

## Transplantation 2

CT08

### Introduction d'un régime immunosupresseur combinant anticorps contre le récepteur de l'IL-2, tacrolimus et acide mycophénolique : impact sur l'incidence de néoplasies après la transplantation rénale dans une cohorte de 929 patients

K.M. Wissing<sup>a</sup>, P. Braconnier<sup>b</sup>, V. Delmarmol<sup>c</sup>, N. Broeders<sup>b</sup>, M. Kianda<sup>b</sup>, A. Massart<sup>b</sup>, A. Lemy<sup>b</sup>, L. Ghisdal<sup>b</sup>, A. Le Moine<sup>b</sup>, P. Madhoun<sup>b</sup>, J. Racapé<sup>b</sup>, D. Abramowicz<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Néphrologie, Universitair Ziekenhuis Brussel, Vrije Universiteit Brussel, Bruxelles, Belgique

<sup>b</sup> Néphrologie, hôpital Erasme, université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique

<sup>c</sup> Dématologie, hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique

**Introduction.**— L'immunosuppression est associée à un risque accru de néoplasie. On ignore si ce risque a augmenté depuis l'introduction d'un régime d'immunosuppression puissant combinant anticorps contre le récepteur de l'IL-2 (anti-CD25), tacrolimus et acide mycophénolique (AMP).

**Patients et méthodes.**— Étude de cohorte rétrospective sur 929 transplantés rénaux adultes. Investigation du taux d'incidence (événements par 100 années-patients à risque) de tumeurs cutanées, tumeurs solides et syndromes lymphoprolifératifs au cours de deux périodes consécutives (1993–1998 :  $n = 405$  ; anticorps anti-lymphocytaires (OKT3 ou Thymoglobuline), cyclosporine et azathioprine ; 1999–2007 :  $n = 524$  ; anti-CD25, tacrolimus et AMP). **Discussion.**— L'introduction des nouveaux immunosupresseurs a réduit l'incidence de rejet aigu au cours de la première année de 34,8 % à 13,2 % ( $p < 0,0001$ ). Au cours du suivi de 5896 années-patient à risque, 113 patients ont développé un total de 365 tumeurs. Le nouveau régime immunosupresseur n'était pas associé à une augmentation de l'incidence de tumeurs cutanées (RR 0,85 ; IC 95 % 0,48 à 1,46), de tumeurs solides (RR 0,89 ; IC 95 % 0,46 à 1,67) ou de syndromes lymphoprolifératifs (RR 0,82 ; IC95 % 0,28 à 2,21). Les patients transplantés au cours de la période plus récente avaient moins fréquemment des épithéliomas épidermoïdes multiples ou invasifs. Le cancer cutané après la transplantation était associé au développement de tumeurs solides (odds ratio 5,2 ;  $p < 0,0001$ ).

**Conclusion.**— Bien que plus efficace dans la prévention du rejet aigu, l'introduction combiné, il y plus que 10 ans, des anti-CD25, du tacrolimus et de l'acide mycophénolique n'a pas été associé à une augmentation du risque de cancer après la transplantation rénale.

doi:10.1016/j.nephro.2011.07.065

CT09

### Impact du polymorphisme du gène de la cavéoline-1 sur la fonction du greffon après transplantation rénale

F. Glowacki<sup>a</sup>, V. Gnemmi<sup>b</sup>, G. Savary<sup>c</sup>, A. Lionet<sup>a</sup>, D. Buob<sup>b</sup>, C. Van Der Hauwaert<sup>c</sup>, M. Hazzan<sup>a</sup>, F. Broly<sup>c</sup>, C. Noel<sup>a</sup>, C. Cauffiez<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Néphrologie-dialyse-transplantation, CHRU de Lille, Lille, France

<sup>b</sup> Anatomopathologie, CHRU de Lille, Lille, France

<sup>c</sup> Ea4483, faculté de médecine, Lille, France

**Introduction.**— La transplantation rénale peut être considérée comme un modèle de fibrose accélérée du parenchyme rénal. La cavéoline-1 (CAV1), en participant au trafic membranaire et à la transduction de signaux membranaires, exerce des effets protecteurs vis-à-vis des lésions fibreuses [1]. Alors que de nombreuses études ont analysé l'impact de CAV1 dans des pathologies

fibrosantes (sclérodermie, fibrose pulmonaire idiopathique...), peu de données concernant la maladie rénale chronique sont disponibles. Seule une étude menée par Moore et al. [2] a montré récemment l'association d'un variant génétique du gène CAV1 (rs4730751) avec la perte du greffon. Le risque de perte du greffon est accru pour les patients ayant reçu un greffon de génotype AA.

Dans ce travail, nous avons évalué l'effet de ce polymorphisme génétique du donneur sur la perte de fonction rénale après transplantation rénale et sur l'histologie rénale.

**Patients et méthodes.**— Les 177 transplantés rénaux inclus dans cette étude ont bénéficié d'un traitement immunosupresseur homogène associant une induction et un traitement d'entretien par une association mycophénolate mofétil et tacrolimus. Les données concernant la survie du greffon, la fonction rénale et l'analyse histopathologique des greffons ont été répertoriées.

Après extraction de l'ADN du donneur, le génotypage de CAV1 est déterminé par séquençage direct (rs4730751 A > C).

**Résultats.**— Les patients ont été suivis pendant  $3,2 \pm 1,3$  ans. Concernant le génotypage de la cavéoline, 7 % des donneurs sont de génotype AA, 40 % de génotype AC et 53 % de génotype CC.

L'analyse statistique est effectuée en comparant (groupe 1) les patients recevant un greffon porteur d'au moins un allèle A (génotype AA et AC) vs (groupe 2) les patients recevant un greffon de génotype CC.

Les données démographiques générales, la fréquence des rejets et la fonction rénale lors des deux premières années de greffe sont équivalentes dans les 2 groupes. En revanche, la créatininémie à 3 ans de greffe est dépendante du génotype de CAV1 (groupe 1 :  $158 \pm 69$  vs groupe 2 :  $130 \pm 42 \mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0,02$ ). De même, la perte de fonction rénale entre 1 et 3 ans est influencée par le polymorphisme génétique de CAV1 (variation de créatininémie entre 1 et 3 ans : groupe 1 :  $+24 \pm 58$  vs groupe 2 :  $+4 \pm 29 \mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0,03$ ). Sur la période de suivi, la survie du greffon n'est pas impactée par le génotype de CAV1.

Quatre-vingt patients ont bénéficié d'une biopsie de greffon d'indication clinique. Les lésions de fibrose interstitielle/atrophie tubulaire significative (FIAT) sont plus fréquentes dans le groupe 1 que le groupe 2 (39,0 % vs 10,1 %,  $p = 0,002$ ).

**Discussion.**— Les greffons porteurs d'au moins un allèle A de CAV1 seraient plus vulnérables vis-à-vis des lésions de fibrose après transplantation rénale et seraient ainsi susceptibles à une perte de fonction rénale au fil du temps. Ces données sont en partie concordantes avec celles de Moore et al. [2]. Cependant, dans notre étude, l'effet délétère du polymorphisme génétique de CAV1 (rs4730751) apparaît s'exercer chez tous les donneurs portant au moins un allèle A, et non chez les seuls homozygotes AA.

La corrélation entre génotype et données immunohistochimiques est en cours.

**Conclusion.**— Ce travail sur la cavéoline-1 ouvre des perspectives sur la susceptibilité génétique à la perte de fonction rénale, notamment dans le champ de la maladie rénale chronique.

*Pour en savoir plus*

Richard PE van Dokkum et al. Curr Opin Pharmacol 2009;9:132–8.

Moore J et al. JAMA 2010;303:1282–7.

doi:10.1016/j.nephro.2011.07.066

CT10

### Estimation du débit de filtration glomérulaire en transplantation rénale : étude multicentrique d'évaluation de la performance de la cystatine C

I. Masson<sup>a</sup>, N. Maillard<sup>a</sup>, A. Jaafar<sup>b</sup>, L. Thibaudin<sup>c</sup>, L. Dubourg<sup>d</sup>, P. Delanaye<sup>e</sup>, E. Cavalier<sup>e</sup>, C. Bonneau<sup>f</sup>, N. Kamar<sup>g</sup>, E. Morelon<sup>h</sup>, E. Alarmatine<sup>a</sup>, C. Mariat<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Néphrologie dialyse et transplantation, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France

<sup>b</sup> Exploration fonctionnelle rénale et métabolique, CHU de Toulouse

Rangueil, Toulouse, France

<sup>c</sup> Exploration Fonctionnelle Rénale, CHU de Saint-Étienne,

Saint-Étienne, France

<sup>d</sup> Exploration fonctionnelle rénale et métabolique, CHU

Édouard-Herriot, Lyon, France

<sup>e</sup> Néphrologie et biologie clinique, CHU Sart-Tilman-Liège, Liège,

Belgique

<sup>f</sup> Biochimie, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne, France

<sup>g</sup> Transplantation, CHU Rangueil, Toulouse, France

<sup>h</sup> Transplantation Rénale, CHU Édouard-Herriot, Lyon, France

**Introduction.**— Par comparaison à la créatinine plasmatique, plusieurs études ont suggéré que les estimateurs du débit de filtration glomérulaire (DFG) basés sur la cystatine C permettaient une évaluation plus juste de la fonction du greffon en transplantation rénale. La pertinence de ces études reste toutefois limitée du fait de leur caractère monocentrique avec un nombre restreint de patients analysés, de l'absence de standardisation pour la mesure de la cystatine C et du manque de prise en compte des facteurs pouvant influencer la concentration sérique de cystatine C indépendamment du DFG.

L'objectif de notre étude est: (1) de confirmer s'il existe ou non un bénéfice significatif à estimer le DFG à partir de la cystatine C et (2) de déterminer les facteurs susceptibles d'influencer la valeur prédictive de la cystatine C.

**Patients et méthodes.**— 826 clairances de l'inuline réalisées chez 463 patients transplantés rénaux provenant de 3 centres français et pour lesquels du sérum prélevé le jour de la clairance de l'inuline était disponible ont été retenues pour l'analyse. Les dosages de cystatine C et de créatinine ont été centralisés et réalisés par méthodes de référence (technique néphélémétrique calibrée sur le standard IFCC pour la cystatine C, technique enzymatique calibrée sur le standard IDMS pour la créatinine). L'estimation du DFG a été obtenue à partir des équations CKD-EPI basées sur la créatinine (CKD-EPI-créat) et la cystatine C (CKD-EPI-cyst). Le critère principal de jugement était la justesse 30%. Les variables d'ajustement considérées étaient: le poids, l'âge, le sexe, l'ancienneté de la transplantation, le stade de maladie rénale chronique, l'existence d'un diabète, la protéinurie, la nature du traitement immunosupresseur, le taux de CRPus et le taux d'albuminémie.

**Résultats.**— La clairance de l'inuline moyenne ( $\pm$ DS) était sur la population globale de 50,6 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ( $\pm$ 19,3). Les valeurs moyennes de cystatine C étaient de 1,64 mg/L ( $\pm$ 0,61) et 129  $\mu$ mol/L ( $\pm$ 52) pour la créatinine. La formule CKD-EPI-cyst sous-estimait le DFG avec un biais absolu de 5 mL/min/1,73m<sup>2</sup> tandis que la formule CKD-EPI-créat le surestimaient avec un biais absolu de 6 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. La justesse 30% de la formule CKD-EPI-cyst était de 82% (IC 95%: 85%–79%) significativement supérieure à celle de la formule CKD-EPI-créat (68%; IC 95%: 73%–63%; test de MacNemar  $p < 0,05$ ). La performance de la formule CKD-EPI-cyst restait supérieure après ajustement sur les différentes variables susceptibles d'influencer la concentration sérique de cystatine C.

**Discussion.**— L'estimation du DFG par la formule CKD-EPI intégrant la cystatine C est plus juste chez le transplanté rénal que l'estimation faite par la formule CKD-EPI intégrant la créatinine.

Ces résultats obtenus en utilisant une méthode de référence de mesure du DFG ainsi que des dosages de cystatine C et de créatinine calibrés valident l'intérêt de l'utilisation de la cystatine C dans cette population.

**Conclusion.**— En transplantation rénale, la cystatine C est un marqueur endogène du DFG plus fiable que la créatinine.

doi:10.1016/j.nephro.2011.07.067

CT11

## Épidémiologie des lymphoproliférations survenant après transplantation rénale : incidence, facteurs de risque et analyse de sous-groupes homogènes de lymphomes à partir de Registre français des lymphomes

S. Caillard<sup>a</sup>, F.X. Lamy<sup>b</sup>, C. Quelen<sup>b</sup>, B. Moulin<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Néphrologie-transplantation, hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>b</sup> Épidémiologie et biostatistique, agence de Biomédecine, Saint-Denis, Réunion

**Introduction.**— Le registre français des lymphomes survenant après transplantation a été mis en place pour recenser tous les cas surveillant en France dans les centres de transplantation rénale pendant une période de dix ans.

**Patients et méthodes.**— Tous les nouveaux cas de lymphomes post-transplantation (LPT) surveillant chez des patients transplantés rénaux adultes entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 31 décembre 2007 ont été inclus. Les facteurs de risque de LPT ont été déterminés selon la méthode de Kaplan-Meier et le modèle de Cox pour la cohorte globale puis pour des sous-groupes homogènes de lymphomes (précoce, tardif, EBV positifs, du greffon et cérébraux).

**Résultats.**— L'incidence cumulée les LPT était de 1% à 5 ans post-transplantation et de 2,1% après 10 ans. Les facteurs associés avec un risque accru de développer un lymphome étaient : la période de transplantation (1998–1999 vs. 2006–2007, OR = 3,4; IC = 1,8–6,4; 2000–2001 vs. 2006–2007; HR = 2,8; IC = 1,5–5,4;  $p = 0,0004$ ), l'âge du receveur (HR 1,02 par année supplémentaire; IC = 1,01–1,04;  $p = 0,0001$ ), la sérologie EBV du receveur négative (HR = 4,8; IC = 3,1–7,2;  $p < 0,0001$ ) et le mismatch EBV D+/R– (HR = 5,2; IC = 3,3–8;  $p < 0,0001$ ), la greffe rénopancréatique simultanée (HR = 1,9; IC = 1,03–3,7;  $p = 0,041$ ), les mismatches HLA (5 et 6 vs. 1 à 4; HR = 1,4; IC = 1,04–1,9;  $p = 0,027$ ), l'induction (RR = 1,5; IC = 1,1–2,2;  $p = 0,03$ ), et un traitement de maintenance par azathioprine (RR = 1,5; IC = 1,1–2,05;  $p = 0,011$ ). L'analyse de sous-groupes de lymphomes a montré une distribution de l'incidence particulière dans le temps et des risques spécifiques pour les LPT précoce, tardif, EBV positifs, du greffon et cérébraux.

**Discussion.**— Dans la littérature, peu de registres permettent une analyse à long terme de l'incidence et des FDR de lymphomes en raison d'une recul en général limité à 3 ans et de l'absence de sous-groupes bien identifiés.

**Conclusion.**— Cette étude à l'échelon national souligne le risque continu de lymphoprolifération post-transplantation dix ans après la greffe ainsi que le rôle respectif des facteurs contribuant à l'augmentation du risque de cette complication, particulièrement dans des sous-groupes homogènes de lymphomes.

doi:10.1016/j.nephro.2011.07.068

CT12

## Caractérisation en identification Single Antigen Bead LUMINEX\* de 51 éluats de biopsies de greffon rénal : incidence et impact des anticorps dirigés contre le donneur présents dans les greffons ou « DSA intragraft »

T. Bachelet<sup>a</sup>, M. Legeret<sup>a</sup>, L. Couzi<sup>a</sup>, S. Lepreux<sup>b</sup>, J.-L. Taupin<sup>c</sup>, P. Merville<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Département de néphrologie, unité de transplantation, CHU de Bordeaux, hôpital Pellegrin, Bordeaux, France

<sup>b</sup> Département d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU de Grenoble, CHU de Bordeaux, hôpital Pellegrin, Bordeaux, France

<sup>c</sup> Immunologie biologique, CHU de Bordeaux, hôpital Pellegrin, Bordeaux, France