d')*</b>	15 (53,6)	
<b>Réanimation*</b>	27 (100)	
Durée Réanimation		17,4 (14,9)
EER	5 (18,5)	
Amines vasoconstrictrices	7 (25,9)	
ECMO	4 (14,8)	
<b>IRA*</b>	15 (53,6)	

\* Données manquantes : Infection = 8 ; Réanimation = 9 ; IRA = 8

Abréviations : EER = épuration extra-rénale ; ECMO = oxygénation par membrane extracorporelle ; IRA = insuffisance rénale aigüe

Tableau 8 : Description des facteurs de risque peropératoires

## 2.2.7 Description des facteurs postopératoires

Facteurs post-opératoires	Effectifs (tout organe) n (%)	Durée Moyenne (SD)
<b>Infection nécessitant une hospitalisation*</b>	<b>31 (88,6)</b>	
<b>Réanimation*</b>	<b>13 (40,6)</b>	
EER	3 (23,1)	
Amines vasoconstrictrices	4 (30,8)	
Délai entre TOSNR et 1er séjour en réanimation		39,3 mois (54,1)
Durée des séjours		18,3 jours (17,5)
<b>Sepsis*</b>	<b>7 (20,6)</b>	

\* Données manquantes : Infection = 1 ; Réanimation = 4 ; Sepsis = 2

Abbréviations : EER = épuration extra-rénale ; TOSNR = transplantation d'organe solide non rénal

Tableau 9 : Description des facteurs de risque post-opératoires

Concernant les facteurs de risque post-opératoires, au moins 30 jours après l'opération, 88,6% des patients ont déclaré une infection quelle qu'elle soit ayant nécessité une hospitalisation. Les taux s'élevaient à 90% pour les receveurs de transplants abdominaux contre 80% pour les receveurs de transplants thoraciques.

Environ, 40,6% des patients ont été admis en soins intensifs. Les 4 données manquantes étaient liées à une absence de dossiers médicaux antérieures à certaines dates dans le dossier patient.

La première admission observée avait lieu en moyenne 39,3 mois soit 3 ans après la TOSNR. La durée moyenne cumulée de tous les séjours en réanimation entre la TOSNR et la transplantation rénale était de 18,3 jours soit plus de 2 semaines, 23,1% des patients ont nécessité une épuration extrarénale, et un tiers (30,8 %) l'utilisation d'amines vasoconstrictrices.

20,6 % des patients ont développé un sepsis. (Tableau 9)

### 2.2.8 Description des médicaments néphrotoxiques

La moitié (50 %) des patients ont reçu un IEC, 47,2 % ont reçu un ARA2 et les diurétiques (Tableau 10).

Traitement de fond néphrotoxique	Effectifs (tout organe) n (%)
<b>Total</b>	<b>36 (100)</b>
IEC	18 (50)
ARA2	17 (47,2)
Diurétiques	17 (47,2)

*Abréviations : IEC = inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA2 = antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2*

Tableau 10 : Description des médicaments de fond

L'ancienneté d'exposition aux médicaments néphrotoxiques avant la TOSNR n'étant pas disponible, les durées d'exposition moyenne ont été calculé à partir de la TOSNR. La durée d'exposition moyenne aux IEC était de 113,5 jours  $\pm$  65, de 60,3 jours  $\pm$  47,1 pour les ARA2 et de 43,1 jours  $\pm$  62,1 pour les diurétiques. (Tableau 11)

Durée d'exposition	Moyenne (SD)
IEC*	113,5 (65)
ARA2	60,3 (47,1)
Diurétiques**	43,1 (62,1)

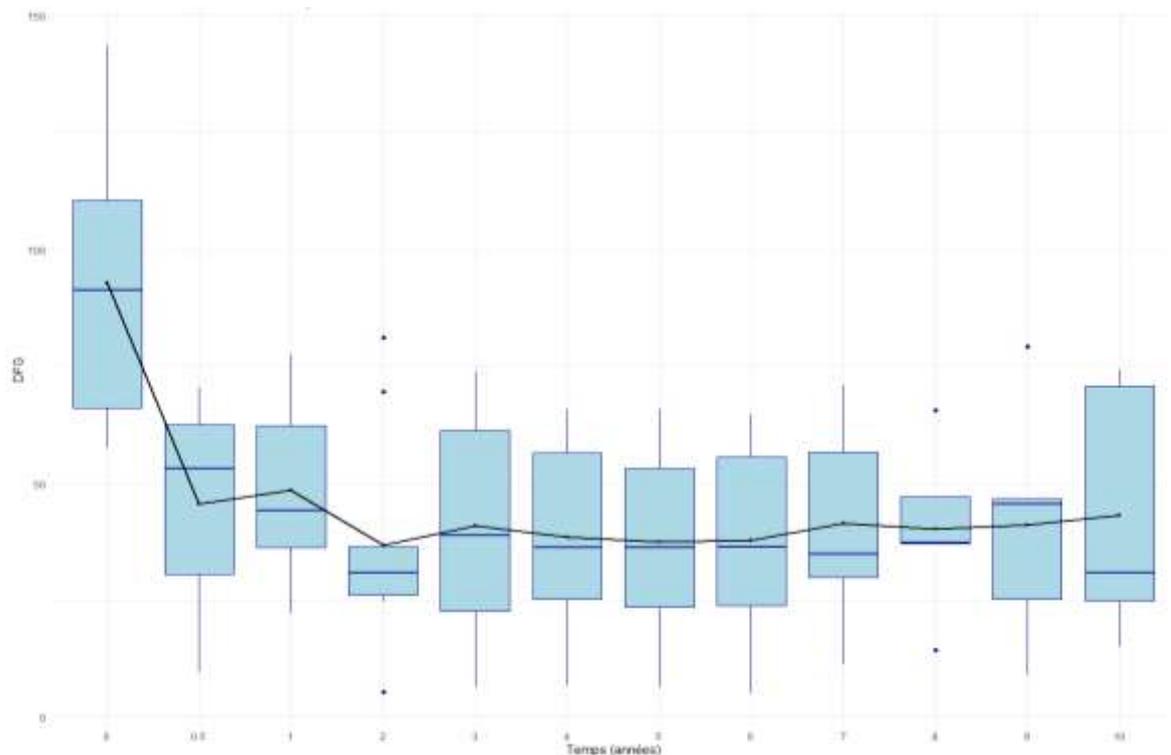
\*Données manquantes : 1

\*\*Données manquantes : 1

*Abréviations : IEC = Inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA2 = Antagoniste des récepteurs à l'angiotensine 2*

Tableau 11 : Description des durées d'exposition aux traitements de fond

## 2.2.9 Evolution de la fonction rénale en fonction du temps



Données manquantes : N0 = 13 ; N0,5 = 12 ; N1 = 12 ; N2 = 6 ; N3 = 6 ; N4 = 6 ; N5 = 4 ; N6 = 4 ; N7 = 3 ; N8 = 4 ; N9 = 1 ; N10 = 2

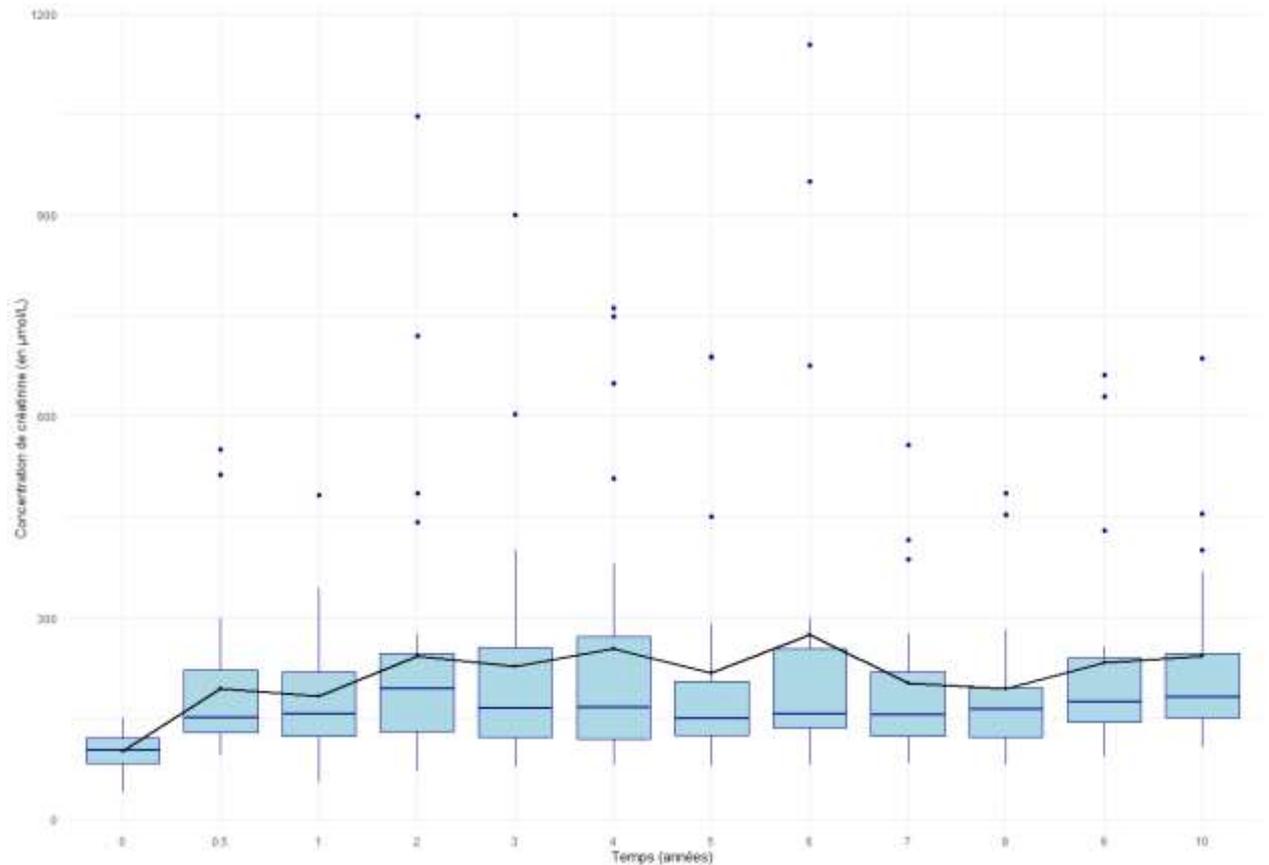
Données non applicables : N1 = 1 ; N2 = 1 ; N3 = 4 ; N4 = 7 ; N5 = 11 ; N6 = 11 ; N7 = 14 ; N8 = 16 ; N9 = 16 ; N10 = 17

Abréviations : DFG = débit de filtration glomérulaire

Figure 5 : Evolution du débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé par équation CKD-EPI sur 10 ans

La moyenne des DFG estimés avec la formule de CKD-EPI était :

- Au moment de la transplantation :  $78,3 \text{ mL/min/1,73m}^2 \pm 29,7$  pour 23 patients
- M6 de la transplantation non rénale :  $42,4 \text{ mL/min/1,73m}^2 \pm 19,3$  pour 24 patients.
- N5 de la transplantation non rénale :  $43 \text{ mL/min/1,73m}^2 \pm 24,4$  pour 19 patients
- N10 de la transplantation non rénale :  $35,6 \text{ mL/min/1,73m}^2 \pm 21,7$  pour 17 patients.



Données manquantes : N0 = 13 ; N0,5 = 12 ; N1 = 12 ; N2 = 6 ; N3 = 6 ; N4 = 6 ; N5 = 4 ; N6 = 4 ; N7 = 3 ; N8 = 4 ; N9 = 1 ; N10 = 2

Données non applicables : N1 = 1 ; N2 = 1 ; N3 = 4 ; N4 = 7 ; N5 = 11 ; N6 = 11 ; N7 = 14 ; N8 = 16 ; N9 = 16 ; N10 = 17

Figure 6 : Evolution de la créatininémie sur 10 ans

La moyenne des créatininémies était :

- Au moment de la transplantation : 101 µmol/L
- M6 de la transplantation non rénale : 193.8 µmol/L
- N5 de la transplantation non rénale : 216.8 µmol/L
- N10 de la transplantation non rénale : 242.1 µmol/L

### 2.2.10 Progression vers l'hémodialyse avant la greffe rénale au cours du temps

Nous avons classé les transplantations en 2 catégories : les transplantations thoraciques (cœur et poumon) et abdominales (foie et pancréas) (Tableau 12, Figure 7).

Pour les receveurs d'organes thoraciques (cœur et poumons), le délai entre la TOSNR et la dialyse pré-transplantation rénale était en moyenne de 103,2 mois soit environ 9 ans [2,0-334,2 mois, soit 28 ans]. La médiane était à 63.1 mois (environ 5 ans).

Pour les receveurs d'organes abdominales (foie et pancréas), le délai entre la TOSNR et la dialyse pré-transplantation rénale était en moyenne de 128.4 mois soit environ 11 ans [10,2 - 302,9 mois soit environ 25 ans]. La médiane était à 138.1 mois soit environ 11 ans.

Pour l'ensemble des organes, les résultats sont présentés dans le Tableau 13. Le patient ayant reçu une greffe de foie combinée à celle du poumon a été compris uniquement dans la catégorie « Tout organe ».

<b>Dialyse pré-greffe rénale</b>			
Organes	Thoracique (Cœur ; Poumon)	Abdominale (Foie ; Pancréas)	Tout organe
Nombre de patients	15	20	36
Délai entre TOSNR et dialyse pré-transplantation rénale (en mois)			
<b>Moy (SD) [Min ; Max]</b>	103,2 (106.9) [2,0 ; 334,2]	128.4 (72.6) [10,2 ; 302,9]	119.8 (88.1) [2,0 ; 334,2]
<b>Médiane [Q1 ; Q3]</b>	63.1 [13.6 ; 180.7]	138.1 [77.5 ; 153.3]	117,9 [46,7 ; 179,7]
Âge lors de la dialyse (en années)			
<b>Moy (SD) [Min ; Max]</b>	49,3 (15,6) [22,2 ; 72,9]	52.2 (16.8) [20.7 ; 75.4]	50,5 (16,1) [20,7 ; 75,4]
<b>Médiane [Q1 ; Q3]</b>	49.6 [40,7 ; 62,7]	50.0 [36.3 ; 64.3]	50,0 [36,4 ; 63,5]

*Abréviations : TOSNR = transplantation d'organe solide non rénal*

Tableau 12 : Description des caractéristiques des dialyses pré-transplantation

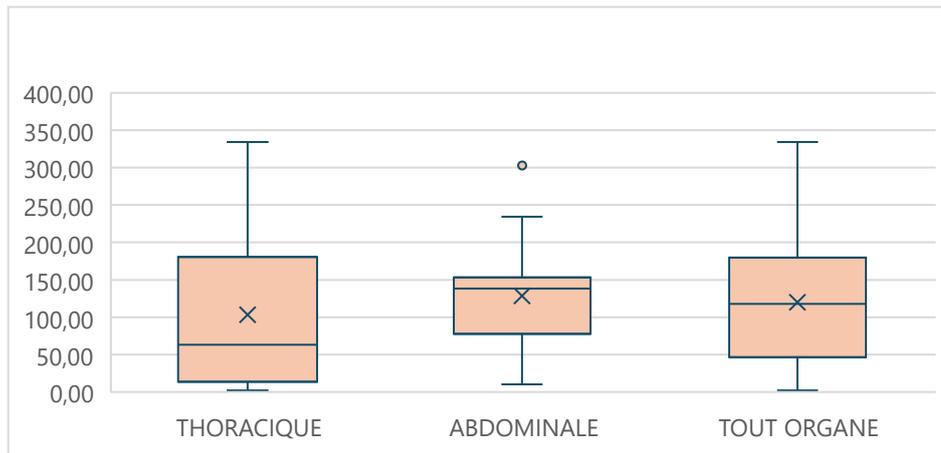


Figure 7 : Distribution des délais entre la TOSNR et la dialyse pré-transplantation rénale en fonction du type de transplantation

La courbe de survie globale était effectuée sur 10 ans. A 10 ans, environ 50 % de la population étaient au stade IRT en séances d'hémodialyse pré-transplantation (Figure 8).

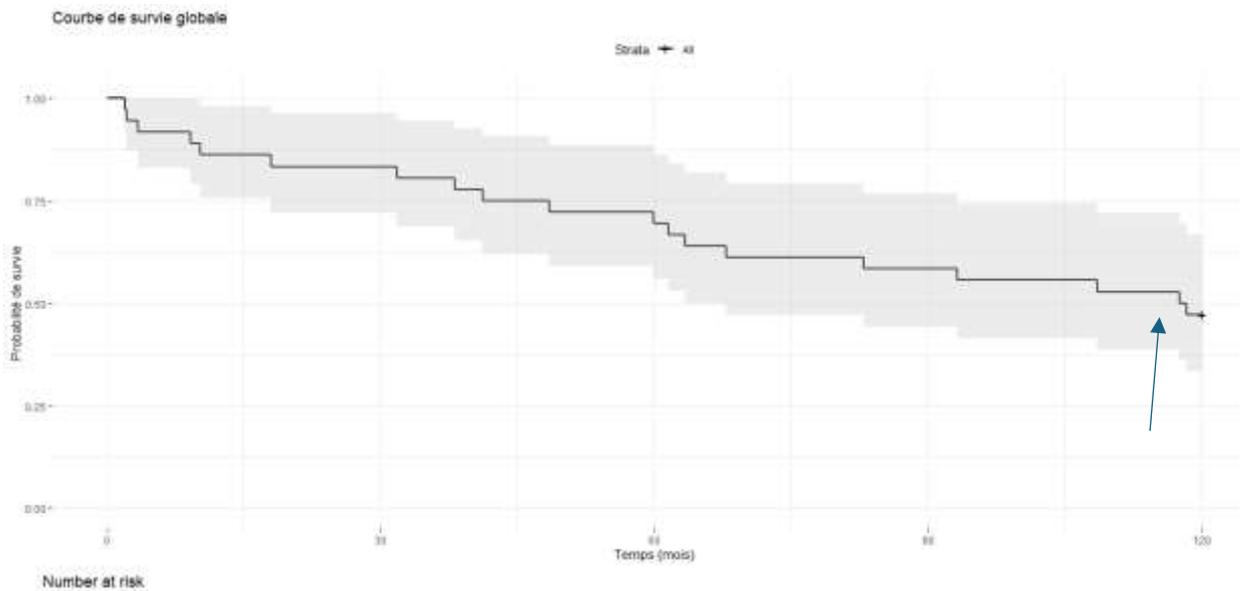


Figure 8 : Courbe de survie globale

La courbe de survie a été effectuée en fonction du type d'organe transplanté : thoracique (cœur et poumon) et abdominale (foie et pancréas).

Au bout des 10 ans de suivi, environ 70 % des receveurs de transplants thoraciques étaient au stade d'IRT en séances d'hémodialyse tandis que le groupe de la transplantation abdominale à cette même période présentait une proportion de patients au stade d'IRT de 40 %. La tendance est plutôt en faveur d'une conservation plus longue de la fonction rénale chez les receveurs transplants abdominaux, mais nous n'observons pas de différence significative entre les deux populations ( $p = 0,096$ ) (Figure 9).

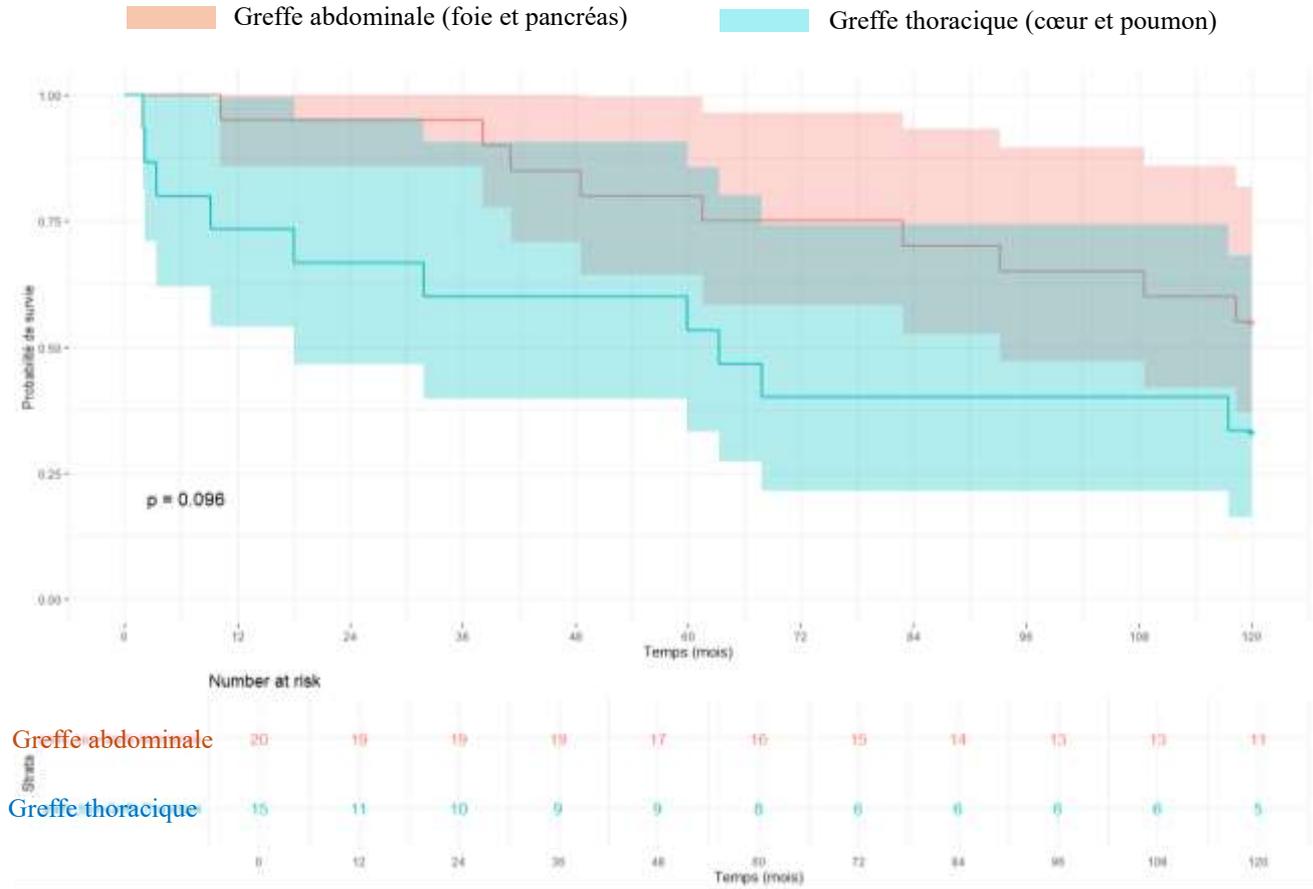


Figure 9 : Courbe de survie en fonction du type d'organe transplanté

On observe qu'au bout de 10 ans de suivi, environ 70% des patients de plus de 40 ans étaient au stade d'IRT en séances d'hémodialyse contre 40% pour les moins de 40 ans. La tendance est plutôt en faveur d'une conservation plus longue de la fonction rénale chez les moins de 40 ans, mais nous n'observons pas de différence significative entre les deux populations ( $p = 0,23$ ) (Figure 10).

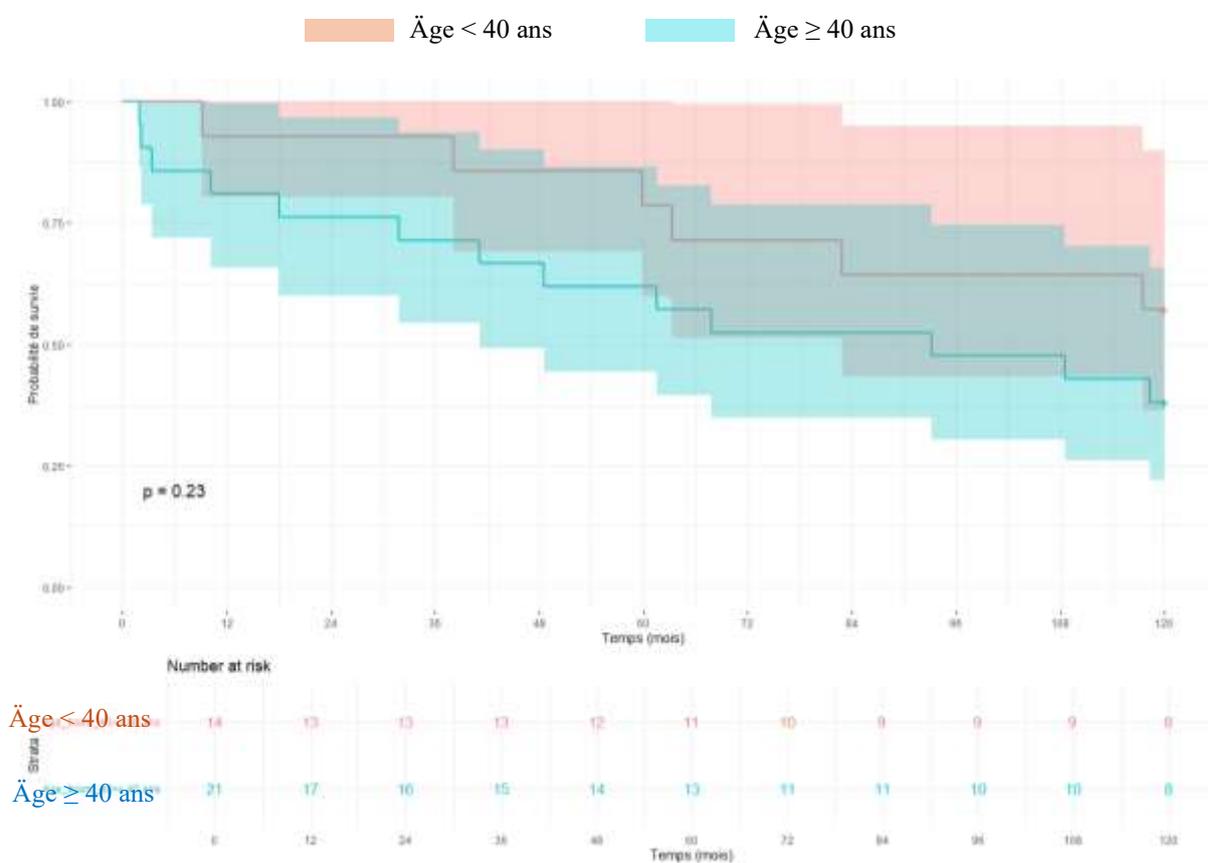


Figure 10 : Courbe de survie en fonction de l'âge des receveurs

### Délai jusqu'à la dialyse pré-transplantation rénale

Variable	Supérieur à 120 mois	Inférieur à 120 mois	Ensemble (N = 36)	p-value*
<b>Sexe, n (%)</b>				>0,9
F	5.0 (29.4)	5.0 (26.3)	10.0 (27.8)	
M	12.0 (70.6)	14.0 (73.7)	26.0 (72.2)	
<b>Age lors de la TOSNR, n (%)</b>				0.2
< 40 ans	9.0 (52.9)	6.0 (31.6)	15.0 (41.7)	
≥ 40 ans	8.0 (47.0)	13.0 (68.4)	21.0 (58.3)	
<b>Diabète, n (%)</b>				0.9
NON	12.0 (70.6)	13.0 (68.4)	25.0 (69.4)	
OUI	5.0 (29.4)	6.0 (31.6)	11.0 (30.6)	
<b>Dylipidémie, n (%)</b>				0.086
NON	5.0 (29.4)	11.0 (57.9)	16.0 (44.4)	
OUI	12.0 (70.6)	8.0 (42.1)	20.0 (55.6)	
<b>Type de greffe**, n (%)</b>				0.2
Greffe Abdominale	11.0 (68.8)	9.0 (47.4)	20.0 (57.1)	
Greffe Thoracique	5.0 (31.3)	10.0 (52.6)	15.0 (42.9)	
<b>Infection***, n (%)</b>				0.3
NON	3.0 (17.6)	1.0 (5.3)	4.0 (11.1)	
OUI	14.0 (82.4)	17.0 (89.5)	31.0 (86.1)	

\* Test exact de Fisher ; test du Chi-carré de Pearson

\*\* Greffe combinée poumon-foie non appliquée

\*\*\*Données manquantes : 1

Tableau 13 : Analyse de facteurs et leur impact sur le délai jusqu'à la dialyse pré-transplantation rénale

Les analyses statistiques concernant la comparaison des distributions d'hommes et de femmes, d'âge lors de la TOSNR, de diabétiques, de patients atteint de dyslipidémie, de greffes thoraciques et d'infection en fonction du délai de survenue de l'événement d'intérêt à 10 (délai < 10 ou ≥ 10 ans) ne rapportent aucun résultat statistiquement significatif.

### 2.2.11 Description des immunosuppresseurs de maintenance

Les traitements immunosuppresseurs étaient partagées et comparées à plusieurs stades de temps : sortie d'hospitalisation, 1 an, 5 ans et 10 ans. Les traitements inductifs n'étaient pas comptés. (Tableau 15)

Nous avons certaines données manquantes (n=6) à la sortie d'hospitalisation principalement pour les patients ayant fait leur greffe dans un autre établissement que le CHU de Toulouse.

En sortie d'hospitalisation de la TOSNR, pour 6 patients les données étaient manquantes, ainsi parmi les 30 patients suivis :

- 1 patient (3.3 %) suivait une monothérapie sous *CICLO*
- 4 patients (13.3 %) suivaient une bithérapie sous *CTC – TAC*
- 25 patients (83.3 %) suivaient une trithérapie : 6.7 % des patients étaient *CTC – TAC – AZA*, 1 patient (3.3 %) sous *CTC – TAC – AMP*, 1 patient (3.3 %) sous *CTC – TAC – EVL*, 14 patients (46.7 %) sous *CTC – TAC – MMF*, 5 patients (16.7 %) sous *CTC – CICLO – AZA*, 2 patients (6.7 %) sous *CTC – CICLO – MMF*.

A 1 an de la TOSNR, pour 4 patients les données étaient manquantes, ainsi parmi les 32 patients suivis :

- 10 patients (33.3 %) suivaient une bithérapie : 8 patients (25 %) étaient sous *CTC – TAC*, 1 patient (3.1%) sous *CTC – CICLO* et 1 patient (3.1 %) sous *TAC – MMF*.
- 21 patients (65,6 %) suivaient une trithérapie : nous retrouvons une plus grande hétérogénéité des traitements. 19 % étaient sous la combinaison *CTC – TAC – MMF*, 15,6 % sous *CTC – TAC – AMP*, 12,5 % sous *CTC – CICLO – AZA*, 9,4 % sous *CTC – TAC –*, 6,3 % sous *CTC – CICLO – AZA*, et 1 patient (3,1 %) sous *CTC – TAC – AZA*.
- 1 patient suivait une quadrithérapie par *CTC – CICLO – TAC – AMP*.

A 5 ans de la TOSNR, 7 patients avaient déjà reçu leur transplantation rénale et pour 3 patients les données étaient manquantes. A ce stade, la répartition entre traitement par bithérapie (42,3 %) et trithérapie (50 %) s'égalise :

- 2 patients (7.7 %) suivaient une monothérapie sous *TAC*.
- 13 patients (50 %) suivaient une bithérapie : 19,2% des patients étaient sous *tacrolimus – MMF*, 2 patients (7,7 %) étaient sous *tacrolimus - CTC* ou *AZA – CTC* ou *ciclosporine – AZA*. 1 patient était sous *ciclosporine – CTC* et 1 patient était sous *tacrolimus – AMP*.

- 11 patients (42.3 %) suivaient une trithérapie : 15,4 % étaient sous *tacrolimus - éverolimus - CTC*. 11,5 % étaient sous *tacrolimus - MMF - CTC*. 2 patients (7,7 %) étaient sous *ciclosporine - AZA - CTC*. 1 patient était sous *tacrolimus - AMP - CTC* et 1 patient sous *sirolimus - AMP - CTC*.

A 10 ans, 16 patients avaient déjà été transplantés d'un rein donc non pris en compte, ainsi parmi les 20 patients suivis :

- 3 patients (15 %) suivaient une monothérapie : 2 patients (10 %) sous *TAC* et 1 patient (5 %) sous *MMF*.
- 8 patients (40 %) suivaient une bithérapie : 3 patients (15 %) étaient sous *TAC - MMF*, 3 patients (15 %) sous *TAC - AMP*, 1 patient (5 %) sous *CTC - CICLO*, 1 patient (5 %) sous *CTC - AZA*.
- 9 patients (45 %) suivaient une trithérapie : 3 patients (15 %) étaient sous *CTC - CICLO - MMF*, 3 patients (15 %) sous *CTC - TAC - MMF*. 2 patients (10%) sous *CTC - CICLO - AZA* et 1 patient (5 %) sous *CTC - TAC - AMP*.

25 % des patients ont bénéficié au moins une fois de ciclosporine tandis que 77.7 % des patients ont bénéficié au moins une fois de tacrolimus.

Immunosuppresseurs	Sortie d'hospitalisation*	Effectifs n (%)		
		1 an*	5 ans* **	10 ans**
<b>Effectif total</b>	30 (100)	32 (100)	26 (100)	20 (100)
<b>Monothérapie</b>	<b>1 (3,3)</b>	<b>0(0)</b>	<b>2 (7,7)</b>	<b>3 (15,0)</b>
TAC	0 (0)	0 (0)	2 (7,7)	2 (10,0)
CICLO	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MMF	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5,0)
<b>Bithérapie</b>	<b>4 (13,3)</b>	<b>10 (33,3)</b>	<b>13 (50,0)</b>	<b>8 (40,0)</b>
CTC + TAC	4 (13,3)	8 (25,0)	2 (7,7)	0 (0)
CTC + CICLO	0 (0)	1 (3,1)	1 (3,5)	1 (5,0)
CTC + AZA	0 (0)	0 (0)	2 (7,7)	1 (5,0)
CTC + MMF	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CICLO + AZA	0 (0)	0 (0)	2 (7,7)	0 (0)
TAC + MMF	0 (0)	1 (3,1)	5 (19,2)	3 (15,0)
TAC + AMP	0 (0)	0 (0)	1 (3,8)	3 (15,0)
TAC + EVL	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Trithérapie</b>	<b>25 (83,3)</b>	<b>21 (65,6)</b>	<b>11 (42,3)</b>	<b>9 (45,0)</b>
CTC + TAC + AZA	2 (6,7)	1 (3,1)	0 (0)	0 (0)
CTC + TAC + AMP	1 (3,3)	5 (15,6)	1 (3,8)	1 (5,0)
CTC + TAC + EVL	1 (3,3)	3 (9,4)	4 (15,4)	0 (0)
CTC + TAC + MMF	14 (46,7)	6 (18,7)	3 (11,5)	3 (15,0)
CTC + CICLO + AZA	5 (16,7)	4 (12,5)	2 (7,7)	2 (10,0)
CTC + CICLO + MMF	2 (6,7)	2 (6,2)	0 (0)	3 (15,0)
CTC + SRL + AMP	0 (0)	0 (0)	1 (3,8)	0 (0)
<b>Quadrithérapie</b>	<b>0 (0)</b>	<b>1 (3,1)</b>	<b>0(0)</b>	<b>0 (0)</b>
CTC + TAC + CICLO + AMP	0 (0)	1 (3,1)	0 (0)	0 (0)
<b>Total</b>	30 (100)	32 (100)	26 (100)	20 (100)

\* Données manquantes : Sorte d'hospitalisation = 6 ; 1 an = 4 ; 5 ans = 3

\*\* Données non applicables : 5 ans = 7 ; 10 ans = 16

Abbréviations : TAC = tacrolimus ; CICLO = ciclosporine ; MMF = mycophénolate mofetil (CELLCEPT®) ; CTC = corticoïdes ; AZA = azathioprine ; AMP = acide mycophénolique (MYFORTIC®) ; EVL = évérolimus ; SRL = sirolimus

Tableau 14 : Description des traitements immunosuppresseurs en fonction du temps

## DEUXIEME ETUDE

Bien que ces insuffisances rénales chroniques, dans un contexte post-greffe, soient multifactorielles, les facteurs médicamenteux comme les immunosuppresseurs contribuent à la survenue des néphropathies. Néanmoins, d'autres médicaments en dehors des immunosuppresseurs peuvent aboutir à une néphrotoxicité et une greffe rénale. Nous avons donc recensé les cas de néphropathie conduisant à une transplantation rénale avec le rôle contributif d'autres médicaments.

### 3.1 MATERIEL ET METHODE DE LA DEUXIEME ETUDE

#### 3.1.1 Objectif principal

L'objectif principal est de recenser tous les médicaments (autre que les immunosuppresseurs) qui ont provoqué des néphropathies médicamenteuses ayant conduit à une transplantation rénale au CHU de Toulouse de 2000 à 2023.

#### 3.1.2 Schéma de l'étude

Il s'agissait d'une étude descriptive transversale rétrospective monocentrique utilisant des données extraites du registre Cristal de l'Agence de la Biomédecine.

#### 3.1.3 Source de données

La source de données a été le registre Cristal de l'Agence de la Biomédecine.

#### 3.1.4 Population de l'étude

La population extraite représente tous les patients connus du CHU de Toulouse ayant reçu une transplantation rénale, conséquence d'une néphropathie médicamenteuse.

#### 3.1.5 Période de l'étude

La période de cette étude rétrospective est entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 31 décembre 2023.

#### 3.1.6 Collecte des données

Toutes les données ont été récupérées dans les dossiers médicaux des patients enregistrés sur les logiciels ORBIS (logiciel qui centralise les informations médicales et administratives des patients), ICCA (logiciel de gestion des données des patients dans des environnements critiques comme les unités de soins intensifs et les blocs opératoires, qui centralise les informations cliniques), et SINED (logiciel de gestion des données médicales utilisé principalement dans les services de néphrologie du CHU de Toulouse).

### **3.1.7 Critères d'inclusion et d'exclusion**

#### **3.1.7.1 Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion sont :

- Transplantation rénale réalisée entre 2000 et 2023 au CHU de Toulouse.
- Enregistrement du motif dans le registre CRISTAL comme « néphropathie médicamenteuse ».

#### **3.1.7.2 Critères d'exclusion**

Le critère d'exclusion est :

- Médicament imputé non retrouvé dans le dossier médical du patient.

### **3.1.8 Analyse descriptive des néphropathies médicamenteuses**

Nous avons décrit les médicaments impliqués dans chacune des cas de néphropathie médicamenteuse de notre population rapportée dans les compte-rendu d'hospitalisation. Les indications pour lesquelles ces médicaments étaient prescrits, la durée d'exposition, le type de néphropathie observée à la biopsie étaient décrites.

Nous avons mentionné si cette IRT médicamenteuse avait été déclarée au centre régional de pharmacovigilance.

### **3.1.9 Analyses statistiques**

Des analyses descriptives ont été réalisées pour présenter les DCI, leur indication et le type de néphropathie provoqué grâce à un graphique secteur, des barres empilées et un histogramme empilé sur Excel. Les variables catégorielles ont été représentées en pourcentages (%) et effectifs (n), Lorsque des données étaient manquantes, le nombre de patients sur lequel reposait l'analyse a été précisé.

### **3.1.10 La saisie et l'analyse de données**

Après leur recueil, les données issues de l'étude descriptive ont été saisies dans un tableau Excel pour être analysées.

## 3.2 RESULTATS DE LA DEUXIEME ETUDE

### 3.2.1 Flow-chart

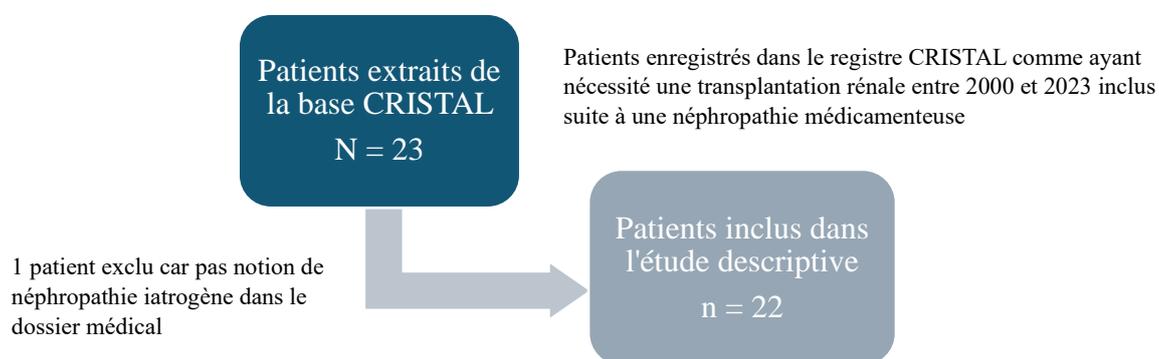


Figure 11 : Algorithme de sélections des patients dans la deuxième étude

### 3.2.2 Description des médicaments responsables de néphropathies évolutives aboutissant à une transplantation rénale

Sur les 22 patients inclus, les médicaments suspects étaient : 11 lithium (50 %), 2 AINS (9 %), 3 cisplatine (14 %), 3 mésalazine (14 %), 2 imatinib (9 %). Dans 1 cas (4 %), un AINS et la mésalazine étaient tous les deux imputés (Figure 12).

Tous les patients sous lithium avaient comme indication les troubles maniaco-dépressifs. Le cisplatine et l'imatinib étaient utilisés dans les cancers. Plus précisément, le cisplatine avait pour indication 1 ostéosarcome, 1 tumeur de l'ovaire et 1 tumeur testiculaire. L'imatinib avait pour indication 1 tumeur du grêle et 1 leucémie myéloïde chronique. Les AINS (spécialité non précisée) avaient pour indication 1 polyarthrite rhumatoïde et 1 indication inconnue. La mésalazine avait pour indication 1 maladie de Crohn et 2 autres maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Le cas où les AINS et la mésalazine étaient imputés ensemble avait pour indication un RCH (Figure 13).

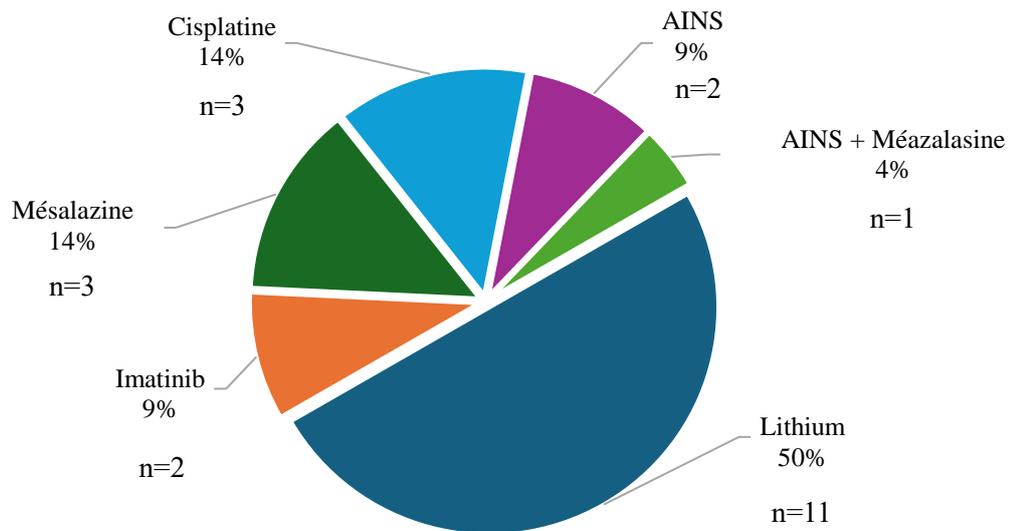
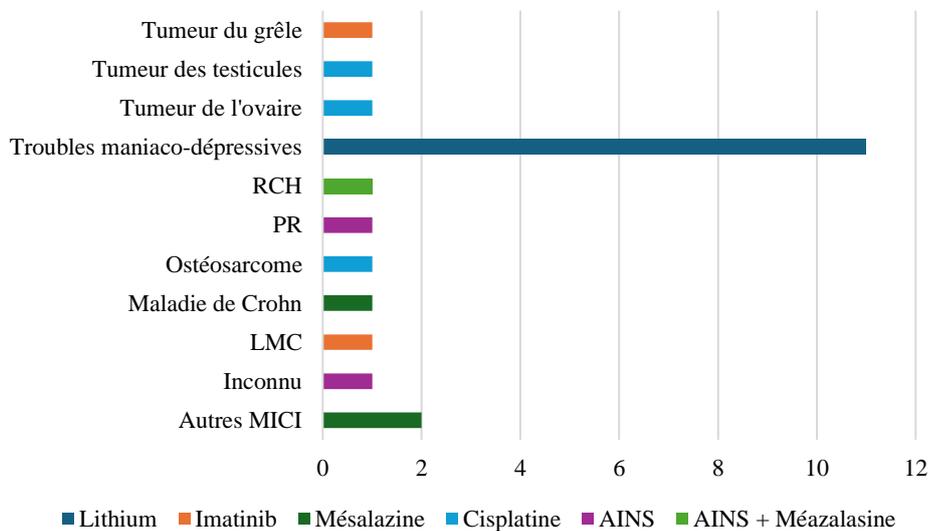


Figure 12 : Proportions des médicaments non immunosuppresseurs responsables de néphropathies



Abréviations : AINS = anti-inflammatoire non stéroïdiens, LMC = leucémie myéloïde chronique, MICI = maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, PR = polyarthrite rhumatoïde, RCH = rectocolite hémorragique

Figure 13 : Liste des indications des médicaments imputés dans les néphropathies

### 3.2.3 Type de néphropathies observées en fonction des médicaments imputés

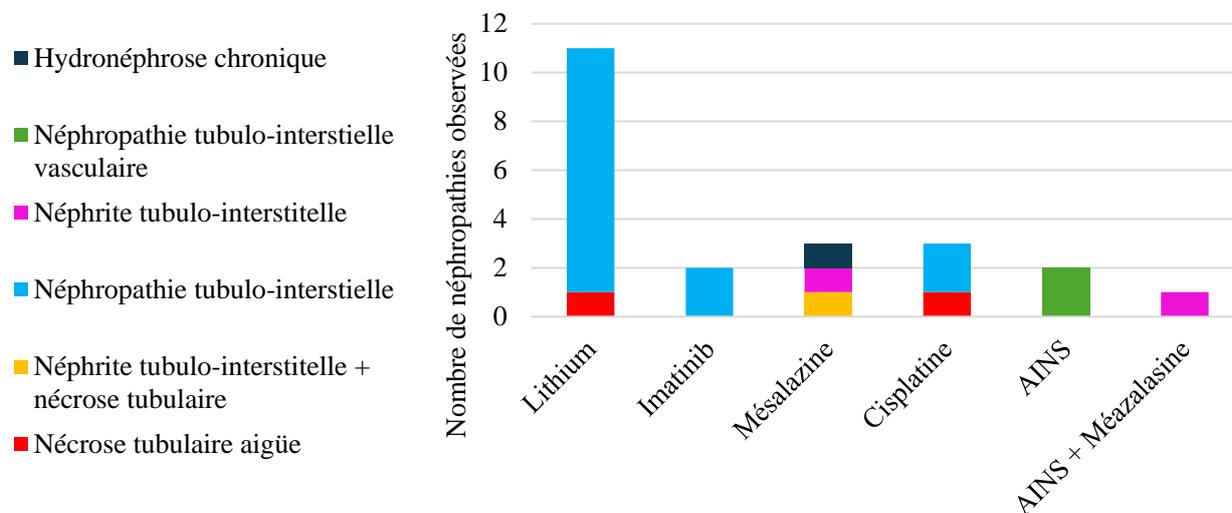


Figure 14 : Proportion des différents types de néphropathies médicamenteuses observées en fonction des médicaments imputés

Le lithium était responsable de 10 cas (71.4 %) de néphropathies tubulo-interstitielles et d'1 cas nécrose tubulaire aigüe. La mésalazine était responsable de 1 cas néphrite tubulo-interstitielle associée à une nécrose tubulaire aigüe, 1 cas d'hydronéphrose chronique, et 1 cas de néphrite tubulo-interstitielle. La cisplatine était responsable de 2 cas néphropathies tubulo-interstitielles et 1 cas de nécrose tubulaire aigüe. Les AINS étaient responsables de néphropathies interstitielles vasculaires. L'imatinib était responsable de 2 cas néphropathies tubulo-interstitielles. 1 cas de néphrite tubulo-interstitielle était causée par une exposition aux AINS et mésalazine (Figure 14).

### 3.2.4 Déclaration de pharmacovigilance

Un seul cas sur les 22 de l'étude a été retrouvé dans la base nationale de pharmacovigilance de Toulouse enregistré sous le numéro TO20100742. Dans ce cas de néphropathie tubulo-interstitielle chronique avec fibrose inflammatoire chez un enfant de 12 ans, la mésalazine, prise de manière chronique pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin d'origine indéterminée, était le seul médicament suspecté. Le délai d'apparition de la néphropathie était d'environ 9 mois.

# DISCUSSION

## PREMIERE ETUDE

Nous avons réalisé une étude monocentrique, rétrospective et descriptive sur l'évolution de la dégradation rénale nécessitant une greffe rénale chez les patients ayant subi auparavant une greffe d'organe solide au CHU de Toulouse. Le caractère rétrospectif et la limitation de l'étude au CHU de Toulouse constitue évidemment une des limites importantes de cette étude du fait de la taille de l'échantillon (n=36). Néanmoins, la sélection des patients étant faite à partir de la base de données nationale Cristal, nous avons pu accéder à toutes les informations clinico-biologiques via les différents logiciels accessibles au CHU de Toulouse (Orbis, ICCA, SINED) sur long cours, et donc récupérer des données intéressantes par rapport au délai de survenue des événements. Elle permet d'avoir un recul sur les pratiques du CHU de Toulouse sur 23 ans et peut également servir de point de départ à une analyse plus ample réalisable sur plusieurs centres afin de rassembler un effectif plus grand.

Les limites principales de cette étude sont les limites inhérentes à la nature rétrospective de la collecte de données notamment le biais de sélection. Les patients inclus dans cette étude rétrospective proviennent d'un seul centre, ce qui limite la diversité de l'échantillon. Cela peut rendre les résultats moins représentatifs de la population générale.

Par ailleurs, les données manquantes constituent aussi une limite. L'ancienneté de certains patients ne permet pas de retrouver toutes les données souhaitées. En effet les données ont été collectées uniquement sur le logiciel de gestion de dossiers patients informatisés Orbis et le logiciel de gestion des données cliniques conçu pour les unités de soins intensifs et les blocs opératoires ICCA. La quête d'archives dans d'autres centres hospitaliers aurait pu servir de compléments aux données manquantes. Les données extraites de ces dossiers médicaux électroniques sont soumises à des biais de mesure ou des erreurs de saisie de données, ainsi qu'une variabilité dans la qualité et la précision des informations disponibles. Les données manquantes, incomplètes ou mal documentées, peuvent rendre des temporalités incertaines. Il peut être difficile d'établir une relation temporelle claire entre les variables d'exposition et les résultats.

De plus, la période d'analyse s'étend sur plus de 20 ans, au cours desquels les pratiques médicales, les critères de diagnostic et les protocoles de traitement ont pu évoluer, introduisant une variabilité dans les données qui n'est pas directement liée aux variables étudiées.

Enfin, en l'absence de groupe témoin, il est difficile de tirer des conclusions sur les facteurs de risque de dégradation rénale dans cette population. Des variables non mesurées ou non prises en compte dans l'analyse peuvent influencer les résultats, introduisant ainsi un biais.

#### **4.1 Analyse statistique**

Nous avons essayé d'analyser l'impact des facteurs de risque sur la survie globale à 10 ans des patients (voir Annexe) grâce à des Hazard Ratio. Notre effectif étant faible, les analyses univariées n'ont pas donné de résultats significatifs.

De plus nous voulions comparer les distributions d'hommes et de femmes, d'âge lors de la TOSNR, de diabétiques, de patients atteints de dyslipidémie, de greffes thoraciques et d'infection en fonction du délai de survenue de l'événement d'intérêt à 10 (délai  $< 10$  ou  $\geq 10$  ans) (voir Tableau 15). Nous avons noté des effectifs relativement proches pour les délais  $< 10$  ou  $\geq 10$  ans et aucun résultat n'était significatif. En effet, la population était hétérogène (sexe, âge, comorbidité...) et ce type d'analyse peut avoir un sens pour des groupes relativement homogènes ou à effectifs suffisamment élevés.

#### **4.2 Confrontation des données à la littérature**

Il a été démontré depuis plusieurs années que la dégradation de la fonction rénale après une TOSNR est complexe et multifactorielle. La progression vers l'IRT peut se produire par des processus indépendants de la pathologie initiale de la MRC. Cette étude descriptive corrobore ce concept.

L'apparition d'une MRC chez les receveurs d'organes non rénaux n'était pas un critère de jugement, contrairement à l'étude d'Ojo et al. [26], car tous nos patients ont développé une MRC et ont ensuite reçu une transplantation rénale.

Nos patients, lors de la transplantation non rénale, sont relativement jeunes, avec un âge moyen de 40 ans et un sex-ratio homme/femme de 2,6. Leur IMC moyen est normal, à 23,3. Les organes non rénaux greffés les plus fréquents sont le foie (52,8 %), une tendance qui se retrouve dans la population générale (63 % des organes non rénaux greffés en 2023 en France) [8].

### **4.2.1 Maladie rénale préexistante**

70 % des patients avaient un DFG pré-greffe non rénal inférieur à 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>. 13 valeurs étaient manquantes, ce chiffre peut donc être sur ou sous-estimé mais comparable à l'étude d'Ojo et al. (50 %) [26]. Nous pouvons supposer qu'au moins la moitié des patients greffés non rénaux ont déjà une fonction rénale altérée. Notre taux plus élevé peut s'expliquer par le fait qu'une IR préexistante est associée à une augmentation du risque d'IRC [26, 78, 66, 67], et tous nos patients l'ont développé au cours de l'étude.

### **4.2.2 Cirrhose**

Dans notre étude 61 % des patients étaient cirrhotiques. Cette proportion peut s'expliquer du fait que la moitié de nos patients étaient des receveurs de greffe de foie. La cirrhose est un facteur de risque de la MRC. Dans l'étude de Maiwall et al. analysant 818 patients cirrhotiques, 30 % des patients ont développé une MRC. Les modifications histologiques sous forme de néphrite tubulo-interstitielle aiguë ou chronique étaient les résultats les plus fréquemment observés lors des biopsies rénales chez les patients atteints de cirrhose [80]. Dans un modèle animal, il a été rapporté que la cirrhose elle-même induit l'apoptose dans le tissu rénal par une augmentation des espèces réactives de l'oxygène intracellulaires et des dommages à l'ADN [81].

Les cirrhoses avaient pour cause une infection au virus de l'hépatite C (VHC) (n=7), une infection par le virus de l'hépatite B (n=2), un éthylysme chronique (n=7), une maladie congénitale (n=4).

### **4.2.3 Hépatites virales**

Sur l'ensemble des receveurs de transplants hépatiques de notre étude, 37 % avaient une hépatite C répliquative diagnostiquée. L'étude de Ojo et al [26] souligne le risque de MRC chez les patients atteints d'hépatite C sauf chez les receveurs de transplantations pulmonaires (risque relatif global, 1,15 ; P<0,001).

Pour notre étude, nous n'avons pas recherché les biopsies des reins des receveurs lors de la transplantation mais l'étude de McGuire et al [72] rapporte que plus de 80 % des biopsies rénales révélaient une glomérulonéphrite à complexes immuns. De plus, le VHC augmente le risque d'hyperglycémie après la transplantation ; les receveurs de greffe hépatique avec un

diabète préexistant et nouvellement acquis présentent un risque accru de développer une MRC [59]. Dans notre étude, 3 patients dont le VHC avaient été diagnostiqué avaient également un diabète ancien. La moyenne du délai entre la TOSNR et la TRR était à 117 mois.

Concernant l'hépatite B, seulement 2 patients portaient le diagnostic. Cela pourrait avoir un lien avec le fait que ce virus est un facteur de risque moins important, même si, encore une fois, notre effectif faible ne nous permet de tirer aucune conclusion. Dans l'étude de Ojo et al, l'apparition d'une IRC chez les patients porteurs d'hépatite B n'était pas significative [26]. Cependant, en 2019, la méta-analyse de Fabrizi et al, sur la base de 1 034 773 patients uniques, révélait un risque relatif ajusté d'IRC à 1,41 (IC 95 %, 1,09 ; 1,82, P < 0,001) [82].

#### **4.2.4 Hypertension**

Près de 70% de nos patients sont hypertendus et plus de la moitié le sont devenus après la TOSNR. Ce facteur de risque est l'un des plus prévalent parmi les patients transplantés. Dans l'étude de Van Wagner en 2020, sur 705 patients transplantés hépatiques, 92 % d'entre eux souffraient d'hypertension dans les six ans suivant la transplantation [83].

Chez les patients hypertendus, les pressions artérielles systémiques chroniquement élevées provoquent un remodelage de l'artériole afférente et réduisent sa capacité à se contracter et à se dilater. Avec le temps, les pressions artérielles systémiques élevées transmises au rein entraînent une hypertension glomérulaire, une néphrosclérose et une perte progressive de la fonction rénale. Bien que l'HTA soit un facteur majeur dans la progression de la MRC, la MRC contribue également au développement de l'HTA car est associée à une augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), une hyperactivation du système nerveux sympathique, ou une diminution de la natriurèse [67].

Si on reprend l'étude d'Ojo et al, l'hypertension avant la transplantation non rénale concernaient 10,2 % des patients avec un risque d'IRC élevé parmi ces patients (risque relatif globale de 1.18; P<0.001) [26]. L'HTA et l'élévation de la créatinine sérique un mois après la transplantation étaient associées à une altération de la fonction rénale. Ishani et al. ont récemment démontré que l'élévation de la pression artérielle diastolique est un prédicteur indépendant de la progression de la MRC après une transplantation pulmonaire ou cœur-poumon [29].

#### 4.2.5 Diabète

Dans notre étude, un tiers des patients (30,56 %) étaient diabétiques dont les trois-quarts (72,7 %) avant la TOSNR. Ce chiffre est comparable également à la littérature : dans l'étude de cohorte de Santos et al, le diabète avant la transplantation était observé chez 334 (34,8 % – IC à 95 % : 31,8–37,9) receveurs de transplantation d'organe solide [68].

Cependant, nous avons noté que 3 patients ont développé un diabète post-transplantation. Plusieurs causes en sont à l'origine comme la corticothérapie (dans notre étude ces 3 patients avaient une corticothérapie pendant les 5 premières années post-transplantation), le contexte inflammatoire de la greffe et des polymorphismes mononucléotidiques des gènes candidats du diabète de type 1 et de type 2 que nous n'étayerons pas ici [84].

Le diabète est une cause majeure de MRC à l'échelle mondiale. Dans le rapport annuel 2016 du *China Kidney Disease Network*, sur 992 727 patients atteints d'une MRC, 26,7 % étaient causées par le diabète, ce qui en faisait la plus fréquente des étiologies [69].

La néphropathie diabétique s'explique par nombreux mécanismes. Tout d'abord, par un mécanisme hémodynamique avec l'activation du SRAA et l'augmentation de l'expression d'endothéline-1, qui mènent à la vasoconstriction de l'artériole efférente. Deuxièmement par un mécanisme métabolique, via la production de produits de glycation avancée responsable de cascades inflammatoires. Troisièmement, par un mécanisme inflammatoire avec l'augmentation de l'expression du facteur de transcription NF- $\kappa$ B, amplifiée par la protéinurie, qui joue un rôle dans l'expression de gènes impliqués dans l'inflammation, ainsi que l'augmentation de l'expression de cytokines inflammatoires comme TNF  $\alpha$  ou les IL-1, IL-6 et IL-18 [70].

#### 4.2.6 Dyslipidémie

La dyslipidémie, comme le diabète post-transplantation ou encore la stéatose hépatique non alcoolique sont des complications métaboliques qui affectent plus de 50% des receveurs de greffes d'organes solides dans l'étude de Bhat et al de 2020 [85]. Dans notre étude, 64% des patients présentaient une dyslipidémie dont 60 % apparue après la TOSNR.

Dans ce contexte, la prévalence de dyslipidémie est élevée et il s'avère qu'elle peut potentiellement accélérer la progression de la maladie rénale par plusieurs mécanismes :

La réabsorption des acides gras, des phospholipides et du cholestérol contenu dans les protéines filtrées (albumine et lipoprotéines) par les cellules épithéliales tubulaires peut stimuler

l'inflammation tubulo-interstitielle, la formation de cellules spumeuses et les lésions tissulaires, stimuler la production de protéines matricielles et favoriser la génération de cytokines pro-inflammatoires [86].

Puis la MRC elle-même participe à l'aggravation de la dyslipidémie. Elle peut provoquer une diminution du cholestérol HDL en altérant son métabolisme, en diminuant le taux de lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT) et en augmentant l'activité de la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP). Elle peut contribuer aux lésions tissulaires en limitant l'élimination du surplus de cholestérol et de phospholipides cellulaires. L'augmentation des triglycérides est également observable dans la MRC est due à un catabolisme retardé des lipoprotéines riches en triglycérides [86, 87].

L'hypertension, le diabète et les dyslipidémies sont des effets indésirables fréquents des médicaments immunosuppresseurs ce qui les rendent fortement prévalent dans les contextes de greffe.

#### **4.2.7 Insuffisance rénale peropératoire**

##### **4.2.7.1 Insuffisance rénale aiguë et épuration extrarénale**

Dans notre étude, plus de la moitié des patients (53,6 %) a présenté un épisode d'IRA dans les 30 jours suivant l'opération. 35 % de ces IRA ont conduit à la mise en place transitoire d'une EER. Au global, 18,5 % des gestes ont nécessité une EER.

On remarque donc que l'IRA pendant la période peropératoire peut être sévère et nécessiter une épuration extrarénale comme une hémodialyse.

Dans la littérature, l'incidence rapportée de l'IRA après une TOSNR varie de 3 % à 94 %, et 8 à 30 % des patients nécessitent une dialyse [26, 63].

L'IRA nécessitant une dialyse est associée à un risque accru de progression vers une MRC après la transplantation, à un séjour hospitalier plus long, à des coûts médicaux plus élevés et à une mortalité accrue. La récupération rénale dans la semaine suivant la transplantation et une durée plus courte de dialyse avant la transplantation (<30 jours) sont associées à une récupération spontanée et à une meilleure fonction rénale à long terme [27, 63].

#### 4.2.7.2 Utilisation d'amines vasoconstrictrices

L'utilisation d'amines vasoconstrictrices comme la noradrénaline pendant l'opération de transplantation et/ou lors des complications postopératoires (infections, saignements ou troubles biliaires) peut avoir un impact négatif, même tardif, sur la fonction rénale [74].

Dans notre étude, un quart (25 %) des patients ont reçu des amines. L'étude de Cabezuelo et al. suggèrent un risque significatif d'insuffisance rénale aiguë (IRA) précoce post-transplantation après utilisation de noradrénaline et de dobutamine chez les transplantés hépatiques ( $p < 0,01$  et  $p < 0,05$  respectivement) [88].

Dans l'étude de Zhang et al. [89] de 2020, l'utilisation de médicaments vasoactifs chez les donneurs (après arrêt cardiaque) peut affecter la récupération précoce de la fonction rénale chez les receveurs de greffe rénale, en particulier pour les donneurs ayant reçu une forte dose de médicaments vasoactifs. Par conséquent, il est recommandé d'adopter une prise en charge prudente des donneurs lors de l'utilisation de ces médicaments.

#### 4.2.8 Infections

Parmi les 36 patients inclus dans l'étude, tous ont présenté une infection après la TOSNR, avec environ 20 % ayant développé un sepsis. Notre étude ne précise pas si les infections étaient d'origine bactérienne, virale ou fongique.

Dans leur étude, Cervera et al. concluent que les transplantations d'organes impliquant une chirurgie intra-abdominale, comme celles du foie, du pancréas et de l'intestin, présentent le risque le plus élevé d'infection bactérienne. La transplantation cardiaque présente un risque plus faible de ces infections par rapport aux autres types de transplantations [90].

Dans notre étude, les infections peropératoires étaient presque équivalentes entre les greffes abdominales et thoraciques (47 % contre 58 %, respectivement), et similaires en post-opératoire (90 % contre 80 %, respectivement). Ces proportions pourraient s'expliquer par les infections nosocomiales, qui sont particulièrement fréquentes chez ces patients en raison de l'agression chirurgicale inhérente à la procédure de transplantation, ainsi que par la nécessité d'utiliser des cathéters intravasculaires, une sonde urinaire et une intubation oro-trachéale [90].

Les infections sont responsables de glomérulonéphrites, notamment. Indépendamment du mécanisme spécifique impliqué, l'interaction entre les complexes immuns et les cellules glomérulaires déclenche une réponse inflammatoire, entraînant une consommation du complément et des dommages aux cellules endothéliales glomérulaires ainsi qu'à la membrane

basale glomérulaire (MBG). Ce processus conduit à la formation de dépôts sous-épithéliaux, perturbant davantage l'intégrité de la MBG et la structure des podocytes [91].

L'évolution de l'immunosuppression pour la transplantation d'organes a réduit l'incidence du rejet aigu de greffon, mais a également augmenté le risque d'infections et de cancers d'origine virale.

Les sepsis représentent des facteurs de risque majeurs d'IRA, retrouvés dans 26 % à 50 % des cas dans la littérature. Bien que l'IRA complique la prise en charge à court terme des patients atteints de sepsis, elle expose également ces patients à un risque de complications à long terme, telles que le développement d'une MRC, une insuffisance rénale nécessitant une thérapie de remplacement rénale (TRR), et une mortalité à court et à long terme. Dans une étude de Flannery et al., chez les patients gravement malades ayant survécu à une IRA associée au sepsis et ne nécessitant pas de TRR dans les 90 jours suivant leur sortie, le statut de maladie rénale aiguë (ou fonction rénale réduite de manière persistante pendant au moins 7 jours mais moins de 90 jours) au moment de la sortie s'avère fortement et progressivement associé au développement d'événements rénaux à long terme, en particulier la MRC et l'IR nécessitant une TRR [92].

#### **4.2.9 Séjour en réanimation**

Nous remarquons qu'en moyenne l'apparition d'une IRA immédiatement après la TOSNR était lié à un séjour deux fois plus long en réanimation. La première admission observée après la sortie d'hospitalisation était en moyenne à 39,3 mois soit 3 ans. La durée moyenne cumulée de tous les séjours en réanimation entre la TOSNR et la dialyse pré-greffe rénale était de 18,3 jours soit plus de 2 semaines.

D'après la littérature, en réanimation, les IRA sont plus complexes car sont liés à de nombreux facteurs néfastes, allant des lésions d'ischémie-reperfusion aux blessures spécifiques à la septicémie. Cela pourrait expliquer l'association entre la survenue de l'IRA en réanimation et la mortalité à long terme, car certaines de ces lésions ne peuvent pas se régénérer aussi facilement que les cellules tubulaires. De plus, la dysfonction endothéliale pourrait être un facteur aggravant affectant la récupération rénale à long terme [93].

De plus l'insuffisance rénale aiguë (IRA) survient très fréquemment chez les patients admis en unité de soins intensifs (USI). La prévalence de l'IRA chez les patients en USI est importante (jusqu'à 50 % dans l'étude de Hoste et al.). Les patients atteints d'IRA avaient une fonction rénale plus détériorée au moment de leur sortie de l'hôpital [94].

## 4.2.10 Médicaments

### 4.2.10.1 Immunosuppresseurs

Environ, 96,7 % des prescriptions en sortie d'hospitalisation incluait des corticoïdes oraux contre 96,9 % à 1 an, 65,4 % à 5 ans et 57,9 % à 10 ans. En effet, cela pourrait s'expliquer par leur rôle immunosuppresseur à l'induction et leur profil d'effets indésirables dose-dépendants et temps-dépendants assez lourd lors d'une administration au long-terme [95].

La majorité des patients greffés étaient sous tacrolimus au moment de leur sortie d'hospitalisation, tandis qu'environ un quart seulement recevaient de la ciclosporine. Cette différence peut être liée à une évaluation du rapport bénéfice/risque en faveur du tacrolimus par rapport à la ciclosporine. Plusieurs études comparatives entre ces deux ICN tendent à privilégier le tacrolimus, associé à un taux de rejet de greffe inférieur, à un profil de risque cardiovasculaire plus favorable, ainsi qu'à une meilleure fonction rénale à long terme [96, 97, 98, 99, 100].

Si l'on examine de près les études comparant le tacrolimus et la ciclosporine, les plus anciennes datent de la fin des années 1990, correspondant à l'arrivée du tacrolimus sur le marché. Dans notre étude, 60 % des patients transplantés avant 1999 inclus avaient reçu la ciclosporine à leur sortie d'hospitalisation alors que cette proportion est réduite à 10 % pour les transplantés après 2000 inclus. Cette différence dans le choix de l'immunosuppresseur pourrait s'expliquer par le fait qu'à l'époque de leur TOSNR, la ciclosporine était le seul ICN disponible sur le marché, ou que les études comparatives en faveur du tacrolimus n'étaient pas encore publiées.

Cette observation est à souligner aussi pour les antimétabolites (azathioprine et mycophénolate). En sortie d'hospitalisation, 28 % des patients avaient une prescription d'azathioprine et 68 % de mycophénolate (MMF et AMP inclus). Tous les patients sous azathioprine avaient reçu leur TOSNR avant 2002, alors que celles des patients sous mycophénolate étaient après 2003. L'azathioprine est apparue sur le marché dans les années 1960 tandis que le MMF a été commercialisé dans les années 1990. Dans la littérature, l'incidence de rejets aigus semble inférieure avec le MMF. Cependant, concernant le rapport bénéfice/risque, l'impact sur la fonction rénale et sur la survie des transplants, les résultats s'avèrent controversés et ne semblent pas départager les deux médicaments [101, 102, 103, 104].

Six patients ont substitué leur MMF vers un inhibiteur de mTOR (EVL) sur une période de 1 et 5 ans de suivi et 1 patient a substitué son ICN (TAC) vers un inhibiteur de mTOR le SRL dès la première année. Ces substitutions pourraient être réalisées pour limiter la dégradation de la fonction rénale des patients car comme vu précédemment dans la partie

introductive, les inhibiteurs de mTOR ont démontré une meilleure préservation de la fonction rénale mais semblent être moins efficace contre l'incidence de rejets aigus du transplant [47, 49, 50].

L'analyse des immunosuppresseurs dans notre étude reste exclusivement descriptive et nous ne disposons pas de la puissance statistique nécessaire pour mettre en évidence le rôle d'un immunosuppresseur dans la dégradation rénale de ces patients. En effet dans cette étude, le choix de l'ICN ou d'un autre immunosuppresseur n'était pas comparable car les époques entre les différentes greffes étaient très différentes (parfois 31 ans d'écart) ainsi que la ville où elle avait été réalisée. Les pratiques pouvaient donc être différentes. Enfin l'effectif faible ne permettait pas de tirer des conclusions sur l'impact propre de chaque immunosuppresseur sur la dégradation de la fonction rénale. De plus, il s'avère qu'à chaque phase d'immunosuppression (induction, maintenance initiale et long terme), une combinaison individuelle d'immunosuppresseurs est mise en place en fonction du profil de risque du patient afin de prévenir le rejet de la greffe et la perte de l'organe [106].

Notons cependant que dans la littérature, les MRC sont principalement attribuées à des expositions à long terme par ICN. La plupart des protocoles immunosuppresseurs combinent des médicaments ayant des sites d'action différents sur la réponse des cellules T, permettant ainsi des ajustements de dosage pour minimiser les effets indésirables. Actuellement, les ICN constituent la base des protocoles d'immunosuppression d'entretien, utilisés dans plus de 95 % des centres de transplantation lors de la sortie des patients. Toutefois, l'utilisation à long terme de ces médicaments est associée à un risque accru d'IR, de troubles métaboliques, de neurotoxicité et de cancers de novo [107].

#### **4.2.10.2 Médicaments non immunosuppresseurs**

Dans cette étude, nous avons considéré les IEC, ARA2 et diurétiques comme étant des médicaments fréquemment prescrits en longue durée chez des patients transplantés pour leur caractère néphroprotecteur. La moitié (50 %) des patients ont reçu un IEC, 47,2 % ont reçu un ARA2 et les diurétiques. La durée d'exposition moyenne aux IEC était de 113,5 jours  $\pm$  65, de 60,3 jours  $\pm$  47,1 pour les ARA2 et de 43,1 jours  $\pm$  62,1 pour les diurétiques.

Ces médicaments sont principalement utilisés dans la prise en charge de l'HTA, des pathologies œdémateuses, en prévention cardio-vasculaire primaire et secondaire et dans les néphropathies protéinuriques ou non protéinuriques. Cependant, la relation entre l'IRA et ces classes médicamenteuses a aussi été largement décrite [108].

Sur le plan néphrologique, l'effet néphroprotecteur des IEC et des ARA-II par diminution de la pression artérielle n'est plus à démontrer [109]. Ils sont ainsi utilisés pour limiter l'évolution des néphropathies protéinuriques notamment durant la maladie rénale chronique afin de limiter la progression trop rapide vers une insuffisance rénale terminale d'où le concept de néphroprotection. L'utilisation de diurétiques est d'autant plus justifiée que la déplétion hydrosodée favorise la réduction de la protéinurie qui reste un facteur majeur de progression vers l'IRC [110].

Néanmoins, ces médicaments ont pour effet indésirable attendu, une insuffisance rénale aigüe (IRA) pré-rénale c'est-à-dire fonctionnelle [108]. Les IRA post-transplantation sont prédictifs d'une IRT nécessitant une TRR [111, 112].

Dans la littérature, nous avons trouvé peu d'études analysant l'impact de ces médicaments sur la fonction rénale des patients transplantés non rénaux. Une étude de Molnar et al. ont montré un potentiel bénéfique de survie avec l'utilisation d'inhibiteurs du SRAA chez les patients atteints de MRC transplantés non rénaux [113]. Cependant, chez les transplantés rénaux initialement, des études suggèrent une réduction de la mortalité sans association avec une amélioration significative de la survie du greffon, ni du DFG [114, 117, 118]. L'activité de l'angiotensine II et l'aldostérone a été identifiée comme acteur majeur dans l'initiation et la progression des maladies rénales natives. Certaines études ont suggéré que le type d'inhibiteur de la calcineurine ou d'antimétabolite utilisé n'affecte pas l'activité la rénine ou des taux d'aldostérone et que l'utilisation de stéroïdes n'a pas non plus d'impact [115, 116].

Malheureusement, nous n'avons pas récupéré les données sur les IRA post-TOSNR mais une étude analytique comparative sur une potentielle relation entre la durée d'exposition aux bloqueurs du système rénine-angiotensine/diurétiques et la survenue d'IRA chez les patients transplantés s'avèrerait intéressante.

#### **4.2.11 Evolution de la fonction rénale et durée entre les transplantations**

Nous remarquons une baisse du DFG estimé abrupte dans les 6 premiers mois perdant en moyenne 35,8 mL/min/1,73m<sup>2</sup> puis une dégradation beaucoup plus lente dans les années suivantes jusqu'à 10 ans post-transplantation perdant en moyenne 6,8 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. En parallèle, la créatininémie augmente brusquement en moyenne de 92.8 µmol/L les 6 premiers mois puis progresse lentement jusqu'à 10 ans de 48.3 µmol/L.

Similairement à plusieurs autres études, un déclin abrupt de la fonction rénale est observé dans les 6 premiers mois post-transplantation, et ralenti par la suite. Ce déclin peu de

temps après la transplantation est probablement lié à une hypotension et hypoperfusion durant la transplantation, qui induisent tous deux une IRA.

L'estimation du DFG est cependant probablement surestimée pour les transplantés hépatiques. En effet, ces patients ont souvent une faible masse musculaire et, par conséquent, une faible production de créatinine. Par conséquent, le niveau de créatinine sérique est un mauvais marqueur de la fonction rénale car il est souvent sous-estimé. De même, la précision des équations développées pour estimer le taux de DFG est également limitée dans ce contexte. Gonwa et al. ont montré que lorsque les équations qui estiment ou mesurent le DFG (par I125 iothalamate avant la greffe du foie) sont comparés, seulement 66 % des estimations se situent dans une marge de 30 % des valeurs mesurées du DFG [118].

Nous avons étudié le délai entre les deux transplantations pour l'ensemble de la population puis en fonction du type d'organe greffé (thoracique ou abdominale). Le temps s'avère légèrement plus long pour les greffes abdominales (160,5 contre 103.8 mois) bien que la différence ne soit pas significative. Ces résultats concordaient avec l'étude de Sood et al. [33] où les délais n'étaient pas significativement différents mais où on apercevait un temps légèrement plus long pour les greffes abdominales (3056 jours contre 2853 jours,  $p = 0.497$ ). La comparaison des délais en fonction de l'âge ( $\geq$  ou  $<$  à 40 ans) ne retrouvait pas de résultats significatifs.

Il est donc indispensable de comparer les patients transplantés d'organe solide non rénal ayant reçu une greffe rénale avec ceux n'ayant pas atteint le stade d'hémodialyse sur une période définie afin de pouvoir conclure sur les facteurs de risque de la dégradation rénale.

## DEUXIEME ETUDE

### 4.3 Médicaments responsables de néphropathies menant à la transplantation rénale

Dans notre seconde étude, il ne s'agissait pas d'établir une liste exhaustive de tous les médicaments susceptibles de conduire à une dégradation rénale jusqu'à l'IRT. Les patients ayant développé une néphropathie médicamenteuse mais n'ayant pas bénéficié d'une transplantation rénale, ou décédés n'étaient pas inclus. Les médicaments identifiés dans les résultats correspondaient uniquement à ceux impliqués dans des néphropathies médicamenteuses ayant nécessité une transplantation rénale, enregistrées comme telles dans la base Cristal sur une période de 23 ans. Le petit effectif de cette population ne permet pas d'extrapoler les résultats. Le lithium était le plus fréquemment imputé (50 %) dans les néphropathies et était responsable de 91 % des néphropathies tubulo-interstitielles chroniques. Dans la littérature, l'aspect histologique des reins révèlent ce type de néphropathie après une durée prolongée au lithium. En effet, l'évolution est le plus souvent lente avec un déclin moyen du débit de filtration glomérulaire de 2,2 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/an [119].

Nous avons interrogé la base nationale de Pharmacovigilance par rapport aux notifications de néphropathie d'origine médicamenteuse et retrouvé les médicaments retrouvés dans notre 2<sup>ème</sup> étude. Une analyse de disproportionnalité s'avère nécessaire pour affiner les signaux de pharmacovigilance. (Tableau 14).

Médicaments	Code ATC	Nombre de cas de néphropathies (toute nature confondu) où le médicament était « suspecté »
<b>AINS</b>	M01A	392 cas (9.2 %)
<b>Lithium</b>	N05AN01	236 cas (5.5 %)
<b>Mésalazine</b>	A07EC02	56 cas (1.3 %)
<b>Cisplatine</b>	L01XA01	56 cas (1.3 %)
<b>Imatinib</b>	L01EA01	7 cas (<0.2 %)
Totaux (tout médicament confondu) :		4259 cas

Tableau 14 : Extraction des cas de néphropathies médicamenteuses de la base nationale de pharmacovigilance

#### 4.4 Déclaration à la pharmacovigilance

Parmi les cas identifiés, un seul cas de néphropathie médicamenteuse sur les 22 de la deuxième étude avait été déclaré au centre régional de pharmacovigilance. Malgré la gravité, il s'agit d'un effet indésirable sous déclaré. Une meilleure sensibilisation des professionnels reste nécessaire pour la collecte des cas pouvant servir à des campagnes d'information aux patients (pour les médicaments d'automédication).

## CONCLUSION

La dégradation de la fonction rénale après une transplantation d'organe solide non rénal est un processus multifactoriel et complexe. Les facteurs de risque sont nombreux et souvent interdépendants. Les caractéristiques propres au patient, telles que l'âge, les pathologies sous-jacentes, la sévérité de ces pathologies et les comorbidités cardiovasculaires associées, jouent un rôle déterminant dans l'évolution de la fonction rénale au cours des années suivant la transplantation. Par ailleurs, des facteurs liés à la transplantation elle-même, tels que les complications infectieuses et le recours à une épuration extra-rénale en cas d'insuffisance rénale aigüe, sont des prédicteurs importants du développement d'une maladie rénale chronique. Les immunosuppresseurs ainsi que les médicaments de fond néphrotoxiques, dont la néphrotoxicité peut s'exprimer par des mécanismes directs ou indirects, contribuent également à l'altération des néphrons ou à la diminution de la fonction de filtration rénale. Il serait pertinent de mener une étude à plus large échelle et multicentrique afin de déterminer le rôle de ces médicaments comme facteur favorisant de la dégradation rénale chez cette population.

# REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Larousse Éd. Définitions : transplantation - Dictionnaire de français Larousse. Larousse. Consulté le 10 janv. 2019, de <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/transplantation/79206>
2. Bonneau, A., & Monchaud, C. (2021). La transplantation d'organes en France. *Act. Pharm.*, **60**(605), 18-20. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2021.02.005>
3. Marquet, P., Durrbach, A., avec la participation de Durrbach, A., & Pellerin, L. (2017) Transplantation d'organes / Greffe : Le dernier recours en cas de défaillance d'un organe vital. Inserm. Consulté sur le site de l'Inserm. URL : <https://www.inserm.fr/dossier/transplantation-organes-greffe/>
4. My French Hospital. Hôpital Foch: Transplantation utérine. (2024). <https://myfrenchhospital.com/fr/2024/06/03/hopital-foch-transplantation-uterine/>. Consulté le 12 sept. 2024..
5. Carrel, A. (1902). La technique opératoire des anastomoses vasculaires et de la transplantation des viscères. *Lyon Méd.l*, **98**, 859.
6. Linden, P. K. (2009). History of solid organ transplantation and organ donation. *Crit. Care Clin.*, **25**(1), 165-184. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2008.12.001>
7. Hiesse, C. (2004) Bilan et orientation de l'activité de greffe rénale Etablissement français des greffes. URL: [https://www.afidtn.com/medias/annuaire\\_bibliographie/810\\_template.pdf](https://www.afidtn.com/medias/annuaire_bibliographie/810_template.pdf)
8. Agence de la biomédecine. (2024). Activité de prélèvement et de greffe d'organes en 2023 - Baromètre d'opinion 2024 [Dossier de presse].
9. Legeai, C., Antoine C. (2023) Épidémiologie de la transplantation d'organes en France - Déséquilibre entre dons d'organes et attentes de transplantation *Rev. Prat.* **73**(9) ; 950-4
10. Site de Pharmacomédicale.org - Immunosuppresseurs : Les points essentiels - URL : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/immunosuppresseurs-les-points-essentiels> consulté le 15 mai 2024

11. Issa, N., Kukla, A., & Ibrahim, H. N. (2013). Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: A review and perspective of the evidence. *Am. J. Nephrol*, **37**(6), 602-612. <https://doi.org/10.1159/000351648>
12. Bergmann, T. K., Barraclough, K. A., Lee, K. J., & Staatz, C. E. (2012). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and prednisone in solid organ transplantation. *Clin. Pharmacokinet.*, **51**(11), 711-741. <https://doi.org/10.1007/s40262-012-0007-8>
13. Cain, D. W., & Cidlowski, J. A. (2017). Immune regulation by glucocorticoids. *Nat. Rev. Immunol.*, **17**(4), 233-247. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>
14. Thervet, É., Zuber, J., Sberro, R., Canaud, G., Anglicheau, D., Snanoudj, R., Mamzer-Bruneel, M., Martinez, F., & Legendre, C. (2011). Traitements immunosuppresseurs : mécanismes d'action et utilisation clinique. *Néphrol. Thérapeut.*, **7**(7), 566-581. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2010.12.008>
15. Site de Pharmacomédicale.org - Les corticoïdes : les points essentiels. URL : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels> consulté le 15 mai 2024
16. Hantraye, B., & Clere, N. (2015). Les inhibiteurs de mTOR. *Act. Phar.*, **54**(551), 28-29. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2015.10.007>
17. Alizée, C. (2021). Les traitements immunosuppresseurs en post-transplantation rénale [Thèse de doctorat, Université de Picardie Jules Verne].
18. Haute Autorité de Santé (HAS). (2023). Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC) (mise à jour en septembre 2023). URL: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/guide\\_\\_mrc.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-09/guide__mrc.pdf)
19. Swanson, K. J. (2022). Kidney disease in non-kidney solid organ transplantation. *World J. Transplant*, **12**(8), 231-249. <https://doi.org/10.5500/wjt.v12.i8.231>
20. Bahirwani, R., & Reddy, K. R. (2009). Outcomes after liver transplantation: chronic kidney disease. *Liver Transpl.*, **15**(Suppl 2), S70-S74. <https://doi.org/10.1002/lt.21900>

21. Sandilands, E. A., Dhaun, N., Dear, J. W., & Webb, D. J. (2013). Measurement of renal function in patients with chronic kidney disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **76**(4), 504-515. <https://doi.org/10.1111/bcp.12198>
22. Kashani, K., Rosner, M. H., & Ostermann, M. (2020). Creatinine: From physiology to clinical application. *Eur. J. Intern. Med.*, **72**, 9-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.10.025>
23. Stevens, L. A., Coresh, J., Greene, T., & Levey, A. S. (2006). Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N. Engl. J. Med.*, **354**(23), 2473-2483. <https://doi.org/10.1056/NEJMra054415>
24. Agence de la biomédecine - Organes - R.E.I.N. (Réseau épidémiologique et Information en Néphrologie) URL: <https://www.agence-biomedecine.fr/Les-chiffres-du-R-E-I-N#:~:text=Le%20R%C3%A9seau%20Epid%C3%A9miologique%20et%20Information,de%20l'insuffisance%20r%C3%A9nale%20chronique> Consulté le 05 juillet 2024.
25. Réseau épidémiologie et information en néphrologie (REIN). (2021). Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique : Rapport annuel 2019 (p. 390). Agence de la biomédecine. URL : [https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport\\_rein\\_2019\\_2021-10-14.pdf](https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf) consulté le 02 juillet 2024.
26. Ojo, A. O., Held, P. J., Port, F. K., Wolfe, R. A., Leichtman, A. B., Young, E. W., Arndorfer, J., Christensen, L., & Merion, R. M. (2003). Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N. Engl. J. Med.*, **349**(10), 931-940. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021744>
27. Bloom, R. D., & Reese, P. P. (2007). Chronic kidney disease after nonrenal solid-organ transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **18**(11), 3031-3041. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007040394>
28. Hamour, I. M., Omar, F., Lyster, H. S., Palmer, A., & Banner, N. R. (2009). Chronic kidney disease after heart transplantation. *Nephrol. Dial. Transplant.*, **24**(5), 1655-1662. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn759>
29. Ishani, A., Erturk, S., Hertz, M. I., Matas, A. J., Savik, K., & Rosenberg, M. E. (2002). Predictors of renal function following lung or heart-lung transplantation. *Kidney Int.*, **61**(6), 2228-2234. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00361.x>

30. Cullaro, G., Verna, E. C., Lee, B. P., & Lai, J. C. (2020). Chronic Kidney Disease in Liver Transplant Candidates: A Rising Burden Impacting Post-Liver Transplant Outcomes. *Liver Transpl.*, **26**(4), 498-506. <https://doi.org/10.1002/lt.25694>
31. Anglicheau, D., Tinel, C., Canaud, G., Loupy, A., Zuber, J., Delville, M., Rabaté, C., Scemla, A., Snanoudj, R., Sberro-Soussan, R., Mamzer-Bruneel, M., Bererhi, L., Martinez, F., Timsit, M., Rabant, M., Correas, J., Bienaimé, F., Duong, J., Hélénon, O., Legendre, C. (2019). Transplantation rénale : réalisation et suivi précoce. *Néphrol. Thérapeut.*, **15**(6), 469-484. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2019.09.001>
32. Rabiller, J., & Faure, S. (2019). De la maladie rénale chronique à la transplantation rénale. *Act. Pharm.*, **58**(584), 20-25.
33. Sood, P., Gao, X., Mehta, R., Landsittel, D., Wu, C., Nusrat, R., Puttarajappa, C., Tevar, A. D., & Hariharan, S. (2016). Kidney Transplant Outcomes After Primary, Repeat and Kidney After Nonrenal Solid Organ Transplantation. *Transplantation Direct.*, **2**(6), e75. <https://doi.org/10.1097/txd.0000000000000586>
34. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *Am Fam Physician.* (2008);78(6):743-50. PMID: 18819242.
35. Schortgen, F. (2005). Néphrotoxicité et médicaments. *Réanimation*, **14**(5), 436-441. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2005.03.004>
36. Ghane ShahrbaF F, Assadi F. (2015). Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev.*, **4**(3): 57-60. DOI: 10.12861/jrip.2015.12
37. Izzedine, H. (2018). Néphrotoxicité médicamenteuse. *Néphrol. Thérapeut.*, **14**(3), 127-134. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.06.006>
38. Sales, G. T. M., & Foresto, R. D. (2020). Drug-induced nephrotoxicity. *Rev. Assoc. Méd. Bras.*, **66**(suppl 1), s82-s90. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.82>
39. Karcioğlu, O., ArslanPoisoning, B. (2019): In the Modern World: New Tricks for an Old Dog?, 1838807853, 9781838807856
40. Markowitz, G. S., & Perazella, M. A. (2005). Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. *Clin. Chim. Acta.*, **351**(1-2), 1-47. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.09.005>

41. Chapman, J. (2011). Chronic calcineurin inhibitor Nephrotoxicity—Lest we forget. *Am. J. Transplant.*, **11**(4), 693-697. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03504.x>
42. Naesens, M., Kuypers, D. R. J., & Sarwal, M. (2009). Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **4**(2), 481-508. <https://doi.org/10.2215/cjn.04800908>
43. Nankivell, B. J., Borrows, R. J., Fung, C. L., O'Connell, P. J., Allen, R. D., & Chapman, J. R. (2003). The Natural History of Chronic Allograft Nephropathy. *N. Engl. J. Med.* **349**(24), 2326-2333. <https://doi.org/10.1056/nejmoa020009>
44. Schwarz, A., Haller, H., Schmitt, R., Schiffer, M., Koenecke, C., Strassburg, C., Lehner, F., Gottlieb, J., Bara, C., Becker, J., & Broecker, V. (2010). Biopsy-Diagnosed Renal Disease in Patients After Transplantation of Other Organs and Tissues. *Am. J. Transplant.*, **10**(9), 2017-2025. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03224.x>
45. Cornu, C., Dufays, C., Gaillard, S., Gueyffier, F., Redonnet, M., Sebbag, L., Roussoulières, A., Gleissner, C. A., Groetzner, J., Lehmkuhl, H. B., Potena, L., Gullestad, L., Cantarovich, M., & Boissonnat, P. (2014). Impact of the reduction of calcineurin inhibitors on renal function in heart transplant patients : a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **78**(1), 24-32. <https://doi.org/10.1111/bcp.12289>
46. De Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. (2000). Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis.* **35**(2):333-46. doi: 10.1016/s0272-6386(00)70348-9. PMID: 10676738.
47. Tsay, A. J., & Eisen, H. J. (2019). mTOR inhibitors vs calcineurin inhibitors : A Catch-22—preventing nephrotoxicity or acute allograft rejection after heart transplantation. *Am. J. Transplant.*, **19**(11), 2967-2968. <https://doi.org/10.1111/ajt.15578>
48. Kamar, N., & Rostaing, L. (2008). Surveillance de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine. *Néphrol. Thérapeut.*, **4**, S13-S17. [https://doi.org/10.1016/s1769-7255\(08\)73646-0](https://doi.org/10.1016/s1769-7255(08)73646-0)
49. Barten M, Hirt SW, Garbade J, et al. (2019). Comparing everolimus-based immunosuppression with reduction or withdrawal of calcineurin inhibitor reduction from six months after heart transplantation: the randomized MANDELA, *Am J Transplant.* <https://doi.org/10.1111/ajt.15361>

50. Andreassen, A., Andersson, B., Gustafsson, F., & SCHEDULE Investigators. (2014). Everolimus initiation and early calcineurin inhibitor withdrawal in heart transplant recipients: A randomized trial. *Am J Transplant.*, **14**(7), 1828–1838. <https://doi.org/10.1111/ajt.12708>
51. Ventura-Aguiar, P., Campistol, J. M., & Diekmann, F. (2016). Safety of mTOR inhibitors in adult solid organ transplantation. *Expert Opin. Drug Saf.* <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1132698>
52. Fischer, L., Klempnauer, J., Beckebaum, S., Metselaar, H., Neuhaus, P., Schemmer, P., Settmacher, U., Heyne, N., Clavien, P., Muehlbacher, F., Morard, I., Wolters, H., Vogel, W., Becker, T., Sterneck, M., Lehner, F., Klein, C., Kazemier, G., Pascher, A., & Schlitt, H. (2012). A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin inhibitors to everolimus after liver transplantation—PROTECT. *Am J Transplant*, **12**(7), 1855–1865. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04049.x>
53. Oroszlán, M., Bieri, M., Ligeti, N., Farkas, A., Meier, B., Marti, H., & Mohacsi, P. (2010). Sirolimus and everolimus reduce albumin endocytosis in proximal tubule cells via an angiotensin II-dependent pathway. *Transplant Immunol.*, **23**(3), 125–132. <https://doi.org/10.1016/j.trim.2010.05.003>
54. Shihab FS, Bennett WM, Yi H, Andoh TF. (2005). Comparative effects of sirolimus versus everolimus in similar doses and blood through levels on cyclosporine nephrotoxicity. American transplant Congress. May 2005, Seattle USA. *Am J Transplant*; **5** (S11):222.
55. Vincenti, F., Charpentier, B., Vanrenterghem, Y., Rostaing, L., Bresnahan, B., Darji, P., Massari, P., Mondragon-Ramirez, G. A., Agarwal, M., Di Russo, G., Lin, C., Garg, P., & Larsen, C. P. (2010). A Phase III Study of Belatacept-based Immunosuppression Regimens versus Cyclosporine in Renal Transplant Recipients (BENEFIT Study). *Am J Transplant*, **10**(3), 535-546. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x>
56. Ferguson, R., Grinyó, J., Vincenti, F., Kaufman, D., Woodle, E., Marder, B., Citterio, F., Marks, W., Agarwal, M., Wu, D., Dong, Y., & Garg, P. (2011). Immunosuppression with belatacept-based, corticosteroid-avoiding regimens in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant*, **11**(1), 66–76. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03338.x>
57. Hennawy, H. E., Safar, O., Faifi, A. S. A., Nazer, W. E., Kamal, A., Mahedy, A., Zaitoun, M., & Fahmy, A. E. (2021). Belatacept rescue therapy of CNI-induced nephrotoxicity: Meta-analysis. *Transplant Rev.*, **35**(4), 100653. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2021.100653>

58. Cruz, C., Pereira, S., Gandara, J., Ferreira, S., Lopes, V., Daniel, J., & Miranda, H. (2016). Efficacy and safety of monotherapy with mycophenolate mofetil in liver transplantation patients with nephrotoxicity. *Transplant. Proc.*, **48**(7), 2341–2343. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.06.033>
59. Base de données publique des médicaments, PREDNISONNE EG 5 mg, comprimé sécable - Résumé des caractéristiques du produit, Mise à jour le 15/05/2024, consultable sur <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65163486&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>. Consulté le 13/08/2024.
60. Oray, M., AbuSamra, K., Ebrahimiadib, N., Meese, H., Stephen Foster, C. (2016): Long-term side effects of glucocorticoids, *Expert Opin. Drug Saf.*, doi: 10.1517/14740338.2016.1140743
61. Hoitsma, A. J., Wetzels, J. F., & Koene, R. A. (1991). Drug-Induced Nephrotoxicity Aetiology, Clinical Features and Management. *Drug Saf.*, **6**(2),31-147. <https://doi.org/10.2165/00002018-199106020-00004>
62. Laville, S. M., Gras-Champel, V., Hamroun, A., Moragny, J., Lambert, O., Metzger, M., Jacquelinet, C., Combe, C., Fouque, D., Laville, M., Frimat, L., Robinson, B. M., Bieber, B., Stengel, B., De Pinho, N. A., Massy, Z. A., Liabeuf, S., Ayav, C., Briançon, S., Laville, M. (2024). Kidney Function Decline and Serious Adverse Drug Reactions in Patients With CKD. *Am. J. Kidney Dis.*, **83**(5), 601-614.e1 <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2023.09.012>
63. Mejia, C., & Yadav, A. (2021). Kidney disease after nonkidney solid organ transplant. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, **28**(6), 577–586. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.10.010>
64. Colliou, É., Del Bello, A., Milongo, D., Muscari, F., Vallet, M., Tack, I., & Kamar, N. (2022). Insuffisance rénale après transplantation hépatique. *Néphrol. Thérapeut.*, **18**(2), 89–103. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2021.11.002>
65. Kalisvaart, M., Schlegel, A., Trivedi, P. J., Roberts, K., Mirza, D. F., Perera, T., Isaac, J. I., Ferguson, J., De Jonge, J., & Muiesan, P. (2019). Chronic kidney disease after liver transplantation: Impact of extended criteria grafts. *Liver Transpl.*, **25**(6), 922–933. <https://doi.org/10.1002/lt.25468>
66. Longenecker, J. C., Estrella, M. M., Segev, D. L., & Atta, M. G. (2015). Patterns of kidney function before and after orthotopic liver transplant. *Transplantation*, **99**(12), 2556–2564. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000767>

67. Ku, E., Lee, B. J., Wei, J., & Weir, M. R. (2019). Hypertension in CKD: Core curriculum 2019. *Am. J. Kidney Dis.*, **74**(1), 120–131. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.12.044>
68. Santos, Q. D., Hornum, M., Terrones-Campos, C., Crone, C. G., Wareham, N. E., Soeborg, A., Rasmussen, A., Gustafsson, F., Perch, M., Soerensen, S. S., Lundgren, J., Feldt-Rasmussen, B., & Reekie, J. (2022). Posttransplantation diabetes mellitus among solid organ recipients in a Danish cohort. *Transplant Int.*, **35**. <https://doi.org/10.3389/ti.2022.10352>
69. Zhang, L., Zhao, M., Zuo, L., Wang, Y., Yu, F., Zhang, H., Wang, H., Chen, R., Chu, H., Deng, X., Gan, L., Gao, B., Jiang, Y., Liu, L., Long, J., Shi, Y., Su, Z., Sun, X., Tang, W., & Zhou, Z. (2020). China Kidney Disease Network (CK-NET) 2016 annual data report. *Kidney Int. Suppl.*, **10**(2), e97–e185. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2020.09.001>
70. Toth-Manikowski, S., & Atta, M. G. (2015). Diabetic kidney disease: Pathophysiology and therapeutic targets. *J. Diabetes Res.*, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2015/697010>
71. Bahirwani, R., & Reddy, K. R. (2009). Outcomes after liver transplantation: Chronic kidney disease. *Liver Transplant.*, **15**(Suppl 2), S70–S74. <https://doi.org/10.1002/lt.21900>
72. McGuire, B., Rosenthal, P., Brown, C., Busch, A., Calcaterra, S., Claria, R., Hunt, N., Korenblat, K., Mazariegos, G., Moonka, D., Orloff, S., Perry, D., Rosen, C., Scott, D., & Sudan, D. (2009). Long-term management of the liver transplant patient: Recommendations for the primary care doctor. *Am J Transplant*, **9**(9), 1988–2003. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02733.x>
73. Sharma, P., & Bari, K. (2015). Chronic kidney disease and related long-term complications after liver transplantation. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, **22**(5), 404–411. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.06.001>
74. Karapanagiotou, A., Dimitriadis, C., Papadopoulos, S., Kydona, C., Kefsenidis, S., Papanikolaou, V., & Gritsi-Gerogianni, N. (2014). Comparison of RIFLE and AKIN criteria in the evaluation of the frequency of acute kidney injury in post-liver transplantation patients. *Transplant Proc.*, **46**(9), 3222–3227. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.09.161>
75. Malyszko, J., Durlik, M., & Przybylowski, P. (2009). Kidney dysfunction after non-renal solid organ transplantation. *Ann. Transplant.*, **14**(4), 71–79. PMID: 20009159

76. Akbari, A., Hussain, N., Karpinski, J., & Knoll, G. A. (2007). Chronic kidney disease management: Comparison between renal transplant recipients and nontransplant patients with chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.*, **107**(1), c7–c13. <https://doi.org/10.1159/000105138>
77. W, B. D. L., Bergh, C. R. A., Herlitz, H., & Waagstein, F. (2000). Predictors and evolution of renal function during 9 years following heart transplantation. *J. Am. Soc. Nephrol.*, *11*(5), 951–957. <https://doi.org/10.1681/asn.v115951>
78. Clajus, C., Hanke, N., Gottlieb, J., Stadler, M., Weismüller, T. J., Strassburg, C. P., Bröcker, V., Bara, C., Lehner, F., Drube, J., Kielstein, J. T., Schwarz, A., Gueler, F., Haller, H., & Schiffer, M. (2012). Renal comorbidity after solid organ and stem cell transplantation. *Am J Transplant*, *12*(7), 1691–1699. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04047.x>
79. Fahrner, R., Dennler, S., Dondorf, F., Ardelt, M., Rauchfuss, F., & Settmacher, U. (2019). Résection et transplantation hépatique pour maladie de Caroli et syndrome de Caroli. *J Chir Viscer.*, **156**(2), 107-112 <https://doi.org/10.1016/j.jchirv.2018.01.004>
80. Maiwall, R., Pasupuleti, S. S. R., Bihari, C., Rastogi, A., Singh, P. K., Naik, V., Singh, A., Jain, P., Kumar, A., Mukund, A., Mathur, R., Kumar, G., & Sarin, S. K. (2019). Incidence, risk factors, and outcomes of transition of acute kidney injury to chronic kidney disease in cirrhosis: A prospective cohort study. *Hepatology*. <https://doi.org/10.1002/hep.30859>
81. Silveira, K. C., Viau, C. M., Colares, J. R., Saffi, J., Marroni, N. P., & Porawski, M. (2015). Cirrhosis induces apoptosis in renal tissue through intracellular oxidative stress. *Arquivos de Gastroenterologia*, **52**(1), 65–71. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032015000100014>
82. Fabrizi, F., Cerutti, R., & Ridruejo, E. (2019). Hepatitis B virus infection as a risk factor for chronic kidney disease. *Expert Rev Clin Pharmacol.*, **12**(9), 867–874. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1657828>
83. VanWagner, L. B., Holl, J. L., Montag, S., Gregory, D., Connolly, S., Kosirog, M., Campbell, P., Pine, S., Daud, A., Finn, D., Ladner, D., Skaro, A. I., Levitsky, J., & Lloyd-Jones, D. M. (2020). Blood pressure control according to clinical practice guidelines is associated with decreased mortality and cardiovascular events among liver transplant recipients. *Am J Transplant*, **20**(3), 797–807. <https://doi.org/10.1111/ajt.15706>

84. Shivaswamy, V., Boerner, B., & Larsen, J. (2015). Post-transplant diabetes mellitus: Causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr Rev.*, **37**(1), 37–61. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1084>
85. Bhat, M., Usmani, S. E., Azhie, A., & Woo, M. (2020). Metabolic consequences of solid organ transplantation. *Endocr Rev*, **42**(2), 171–197. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa030>
86. Vaziri, N. D. (2006). Dyslipidemia of chronic renal failure: The nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.*, **290**(2), F262–F272. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00099.2005>
87. Tsimihodimos, V. (2011). Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc Med J.*, **5**(1), 41–48. <https://doi.org/10.2174/187419240110501004>
88. Cabezuelo, J., Ramírez, P., Ríos, A., Acosta, F., Torres, D., Sansano, T., Pons, J., Bru, M., Montoya, M., Bueno, F., Robles, R., & Parrilla, P. (2006). Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney Int.*, **69**(6), 1073-1080. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.500021>
89. Zhang, P., Cao, P., Fang, J., Li, G., Zhang, L., Xu, L., Mo, S., Lai, X., Liu, L., Xiong, Y., Yin, W., Li, L., Chen, R., Xu, H., Zhang, T., Wan, J., Guo, Y., Ma, J., & Chen, Z. (2020). Impact of the use of vasoactive drugs in cardiac death donors on the early postoperative renal function and related complications in renal transplant recipients. *Ann Transl Med*, **8**(4), 116. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.12.99>
90. Cervera, C., Linares, L., Bou, G., & Moreno, A. (2012). Multidrug-resistant bacterial infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.*, **30**, 40-48. [https://doi.org/10.1016/s0213-005x\(12\)70081-2](https://doi.org/10.1016/s0213-005x(12)70081-2)
91. Hunt, E. A., & Somers, M. J. (2019). Infection-Related glomerulonephritis. *Pediatr Clin North Am.*, **66**(1), 59-72. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.08.005> .
92. Flannery, A. H., Li, X., Delozier, N. L., Toto, R. D., Moe, O. W., Yee, J., & Neyra, J. A. (2021). Sepsis-Associated Acute Kidney Disease and Long-term Kidney Outcomes. *Kidney Med*, **3**(4), 507-514.e1. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.02.007>

93. Geri, G., Stengel, B., Jacquelinet, C., Aegerter, P., Massy, Z. A., Vieillard-Baron, A., Legriél, S., Laurent, V., Teboul, J., Tarazona, A. V., Mekontso-Dessap, A., Mira, J., Diehl, J., Pirracchio, R., Bigé, N., Dupuis, C., Gaudry, S., Maizel, J., Souweine, B., . Glotz, D. (2018). Prediction of chronic kidney disease after acute kidney injury in ICU patients: study protocol for the PREDICT multicenter prospective observational study. *Ann Intensive Care*, **8**(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0421-7>
94. Hoste, E. A. J., Bagshaw, S. M., Bellomo, R., Cely, C. M., Colman, R., Cruz, D. N., Edipidis, K., Forni, L. G., Gomersall, C. D., Govil, D., Honoré, P. M., Joannes-Boyau, O., Joannidis, M., Korhonen, A., Lavrentieva, A., Mehta, R. L., Palevsky, P., Roessler, E., Ronco, C., Kellum, J. A. (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*, **41**(8), 1411-1423. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7>
95. Servais, A. (2019). Néphrotoxicité du lithium. *Néphrol. Therapeut*, **15**(2), 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.11.001>
96. Jurewicz, W. A. (2003). Tacrolimus versus ciclosporin immunosuppression : long-term outcome in renal transplantation. *Nephrol Dialysis Transpl*, **18**(90001), 7i-11. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg1028>
97. Muduma, G., Saunders, R., Odeyemi, I., & Pollock, R. F. (2016). Systematic Review and Meta-Analysis of Tacrolimus versus Ciclosporin as Primary Immunosuppression After Liver Transplant. *PLoS ONE*, **11**(11), e0160421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160421>
98. Margreiter, R. (2002). Efficacy and safety of tacrolimus compared with ciclosporin microemulsion in renal transplantation : a randomised multicentre study. *Lancet*, **359**(9308), 741-746. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(02\)07875-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)07875-3)
99. Beckebaum, S., Klein, C., Varghese, J., Sotiropoulos, G. C., Saner, F., Schmitz, K., Gerken, G., Paul, A., & Cicinnati, V. R. (2009). Renal function and cardiovascular risk profile after conversion from ciclosporin to tacrolimus : prospective study in 80 liver transplant recipients. *Aliment Pharmacol Ther.*, **30**(8), 834-842. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04099.x>
100. Webster, A. C., Woodroffe, R. C., Taylor, R. S., Chapman, J. R., & Craig, J. C. (2005). Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ*, **331**(7520), 810. <https://doi.org/10.1136/bmj.38569.471007.ae>

101. Meier-Kriesche, H., Steffen, B. J., Hochberg, A. M., Gordon, R. D., Liebman, M. N., Morris, J. A., & Kaplan, B. (2003). Mycophenolate mofetil versus azathioprine therapy is associated with a significant protection against long-term renal allograft function deterioration. *Transplantation*, **75**(8), 1341-1346. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000062833.14843.4b>
102. Meier-Kriesche, H., Morris, J. A., Chu, A. H., Steffen, B. J., Gotz, V. P., Gordon, R. D., & Kaplan, B. (2004). Mycophenolate mofetil vs azathioprine in a large population of elderly renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*, **19**(11), 2864-2869. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfh445>
103. Eisen, H. J., Kobashigawa, J., Keogh, A., Bourge, R., Renlund, D., Mentzer, R., ... & Mycophenolate Mofetil Cardiac Study Investigators. (2005). Three-year results of a randomized, double-blind, controlled trial of mycophenolate mofetil versus azathioprine in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*, **24**(5), 517-525.
104. Wiesner, R., Rabkin, J., Klintmalm, G., McDiarmid, S., Langnas, A., Punch, J., ... & Wang, W. (2001). A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver Transplant*, **7**(5), 442-450.
105. Zuckermann, A., Klepetko, W., Birsan, T., Taghavi, S., Artemiou, O., Wisser, W., ... & Wolner, E. (1999). Comparison between mycophenolate mofetil and azathioprine-based immunosuppressions in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*, **18**(5), 432-440.
106. Beimler, J., Morath, C., & Zeier, M. (2014). Moderne Immunsuppression nach Organtransplantation. *Internist*, **55**(2), 212-222. <https://doi.org/10.1007/s00108-013-3411-8>
107. Pillai, A. A., & Levitsky, J. (2009). Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol.*, **15**(34), 4225. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.4225>
108. Liotier, J., Souweine, B., & Deteix, P. (2004). Insuffisances rénales aiguës médicamenteuses. *EMC - Néphrol*, **1**(4), 137-142. <https://doi.org/10.1016/j.emcnep.2004.10.003>
109. Kobori, H., Mori, H., Masaki, T., & Nishiyama, A. (2013). Angiotensin II Blockade and Renal Protection. *Curr Pharm Des*, **19**(17), 3033-3042. <https://doi.org/10.2174/1381612811319170009>

110. Jc, P., S, A., Jm, B., T, G., La, H., Lg, H., Aj, K., S, K., Sg, M., & Jl, S. (1995). Blood Pressure Control, Proteinuria, and the Progression of Renal Disease. *Ann Of Int Med*, **123**(10), 754. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-10-199511150-00003>
111. Karie S, Launay-Vacher V, Deray G, Isnard-Bagnis C. (2010) Toxicité rénale des médicaments. *Néphrol Ther.* **6** :58–74.
112. Thongprayoon, C., Kaewput, W., Thamcharoen, N., Bathini, T., Watthanasuntorn, K., Lertjitbanjong, P., Sharma, K., Salim, S., Ungprasert, P., Wijarnpreecha, K., Kröner, P., Aeddula, N., Mao, M., & Cheungpasitporn, W. (2019). Incidence and Impact of Acute Kidney Injury after Liver Transplantation : A Meta-Analysis. *J Clin Med*, **8**(3), 372. <https://doi.org/10.3390/jcm8030372>
113. Molnar, M. Z., Kalantar-Zadeh, K., Lott, E. H., Lu, J. L., Malakauskas, S. M., Z, J., MA, Quarles, D. L., & Kovesdy, C. P. (2013). Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Angiotensin Receptor Blocker Use, and Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol*, **63**(7), 650-658. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.050>
114. Hernandez D, Muriel A, Abraira V et al. (2012) Renin-angiotensin system blockade and kidney transplantation: a longitudinal cohort study. *Nephrol Dial Transplant*; **27**: 417–422
115. Nieszporek T, Grzeszczak W, Kokot F et al. (1989) Does the kind of immunosuppressive therapy influence plasma renin activity, aldosterone and vasopressin in patients with a kidney transplant? *Int Urol Nephrol*; **21**: 233–240
116. Issa, N., Ortiz, F., Reule, S. A., Kukla, A., Kasiske, B. L., Mauer, M., Jackson, S., Matas, A. J., Ibrahim, H. N., & Najafian, B. (2014). The renin–aldosterone axis in kidney transplant recipients and its association with allograft function and structure. *Kidney Int*, **85**(2), 404-415. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.278>
117. Cheungpasitporn, W., Thongprayoon, C., Mao, M., Kittanamongkolchai, W., Sathick, I., & Erickson, S. (2016). The effect of renin-angiotensin system inhibitors on kidney allograft survival : A systematic review and meta-analysis. *North Am J Med Sci*, **8**(7), 291. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.187141>
118. Klaus, F.; Keitel da Silva, C.; Meinerz, G.; Carvalho, L.M.; Goldani, J.C.; Cantisani, G.; Zanutelli, M.L.; Duro Garcia, V.; Keitel, E. (2014) Acute kidney injury after liver transplantation: Incidence and mortality. *Transpl. Proc.* , **46**, 1819–1821.

119. Gonwa TA, Jennings L, Mai ML et al. (2004) Estimation of glomerular filtration rates before and after orthotopic liver transplantation: evaluation of current equations. *Liver Transpl*; **10**: 301–309
120. Van Sandwijk MS, Bemelman FJ, Ten Berge IJ. (2013) Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. *The Netherlands J Med*. **71**(6):281-289. PMID: 23956308.

# SERMENT DE GALIEN



*En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :*

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances*
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité*
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession*
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens*
- De coopérer avec les autres professionnels de santé*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.*

*Date : \_\_\_\_\_*

*Signatures de :*

*L'étudiant*

*et*

*du Président du jury*

## ANNEXES

Caractéristiques	HR	95% CI	p-value*
<b>Sexe</b>			
Homme	1,29	[0,46 – 3,58]	0,6
<b>Âge</b>			
≥ 40 ans	1,79	[0,68 – 4,71]	0,2
<b>Diabète</b>			
OUI	0,91	[0,35 – 2,41]	0,9
<b>Dyslipidémie</b>			
OUI	0,48	[0,19 – 1,20]	0,12
<b>Type de greffe</b>			
Thoracique	2,11	[0,86 – 5,22]	0,10
<b>Infection</b>			
OUI	0,30	[0,04 – 2,37]	0,3

\* Test exact de Fisher ; test du Chi-carré de Pearson

Abréviations : HR = Hasard Ratio ; CI = Intervalle de confiance

Tableau 15 : Analyse univariée de différents facteurs de risque par rapport au délai de survenue de la dialyse pré-transplantation

---

**TITLE: DESCRIPTIVE STUDY OF FACTORS CONTRIBUTING TO RENAL FUNCTION DETERIORATION IN NON-KIDNEY SOLID ORGAN TRANSPLANT RECIPIENTS REQUIRING KIDNEY TRANSPLANTATION**

---

**ABSTRACT:**

**Introduction:** Non-kidney solid organ transplantation (NKSOT) is frequently complicated by chronic kidney disease, occurring in 6% to 21% of cases, and is associated with increased mortality and higher healthcare costs. Understanding the underlying causes and mechanisms is essential. Risk factors for renal function deterioration can be classified into three categories: preoperative, perioperative, and postoperative.

**Objective:** The first study aims to describe the characteristics of patients who underwent NKSOT and developed renal function deterioration, requiring subsequent kidney transplantation. The second study explores cases of severe drug-induced nephropathies leading to kidney transplantation.

**Method:**

**First study:** A retrospective, observational, single-center longitudinal study conducted at the Toulouse University Hospital. Patient data were extracted from the Cristal registry of the French Agency of Biomedicine. All included patients had received a kidney transplant following NKSOT between 2000 and 2023 and had a complete medical record, had undergone a strictly non-renal transplant, with kidney transplantation occurring more than one month after NKSOT.

**Second study:** A retrospective, descriptive, single-center study on drug-induced nephropathies leading to kidney transplantation, also conducted at the Toulouse University Hospital between 2000 and 2023. All information was retrieved from patient management software and paper archives.

**Results:** Out of 57 patients identified, 36 were included after applying inclusion criteria. Of these, 19 had received a liver transplant, 10 a heart, 5 lungs, 1 a pancreas, and 1 a combined liver-lung transplant. One-third (30.6%) of patients had preexisting kidney disease. Comorbidities included cirrhosis (15 patients), with 1 case of hepatitis B and 25% replicative hepatitis C. Additionally, 69.4% of patients had hypertension, 63.9% had dyslipidemia treated with statins, and 30.6% had insulin-dependent diabetes. During NKSOT, 53.6% experienced acute kidney injury, with twice as long an ICU stay (22.5 days). Renal replacement therapy was required in 18.5% of patients, and 25.9% received vasoconstrictor amines. Postoperatively, 88.6% developed infections, and 40.6% were admitted to intensive care, of whom 23.1% required renal replacement therapy and 30.8% needed vasoconstrictor amines. Furthermore, 20.6% of patients developed sepsis. About 50% of patients were treated with ACE inhibitors, 47.2% with ARBs, and diuretics. The decline in glomerular filtration rate (GFR) was rapid within the first six months (35.82 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) and slower over 10 years (6.81 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>). For thoracic organ recipients, the median time between NKSOT and pre-kidney transplantation dialysis was 103.2 months, compared to 128.4 months for abdominal organ transplants. Tacrolimus was more commonly used than cyclosporine, and corticosteroid therapy was more frequent during the first year post-NKSOT. Among the 22 cases of drug-induced nephropathies identified in the second study, lithium was responsible for 91% of chronic tubulointerstitial nephropathies.

**Conclusion:** The risk factors observed in our cohort are similar to those reported in the literature. However, the limited patient population prevented robust statistical analysis and the attainment of significant results. Multicenter studies could better quantify the impact of these factors on the progression of kidney failure after NKSOT.

**AUTEUR :** Luc TROTTEIN

**TITRE : ETUDE DESCRIPTIVE DES FACTEURS DE LA DEGRADATION DE LA FONCTION RENALE CHEZ DES TRANSPLANTES D'ORGANES SOLIDES (NON RENAUX) NECESSITANT UNE TRANSPLANTATION RENALE**

**DIRECTEUR DE THESE :** Docteur Haleh BAGHERI

**SOUTENANCE :** SALLE DU CONSEIL, DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES, LE 14 OCTOBRE 2024

---

**RESUME en français**

Introduction : La transplantation d'organe solide non-rénal (TOSNR) est souvent compliquée par une maladie rénale chronique, dans 6 % à 21 % des cas, et est associée à une mortalité accrue ainsi qu'à des coûts de soins plus élevés. L'analyse des causes et des mécanismes sous-jacents est essentielle. Les facteurs de risque de dégradation de la fonction rénale peuvent être classés en trois catégories : pré-opératoires, peropératoires et post-opératoires.

Objectif : La première étude vise à décrire les caractéristiques des patients ayant subi une TOSNR et présentant une dégradation de la fonction rénale, nécessitant une transplantation rénale ultérieure. La seconde étude explore les cas de néphropathies médicamenteuses sévères ayant conduit à une transplantation rénale.

Méthode :

Première étude : Étude observationnelle rétrospective, monocentrique et longitudinale, réalisée au CHU de Toulouse. Les données des patients ont été extraites du registre Cristal de l'Agence de la Biomédecine. Tous les patients inclus, ayant reçu une greffe rénale après une TOSNR entre 2000 et 2023, devaient avoir un dossier médical complet, avoir reçu une greffe strictement non rénale et une transplantation rénale différée de plus d'un mois après la TOSNR.

Deuxième étude : Étude rétrospective, descriptive et monocentrique sur les néphropathies médicamenteuses ayant conduit à une transplantation rénale réalisée également au CHU de Toulouse entre 2000 et 2023.

Toute information était récupérée via les logiciels de gestion des dossiers patients ainsi que les archives papiers.

Résultats : Sur les 57 patients recensés, 36 ont été inclus après application des critères d'inclusion. Parmi eux, 19 avaient reçu une greffe de foie, 10 un cœur, 5 des poumons, 1 un pancréas, et 1 une greffe combinée foie-poumon. Un tiers (30,6 %) des patients présentaient une maladie rénale préexistante. Les comorbidités incluaient la cirrhose (15 patients), avec 1 cas d'hépatite B et 25 % d'hépatite C répliquative. De plus, 69,4 % des patients souffraient d'hypertension, 63,9 % de dyslipidémie traitée par statines, et 30,6 % de diabète insulino-dépendant. Lors de la TOSNR, 53,6 % ont présenté une insuffisance rénale aiguë et un séjour en réanimation deux fois plus long (22,5 jours). 18,5 % ont nécessité une épuration extrarénale, 25,9 % ont reçu des amines vasoconstrictrices. En post-opératoire, 88,6 % ont développé une infection, 40,6 % ont été admis en soins intensifs, dont 23,1 % nécessitant une épuration extrarénale et 30,8 % une utilisation d'amines vasoconstrictrices. Par ailleurs, 20,6 % des patients ont développé un sepsis. Environ 50 % des patients ont été traités par IEC, 47,2 % par ARA2 et diurétiques. La baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) a été rapide dans les six premiers mois (35,82 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) et plus lente sur 10 ans (6,81 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Chez les receveurs d'organes thoraciques, le délai médian entre la TOSNR et la dialyse pré-transplantation rénale était de 103,2 mois, contre 128,4 mois pour les greffes d'organes abdominaux. Le tacrolimus était plus utilisé que la ciclosporine, et la corticothérapie était plus fréquente durant l'année suivant la TOSNR. Parmi les 22 cas de néphropathies médicamenteuses identifiés dans la deuxième étude, le lithium était responsable de 91 % des néphropathies tubulo-interstitielles chroniques.

Conclusion : Les facteurs de risque observés dans notre cohorte sont similaires à ceux rapportés dans la littérature. Cependant, l'effectif limité des patients n'a pas permis d'effectuer une analyse statistique robuste et d'obtenir des résultats significatifs. Des études multicentriques pourraient mieux quantifier l'impact de ces facteurs sur la progression de l'insuffisance rénale après une TOSNR.

**Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse**

---

**DISCIPLINE administrative : Diplôme d'études spécialisées de pharmacie hospitalière**

---

**MOTS-CLES :** Transplantation – Organe solide non rénal – Facteurs de risque

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Département des Sciences pharmaceutiques, Faculté de Santé, Université Paul Sabatier  
35 chemin des Maraîchers  
31062 Toulouse cedex 9