

# Vingt-cinq ans d'utilisation des inhibiteurs de la calcineurine en transplantation rénale à l'Hôpital Erasme

## *Twenty-five years of calcineurin inhibitors use in kidney transplantation at Erasme Hospital*

**P. Vereerstraeten<sup>1</sup>, M. Wissing<sup>1</sup>, N. Broeders<sup>1</sup>, A. Dung Hoang<sup>2</sup>, D. Mikhalski<sup>2</sup>, V. Donckier<sup>2</sup> et D. Abramowicz<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Département de Néphrologie, Dialyse et Transplantation et <sup>2</sup>Clinique de Transplantation sous-diaphragmatique, Hôpital Erasme

### RESUME

Les résultats et facteurs de risque ont été analysés au sein d'une cohorte de 1.380 greffes rénales traitées par un inhibiteur de la calcineurine de 1983 à 2008 à l'Hôpital Erasme. Trois groupes correspondant à des périodes successives ont été comparés : A, de 1983 à 1992 (n = 463) ; B, de 1993 à 2000 (n = 470) ; C, de 2001 à 2008 (n = 447). Stable durant les périodes A et B, la survie du patient a diminué durant la période C (89 vs 85 % à 8 ans, P = 0,044) ; cet effet est principalement lié à l'âge des patients. En revanche, la survie du greffon a augmenté graduellement (64, 76 et 81 % à 8 ans pour les périodes A, B et C respectivement, P < 0,001). Plusieurs facteurs l'influencent significativement ; ce sont, en ordre décroissant : l'âge du receveur (risque réduit de rejet avec l'âge), le protocole immunosuppresseur (supériorité du mycophenolate mofetil et de l'induction par anticorps dirigés contre le récepteur de l'IL2), l'immunisation anti-HLA, le nombre d'incompatibilités HLA-B+Dr entre receveur et donneur et le sexe (effets opposés de celui du receveur et du donneur). L'évaluation permanente des résultats par analyses multivariées devrait permettre d'adapter rapidement les stratégies de sélection et de thérapeutique au sein de chaque centre de transplantation.

Rev Med Brux 2010 ; 31 : 93-101

### ABSTRACT

The results and risk factors within a cohort of 1.380 renal allografts treated with a calcineurin inhibitor from 1983 to 2008 at Erasme Hospital were analyzed. Three groups corresponding to successive periods were compared : A, from 1983 to 1992 (n = 463) ; B, from 1993 to 2000 (n = 470) ; C, from 2001 to 2008 (n = 447). Patient's survival was lower during period C than during periods A and B (89 vs 85 % at 8 years, P = 0,044), due to the recipients age. In contrast, graft survival raised gradually (64, 76 and 81 % at 8 years for periods A, B and C respectively, P < 0,001). Several factors significantly influence graft survival : in decreasing order, they are the recipient's age (reduced risk of rejection with age), immunosuppressive protocol (superiority of mycophenolate mofetyl and induction with antibodies directed to the IL2 receptor), HLA sensitization, number of HLA-B+Dr mismatches between recipient and donor, and gender (opposite effects of recipient's and donor's gender). The permanent evaluation of results using multivariate analyses would allow to promptly adapt selection and therapeutic strategies within each transplantation center.

Rev Med Brux 2010 ; 31 : 93-101

**Key words :** kidney transplantation, results, risk factors

## INTRODUCTION

La découverte fortuite, au début des années 1970, des propriétés immunosuppressives de polypeptides cycliques extraits de *Tolypocladium inflatum*, une souche microbienne isolée d'échantillons de sol recueillis en Norvège, a révolutionné la thérapeutique en transplantation d'organes. L'un de ces polypeptides, la cyclosporine A (CSA), se différenciait des immunosuppresseurs existants par son action inhibitrice sur la calcineurine, une molécule essentielle pour l'initiation de la réponse immune et du rejet de l'organe greffé<sup>1</sup>. En 1984 fut découvert un autre inhibiteur de la calcineurine, le FK506 ou tacrolimus (TAC), un macrolide extrait de *Streptomyces tsukubaensis*, doué, malgré sa composition chimique différente de celle de la CSA, de propriétés immunosuppressives analogues à cette dernière.

Les premiers essais cliniques de la CSA furent conduits par R. Calne en 1978, à Cambridge. A l'Hôpital Erasme, l'équipe du Pr Primo commença à l'utiliser en 1981 en transplantation cardiaque et deux ans plus tard, celle du Pr Toussaint fit de même en transplantation rénale. D'abord utilisée sous sa forme huileuse (Sandimmun®), la CSA fut ensuite micro-émulsifiée (Neoral®), ce qui améliora notablement sa biodisponibilité<sup>2</sup>. Son effet secondaire le plus gênant, la néphrotoxicité, fut progressivement atténué par la réduction de sa dose journalière, celle-ci ne dépassant plus, au début des années 1990, le tiers de celle initialement utilisée. Le TAC (Prograft®) suivit une évolution comparable à celle de la CSA : première utilisation en transplantation hépatique par l'équipe de T. Starzl à Pittsburg en 1989, puis en transplantation rénale quelques années plus tard, notamment dans notre centre à partir de 1998, réduction graduelle de ses effets secondaires (néphrotoxicité et diabète) grâce à une meilleure maîtrise de sa dose journalière. Le protocole immunosuppresseur de la majeure partie des greffes rénales réalisées au cours des 25 dernières années à l'Hôpital Erasme a comporté un inhibiteur de la calcineurine, le TAC ayant graduellement remplacé la CSA.

L'évolution de l'immunosuppression ne s'est pas limitée aux seuls inhibiteurs de la calcineurine. L'induction à l'aide d'une globuline antilymphocyte, administrée par voie veineuse durant les premières semaines de la transplantation, s'est imposée dès la fin des années 1980 comme un adjuvant essentiel à la thérapeutique<sup>3</sup>. La globuline utilisée est soit polyclonale (globuline antithymocyte de lapin : ATG), soit monoclonale (anticorps murin dirigé contre le récepteur de la cellule T : Orthoclone OKT3 ou contre celui de l'IL2 (aIL2r) : Simulect®, Zenapax®). Par ailleurs, le mycophenolate mofetyl (MMF : Cellcept®) a remplacé, au début des années 1990, l'azathioprine (AZA : Imuran®) qui constituait jusqu'alors, avec les corticostéroïdes, la base de l'immunosuppression en transplantation d'organes.

Indépendamment des modifications de

l'immunosuppression, de non moins importants changements démographiques sont intervenus dans la population des patients en attente de greffe rénale au cours des 25 dernières années ; ils seront détaillés plus loin. Il nous a donc paru intéressant d'analyser l'impact des facteurs de risque dans cette population, tant pour la survie du patient que pour celle du greffon, afin de dégager de futures orientations de la recherche clinique. La présente étude prolonge et précise celle parue il y a 7 ans dans la *Revue Médicale de Bruxelles*, dont la période d'observation et l'effectif étaient plus limités<sup>4</sup>.

## METHODES

### Patients

Du 25/8/1983 au 31/12/2008, 1.664 greffes rénales consécutives ont été réalisées à l'Hôpital Erasme. Un inhibiteur de la calcineurine a été administré au début de la transplantation chez 1.603 (96 %) des patients constituant cet effectif et ultérieurement poursuivi chez la plupart d'entre eux. De cet ensemble, ont été retirées 223 greffes : 137 greffes de donneur vivant, 73 greffes multiples (56 rein-pancréas, 13 rein-foie et 4 rein-cœur) et 13 greffes ayant reçu en induction la globuline antilymphocyte anti-LFA1. Ces greffes présentaient en effet d'importantes différences démographiques, inhérentes à leur nature, avec les 1.380 greffes de rein de cadavre, qui constituaient une cohorte beaucoup plus homogène. Celle-ci a été répartie en trois groupes couvrant des périodes chronologiques successives, en n'utilisant comme seul critère que leur effectif, quasi équivalent : 463 greffes de 1983 à 1992 (période A), 470 de 1993 à 2000 (période B) et 447 de 2001 à 2008 (période C).

Divers facteurs de risque reconnus par la littérature pour influencer le pronostic du patient et du greffon ont été étudiés : le sexe et l'âge du receveur et du donneur, l'ordre de la greffe (première vs regreffe), le nombre de transfusions et la durée de dialyse précédant la greffe, les durées d'ischémie froide (conservation du greffon à basse température) et chaude (durée des sutures vasculaires), le nombre d'incompatibilités entre le donneur et le receveur aux 3 loci HLA (A, B et Dr), isolés ou combinés, la reprise différée de la fonction du greffon, impliquant la poursuite transitoire de la dialyse en postopératoire, et les caractéristiques du protocole immunosuppresseur (CSA vs TAC, MMF vs AZA, induction absente vs présente, par ATG, OKT3 ou aIL2r). L'immunisation anti-HLA du receveur est aussi un puissant facteur de risque que plusieurs critères peuvent estimer : historique (% maximum de PRA -panel reactive antibodies- observé avant la greffe), actuelle (% de PRA au moment de la greffe), à haut risque immunologique, comprenant soit une immunisation historique supérieure à 50 % de PRA, soit une immunisation actuelle supérieure à 30 % de PRA, soit une 3<sup>ème</sup> ou une 4<sup>ème</sup> greffe, soit une 2<sup>ème</sup> greffe, la première ayant échoué par rejet endéans les deux premières années

de la transplantation<sup>5</sup>.

Trois modalités de survie ont été étudiées, impliquant chacune une variable de censure spécifique. La survie du patient prend en compte tous les décès quelle que soit leur cause et qu'ils soient associés ou non à la perte concomitante de fonction du greffon. La survie du greffon prend en compte toutes les pertes de fonction du greffon hormis le décès, quelle que soit leur cause (rejet, récurrence de la néphropathie primitive, échec technique, autres causes plus rares), ce qui implique la reprise en dialyse. Enfin, la survie totale comptabilise la totalité des échecs, qu'ils soient dus au décès ou à la perte de fonction du greffon : elle exprime la probabilité pour le patient d'être en vie à un moment donné, porteur d'un greffon fonctionnel. Si le décès est survenu dans le mois qui a suivi la reprise en dialyse, il a été considéré comme échec par décès et non comme perte primaire de fonction du greffon. Les patients qui ne se sont pas présentés à une évaluation programmée ont été considérés comme perdus de vue et leurs diverses modalités de survie censurées à la dernière date précédant cette évaluation.

### Méthodes statistiques

Les groupes comportant des variables nominales (catégoriques) ont été comparés par le test exact de Fisher ou par chi carré en présence de, respectivement, deux ou plusieurs groupes. Pour les variables continues, la comparaison des groupes a été réalisée par l'analyse de la variance en cas de distribution gaussienne et par le test de Kruskal-Wallis en cas de distribution quelconque.

La méthode actuarielle a été utilisée dans les études univariées de survie, après catégorisation appropriée des variables continues, et les courbes de survie ont été comparées entre elles par le test de Breslow-Gehan-Wilcoxon qui tient compte des effectifs à chaque point de la courbe de survie<sup>6</sup>.

Le modèle de Cox (ou des risques proportionnels) a été utilisé dans les études multivariées de survie. L'adéquation du modèle a été vérifiée graphiquement par la linéarité de la relation entre le  $\ln$  du temps et le  $\ln$  des événements cumulés (" *accelerated life model* "). Les variables ont été introduites dans le modèle pas à pas en ordre croissant de la valeur de  $P$ <sup>7</sup>.

Dans tous les cas, une valeur de  $P$  inférieure à 5 % (test bilatéral) a été choisie pour rejeter l'hypothèse nulle.

## RESULTATS

### Evolution chronologique des caractéristiques démographiques

La plupart des caractéristiques démographiques se sont modifiées au cours des 25 dernières années (tableau 1). Les changements les plus importants

concernent, de la période A à la période C, l'âge qui a augmenté de près de 13 années, tant pour le receveur que pour le donneur, la fréquence de l'immunisation anti-HLA qui a diminué de près de moitié parallèlement à la réduction du nombre de transfusions reçues avant la greffe, la durée d'ischémie froide, réduite de près de 10 heures en raison des modifications apportées par *Eurotransplant* aux critères d'allocation des greffons, le risque de fonction différée du greffon, considérablement réduit grâce à un programme adéquat d'hydratation du receveur en période périopératoire, enfin l'immunosuppression qui a bénéficié des divers progrès réalisés au cours du temps dans ce domaine. A noter la réduction récente de la compatibilité HLA entre receveur et donneur, principalement aux dépens du *locus Dr*, due également à la modification des critères d'*Eurotransplant* intervenue à la fin des années 1990 ; elle est toutefois assez limitée.

### Evolution chronologique des causes d'échec

La fréquence des échecs du greffon, tant en valeur absolue que relative, a graduellement diminué de la période A à la période C, essentiellement par réduction des rejets irréversibles (tableau 2). La fréquence relative des décès ayant évolué en sens inverse malgré leur réduction en valeur absolue, on pouvait s'attendre à la réduction de la survie du patient et à l'accroissement de celle du greffon au cours du temps, ce que confirme l'étude univariée de la survie au cours des trois périodes (figure 1). Stable durant les périodes A et B, la survie du patient a diminué significativement ( $P = 0,044$ ) durant la période C tandis que la survie du greffon s'est accrue, aussi bien de la période A à B ( $P < 0,001$ ) que de B à C ( $P = 0,006$ ).

### Etudes univariées de la survie en fonction des facteurs de risque

L'impact des divers facteurs de risque, pris individuellement, sur la survie du patient et du greffon a été analysé suivant la méthode actuarielle (tableau 3).

Le pronostic vital diminue graduellement en fonction de l'âge du receveur et du nombre de transfusions et d'incompatibilités HLA. Le TAC et le MMF sont aussi associés à la réduction de la survie du patient mais ils ont été administrés quasi exclusivement au cours de la période la plus récente, de sorte que des effets confondants interviennent sans aucun doute.

Presque tous les facteurs de risque influencent significativement la survie du greffon. Ici aussi, il faut noter que leur distribution a évolué au cours du temps, la catégorie à risque étant souvent la plus représentée dans la période A, comme c'est le cas pour les transfusions et l'immunisation anti-HLA, les durées d'ischémie et la reprise différée de la fonction rénale en postopératoire. L'analyse multivariée des facteurs de risque s'avère donc indispensable pour éliminer les effets confondants.

**Tableau 1 : Caractéristiques démographiques au cours de trois périodes successives de 1983 à 2008.**

Caractéristiques démographiques *	Période A	Période B	Période C	P
	1983-1992	1993-2000	2001-2008	
	n = 463	n = 470	n = 447	
Sexe receveur (F/M)	39/61	40/60	36/64	NS
Sexe donneur (F/M)	39/61	39/61	42/58	NS
Age receveur	35,3 (0,5)	40,6 (0,5)	49,0 (0,3)	< 0,001
Age donneur	32,5 (0,6)	38,2 (0,7)	45,2 (0,7)	< 0,001
Regreffes	20	23	19	NS
N° transfusions prégreffe	10,4 (0,7)	3,9 (0,4)	2,4 (0,3)	< 0,001
Durée de dialyse (mois)	42 (2)	50 (2)	41 (2)	< 0,001
Ischémie froide (h)	27,1 (0,4)	22,0 (0,3)	17,0 (0,3)	< 0,001
Ischémie chaude (min)	33,9 (0,4)	33,4 (0,4)	31,1 (0,4)	< 0,001
N° incompatibilités HLA				
- locus A : 0/1/2	29/49/22	32/47/21	26/58/16	0,006
- locus B : 0/1/2	21/49/30	22/58/20	17/65/17	< 0,001
- locus Dr : 0/1/2	58/32/10	54/41/5	36/59/5	< 0,001
Immunisation anti-HLA				
- historique (> 50 % PRA)	19	9	9	< 0,001
- actuelle (> 5 % PRA)	24	10	14	< 0,001
- haut risque immunologique **	25	15	12	< 0,001
Fonction rénale différée	47	17	13	< 0,001
Immunosuppression				
- CSA/TAC	100/0	84/16	16/84	< 0,001
- AZA/MMF	100/0	75/25	1/99	< 0,001
- GAL : rien/ATG/OKT3/aIL2r	40/6/54/0	7/17/69/7	14/15/0/71	< 0,001

\* Les variables catégoriques sont représentées en % du total des colonnes et les variables continues par leur moyenne (m) et leur écart-type (SEM).  
\*\* PRA historique > 50 % ou PRA actuelle > 5 % ou 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> greffe ou échec de la 1<sup>ère</sup> greffe par rejet endéans les deux premières années.  
NS : non significatif ; PRA : *panel reactive antibodies* ; CSA : cyclosporine ; TAC : tacrolimus ; AZA : azathioprine ; MMF : mycophenolate mofetyl ; GAL : globuline antilymphocyte ; ATG : globuline antithymocyte de lapin ; OKT3 : anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de la cellule T ; aIL2r : anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur de l'IL2.

### Etudes multivariées de la survie en fonction des facteurs de risque

Tous les facteurs de risque pour lesquels la valeur de P était inférieure à 0,10 dans les analyses univariées ont été introduits dans le modèle d'analyse multivariée des diverses modalités de survie. La corrélation entre le risque d'immunisation anti-HLA et le nombre de transfusions reçues avant la greffe étant extrêmement étroite ( $P < 0,001$ ), plutôt que d'introduire les deux facteurs dans le modèle, seule l'immunisation anti-HLA, estimée par le critère de haut risque immunologique, a été retenue. Utilisant les coefficients de régression du modèle, la survie au sein des diverses

catégories d'un facteur déterminé peut être calculée en tenant compte des différences de répartition des autres facteurs dans ces catégories, ceux-ci étant ajustés à leur valeur moyenne calculée sur l'ensemble de la cohorte. Ceci élimine toute confusion entre facteurs et offre une représentation non biaisée de l'influence du facteur sur la survie qui est ainsi " ajustée " pour les facteurs confondants. Le tableau 4 résume les résultats de ces analyses.

Pour le patient, seuls deux facteurs atteignent la signification statistique : l'âge du receveur dont l'accroissement est associé à la réduction graduelle de la survie et les incompatibilités HLA entre receveur et

**Tableau 2 : Causes d'échec au cours de trois périodes successives.**

Causes d'échec	Période A		Période B		Période C		P
	1983-1992		1993-2000		2001-2008		
	n	%	n	%	n	%	
Décès	68	24	54	29	32	39	0,023
Echec du greffon	215	76	134	71	49	61	< 0,001
- rejet irréversible	171	60	103	55	24	30	0,001
- autres causes *	44	16	31	16	25	31	0,008
Total des échecs	283	100	188	100	81	100	

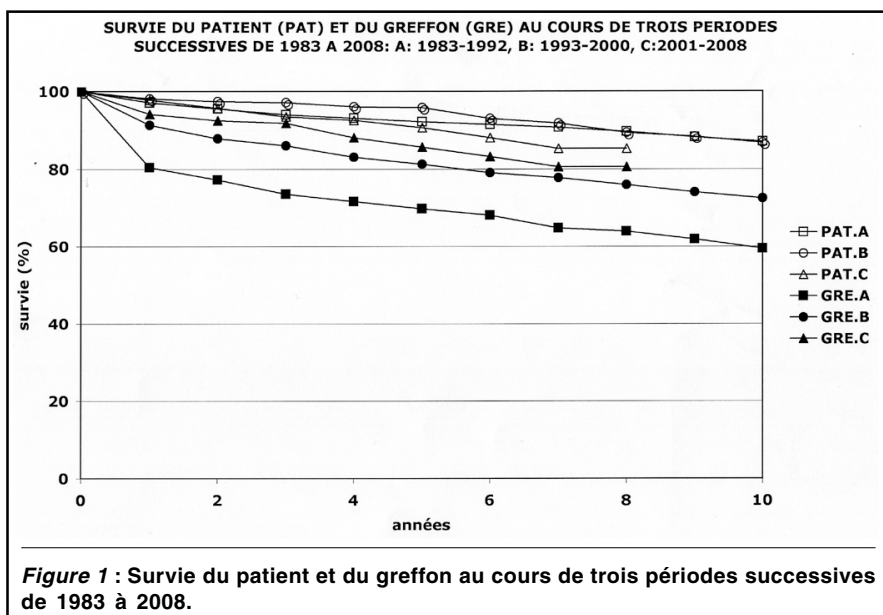
\* échecs techniques : 44 % ; récurrence de la néphropathie primitive : 31 % ; divers : 25 %.

**Tableau 3 : Analyses univariées de la survie.**

Facteurs de risque	Survie du patient		Survie du greffon	
	Catégorie à risque	P	Catégorie à risque	P
Sexe receveur		NS	masculin	0,024
Sexe donneur		NS	féminin	0,08
Age receveur	croissant	< 0,001	décroissant	< 0,001
Age donneur		NS		NS
Ordre de la greffe		NS	regreffes	0,065
N° transfusions prégreffe	n° croissant	0,077	n° croissant	< 0,001
Durée de dialyse (mois)		NS		NS
Ischémie froide		NS	croissante	< 0,001
Ischémie chaude		NS		NS
N° incompatibilités HLA				
- locus A		NS		NS
- locus B		NS	2	< 0,001
- locus Dr	1-2	< 0,001	2	0,01
- loci B+Dr	2-4	0,013	2-4	0,023
Immunsuppression anti-HLA				
- historique (> 50 % PRA)		NS	présente	< 0,001
- actuelle (> 5 % PRA)		NS	présente	< 0,001
- haut risque immunologique		NS	présent	< 0,001
Fonction rénale différée			présente	< 0,001
Immunosuppression				
- CSA/TAC	TAC	0,014	CSA	< 0,001
- AZA/MMF	MMF	0,031	AZA	< 0,001
- GAL : rien/ATG/OKT3/aIL2r		NS	rien ou ATG	< 0,001

**Tableau 4 : Analyses multivariées de la survie.**

Facteurs de risque	Catégorie à risque	P	Risque relatif (IC à 95 %)
<b>Survie du patient</b>			
Age du receveur	croissante (par an)	< 0,001	1,049 (1,035-1,063)
N° incompatibilités HLA	2-4 B+Dr	0,004	1,63 (1,17-2,27)
<b>Survie du greffon</b>			
Age du receveur	décroissante (par an)	< 0,001	0,977 (0,967-0,986)
Immunosuppression			
- induction par GAL	absence ou ATG	< 0,001	1,46 (1,19-1,80)
- orale	AZA	0,007	1,46 (1,11-1,92)
Immunisation anti-HLA	présente	0,001	1,49 (1,17-1,88)
N° incompatibilités HLA	2-4 B+DR	0,006	1,33 (1,09-1,64)
Sexe du receveur	masculin	0,004	1,38 (1,08-1,64)
Sexe du donneur	féminin	0,023	1,26 (1,03-1,54)
<b>Survie totale</b>			
Immunosuppression			
- induction par GAL	absence ou ATG	< 0,001	1,44 (1,21-1,72)
- orale	AZA	0,005	1,37 (1,10-1,70)
N° incompatibilités HLA	2-4 B+Dr	< 0,001	1,39 (1,17-1,66)
Immunisation anti-HLA	présente	0,004	1,35 (1,10-1,66)
Sexe du receveur	masculin	0,005	1,29 (1,08-1,54)
Sexe du donneur	féminin	0,072	1,17 (0,99-1,39)



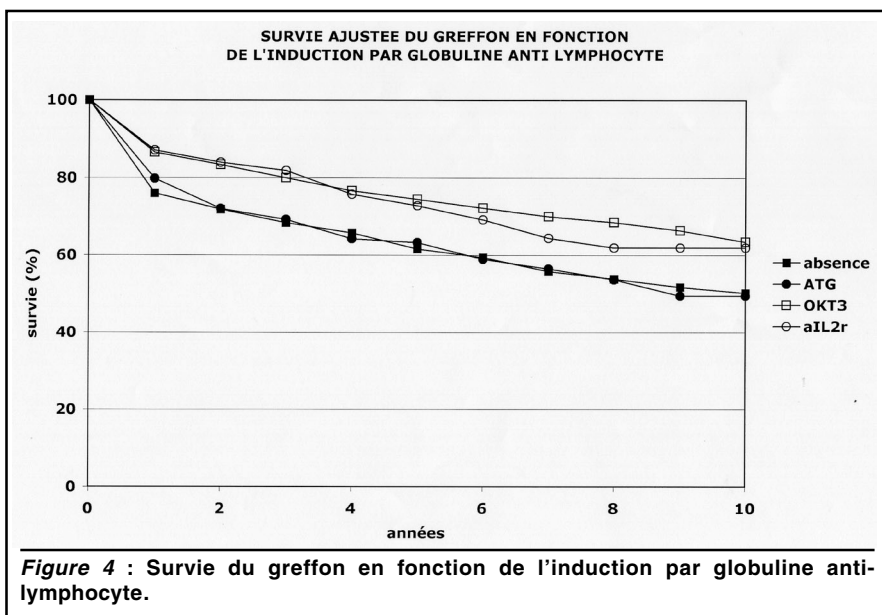
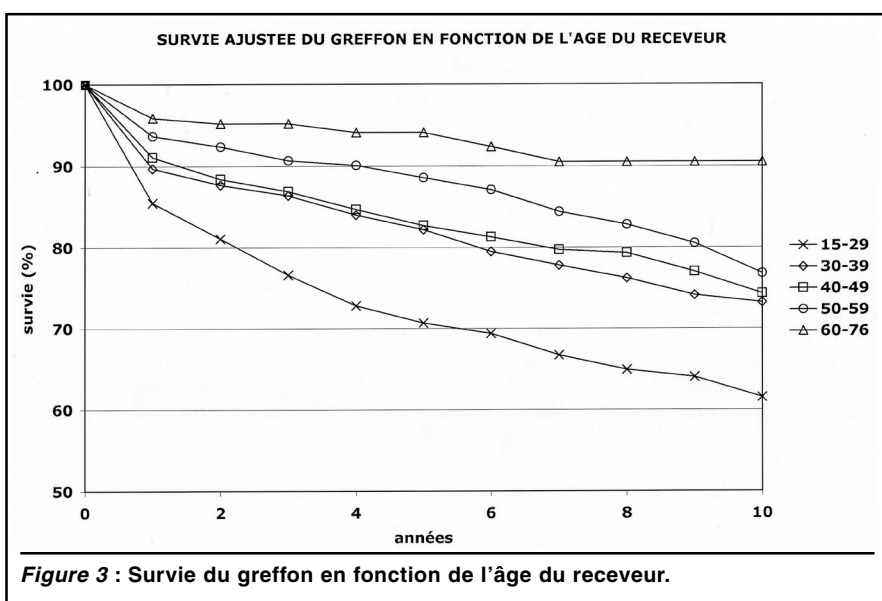
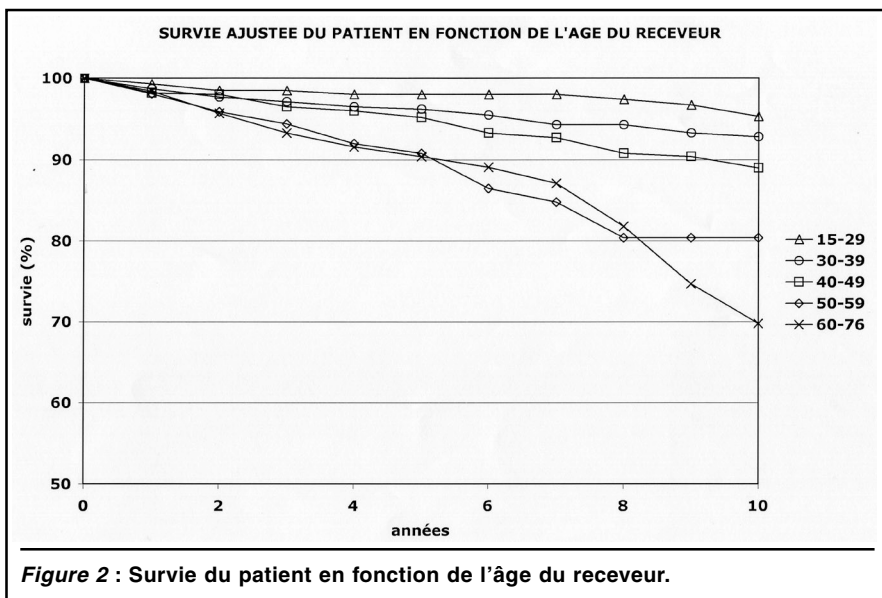
donneur dont l'effet discriminant le plus important s'exerce entre 0-1 et 2-4 incompatibilités HLA-B+Dr. A titre d'exemple, l'effet de l'âge du receveur sur la survie du patient est représenté dans la figure 2.

Plusieurs facteurs influencent la survie du greffon. Par ordre décroissant de leur signification statistique, ce sont l'âge du receveur, l'immunosuppression, l'immunisation anti-HLA, les incompatibilités HLA-

B+Dr entre receveur et donneur et le sexe, tant du receveur que du donneur.

Contrairement à ce qui est observé pour la survie du patient, la survie du greffon augmente graduellement avec l'âge du receveur (figure 3). A 10 ans, la différence de survie est quasi identique en valeur absolue entre les catégories d'âge extrême (< 30 ans vs 60 ans et plus) : 25 % (95 vs 70 %) pour le patient et 29 % (91 vs 62 %) pour le greffon (figures 2 et 3).

Deux facteurs interviennent en ce qui concerne l'immunosuppression, d'une part, l'induction par GAL, où la seule différence significative oppose l'induction par anticorps monoclonaux (OKT3 ou aIL2r) à l'absence d'induction ou à l'induction par ATG (figure 4) et d'autre part, l'utilisation de MMF qui s'avère plus efficace que l'AZA. Les différences observées entre les 4 groupes d'induction sont similaires lorsque l'analyse ne porte que sur les



seuls patients non immunisés en HLA : la survie du greffon à 10 ans est de 49 %, 52 %, 65 % et 69 %, en absence d'induction et en présence d'induction par ATG, OKT3 ou aIL2r, respectivement. Ces différences disparaissent toutefois totalement lorsque l'analyse ne porte que sur la période la plus récente, postérieure à 2000.

La survie du greffon est meilleure en absence d'immunisation anti-HLA. Cet effet atteint sa valeur maximale (environ 12 % de différence entre non immunisés et immunisés) dès la 2<sup>ème</sup> année de greffe (83 vs 71 %) et reste stable au cours des années ultérieures (62 vs 50 % à 10 ans).

En revanche, l'effet des incompatibilités HLA-B+Dr sur la survie du greffon s'accroît au cours du temps, les courbes de survie divergeant progressivement : la différence de survie entre le groupe de 0-1 incompatibilité et celui de 2-4 incompatibilités est de 7 % à 2 ans (82 vs 75 %) et 13 % à 10 ans (63 vs 50 %).

L'influence opposée du sexe sur la survie du greffon, les receveurs masculins étant pénalisés et les greffons féminins favorisés, permet de suspecter l'existence d'une interaction entre ces deux facteurs. Effectivement, la meilleure survie concerne les receveuses de greffons masculins et la moins bonne les receveurs de greffons féminins tandis que les receveurs d'un greffon de sexe homologue occupent une position intermédiaire ( $P = 0,003$ ), la survie à 10 ans valant respectivement 69, 57 et 62 %.

Les effets opposés de l'âge du receveur sur la survie du patient et du greffon expliquent que ce facteur n'est plus significatif dans l'analyse multivariée de la survie totale ( $P = 0,44$ ) mais on y retrouve, avec un risque relatif similaire, tous les autres facteurs déjà mis en évidence par l'analyse de la survie du greffon (tableau 4).

## DISCUSSION

Les résultats de la présente étude rétrospective des greffes rénales réalisées dans notre centre au cours des 25 dernières années sous inhibiteurs de la calcineurine sont

conformes aux données de la littérature<sup>8</sup>. Ils précisent la hiérarchie des facteurs de risque pour le patient et pour le greffon et mettent en lumière quelques points particuliers.

Les deux facteurs de risque les plus importants sont l'âge du receveur et l'immunosuppression. L'accession croissante de patients âgés au programme de transplantation a entraîné la réduction de la survie du patient dans la période la plus récente. La réduction croissante des échecs du greffon par rejet en fonction de l'âge du receveur illustre la notion récente de sénescence immunologique<sup>9</sup> et rend compte de l'absence d'effet de ce facteur sur la survie totale du greffon, le bénéfice immunologique étant annihilé par le risque vital accru, observé chez le patient âgé. Le paradoxe apparent lié à l'invariance de la survie totale alors que la fréquence des rejets a diminué grâce aux progrès de l'immunosuppression est donc résolu<sup>10</sup>.

Si la supériorité du MMF sur l'AZA est bien établie<sup>11</sup>, l'absence d'effet de l'induction par ATG sur la survie du greffon est assez inattendue au vu de la littérature<sup>12</sup>. Même si l'induction par ATG a surtout été réservée aux patients à haut risque immunologique, l'analyse multivariée de la survie du greffon distingue sans équivoque les effets de l'induction de ceux de l'immunisation et d'ailleurs les différences de survie entre les 4 groupes d'induction sont similaires que l'analyse porte sur l'ensemble de la cohorte ou sur les seuls patients non immunisés. Il est toutefois possible que des effets incontrôlés liés à la période de transplantation interviennent car les différences de survie entre l'induction par ATG et par aLL2r ne s'observent plus depuis 2000.

Les effets de l'immunisation anti-HLA se manifestent dès la première année de la transplantation, ce qui est dû à l'élimination rapide, par rejet irréversible, de greffons de patients immunisés quand on les compare à ceux de patients non immunisés.

Dans notre expérience, les incompatibilités HLA-A ne jouent aucun rôle significatif dans la survie du greffon. Ceci diffère de ce qui est rapporté dans les études multicentriques portant sur des effectifs très supérieurs au nôtre<sup>13,14</sup> ; dans ces études, les différences de survie observées entre les incompatibilités HLA-A paraissent toutefois marginales par rapport à celles observées entre les incompatibilités HLA-B et -Dr.

Enfin, l'interaction du sexe du receveur et du donneur sur la survie du greffon précise une notion déjà décrite<sup>15</sup>. Elle pourrait s'expliquer par les différences de masse de l'organe greffé relativement aux besoins du receveur, entraînant des différences de " réserve fonctionnelle " et ainsi de résistance aux agressions diverses, notamment immunologiques, auxquelles sont soumis les greffons<sup>16</sup>.

Quelles conclusions peut-on tirer de la

présente étude ?

Le meilleur protocole immunosuppresseur actuel associe, outre les corticostéroïdes, le TAC, le MMF et l'aLL2r (de préférence à l'OKT3 dont les effets secondaires sont importants) et devrait constituer la base de comparaison de tout nouveau protocole. La réduction programmée, éventuellement l'arrêt, des corticoïdes, dans les catégories les moins exposées au risque immunologique (patients non immunisés, greffes bien compatibles en HLA) est en cours d'évaluation et pourrait réduire le risque de complications infectieuses et de cancers, augmentant ainsi le pronostic vital. Chez les patients âgés, l'adaptation des doses d'immunosuppresseurs est certainement justifiée en raison du faible risque de rejet que présente leur greffon ; une étude prospective devrait l'établir formellement dans un proche avenir.

Notre critère actuel, en vigueur depuis cinq ans, de n'accepter que les greffons d'*Eurotransplant* présentant au maximum **trois** incompatibilités HLA-A+B+Dr avec le receveur pourrait être remplacé par un critère plus restrictif ignorant les incompatibilités au *locus* A (au maximum une incompatibilité en HLA-B **ou** HLA-Dr), ce qui ne devrait pas réduire sensiblement la probabilité de recevoir un greffon bien compatible tout en augmentant la survie<sup>17</sup>.

En raison de son caractère rétrospectif, une étude monocentrique telle que la nôtre ne peut rivaliser avec les études multicentriques, parfois randomisées, portant sur des effectifs beaucoup plus importants. Néanmoins, si elle se fonde sur une méthode d'analyse multivariée appropriée, elle permet de dégager de nouvelles tendances et d'infléchir la stratégie de sélection et de thérapeutique du centre plus rapidement que ce n'est le cas pour les études multicentriques dont les résultats ne sont bien souvent connus qu'au terme de nombreuses années. Cette politique d'évaluation continue devrait être menée au sein de chaque centre de transplantation pour le plus grand bénéfice des patients qui y sont traités.

## Remerciements

La présente étude n'aurait pu être menée à bien sans la collaboration des divers centres néphrologiques, situés à Bruxelles et en province, qui nous confient leurs patients en vue de la transplantation et en assurent conjointement le suivi. Nous les remercions tous très chaleureusement. Notre gratitude s'adresse également à tous celles et ceux qui collectent les multiples données recueillies chez les patients greffés au cours de leur évolution, alimentant ainsi en permanence une banque de données de plus de 2.200 greffes réalisées à l'Université libre de Bruxelles depuis le début du programme de transplantation en 1965. A cet égard, nous remercions particulièrement Mmes B. Borré, F. Bernard et S. Arias-Lopez.

Enfin, nous sommes reconnaissants à Mme F. Mohamed de son assistance secrétariale.



## BIBLIOGRAPHIE

1. Crabtree GR : Calcium, calcineurin and the control of transcription. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 2313-6
2. Keown P, Niese D, on behalf of the International Sandimmun Neoral Study Group : Cyclosporine microemulsion increases drug exposure and reduces acute rejection without incremental toxicity in *de novo* renal transplantation. *Kidney Intern* 1998 ; 54 : 938-44
3. Norman JD, Shield CF, Barry J *et al.* : Early use of OKT3 monoclonal anti-body in renal transplantation to prevent rejection. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 11 : 107-10
4. Vereerstraeten P : Actualisation des résultats de la transplantation rénale à l'Université libre de Bruxelles. *Rev Med Brux* 2002 ; 23 : 15-21
5. Noël C, Abramowicz D, Durand D *et al.* : Daclizumab *versus* antithymocyte globulin in high-immunological risk renal transplant patients. *J Am Soc Nephrol* 2009 ; 20 : 1385-92
6. Mantel N, Haensel W : Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Nat Cancer Inst* 1959 ; 22 : 719-48
7. Cox DR, Oates D : Analysis of survival data, in *Proportional Hazards Model*. London, New York, Chapman and Hill, 1984 : 91-111
8. Cecka JM : The OPTN/UNOS Renal Transplant Registry. *Clin Transpl* 2005 ; 1-16
9. Aw D, Silva AB, Palmer DB : Immunosenescence : emerging challenges for an ageing population. *Immunology* 2007 ; 120 : 435-46
10. Meier-Kriesche HU, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B : Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant* 2004 ; 4 : 1739-43
11. Knight SR, Russell NK, Barcena L, Morris PJ : Mycophenolate mofetyl decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine : a systematic review. *Transplantation* 2009 ; 87 : 785-94
12. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del CD : Rabbit antithymocyte globulin *versus* basilixumab in renal transplantation. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 1967-77
13. Opelz G, Wujciak T, Döhler B, Scherer S, Mytilineos J : HLA compatibility and organ transplant survival : Collaborative Transplant Study. *Rev Immunogenet* 1999 ; 1 : 334-42
14. Kaneku HK, Terasaki PI : Thirty year trend in kidney transplants : UCLA and UNOS Renal Transplant Registry. *Clin Transpl* 2006 ; 1-27
15. Vereerstraeten P, Wissing M, De Pauw L, Abramowicz D, Kinnaert P : Male recipients of kidneys from female donors are at increased risk of graft loss from both rejection and technical failure. *Clin Transpl* 1999 ; 13 : 181-6
16. Brenner BM, Cohen RA, Milford EL : In renal transplantation, one size may not fit all. *J Am Soc Nephrol* 1992 ; 3 : 162-9
17. Vereerstraeten P, Abramowicz D, Andrien M, Dupont E, De Pauw L, Kinnaert P : Allocation of cadaver kidneys according to HLA-Dr matching alone would result in optimal graft outcome in most recipients. *Tranplant Proc* 1999 ; 31 : 739-41

### Correspondance et tirés à part :

P. VEREERSTRAETEN  
Hôpital Erasme  
Département de Néphrologie, Dialyse et Transplantation  
Route de Lennik 808  
1070 Bruxelles  
E-mail : dabram@ulb.ac.be

Travail reçu le 11 septembre 2009 ; accepté dans sa version définitive le 22 janvier 2010.