

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

Thèse n°

ANNEE 2012

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement

le 08 octobre 2012 à Poitiers

par **Laure ECOTIERE**

Minimisation de l'immunosuppression d'entretien en transplantation rénale : résultats à 10 ans d'une étude randomisée comparant une monothérapie par ciclosporine A à une bithérapie (ciclosporine A et mycophénolate mofétil ou azathioprine)

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Guy TOUCHARD

Membres : Monsieur le Professeur Frank BRIDOUX

Monsieur le Professeur Mathias BUCHLER

Monsieur le Professeur Jean Michel GOUJON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Antoine THIERRY

Table des matières

INTRODUCTION	4
1. PATIENTS ET METHODES	9
1.1. Population	9
1.2. Immunosuppression	10
1.3. Objectifs de l'étude	11
1.4. Recueil de données	12
1.5. Méthodes statistiques	13
2. RESULTATS	14
2.1. Description de la population et caractéristiques de la transplantation	14
2.2. Objectif principal	16
2.3. Objectifs secondaires	17
2.4. Autres résultats.....	20
3. DISCUSSION	21
3.1. Les objectifs	21
3.2. Stratégies de minimisation et Ac anti-HLA.....	23
3.2.1. Arrêt des corticoïdes	24
3.2.2. Sevrage en CsA, une population particulière.....	25
3.2.3. Monothérapie CsA.....	27
3.3. Comparaison des anti-métabolites	28
3.4. Limites de l'étude	29
CONCLUSION.....	31
Tableau 1 : Caractéristiques principales des patients à la transplantation et à la randomisation.....	32
Références.....	51
RESUME	61

Liste des abréviations

HTA : Hyper Tension Artérielle

Ac : Anticorps

MMF : Mycophénolate Mofétil

Aza : Azathioprine

LT : Lymphocyte T

CsA : Ciclosporine A

FK : Tacrolimus

NF-AT : *Nuclear Factor of Activated cells*

IL2 : InterLeukine 2

PBR : Ponction Biopsie Rénale

CMV : *Cytomégalovirus*

CBC : Carcinome BasoCellulaire

LMPT : Lymphome Malin Post-Transplantation

DSA : Anti-Donneur Spécifique

SRL : Sirolimus

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

INTRODUCTION

L'incidence de l'insuffisance rénale chronique terminale augmente chaque année en France (149 par million d'habitants sur le registre R.E.I.N. 2010). La transplantation rénale est actuellement le meilleur traitement afin d'augmenter la survie de ces patients. A ce jour, le traitement immunosuppresseur d'entretien a pour objectif principal de diminuer la progression du rejet chronique tout en limitant les effets secondaires propres à chaque médicament. Le choix des molécules, de leurs associations et de leurs dosages fait toujours débat et doit permettre d'espérer la meilleure survie du greffon et du patient. Depuis l'arrivée des inhibiteurs de la calcineurine dans les années 80, on observe une augmentation de la survie des greffons à court et moyen termes de 10 %. En revanche, le taux de survie à long terme ne s'améliore plus, probablement à cause des effets secondaires des immunosuppresseurs tels que les maladies cardio-vasculaires, principale cause de décès en transplantation ^(1,2), les infections ⁽³⁾ et les cancers avec les syndromes lymphoprolifératifs et les carcinomes épidermoïdes en majorité ⁽⁴⁾. La minimisation de l'immunosuppression semble être la piste la plus intéressante pour diminuer les effets secondaires au long cours des immunosuppresseurs ⁽⁴⁻⁸⁾ mais elle est limitée par l'augmentation du risque de rejet aigu et de dysfonction chronique du greffon.

Les corticoïdes, qui historiquement étaient systématiquement associés au traitement d'entretien, ont fait leur preuve grâce à leurs effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs ⁽⁹⁾. Cependant, leurs effets secondaires augmentent la morbi-mortalité des transplantés, la non-observance et le coût de la greffe ⁽¹⁰⁾. Les complications cardio-vasculaires ⁽¹¹⁾ favorisées par le diabète de novo ^(12, 13), les dyslipidémies ⁽¹⁴⁾, l'obésité ⁽¹⁵⁾, l'hypertension artérielle (HTA) et le syndrome métabolique ont un impact sur la survie des patients ⁽¹⁶⁾. D'autres événements

peuvent compliquer l'utilisation des corticoïdes au long cours : l'ostéoporose et les fractures^(17, 18), l'amyotrophie, la cataracte⁽¹⁹⁾ ou les complications infectieuses.

Aujourd'hui, l'épargne en stéroïdes est un enjeu majeur en transplantation rénale⁽²⁰⁾. Plusieurs études ont montré son intérêt en permettant une amélioration de la survie des patients et du greffon, sans différence significative en matière de dégradation de la fonction rénale⁽²¹⁾. Ainsi dans une méta-analyse récente, Pascual et al. retrouvent une augmentation du risque relatif de rejet aigu à 2.28 après arrêt des corticoïdes par rapport au groupe toujours traité par corticoïdes sans différence significative en ce qui concerne la survie du greffon avec un risque relatif à 0.73⁽¹⁴⁾. La sélection des patients à faible risque immunologique (1^{ère} transplantation rénale, anticorps (Ac) anti-HLA pré-greffe inférieurs à 30 %, âge du donneur inférieur à 60 ans) est un facteur prédictif de succès^(8, 20). Le bénéfice cardio-vasculaire est également démontré avec la diminution de l'incidence du diabète, de l'HTA, de la dyslipidémie, du syndrome métabolique⁽¹⁶⁾ et de la mortalité cardio-vasculaire⁽²²⁾.

Le mycophénolate mofétil (MMF) et l'Azathioprine (Aza) sont des antimétabolites inhibant le troisième signal de la prolifération des lymphocytes T (LT) en bloquant des enzymes impliquées dans la synthèse de novo des purines. Le MMF est la pro-drogue de l'acide mycophénolique. Il bloque l'enzyme inosine-monophosphate-déshydrogénase. L'Aza est un dérivé imidazolé de la 6-mercaptopurine, analogue de la base purique hypoxanthine. Son métabolite, l'acide thioinosinique, inhibe une enzyme la phosphoribosyl-pyrophosphate amido-transférase^(7, 23, 24). L'Aza est le premier immunosuppresseur utilisé dès les années 60. Le MMF fait son apparition en transplantation rénale dans les années 90. Leurs effets secondaires sont notamment une myélotoxicité (leucopénie) pour les deux et une diarrhée pour le MMF réversible avec la baisse des doses ou son arrêt⁽²⁵⁾. Le MMF est plus sélectif que l'Aza pour inhiber la prolifération des lymphocytes, ce qui pourrait diminuer sa toxicité systémique^(23, 26).

De plus, une méta-analyse de 2009 regroupant 19 études randomisées contrôlées avec 3143 patients montre la supériorité du MMF par rapport à l'Aza en association avec la Ciclosporine A (CsA) en matière de diminution significative du risque de rejet aigu et de perte de greffon. En revanche, la survie des patients, les effets secondaires et l'évolution de la fonction rénale ne sont pas différents entre les deux antimétabolites ⁽²⁷⁾. Le coût du MMF est aujourd'hui 20 fois plus important que celui de l'Aza. Aujourd'hui, le MMF reste un « standard » de l'immunosuppression moderne mais l'Aza reste une alternative en cas d'intolérance ou dans les pays en voie de développement.

La ciclosporine A, « pierre angulaire » avec le tacrolimus (FK) des protocoles modernes d'immunosuppression ⁽²⁸⁾, est un inhibiteur de la calcineurine utilisé depuis de nombreuses années. Elle inhibe la calcineurine, une phosphatase calcium et calmoduline dépendante, empêchant ainsi la déphosphorylation de facteurs de transcription comme le « nuclear factor of activated cells » (NF-AT). Le NF-AT n'est plus transloqué dans le noyau et ne peut plus se lier aux gènes de l'interleukine 2 (IL2) et de son récepteur. L'IL2 n'est alors pas transcrite et le signal 3 de l'activation des LT n'est pas déclenché ⁽²⁹⁻³²⁾. Le Néoral[®] est la forme orale microémulsifiée de la CsA. Son efficacité est mise en évidence dans plusieurs études. Heinze et al. montrent sur une grande cohorte la supériorité d'un traitement comportant de la CsA quant à la survie actuarielle du greffon par rapport aux patients sans CsA ⁽³³⁾. Ses effets secondaires sont actuellement bien connus : néphrotoxicité participant aux lésions de dysfonction chronique du greffon, HTA ⁽³⁴⁾, dyslipidémie ⁽³⁵⁾ et diabète. La néphrotoxicité des anti-calcineurines est secondaire à une vasoconstriction de l'artériole afférente, une augmentation des facteurs de vasoconstriction (endothéline, thromboxane), une diminution des facteurs de vasodilatation (prostacycline, prostaglandine, monoxyde d'azote) et une augmentation de la production des radicaux libres ⁽³⁶⁾. On observe alors deux types de toxicité :

aiguë (atteinte artériolaire, vacuolisation tubulaire et microangiopathie thrombotique) ou chronique (fibrose interstitielle, atrophie tubulaire, microcalcifications tubulaires, hyalinose artériolaire touchant la média, glomérulosclérose diffuse). Aucune de ces atteintes n'est spécifique d'une toxicité des anti-calcineurines rendant alors difficile son diagnostic⁽³⁷⁾. Cette toxicité est dose-dépendante. Il n'existe actuellement aucune étude histologique comparative sur les atteintes néphrotoxiques des différents immunosuppresseurs. Wilczek et al. ont biopsié de manière systématique des greffés rénaux stables sous CsA à un an et cinq ans après transplantation montrant l'absence d'extension de la fibrose avec le temps⁽³⁸⁾.

La monothérapie CsA apparaît dans les années 80 avec Thiel et al., permettant significativement une meilleure survie de greffon à cinq ans comparativement à l'association CsA-Aza-prednisone⁽³⁹⁾. Les études sur la monothérapie CsA, instaurée dans les premiers jours de greffe^(22, 40-42), aux troisième⁽⁴³⁾ ou sixième^(1, 44) mois et à un an de transplantation^(45, 46), retrouvent des résultats hétérogènes en ce qui concerne la survie des patients ou des greffons et le nombre de rejets. Plusieurs études prospectives randomisées n'ont pas montré de différence significative entre des patients traités par CsA en monothérapie et des patients sous CsA-corticoïdes quant à la survie des patients ou des greffons^(1, 22, 40, 41, 43, 44, 47, 48).

Plusieurs concepts de minimisation sont discutés afin de diminuer le risque de complications : sevrage en corticoïdes, arrêt des antimétabolites, faible dose d'inhibiteurs de la calcineurine...Pour cela, il a fallu définir les critères clinico-biologiques d'éligibilité qui peuvent permettre ces stratégies avec les meilleures chances de succès⁽⁸⁾. Ainsi, une étude multicentrique rétrospective de 1997 sur 463 patients a montré qu'un traitement d'entretien par CsA en monothérapie permettait de maintenir une fonction rénale stable chez des malades transplantés rénaux pour la première fois à faible risque immunologique (Ac anti-HLA pré-greffe inférieurs à 25 % avec au maximum un rejet et une fonction rénale stable avec une

créatininémie inférieure à 200 $\mu\text{mol/l}$ à la première année de greffe). Les facteurs prédictifs de réussite d'une monothérapie CsA étaient l'âge du receveur, la stabilité de la fonction rénale et le délai entre la transplantation et le début de la monothérapie ⁽⁴⁹⁾. Une deuxième étude, reprenant ces critères à l'inclusion, a permis de préciser les facteurs de risque d'échec : âge du donneur supérieur à 40 ans, chiffre de créatininémie à l'initiation de la monothérapie supérieure à 125 $\mu\text{mol/l}$ et survenue d'au moins un rejet aigu avant l'inclusion. Elle a également montré une excellente survie de greffon de 84 % à 8 ans post-transplantation ⁽⁵⁰⁾. Ces deux études ont ainsi permis de valider les critères d'éligibilité à la monothérapie CsA.

Ces différentes données ont servi de rationnel pour une étude prospective, multicentrique, randomisée (PHRC CHU POITIERS 1997), comparant la monothérapie CsA à deux autres bras de bithérapie : CsA + Aza ou CsA + MMF. Sur une population homogène de transplantés rénaux avec des critères d'inclusion précis, nous avons recherché la supériorité éventuelle d'une bithérapie d'entretien CsA-MMF ou CsA-Aza sur une monothérapie CsA puis en cas de supériorité de la bithérapie, la supériorité éventuelle du Csa-MMF sur Csa-Aza. L'objectif principal de l'étude était l'incidence et le délai de survenue de la dégradation de la fonction du greffon. Nous rapportons les résultats à dix ans de suivi. En transplantation rénale, cette durée de suivi sur le traitement d'entretien est rarement retrouvée dans les études.

1. PATIENTS ET METHODES

1.1. Population

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, randomisée comprenant 207 patients inclus entre 1997 et 2002 dans cinq centres français (Caen, Limoges, Poitiers, Reims et Rouen). Les patients avaient bénéficié d'une première transplantation rénale de donneurs décédés.

Cette étude permettant de comparer une monothérapie et une bithérapie dans le but de minimiser l'immunosuppression, elle a été approuvée par un comité d'éthique (NCT 980654).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- receveur : caucasien, âge supérieur à 25 ans, première transplantation rénale, consentement éclairé par écrit avec capacité requise de compréhension ;
- donneur : cadavérique, âgé de moins de 40 ans puis 45 ans après un amendement ;
- Ac anti HLA pré-greffe $\leq 25\%$ de classe IgG, déterminés en lymphocytotoxicité ;
- sevrage de corticoïdes durant la première année de greffe et datant de plus de trois mois ;
- fonction du greffon stable après un an de recul de greffe et créatininémie $\leq 125 \mu\text{mol/l}$ et/ou clairance calculée de la créatinine $\geq 50 \text{ ml/mn}$ (formule de Cockcroft et Gault) ⁽⁵¹⁾ ;
- un épisode de rejet cellulaire maximum durant la première année de greffe, corticosensible avec retour après traitement par corticoïdes à la fonction rénale antérieure au rejet, avec une tolérance de plus ou moins 20% pour les chiffres de la créatininémie.

La randomisation des patients était réalisée dans chaque centre à l'aide de table de randomisation entre les 11 et 24^{èmes} mois après la transplantation. Les patients recevaient alors un numéro d'inclusion correspondant à une enveloppe contenant les informations suivantes : numéro d'étude du patient, bras de traitement dans lequel le patient sera randomisé.

1.2. Immunosuppression

L'immunosuppression d'induction était la même pour les cinq centres : bolus de Solumédrol® 250 mg en pré et postopératoire, sérum anti-lymphocytaire (Thymoglobuline® 1.5 mg/kg/j ou Lymphoglobuline® 3 mg/kg /j, Institut Mérieux, Lyon, France) administré pendant 7 à 10 jours en intra-veineux. La posologie était ajustée quotidiennement avec pour objectif : taux de lymphocytes totaux inférieur à 200/mm³ et/ou taux de lymphocytes CD2+ ou CD3+ inférieur à 20/mm³.

Dès le premier jour, les patients recevaient de la prednisone à la posologie de 1 mg/kg/j et du MMF (2 g/j).

La CsA (Néoral®) était introduite au deuxième jour de greffe ou le jour de l'arrêt du sérum anti-lymphocytaire à la dose de 6 à 8 mg/kg/j en per os. La posologie était ajustée pour obtenir un taux résiduel entre 100 et 200 ng/ml. La posologie de prednisone était maintenue à 1 mg/kg/j pendant 15 jours puis décroissance de 10 mg par semaine jusqu'à 20 mg/j puis de 5 mg par semaine jusqu'à 10 mg/j. Cette dose était maintenue pendant un mois puis nouvelle décroissance de 2.5 mg par semaine jusqu'à l'arrêt.

Les patients étaient randomisés en trois groupes de traitement selon le modèle 1 :1 :2 dans chaque centre entre le 11^{ème} et le 24^{ème} mois post-transplantation :

- groupe A (53 patients) : CsA (Néoral®) + Aza (Imurel®) ;

- groupe B (53 patients) : CsA (Néoral®) + MMF (Cellcept®) ;
- groupe C (101 patients) : CsA (Néoral®).

Pour les trois groupes, la posologie de CsA était adaptée pour obtenir des taux résiduels entre 75 et 125 ng/ml qui devaient être atteints dans les trois mois suivant la randomisation. La posologie de l'Aza administrée était de 1 à 2 mg/kg/j en une prise le soir. Celle-ci était ajustée en fonction de la tolérance. Elle était interrompue en cas de leucopénie inférieure à 1500/mm³. Le MMF était administré à la dose de 500 mg deux fois par jour, abaissée à 250 mg deux fois par jour en cas d'intolérances digestive ou hématologique (leucopénie inférieure à 1500/mm³).

Dans le groupe A, l'introduction de l'Aza s'effectuait 24 heures après la dernière prise de MMF. Dans le groupe B, l'adaptation de posologie de MMF s'effectuait du jour au lendemain.

Les épisodes de rejet aigu devaient être prouvés par une ponction biopsie rénale (PBR) réalisée avant l'initiation du traitement. Ce rejet constituait un échec de traitement et donc une sortie d'essai.

1.3. Objectifs de l'étude

L'objectif principal était d'évaluer l'incidence et le délai de survenue de la dégradation de la fonction rénale après l'inclusion. La dysfonction de greffon était définie par l'augmentation de plus de 20 % de la moyenne des créatininémies par rapport à la moyenne de celles à l'inclusion dans l'essai. La moyenne des créatininémies était obtenue à partir de trois résultats consécutifs issus du même laboratoire. Les anomalies secondaires à une obstruction urinaire ou une sténose de l'artère rénale du greffon étaient censurées. Une PBR était réalisée afin de documenter toutes les dysfonctions de greffon et/ou les épisodes de protéinurie supérieure à 1 g/j. La lecture des biopsies était locale puis centralisée dans un deuxième temps.

Les lésions histologiques étaient étudiées selon les critères de la classification de Banff 1997

(52).

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer dans chaque groupe :

- l'incidence des sorties d'étude par un rejet aigu/ou une toxicité de la CsA prouvés par PBR avec une analyse de la sévérité des épisodes de rejets selon les critères de Banff ;
- la survie du patient et du greffon ;
- le nombre de patients maintenu dans leur bras ;
- la fonction du greffon évaluée par la créatininémie et la clairance de la créatininémie calculée selon la formule de Cockcroft et Gault, la protéinurie des 24 heures ;
- l'incidence des infections sévères et des néoplasies.

1.4. Recueil de données

Des données cliniques et biologiques ont été récupérées pour chaque patient à la date de la transplantation puis chaque année :

- donneur : âge, sexe, HLA, statut viral pour le cytomégalovirus (CMV) ;
- temps d'ischémie froide, nombre d'incompatibilités en A, B et DR ;
- receveur : âge, sexe, ethnie, diagnostic de la maladie initiale responsable de la transplantation, pathologies médicales concomitantes, durée de la dialyse avant la greffe, HLA, grossesses et transfusions antérieures, Ac anti-HLA pré-greffe, statut viral pour le CMV, poids, tension artérielle, consultations annuelles en dermatologie et en gynécologie ;

- biologie : créatininémie, clairance de la créatininémie calculée, protéinurie, taux résiduel de CsA et MMF, numération de la formule sanguine ;
- traitements administrés : anti-hypertenseur, immunosuppresseur et leurs doses ;
- événements intercurrents : épisodes infectieux, cancers, apparition de lésions dyskératosiques, verrues ou néoplasies cutanées.

1.5. Méthodes statistiques

En analyse en intention de traiter, les variables quantitatives sont exprimées en moyenne +/- l'écart type. La comparaison des différents résultats est effectuée avec le test t de Student. Pour les valeurs qualitatives, les comparaisons sont réalisées avec le test du Khi². Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme significative. Pour les survies, la formule de Kaplan-Mayer a été utilisée.

2. RESULTATS

2.1. Description de la population et caractéristiques de la transplantation

Les principales caractéristiques des 207 patients sont décrites dans le Tableau 1. On dénombrait 144 hommes (69.5 %) et l'âge moyende l'ensemble de la cohorte était de 46 ± 12 ans (minimum de 20 ans et maximum de 70 ans). La principale néphropathie responsable de l'insuffisance rénale chronique terminale était d'origine glomérulaire pour 86 patients (42 %), suivie par les néphropathies polykystiques (24.5 %), les pathologies interstitielles (15.7 %) et vasculaires (8.3 %). Quinze patients étaient diabétiques dont huit avaient une néphropathie diabétique à l'origine de la greffe.

Concernant les donneurs, l'âge moyen était de 29 ± 8 ans avec un minimum de 11 ans et un maximum de 45 ans. Il s'agissait d'une population principalement masculine (74.4 %). La moyenne d'incompatibilités HLA était de 3.5 ± 1.2 sans différence significative entre la monothérapie et la bithérapie. On observait un miss-match CMV (donneur positif et receveur négatif) dans 45 cas au total sans différence significative entre les trois groupes.

Après la greffe, une reprise différée de la fonction rénale définie par la réalisation d'au moins une séance d'hémodialyse dans les sept premiers jours de greffe, était observée chez six patients par groupe soit 8.8% des receveurs⁽⁵³⁾. Une créatininémie inférieure à 200 $\mu\text{mol/l}$ était obtenue en moyenne à 6 ± 7.8 jours après la greffe, sans différence entre les trois groupes.

Au cours de la première année de transplantation, l'incidence des rejets aigus cellulaires était similaire entre les groupes avec 7.5%, 9.4% et 5.1% avec un délai dans les groupes A, B et C e respectivement 1.2 ± 0.7 , 3 ± 4.4 et 2.8 ± 2.3 mois post-greffe. La valeur de créatininémie moyenne avant rejet était de $153.7 \pm 81.1 \mu\text{mol/l}$. Douze des 14 rejets étaient prouvés par une PBR avec deux patients non biopsiés appartenant au groupe B. Il était mis en évidence 10 rejets

aigus cellulaires de grade I et deux rejets borderlines répartis de manière égale dans les trois groupes.

Onze patients présentaient une symptomatologie évoquant un surdosage de CsA confirmé par une PBR pour l'un d'entre eux. L'arrêt des corticoïdes s'effectuait en moyenne 5.8 ± 2.8 mois après la transplantation sur l'ensemble de la cohorte, sans différence significative entre les trois groupes.

Au cours de la première année de greffe, six patients ont présenté un cancer cutané dont un à deux reprises : quatre carcinomes basocellulaires (CBC) et trois carcinomes spinocellulaires (CSC). Vingt-sept cas de verrues, majoritairement situées au niveau des membres inférieurs et huit cas de dyskératose, étaient retrouvés dans la cohorte.

La randomisation des 207 patients avait lieu entre les 11 et 24^{èmes} mois après la transplantation (entre juillet 1998 et janvier 2004) en trois groupes : groupe A (53 patients), groupe B (53 patients) et groupe C (101 patients). Trois patients étaient exclus de l'analyse dont deux pour critère d'exclusion à l'étude avec une inclusion à tort et un troisième pour retrait de consentement. La population évaluée comptait 98 patients en monothérapie et 106 en bithérapie (Figure 1).

A la randomisation, il n'existait aucune différence significative entre les groupes concernant les données démographiques des donneurs et des receveurs, les caractéristiques de la greffe, la fonction rénale, le nombre de rejet aigu cellulaire, les doses et taux résiduels de CsA ou de MMF et la date d'arrêt des corticoïdes (Tableau 1).

L'inclusion avait lieu en moyenne 15.7 ± 3 mois après la transplantation et ce délai était identique dans les trois groupes.

Concernant la fonction rénale, les valeurs de la créatininémie et de la clairance calculée de la créatininémie étaient respectivement de $111 \pm 25 \mu\text{mol/l}$ et $74.5 \pm 19 \text{ ml/min}$, sans différence significative entre les trois groupes. La protéinurie était physiologique à 0.1 g/24h . Il n'y avait pas de différence entre les trois groupes pour l'immunosuppression avec une dose moyenne de CsA à $3.47 \pm 1 \text{ mg/kg/j}$ (taux résiduel : $129 \pm 33 \text{ ng/ml}$), et de MMF à $1.83 \pm 0.3 \text{ g/j}$.

A cette période, 154 patients présentaient une HTA traitée dont 46.6% par un seul traitement et 7.8% par une quadrithérapie. La pression artérielle systolique moyenne était de $133 \pm 15 \text{ mmHg}$ et diastolique de $79 \pm 9.3 \text{ mmHg}$. Soixante-cinq patients présentaient une dyslipidémie majoritairement traitée par une statine en monothérapie avec un cholestérol total moyen à $5.2 \pm 1 \text{ mmol/l}$.

2.2. Objectif principal

Les résultats à 10 ans dans les trois groupes sont présentés dans le Tableau 2. Le temps de suivi moyen était de 118 ± 23 mois après la greffe et de 102 ± 23 mois après l'inclusion (minimum de suivi de 52 jours et maximum de 130 mois). Le recul était comparable entre les trois groupes.

A 10 ans, l'incidence globale des dysfonctions de greffon était de 51.5% (105 patients). Il n'était pas mis en évidence de différence significative entre les trois groupes ou entre la bithérapie (groupes A+B) et la monothérapie (groupe C) avec 50 patients (47%) versus 55 patients (56%). Les analyses intermédiaires à deux et cinq ans ne retrouvaient pas de différence non plus, avec respectivement 33 (16.5%) et 71 (34.8%) des patients ayant présenté une dysfonction de greffon.

2.3. Objectifs secondaires

L'incidence globale des rejets aigus cellulaires prouvés par PBR était de 15.7 % dont 14 patients en bithérapie (13%) et 18 patients en monothérapie (18%). Ce résultat était également similaire entre les trois groupes avec respectivement 9%, 16% et 18% dans les groupes A, B et C. Le groupe CsA-Aza présentait la plus faible incidence de rejet aigu cellulaire, en l'absence de nouvel épisode dans ce groupe entre le recul à cinq et 10 ans. Un seul des patients, appartenant au groupe B, qui a présenté un rejet après l'inclusion, avait également présenté un rejet dans la première année de greffe.

La perte de greffon concernait 19 patients (9,3 %) : 12 patients pris en charge en épuration extra-rénale et sept décédés avec un greffon fonctionnel. Les causes de retour en hémodialyse étaient le rejet chronique avec lésions de glomérulopathie chronique de l'allogreffe à la PBR pour cinq patients, la récurrence de la maladie initiale (deux maladies de Berger et une hyalinose segmentaire et focale primitive) pour trois patients, le rejet aigu pour deux patients et de cause inconnue pour deux patients. Les causes des sept décès avec greffon fonctionnel étaient pour le groupe B : une autolyse et deux cancers (bronchique et pancréas), pour le groupe C : un infarctus du myocarde, un accident de la voie publique et deux cancers bronchiques. Le cancer représente alors la cause la plus fréquente de décès dans plus de 50% des cas (quatre patients sur sept).

A 10 ans, la survie des patients était respectivement de 100 %, 94.3 % et 95.9 % dans les groupes A, B et C. La survie des greffons, sans censure des décès, était respectivement de 94.3 %, 84,9 % et 91.8 % dans les groupes A, B et C. Les survies des patients et des greffons ne présentaient aucune différence significative entre les trois groupes ainsi qu'entre les patients traités en monothérapie CsA ou en bithérapie (Figures 2-7). Le pourcentage de patients n'ayant jamais présenté de rejet aigu cellulaire prouvé par une PBR au cours de l'évolution était identique entre les trois groupes (Figures 8, 9).

Au plus grand recul, 118 patients étaient maintenus dans leur bras initial soit 64.2%, 54.7 % et 56.1% pour les groupes A, B et C respectivement (Figure 10).

A 10 ans après l'inclusion, les valeurs moyennes de créatininémies et de la clairance de la créatininémie calculée étaient similaires entre la bithérapie et la monothérapie (Figures 11,12). A l'analyse intermédiaire à cinq ans, la valeur moyenne des créatininémies du groupe B à $138 \pm 48 \mu\text{mol/l}$ était significativement plus élevée que dans les groupes A avec $120 \pm 44 \mu\text{mol/l}$ ($p = 0.057$) ou C avec $121 \pm 38 \mu\text{mol/l}$ ($p = 0.026$). A 10 ans, la valeur moyenne de la clairance de la créatininémie calculée était statistiquement meilleure dans le groupe A ($71.6 \pm 30.6 \text{ ml/min/1.73m}^2$) que dans le groupe C ($59.4 \pm 20.3 \text{ ml/min/1.73m}^2$) ($p = 0.039$). Au cours de l'évolution, la fonction rénale reste la plus stable dans le groupe A. Ainsi, les clairances de la créatininémie sont identiques à l'inclusion (un an post-greffe) et à 10 ans dans ce groupe. En revanche, on observe une diminution dans les groupes B et C de respectivement 11.2 et 14.2 ml/min/1.73m^2 . Enfin, les protéinuries moyennes étaient comparables : 0.59 ± 1.45 (groupe A), 0.32 ± 0.5 (groupe B) et $0.53 \pm 1.07 \text{ g/24h}$ (groupe C).

Concernant les complications néoplasiques, 17 patients (8.3 %) présentaient au moins un cancer d'organe solide, réparties dans les trois groupes : un patient (1.9 %) (groupe A), cinq patients (9.4 %) (groupe B) et 11 patients (11.2 %) (groupe C). L'étiologie des cancers était urologiques (trois rénaux, trois prostatiques), digestifs (trois coliques, un pancréatique), pulmonaires pour quatre patients, un mammaire, un laryngé et un sarcome (Figures 13, 14). Un patient a présenté des cancers du rein bilatéraux.

On dénombrait cinq patients répartis également dans les trois groupes avec des lésions probablement d'origine virale à type de condylomes (groupe A : deux patients, groupe B : un patient, groupe C : deux patients). Trois patientes présentaient des dysplasies gynécologiques : deux dans le groupe A, une dans le groupe B et aucune dans le groupe C.

Enfin, un patient appartenant au groupe C a présenté un syndrome myéloprolifératif de type thrombocythémie essentielle diagnostiqué 40 mois après la transplantation.

Concernant l'incidence des cancers cutanés, 23 patients (11.3 %) présentaient au moins un CBC de répartition égale entre les patients en monothérapie et bithérapie avec respectivement 12 et 11 patients (Figure 15). Six patients présentaient au moins un CSC dont deux dans le groupe A, aucun dans le groupe B et quatre dans le groupe C. Les autres atteintes cutanées comprenant les maladies de Bowen, les carcinomes in situ et les lésions intra-épithéliales étaient retrouvées chez neuf patients : quatre patients dans le groupe A et cinq patients dans le groupe C.

Dans le recueil de données à deux ans, les verrues étaient deux fois plus fréquentes chez les patients en bithérapie (24 patients) qu'en monothérapie (12 patients) ($p = 0.043$). A 10 ans de suivi, 56 patients présentaient au moins un épisode de verrue dont 22.4 %, 34.5 % et 23.5 % des patients dans les groupes A, B et C respectivement sans différence significative. La moitié de la population touchée avait présenté plus d'un épisode.

A deux ans de suivi après l'inclusion, les patients en bithérapie présentaient significativement plus d'infections qu'en monothérapie avec respectivement 33 et 17 patients ($p < 0.05$). A 10 ans de suivi, aucune différence n'était mise en évidence entre les deux stratégies thérapeutiques. Dix patients avaient un zona dont deux, quatre et quatre dans les groupes A, B et C respectivement. Concernant l'herpès cutané, neuf patients étaient touchés avec cinq patients dans le groupe A, trois dans le groupe B et un dans le groupe C. Il était mis en évidence une différence significative entre les huit patients traités en monothérapie et le patient en bithérapie ($p = 0.023$).

Deux patients des groupes A et C présentaient une répllication dans les urines du BK-virus. Tandis qu'un patient du groupe B avait un JC-virus détecté dans les urines.

2.4. Autres résultats

Après l'inclusion, la réintroduction d'une corticothérapie au cours du suivi concernait 31 patients soit dans les groupes A, B et C respectivement trois, sept et 21 patients. A 10 ans, aucun patient n'en recevait dans le groupe A contre 4.7 % des patients soit un sur 21 dans le groupe B et 10 % des patients soit cinq sur 48 dans le groupe C(Figure 16).

Les posologies moyennes de CsA (Figure 17) utilisées étaient de 2.14 ± 0.65 , 2.52 ± 0.82 et 2.27 ± 0.68 mg/kg/j et les taux résiduels de CsA (Figure 18) étaient de 98 ± 23 , 110 ± 25 et 100 ± 27 ng/ml respectivement dans les groupes A, B et C, sans différence significative. De plus, les doses moyennes journalières de CsA n'étaient pas différentes entre le monothérapie et la bithérapie après 10 ans de suivi.

L'évolution des glycémies moyennes à jeun, des valeurs moyennes de cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol et triglycéridesétaient stables au cours de l'étude et sans différence entre les trois groupes (Figures 19-23).

Enfin, les taux d'hémoglobine, de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles étaient similaires entre les trois bras d'étude ou en comparant les patients traités en monothérapie ou en bithérapie (Figures 24-26).Les poids des patients étaient également similaires entre les trois groupes.

3. DISCUSSION

La minimisation de l'immunosuppression est un enjeu majeur en transplantation rénale dans le but d'augmenter la survie à long terme des patients et des greffons en diminuant les complications secondaires aux traitements. Pour des raisons de coût, rares sont les évaluations supérieures à 10 ans de suivi, pourtant indispensables pour analyser les complications cardiovasculaires, les cancers et la survie des patients ou des greffons à long terme. L'intérêt de cette étude est donc d'évaluer avec un suivi moyen de 10 ans différentes stratégies de minimisation : la monothérapie CsA, la bithérapie CsA-Aza et la bithérapie CsA-MMF avec des doses de MMF à 1g/j dans une population de patients sélectionnés. Nous avons utilisé les facteurs prédictifs de succès à long terme définis par Touchard et Hurault de Ligny et al. du sevrage en corticoïdes entre six et 12 mois de greffe et du sevrage des antimétabolites à un an de greffe ^(49, 50).

L'étude à 10 ans confirme dans un premier temps les résultats à deux et cinq ans de suivi qui ne retrouvaient pas de différence significative entre les trois groupes pour l'incidence d'une dysfonction de greffon ^(54, 55). Les taux de survie des patients et des greffons sont excellents à 10 ans avec 100 %, 94.3 %, 95.9 % et 94.3 %, 84.9 %, 91.8 % respectivement dans les groupe A, B et C. La fonction rénale des greffons est également très satisfaisante.

3.1. Les objectifs

Après un recul moyen de 10 ans, la moitié des patients inclus dans l'étude a présenté au moins un épisode de dysfonction de greffon au cours de son suivi. Dans cette population, l'incidence du rejet aigu prouvé par PBR est faible. De plus, la majorité de ces rejets est cellulaire. Après censure des décès, 12 patients soit 5.9% de la cohorte sont retournés en dialyse, également répartis entre les patients traités par monothérapie CsA et les patients traités

par les bithérapies CsA-Aza ou CsA-MMF. Cela confirme l'absence de supériorité pour la perte de greffon entre ces deux stratégies immunosuppressives. La principale cause de perte de greffon est le rejet chronique.

De manière intéressante, la survie des patients est la même à cinq et dix ans de suivi avec sept décès au total sur les 204 patients. Il n'y a donc eu aucun décès après cinq ans de greffe. Dans l'étude, la principale cause de décès est d'origine néoplasique. Kiberd et al. révèlent que le cancer est la principale cause de décès prématuré chez les transplantés nécessitant la mise en place de stratégies de prévention et de dépistage précoce ⁽⁵⁶⁾. Les stratégies de minimisation trouvent alors leur intérêt car il est mis en évidence un lien entre l'intensité de l'immunosuppression et l'incidence des cancers ⁽⁴⁻⁶⁾. Dans notre étude, moins de 10 % de la population présente un cancer solide et seulement 15 % un carcinome cutané au plus grand recul. L'incidence des cancers est identique dans les trois bras ou en comparant les patients traités par une monothérapie versus bithérapie. Pour comparaison, en 2009, dans le Poitou-Charentes, 4.4% de la population présentaient une tumeur. Les doses cumulées des immunosuppresseurs dans notre étude sont identiques dans les trois bras (Figure 17) et modérées, contribuant probablement à ce résultat. Alors que les lymphomes malins post-transplantation (LMPT) représentent dans la littérature la première cause de cancer non dermatologique, il est intéressant de noter qu'aucun syndrome lymphoprolifératif n'est mis en évidence dans cette étude (Figure 13). Dans une étude de registre française, l'incidence des LMPT est de 2.1 % à 10 ans ⁽⁵⁷⁾. Dans une étude iranienne sur 12525 transplantés traités avec de la CsA associée au MMF ou à l'Aza donc comparable à notre population, les LMPT sont la principale cause de cancer chez les moins de 50 ans avec une incidence de 0.5 % ⁽⁵⁸⁾.

A 10 ans, la perte de valeur de clairance de la créatininémie calculée avec la formule de Cockcroft est en moyenne de 1 à 2 ml/min/an donc identique à la perte physiologique observée chez les hommes de plus de 40 ans. On observe une grande stabilité de la fonction rénale dans

les trois groupes. La clairance de la créatininémie calculée est significativement supérieure et parfaitement stable dans le groupe en bithérapie CsA-Aza par rapport à la monothérapie CsA à 10 ans alors que les taux résiduels de CsA ne sont pas différents entre ces deux bras au cours du suivi (Figure 18). Cette donnée est en désaccord avec une étude de Sandrini et al. portant sur 58 patients traités par une monothérapie CsA et 58 par une bithérapie CsA-Aza. Les créatininémies ne différaient pas au plus grand suivi entre les deux groupes. En revanche, ils mettaient en évidence une réduction de l'incidence des rejets aigus dans le groupe bithérapie sans différence significative en ce qui concerne la survie des greffons et des patients⁽⁴⁴⁾.

3.2. Stratégies de minimisation et Ac anti-HLA

Le principal risque des stratégies de minimisation est de favoriser l'émergence du rejet chronique au long cours. Si elles diminuent l'incidence des complications (cancers, atteintes cardio-vasculaires, infections), ces stratégies peuvent favoriser le développement d'Ac anti-HLA et en particulier d'Ac anti-donneur spécifique (DSA), associé à une moins bonne survie des greffons après la transplantation rénale⁽⁵⁹⁾. L'apparition de ces Ac influe aussi négativement sur la fonction des greffons et la protéinurie en augmentant les rejets aigus humoraux et les lésions de fibrose interstitielle/atrophie tubulaire⁽⁶⁰⁾. Aussi, les populations à faible risque immunologique et bénéficiant d'une minimisation doivent faire l'objet d'une recherche attentive et régulière de ces DSA⁽⁶¹⁾. A l'heure actuelle, la technique la plus sensible de détection est le Luminex[®] avec des kits Single Antigen[®] utilisés dans notre centre⁽⁶²⁾. Dans cette étude, la technique de lymphotoxicité sur LT était utilisée pour le critère immunologique d'éligibilité des patients. Sur notre cohorte, la formation des Ac anti-HLA en particulier des DSA a été recherchée chez les 68 patients de notre centre⁽⁶³⁾. L'apparition de DSA est détectée chez 36.7 % des patients pendant le suivi, répartis également entre les patients traités en monothérapie ou en bithérapie. La répartition de ces anticorps est décrite dans le Tableau 3.

La fonction rénale à neuf ans est significativement moins bonne dans le groupe avec DSA mais sans différence significative pour la survie des greffons. Dans cette optique de minimisation, des patients traités par des inhibiteurs de mTOR (everolimus) sont comparés à des patients traités par CsA. Liefeldt et al. mettent en évidence des incidences significativement plus élevées d'apparition de DSA pour les patients sous everolimus (23 % versus 10.8 %) et de rejets humoraux ⁽⁶⁴⁾. Cela confirme l'importance de sélectionner des patients à faible risque immunologique avant de proposer les stratégies de minimisation. Des Ac anti-HLA et des DSA ont ainsi été mis en évidence par technique sensible bien après l'inclusion des patients. Le rôle de ces Ac, détectés seulement par des techniques sensibles, reste inconnu actuellement. Ils risquent de diminuer le nombre de patients susceptibles d'être inclus dans les études de minimisation. Il faudra probablement continuer d'inclure les patients avec une immunisation anti-HLA inférieure à 25 % du panel et d'exclure les patients présentant des DSA même avec des MFI faibles.

3.2.1. Arrêt des corticoïdes

L'étude de notre cohorte permet aussi le suivi à long terme d'une population de patients transplantés rénaux ayant bénéficié d'un sevrage relativement précoce en corticostéroïdes. Elle est comparable à celle effectuée par Opelz sur la stratégie de sevrage en corticoïdes à six mois. Sur une très large cohorte, il met en évidence une diminution des facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients sevrés et un bénéfice significatif pour la survie des greffons et des patients^(11, 21). Dans notre étude, à 10 ans de suivi, 84.8 % de patients n'ont pas reçu de corticoïdes. Arnol et al. comparaient rétrospectivement 188 patients ayant bénéficié d'un sevrage en corticoïdes après un an de greffe et 212 patients non sevrés. Les événements cardiovasculaires et la mortalité diminuent dans le groupe sevré en corticoïdes sauf pour les événements cérébro-vasculaires ⁽⁶⁵⁾. Montagnino et al montrent dans une analyse en intention

de traiter que les patients en monothérapie CsA avaient un taux de décès plus faible y compris pour les causes cardio-vasculaires ⁽⁶⁶⁾. Alors que la première cause de décès avec greffon fonctionnel est d'origine cardio-vasculaire dans la littérature, nous ne rapportons qu'un seul décès secondaire à un infarctus du myocarde sur sept décès à 10 ans ⁽²⁾. Il est difficile de faire une statistique mais ce résultat reste très intéressant.

3.2.2. Sevrage en CsA, une population particulière

La toxicité des anticalcineurines est connue en transplantation rénale. Elle est dépendante de sa dose avec une grande variation interindividuelle en pharmacocinétique ⁽⁶⁷⁾. Plusieurs facteurs sont identifiés pour expliquer ces différences : absorption intestinale, interaction avec d'autres traitements, utilisation d'anti-inflammatoire non stéroïdien, métabolisme passant par le cytochrome P 450 3A4/5, polymorphisme génétique (CYP 3A5, MDR1, ABCB1) ⁽⁶⁸⁾, déplétion hydrosodée, reins marginaux... L'âge du donneur supérieur à 65 ans est également un facteur de risque de perte de greffon après la transplantation à toutes les périodes chez les patients traités par CsA ⁽⁷⁾. Dans notre série, l'âge moyen du donneur est de 29 ± 8 ans.

Au vu de la néphrotoxicité liée à l'utilisation des anticalcineurines, plusieurs études sur leur sevrage entre trois et six mois après la transplantation rénale ont été effectuées. Une des stratégies utilisées est un switch de la CsA par un inhibiteur de mTOR. Dans l'étude Concept comparant la CsA et le sirolimus (SRL), il est mis en évidence à un an de greffe une augmentation non significative de l'incidence des épisodes de rejets aigus dans le bras SRL sans différence significative en ce qui concerne les survies des patients et des greffons ⁽⁶⁹⁾. En revanche, de manière significative dans ce bras, le débit de filtration glomérulaire estimé (DFG) est meilleur et la tolérance moins bonne. L'incidence des lésions infra-cliniques de rejet aigu à

la PBR dans le bras traité par SRL est plus élevée que dans le bras sous CsA à un an de greffe dans une étude de Thierry et al. ⁽⁷⁰⁾. Ces lésions sont associées à un niveau de DFG significativement plus faible.

Une autre stratégie pour le sevrage en anticalcineurines consiste à laisser un antimétabolite en association avec des corticoïdes au long cours. Dans deux études, il est mis en évidence une diminution significative de la créatininémie dans le bras des patients traités par MMF par rapport au CsA à un an de greffe mais on note une augmentation significative du nombre d'épisodes de rejet aigu ^(71, 72).

Dans une méta-analyse de Kasiske et al., la proportion de patients avec un rejet aigu après arrêt des anticalcineurines est de 11% supérieure aux patients toujours traités par la CsA. De plus, ils ne retrouvent pas d'augmentation de l'incidence des dysfonctions de greffons dans le bras traité par CsA ⁽⁵⁾. Par ailleurs, une étude comparative sur des stratégies immunosuppressives, comprenant ou non de la CsA, ne montre pas de dégradation évidente de la fonction rénale chez les patients traités par CsA sur une durée de cinq ans au moins ⁽⁷³⁾. L'absence d'anticalcineurine dans les protocoles d'entretien de l'immunosuppression semble se compliquer d'une augmentation des rejets aigus cellulaires. En revanche, la réduction de dose est plus prometteuse avec une amélioration de la fonction rénale sans augmentation de ce risque. Effectivement, dans l'étude DICAM, après deux ans de traitement, 82% des patients sont toujours traités par des doses faibles de CsA et MMF avec une amélioration du DFG et de la pression artérielle par rapport au groupe traité par des doses standards de CsA ⁽⁶⁷⁾. Dans l'étude Référence, on observe une supériorité de la CsA faible dose associée au MMF par rapport à la CsA en monothérapie quant au maintien de traitement ⁽⁷⁴⁾. Cependant, dans l'étude Symphony, comparant quatre stratégies d'immunosuppression contenant des corticoïdes et du MMF à un an de suivi, le taux de rejet aigu cellulaire prouvé par PBR est identique entre les bras traités par CsA à doses standards sans traitement d'induction (25.8%) et par CsA à faibles

doses avec induction (24%). Le SRL engendre par contre un taux élevé de rejet à 37.2% et le FK un taux plus bas à 12.3% ⁽⁷⁵⁾. A trois ans de suivi, le FK en entretien à dose faible montre les meilleurs résultats pour la survie de greffon et la fonction rénale, mais sans différence significative avec les deux bras contenant de la CsA à doses faible ou standard ⁽⁷⁶⁾. Les anticalcineurines à faibles doses (Csa ou FK) semblent donc acceptables sur le plan de la fonction rénale du greffon et de la tolérance pour une utilisation au long cours.

3.2.3. Monothérapie CsA

Enfin, une dernière stratégie de minimisation de l'immunosuppression est la monothérapie CsA. Différentes études montrent une stabilité de la fonction rénale chez les patients traités par CsA. Kandaswamy et al. observent chez 1263 transplantés rénaux traités par des protocoles contenant de la CsA avec un suivi de 20 ans, une stabilité de la créatininémie avec une survie de greffon après censure des décès de 60% ⁽⁷⁷⁾. Matas et al. retrouvent des résultats similaires après 12 ans de suivi, la CsA n'entraînant pas plus d'insuffisance rénale ⁽⁷⁸⁾. Burke et al. mettent en évidence, au terme d'un suivi de 3 ans de 1663 transplantés rénaux, la bonne tolérance de la CsA au long terme sans néphrotoxicité évidente progressive. L'âge du receveur est associé de façon significative à la tolérance dans son étude⁽⁷⁹⁾.

Devant ces résultats, plusieurs auteurs ont étudié la CsA en monothérapie (Tableau 4). Les résultats de ces différentes études étaient encourageants. La plupart comparait des patients traités en monothérapie CsA d'emblée ou d'entretien et des patients traités par les associations CsA-corticoïdes ou CsA-AzA. Dans une étude de Montagnino et al. comparable à la nôtre pour son recul, un tiers des 143 patients initialement inclus dans l'étude sont toujours en monothérapie après 11 ans de suivi. La monothérapie était débutée au cinquième jour de la transplantation. Les résultats de notre étude ne montrent pas d'infériorité de la monothérapie

CsA par rapport à la bithérapie. De plus, le groupe traité par la monothérapie CsA avait reçu les mêmes doses de CsA que les patients en bithérapie. Il n'était donc pas surdosé dans l'optique de diminuer le risque de rejet au long cours et ne présentait donc pas un risque plus élevé de néphrotoxicité.

La CsA reste un « atout maître » en transplantation rénale. En la comparant au FK dans une méta-analyse d'Opelz, il n'existe pas de différence significative à cinq ans en matière de dysfonction et survie de greffon ⁽⁸⁰⁾.

3.3. Comparaison des anti-métabolites

En 2007, Remuzzi et al. montrent dans l'étude prospective, multicentrique et randomisée MYSS portant sur 248 patients, des résultats similaires entre CsA-MMF (1g deux fois par jour) et CsA-Aza (75mg-100mg par jour) à 21 mois de suivi. Devant le prix plus important du MMF, ils proposent alors de privilégier l'utilisation de l'Aza ⁽²⁶⁾. De plus, Johnson et al. mettent en évidence rétrospectivement une supériorité significative de l'Aza en ce qui concerne la survie des patients dans une population particulière avec 115 receveurs de plus de 55 ans ⁽⁸¹⁾. Une étude d'Opelz en 1994 confirme, sur une large cohorte de patients sélectionnés avec une fonction rénale stable à un an de greffe, une meilleure survie de greffon chez les patients sous CsA ± Aza sans stéroïde à cinq ans ⁽⁴⁵⁾. Dans une autre analyse rétrospective de 51053 patients, cet auteur montre une survie de greffon identique entre les patients traités par MMF ou Aza, résultat similaire dans notre étude. En revanche, les patients sous MMF ont un risque significatif de rejet aigu plus faible et d'infection plus élevé comparé à l'Aza ⁽⁸⁰⁾. Une étude de 503 patients, traités par CsA et corticoïdes en association avec du MMF ou de l'Aza en double aveugle, révèle une diminution des rejets sous MMF par rapport à l'Aza dans les six premiers mois. Cependant, à trois ans de suivi, la survie des greffons et des patients

est identique entre les deux groupes ainsi que la fonction rénale ⁽²⁵⁾. Ce résultat est identique dans notre étude après 10 ans de suivi. Enfin, une étude à 13.8 ans de suivi comparant la Csa avec les corticoïdes en association avec du MMF (2 ou 3 g/j) ou de l'Aza ne retrouve aucune différence significative en matière de survie de patient ou de greffon, incidence des cancers et fonction de greffon. En revanche, il mettait en évidence une différence significative avec une meilleure survie de greffon avec censure des décès dans le bras utilisant le MMF à la dose de 3g/j par rapport au bras traité à 2g/j⁽⁸²⁾. Contrairement à la littérature où le MMF est supérieur à l'Aza, dans cette étude, il donne des résultats similaires aux deux autres bras de traitement. Ce résultat peut être expliqué par les doses modérées à 1 g/j utilisées dans l'étude.

3.4. Limites de l'étude

La population de cette étude est très sélectionnée sur le plan des donneurs et des receveurs. Ces résultats ne sont alors applicables qu'à une catégorie de transplantés rénaux bien définie. De nos jours, il semble de moins en moins évident de réunir les critères de sélection notamment concernant l'âge des donneurs.

Dans l'étude, le MMF est utilisé après un an de greffe dans le groupe B à des doses faibles (500 mg fois deux par jour). Dans la littérature, il est difficile de trouver des études avec des doses similaires car la plupart des études portant sur le MMF utilisent des doses à 2 ou 3 g/j. Mais la plupart de ces études n'ont pas le suivi d'une cohorte à 10 ans car le MMF, à ces doses, est arrêté chez 30 à 40 % des patients du fait d'une leucopénie, d'une mauvaise tolérance (diarrhée) ou d'infections. La comparaison de nos résultats est alors assez limitée.

Les techniques sensibles de détection des Ac anti-HLA en particulier des DSA sont apparues après le début de l'étude. L'incidence de ces Ac n'a donc pas été étudiée sur tous les centres. Cependant, une étude rétrospective pourrait être menée. Le relevé des évènements

immunisants, comme les transfusions ou les grossesses au cours de la greffe, est également un élément manquant dans des stratégies de minimisation.

Un relevé plus précis des infections nécessitant une hospitalisation aurait également été intéressant afin de discuter de l'impact de l'immunosuppression sur l'incidence des infections en comparant la stratégie de monothérapie à une bithérapie.

CONCLUSION

Après 10 ans de suivi, les résultats de l'étude sont bons en matière de fonction des greffons et de survies des patients et des greffons. Cependant, ils s'appliquent à une population très sélectionnée. Ils permettent de valider les critères clinico-biologiques établis à la fin des années 90. Avec les progrès en transplantation rénale, ces critères pourraient être affinés avec la recherche des Ac anti-HLA par technique sensible et la réalisation de PBR protocole.

La monothérapie CsA est une stratégie thérapeutique validée par les bons résultats à long terme dans cette étude. Cette option est probablement possible avec le FK. La comparaison des deux bras de bithérapie minimisée avec l'utilisation de l'Aza ou du MMF à doses faibles montrent que l'Aza reste une vraie alternative thérapeutique lorsque le MMF présente des effets secondaires trop importants.

Cependant, les caractéristiques démographiques des donneurs évoluent. L'âge des donneurs est un facteur majeur de stabilité de la fonction des greffons. Il joue un rôle important dans la réduction néphronique et la dysfonction chronique des greffons. Actuellement, les donneurs à critères étendus sont de plus en plus nombreux. Ainsi, la proportion de patients éligibles pour ce type d'étude tend à diminuer, compliquant alors la réalisation de ce type d'étude avec des bras de monothérapie. La minimisation en 2012 doit utiliser de nouvelles alternatives comme les inhibiteurs de mTOR, le sevrage en inhibiteur de la calcineurine... Au niveau biologique, l'utilisation de nouvelles techniques permettront de monitorer le risque immunologique au plus près : la recherche des DSA par le Luminex, le dosage des LT régulateurs au niveau sanguin et du greffon...

La minimisation de demain devra proposer de nouvelles stratégies afin de s'adapter à l'évolution des populations de transplantés rénaux dans le but d'augmenter la survie à long terme des greffons.

Tableau 1 : Caractéristiques principales des patients à la transplantation et à la randomisation

	Groupe A	Groupe B	Groupe C	P
Receveur				
Age (années) : moy ± ET	43.3 ± 11	47 ± 12	46 ± 12	
Sexe : mâles n (%)	32 (60.3)	44 (83)	68 (69.4)	0.036
Néphropathie initiale : n (%)				0.28
Glomérulaire	27 (51)	24 (45.3)	35 (34.6)	
Polykystique	12 (22.6)	16 (30.2)	22 (21.8)	
Interstitielle	7 (13.2)	7 (13.2)	18 (17.8)	
Vasculaire	4 (7.5)	2 (3.8)	11 (10.9)	
Autre	3 (5.7)	4 (7.5)	15 (14.9)	
Diabète : n (%)	6 (11.3)	4 (7.5)	5 (5)	0.36
Sérologie CMV positive	20 (37.7)	14 (26.4)	48 (47.5)	0.16
Donneur				
Age (années) : moy ± ET	27.8 ± 8.6	28 ± 8.1	30 ± 8.7	
Sexe : mâles n (%)	42 (79.2)	28 (71.7)	74 (73.3)	
Miss match CMV (D+/R-)	10 (18.9)	18 (34)	17 (16.8)	0.08
Transplantation				
PRA > 0 %	0	0	2	
Total miss match HLA : moy ± ET	3.6 ± 1.1	3.6 ± 1.3	3.4 ± 1.2	0.75
Délai pour créatinine < 200 µmol/l (jours) : moy ± ET	6.95 ± 8.97	5.25 ± 4.45	5.83 ± 8.42	
Nombre séances HD : moy ± ET	0.19 ± 0.62	0.23 ± 0.75	0.22 ± 1.06	
1^{ère} année de greffe				
Incidence rejet aigu : n (%)	4 (7.5)	5 (9.4)	5 (5.1)	0.34
Délai arrêt des corticoïdes (mois) : moy ± ET	5.6 ± 1.9	6.2 ± 2.7	5.9 ± 3.2	
Randomisation				Ns
Créatininémie (µmol/l) : moy ± ET	109 ± 27	114 ± 22	110 ± 24	
Clairance calculée selon Cockcroft et Gault (ml/min) : moy ± ET	73 ± 18	73 ± 17	75 ± 19	
Dose de CsA (mg/kg/j) : moy ± ET	3.56 ± 0.9	3.54 ± 2.1	3.38 ± 0.9	
Taux résiduel de CsA (ng/ml) : moy ± ET	130 ± 38	130 ± 32	127 ± 30	
Abréviations : moyenne : moy, ET : écart-type, n : nombre, D : donneur, R : receveur, PRA : Panel ReactiveAntibody, HD : hémodialyse, CsA : Ciclosporine A				

Tableau 2 : Résultats à 10 ans de suivi

	Groupe A n = 53	Groupe B n = 53	Groupe C n = 98	P
Objectif principal				
Recul après la greffe : moy ± ET	123 ± 18	117 ± 22	115 ± 26	
Recul après inclusion : moy ± ET	107 ± 17	101 ± 22	100 ± 26	
Incidence des dysfonctions de greffon nécessitant une PBR : n (%)	23 (43)	27 (50)	55 (56)	
Objectifs secondaires				
Incidence des RAC prouvés par biopsie : n (%)	5 (9.4)	9 (17)	18 (18.4)	0.34
Perte de greffon : n (%)	3 (5.6)	8 (15.1)	8 (8.2)	
Retour en HD	3 (5.6)	5 (9.4)	4 (4.1)	
Décès	0	3 (5.6)	4 (4.1)	
Patients dans leur bras initial : n (%)	34 (64.2)	29 (54.7)	55 (56.1)	0.41
Créatininémies (µmol/l) : moy ± ET	123 ± 84	131 ± 33	135 ± 50	
DFG (ml/min) : moy ± ET	71.6 ± 30.6	61.5 ± 22.8	59.3 ± 20.3	
Protéinurie (g/j) : moy ± ET	0.59 ± 1.45	0.32 ± 0.5	0.53 ± 1.07	
Cancers solides : n (%)	1 (1.9)	5 (9.4)	11 (11.2)	
Lésions cutanées : n (%)	9 (17)	8 (15.1)	21 (21.4)	
Herpès cutané : n (%)	5 (21.7)	3 (5.7)	1 (1)	
Autres résultats				
Posologie de CsA (mg/kg/j) : moy ± ET	2.14 ± 0.65	2.52 ± 0.82	2.27 ± 0.68	
T0 CsA (ng/ml) : moy ± ET	98 ± 23	110 ± 25	100 ± 27	

Abréviations : n : nombre, moyenne : moy, ET : écart-type, PBR : ponction biopsie rénale, RAC : rejet cellulaire aigu, CsA : Ciclosporine A, HD : hémodialyse, DFG : débit de filtration glomérulaire, T0 : taux résiduel

Tableau 3 : Caractéristiques des DSA dans la cohorte issue du centre de Poitiers

Monothérapie (groupe C) N = 33 patients				Bithérapie (groupes A et B) N = 35 patients			
	DSA	Temps avant apparition (années)	MFI maximal		DSA	Temps avant apparition (années)	MFI maximal
1	DQ5	1	2352	1	DQ9	0.5	11638
2	A1	9	5104	2	DQ9	1	3998
3	DQ7	1	15820	3	DR7, DQ4	0	1225, 2800
4	DQ7, A1	1.2	1455, 2295	4	A1	0	1016
5	DR1, A24	7	1336, 3381	5	DR11	0	1033
6	B18	0	2676	6	A11	0	2270
7	A2	0	1475	7	DR1	0	9925
8	DQ7	8	14941	8	DR53, DQ2	2	13901, 3867
9	DQ2,DQ7	3.7	6893, 2745	9	A26	7	3556
10	DQ5	3	12157	10	DQ7	8	12269
11	DQ2	5	4655	11	DQ7	1	5274
12	DR17, DQ2	0	10210, 2253	12	A68	0.5	2400
				13	DQ1	9	3426

Abréviations : DSA : anticorps donneur spécifique, MFI : intensité moyenne de fluorescence

Tableau 4 : Etudes Ciclosporine A en monothérapie

Ref	Patients : n	Donneur cadavérique : n	Donneur vivant : n	Durée des corticoïdes après la greffe (mois)	Délai pour début de la monothérapie	Temps de suivi (années)	Décès : n	Survie des patients (%)	Survie des greffons (%)	Rejets : n (%)
47	215	215	0	0	J0	1	4 (1.9)	nd	86	nd
46	42	42	0	12	A1	1	0	nd	nd	11 (26)
1	35	35	0	6	M6	2	0	nd	94	16 (46)
40	74	61	13	0	J0	2	3 (4)	96	84	51 (84)
42	79	79	0	nd	J0	4	nd	86	70	49 (62)
41	33	nd	nd	0	J0	nd	nd	89	78	nd
45	537	537	0	nd	A1	5	nd	96	86	nd
44	58	58	0	6	M6	5	3 (5.2)	90	88	30 (52)
43	260	218	42	3	M3	5	17 (6.5)	93	80	10 (24)
22	115	115	0	5 ^{ème} jour	J5	9	6 (5.2)	94	73.7	80 (69.5)
Notre étude	98	98	0	< 1an	A1	10	4 (4.1)	96	91.9	18 (18)

Abréviations : références : ref, n : nombre, non défini : nd

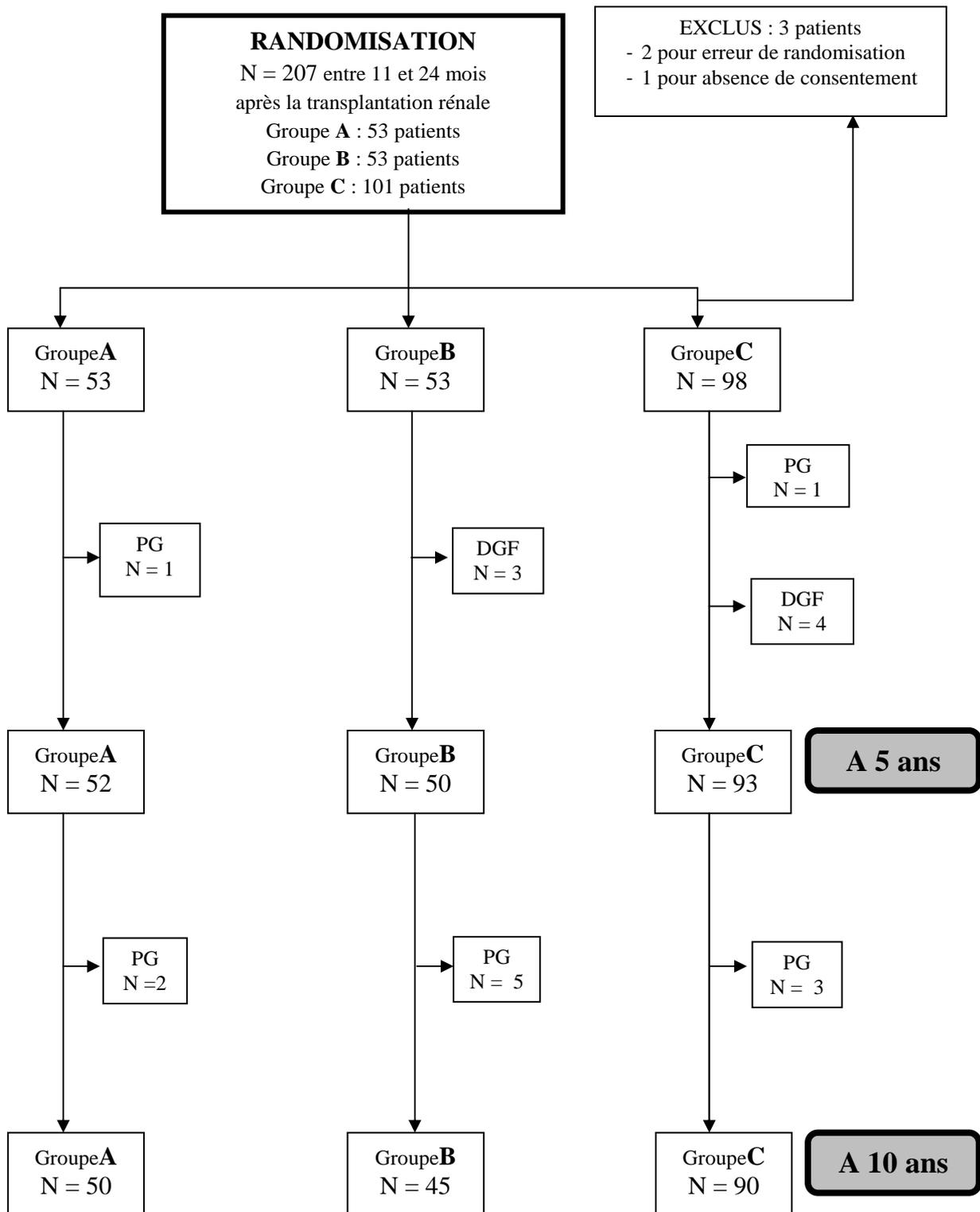


Figure 1 : Design de l'étude

Abréviations : N : nombre de patients, PG : perte de greffon, DGF : décès avec greffon fonctionnel

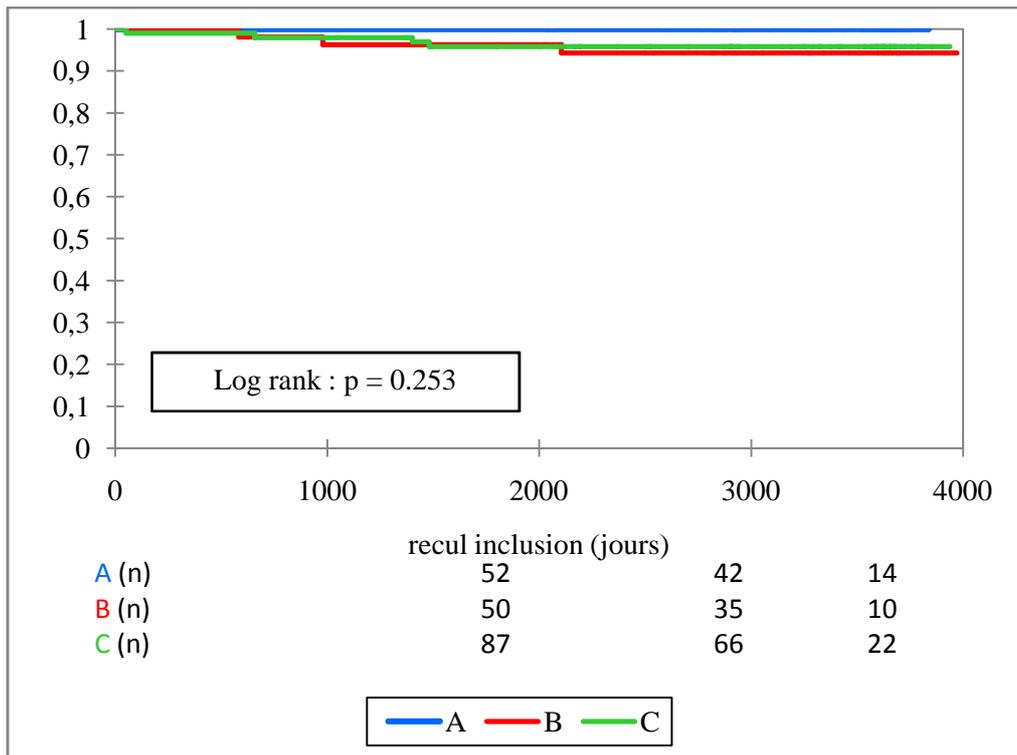


Figure 2 : Survie des patients après l'inclusion selon leur groupe de traitement (A: CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

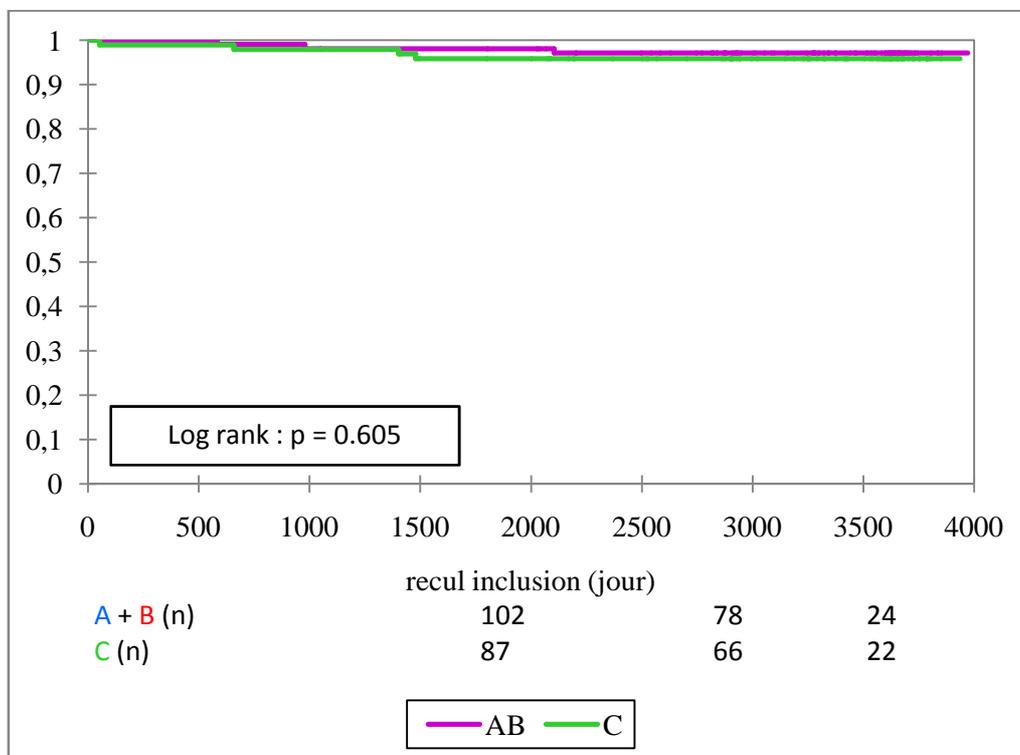


Figure 3 : Survie des patients après l'inclusion selon leur stratégie de traitement (AB : bithérapie CsA-Aza ou MMF, C : monothérapie CsA)

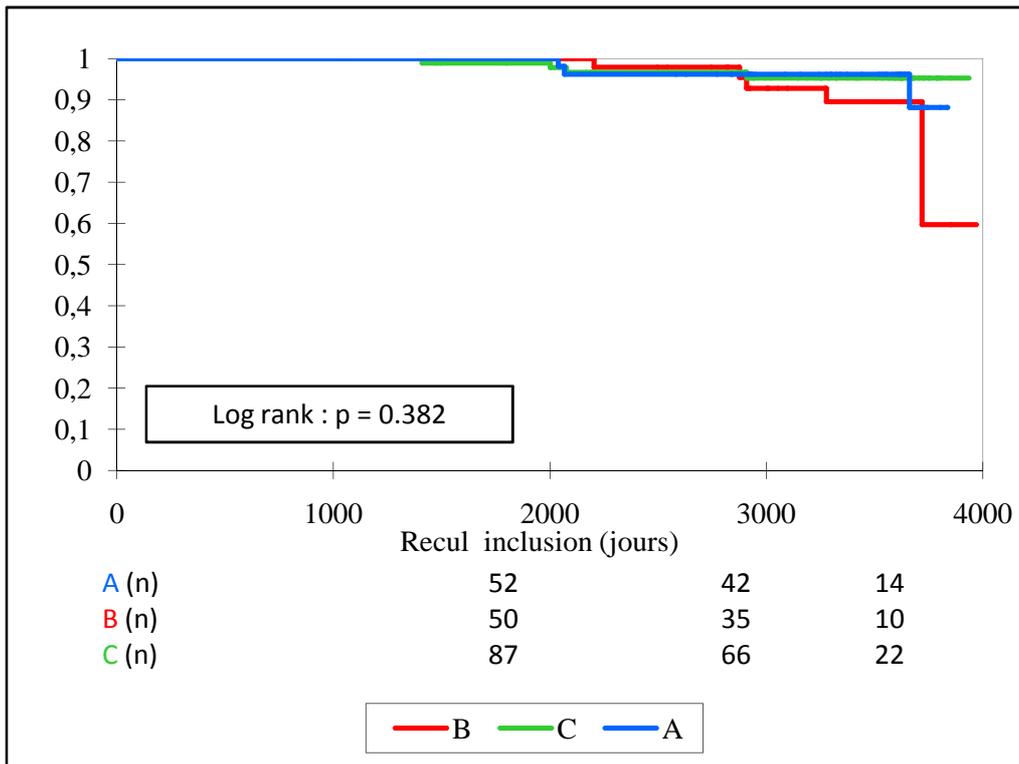


Figure 4 : Survie des greffons avec censure des décès après l'inclusion selon leur groupe de traitement (A: CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

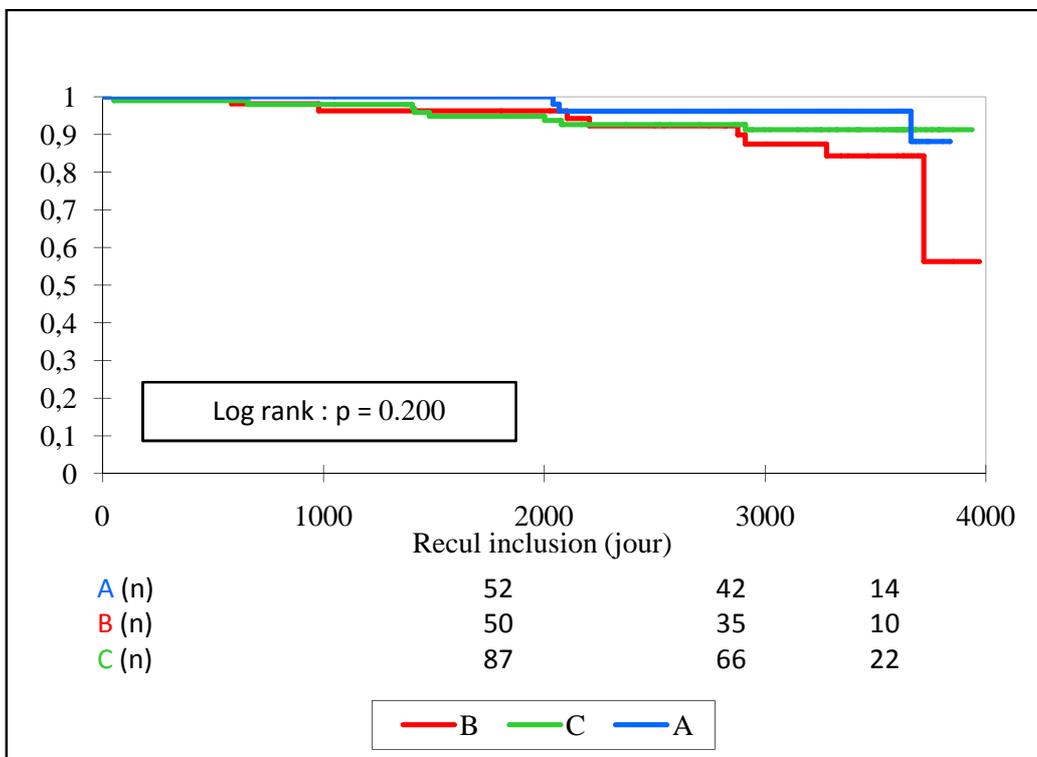


Figure 5 : Survie des greffons sans censure des décès après l'inclusion selon leur groupe de traitement (A: CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

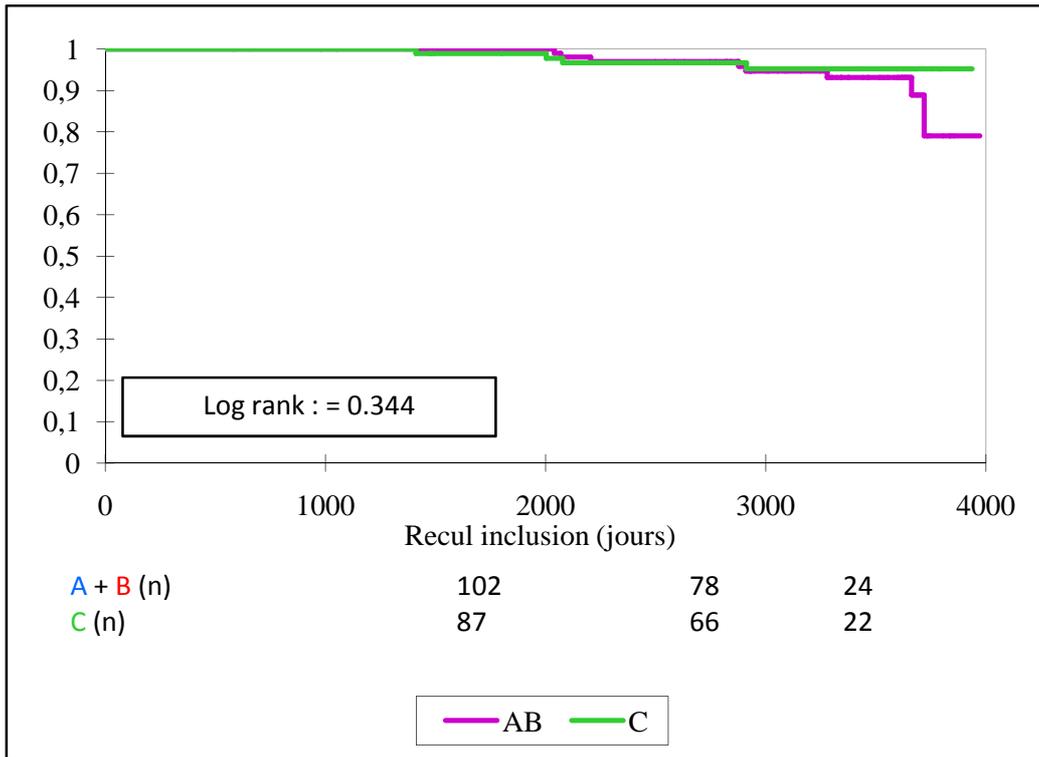


Figure 6 : Survie des greffons avec censure des décès après l'inclusion selon leur stratégie de traitement (AB : bithérapie CsA-Aza ou MMF, C : monothérapie CsA)

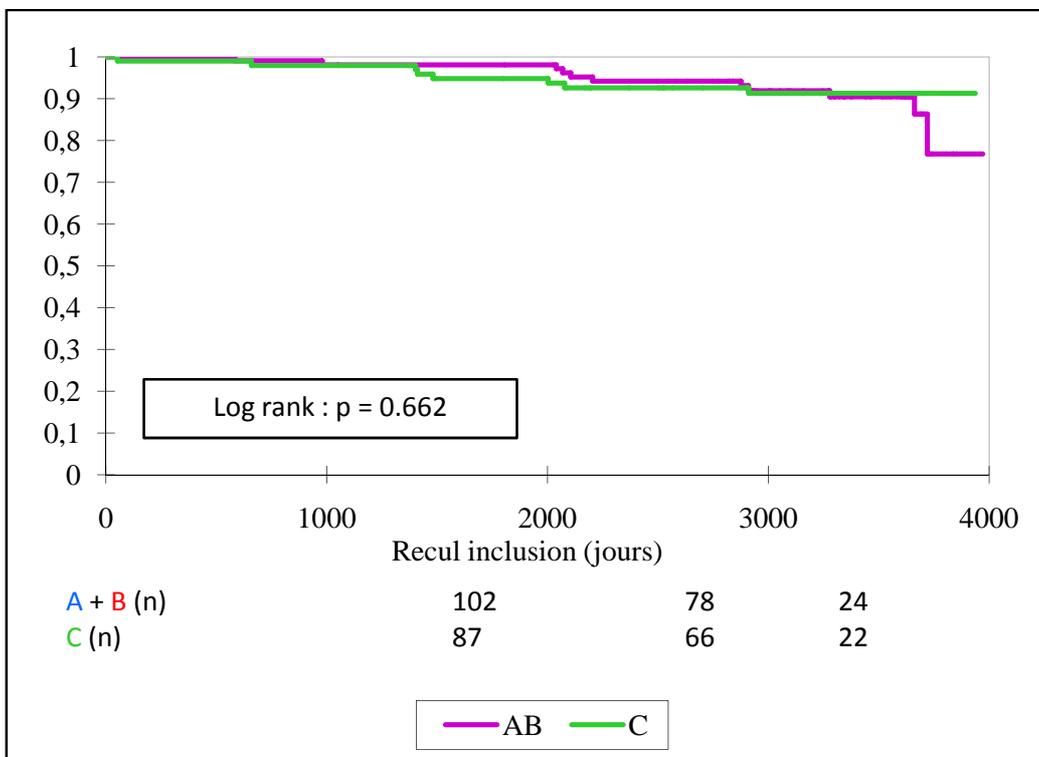


Figure 7 : Survie des greffons sans censure des décès après l'inclusion selon leur stratégie de traitement (AB : bithérapie CsA-Aza ou MMF, C : monothérapie CsA)

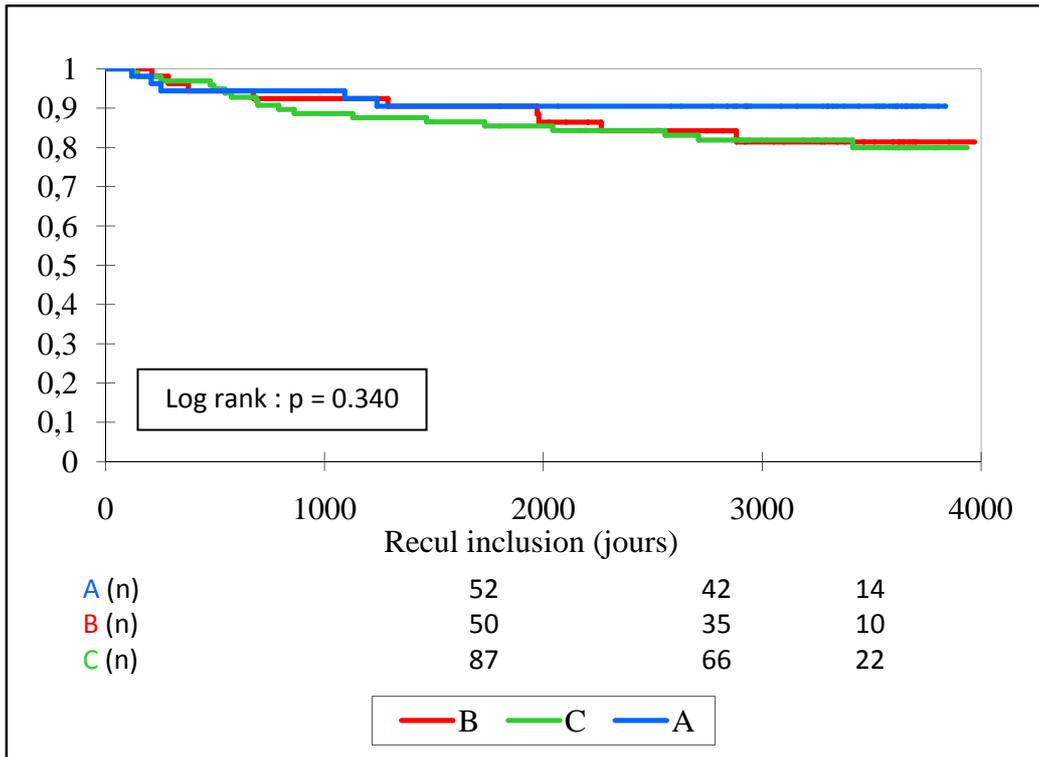


Figure 8 : Survie des greffons sans rejet aigu cellulaire après l'inclusion selon leur groupe de traitement (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF, C : monothérapie CsA)

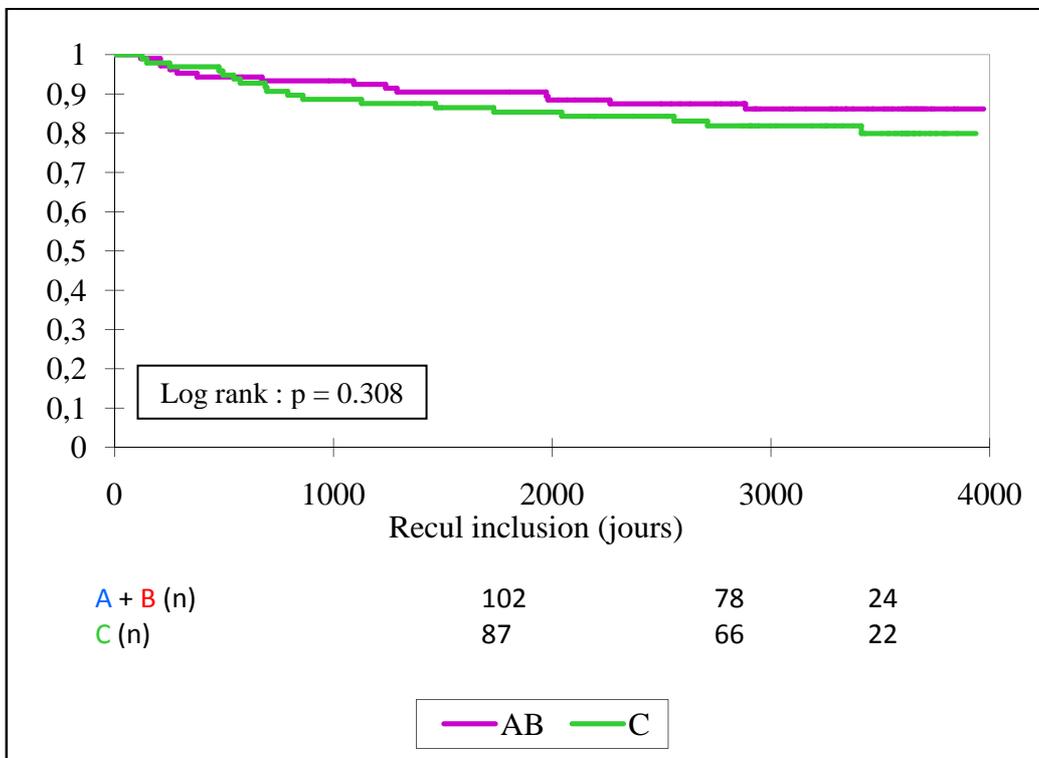


Figure 9 : Survie des greffons sans rejet aigu cellulaire après l'inclusion selon leur stratégie de traitement (AB : CsA-Aza ou MMF, C : monothérapie CSA)

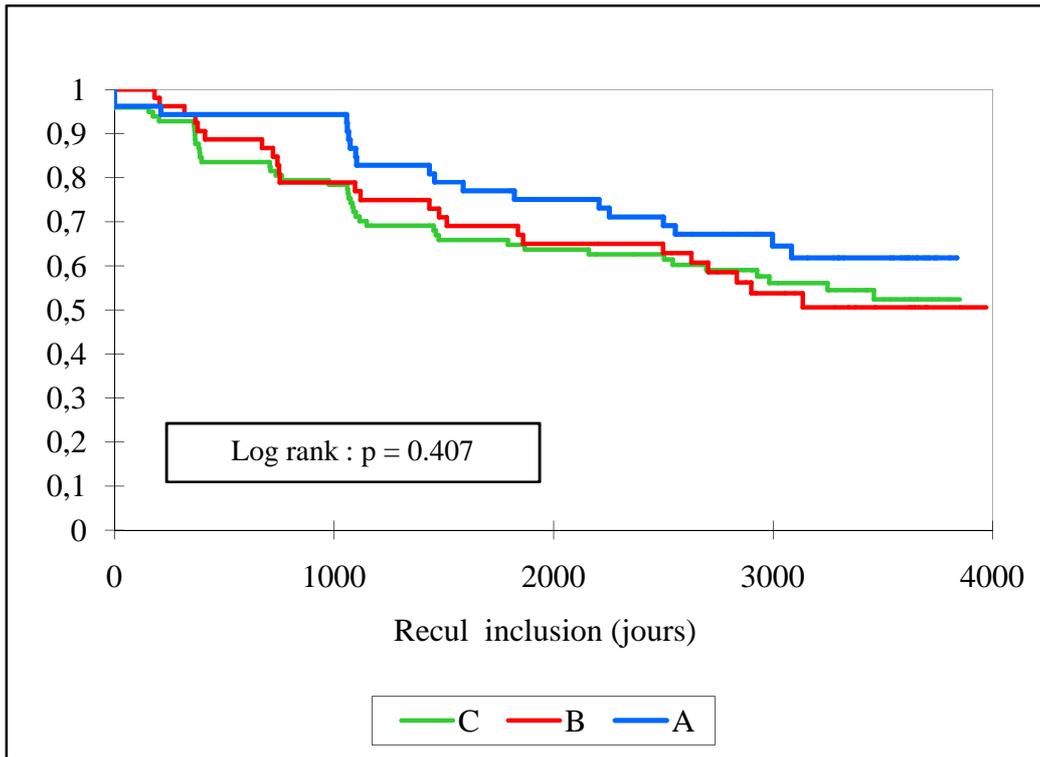


Figure 10 :Survies patients dans la méthode selon leur groupe de traitement (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

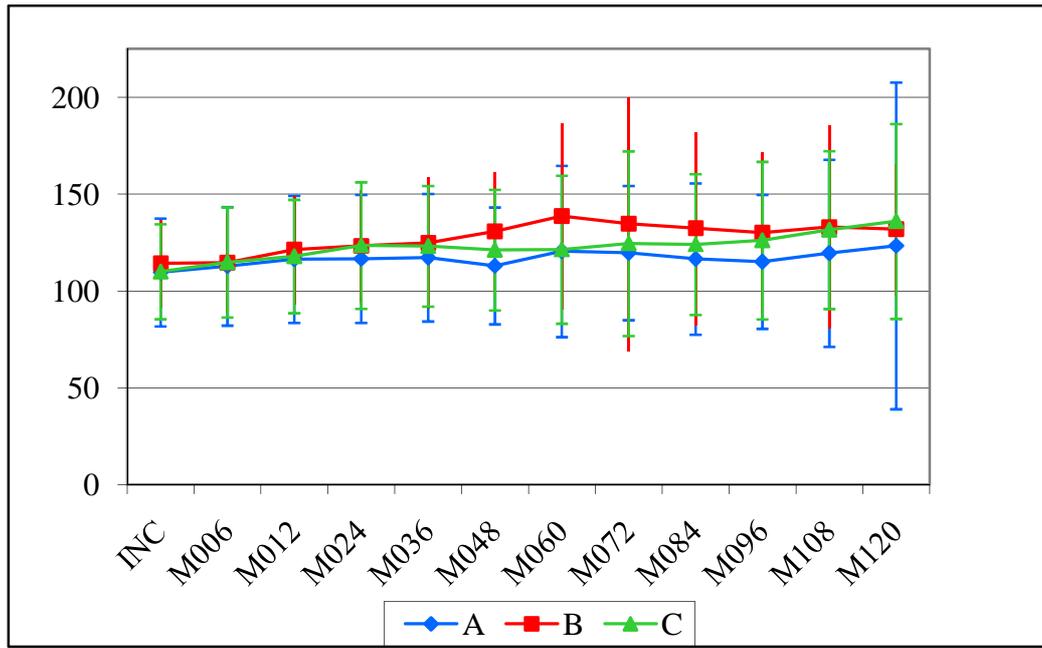


Figure 11 : Evolution des créatininémies ($\mu\text{mol/l}$) selon les groupes de traitement (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

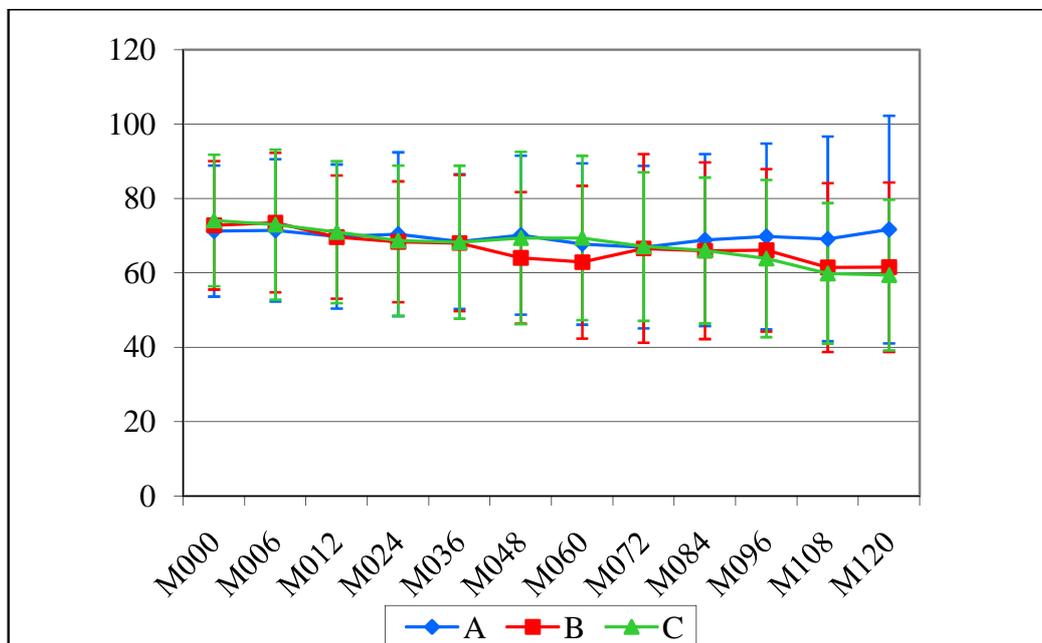


Figure 12 : Evolution des clairances de la créatininémie calculées ($\text{ml/min}/1.73\text{m}^2$) selon la formule de Cockcroft et Gault selon les groupes de traitement (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

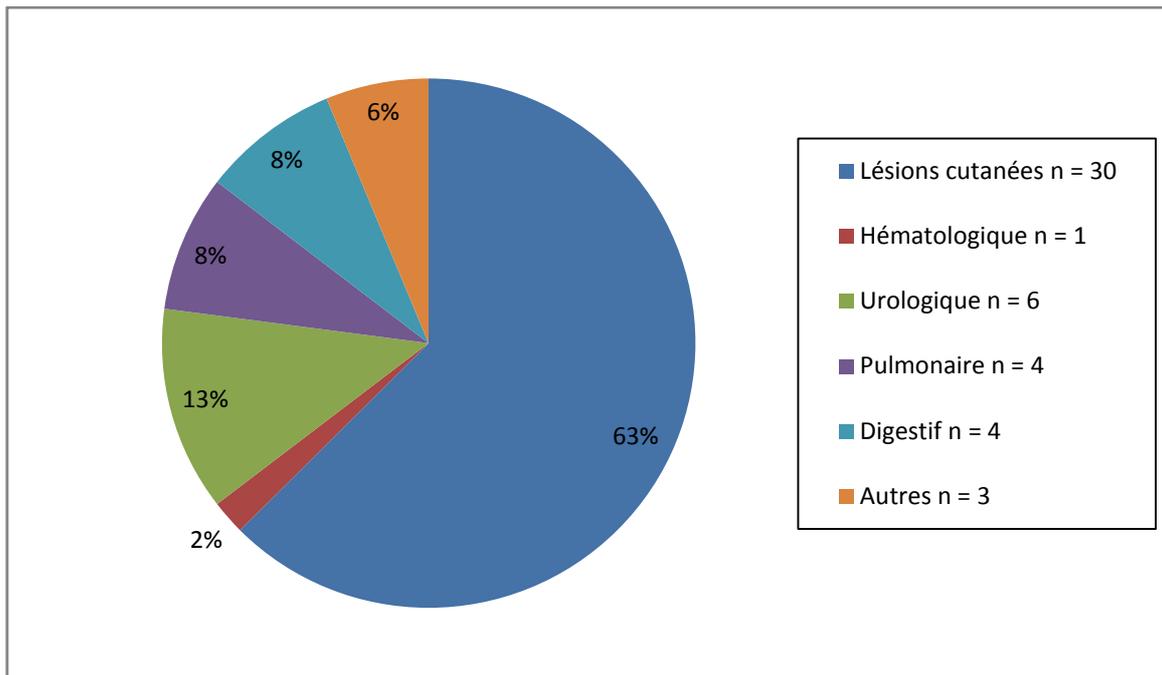


Figure 13 : Répartition globale des cancers solides et des lésions cutanées

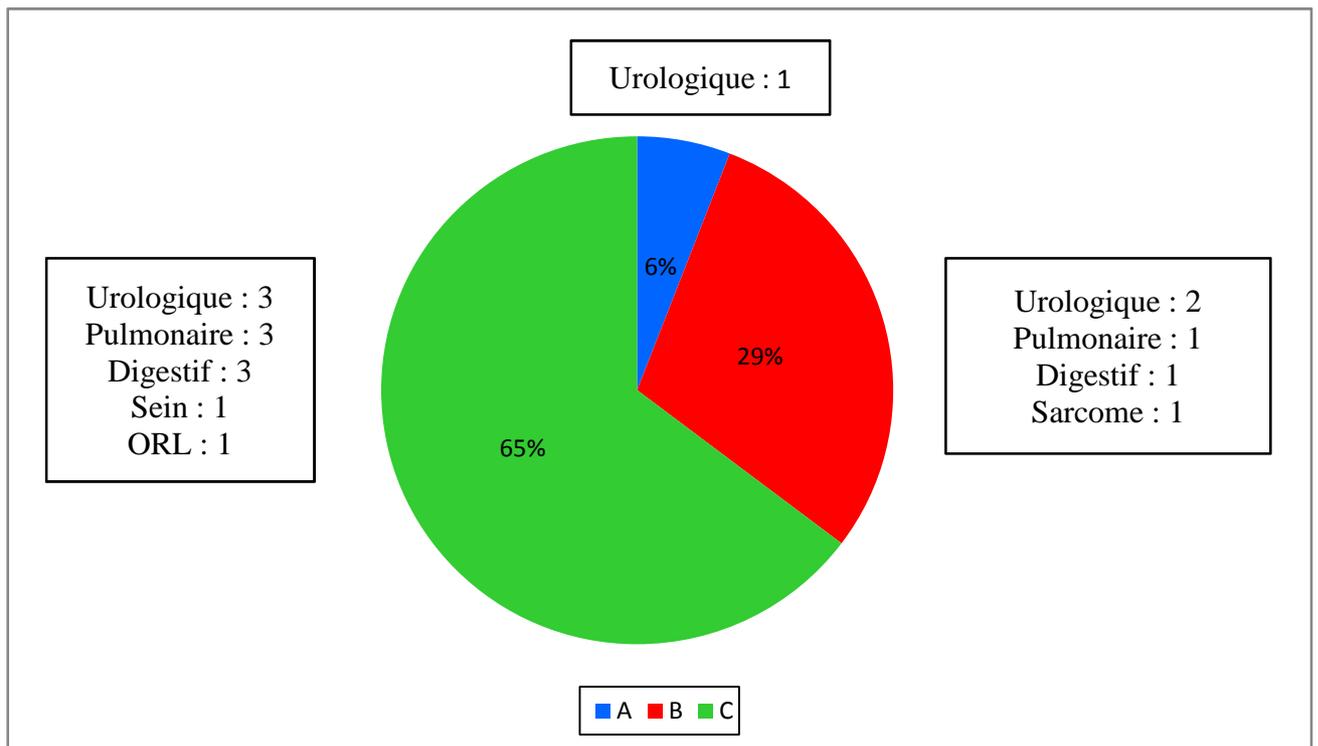


Figure 14 : Répartition des patients présentant au moins un cancer solide selon leur groupe de traitement
 (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

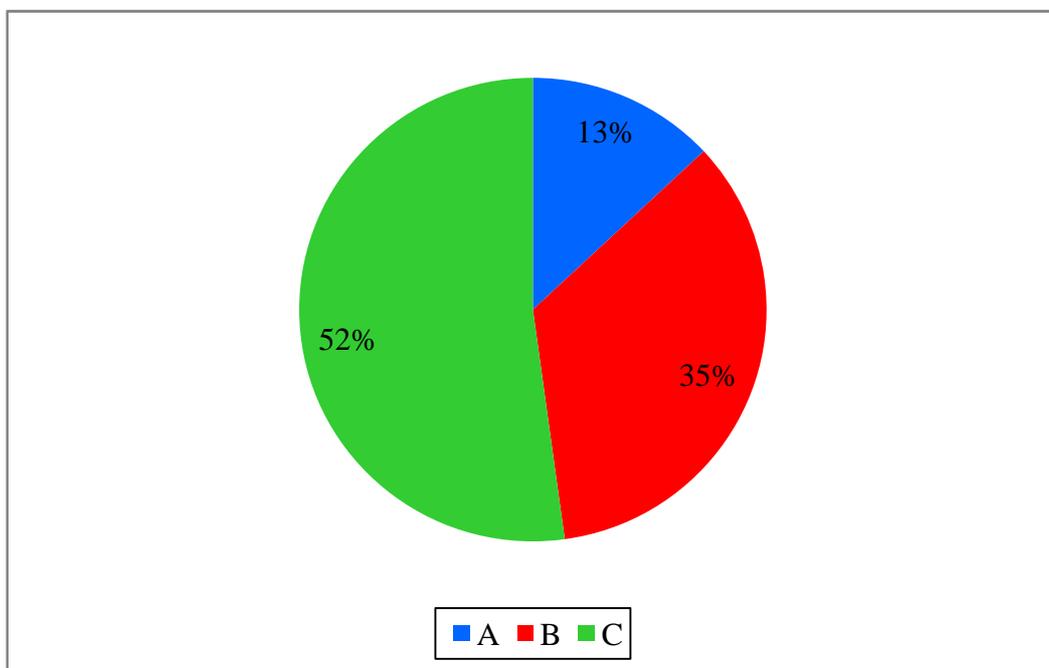


Figure 15 : Répartition des patients présentant au moins un carcinome basocellulaire selon leur groupe de traitement
 (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

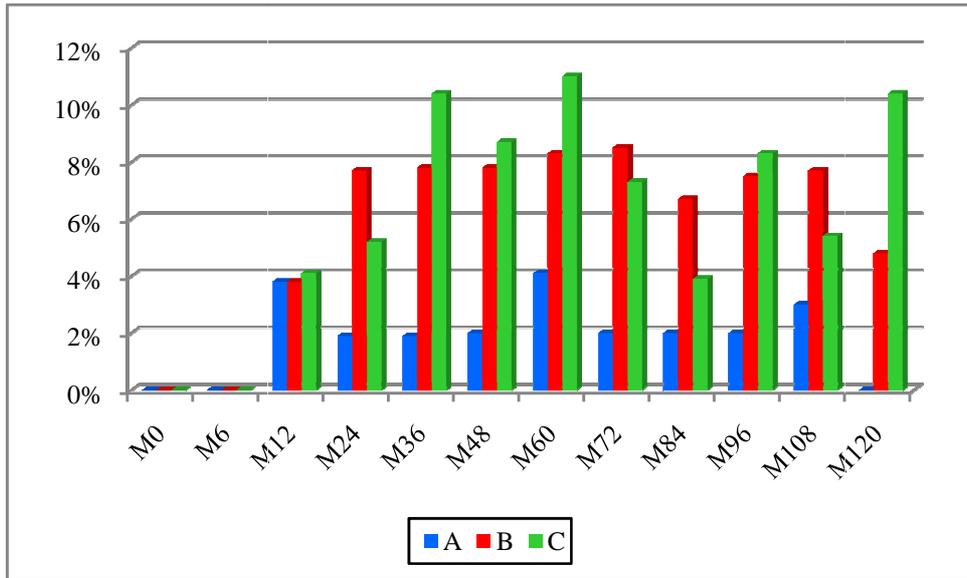


Figure 16 : Pourcentage de patients traités par corticoïdes au cours de l'évolution selon leur groupe de traitement
(A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

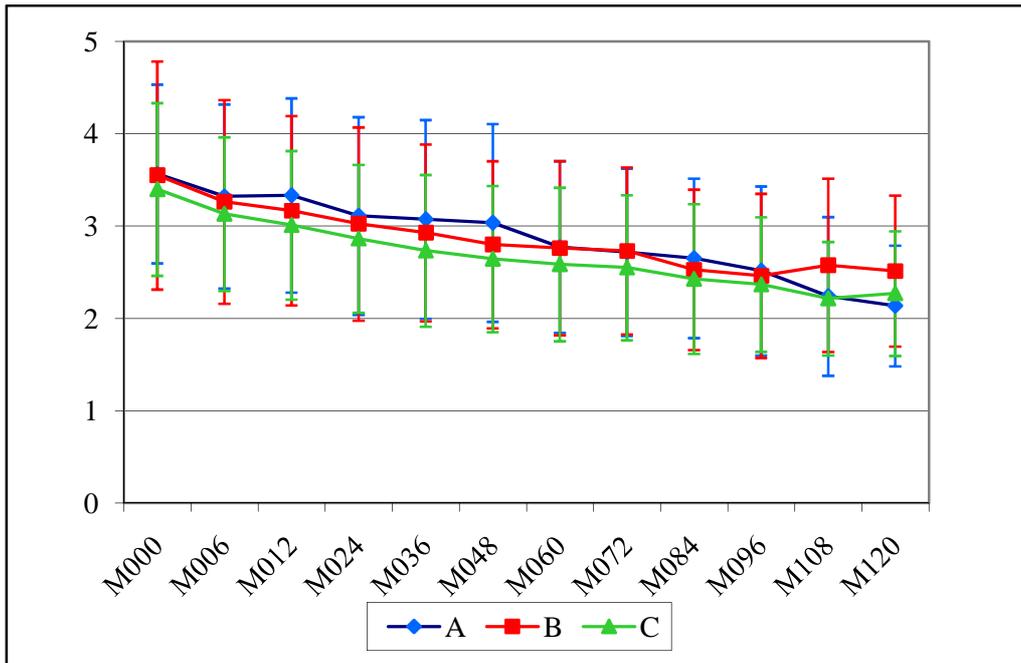


Figure 17 : Doses moyennes de CsA (mg/kg/j) selon les groupes de traitement (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

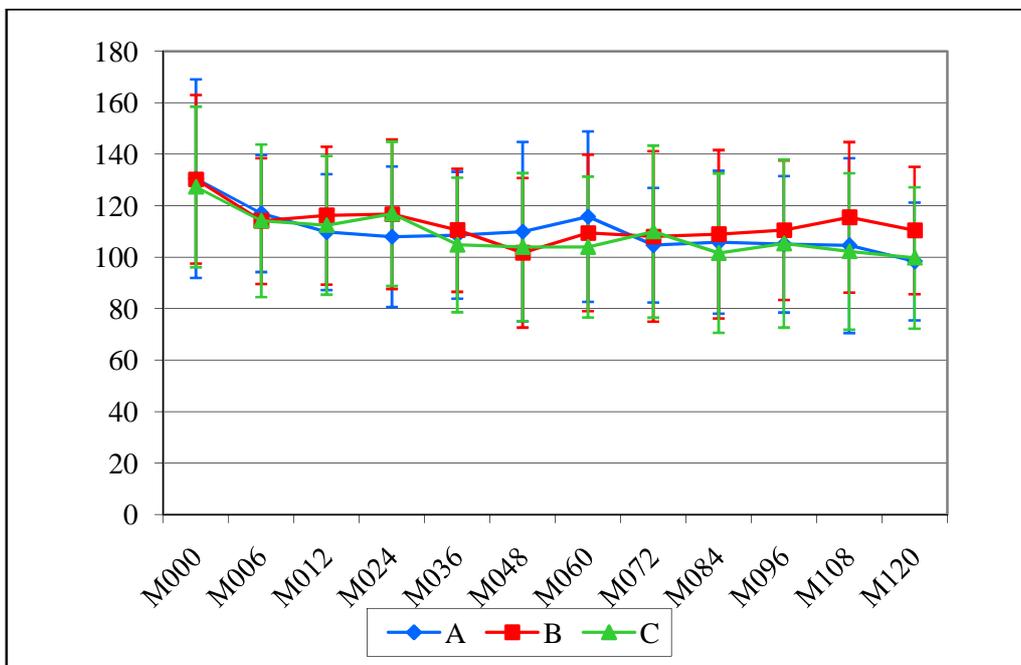


Figure 18 : Taux résiduels de CsA (ng/ml) selon les groupes de traitement (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

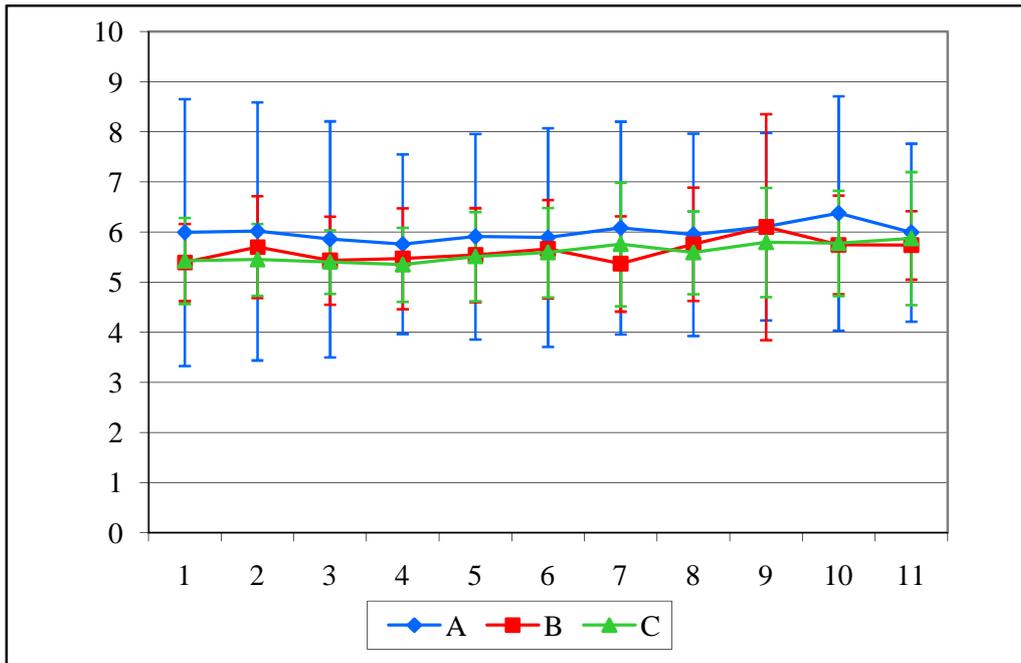


Figure 19 : Glycémies à jeun (mmol/l) selon les groupes de traitement (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

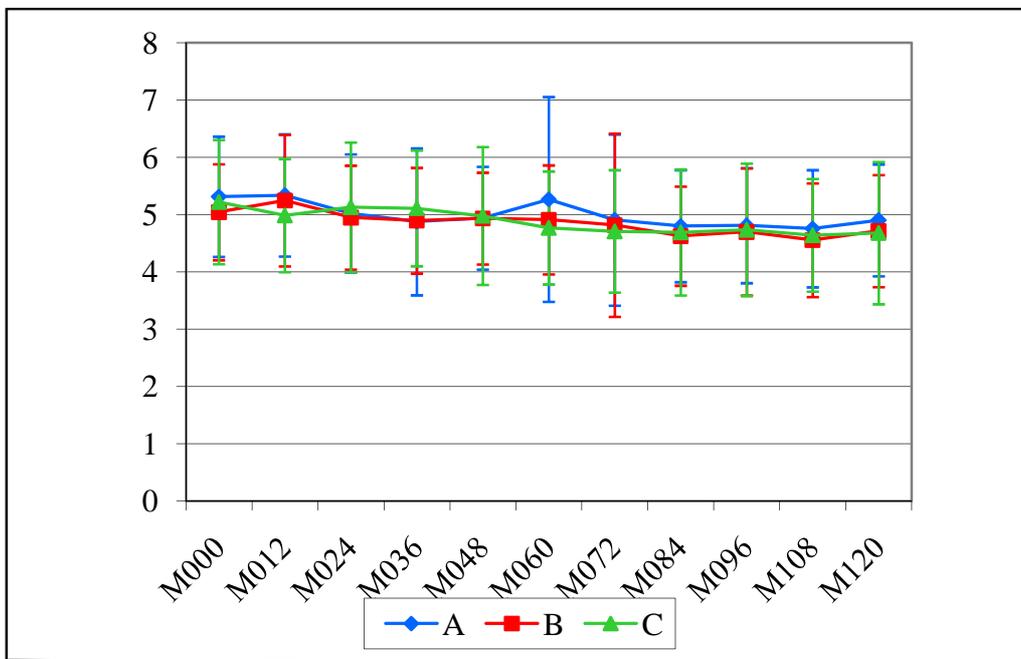


Figure 20 : Cholestérol total à jeun (mmol/l) selon les groupes de traitement (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

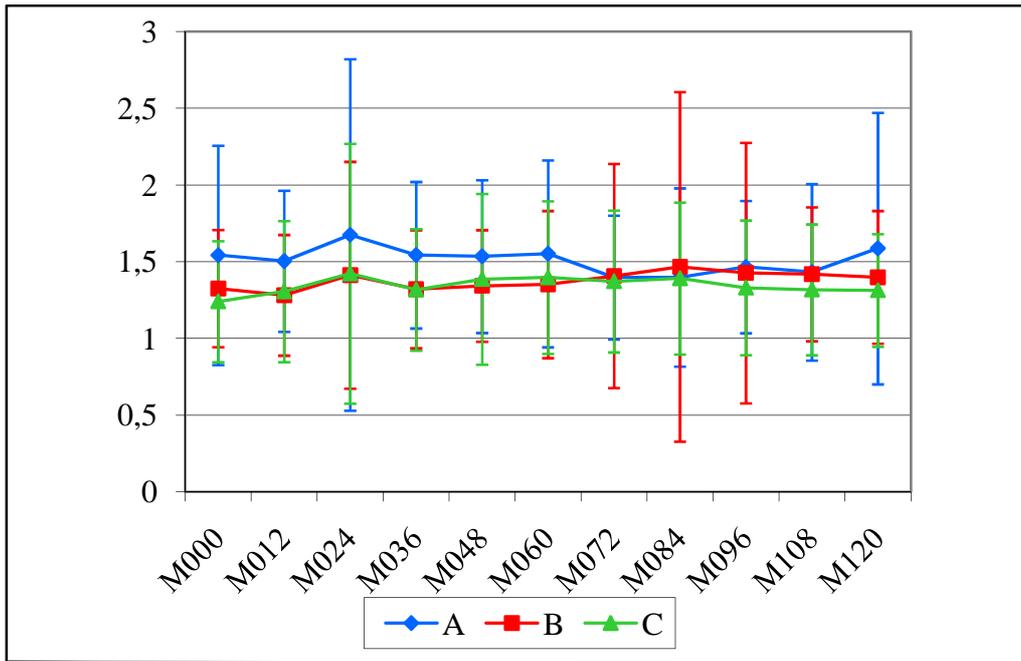


Figure 21 : HDL-Cholestérol à jeun (mmol/l) selon les groupes de traitement (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

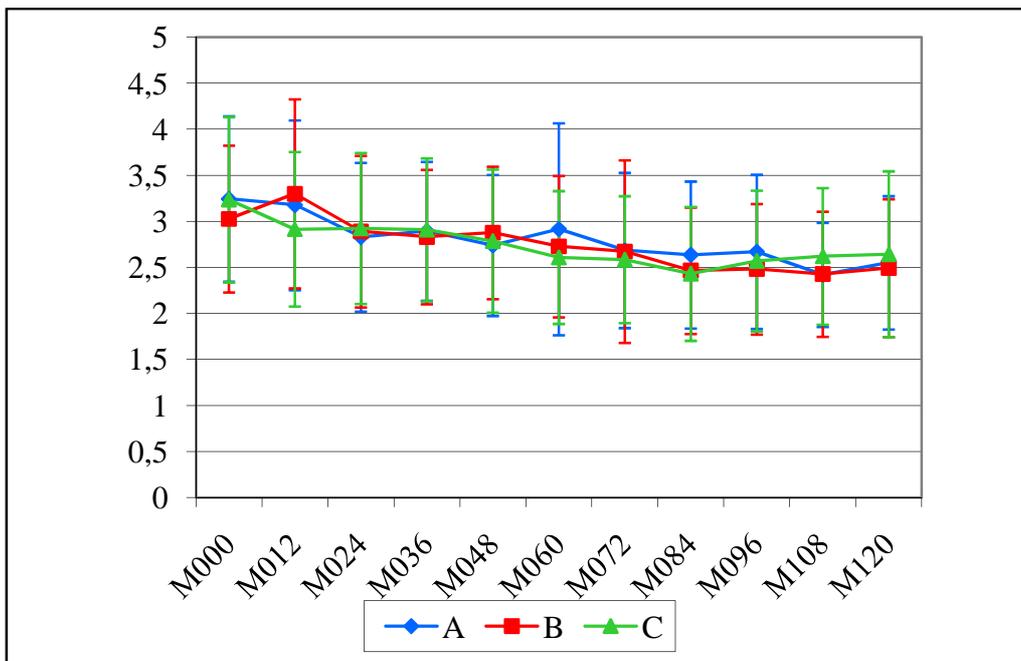


Figure 22 : LDL-Cholestérol à jeun (mmol/l) selon les groupes de traitement (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie Cs)

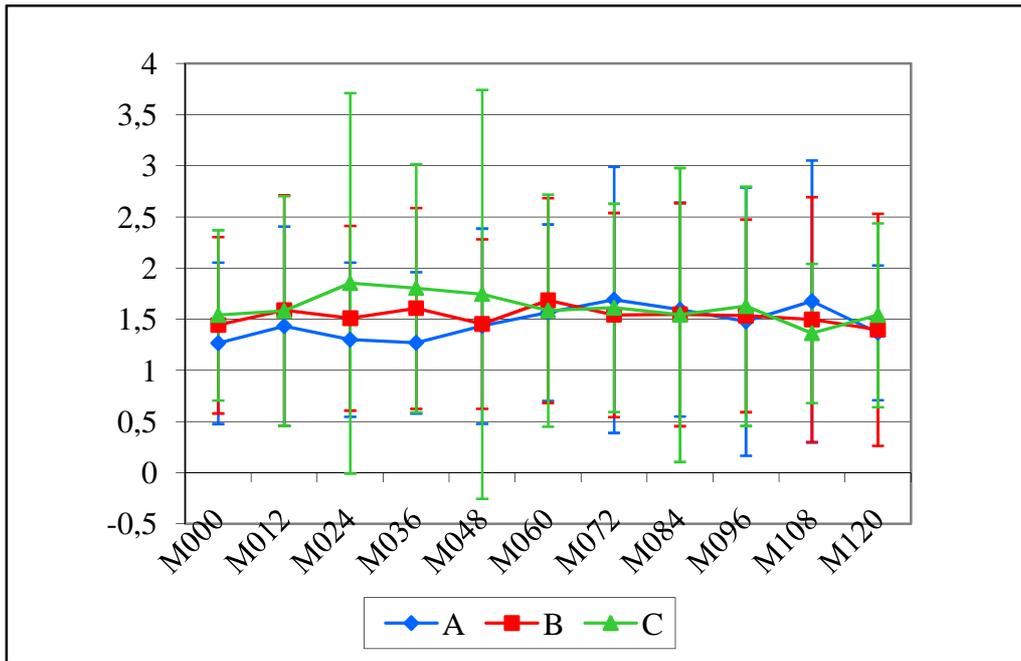


Figure 23 : Triglycérides à jeun (mmol/l) selon les groupes de traitement (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

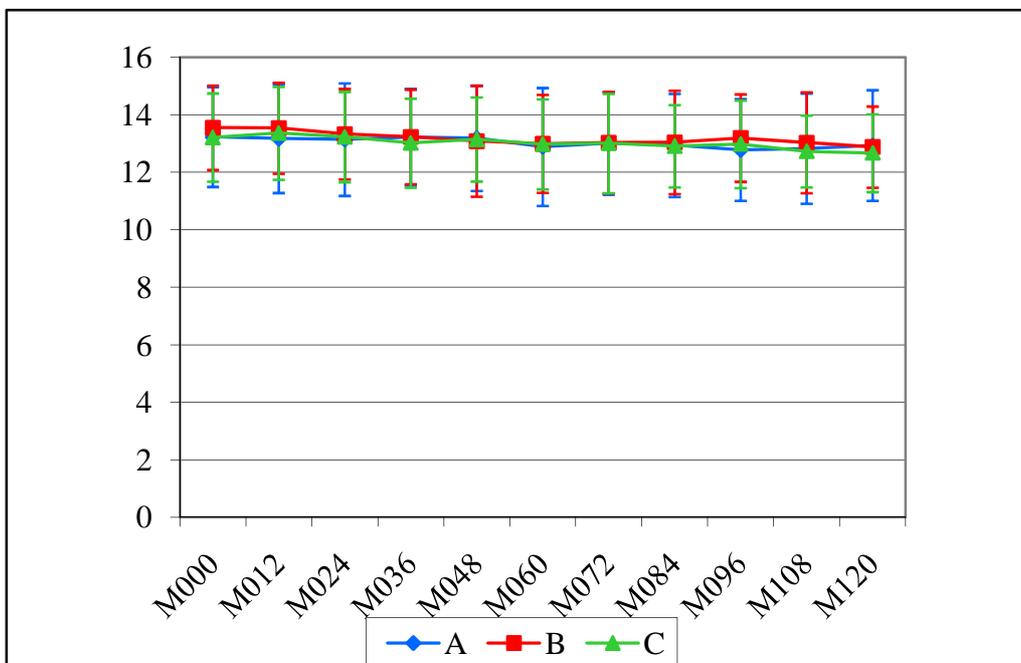


Figure 24 : Hémoglobine (g/dl) selon les groupes de traitement (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

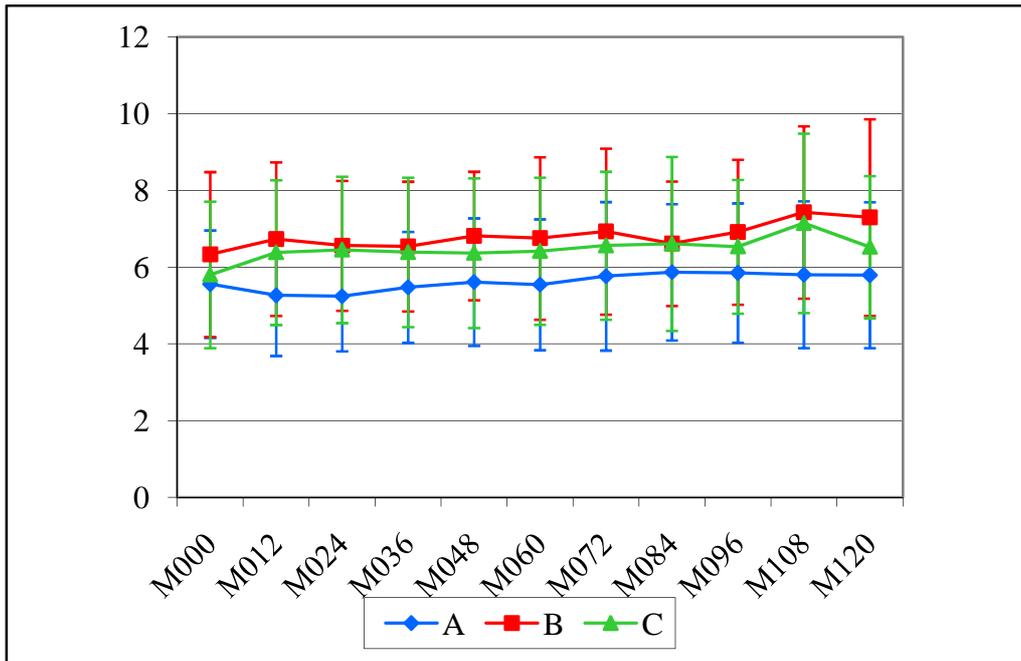


Figure 25 :Leucocytes (giga/l) selon les groupes de traitement (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

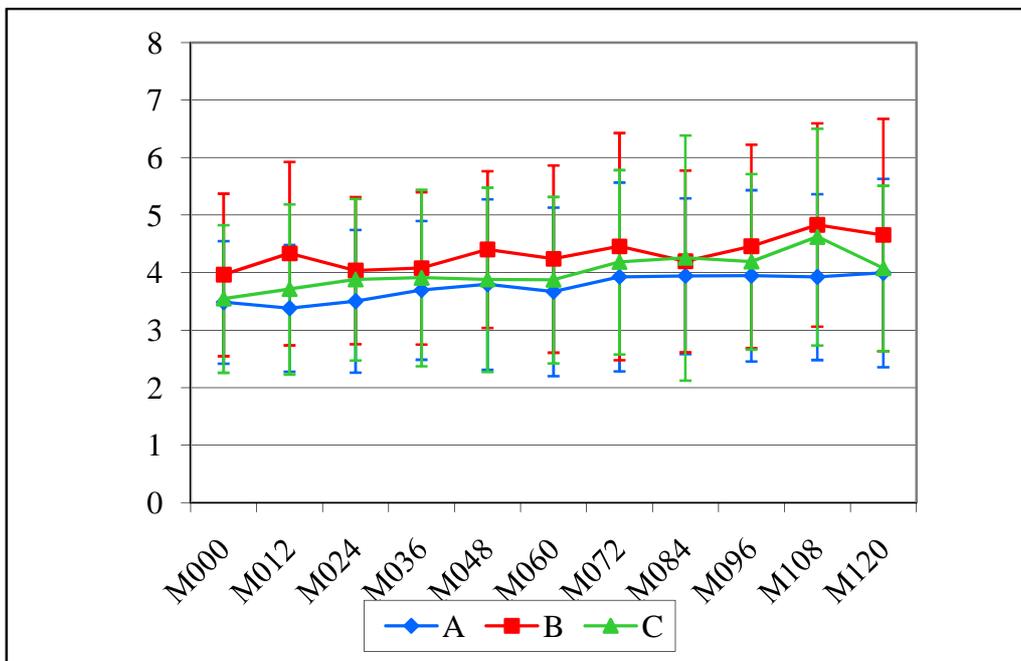


Figure 26 :Polynucléaires neutrophiles (giga/l) selon les groupes de traitement (A : CsA-Aza, B : CsA-MMF et C : monothérapie CsA)

Références

1. Maiorca R, Cristinelli L, Brunori G, et al. Prospective controlled trial of steroid withdrawal after six months in renal transplant patients treated with cyclosporine. *Transplant Proc* 1988; 20 (suppl 3): 121-125.
2. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, et al. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57: 307-313.
3. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, et al. Exponentially increased risk of infectious death in older renal transplant recipients. *Kidney Int* 2001, 59: 1539-1543.
4. Morath C, Mueller M, Goldschmidt H, et al. Malignancy in renal transplantation. *J Am SocNephrol* 2004; 15: 1582-1588.
5. Kasiske BL, Chakkerla HA, Louis TA, et al. A meta-analysis of immunosuppression withdrawal trials in renal transplantation. *J Am SocNephrol* 2000; 11: 1910-1917.
6. Domhan S, Muschal S, Schwager C, et al. Molecular mechanisms of the antiangiogenic and antitumor effects of mycophenolic acid. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 1656-1668.
7. Morath C, Schwenger V, Beimler J, et al. Antifibrotic actions of mycophenolic acid. *Clin Transplant* 2006; 20 (Suppl 17): 25-29.
8. Augustine JJ, Hricik DE. Minimization of immunosuppression in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 535-541.
9. Hricik DE. La corticothérapie en transplantation rénale : l'interrompre ou non? *Actualités Néphrologiques* 2002, Flammarion, pp 297-307.
10. Veenstra DL, Best JH, Hornberger J, et al. Incidence and long-term cost of steroid-related side effects after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 829-839.

11. Rike AH, Mogilishetty G, Alloway RR, et al. Cardiovascular risk, cardiovascular events, and metabolic syndrome in renal transplantation: comparison of early steroid withdrawal and chronic steroids. *Clin Transplant* 2008; 22: 229-235.
12. Rizzari MD, Suszynski TM, Gillingham KJ, et al. Ten-year outcome after rapid discontinuation of prednisone in adult primary kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 494-503.
13. Luan FL, Steffick DE, Ojo AO. New-onset diabetes mellitus in kidney transplant recipients discharged on steroid-free immunosuppression. *Transplantation* 2011; 91: 334-341.
14. Pascual J, Quereda C, Zamora J, et al. Updated metaanalysis of steroid withdrawal in renal transplant patients on calcineurin inhibitor and mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 2005; 37: 3746-3748.
15. Van den Ham EC, Kooman JP, Christiaans MH, et al. Weight changes after renal transplantation: a comparison between patients on 5-mg maintenance steroid therapy and those on steroid-free immunosuppressive therapy. *Transplant Int* 2003; 16: 300-306.
16. Vanrenterghem YF, Claes K, Montagnino G, et al. Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* 2008; 85: 209-216.
17. Pelletier RP, Akin B, Ferguson RM. Prospective, randomized trial of steroid withdrawal in kidney recipients treated with mycophenolate mofetil and cyclosporine. *Clin Transplant* 2006; 20: 10-18.
18. Julian BA, Quarles LD, Niemann KM. Musculoskeletal complications after renal transplantation: pathogenesis and treatment. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 99-120.
19. Matsunami C, Hilton AF, Dyer JA, et al. Ocular complications in renal transplant patients. *Aust N Z J Ophthalmol* 1994; 22: 53-57.

20. Matas AJ. Minimization of steroids in kidney transplantation. *Transplant Int* 2009; 22: 38-48.
21. Opelz G, Döhler B, Laux G. Collaborative Transplant Study. Long-term prospective study of steroid withdrawal in kidney and heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5: 720-728.
22. Montagnino G, Tarantino A, Segoloni GP, et al. Long-term results of a randomized study comparing three immunosuppressive schedules with cyclosporine in cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2163-2169.
23. Eugui EM, Almquist SJ, Muller CD, et al. Lymphocyte-selective cytostatic and immunosuppressive effects of mycophenolic acid in vitro: role of deoxyguanosine nucleotide depletion. *Scand J Immunol* 1991; 33: 161-173.
24. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000, 47: 85-118.
25. Mathew TH. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. Tricontinental mycophenolate mofetil renal transplantation study group. *Transplantation* 1998; 65: 1450-1454.
26. Remuzzi G, Cravedi P, Costantini M, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1973-1985.
27. Knight SR, Russell NK, Barcena L, et al. Mycophenolate mofetil decreases acute rejection and may improve graft survival in renal transplant recipients when compared with azathioprine: a systematic review. *Transplantation* 2009; 87: 785-794.

28. Casey MJ, Meier-Kriesche HU. Calcineurin inhibitors in kidney transplantation: friend or foe? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011; 20: 610-615.
29. Macian F. NFAT proteins: key regulators of T-cell development and function. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 472-484.
30. Flanagan WM, Corthésy B, Bram RJ, et al. Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature* 1991; 352: 803-807.
31. Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature* 1992; 357: 695-697.
32. O'Keefe SJ, Tamura J, Kincaid RL, et al. FK-506- and CsA-sensitive activation of the interleukin-2 promoter by calcineurin. *Nature* 1992; 357: 692-694.
33. Heinze G, Oberbauer R, Kainz A, et al. Calcineurin inhibitor-based immunosuppressive therapy, donor age, and long-term outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 1821-1829.
34. Hoorn EJ, Walsh SB, McCormick JA, et al. Pathogenesis of calcineurin inhibitor-induced hypertension. *J Nephrol* 2012; 25: 269-275.
35. Satterthwaite R, Aswad S, Sunga V, et al. Incidence of new-onset hypercholesterolemia in renal transplant patients treated with FK506 or cyclosporine. *Transplantation* 1998; 65: 446-449.
36. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 481-508.

37. Snanoudj R, Royal V, Elie C, et al. Specificity of histological markers of long-term CNI nephrotoxicity in kidney-transplant recipients under low-dose cyclosporine therapy. *Am J Transplant* 2011; 11: 2635-2646.
38. Wilczek H, Bohman SO, Klintmalm G, et al. Five-year serial renal graft biopsy study in cyclosporine-treated patients. *Transplant Proc* 1988; 20 (suppl 3): 812-815.
39. Thiel G, Bock A, Spöndlin M, et al. Long-term benefits and risks of cyclosporine A (sandimmun): an analysis at 10 years. *Transplant Proc* 1994; 26: 2493-2498.
40. Tarantino A, Aroldi A, Stucchi L, et al. A randomized prospective trial comparing cyclosporine monotherapy with triple-drug therapy in renal transplantation. *Transplantation* 1991; 52: 53-57.
41. MacDonald AS, Daloz P, Dandavino R, et al. A randomized study of cyclosporine with and without prednisone in renal allograft recipients. Canadian Transplant Group. *Transplant Proc* 1987; 19: 1865-1866.
42. Merion RM, White DJ, Thiru S, et al. Cyclosporine : five years' experience in cadaveric renal transplantation. *N Engl J Med* 1984; 310: 148-154.
43. Sinclair NR. Low-dose steroid therapy in cyclosporine-treated renal transplant recipients with well-functioning grafts. The Canadian Multicentre Transplant Study Group. *Can Med Assoc J* 1992; 147: 645-657.
44. Sandrini S, Maiorca R, Scolari F, et al. A prospective randomized trial on azathioprine addition to cyclosporine versus cyclosporine monotherapy at steroid withdrawal, 6 months after renal transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1861-1867.
45. Opelz G. Effect of the maintenance immunosuppressive drug regimen on kidney transplant outcome. *Transplantation* 1994; 58: 443-446.

46. Hollander AA, Hene RJ, Hermans J, et al. Late prednisone withdrawal in cyclosporine-treated kidney transplant patients: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 294-301.
47. Johnson RW, Mallick NP, Bakran A, et al. Cadaver renal transplantation without maintenance steroids. *Transplant Proc* 1989; 21: 1581-1582.
48. Hricik DE, O'Toole MA, Schulak JA, et al. Steroid-free immunosuppression in cyclosporine-treated renal transplant recipients: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1300-1305.
49. Touchard G, Hauet T, Cogny Van Weydevelt F, et al. Maintenance cyclosporin monotherapy after renal transplantation-clinical predictors of long-term outcome. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1956-1960.
50. Hurault de Ligny B, Toupance O, Lavaud S, et al. Factors predicting the long-term success of maintenance cyclosporine monotherapy after kidney transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1327-1332.
51. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
52. Gaber LW, Moore LW, Gaber AO, et al. A multicenter report on the utilization of Banff grading in acute renal rejection. The 1995 efficacy endpoints conference. *Transplant Proc* 1997; 29: 184-185.
53. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, et al. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet* 2004; 364: 1814-1827.
54. Touchard G, Bridoux F, Etienne I, et al. Efficacy and safety of maintenance Neoral monotherapy compared to bitherapy Neoral+MMF or Neoral+AZA in renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 462 (abstract 1198).

55. Touchard G, Thierry A, Abou-Ayache R, et al. Efficacy and safety of maintenance Neoralmonotherapy compared to bitherapyNeoral+MMF or AZA in renal transplantation: long term results. *Am J Transplant* 2008; 8: 588 (abstract 1547).
56. Kiberd BA, Rose C, Gill JS. Cancer mortality in kidney transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9: 1868-1875.
57. Caillard S, Lamy FX, Quelen C, et al. Epidemiology of posttransplantlymphoproliferative disorders in adult kidney and kidney pancreas recipients: report of the French registry and analysis of subgroups of lymphomas. *Am J Transplant* 2012, 12: 682-693.
58. Einollahi B, Rostami Z, Nourbala MH, et al. Incidence of malignancy after living kidney transplantation: a multicenter study from Iran. *J Cancer* 2012; 3: 246-256.
59. Dunn TB, Noreen H, Gillingham K, et al. Revisiting traditional risk factors for rejection and graft loss after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11: 2132-2143.
60. Cooper JE, Gralla J, Cagle L, et al. Inferior kidney allograft outcomes in patients with de novo donor-specific antibodies are due to acute rejection episodes. *Transplantation* 2011; 91: 1103-1109.
61. Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, et al. Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by luminexpostransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation* 2009; 87: 1505-1513.
62. Tait BD, Hudson F, Cantwell L, et al. Review article: Luminex technology for HLA antibody detection in organ transplantation. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14: 247-254.
63. Thierry A, Pourreau F, Jollet I, et al. Minimization of immunosuppression: long-term impact on HLA allo-immunisation and graft outcome. *Am J Transplant* 2012; 12: 302 (abstract 940).

64. Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P, et al. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2012; 12: 1192-1198.
65. Arnol M, De Mattos AM, Chung JS, et al. Late steroid withdrawal and cardiovascular events in kidney transplant recipients. *Transplantation* 2008; 86: 1844-1848.
66. Montagnino G, Tarantino A, Maccario M, et al. Long-term results with cyclosporine monotherapy in renal transplant patients: a multivariate analysis of risk factors. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1135-1143.
67. Etienne I, Toupance O, Bénichou J, et al. A 50% reduction in cyclosporine exposure in stable renal transplant recipients: renal function benefits. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3096-3106.
68. Jacobson PA, Schladt D, Israni A, et al. Genetic and clinical determinants of early, acute calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity: results from a kidney transplant consortium. *Transplantation* 2012; 93: 624-631.
69. Lebranchu Y, Thierry A, Toupance O, et al. Efficacy on renal function of early conversion from cyclosporine to sirolimus 3 months after renal transplantation: concept study. *Am J Transplant* 2009; 9: 1115-1123.
70. Thierry A, Thervet E, Vuiblet V, et al. Long-term impact of subclinical inflammation diagnosed by protocol biopsy one year after renal transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11: 2153-2161.
71. Hazzan M, Labalette M, Copin MC, et al. Predictive factors of acute rejection after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients who receive mycophenolate mofetil: results from a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2509-2516.

72. Abramowicz D, Del Carmen Rial M, Vitko S, et al. Cyclosporine withdrawal from a mycophenolate mofetil-containing immunosuppressive regimen: results of five-year, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2234-2240.
73. Almond PS, Gillingham KJ, Sibley R, et al. Renal transplant function after ten years of cyclosporine. *Transplantation* 1992; 53: 316-323.
74. Frimat L, Cassuto-Viguiet E, Provôt F, et al. Long-term impact of cyclosporin reduction with MMF treatment in chronic allograft dysfunction: REFERENCE study 3-year follow up. *J Transplant* 2010; 2010. Pii: 402750. Epub 2010 Jul 28.
75. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007; 357: 2562-2575.
76. Ekberg H, Bernasconi C, Tedesco-Silva H, et al. Calcineurin inhibitor minimization in the Symphony study: observational results 3 years after transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9: 1876-1885.
77. Kandaswamy R, Humar A, Casingal V, et al. Stable kidney function in the second decade after kidney transplantation while on cyclosporine-based immunosuppression. *Transplantation* 2007; 83: 722-726.
78. Matas AJ, Almond PS, Moss A, et al. Effect of cyclosporine on renal function in kidney transplant recipients: a 12-year follow-up. *Clin Transplant* 1995; 9: 450-453.
79. Burke JF, Pirsch JD, Ramos EL, et al. Long-term efficacy and safety of cyclosporine in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 1994; 331: 358-363.
80. Opelz G, Döhler B. Collaborative Transplant Study. Influence of immunosuppressive regimens on graft survival and secondary outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2009; 87: 795-802.

81. Johnson DW, Nicol DL, Purdie DM, et al. Is mycophenolate mofetil less safe than azathioprine in elderly renal transplant recipients? *Transplantation* 2002; 73: 1158-1163.

82. Clayton PA, McDonald SP, Chapman JR, et al. Mycophenolate versus azathioprine for kidney transplantation: a 15-year follow-up of a randomized trial. *Transplantation* 2012; 94: 152-158.

RESUME

En transplantation rénale, la minimisation de l'immunosuppression a pour objectif de limiter les effets secondaires au long cours sans diminuer la survie des greffons. La monothérapie Ciclosporine A (CsA) est une stratégie dont le résultat à long terme n'est pas connu.

Une étude multicentrique prospective randomisée a été menée sur 207 transplantés rénaux à faible risque immunologique afin de comparer une bithérapie CsA-azathioprine 1-2mg/kg/jour (groupe A) ou CsA-mycophénolate mofétil 500mg*2 (groupe B) à une monothérapie CsA (groupe C). L'objectif principal était l'incidence et le délai de survenue de la dégradation de la fonction du greffon.

Le temps de suivi moyen était de 118 ± 23 mois. L'incidence globale des dysfonctions de greffon et des rejets aigus cellulaires étaient de 51.5% et 15% respectivement, sans différence entre monothérapie et bithérapie. La survie des patients et des greffons étaient de 100%, 94.6%, 96% et 94.6%, 85%, 91.9% dans les groupes A, B et C respectivement, sans différence significative entre mono ou bithérapie. Au recul moyen, 118 patients (57.8%) étaient maintenus dans leur bras initial, sans différence entre les groupes. Au plus grand recul, les niveaux moyens de créatininémies et de clairance(Cockcroft) étaient similaires. En revanche, la clairance moyenne était statistiquement meilleure dans le groupe A par rapport au C ($p = 0.039$) et plus stable avec une perte moyenne annuelle nulle contre 1.1 et 1.5 ml/min/an dans les groupes B et C respectivement. Dix-sept patients (8.3%) avaient présenté au moins un cancer solide. Les posologies moyennes de CsA étaient équivalentes dans les 3 groupes.

Aucune différence significative n'est mise en évidence entre mono et bithérapie à 10 ans sur la fonction de greffon, la survie des patients et des greffons et les complications néoplasiques. Dans une population sélectionnée, à faible risque immunologique, la monothérapie est une stratégie intéressante, dont les résultats à long terme ne diffèrent pas d'une bithérapie minimisée.

Mots-clés : transplantation rénale, minimisation, ciclosporine A