



**1<sup>ère</sup> année du Master  
Sciences, Technologies, Santé  
Mention Santé publique**

**Promotion 2009-2010**

**« IDENTIFICATION DES FACTEURS DE RISQUE  
D'UN CHANGEMENT DE TRAITEMENT  
IMMUNOSUPPRESSEUR DANS LA PREMIERE ANNEE  
DE GREFFE CHEZ LES TRANSPLANTES DU REIN  
ET/OU DU PANCREAS DE LA COHORTE DIVAT »**

**Du 19 Avril 2010 au 16 Juillet 2010  
ITERT – INSERM U643  
CHU Jean Monnet  
30 Boulevard Jean Monnet  
44093 NANTES Cedex 1**

**Soutenu le 28 Juin 2010  
Par Marine LORENT  
Née le 08/04/1988**

*Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont rendu ce stage possible, et plus particulièrement : Monsieur Yohann Foucher, biostatisticien, et le professeur Magali Giral, chargées de recherche à l'INSERM de Nantes, pour m'avoir proposé ce sujet de stage et m'avoir accompagnée tout au long de son déroulement.*

*Je suis également reconnaissante de l'aide apportée par Madame Katy Launay en matière d'extraction des données.*

*Juin 2010, Nantes*

# Sommaire

1. Introduction .....	4
2. Contexte.....	6
2.1. CHU de Nantes.....	6
2.1.1. <i>Présentation générale</i> .....	6
2.1.2. <i>Organisation</i> .....	6
2.1.3. <i>Fonction</i> .....	6
2.2. L'ITERT et l'unité INSERM U643.....	7
2.3. Description du sujet.....	8
2.3.1. <i>La transplantation rénale</i> .....	8
2.3.2. <i>Le traitement antirejet de référence : CellCept</i> .....	9
2.4. Organisation et description des données .....	9
2.4.1. <i>Données Informatiques VALIDÉES en Transplantation (DIVAT)</i> .....	9
2.4.2. <i>Informations recueillies à la greffe</i> .....	10
2.4.3. <i>Informations recueillies lors des visites post greffe</i> .....	13
3. Méthodes .....	14
3.1. Population étudiée .....	14
3.2. Plan d'analyse statistique .....	14
3.2.1. <i>Analyses descriptives</i> .....	14
3.2.2. <i>Analyses des facteurs de risque d'un switch</i> .....	15
4. Caractéristiques des patients sous CellCept à la greffe .....	17
4.1. Variables quantitatives .....	17
4.2. Variables qualitatives .....	18
5. Caractéristiques de l'échantillon lors du suivi.....	22
5.1. Description des données biologiques .....	22
5.1.1. <i>La protéinurie mesurée</i> .....	22
5.1.2. <i>La créatinine mesurée</i> .....	23
5.1.3. <i>La dose de CellCept prescrite</i> .....	24
5.1.4. <i>Evolution des patients initialement sous CellCept</i> .....	25
5.2. Complications des patients .....	28
5.3. Infections des patients .....	30
6. Facteurs pré-greffe liés au switch dans la première année de greffe .....	33
6.1. Répartition des patients selon le switch dans la première année .....	33
6.2. Mesures d'association entre le switch et les différents facteurs .....	37
7. Discussion .....	40
8. Conclusion.....	41
9. Bibliographie .....	43
Table des tableaux .....	45
Table des figures .....	46
Annexe .....	47

# 1. Introduction

J'ai effectué mon stage au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes au sein de l'Institut de Transplantation et de Recherche en Transplantation (ITERT), et plus particulièrement dans l'unité INSERM U643. Lors de ce stage, j'ai été amenée à travailler dans le domaine de la transplantation rénale.

Le rein est le premier organe ayant été transplanté avec succès chez l'homme. En France, il est réalisé environ 1 800 transplantations rénales par an, mais la liste d'attente dépasse maintenant 4 500 patients. Cette situation a placé la greffe du rein au centre d'une mission de Santé Publique [1]. Une transplantation rénale permet aux patients qui souffrent d'insuffisance rénale chronique terminale de ne plus être en dialyse. Cependant, les patients transplantés doivent tout de même suivre un traitement antirejet afin d'éviter le rejet du greffon.

La mission qui m'a été confiée s'inscrit dans le cadre d'une étude initiée à la demande du laboratoire pharmaceutique Roche. Dans un premier temps, l'objectif a été de décrire les patients greffés du rein et/ou du pancréas depuis 1996 dans cinq centres hospitaliers français (Nantes, Nancy, Necker, Montpellier et Toulouse) auxquels on a prescrit du CellCept. Ce dernier est l'un des traitements antirejets de référence prescrit aux patients greffés du rein, du foie ou du cœur. Il est administré en première intention à tous les patients [2]. J'ai décrit les patients concernés selon plusieurs indicateurs cliniques ou biologiques.

Dans un second temps, ma mission a été d'identifier les facteurs de risque d'un changement de traitement (ou « switch ») à un an de greffe. Un patient effectue un switch lorsqu'il arrête le CellCept pour de l'Imurel ou pour du Myfortic (autres traitements antirejet). En effet, dans certains cas, les médecins sont amenés à changer le traitement immunosuppresseur d'un patient. Un tel changement peut intervenir dans la première année de greffe suite à des effets secondaires du CellCept [3].

Dans cette étude, il s'agit d'identifier les facteurs de risque pré-greffe d'un changement de traitement. L'identification de ces facteurs de risque pourrait permettre de définir un profil de patients plus à risque d'être confronté à un changement de traitement antirejet dans la première année de greffe. La connaissance de ces facteurs pourrait permettre de prévenir le switch. Les patients concernés pourraient, par exemple, être suivis plus régulièrement à la

suite de leur greffe afin de surveiller leur état et leur dose de traitement serait adaptée pour en diminuer les effets secondaires. Une autre solution serait de ne pas prescrire de CellCept à ces patients mais directement un autre traitement antirejet.

Mon travail s'est principalement appuyé sur l'analyse d'une cohorte appelée DIVAT (Données Informatiques VALidées en Transplantation). Il s'agit d'une banque de données qui permet de recueillir, en temps réel, des données médicales, biologiques, thérapeutiques et de suivi des patients greffés de reins et/ou de pancréas dans les 5 centres hospitaliers cités précédemment.

Dans une première partie, ce rapport présente le contexte de l'étude, à savoir la structure d'accueil, le sujet du stage et les données. Dans une seconde partie, les méthodes élaborées pour répondre aux objectifs sont expliquées. La troisième partie correspond aux résultats des diverses analyses. Enfin, les résultats obtenus sont discutés.

## 2. Contexte

### 2.1. CHU de Nantes

#### 2.1.1. Présentation générale

Le Centre Hospitalier Universitaire de Nantes est le premier employeur de la région des Pays de la Loire. Il emploie actuellement plus de 10 000 personnes (personnel soignant et non soignant) contre environ 8 000 en 1998.

Le CHU de Nantes est un ensemble hospitalier qui dispose d'une capacité d'accueil de plus de 3 000 lits et places répartis sur 4 sites principaux et 4 sites périphériques (Etablissements périphériques de longs séjours).

#### 2.1.2. Organisation

L'organisation du CHU de Nantes est structurée en grands pôles :

- Le pôle « direction générale » : il assure la cohérence du management et de la stratégie de l'établissement.
- Le pôle « offre de soins » : il regroupe 6 directeurs qui se consacrent à la gestion de proximité. Chacun de ces directeurs a ainsi en charge l'une des plates-formes de proximité existantes.
- Les pôles « fonctionnels » : ils regroupent les expertises techniques (biomédicales, génie civil, sécurité, ressources humaines, etc). Il y a actuellement 3 pôles fonctionnels : le pôle Activité-développement, le pôle Personnel et relations sociales et le pôle Technique et logistique.

#### 2.1.3. Fonction

Le CHU participe à la réalisation d'une triple mission : le soin, l'enseignement et la recherche.

- Il propose une offre de soins médicaux et chirurgicaux courants et hautement spécialisés, l'accueil des malades en urgence 24 heures sur 24. Il a une vocation régionale, voire inter-régionale pour les soins hautement spécialisés.
- Le CHU est partenaire de la faculté de Médecine, il propose un enseignement universitaire et post-universitaire ainsi que des formations hospitalières et non hospitalières.

- Depuis 1990, le CHU a encouragé le développement de la recherche en favorisant l'implantation, sur son site, de différentes équipes INSERM. L'hôpital est donc fortement investi dans le développement de la recherche en santé.

Le CHU de Nantes est donc présent dans tous les domaines : soins, enseignement et recherche. Il enregistre de très bons résultats, en matière de recherche clinique notamment.

## **2.2. L'ITERT et l'unité INSERM U643**

L'ITERT est situé sur le site de l'Hôtel-Dieu du CHU de Nantes. Il a été créé en 1991 et il offre la possibilité d'expérimenter de nouvelles formes d'organisation médicale en alliant une activité clinique et biologique. Le but de sa création était de promouvoir une dynamique susceptible de porter l'activité de la transplantation d'organes à un niveau d'excellence européen. L'ITERT est aujourd'hui constitué d'une plate-forme technique d'expérimentation, de l'antenne de l'Etablissement Français des Greffes, du service de Néphrologie et d'Immunologie Clinique, de l'INSERM UMR 643 et du laboratoire de chirurgie expérimentale pré-clinique.

Depuis sa création, l'ITERT accueille le premier centre français de greffes de rein qui est, depuis quelques années, parmi les deux premiers centres européens.

L'unité 643 a été créée au 1er janvier 2004. A ce jour, l'unité a un effectif de 104 personnes réparties en neuf groupes (cf. annexe 1 - Organigramme).

La thématique principale de l'unité porte sur l'Immunologie de la Transplantation.

- Quatre équipes travaillent sur les mécanismes d'induction et de maintien de la tolérance immune aux allogreffes (cas où le donneur et le receveur font partie de la même espèce biologique) chez l'animal et chez l'homme.
- Une équipe est axée sur les aspects fondamentaux de l'activation de la cellule endothéliale (cellule agissant comme un filtre moléculaire) et le rôle de l'activation de cette cellule dans le rejet chronique.
- Une équipe travaille sur l'obtention de neurones à partir de cellules souches et les modalités du rejet de neurones dans l'encéphale.
- Une équipe se consacre à l'étude du rejet des xéno-greffes (transplantation d'un greffon où le donneur est d'une espèce biologique différente de celle du receveur) dans un modèle porc/primate.

- Une équipe conduit des recherches fondamentales et appliquées sur les mécanismes de récurrence du syndrome néphrotique (maladie rénale qui se caractérise notamment par une protéinurie élevée) après transplantation.
- Enfin, une dernière équipe « transversale » coordonne l'activité de recherche clinique.

## **2.3. Description du sujet**

### *2.3.1. La transplantation rénale*

La greffe rénale constitue le traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale en raison du gain en survie et en qualité de vie par rapport à la dialyse. L'insuffisance rénale chronique est un problème majeur de santé publique. En effet, en France, en 2009, on estimait à 68 000 le nombre de personnes recevant un traitement de suppléance par dialyse ou greffe. De plus, le nombre de personnes ayant débuté un traitement de suppléance en 2008 était d'environ 9 300, soit un taux d'incidence standardisé de 147 personnes par million d'habitants et par an [1].

Un rein correctement transplanté assure une fonction dix fois supérieure à la dialyse [4]. Les patients transplantés ont une meilleure qualité de vie que les patients dialysés. Cependant, le processus d'obtention d'un rein adapté à la transplantation est complexe. De nombreux tests sont nécessaires pour établir la compatibilité entre le donneur et le receveur, en termes de groupe sanguin et de tissus. Même en cas de compatibilité parfaite entre le donneur et le receveur, la faisabilité de la transplantation n'est pas garantie à tout moment [5]. En effet, ni le donneur, ni le receveur ne doivent présenter d'infections ou d'autres problèmes médicaux susceptibles de compliquer l'état du receveur après la greffe.

Les patients transplantés doivent prendre des médicaments immunosuppresseurs afin d'éviter le rejet du greffon. Cependant, ces traitements possèdent des effets indésirables et augmentent le risque d'avoir certaines infections, notamment virales et certains types de cancer. Les patients transplantés doivent poursuivre l'immunosuppression à vie, ou du moins tant que la greffe continue de fonctionner [6]. Une greffe rénale n'est pas éternelle. Les jeunes patients peuvent avoir deux greffes ou plus au cours de leur vie. En cas d'échec d'une transplantation, les patients peuvent revenir en dialyse et de nouveau attendre une greffe.

### 2.3.2. Le traitement antirejet de référence : CellCept

En 1996, le laboratoire Roche a mis sur le marché un traitement immunosuppresseur prescrit aux patients greffés du rein, du cœur ou du foie : le CellCept.

Il s'agit d'un médicament dont le principe actif est le mycophénolate mofétil [7]. Il est utilisé en association avec de la ciclosporine et des corticoïdes (autres médicaments immunosuppresseurs) pour empêcher le corps de rejeter un greffon [8]. La mise en œuvre du traitement par CellCept ainsi que son suivi doivent être effectués par un médecin spécialiste des transplantations. Ce médicament réduit la vitesse de multiplication des lymphocytes, ce qui les rend moins efficaces pour reconnaître et attaquer l'organe transplanté et diminue ainsi le risque de rejet du transplant [9-10].

Cependant, le risque le plus grave lié au CellCept est le développement possible d'un cancer, en particulier un lymphome (cancer du système lymphatique) ou un cancer de la peau. Les effets indésirables les plus fréquents avec le CellCept utilisé en association à la ciclosporine et aux corticoïdes (observés chez plus d'un patient sur 10) sont les suivants: septicémie (infection du sang), infection des voies urinaires, herpès, zona, anémie, ...

## **2.4. Organisation et description des données**

### 2.4.1. Données Informatiques VALidées en Transplantation (DIVAT)

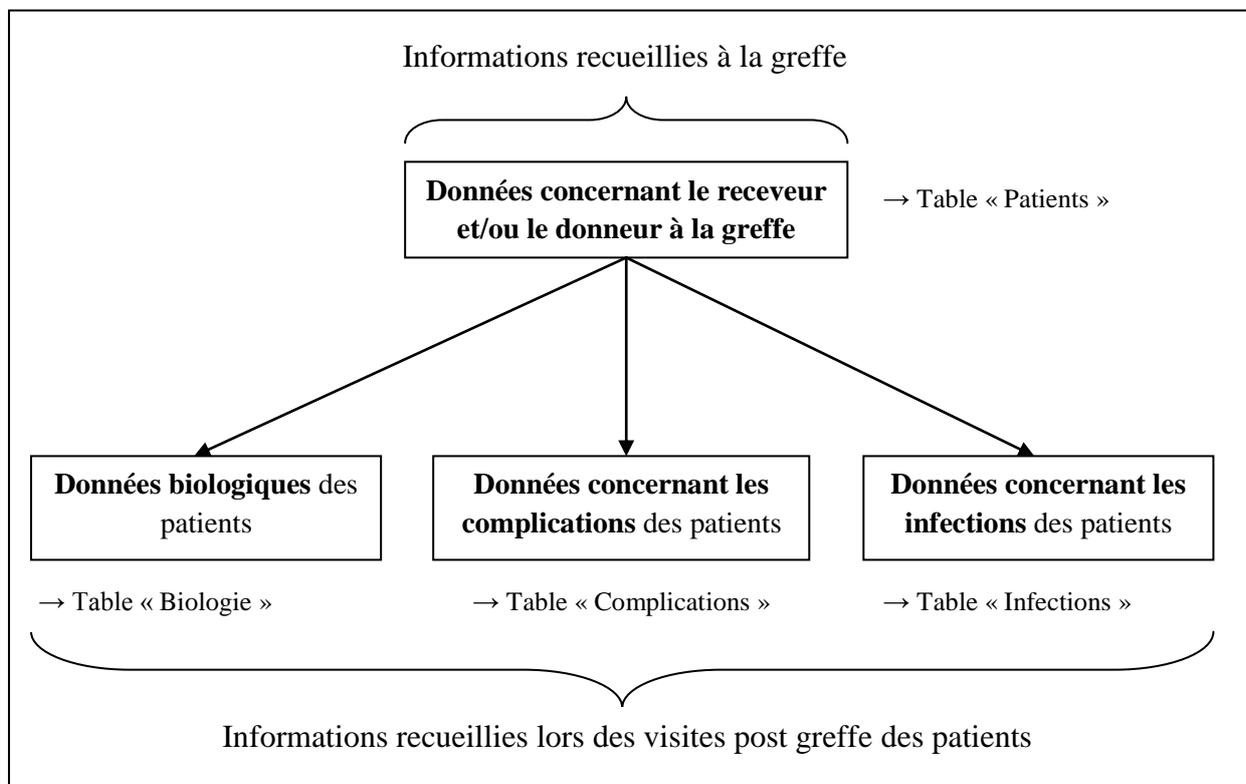
Il y a 10 ans, aucune base de données ne permettait de réaliser des études épidémiologiques précises et de qualité en transplantation en France. Pour répondre aux besoins de recherche en transplantation, la base de données DIVAT a été créée. Celle-ci permet le recueil, en temps réel, d'un grand nombre d'informations recueillies dans les dossiers médicaux des patients greffés de rein et de pancréas depuis 1990. Le réseau DIVAT est financièrement soutenu par le laboratoire Roche dans le cadre d'un partenariat.

La base a dans un premier temps été installée localement au CHU de Nantes. Puis très rapidement, un réseau français a été organisé avec les CHU de Paris Necker, Nancy, Montpellier et Toulouse. Ces cinq centres ont établi entre eux une collaboration afin de pouvoir dans le domaine de la transplantation d'organes :

- Recueillir et échanger des informations
- Mener des études en commun
- Utiliser les résultats pour des publications d'articles scientifiques
- Utiliser les résultats pour d'éventuels partenariats avec l'industrie pharmaceutique

Dans chaque centre, les données sont saisies par des assistants de recherche clinique qui informatisent selon un thesaurus unique plus de 250 items de données médicales, biologiques, thérapeutiques et de suivi des patients greffés de reins et/ou de pancréas. Ce fonctionnement en réseau permet de regrouper les données cliniques de plus de 8000 patients et ainsi d'initier des travaux de recherche sur le devenir des patients et des greffons. Une expertise statistique est apparue indispensable pour la réalisation de modèles statistiques complexes voire novateurs dans le domaine de la transplantation. C'est pourquoi une cellule statistique a été créée.

Les données dont je disposais ont été extraites de la base de données DIVAT (données gelées le 13 avril 2010). Elles se présentent sous la forme suivante :



**Figure 1 :** Organisation des données extraites de DIVAT

#### 2.4.2. *Informations recueillies à la greffe*

Ces données figurent dans la table « Données patients ». Dans cette table il y a des renseignements qui concernent la greffe, le receveur et/ou le donneur.

*Données concernant la greffe :*

- **Date de greffe** : de 1996 à 2010.
- **Temps d'ischémie froide** (en heures) : Durée entre le prélèvement de l'organe et la restauration de la circulation dans l'organe (alors greffé) chez le receveur. Un temps

ischémique élevé peut entraîner, à long terme, une hyperfiltration et des complications vasculaires [11].

- **Type de greffe** : Greffe d'un rein unique ou greffe de rein et pancréas.

*Données concernant le receveur :*

- **Sexe et Age** à la date de greffe.
- **IMC** : Indice de masse corporelle (poids/taille<sup>2</sup>).
- **Numéro de greffe** : Variable qui indique l'ordre de la greffe de rein du patient (1<sup>ère</sup>, 2<sup>nde</sup>, ...).
- **Centre hospitalier** d'où est issu le patient greffé. Il y a 5 modalités possibles : Nancy, Nantes, Necker, Montpellier et Toulouse.
- **Panel Reactive Anti-body (PRA)**: Anticorps réactifs contre les échantillons d'un panel. Mesure du degré d'immunisation du receveur (exposition à des molécules d'antigènes de leucocytes humains (HLA) étrangères et formation d'anticorps contre ces molécules) aux différentes molécules de HLA présentes dans la population générale. Plus le pourcentage de PRA est élevé, plus le degré d'immunisation est important, ce qui réduit la probabilité qu'un organe de donneur soit acceptable.
- **Cytomégalovirus (CMV)**: Il s'agit d'un virus qui est responsable d'infections passant le plus souvent inaperçues. Son caractère pathogène survient surtout chez des patients dont les défenses immunitaires sont affaiblies [12]. La sérologie CMV peut être positive ou négative.
- **Maladie récidivante** : Parmi les différentes maladies à l'origine de l'insuffisance rénale chronique terminale, certaines sont susceptibles de récidiver sur le greffon. Variable binaire (Oui/Non).
- Plusieurs variables binaires (Oui/Non) concernant les antécédents : **d'hypertension, de diabète, d'hépatite B ou C, vasculaires, cardiaques, néoplasiques (cancer), urologiques** (problèmes au niveau des reins ou des voies urinaires).
- Variables binaires (Oui/Non) concernant l'état du receveur au moment de la greffe par rapport à différentes infections : **HIV, BK virus** (infection sans grandes conséquences, à l'exception des personnes immunodéprimées), **virus EBV** (le virus Epstein-Barr cause plusieurs maladies dont la mononucléose, il fait partie des virus humains les plus communs et est retrouvé partout dans le monde), **Hépatite C**.
- **Traitement d'induction** : Celui-ci est administré au patient greffé durant les premiers jours de la greffe et ce type de traitement est utile pour des greffes présentant un risque accru de rejet [13]. Cette variable indique le type de traitement administré au receveur,

2 modalités sont possibles lorsqu'il y a eu induction : traitement déplétant (qui induit une diminution des lymphocytes), traitement non déplétant. Dans le cas contraire, la modalité « Pas de traitement » est renseignée.

- **Dialyse post-greffe.** La dialyse est un procédé thérapeutique temporaire ou définitif, permettant d'éliminer les toxines (urée, acide urique) et l'eau qui sont contenues en trop grande quantité dans le sang lorsque les reins ne sont plus en mesure d'assurer leur fonction. Elle peut être nécessaire en cas de retard de la reprise de fonction. Variable binaire (Oui/Non).
- **Episode de rejet aigu :** On appelle rejet de greffe l'ensemble des réactions locales et générales que l'organisme du receveur peut développer vis-à-vis d'un greffon. L'absence de traitement immunosuppresseur, cela peut entraîner la destruction complète du greffon. On parle de rejet aigu lorsque celui-ci ponctuel avec ensuite une récupération de la fonction rénale [14-15]. Variable binaire (Oui/Non).

*Données concernant le donneur :*

- **Sexe et Age** à la date de greffe.
- **Créatinine** ( $\mu\text{mol/l}$ ) juste avant la greffe. La concentration de la créatinine dans le sang dépend de la masse musculaire et de la capacité d'élimination du rein. Son évaluation permet d'apprécier un dysfonctionnement de la fonction rénale (filtration des reins). On parle alors d'insuffisance rénale.
- **Cause de décès :** Variable qui indique la cause exacte du décès du donneur (7 modalités au choix) ou, dans le cas où le donneur est vivant, la modalité « Non décédé » est renseignée.

*Données concernant le donneur et le receveur, se rattachant aux données concernant la greffe :*

- **Nombre d'incompatibilités HLA** entre le donneur et le receveur. La transplantation d'organe est basée sur la recherche du meilleur receveur compatible HLA. Plus le nombre d'incompatibilités HLA entre le donneur et le receveur est élevé, plus le risque de rejet est important.
- **Relation donneur-receveur :** Variable qui indique la relation qui existe entre le donneur et le receveur. La modalité « donneur vivant » est renseignée si le donneur et le receveur sont apparentés, en effet dans ce cas le donneur est vivant et fait un don de l'un de ses reins. Sinon, la modalité « donneur cadavérique » est indiquée. Il faut

savoir que la survie du greffon est meilleure avec un donneur vivant qu'avec un donneur cadavérique.

- **Cross-match** : Epreuve ultime de compatibilité réalisée systématiquement pour prévenir le phénomène de rejet de greffe. L'intérêt est de rechercher si le receveur possède des anticorps spécifiques dirigés contre le greffon. Cette variable binaire indique si le cross-match est positif ou négatif. En cas de cross-match positif, on considère qu'il y a incompatibilité entre le donneur et le receveur [16].

#### *2.4.3. Informations recueillies lors des visites post greffe*

Ces données figurent dans les 3 bases de données suivantes : « Données biologiques », « Complications », « Infections ».

##### *Données biologiques des patients :*

- **Date de greffe, date de visite, mesure de la créatinine.**
- **Protéinurie** (mg/24h): Excès anormal de protéines dans l'urine. L'existence d'une protéinurie à 1 an post greffe serait corrélée avec la perte des greffons mais aussi avec le décès [17].
- **Dose de CellCept, d'Imurel et de Myfortic** (mg). Il s'agit de trois traitements principaux prescrits pour la prévention des rejets aigus chez les patients ayant bénéficié d'une greffe rénale.

##### *Complications des patients :*

- **Date de greffe, date de complication, nom de la complication.**
- **Type de complication** : Nous retrouvons à travers cette variable 4 types de complication : dermatologiques, cancérologiques, cardiologiques et hématologiques.

##### *Infections des patients :*

- **Date de greffe, date d'infection, germe à l'origine de l'infection, organe infecté, traitement prescrit.**
- **Type d'infection** : Il s'agit d'une variable à 4 modalités : Bactérien, Mycose (affection provoquée par des champignons), Parasite (organisme vivant qui parasite l'organisme) et Virus.
- **Type de germe** : On appelle germe un micro-organisme qui provoque des maladies.

## 3. Méthodes

### 3.1. Population étudiée

De manière à obtenir une population homogène ayant un sens du point de vue clinique, nous avons appliqué les critères d'inclusion suivants :

- ✓ Age du patient supérieur ou égal à 18 ans.
- ✓ Patients greffés après le 1<sup>er</sup> janvier 1996, étant donné la date de mise sur le marché de CellCept.
- ✓ Individus ayant subi une greffe d'un rein unique ou une greffe de rein-pancréas.
- ✓ Patients provenant des centres hospitaliers suivants : Nantes, Necker, Toulouse, Montpellier ou Nancy.
- ✓ Patients ayant eu un traitement antirejet par CellCept dans les heures qui ont suivi la greffe.
- ✓ Patients ayant été suivis après leur greffe.

3508 patients répondent à l'ensemble de ces critères d'inclusion.

### 3.2. Plan d'analyse statistique

#### 3.2.1. *Analyses descriptives*

La première partie du travail a consisté à décrire l'échantillon constitué de l'ensemble des individus sous CellCept à la greffe. Concernant les variables quantitatives, les indicateurs suivants ont été relevés : minimum, médiane, maximum, moyenne et écart-type. Puis, pour les variables qualitatives, la répartition des sujets selon chacune d'entre elles a été étudiée.

Dans un second temps, la répartition des visites des patients selon la protéinurie a été décrite selon différentes périodes post greffe (de 0 à 3 mois, de 3 à 6 mois, de 6 à 12 mois, de 1 à 2 ans, de 2 à 3 ans, de 3 à 4 ans, de 4 à 5 ans). Une grande majorité de patients possède une protéinurie nulle, cette description a donc été réalisée par classe (0 ; 0-0,5 ; >0,5 g/24h) en accord avec les cliniciens. A l'inverse, pour la créatinine ou pour la dose de molécules prescrites, cette description a été basée sur les moyennes et les intervalles de confiance à 95% car leur distribution est continue. Pour ces analyses, l'individu statistique est la visite post greffe étant donné que la clef de la table « biologie » est la visite et non le patient. En effet, nous avons une mesure de protéinurie et de créatinine par visite post greffe d'un patient et non une mesure par patient.

Enfin, toujours en fonction du temps post greffe, nous avons décrit la proportion de patients toujours sous CellCept, la proportion de patients ayant switché (vers Imurel ou vers Myfortic) et enfin la proportion de patients décédés, retournés en dialyse, ayant arrêté le CellCept ou perdus de vue.

Enfin, la fréquence d'apparition de chaque type de complication chez les patients initialement sous CellCept a été étudiée (quelque soit la date de survenue de la complication). La fréquence d'apparition de chaque complication a également été relevée à 3 mois post greffe, entre 3 et 6 mois de greffe et entre 6 et 12 mois post greffe chez les patients toujours sous CellCept à ces périodes. Ce travail a aussi été réalisé pour les infections.

### *3.2.2. Analyses des facteurs de risque d'un switch*

Un switch à 1 an se définit comme un changement de traitement immunosuppresseur, soit de CellCept à Imurel, soit de CellCept à Myfortic dans l'année qui a suivi la greffe. La durée d'un an a été choisie en accord avec les cliniciens. Une importante proportion des switches ont lieu dans les premiers temps qui suivent la greffe. Puis, nous avons croisé la présence ou l'absence de switch avec l'ensemble des variables pouvant y être liées. Les variables continues sont décrites par leur moyenne et intervalle de confiance dans chacun des deux groupes d'intérêt. Quant aux variables catégorielles, elles sont décrites par les proportions associées en fonction des deux groupes d'intérêt.

Une régression logistique a été utilisée afin d'étudier l'association entre le switch et des facteurs de risque potentiels d'un switch. La régression logistique permet d'étudier la probabilité d'un switch (et donc d'une absence de switch) à partir d'une série de variables explicatives continues et/ou binaires. Par rapport aux techniques connues en régression, notamment la régression linéaire simple et multiple, la régression logistique se distingue essentiellement par le fait que la variable à expliquer est binaire.

L'intérêt majeur de cette méthode est d'étudier l'association entre chaque variable explicative et la variable à expliquer (rapport de cotes), en tenant compte de l'effet des autres variables (« mesure ajustée »).

Les variables « Cross match (lymphocytes B et T) », « PRA (lymphocytes B et T) et « BK virus receveur » n'ont pas été prises en compte étant donné le nombre important de données manquantes. Seules les variables explicatives présentant un intérêt clinique ont été prises en compte. L'analyse a donc porté initialement sur 24 variables.

Nous avons tout d'abord testé l'association entre chacune des 24 variables et le switch à l'aide d'un modèle univarié de régression logistique et du test de Wald. Les variables ayant un  $p$ -value  $< 0,25$  sont conservées pour l'analyse multivariée. Puis, nous avons progressivement retiré du modèle les variables non significatives ( $p$ -value  $> 0,05$ ). Enfin, l'apport spécifique de plusieurs termes d'interaction (cliniquement pertinentes) a été testé, toujours à l'aide d'un test de Wald. Les résultats de chacune des étapes de la régression logistique sont présentés dans la suite du rapport.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel R (version 2.11.0).

## 4. Caractéristiques des patients sous CellCept à la greffe

### 4.1. Variables quantitatives

Tableau 1 : Description de l'échantillon étudié en fonction des variables quantitatives (N=3508)

Variable	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Médiane	Maximum	Nombre de données manquantes
<b>Age du receveur (ans)</b>	48,15	13,45	18,00	49,00	84,00	0
<b>Age du donneur (ans)</b>	47,30	15,72	1,00	49,00	84,00	17
<b>Taille du receveur (cm)</b>	168,23	9,49	131,00	169,00	199,00	30
<b>Poids du receveur (kg)</b>	67,23	13,99	29,00	66,00	124,40	30
<b>Ischémie (heures)</b>	19,67	9,87	0,25	18,49	48,00	50
<b>Nombre d'incompatibilités HLA</b>	3,09	1,45	0,00	3,00	6,00	89
<b>Créatinine du donneur (µmol/l)</b>	94,35	56,63	8,00	80,00	1000,00	119
<b>PRA sur lymphocytes B (%)</b>	10,23	24,02	0,00	0,00	100,00	657
<b>PRA sur lymphocytes T (%)</b>	8,79	22,70	0,00	0,00	100,00	390
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,67	4,19	13,22	23,15	48,00	42

Dans le tableau 1, nous pouvons remarquer que les patients greffés initialement sous CellCept ont en moyenne 48 ans au moment de la greffe. L'âge moyen de 47 ans des donneurs est semblable.

Le nombre moyen d'incompatibilités entre le donneur et le receveur est en moyenne de 3. Concernant le temps d'ischémie froide, il varie entre un quart d'heure et 48 heures pour une moyenne d'environ 20 heures.

La créatinine du donneur au moment de la greffe est en moyenne de 94 µmol/l. Une créatinine est considérée comme normale lorsqu'elle est comprise entre 65 et 120 µmol/l chez un homme et entre 50 et 100 µmol/l chez une femme. Pour l'immunisation PRA, le pourcentage moyen sur les lymphocytes B est proche de celui sur les lymphocytes T, respectivement 22% et 24%. Ensuite l'IMC moyen du receveur est de 24kg/m<sup>2</sup>, soit en moyenne un IMC considéré comme normal (Normal : 18<IMC≤25).

## 4.2. Variables qualitatives

**Tableau 2 :** Description de l'échantillon étudié en fonction des variables qualitatives sociodémographiques (N=3508)

<b>Variable (données manquantes)</b>	<b>Effectifs</b>	<b>%</b>
<i>Sexe du receveur (0)</i>		
Homme	2219	63,26
Femme	1289	36,74
<i>Sexe du donneur (30)</i>		
Homme	2031	58,40
Femme	1447	41,60
<i>Age du receveur (0)</i>		
Moins de 55 ans	2247	64,05
55 ans et plus	1261	35,95
<i>Age du donneur (17)</i>		
Moins de 55 ans	2278	65,25
55 ans et plus	1213	34,75
<i>IMC du receveur (42)</i>		
Maigre	190	5,48
Normal, Surpoids	2987	86,18
Obèse	289	8,34
<i>Centre hospitalier (0)</i>		
Montpellier	350	9,98
Nancy	459	13,08
Nantes	1460	41,62
Necker	752	21,44
Toulouse	487	13,88

**Tableau 3 :** Description de l'échantillon étudié en fonction des variables qualitatives qui concernent le donneur (N=3508)

<b>Variable (données manquantes)</b>	<b>Effectifs</b>	<b>%</b>
<i>Cause de décès du donneur (140)</i>		
Cause vasculaire	1654	49,11
Autres	1714	50,89
<i>Créatinine du donneur (119)</i>		
Inférieur ou égal au seuil	2945	86,90
Supérieur au seuil	444	13,10
<i>Cytomégalo virus du donneur (24)</i>		
Oui	1697	48,71
Non	1787	51,29

**Tableau 4:** Description de l'échantillon étudié en fonction des variables qualitatives qui concernent le donneur (N=3508)

<b>Variable (données manquantes)</b>	<b>Effectifs</b>	<b>%</b>
<i>Cytomégalovirus du receveur (46)</i>		
Oui	1987	57,39
Non	1475	42,61
<i>Virus EBV receveur (131)</i>		
Oui	3240	95,94
Non	137	4,06
<i>Hépatite C receveur (41)</i>		
Oui	194	5,60
Non	3273	94,40
<i>BK virus receveur (2924)</i>		
Oui	15	2,57
Non	569	97,43
<i>VIH receveur (69)</i>		
Oui	24	0,70
Non	3415	99,30
<i>Maladie récidivante (9)</i>		
Oui	1095	31,29
Non	2404	68,71
<i>Antécédents de diabète du receveur (0)</i>		
Oui	548	15,62
Non	2960	84,38
<i>Antécédents d'hypertension du receveur (0)</i>		
Oui	2807	79,99
Non	702	20,01
<i>Antécédents vasculaires du receveur (0)</i>		
Oui	443	12,63
Non	3065	87,37
<i>Antécédents cardiaques du receveur (0)</i>		
Oui	1184	33,75
Non	2324	66,25
<i>Antécédents d'hypertension, vasculaires ou cardiaques (0)</i>		
Oui	3034	86,49
Non	474	13,51
<i>Antécédents hépatite B, C du receveur (0)</i>		
Oui	229	6,53
Non	3279	93,47
<i>Antécédents néoplasiques du receveur (0)</i>		
Oui	246	7,01
Non	3262	92,99
<i>Antécédents urologiques du receveur (0)</i>		
Oui	669	19,07
Non	2839	80,93

**Tableau 5 :** Description de l'échantillon étudié en fonction des variables qualitatives qui concernent la greffe (N=3508)

<b>Variable (données manquantes)</b>	<b>Effectifs</b>	<b>%</b>
<i>Année de greffe (0)</i>		
2004 et avant	1615	46,04
Après 2004	1893	53,96
<i>Type de greffe (0)</i>		
Rein	3268	93,16
Rein-Pancréas	240	6,84
<i>Numéro de greffe (0)</i>		
1ère greffe	2825	80,53
2ème greffe	557	15,88
3ème greffe	116	3,31
4ème greffe	9	0,25
5ème greffe	1	0,03
<i>Relation donneur – receveur (9)</i>		
Donneur vivant	373	10,66
Donneur décédé	3126	89,34
<i>Nombre d'incompatibilités HLA (89)</i>		
4 et moins	2882	84,29
Plus de 4	537	15,71
<i>Cross match (lymphocytes B) (1170)</i>		
Positif	217	9,28
Négatif	2121	90,72
<i>Cross match (lymphocytes T) (1153)</i>		
Positif	94	3,99
Négatif	2261	96,01
<i>PRA lymphocytes B (657)</i>		
DéTECTABLE	685	24,03
Non détectable	2166	75,97
<i>PRA lymphocytes T (390)</i>		
DéTECTABLE	680	21,81
Non détectable	2438	78,19
<i>Ischémie (53)</i>		
Moins de 24 heures	2415	69,84
Entre 24 et 36 heures	797	23,05
36 heures et plus	246	7,11
<i>Type de traitement d'induction (37)</i>		
Pas de traitement	424	12,22
Traitement non déplétant	1408	40,56
Traitement déplétant	1639	47,22
<i>Dialyse post greffe (40)</i>		
Oui	1183	34,11
Non	2285	65,88

Comme le montre le tableau 2, 63% des patients sous CellCept à la greffe sont des hommes. Pour les donneurs, la répartition est similaire avec 58% d'hommes. Chez les donneurs comme chez les receveurs, environ 65% des patients ont moins de 55 ans au moment de la greffe.

Concernant l'état des receveurs sous CellCept à la greffe, 57% d'entre eux sont infectés à cytomégalovirus (tableau 4) contre seulement 49% des donneurs (tableau 3). Près de 96% des receveurs sont porteurs de virus EBV au moment de la greffe, 6% ont l'hépatite C, 3% le BK virus (avec cependant 2924 valeurs manquantes).

La proportion de patients ayant des antécédents cardiaques est de 34%. Pour les antécédents d'hypertension, 80% des receveurs sont concernés. Les patients sont plus de 19% à avoir des antécédents urologiques, 7% ont des antécédents d'hépatite B ou C et 7% également ont des antécédents néoplasiques.

Près de 42% des greffés sont issus du centre de Nantes (tableau 5). Parmi les 3508 patients greffés, 2825 (soit 81%) sont des premières greffes. Les greffes réalisées à partir d'un donneur vivant représentent 11% des cas. La créatinine est supérieure au seuil défini ( $132,75\mu\text{mol/l}$ ) pour 13% des donneurs.

Pour 16% des greffes, le nombre d'incompatibilités HLA entre le donneur et le receveur est supérieur à 4. Concernant le cross-match, que ce soit pour les lymphocytes B ou les lymphocytes T, le cross match est inconnu pour plus de 1100 patients. Pour le reste, le cross-match est positif dans 9% des cas sur les lymphocytes B et dans 4% sur les lymphocytes T.

## 5. Caractéristiques de l'échantillon lors du suivi

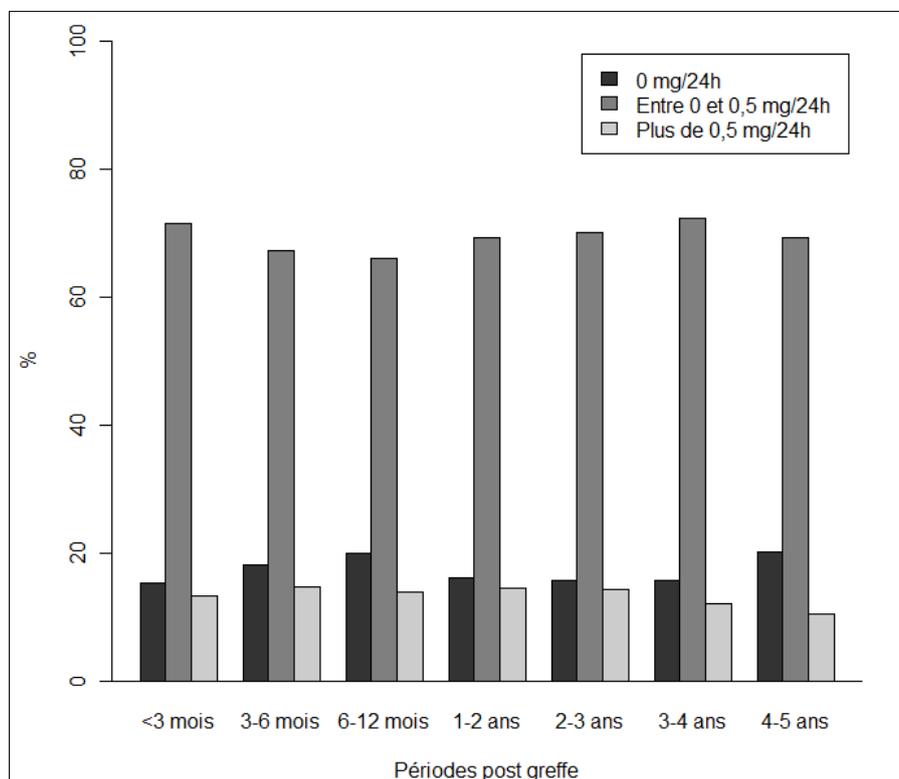
### 5.1. Description des données biologiques

#### 5.1.1. *La protéinurie mesurée*

**Tableau 6** : Répartition des visites des patients sous CellCept selon la protéinurie mesurée pour chaque période post-greffe

	0 mg/24h	Entre 0 et 0,5mg/24h	Plus de 0,5 mg/24h	Effectifs
Moins de 3 mois	15,33%	71,48%	13,19%	887
De 3 à 6 mois	18,02%	67,30%	14,68%	1798
De 6 à 12 mois	19,92%	66,15%	13,94%	1672
De 1 à 2 ans	16,17%	69,28%	14,55%	1546
De 2 à 3 ans	15,78%	70,03%	14,19%	1198
De 3 à 4 ans	15,63%	72,40%	11,97%	1011
De 4 à 5 ans	20,24%	69,25%	10,51%	761

Tout d'abord, un excès de protéinurie traduit une anomalie urinaire. Parmi les visites qui ont eu lieu à moins de 3 mois de greffe, 13% d'entre elles correspondent à une protéinurie supérieure à 0,5 mg/24h (tableau 6). Pour des visites ayant eu lieu 2 à 3 ans après la greffe, ce pourcentage est de 12%. Enfin, pour des visites entre 4 et 5 ans post-greffe, la proportion de protéinurie mesurée supérieure à 0,5 mg/24h est de 11%. Globalement, cette proportion est stable dans les premières années de greffe puis elle diminue.



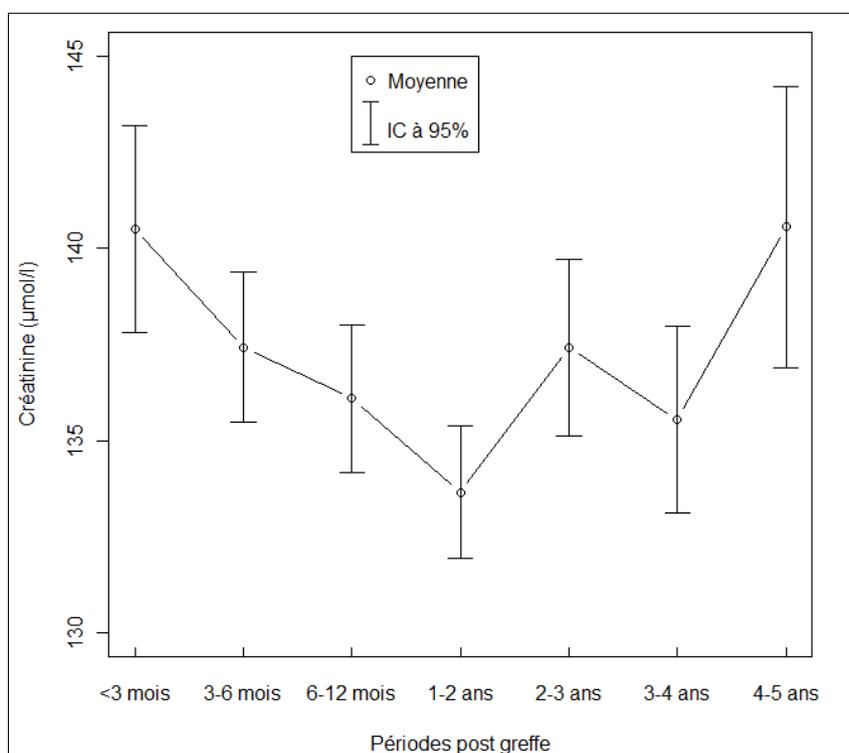
**Figure 2** : Répartition des visites des patients sous CellCept selon la protéinurie mesurée (mg/24h) à différentes périodes post-greffe

### 5.1.2. La créatinine mesurée

**Tableau 7 :** Créatinine ( $\mu\text{mol/l}$ ) moyenne des patients sous CellCept pour plusieurs périodes post-greffe

	Moyenne	IC (95%)	Effectifs
Moins de 3 mois	140,48	[137,80 ; 143,17]	1218
De 3 à 6 mois	137,42	[135,47 ; 139,38]	2364
De 6 à 12 mois	136,09	[134,18 ; 138,01]	2231
De 1 à 2 ans	133,66	[131,95 ; 135,38]	2107
De 2 à 3 ans	137,41	[135,12 ; 139,71]	1590
De 3 à 4 ans	135,55	[133,12 ; 137,98]	1321
De 4 à 5 ans	140,55	[136,90 ; 144,20]	1017

Chez les hommes comme chez les femmes, une créatinine supérieure à  $120 \mu\text{mol/l}$  est considérée comme anormalement élevée. Sur le tableau 7 comme sur le graphique nous pouvons voir que, quelque soit la période de visite post greffe, la créatinine moyenne mesurée est supérieure à  $120 \mu\text{mol/l}$ . Jusqu'à 2 ans de greffe, la créatinine moyenne mesurée a tendance à diminuer avec l'augmentation du temps post greffe. En effet, pour des visites qui ont eu lieu lors des 3 premiers mois, la créatinine moyenne mesurée est de  $140 \mu\text{mol/l}$ , alors que pour des visites qui se sont déroulées entre 1 et 2 ans de greffe, elle n'est plus que de  $134 \mu\text{mol/l}$ . Cependant, après 2 ans de greffe, la créatinine moyenne mesurée fluctue puis, entre 4 et 5 ans, elle atteint de nouveau  $140 \mu\text{mol/l}$ .



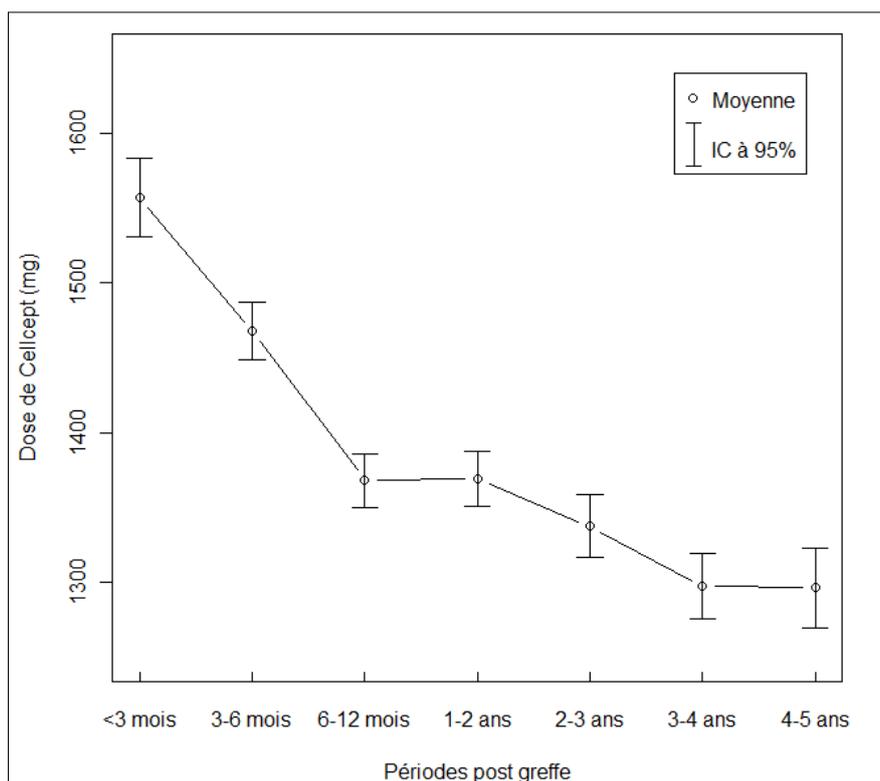
**Figure 3 :** Créatinine ( $\mu\text{mol/l}$ ) moyenne des patients sous CellCept à différentes périodes post-greffe

### 5.1.3. La dose de CellCept prescrite

**Tableau 8 :** Dose moyenne de CellCept (mg) prescrite aux patients à différentes périodes post-greffe

	Moyenne	IC (95%)	Effectifs
Moins de 3 mois	1556,56	[1530,36 ; 1582,75]	1220
De 3 à 6 mois	1467,96	[1448,90 ; 1487,02]	2364
De 6 à 12 mois	1368,17	[1350,29 ; 1386,06]	2234
De 1 à 2 ans	1368,90	[1350,67 ; 1387,13]	2111
De 2 à 3 ans	1337,26	[1316,22 ; 1358,30]	1593
De 3 à 4 ans	1297,39	[1275,61 ; 1319,18]	1324
De 4 à 5 ans	1296,12	[1269,85 ; 1322,40]	1019

Plus la visite post greffe a lieu longtemps après la greffe, plus la dose quotidienne moyenne de CellCept prescrite diminue (tableau 8). Pour des visites effectuées à moins de 3 mois, la dose de CellCept prescrite est en moyenne de 1557 mg, alors que pour des visites qui se sont déroulées entre 4 et 5 années de greffe, la dose de CellCept prescrite n'est plus que de 1296 mg en moyenne.



**Figure 4 :** Dose moyenne de CellCept (mg) prescrite aux patients à différentes périodes post-greffe

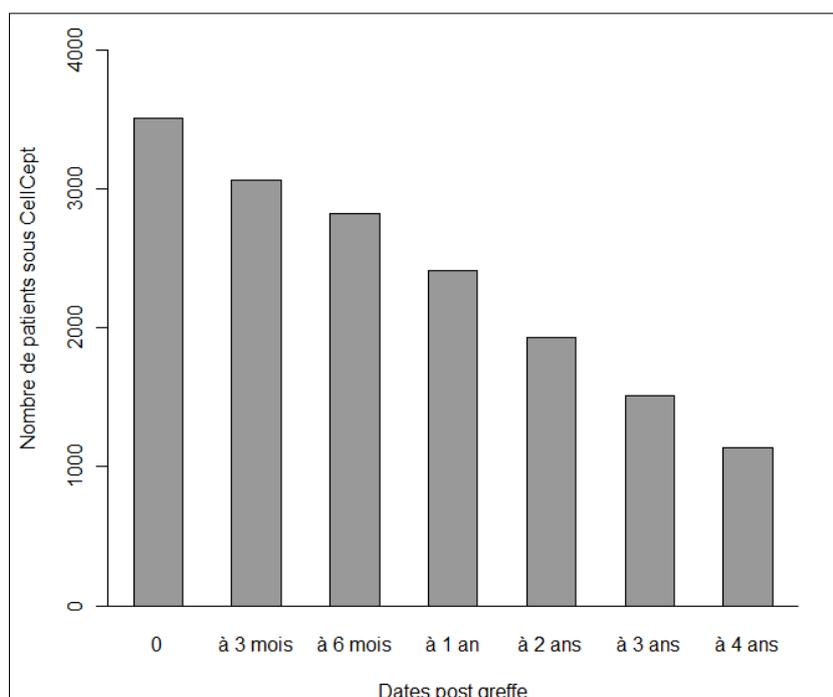
#### 5.1.4. Evolution des patients initialement sous CellCept

**Tableau 9 :** Nombre de patients sous CellCept et nombre de switchs cumulés à différentes dates post greffe

	Patients sous CellCept		Cumul des patients ayant switché vers Imurel		Cumul des patients ayant switché vers Myfortic		Cumul des patients retournés en dialyse, décédés ou perdus de vue	
	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Initialement	3508	100,00	0	0,00	0	0,00	0	0
3 mois après la greffe	3065	87,37	10	0,29	37	1,05	396	11,29
6 mois après la greffe	2820	80,39	41	1,17	89	2,54	558	15,91
1 an après la greffe	2416	68,87	50	1,43	119	3,39	923	26,31
2 ans après la greffe	1931	55,05	70	2,00	163	4,65	1344	38,31
3 ans après la greffe	1509	43,02	97	2,77	204	5,82	1698	48,4
4 ans après la greffe	1136	32,38	112	3,19	228	6,50	2032	57,92

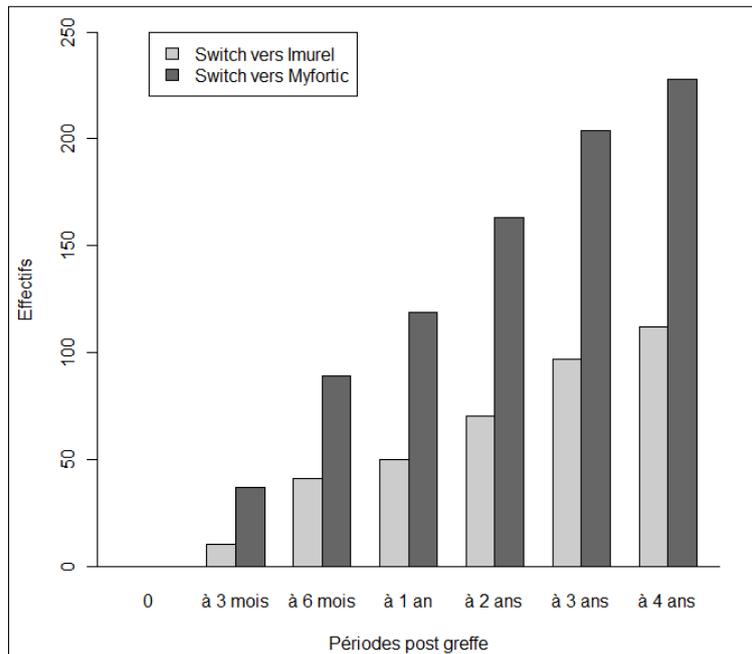
Le nombre de patients sous CellCept à la greffe est de 3508. L'effectif diminue en moyenne de 400 personnes à chaque période. Après 4 années de greffe, seulement 1136 patients sont toujours sous ce traitement immunosuppresseur. Le nombre de patients sous CellCept diminue car certains patients décèdent, retournent en dialyse, arrêtent le CellCept, sont perdus de vue ou changent de traitement immunosuppresseur. De plus, pour certains greffés plus récemment, nous n'avons pas un recul suffisant.

Les patients qui changent de traitement effectuent alors un switch c'est-à-dire que le médecin ne leur prescrit plus du CellCept mais de l'Imurel ou du Myfortic.



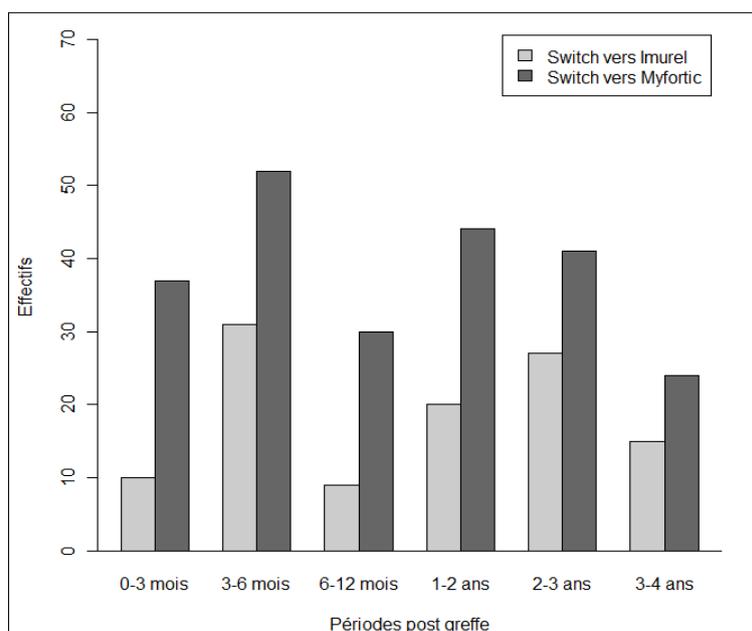
**Figure 5 :** Nombre de patients sous CellCept à différentes dates post-greffe

Le nombre de switches vers chacun de ces 2 traitements est décrit en détails dans les figures 6 et 7.



**Figure 6 :** Nombre de switches cumulés à différentes dates post greffe

Le nombre cumulé de switches vers chacun des deux traitements semble augmenter régulièrement à chacune des périodes post greffe. Ensuite, la différence entre le nombre cumulé de switches vers Myfortic et le nombre cumulé de switches vers Imurel ne fait qu'augmenter. Après 4 années de greffe, plus de 300 patients ont changé de traitement immunosuppresseur : 225 patients sont passés de CellCept à Myfortic et environ 100 patients sont passés de CellCept à Imurel.



**Figure 7 :** Nombre de nouveaux switches à différentes périodes post greffe

Pour toutes les périodes post greffe, le nombre de switchs vers Myfortic est bien supérieur au nombre de switchs vers Imurel (figure 7). En effet, le nombre de switchs vers Myfortic est supérieur à 25 quelque soit la période post greffe alors que le nombre de switchs vers Imurel est compris entre 10 et 30 selon la période.

## 5.2. Complications des patients

**Tableau 10** : Fréquence d'apparition des complications chez les patients initialement sous CellCept (N=3508)

Type de complication		Effectif	Proportion chez les greffés
Dermatologie	Maladie de Bowen ou verrues	98	2,79
Cancérologie		271	7,73
Cardiologie	Infarctus myocarde, Insuffisance coronarienne	124	3,53
	Cardiopathie hypertensive avec ou sans insuffisance cardiaque	86	2,45
Hématologie	Lymphome Hodgkinien	2	0,06
	Lymphome non hodgkivien	23	0,66
	Syndrome lymphoprolifératif EBV	1	0,03
	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	3	0,09
	Leucémie myéloïde chronique (LMC)	0	0,00
	Dysglobulinémie maligne	2	0,06

Comme le montre le tableau 10, près de 8% des patients sous CellCept à la greffe ont eu par la suite une complication cancérologique. Près de 4% d'entre eux ont eu une complication cardiologique du type infarctus du myocarde ou insuffisance coronarienne et 3% une complication dermatologique de type maladie de Bowen ou verrue. Enfin, les autres complications étudiées ont concerné 1 à 2% des patients initialement sous CellCept.

La plus fréquente est de type cancérologique avec 271 patients touchés parmi les 3508 greffés.

**Tableau 11** : Complications chez les patients sous CellCept à 3 mois, entre 3 et 6 mois et entre 6 et 12 mois

Type de complication		A 3 mois de greffe (N=3065)		Entre 3 et 6 mois (N=2820)		Entre 6 mois et 1 an (N=2416)	
		Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Dermatologie	Maladie de Bowen / Verrues	1	0,03	2	0,07	9	0,37
Cancérologie		15	0,49	7	0,25	20	0,83
Cardiologie	Infarctus myocarde, Insuffisance coronarienne	43	1,40	5	0,18	10	0,41
	Cardiopathie hypertensive avec/sans insuffisance cardiaque	14	0,46	10	0,35	7	0,29
Hématologie	Lymphome Hodgkinien	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	Syndrome lymphoprolifératif EBV	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	Lymphome non hodgkivien	1	0,03	0	0,00	0	0,00
	Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	1	0,03	0	0,00	0	0,00
	Leucémie myéloïde chronique (LMC)	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	Dysglobulinémie maligne	0	0,00	1	0,04	1	0,04
Patients concernés par au moins une complication		74	2,41	25	0,89	44	1,82

A 3 mois de greffe, 3065 patients sont toujours sous CellCept. Parmi eux, 43 personnes ont eu une complication cardiologique de type infarctus du myocarde ou insuffisance coronarienne (tableau 11). Cette complication est la plus fréquente à 3 mois de greffe avec 1,4% des patients qui sont concernés. Vient en seconde position la complication cancérologique avec 0,5% des greffés.

Entre 3 et 6 mois post greffe, le nombre de patients ayant subi une complication est beaucoup moins important que lors de la période précédente. Cependant, les complications les plus fréquentes à cette période restent les complications cancérologiques (0,25%) et cardiologiques (0,18% et 0,35%).

Entre 6 mois et 1 an de greffe, la proportion de personnes ayant eu une complication augmente légèrement, tout en restant très faible. Parmi les 2416 patients toujours sous CellCept à cette période, 20 ont eu une complication cancérologique, 10 ont eu une complication cardiologique de type infarctus du myocarde ou insuffisance coronarienne et 9 ont eu une complication dermatologique.

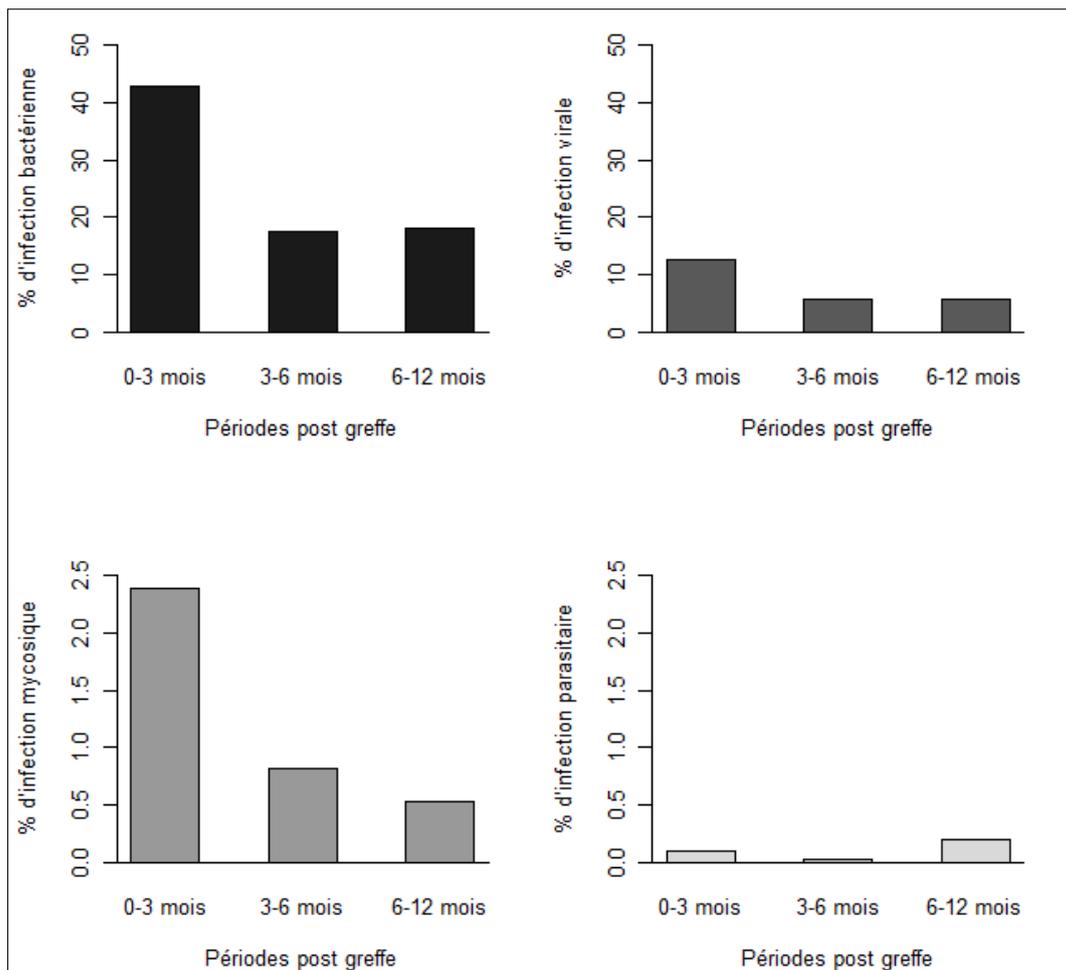
Quelle que soit la période post greffe, la complication hématologique est très rare (1 ou 2 patients concernés pour chaque période). Cependant, cela vient aussi du fait que ces complications ne soient pas très bien renseignées.

### 5.3. Infections des patients

**Tableau 12 :** Fréquence d'apparition des infections chez les patients initialement sous CellCept (N=3508)

Infection	Type de germe	Effectifs	Proportion chez les greffés
Bactérienne		2348	66,93
	Pyélonéphrite aigu (PNA) rein/greffon	134	3,82
	Urinaire	1716	48,92
	Autres	1502	42,82
Virale		1039	29,62
	CMV	508	14,48
	BK virus	160	4,56
	Varicelle, zona	160	4,56
	Herpès	277	7,90
	Autres	141	4,02
Mycose		174	4,96
	Aspergillus	25	0,71
	Autres	152	4,33
Parasite		28	0,80
	Pneumocystis	20	0,57
	Toxoplasmose	1	0,03
	Autres	7	0,20

Comme l'indique le tableau 12, 67% des patients (initialement sous CellCept) ont eu une infection bactérienne à la suite de leur greffe, quel que soit le moment entre la greffe et l'infection. Parmi les infections bactériennes, c'est l'infection de type urinaire qui est la plus fréquente avec 49% des patients qui ont connu ce type d'infection. Environ 30% des receveurs ont aussi été concernés par une infection virale à la suite de leur greffe. Les infections virale de type cytomégalovirus touchent notamment plus de 14% des patients greffés. Concernant les infections mycosiques et parasitaires, elles sont relativement peu fréquentes.



**Figure 8 :** Fréquence des différentes infections lors de 3 périodes post greffe chez les patients toujours sous CellCept (à 3 mois : N=3065, à 6 mois : N=2820, à 1 an : N=2416)

La proportion de patients ayant présenté une infection bactérienne lors des 3 premiers mois de greffe est supérieure à 40%. Entre 3 et 6 mois de greffe et entre 6 mois et 1 an de greffe, cette proportion chute à 20% (figure 8). C'est le type d'infection le plus fréquent chez les patients greffés du rein et/ou du pancréas. C'est ensuite l'infection virale qui est la plus fréquente, la proportion de patients concernés est de 13% à 3 mois de greffe et de 6% pour les deux autres périodes post greffe.

Concernant les infections mycosiques et parasitaires, elles touchent respectivement moins de 2,5% des patients et moins de 0,5% des patients quelle que soit la période post greffe (3 mois, 6 mois ou 1 an).

**Tableau 13 :** Infections chez les patients sous CellCept à 3 mois, entre 3 et 6 mois et entre 6 et 12 mois

Infection	Type de germe	A 3 mois de greffe (N=3065)		A 6 mois de greffe (N=2820)		A 1 an de greffe (N=2416)	
		Effectifs	%	Effectifs	%	Effectifs	%
Bactérienne		1308	42,68	497	17,62	440	18,21
	PNA rein/greffon	50	1,63	21	0,74	19	0,79
	Urinaire	996	32,50	299	10,60	250	10,35
	Autres	523	17,06	232	8,23	216	8,94
Virale		386	12,59	160	5,67	137	5,67
	CMV	223	7,28	93	3,30	60	2,48
	BK virus	14	0,46	24	0,85	20	0,83
	Varicelle, zona	19	0,62	12	0,43	15	0,62
	Herpès	137	4,47	26	0,92	32	1,32
	Autres	25	0,82	14	0,50	16	0,66
Mycose		73	2,38	23	0,82	13	0,54
	Aspergillus	1	0,03	1	0,04	0	0,00
	Autres	72	2,35	22	0,78	13	0,54
Parasite		3	0,10	1	0,04	5	0,21
	Pneumocystis	0	0,00	1	0,04	5	0,21
	Toxoplasmose	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	Autres	3	0,10	0	0,00	0	0,00
Patients concernés par au moins une infection		1492	48,68	615	21,81	545	22,56

Parmi les patients toujours sous CellCept au bout de 3 mois de greffe, 33% ont eu une infection bactérienne de type urinaire (tableau 13). Près de 17% des patients sont concernés par une infection bactérienne autre que PNA ou urinaire et 7% sont touchés par une infection à CMV lors des 3 premiers mois. Entre 3 mois et 6 mois de greffe et entre 6 mois et 1 an de greffe, ce sont les mêmes types d'infections qui se révèlent être les plus fréquents, mais la proportion de personnes concernées est moins importante que lors des 3 premiers mois de greffe.

## **6. Facteurs pré-greffe liés au switch dans la première année de greffe**

### **6.1. Répartition des patients selon le switch dans la première année**

A un an de greffe, 169 des 3508 patients qui étaient sous CellCept initialement ont switché vers Imurel ou Myfortic. 2416 individus sont toujours sous ce même traitement immunosuppresseur.

Un grand nombre de patients n'est pas pris en compte dans l'analyse, il s'agit des patients qui sont retournés en dialyse (n=48) ou qui sont décédés (n=31) ou alors qui ne sont pas suivis jusqu'à un an de greffe (n=844). Parmi ces 844 patients, on distingue ceux qui ont été greffés moins d'un an avant la date de gel de la base de données (n=170) de ceux qui sont réellement perdus de vue (n=674).

A un an de greffe, 6,5% des patients initialement sous CellCept et toujours suivis ont effectué un changement de traitement. L'objectif de cette partie est d'identifier les facteurs liés au risque de switch dans la première année.

Quatre variables ont été recodées en raison d'effectifs insuffisants pour certaines modalités. Les variables recodées sont les suivantes :

L'IMC n'est plus constitué que de 2 modalités : Maigre-Normal ( $IMC \leq 25$ ) versus Surpoids-Obèse ( $IMC > 25$ ). Le numéro de greffe est désormais composé de 2 modalités également : première greffe versus 2, 3, 4 ou 5<sup>ème</sup> greffe. Le type de traitement d'induction possède maintenant 2 modalités : pas de traitement ou traitement non déplétant versus traitement déplétant. Enfin, l'ischémie a également 2 modalités : moins de 24 heures versus plus de 24 heures.

Les tableaux 14, 15, 16 et 17 décrivent la répartition des individus selon le switch.

**Tableau 14** : Répartition des patients selon le switch à un an de greffe (N=2585), variables sociodémographiques

Variable	Switch			Pas de switch		
	Effectifs	%	NA	Effectifs	%	NA
<i>Sexe du receveur</i>			0			0
Homme	85	5,25		1535	94,75	
Femme	84	8,70		881	91,30	
<i>Sexe du donneur</i>			2			17
Homme	100	6,63		1408	93,37	
Femme	67	6,33		991	93,67	
<i>Age du receveur</i>			0			0
Moins de 55 ans	103	5,95		1629	94,05	
55 ans et plus	66	7,74		787	92,26	
<i>Age du donneur</i>			1			11
Moins de 55 ans	103	5,94		1630	94,06	
55 ans et plus	65	7,74		775	92,26	
<i>IMC du receveur</i>			2			27
Maigre, Normal	103	5,94		1632	94,06	
Surpoids, Obèse	64	7,80		757	92,20	

**Tableau 15** : Répartition des patients selon le switch à un an de greffe (N=2585), variables qui concernent le donneur

Variable	Switch			Pas de switch		
	Effectifs	%	NA	Effectifs	%	NA
<i>Cause de décès du donneur</i>			8			89
Cause vasculaire	90	7,56		1101	92,44	
Autres	71	5,47		1226	94,53	
<i>Créatinine du donneur</i>			10			90
Inférieur ou égal au seuil	138	6,36		2031	93,64	
Supérieur au seuil	21	6,65		295	93,35	
<i>Cytomégalo virus du donneur</i>			1			17
Oui	87	7,20		1122	92,80	
Non	81	5,96		1277	94,04	

**Tableau 16** : Répartition des patients selon le switch à un an de greffe (N=2585), variables qui concernent le receveur

Variable	Switch			Pas de switch		
	Effectifs	%	NA	Effectifs	%	NA
<i>Cytomégalo virus du receveur</i>			1			23
Oui	101	6,88		1367	93,12	
Non	67	6,13		1026	93,87	
<i>Maladie récidivante</i>			2			3
Oui	42	5,07		787	94,93	
Non	125	7,14		1626	92,86	
<i>Antécédents de diabète du receveur</i>			0			0
Oui	37	9,30		361	90,70	
Non	132	6,04		2055	93,96	
<i>Antécédents d'hypertension du receveur</i>			0			0
Oui	128	6,14		1958	93,86	
Non	41	8,22		458	91,78	
<i>Antécédents vasculaires du receveur</i>			0			0
Oui	21	6,56		299	93,44	
Non	148	6,53		2117	93,47	
<i>Antécédents cardiaques du receveur</i>			0			0
Oui	43	5,06		807	94,94	
Non	126	7,26		1609	92,74	
<i>Antécédents néoplasiques du receveur</i>			0			0
Oui	11	6,75		152	93,25	
Non	158	6,52		2264	93,48	
<i>Antécédents urologiques du receveur</i>			0			0
Oui	42	8,20		470	91,80	
Non	127	6,13		1946	93,87	

**Tableau 17** : Répartition des patients selon le switch à un an de greffe (N=2585), variables qui concernent la greffe

Variable	Switch			Pas de switch		
	Effectifs	%	NA	Effectifs	%	NA
<i>Année de greffe</i>			0			0
2004 et avant	40	2,98		1303	97,02	
Après 2004	129	10,39		1113	89,61	
<i>Type de greffe</i>			0			0
Rein	155	6,44		2253	93,56	
Rein-Pancréas	14	7,91		163	92,09	
<i>Numéro de greffe</i>			0			0
1ère greffe	125	6,01		1954	93,99	
2, 3, 4 ou 5ème greffe	44	8,70		462	91,30	
<i>Relation donneur – receveur</i>			1			5
Donneur vivant	20	7,09		262	92,91	
Donneur décédé	148	6,44		2149	93,56	
<i>Nombre d'incompatibilités HLA</i>			9			69
4 et moins	143	6,75		1976	93,25	
Plus de 4	17	4,38		371	95,62	
<i>Ischémie</i>			1			30
Moins de 24 heures	121	6,92		1628	93,08	
24 heures et plus	47	5,84		758	94,16	
<i>Type de traitement d'induction</i>			0			25
Pas de traitement ou traitement non déplétant	77	5,69		1277	94,31	
Traitement déplétant	92	7,63		1114	92,37	
<i>Dialyse post greffe</i>			2			17
Oui	51	3,05		1620	96,95	
Non	116	12,96		779	87,04	

Dans le tableau 14, nous pouvons remarquer que près de 9% des femmes ont effectué un switch contre 5% des hommes. Parmi les patients greffés pour la première fois, 6% ont switché alors que 8% de ceux qui ont déjà eu une greffe ont switché (tableau 17). 3% des patients greffés avant 2004 ont switché contre plus de 10% parmi ceux qui sont greffés après 2004. Chez les patients qui ont des antécédents de diabète, plus de 9% ont changé de traitement antirejet contre seulement 6% chez les patients sans antécédent de diabète (tableau 16).

## 6.2. Mesures d'association entre le switch et les différents facteurs

La 1<sup>ère</sup> étape a consisté à étudier l'association entre la variable dépendante binaire (le changement de traitement dans la première année) et les 24 variables en univarié.

Les hypothèses testées sont les suivantes. L'hypothèse nulle est que la variable X n'est pas associée au switch. Le rapport de cotes (RC) est alors égal à 1 (coefficient de régression égal à 0). L'hypothèse alternative est que la variable X est associée au switch : le RC est différent de 1.

Les résultats de cette étape univariée sont présentés dans le tableau 18.

**Tableau 18** : Tableau récapitulatif des estimations des rapports de cotes du risque de switch (modèles univariés)

Variable	Catégorie/catégorie de référence	RC	IC à 95 % (RC)	p-value
<i>Sexe du receveur</i>	Femme/Homme	1,72	1,26 – 2,36	<0,001*
<i>Sexe du donneur</i>	Femme/Homme	0,95	0,69 – 1,31	0,763
<i>Age du receveur</i>	≥55ans/<55ans	1,33	0,96 – 1,82	0,087*
<i>Age du donneur</i>	≥55ans/<55ans	1,33	0,96 – 1,83	0,088*
<i>IMC du receveur</i>	Surpoids-Obèse /Maigre-Normal	1,34	0,97 – 1,85	0,080*
<i>Numéro de greffe</i>	2 <sup>ème</sup> greffe ou plus/1 <sup>ère</sup> greffe	1,49	1,03 – 2,11	0,034*
<i>Année de greffe</i>	Après 2004/2004 et avant	3,78	2,65 – 5,49	<0,001*
<i>Dialyse post greffe</i>	Oui/Non	0,91	0,65 – 1,28	0,604
<i>Nombre d'incompatibilités HLA</i>	Plus de 4/4 et moins	0,63	0,37 – 1,03	0,066*
<i>Cause de décès du donneur</i>	Cause vasculaire/Autres causes	1,41	1,02 – 1,95	0,035*
<i>Type de greffe</i>	Rein-Pancréas/Rein	1,25	0,68 – 2,13	0,457
<i>Relation donneur-receveur</i>	Donneur décédé /Donneur vivant	1,11	0,66 – 1,76	0,680
<i>Type de traitement d'induction</i>	Traitement déplétant/Pas de traitement ou traitement non déplétant	1,37	1,00 – 1,88	0,048*
<i>Ischémie</i>	>=24heures/<24heures	0,83	0,58 – 1,17	0,302
<i>Créatinine du donneur</i>	>seuil/≤seuil	1,05	0,63 – 1,65	0,848
<i>Cytomégalovirus du donneur</i>	Oui/Non	1,22	0,89 – 1,67	0,208*
<i>Cytomégalovirus du receveur</i>	Oui/Non	1,13	0,82 – 1,56	0,447
<i>Antécédents de diabète</i>	Oui/Non	1,60	1,08 – 2,31	0,021*
<i>Antécédents d'hypertension</i>	Oui/Non	0,73	0,51 – 1,06	0,100*
<i>Antécédents vasculaires</i>	Oui/Non	1,00	0,61 – 1,58	0,985
<i>Antécédents cardiaques</i>	Oui/Non	0,68	0,47 – 0,96	0,030*
<i>Antécédents néoplasiques</i>	Oui/Non	1,04	0,52 – 1,87	0,911
<i>Antécédents urologiques</i>	Oui/Non	1,37	0,94 – 1,95	0,097*
<i>Maladie récidivante</i>	Oui/Non	0,69	0,48 – 0,99	0,041*

\* Variables significatives au risque de 0,25.

Parmi les 24 modèles univariés testés, 15 sont significatifs (variables avec une p-value inférieure à 0,25).

Après la stratégie de sélection descendante des variables significatives ( $p < 0,05$ ), le modèle logistique suivant a été obtenu :

$$\text{Logit [Probabilité de switch]} = -3,630 + 0,453 * \text{Sexe.receveur} + 1,409 * \text{Annee.greffe} + 0,378 * \text{Trait.induction} + 0,506 * \text{Ante.diab} - 0,471 * \text{Ante.hta}$$

**Tableau 19** : Tableau récapitulatif des estimations des rapports de cotes du risque de switch (modèle multivarié)

Variable	Catégorie/catégorie de référence	RC	IC à 95 % (RC)	p-value
<i>Sexe du receveur</i>	Femme/Homme	1,57	1,14 – 2,17	0,006
<i>Année de greffe</i>	Après 2004/2004 et avant	4,09	2,85 – 5,99	<0,001
<i>Type de traitement d'induction</i>	Traitement déplétant/Pas de traitement ou traitement non déplétant	1,46	1,06 – 2,02	0,022
<i>Antécédents de diabète</i>	Oui/Non	1,66	1,10 – 2,45	0,013
<i>Antécédents d'hypertension</i>	Oui/Non	0,62	0,43 – 0,92	0,015

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 19. Les femmes ont un risque significativement plus élevé que les hommes de changer de traitement dans la première année de greffe. Le rapport de cotes est estimé à 1,57 (IC<sub>95%</sub> : [1,14 ; 2,17]), ajusté sur l'année de greffe, le type de traitement d'induction et les antécédents de diabète et d'hypertension. Le risque d'observer un switch chez un patient qui a des antécédents de diabète est plus élevé (RC=1,66, IC<sub>95%</sub> : [1,10 ; 2,45]) que pour une personne n'ayant pas d'antécédents. Les patients qui ont un traitement déplétant effectuent plus souvent un switch que ceux qui n'ont pas ce type de traitement ( $p = 0,022$ ). Le fait d'être greffé après 2004 est associé à un risque de switch plus élevé ( $p < 0,001$ ). Enfin, les patients qui n'ont pas d'antécédents d'hypertension ont tendance à plus changer de traitement que ceux qui ont des antécédents d'hypertension ( $p = 0,015$ ).

D'un point de vue médical, 3 interactions semblaient être intéressantes à tester :

- le type de traitement d'induction et le sexe du receveur
- le type de traitement d'induction et les antécédents de diabète
- le type de traitement d'induction et les antécédents d'hypertension.

Pour cela, l'apport spécifique de chacune de ces interactions dans le modèle multivarié obtenu précédemment a été testé.

**Tableau 20** : Résultats pour l'apport spécifique de 3 termes d'interaction dans le modèle multivarié précédent

<b>Interaction</b>	<b>RC</b>	<b>IC à 95 % (RC)</b>	<b>p-value</b>
<i>Type de traitement d'induction et Sexe du receveur</i>	1,32	0,69– 2,52	0,403
<i>Type de traitement d'induction et Antécédents de diabète</i>	0,89	0,40 – 2,04	0,776
<i>Type de traitement d'induction et Antécédents d'hypertension</i>	0,42	0,18 – 0,90	0,029*

\* Interaction significative au risque de 0,05.

Comme l'indique le tableau 20, une seule interaction est significative ( $p = 0,029$ ). Il s'agit de l'interaction entre le type de traitement d'induction et les antécédents d'hypertension. Il semble donc que le lien entre le traitement d'induction et le risque de switch soit différent selon les antécédents d'hypertension. Le modèle final est le suivant :

Logit [Probabilité de switch] =  $-4,039 + 0,453 * \text{Sexe.receveur} + 1,413 * \text{Annee.greffe} + 1,054 * \text{Trait.induction} + 0,540 * \text{Ante.diab} - 0,031 * \text{Ante.hta} - 0,879 * (\text{Trait.induction} * \text{Ante.hta})$

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 21. Nous avons choisi de présenter le rapport de cote lié au traitement d'induction en fonction des antécédents d'hypertension.

**Tableau 21** : Résultats du modèle multivarié final

<b>Interaction</b>	<b>Catégorie/catégorie de référence</b>	<b>RC</b>	<b>IC à 95 % (RC)</b>	<b>p-value</b>
<i>Sexe du receveur</i>	Femme/Homme	1,57	1,14 – 2,17	0,006
<i>Année de greffe</i>	Après 2004/2004 et avant	4,11	2,86 – 6,02	<0,001
<i>Antécédents de diabète</i>	Oui/Non	1,72	1,14 – 2,53	0,008
<i>Type de traitement d'induction</i>	Déplétant/Non déplétant			
	Pas d'antécédents d'hypertension	2,87	1,45 – 5,94	0,003
	Antécédents d'hypertension	1,19	0,82 – 1,73	0,354

Chez les patients qui n'ont pas d'antécédents d'hypertension, l'association entre le type de traitement d'induction et le switch à 1 an de greffe est significative ( $RC=2,87$ ,  $IC_{95\%}$  : [1,45 ; 5,94]). Cependant, pour les patients qui ont des antécédents d'hypertension, ceux qui ont un traitement déplétant n'ont pas un risque significativement plus élevé de faire un switch que ceux qui n'ont pas de traitement déplétant.

Les résultats concernant les autres facteurs, à savoir le sexe du receveur, l'année de la greffe et les antécédents diabétiques, restant inchangés.

## **7. Discussion**

L'étude identifie des facteurs de risque de changement de traitement immunosuppresseur dans la première année de greffe. Les facteurs de risque mis en avant grâce à la régression logistique sont le sexe du patient, l'année de greffe, les antécédents de diabète et le traitement d'induction.

A notre connaissance, l'identification de ces facteurs de risque n'a jamais été réalisée. Il n'est donc pas possible de confronter les résultats obtenus à des données connues et publiées. De plus, il s'agit d'une étude pilote, nous ne nous attendons donc pas à des résultats particuliers.

## 8. Conclusion

De plus en plus de personnes souffrent d'insuffisance rénale chronique terminale. Il existe deux moyens de traiter ce problème : la dialyse et la transplantation rénale. La liste d'attente pour la greffe de rein est de plus en plus longue en raison d'un manque de donneur [1]. En attendant d'être greffés, les patients en insuffisance rénale doivent donc être dialysés, mais ce traitement est très contraignant.

Une fois greffés, les patients retrouvent une vie plus proche de la « normale ». Cependant, certains patients doivent faire face à des complications et des infections post greffe qui sont parfois dus à des effets indésirables des traitements antirejet. Le traitement antirejet de référence est le CellCept. Ses effets secondaires expliquent le fait qu'un médecin change ce traitement. Le fait d'identifier des facteurs de risque de switch permet donc de détecter les patients les plus à risque et, peut être, les suivre plus régulièrement.

Cette étude a permis dans un premier temps de décrire les patients sous CellCept ainsi que leur évolution (infections, complications, ...).

Quelle que soit la période post greffe étudiée, les complications les plus fréquentes sont de type cardiologique ou cancérologique. Cependant, les fréquences d'apparitions observées semblent relativement faibles. Cela peut s'expliquer par une saisie incomplète de ce type d'information. Les infections bactériennes et les infections virales sont les plus fréquentes, elles concernent respectivement 43% et 13% des patients à 3 mois de greffe.

Dans une seconde partie, nous avons tenté de mieux comprendre le risque de switch dans la première année de greffe en fonction de diverses variables pré-greffe. Une régression logistique a été réalisée afin de mesurer l'association entre le switch et ces variables.

Parmi les patients qui sont toujours suivis un an après la greffe, 6,5% d'entre eux ont changé de traitement antirejet. Près de 9% des femmes ont switché contre seulement 5% des hommes. Plus de 9% des patients ayant des antécédents de diabète ont également switché contre seulement 6% des patients sans antécédents. La modélisation confirme ces différences. Le sexe du patient se révèle être un facteur de risque d'un changement de traitement : les femmes ont un risque significativement plus élevé d'effectuer un switch que les hommes. Avoir des antécédents de diabète semble également constituer un facteur de risque. Enfin, le fait d'avoir

un traitement déplétant est un facteur de risque de switch, mais uniquement chez les personnes qui n'ont pas d'antécédents d'hypertension.

Dans l'analyse, la variable à expliquer choisie est le switch à un an de greffe. Cette date post greffe est un compromis entre un nombre considérable de switches réalisés à cette date et, en même temps, un nombre de patients perdus de vue pas trop important. En effet, un grand nombre de patients perdus de vue représente un biais d'information. Il n'y a aucun moyen de connaître la proportion de patients perdus de vue qui auraient changé de traitement dans la première année de greffe s'ils étaient toujours suivis. Cette proportion étant inconnue, il est impossible de savoir si elle est semblable à la proportion de patients ayant switché parmi les patients toujours suivis. Par conséquent, le nombre non négligeable de patients perdus de vue (n=674) dans cette étude apparaît comme étant un biais d'information.

L'association observée entre l'année de greffe et le switch peut s'expliquer par le fait que les données n'ont probablement pas été saisies de la même manière depuis 1996. Avant 2004, lorsque les patients arrêtaient le CellCept pour un autre traitement, il est possible que le nom de ce nouveau traitement n'ait pas été renseigné systématiquement dans la base. Depuis 2004, en revanche, ce type d'information est peut-être plus exhaustif. Nous pouvons alors parler de biais d'information. Il semble alors nécessaire de se demander s'il ne serait pas plus pertinent de réaliser cette étude uniquement sur les patients greffés après 2004.

L'association entre le type de traitement d'induction et le switch est également à discuter étant donné que le type de traitement n'est pas attribué au hasard à chacun des patients mais en fonction de leur tableau clinique. Les patients auxquels on administre un traitement déplétant sont donc très différents des patients auxquels on en n'administre pas. Ils sont différents pour un grand nombre de caractéristiques et pas seulement pour le type de traitement d'induction. Le choix du type de traitement d'induction administré à chaque patient est relatif à d'autres variables qui peuvent être à l'origine de la corrélation observée avec le risque de switch.

Enfin, il est possible d'accorder plus de confiance pour les résultats qui concernent le sexe du patient et ses antécédents étant donné qu'il s'agit d'informations fixes. En effet ce sont des informations qui sont systématiquement renseignées dans le dossier médical et donc dans la base de données DIVAT.

## 9. Bibliographie

1. Rapports annuels de REIN, téléchargeable sur le site de l'agence de biomédecine. <http://www.agence-biomedecine.fr/article/142>.
2. Ojo AO, Meier-Kriesche HU, Hanson JA, et al. Mycophenolate mofetil reduces late renal allograft loss independent of acute rejection. *Transplantation* 2000 ; 69 : 2405-2411.
3. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 2715-2726.
4. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 365-371.
5. Beers MH, Berkow R. Greffe rénale. Manuel Merck de diagnostic et thérapeutique, 2000 ; 3 : 1639-1642.
6. Barry JM. Immunosuppressive drugs in renal transplantation: a review of the regimens. *Drugs* 1992 ; 44 : 554-566.
7. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 503-515.
8. Fourtounas C, Dousdampanis P, Sakellaraki P, Rodi M, Georgakopoulos T, Vlachojannis JG, Mouzaki A: Different Immunosuppressive Combinations on T-Cell Regulation in Renal Transplant Recipients. *Am J Nephrol* 2010 ; 32 : 1-9.
9. Helderan JH, Bennett WM, Cibrik DM, Kaufman DB, Klein A, Takemoto SK. Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant* 2003 ; 3 : 41-52.
10. Sanford M, Keating GM. Enteric-coated mycophenolate sodium: a review of its use in the prevention of renal transplant rejection. *Drugs*. 2008 ; 68 : 2505-2533.
11. Souillou JP, Giral M. Influence of graft characteristics on the outcome of kidney transplantation. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2060-2079.
12. Reinke P, Prosch S, Kern F, Volk HD. Mechanisms of human cytomegalovirus (HCMV) (re)activation and its impact on organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 1999 ; 1 : 157-160
13. Nashan B, Moore R, Amlot PL, Schmidt AG, Abeywickrama K, Souillou JP : Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet* 1997 ; 350 : 1193-1198.
14. Massy ZA, Guijarro C, Wiederkehr MR, Ma JZ, Kasiske BL. Chronic renal allograft rejection: immunologic and nonimmunologic risk factors. *Kidney Int* 1996 ; 49 : 518-520.
15. Matas AJ, Burke JF, DeVault GA, Monaco A, Pirsch JD. Chronic rejection. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 167-181.

16. Krensky AM, Clayberger C : Transplantation immunity. Clin Immunol 1994 ; 41 : 819-839.
17. Roodnat JJ, Mulder PG, Rischen-Vos J, et al. Proteinuria after renal transplantation affects not only graft survival but also patient survival. Transplantation 2001 ; 72 : 438-441.

## Table des tableaux

<b>Tableau 1</b> : Description de l'échantillon étudié en fonction des variables quantitatives (N=3508).....	17
<b>Tableau 2</b> : Description de l'échantillon étudié en fonction des variables qualitatives sociodémographiques (N=3508) .....	18
<b>Tableau 3</b> : Description de l'échantillon étudié en fonction des variables qualitatives qui concernent le donneur (N=3508).....	18
<b>Tableau 4</b> : Description de l'échantillon étudié en fonction des variables qualitatives qui concernent le donneur (N=3508).....	19
<b>Tableau 5</b> : Description de l'échantillon étudié en fonction des variables qualitatives qui concernent la greffe (N=3508).....	20
<b>Tableau 6</b> : Répartition des visites des patients sous CellCept selon la protéinurie mesurée pour chaque période post-greffe .....	22
<b>Tableau 7</b> : Créatinine ( $\mu\text{mol/l}$ ) moyenne des patients sous CellCept pour plusieurs périodes post-greffe .....	23
<b>Tableau 8</b> : Dose moyenne de CellCept (mg) prescrite aux patients à différentes périodes post-greffe .....	24
<b>Tableau 9</b> : Nombre de patients sous CellCept et nombre de switchs cumulés à différentes dates post greffe .....	25
<b>Tableau 10</b> : Fréquence d'apparition des complications chez les patients initialement sous CellCept (N=3508) .....	28
<b>Tableau 11</b> : Complications chez les patients sous CellCept à 3 mois, entre 3 et 6 mois et entre 6 et 12 mois .....	29
<b>Tableau 12</b> : Fréquence d'apparition des infections chez les patients initialement sous CellCept (N=3508) .....	30
<b>Tableau 13</b> : Infections chez les patients sous CellCept à 3 mois, entre 3 et 6 mois et entre 6 et 12 mois .....	32
<b>Tableau 14</b> : Répartition des patients selon le switch à un an de greffe (N=2585), variables sociodémographiques .....	34
<b>Tableau 15</b> : Répartition des patients selon le switch à un an de greffe (N=2585), variables qui concernent le donneur .....	34
<b>Tableau 16</b> : Répartition des patients selon le switch à un an de greffe (N=2585), variables qui concernent le receveur.....	35
<b>Tableau 17</b> : Répartition des patients selon le switch à un an de greffe (N=2585), variables qui concernent la greffe .....	36
<b>Tableau 18</b> : Tableau récapitulatif des estimations des rapports de cotes du risque de switch (modèles univariés).....	37
<b>Tableau 19</b> : Tableau récapitulatif des estimations des rapports de cotes du risque de switch (modèle multivarié) .....	38
<b>Tableau 20</b> : Résultats pour l'apport spécifique de 3 termes d'interaction dans le modèle multivarié précédent .....	39
<b>Tableau 21</b> : Résultats du modèle multivarié final .....	39

## Table des figures

<b>Figure 1</b> : Organisation des données extraites de DIVAT .....	10
<b>Figure 2</b> : Répartition des visites des patients sous CellCept selon la protéinurie mesurée (mg/24h) à différentes périodes post-greffe .....	22
<b>Figure 3</b> : Créatinine ( $\mu\text{mol/l}$ ) moyenne des patients sous CellCept à différentes périodes post-greffe .....	23
<b>Figure 4</b> : Dose moyenne de CellCept (mg) prescrite aux patients à différentes périodes post-greffe	24
<b>Figure 5</b> : Nombre de patients sous CellCept à différentes dates post-greffe.....	25
<b>Figure 6</b> : Nombre de switchs cumulés à différentes dates post greffe .....	26
<b>Figure 7</b> : Nombre de nouveaux switchs à différentes périodes post greffe.....	26
<b>Figure 8</b> : Fréquence des différentes infections lors de 3 périodes post greffe chez les patients toujours sous CellCept (à 3 mois : N=3065, à 6 mois : N=2820, à 1 an : N=2416).....	31

# Annexe

<b>Annexe 1</b> : Organigramme de l'unité INSERM U643.....	48
--	----

07/04/10

**«Unité de Recherche sur l'Immunointervention dans les Allo et Xénotransplantations» - Directeur I. ANEGON****Organigramme 2009-2010****Equipe 1 (17.15/18.75)***Rôle des cellules dendritiques et des cellules régulatrices dans la tolérance immune***Coordinateurs :** Cuturi M.C./R. Josien

- (1.00) Cuturi Maria-Cristina –DR2 INSERM\*  
 (0.50) Josien Rééis –PU-PH\*  
 (1.00) Chiffolleau Elise –CR1 INSERM\*  
 (1.00) Halary Franck – CR1 INSERM\*  
 (1.00) Hill Marcelo –Post-Doc  
 (1.00) Gautreau Laetitia –Post-Doc  
 (0.90) Chabannes Dominique –Post-Doc  
 (1.00) Hubert François-Xavier –Post-Doc  
 (1.00) Louvet Cédric –Post-Doc  
 (1.00) Haspot Fabienne –Post-Doc  
 (1.00) Anjubault Thomas –Thèse  
 (0.50) Hemont Caroline –Thèse  
 (0.50) Kimbert Marie –Thèse  
 (1.00) Segovia Mercedes –Thèse  
 (1.00) Le Texier Laetitia –Thèse MESR  
 (1.00) Humbert Jean-Marc –Thèse INSERM/Région  
 (1.00) Martin Jérôme –Master2

- ITA :** (1.00) Tilly Gaëlle –IE CDD  
 (0.50) Hestian Michèle –IEID  
 (0.25) Lavault Amélie –IE CDD

**Equipe 2 (11.15/12)***Immunorégulation en transplantation d'organes***Coordinateur :** Anegon I.

- (1.00) Anegon Ignacio –DR1 INSERM\*  
 (1.00) Caron Lise –CR1 CNRS\*  
 (1.00) Guillonnet Carole –CR2 CNRS\*  
 (0.15) Le Mauff Brigitte –MCU-PH\*  
 (1.00) Li Xian-Liang –Post-Doc  
 (1.00) Tardif Virginie –Thèse MESR  
 (1.00) Béziac Séverine –Thèse  
 (1.00) Picarda Elodie –Master2

(1.00) Rigaud Kevin –Master2

- ITA :** (0.50) Tesson Laurent –IN-AH  
 (0.50) Rémy Séverine –IR2-INSERM  
 (0.50) Ménoret Séverine –IR2-CNRS  
 (1.00) Simon Thomas –IR  
 (0.50) Iscache Anne-Laure –IN CDD

**Equipe 3 (11.60/13)***Modèles de xénotransplantation et allotransplantation sur grands animaux et nouvelle approche du blocage de la costimulation***Coordinateurs :** Blancho G./B. Vanhove

- (0.50) Blancho Gilles –PU-PH\*  
 (1.00) Vanhove Bernard –DR2 CNRS\*  
 (0.75) Karam Georges –PII-PH\*  
 (0.60) Harb Jean –MCU-PH\*  
 (1.00) Bernardet Stéphanie –Post-Doc  
 (1.00) Poirier Nicolas –Post-Doc  
 (1.00) Dilek Nazli –Thèse  
 (0.25) Rousseau Jean-Christophe –CCA  
 (1.00) Hillou Xavier –Thèse  
 (1.00) Vuillefroy de Sily Romain –Thèse  
 (0.80) Le Roux Sandrine –Thèse

- ITA :** (0.50) Minault David –AI-INSERM  
 (0.50) Hervouet Jeremy –AGT CDD  
 (0.80) Coulou Flora –TS-INSERM  
 (0.60) Mary Caroline –IN CDD  
 (0.80) Solé Véronique –IE CDD

**Equipe 4 (19.25/24.75)***Régulation lymphocytaire et tolérance***Coordinateurs :** Brouard S./J.P. Souillou

- (0.85) Brouard Sophie –DR2 CNRS\*  
 (0.40) Souillou Jean-Faust –PU-PH\*  
 (0.50) Giral/Classe Magali –PU-PH-INSERM\*

- (0.20) Cantarovich Diego –PH  
 (0.20) Gosselin Morgane –CCA  
 (0.20) Dufay Alexandre –CCA  
 (0.20) Renaudin Karine –MCU/TH  
 (1.00) Deshayes Nicolas –Post-Doc  
 (1.00) Foucher Yohann –Post-Doc  
 (1.00) Aki Ahmed –Post-Doc  
 (1.00) Racapé Maud –Thèse  
 (1.00) Mai Lê Hca –Thèse  
 (1.00) Dugast Aurélie –Thèse  
 (1.00) Danger Richard –Thèse  
 (1.00) Lainay Katy –Master2

*Sévérose en plaques (PTP - 5.55)*

- (0.50) Laplaud David –PH\*  
 (0.15) Brouard Sophie –DR2 CNRS\*  
 (0.10) Souillou Jean-Faust –PU-PH\*  
 (0.15) Wiertelowski Sandrine –PH\*  
 (0.90) Nicot Arnaud –CR1 INSERM\*  
 (0.75) Petit Ségolène –Thèse  
 (1.00) Michel Laure –PA INSERM Thèse  
 (1.00) Elong Ngono Annie –Master2  
 (1.00) Saitou Marion –Master2

- ITA :** (0.90) Pallier Annaick –AI-INSERM  
 (1.00) Boeffard Françoise –TR-U  
 (1.00) Garcia Alex andra –TR CDD  
 (0.25) Lavault Amélie –IE CDD

**Equipe 5 (8.75/13.50)***Dysfonction endothéliale et glomérulaire : mécanismes et cibles thérapeutiques***Coordinateurs :** Charreau B./J. Dantal

- (1.00) Charreau Béatrice –CR-AH\*  
 (0.50) Dantal Jacques –PU-PH\*  
 (0.20) Hourmant Marvonne –PU-PH\*  
 (0.15) Harb Jean –MCU-PH\*  
 (0.20) Fakhouri Fadi –PH  
 (0.20) Meurette Aurélie –PH

- (1.00) Le Berre Ludmilla –Post-Doc  
 (0.20) Guillonnet Christophe –Thèse  
 (1.00) Devallière Julie –Thèse  
 (0.20) Le Roux Sandrine –Thèse  
 (1.00) Tomerrie Pierre –Thèse

- ITA :** (1.00) Chatelais Mathias –IN CDD  
 (0.90) Gérard Nathalie –AI-INSERM  
 (1.00) Naulet Jeanne –IE-U  
 (0.20) Solé Véronique –IE CDD

**Equipe 6 (11.25/13.5)***Différenciation neuronale et interactions neuro-immunologiques : application à la greffe intracérébrale***Coordinateur :** Naveilhan P.

- (1.00) Naveilhan Philippe –CR1 INSERM\*  
 (0.10) Brachet Philippe –DR1 INSERM « Emérie »\*  
 (1.00) Neveu Isabelle –CR1 INSERM\*  
 (1.00) Boudin Hélène –CR1 INSERM\*  
 (0.50) Lescudron Laurent –MCU (HC)\*  
 (0.10) Damier Philippe –PU-PH\* « année sabbatique »  
 (1.00) Angélaud Julie –Thèse  
 (0.90) Le vèque Xavier –Thèse  
 (1.00) Le Jan Faustine –Thèse  
 (1.00) Le Fol Vincent –Master2  
 (1.00) Mathieux Elodie –Master2  
 (1.00) Louveau Antoine –Master2

- ITA :** (0.65) Laguin Véronique –IE2-INSERM  
 (1.00) Thinarid Reynald –AI CDD

**Plateformes et Plateaux Techniques Communs (responsables) (21.25/28.5)****APA (Animalerie Petits Animaux) (C. Usal/M.C. Cuturi)**

- (0.50) Lemeze Chad –AGT CDD  
 (1.00) Pajot Pierre –AGT CDD

**Microchirurgie (C. Usal/M.C. Cuturi)**

- (0.50) Smit Helga –TC-AH  
 (0.60) Usal Claire –TE-INSERM  
 (0.50) Martinet Bernard –AJT-U  
 (1.00) Meneau Emmanuel –IN-INSERM

**Transgénèse rat (I. Anegon)**

- (0.40) Usal Claire –TE-INSERM  
 (0.50) Rémy Séverine –IR2-INSERM  
 (0.50) Ménoret Séverine –IR-CNRS  
 (0.40) Tesson Laurent –IN-AH  
 (0.50) Iscache Anne-Laure –IN CDD

**Protéines Recombinantes (E. Vanhove)**

- (0.50) Martinet Bernard –AJT-U

**Cytofluorimétrie et tri cellulaire (R. Josien)**

- (0.40) Hestian Michèle –IEID INSERM

**Lab Manager**

- (1.00) Bredoux Raymonde –IR1-INSERM

**LGA (Animalerie Grands Animaux) (G. Blancho)**

- (0.50) Minault David –AI-INSERM  
 (0.50) Hervouet Jeremy –AGT CDD

**Délegué aux financements et à l'organisation de la recherche**

- (1.00) Riochet David –IN-AH

**Gestion des finances et du personnel**

- (1.00) Rigaud-Pajot Aline –SAR-AH

**Informatique**

- (1.00) Veziens Joëlle –IN CDD

**Biologie Moléculaire (I. Tesson)**

- Référents :** (0.10) Tesson Laurent –IN-AH  
 (0.10) Coulou Flora –TS-INSERM

- Ingénieur :** (0.50) Lavault Amélie –IE\*

**Plateforme de Stéréotaxie**

- (0.15) Daguin Véronique –IE2-INSERM

**Plateforme Clinique (M. Giral)**

- (0.50) Allard Christine –INF CDD  
 (0.10) Daguin Pascal –IE-AH  
 (0.50) Le Floch Sandra –AJA-PRIVE  
 (0.50) Lerat Lydie –INF-AH  
 (0.80) Papuchon Emmanuelle –TC CDD  
 (0.20) Guillot Cécile –TC CDD  
 (0.50) Brémaré Sonia –IN CDD  
 (1.00) Kérandel Céline –AJA CDD  
 (0.10) Pallier Annaick –AI-INSERM

**Secrétariat (V. Châtelier)**

- (1.00) Châtelier Valérie –TN-INSERM  
 (0.70) Le Bihan Sylvie –TN-INSERM  
 (1.00) Fournou Laurence –AJT-U  
 (0.20) Evans Brenda –TSH CDD  
 (Revue « Current Gene Therapy »)

**ETP : 100.40****Total personnel : 124****Chercheurs Statutaires : 27**

**Résumé :**

La greffe de rein permet de traiter les patients qui souffrent d'insuffisance rénale terminale. Cependant, le nombre important de patients en attente de rein a placé la greffe rénale au centre d'une mission de Santé Publique.

L'objectif de ce stage est, dans un premier temps, de décrire les patients greffés du rein et/ou du pancréas de la cohorte DIVAT qui suivent un traitement antirejet de référence : le CellCept. Dans un second temps, il s'agit d'identifier les facteurs de risque d'un changement de traitement antirejet lors de la première année de greffe. La connaissance de ces facteurs pourrait permettre de détecter précocement les patients les plus à risque de changer de traitement.

Une régression logistique a été réalisée afin d'identifier les facteurs de risque d'un changement de traitement.

Le sexe du patient se révèle être un facteur de risque d'un changement de traitement : les femmes ont un risque significativement plus élevé de changer de traitement que les hommes (RC=1,57, p=0,006). Les antécédents de diabète semblent également être un facteur de risque (RC=1,72, p=0,008). Enfin, le fait d'avoir un traitement déplétant est un facteur de risque de changement, mais uniquement chez les personnes qui n'ont pas d'antécédents d'hypertension (RC=2,87, p=0,003).

**Mots clés :** Transplantation rénale – Changement de traitement antirejet - Cohorte DIVAT - Facteurs de risque - Régression logistique - Indicateurs cliniques et biologiques.

**Abstract :**

The reference treatment of terminal kidney insufficiency is the kidney transplantation. Regarding the important number of patients on waiting list, kidney transplant represents today major public health issue.

The aim of this document is 1- to describe kidney and/or pancreas transplanted recipients followed in the DIVAT network who undergo a reference immunosuppressive treatment: CellCept; 2- to identify the risk factors of an immunosuppressive treatment substitution during the first post transplantation year. The knowledge of these factors would help clinicians to early detect the at-risk recipients.

A multivariate logistic regression has been performed to identify the risk factors of treatment substitution.

Patient gender turns out to be a treatment change risk factor: women have a significant higher risk of changing treatment than men (OR=1.57, p=0.006). Diabetes history also appears as a risk factor (OR=1.72, p=0.008). Finally, having a depleting treatment is risk factor of treatment change, but only for patients who haven't history of hypertension (OR=2.87, p=0.003).

**Key words:** Kidney transplant - Change of immunosuppressive treatment - DIVAT cohort - Risk factors - Logistic regression – Clinical and biological indicators.