

Année 2017/2018

N

o

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Annabelle GOUMARD

Née le 02/12/1987 à ANGERS, 49

Traitement d'induction chez le patient transplanté rénal immunisé sans DSA pré-greffe

Présentée et soutenue publiquement le 15 juin 2018 devant un jury composé de:

Président du Jury : Professeur Jean-Michel HALIMI, Néphrologie, Faculté de médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Antoine THIERRY, Néphrologie, Faculté de médecine- Poitiers

Docteur Johnny SAYEGH, Néphrologie, PH, CHU – Angers

Docteur Bénédicte SAUTENET, Néphrologie, PH-MCU, Faculté de médecine – Tours

Docteur Philippe GATAULT, Néphrologie, PH-MCU, Faculté de médecine – Tours

Directeur de thèse :

Professeur Matthias BUCHLER, Néphrologie, Faculté de médecine –Tours

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain.....	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague.....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie

MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

ZEMMOURA IlyessNeurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ NadiaNeurosciences
BOREL StéphanieOrthophonie
DIBAO-DINA ClarisseMédecine Générale
LEMOINE MaëlPhilosophie
MONJAUZE CécileSciences du langage - orthophonie
PATIENT RomualdBiologie cellulaire
RENOUX-JACQUET CécileMédecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ AyacheDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON SylvieDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY YvesChargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY HuguesChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-MichelChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT PhilippeChargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX FabriceDirecteur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT MarieChargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH NathalieChargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ BriceChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER FrédéricChargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE AlainDirecteur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER FrédéricDirecteur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET ChristopheChargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL WilliamChargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR MustaphaDirecteur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK ClaireChargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE ClaireOrthophoniste
GOUIN Jean-MariePraticien Hospitalier
PERRIER DanièleOrthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA EmmanuellePraticien Hospitalier
MAJZOUB SamuelPraticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE BéatricePraticien Hospitalier

REMERCIEMENTS

Je remercie chaleureusement mon jury de thèse :

- Docteur Philippe Gatault pour m'avoir encadré dans ce travail. Merci pour ton dynamisme, ta bonne humeur et ta disponibilité malgré le départ aux USA qui s'annonçait. Les débuts (l'écriture en anglais, les stats, les oraux en congrès...) ne sont pas si simples et tu as su me booster.
- Professeur Matthias Büchler pour m'avoir fait aimer la transplantation. Merci pour ton écoute et ton enseignement en transplantation et en géographie. Tu es un peu notre papa en transplantation.
- Professeur Jean-Michel Halimi pour présider mon jury de thèse. Merci pour tes qualités humaines que tu m'as apprises au lit des patients et ta disponibilité malgré ton emploi du temps bien rempli. Merci de m'avoir aidé pour mes premières écritures de demande de bourse pour le master 2.
- Professeur Antoine Thierry pour avoir accepté rapidement de faire partie de mon jury. Merci d'avoir fait le déplacement en Touraine.
- Docteur Johnny Sayegh pour avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour mes débuts en néphrologie en tant qu'externe à Angers.
- Docteur Bénédicte Sautenet pour avoir pu te libérer pour faire partie de ce jury. Merci de m'avoir aidée dans ce travail pour la relecture et les statistiques ainsi que mes débuts en transplantation.

Je voudrais remercier également toutes les personnes qui ont participé de près ou loin à ce travail : les patients transplantés rénaux de Tours, le laboratoire HLA, le service d'anatomopathologique, l'équipe de néphrologie-transplantation de Tours et Lise Binet pour le recueil de la base de données de Tours.

Je souhaite également dire un grand merci à tous les praticiens hospitaliers que j'ai croisé à Angers Tours, Chartres, Bourges et Orléans qui ont enrichi ma formation : en particulier à Angers : Professeur Jean-François Subra pour m'avoir donné envie de faire de la néphrologie ; j'ai été à la bonne école dans l'apprentissage de l'interrogatoire et de l'examen clinique au lit des malades et Professeur Nicolas Lerolle pour m'avoir écouté et aidé lors de ma 6^{ème} année. A Tours : Hélène (ma deuxième maman en transplantation), Christelle et Maud.

Je remercie tous les internes qui m'ont accompagnée au quotidien : en particulier

- les internes et amis d'Orléans : Julien "le parisien breton", David "le cinéphile", Mons "la crossfiteuse", Marine et Pierre "les parents modèles", Julie "la pêcheuse", Antoine "le fêtard", Kanav "le grimpeur", Thibault et Sophie avec les RDV du dimanche...
- les internes de Néphro : Yoyo, Elodie, Mélanie, Charlotte, Nico, Claire, Thibault, Eloi et tous les autres jeunes et moins jeunes...
- les filles du Labo EA4245 pour m'avoir fait découvrir la recherche.
- les internes de réa qui m'ont supportée lors de l'écriture de ce travail ...

Merci à mes copines d'Angers encore et toujours là pour les bons et mauvais moments de ma vie sans oublier leurs pièces rapportées. Depuis notre expérience au Cambodge, Alice tu restes présente, merci pour tes conseils, ton soutien et pour nos voyages. Maman ou future maman, Léopoldine, Claire et Cécile vous êtes dynamiques et toujours à l'écoute de mes tracas. Lénaïc, tu sais me redonner le sourire avec ta pêche et nos voyages étaient inoubliables. Merci Clémence de m'avoir rassurée et d'avoir été là avec Marie et Anaïs, Pierre, Manu et Jérémy en 6^{ème} année BU team! Clara merci pour tes petits cadeaux fait mains.

Merci à Coco, Donatien, Raph, Léa, Nico et toute la team de rugby de m'avoir fait découvrir ce sport en particulier les « touchés », placages (pas trop), saut en touche...

Merci à Marion, Pierre et Cécile de m'avoir fait sortir surtout ces derniers mois.

J'ai un grand plaisir d'être entouré de ma famille pendant ces longues années de formation.

Merci à Maman, pour tes petits plats que tu m'apportais les premières années à Angers et pour tout le reste. Merci aux soeurette, Chacha et Gwendo de m'avoir supportée, désolée de ne pas avoir été souvent présente à la maison. Merci aux beaux- frères Johan et William pour m'avoir aidée dans mes multiples déménagements ainsi que le voisin Bernard. Mamie Solange voilà c'est la fin des mes études qui arrive, je suis très contente que tu sois présente ce jour. Merci à mon oncle Dominique et ma tante Jocelyne pour m'avoir aidée et pour les bons moments passés à la pêche aux bords de la Loire. Merci à la belle famille d'avoir fait le déplacement en Touraine. Merci à Alex, l'australien pour la découverte d'un autre mode de vie.

Merci à Valentin d'avoir relu ce travail, corrigé les fautes et surtout d'être présent au quotidien. Ces derniers mois n'ont pas toujours été faciles. Merci de m'avoir épaulée.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira
pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

ABREVIATIONS

ABMR, antibody mediated rejection
BMI, body mass index
BPAR, biopsy proven acute rejection
cPRA, calculated panel reactive antibody
CMV, cytomegalovirus
CNI, calcineurin inhibitor
CXM, complement-dependent lymphocytotoxic cross-match
DGF, delayed graft function
DSA, donor specific antibody
EBV, epstein barr virus
ECD, expanded criteria donors
EC-MPS, enteric-coated mycophenolate sodium
eGFR, estimated glomerular filtration rate
ESRD, end stage renal disease
g, banff glomerulitis score
IFTA, interstitial fibrosis and tubular atrophy
ILR2, interleukin 2 receptor
KTR, kidney transplanted recipients
LCT, lymphocytotoxicity
HLA, human leucocyte antigen
MDRD, modification of diet in renal disease
MFI, mean fluorescence intensity
MMF, mycophenolate mofetil
mTORi, mTor inhibitor
MVI (g+ptc), microvascular inflammation
ptc, banff peritubular capillaritis score
PTDM, post-transplant mellitus diabetes
PTLD, post-transplant lymphoproliferative disorder
PRA, panel reactive antibodies
rATG, rabbit antithymocyte globulin
SAB, single antigen bead
TCMR, T cell mediated rejection

RESUME

Introduction. L'utilisation du basiliximab était réservée aux patients non immunisés. Cependant, la meilleure caractérisation du risque immunologique a ouvert la voie à son utilisation chez le patient immunisé sans anticorps anti-donneur spécifique (DSA). L'objectif était d'évaluer l'efficacité relative du basiliximab chez le patient transplanté rénal immunisé sans DSA prégreffe. **Méthodes.** Etude rétrospective monocentrique incluant tous les patients adultes (greffes combinées exclues) entre l'introduction de Luminex (juin 2007) et juin 2017. L'absence de DSA en single antigen a été validée après analyse individuelle de chaque dossier. Le risque de rejet aigu (clinique ou infra-clinique) et l'apparition de DSA a été analysé en uni- et multivarié (test de log rank et modèle de Cox). **Résultats.** 218 (21%) transplantés rénaux immunisés sans DSA pré-greffe ont été identifiés (basiliximab=60, rATG=158). Les patients ayant reçu du basiliximab avaient un taux de greffon incompatible (TGI) plus faible ($24,0 \pm 24,3$ vs. $63,8 \pm 32,3\%$, $p < 0,001$), avaient plus souvent reçu une première greffe ($88,3$ vs. $53,8\%$, $p < 0,001$) et/ou une greffe avec un donneur vivant (13% vs 2% $p = 0,005$). Au cours du suivi moyen de 4 ans, le risque de rejet aigu prouvé par biopsie (BPAR) était plus élevé dans le groupe basiliximab ($n=15$, 25%) que dans le groupe rATG ($n=13$, $8,2\%$) ($p = 0,0009$). Ce surrisque de rejet aigu persistait après ajustement sur différents facteurs tels que l'âge du donneur et receveur, le type de donneur, le TGI et l'immunosuppression d'entretien ($HR = 3,52$ [$1,28-9,70$] $p = 0,015$). L'apparition de DSA (MFI > 1000) était observée chez 13 ($21,7\%$) et 25 ($15,8\%$) patients traités respectivement par basiliximab et rATG ($p = 0,167$). **Conclusion.** Le basiliximab semble être associé à un surrisque de rejet aigu par rapport au rATG chez les patients transplantés rénaux immunisés sans DSA préformés.

Mots clés : Transplantation rénale, immunosuppression, thérapeutique, rejet aigu, induction.

ABSTRACT

Background. Basiliximab induction was reserved to unimmunized patients. However, the improvement of immunological risk determination led to its utilisation for immunised patients without donor specific antibodies (DSA). The objective was to study the efficiency of basiliximab in immunized kidney transplanted recipients (KTR) without DSA.

Methods. Monocentric retrospective study included all adults renal transplant recipient since single antigen bead (SAB) assay introduction in 2007 June until 2017 June. DSA absence detected by SAB has been validated after each folder analysis. Univariate and multivariate analysis of biopsy proven acute rejection (BPAR) risk and DSA appearance has been done.

Results. 218 (21%) immunized kidney transplant recipients without pre-graft DSA were identified (basiliximab=60; rATG=158). Patients treated with basiliximab had a lower cPRA (24 ± 26 vs, 66 ± 32 , $p < 0.0001$), were more likely to receive a first graft (88 vs 63%, $p < 0.0001$) or a transplant with a living donor (13% vs 2%, $p = 0.005$). During the mean follow up of 4 years, BPAR risk was higher in basiliximab group ($n=15$, 25%) than in rATG group ($n=13$, 8.2%) ($p=0.0009$). This increased risk remained after adjustment for models different. The occurrence of DSA (MFI > 1000) was observed in 13 (21.7%) and 25 (15.8%) patients treated with basiliximab and rATG respectively ($p = 0.167$). Moreover, no difference side effects have been noticed between the 2 groups.

Conclusions. These results suggest that the use of rATG should be preferable in the prevention of BPAR in immunized KTR without pre-grafts DSA.

Key words: kidney transplantation, immunosuppression, BPAR and induction treatment.

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION	14
ARTICLE ORIGINAL	18
<i>INTRODUCTION</i>	18
<i>MATERIEL AND PATIENTS</i>	19
1. Study population	19
2. Variables studied	21
3. Statistical analysis	22
<i>RESULTS</i>	23
1. Patient's characteristics	23
2. Graft and patient survivals in basiliximab and rATG groups	23
3. Graft rejection according to induction therapy	25
4. Characteristics of BPAR according to induction treatment.	29
5. Safety	31
<i>DISCUSSION</i>	33
<i>REFERENCES</i>	36
DISCUSSION ET PERSPECTIVES	39
BIBLIOGRAPHIE	43
LEGENDE DES TABLES	45
LEGENDE DES FIGURES	46

INTRODUCTION

Les traitements immunosuppresseurs d'induction

Historiquement, ce sont des préparations d'anticorps polyclonaux dirigés contre des thymocytes ou des lymphocytes humains¹ qui ont été utilisées en premier comme traitement immunosuppresseur d'induction. Elles sont produites chez le lapin (Thymoglobuline[®] et ATG-Fresenius[®], rATG) ou chez le cheval (Lymphoglobuline[®]), cette dernière n'étant plus disponible en France. Ces anticorps entraînent une déplétion des lymphocytes T circulants mais également dans les organes lymphoïdes secondaires. Pour exemple, la Thymoglobuline[®] est un panel d'immunoglobulines polyclonales dirigées contre de très nombreuses cibles (CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD25, HLA-DR, HLA de classe I...) qui aboutit à la déplétion lymphocytaire par un mécanisme de cytotoxicité dépendant du complément et des cellules exprimant les récepteurs du fragment Fc des immunoglobulines, notamment le FcγRIIIA. La lymphopénie est profonde, rapide et sévère, suivi d'une reconstitution lymphocytaire qui s'effectue au cours de la première année avec une grande variabilité interindividuelle². Très efficace pour prévenir le rejet, les anticorps « déplétants » ont comme principaux inconvénients d'augmenter le risque d'infection, en particulier virales³ de majorer le risque de lymphome post-transplantation⁴ et de pouvoir induire des syndromes de lyse et plus rarement des maladies sériques.

Des anticorps n'entraînant pas de lyse lymphocytaire et ciblant plus spécifiquement les lymphocytes T activés ont été développés dans les années 90. La chaîne α du récepteur de l'interleukine-2 (IL2R) (CD25), exprimé sur les lymphocytes T activés et conférant une haute affinité à l'IL-2, cytokine clé de la prolifération lymphocytaire, a été considérée comme une cible privilégiée. En 2002, un essai clinique démontrant l'efficacité du basiliximab pour prévenir le rejet en transplantation rénale en comparaison à un placebo a démontré l'intérêt clinique de cette stratégie⁵. Un second essai clinique comparant le basiliximab à la

Thymoglobuline® chez des patients transplantés rénaux dits à faible risque immunologique a ensuite conforté l'intérêt du basiliximab en montrant une efficacité comparable et une meilleure tolérance³. Le daclizumab, un équivalent humanisé du basiliximab, a également été utilisé en clinique. Il n'est cependant plus commercialisé en France.

Finalement, prenant en compte l'efficacité démontrée des traitements immunosuppresseurs d'induction pour la prévention du rejet aigu d'allogreffe⁶, la très grande majorité des équipes utilisent dorénavant une quadrithérapie séquentielle s'appuyant sur une induction et une trithérapie d'entretien. La question principale reste aujourd'hui les indications respectives de la Thymoglobuline et des antagonistes de CD25. Les recommandations actuelles encouragent fortement l'utilisation de l'induction déplétante chez les patients à « haut risque immunologique (sous-entendu à haut risque de rejet aigu)⁷. Elles s'appuient principalement sur deux essais cliniques randomisés réalisés aux Etats-Unis et en Europe^{8,9} ayant rapportées une plus faible incidence de rejets chez les patients transplantés rénaux traités par rATG par rapport aux patients ayant reçu un antagoniste de l'IL-2R. La prescription de rATG a d'ailleurs augmenté dans plusieurs pays à la suite de la publication de ces résultats^{10,11}. Par exemple, aux États-Unis, 60% des transplantés rénaux ont été traités par rATG en 2013, tandis que 39% ont reçu le rATG en 2006¹⁰. En Australie, l'utilisation de basiliximab a diminué de 17% entre 2011 et 2015¹².

A ce jour, il peut être considéré que le basiliximab est privilégié chez le patient à faible risque de rejet, alors qu'une déplétion lymphocytaire est privilégiée chez le sujet à haut risque immunologique.

Pourquoi reposer la question du choix de l'induction chez les patients immunisés sans DSA ?

Mon travail de thèse s'appuie sur le hiatus existant aujourd'hui entre les paramètres utilisés pour définir le risque immunologique dans les essais thérapeutiques sus-cités ^{8,9} et la pratique clinique actuelle. En effet, l'évaluation du risque immunologique pour inclure les patients dépendait du nombre de transplantations précédentes, des âges du receveur et du donneur, de l'ethnie afro-américaine, du nombre d'incompatibilité HLA et du niveau d'immunisation contre un panel lymphocytaire (PRA) ⁷.

Bien que ces paramètres continuent à être pris en compte par le médecin lors du choix de l'induction, l'évaluation du risque immunologique individuel en pratique courante repose maintenant principalement sur la présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur (DSA) recherchés sur les différents sérums prélevés avant la transplantation. Ceci est la conséquence de la généralisation des techniques sensibles utilisant des antigènes HLA de classe I et II purifiés puis attachés sur des billes (SAB pour single-antigen beads, Luminex®), qui ont progressivement remplacé les anciennes techniques de lymphocytotoxicité et d'ELISA. En effet, alors qu'il est maintenant clairement reconnu que la présence de DSA pré-transplantation augmente le risque de rejet médié par anticorps (ABMR) et de perte de greffons ^{13,14}, le médecin dispose d'un profil immunologique assez exhaustif lui permettant d'établir si le patient a des DSA historiques et ainsi un risque élevé de rejet, en particulier humoral (ABMR pour antibody-mediated rejection).

Ainsi, les progrès dans les techniques de détection d'anticorps anti-HLA ont modifiés les indications pour le traitement d'induction. Certains patients en attente d'une première greffe sans antécédents immunologiques ont des anticorps DSA naturels qui peuvent provoquer le rejet du greffon ^{15,16}. Ces patients historiquement considérés à faible risque immunologique devraient probablement bénéficier d'une induction par rATG. *A contrario*, le risque immunologique réel chez des patients immunisés suite à des expositions allogéniques antérieures mais sans DSA détecté en techniques sensibles, pourraient être surestimé.

Dans un but de tolérance et de réduction des complications infectieuses et tumorales ¹⁷, nous avons utilisé le basiliximab chez des patients immunisés sans DSA pré-greffe depuis quelques années dans notre centre de transplantation.

L'objectif de ce travail est donc d'évaluer rétrospectivement la balance bénéfice risque du basiliximab en comparaison à la Thymoglobuline[®] dans cette population de patients immunisés sans DSA préformés, pour préciser la place de ces traitements en s'appuyant sur les outils actuels de définition pratique du risque immunologique. Il est présenté sous forme d'article.

ARTICLE ORIGINAL

Increased risk of rejection after basiliximab induction in immunized kidney transplant recipients without donor-specific antibodies

INTRODUCTION

Induction treatment has decreased the rate of acute allograft rejection in kidney transplant recipients (KTR)(1). Therefore, most of transplant centers use either lymphocyte depleting polyclonal antibodies such as rabbit anti-thymocyte globulin (rATG, Thymoglobulin®) or interleukin-2 receptor (IL2R) antagonists, especially basiliximab (Simulect®). Because two randomized clinical trials (2,3) showed a lower incidence of rejection in KTRs treated by rATG than in patients who received an IL2R antagonist, prescription of rATG has been raising in several countries (4,5). Thus, 60% of KTR were treated by rATG in 2013 in USA, while 39% received rATG in 2006 (4). In Australia, the use of basiliximab therapy decreased of 17% between 2011 and 2015 (6).

The current recommendations strongly encourage use of depleting induction in KTRs with a high risk of allograft rejection. Immunologic risk, as defined in previous studies, depends on the number of previous transplantations, recipient age, donor age, African-American ethnicity, number of HLA mismatches and a panel reactive antibodies (PRA) >30%(2,3,7). However, individual immunologic risk assessment in clinical practice is now mainly based on the potential presence of donor specific antibodies (DSA) detected by single HLA-antigen flow beads (SAB) assays before transplantation. Indeed, it is acknowledged that pre-transplant DSA increase the risk of antibody-mediated rejection (ABMR) and graft loss and SAB assays have gradually replaced former cytotoxic techniques and solid-phase assays like ELISA to detect and identify anti-HLA antibodies (8,9).

Thus, advances in techniques of HLA antibodies deeply reshuffle the cards with regard to our indications for induction. On one side, some patients waiting a first transplantation without historical immunologic exposures have natural anti-HLA antibodies that can cause graft rejection if they are specifically directed against a donor's antigen (10,11). In this setting, patients historically considered as low immunologic risk, should take advantage of depleting induction. On the other hand, the actual immunologic risk in patients previously considered with a high one (such as immunized patients) is matter of debate when none DSA is identified before transplantation. With the increased risk of opportunistic infections and malignancies after rATG induction, we used basiliximab in immunized patients without DSA (1,12). We therefore aimed to assess efficacy and safety of basiliximab in immunized KTR without preformed DSA.

MATERIEL AND PATIENTS

1. Study population

We performed a cohort study with KTR of Tours transplanted between June 2007 and 2017. Selection of immunized patients without preformed DSA is described in Figure 1. Because presence of circulating DSA has been systematically assessed with SAB assays (One Lambda, Canoga Park, CA, USA) since June 2007 in our center, we ruled out all patients transplanted before. In addition, we excluded KTR transplanted after June 2017 in order to obtain a follow-up higher than 1 year in all patients. We retrospectively assessed 1030 patients transplanted during this period and we identified 218 KTR with at least one anti-HLA antibody before or the day of transplantation without preformed DSA (anti-A, anti-B, anti-Cw, anti- DR, anti-DQ, anti-DP) who received an induction by rATG (Thymoglobulin, Genzyme, Cambridge, MA) or basiliximab (Simulect, Novartis, Rueil-Malmaison, France).

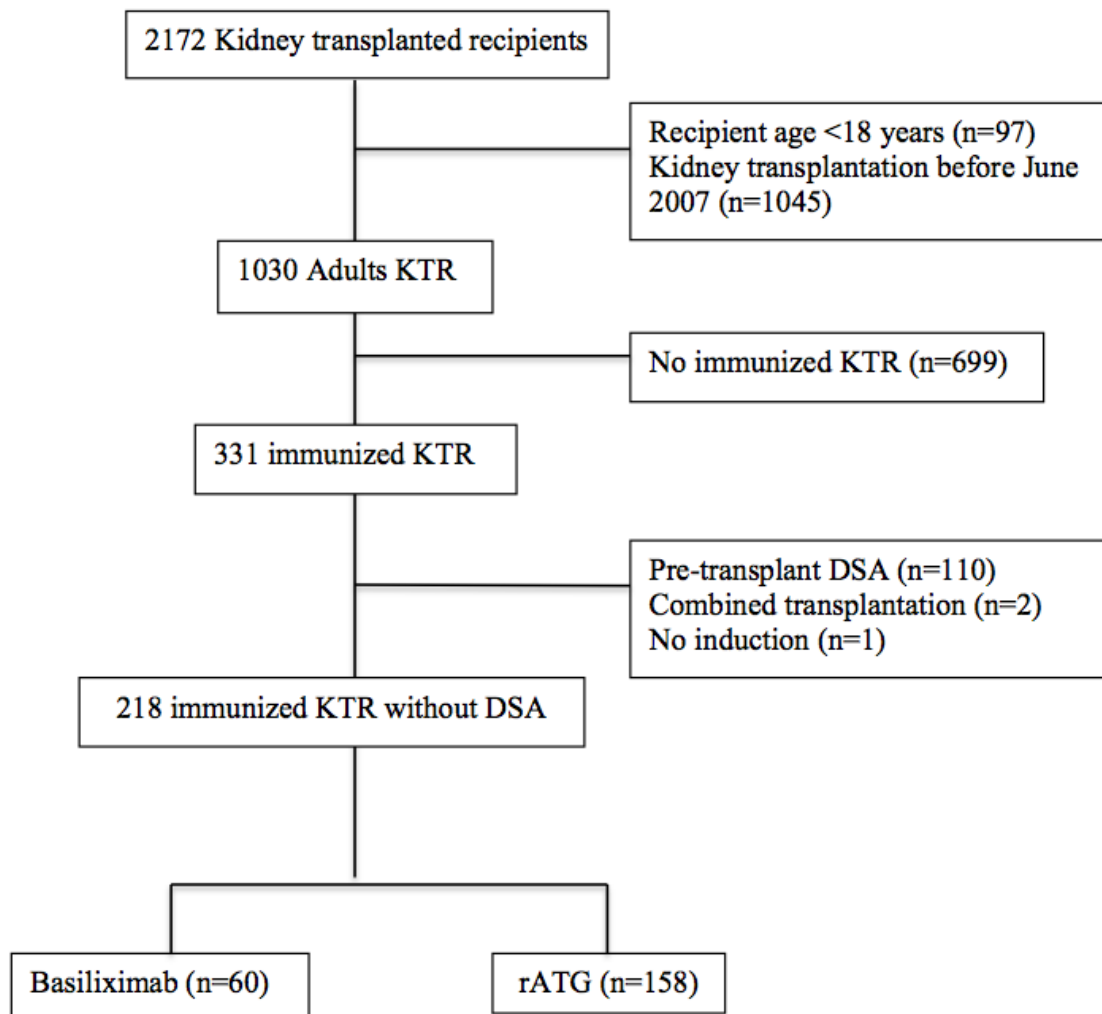


Figure 1. Selection of patients (Flow chart)

DSA: donor specific antibody; KTR: Kidney transplanted recipients ; rATG: rabbit anti-thymocyte globulin

Initial immunosuppression involved methylprednisolone (250mg pre and postoperatively) and either basiliximab (20 mg at day 0 and day 4) or rATG before the transplantation (100 mg at day 0 and day 1, next daily dose was adapted to keep a CD3-lymphocyte count $< 20/mm^3$ until trough tacrolimus level $> 8\mu g/L$). The maintenance immunosuppressive regimen was mycophenolate mofetil (MMF) or enteric-coated mycophenolate sodium (EC-MPS), calcineurin inhibitor (mainly tacrolimus after 2009), and prednisone in most patients. Target tacrolimus trough levels were 8–12 $\mu g/L$ before month-3 and 5-8 $\mu g/L$ thereafter. Prednisone at 1 mg/kg/day for the two first weeks was then, gradually decreased and finally withdrawn between month-4 and month-6 in absence of clinical or subclinical rejection (protocol graft biopsy at month-3), *de novo* DSA and accordingly to the risk of kidney disease recurrence. Five patients were enrolled in clinical trials with maintenance immunosuppressive regimen with everolimus, tacrolimus and steroids.

Pneumocystis jiroveci pneumonia prophylaxis with trimethoprim/sulfamethoxazole was administered for 3 months to all patients and pursued if CD4 T-cell counts was lower than 200/mm³. Recipients with the highest risk of cytomegalovirus (CMV) disease (D+R-) received prophylaxis with valganciclovir for 3 to 6 months and CMV-positive recipients (R+) received prophylaxis with valganciclovir for 3 months since 2009, except D-R+ recipients receiving basiliximab (preemptive strategy).

2. Variables studied

Baseline characteristics included donor and recipient age, donor and recipient gender, type of donors (living or deceased standard or with extended criteria), recipient ethnicity, cause of end-stage renal disease, duration of dialysis, rank of transplantation, donor and recipient CMV serology, number of class I and class II HLA mismatches, cold ischemia time and immunosuppressive medications. We retrieved each medical file to determine pre-transplant allogeneic exposures (pregnancy, blood transfusions) and post-transplant infections and

malignancies. A particular attention was paid to *de novo* DSA that were systematically assessed at 3, 6 and 12 months during the first year then every year after transplantation, particularly if a renal biopsy was performed. Positivity threshold of anti-HLA antibodies was 1000. Biopsy-proven acute rejections (BPAR) were individually analyzed. Banff international classification was used to discriminate confirmed T-cell mediated rejection (TCMR) (i.e grade ≥ 1) and ABMR (13).

3. Statistical analysis

Continuous and categorical variables were expressed as means with standard deviation and percentage, respectively. Continuous data were compared with Mann-Whitney test and categorical data with Chi-square test or Fisher exact test. We compared the incidence of BPAR (all, TCMR and ABMR), graft survival, patient survival (end-stage renal disease was censored) and death-censored graft survival between patients treated with rATG (“rATG-group”) and basiliximab (“basiliximab-group”) with log-rank tests. Univariate Cox analyses were performed to identify the different parameters associated with BPAR. Then, we performed a step-by-step multivariate cox regression including acknowledged BPAR risk factors, risk factors previously identified ($p < 0.1$) and clinical relevant parameters. In addition, we compared the incidence of *de novo* DSA in the two groups, with threshold of MFI more than 1000. Finally, we analyzed a composite risk including BPAR, death patient and graft loss with univariate and multivariate cox analysis. Statistical analyses were performed using XL-Stat software and R version 3.3.3 (*R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, URL <http://www.R-project.org/>*). A p -value < 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

1. Patient's characteristics

The baseline characteristics of the whole cohort (n=218), rATG-group (n=158) and basiliximab-group (n=60) are shown in Table 1. 53.2% of KTR were women with a high incidence of retransplantations (56.7%). 94.9% of donors were deceased with a mean age of 55.5 ± 14.8 years. 91.3% of patients treated with a CNI received tacrolimus. The number of HLA-II mismatches was higher in the basiliximab-group than in the rATG-group (2.2 ± 1.1 vs 1.7 ± 1.2 , $p < 0.01$). Patients in rATG-group had a higher level of immunization (cPRA $66 \pm 32\%$ vs. $24 \pm 26\%$, $p < 0.001$) and included all patients who received a second or a third transplantation (12.7% vs 0% , $p = 0.001$). These patients had received a mean dose of 5.05 ± 1.65 mg/kg of rATG for 4.90 ± 1.43 days. Living donors received more often a basiliximab induction and follow-up was shorter in basiliximab-group than in rATG-group, because the use of basiliximab has been increasing since 2011 (Figure S1).

2. Graft and patient survivals in basiliximab and rATG groups

Nineteen patients died (rATG: 12 (7.6%), basiliximab: 7 (11.7%)) and patient survival was not different in both groups ($p = 0.105$). Malignancies ($n = 7$) and cardiovascular diseases ($n = 6$) were the main causes of death and were similarly observed in both groups. Thirty patients lost their graft (rATG: 25 (15.8%), basiliximab: 5 (8.3%)) and death-censored graft survival was not different in both groups ($p = 0.423$). The first cause of graft loss was chronic ABMR (40%) far ahead graft vascular causes (20%), initial nephropathy recurrence (13%), infection (7%) and unknown causes (20%). Graft survival was similar in the two groups ($p = 0.715$).

Table 1: Baseline characteristics.

	Total (n=218)	rATG (n=158)	Basiliximab (n=60)	P-value
Donors characteristics				
Age (years)	55.5 ± 14.8	55.5 ± 14.8	55.5 ± 16.1	0.26
Man	58.3	57.6	53.3	0.68
Expanded criteria donor	47.7	46.8	50.0	0.79
Recipients characteristics				
Age (years)	53.5 ± 12.5	53.5 ± 12.5	53.5 ± 13.6	0.08
Man	46.8	43.7	55.0	0.14
Caucasian	83.9	84.2	83.3	0.96
Diabetes mellitus	18.3	19.6	16.7	0.76
BMI (kg per m ²)	25.7 ± 5.6	25.7 ± 5.6	25.6 ± 4.4	0.75
Cause of ESRD				
Glomerulonephritis	24.3	24.1	25.0	0.88
Polycystic kidney	15.6	15.2	16.7	0.79
Diabetes	9.2	10.1	6.7	0.60
Vascular	6.9	7.6	5.0	0.76
Other	22.9	25.3	16.7	0.17
Unknown	21.1	17.7	30.0	0.07
Duration of dialysis (months)	43.9 ± 43.8	45.4 ± 46.0	39.5 ± 37.0	0.58
Transplantation characteristics				
First transplantation	63.3	53.8	88.3	<0.0001
Living donor	5.1	1.9	13.3	0.02
Mean cold ischemia time (hours)	17.0 ± 7.0	18.2 ± 6.7	13.8 ± 6.5	<0.001
cPRA	54.3 ± 35.3	65.9 ± 31.5	23.5 ± 25.5	<0.001
Number of class I HLA mismatches	2.5 ± 1.3	2.5 ± 1.2	2.6 ± 1.2	0.37
HLA A	1.1 ± 0.7	1.1 ± 0.7	1.1 ± 0.7	0.77
HLA B	1.4 ± 0.7	1.4 ± 0.7	1.4 ± 0.7	0.24
Number of class II HLA mismatches	1.8 ± 1.2	1.7 ± 1.2	2.2 ± 1.1	<0.01
HLA DR	0.9 ± 0.7	0.9 ± 0.7	1.1 ± 0.7	0.02
HLA DQ	0.9 ± 0.7	0.8 ± 0.6	1.1 ± 0.7	<0.01
DGF	18.8	20.3	15.0	0.49
Serum creatinine value at 6 months (μmol/L)	161.5 ± 162	174.5 ± 187	127.3 ± 48.8	0.14
eGFR on MDRD at 6 months (ml/min/1.73m ²)	50.7 ± 19.7	49.4 ± 20.4	54.2 ± 17.7	0.08
Urine protein at 6 months (g/24h)	0.45 ± 0.61	0.41 ± 0.41	0.56 ± 0.93	0.35
CMV serologic status D+/R-	22.5	21.5	25.0	0.71
CMV prophylaxis	60.6	63.3	53.3	0.18
Follow-up (years)	4.0 [0-10.0]	4.5 [0-9.6]	3.4 [0.5-10.0]	0.004
Maintenance immunosuppressive treatment				
CNI + MMF + Steroid	95	96.2	91.7	0.18
CNI + mTOR i+ Steroid	2.3	0.0	8.3	0.001
Others (%)	2.8	3.8	0.0	0.19

Data are means ± SD, n (%) or median [min-max].

BMI: body mass index, ESRD: end stage renal disease, HLA: human leucocyte antigen, DFG: delayed function graft, ESRD: End stage renal disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; MDRD: modification of diet in renal disease; D: donor CMV status, R: recipient CMV status, CNI: calcineurin inhibitor, MMF: mycophenolate mofetil, mTORi : mTor inhibitor, cPRA : calculated panel-reactive antibodies.

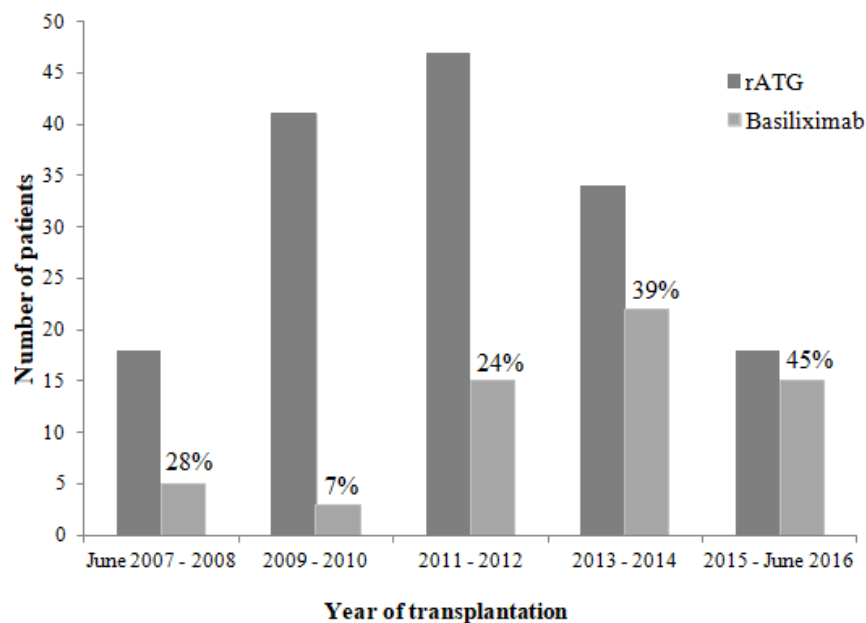
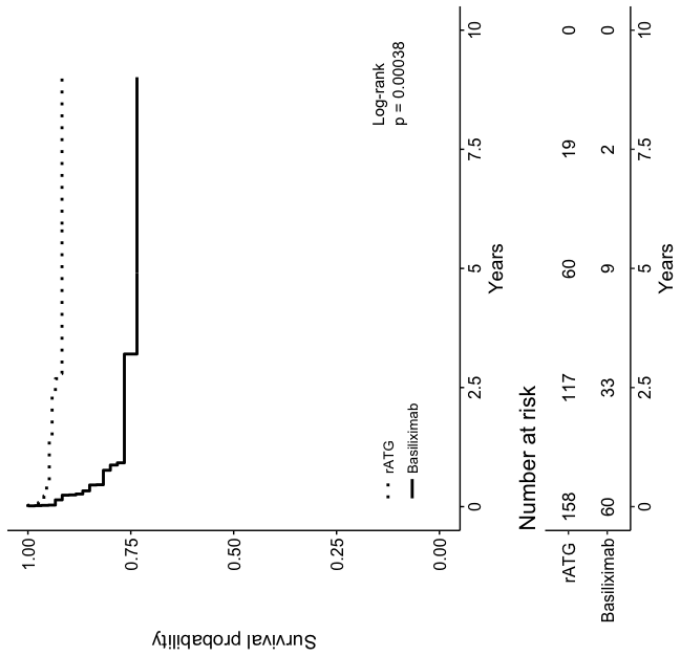


Figure S1. Evolution of induction therapy use in kidney transplantation at Tours

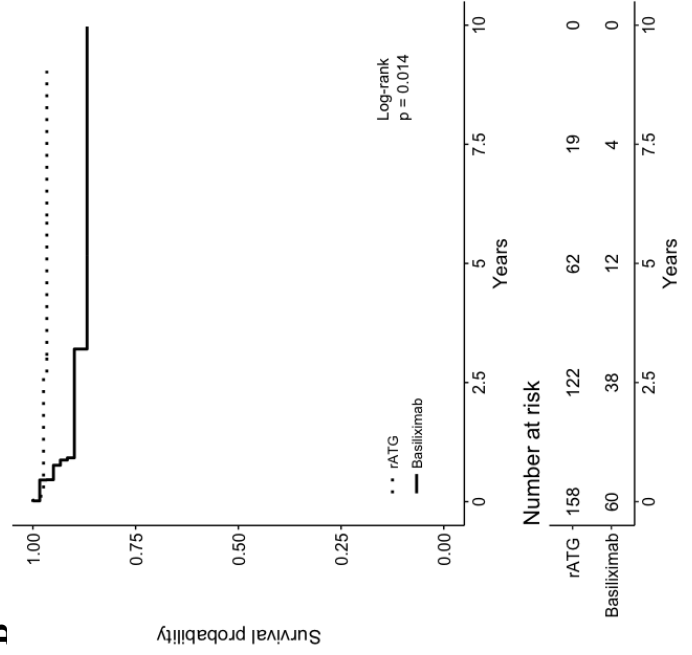
3. Graft rejection according to induction therapy

One hundred and seventy-three renal biopsies were performed in 173 KTR (79.4%), similarly in both groups (rATG-group: 124 (78.5%), basiliximab-group: 48 (80%), $p = 0.810$). Considering only the first confirmed TCMR and ABMR episode in each patient, we recorded 28 BPAR (16 TCMR and 12 ABMR) in 27 (12%) patients, with one KTR who experienced both kinds of rejection. BPAR occurred more frequently in basiliximab-group than in rATG group (Figure 2A, $p = 0.0004$). This difference was observed for ABMR (Figure 2B, $p = 0.014$) and for confirmed TCMR (i.e grade ≥ 1) (Figure 2C, $p = 0.028$).

A



B



C

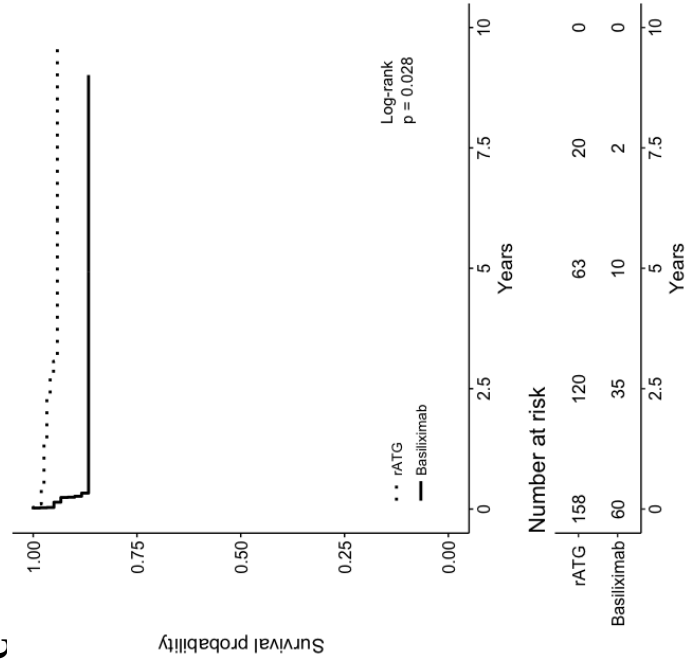


Figure 2. Incidence of acute rejection according to induction therapy:

A: Biopsy proven acute rejection (BPAR),

B: Antibody mediated rejection (ABMR),

C: T-cell mediated rejection (TCMR).

We therefore consider ABMR and confirmed TCMR in the further multivariate analysis that showed that basiliximab remained statistically associated to an increased of rejection in different model including rank of transplantation, cPRA, number of HLA mismatches and maintenance immunosuppressive regimen (Table 2A). As shown in table 4, we did not to identify a phenotype of patients at risk of rejection after treatment by basiliximab.

Table 2. Basiliximab is an independent risk of graft rejection (A) and of a composite end-point including graft rejection, ESRD and death (B).

A BPAR

	HR	95% CI	p value
Crude risk	3.63	1.70 – 7.77	0.0009
Model 1	3.00	1.23 – 7.34	0.016
Model 2	3.03	1.23 – 7.45	0.016
Model 3	3.32	1.33 – 8.27	0.01
Model 4	3.52	1.28 – 9.70	0.015

B Composite end-point

	HR	95% CI	p value
Crude risk	1.60	0.99 – 2.59	0.05
Model 1	1.87	1.08 – 3.26	0.027
Model 2	1.85	1.06 – 3.23	0.029
Model 3	2.28	1.29 – 4.03	0.004
Model 4	2.36	1.24 – 4.47	0.009

Model 1: adjustments on recipient age, gender recipient, donor age, type of donor (deceased vs. alive), rank of transplantation, cold ischemia time and the initial immunosuppressive strategy

Model 2: model 1 + adjustments on number of HLA mismatches

Model 3: model 2 + adjustments on maintenance immunosuppressive regimen

Model 4: model 3 + adjustment on cPRA

Table 3. Immunization factors according to induction treatment.

	rATG group	Basiliximab group
All patients	13 (8.2)	15 (25.0)
cPRA		
<20%	2 (9.1)	8 (23.5)
20-50%	3 (8.8)	5 (27.8)
>50%	8 (7.8)	2 (25)
Number of HLA class II mismatches		
<1	1(2.9)	1 (20)
1-2	8 (9.1)	7 (23.3)
>2	7 (18.9)	3 (12)
Rank of transplantation		
First	8 (9.3)	14 (26.4)
≥2	4(5.5)	1 (14.3)
Female gender	9(10.0)	6 (22.2)
Pregnancy		
None	2 (28.6)	2 (33.3)
≥1	6 (7.4)	4 (19)
History of blood transfusion		
No	11(10.1)	14 (25.5)
Yes	2 (4.0)	1 (20)
History of alloimmune exposure		
No	1 (5.0)	10 (30.3)
Yes	10 (7.2)	5 (18.5)

Percentage represents proportion of patients with biopsy-proven acute rejection in each group. Data are n (%). HLA: human leucocyte antigen; cPRA: calculated panel reactive antibodies.

4. Characteristics of BPAR according to induction treatment.

The characteristics of all BPAR in each group are presented in Table 4. Overall, 15 (25%) and 13 (8.2%) BPAR were diagnosed in basiliximab (TCMR: 8, ABMR: 7) and rATG (TCMR: 8, ABMR: 5) groups, respectively. Most of BPAR occurred before 12 months (22 (78.6%)): 14 (93.3%) and 8 (61.5%) in basiliximab and rATG group, respectively ($p=0.0002$). More than 50% of BPAR were clinical rejection with one resistant steroid TCMR in basiliximab group. The mean delay of ABMR was 9.7 ± 12.6 months. During the first post-transplant year, 6 (10%) vs 4 (2.5%) ABMR were observed in basiliximab and rATG group respectively ($p=0.028$). We observed that glomerulitis and interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) were more severe in basiliximab group than in rATG group ($p=0.08$ and $p=0.35$ respectively). C4d deposits lacked in 8 (66.7%) of ABMR. The incidence of DSA *de novo* was numerically higher in basiliximab group than in rATG group but not significant (Figure 3: 13 (21.7%) vs. 25 (15.8%), $p = 0.167$). *De novo* DSA were predominantly directed against HLA class II (23: 60.5%), in particular against DQ antigens (16: 69.6%).

Table 4. BPAR characteristics according to induction treatment.

	Total (n=28)	rATG (n=13)	Basiliximab (n=15)	P value
Clinical rejection	15 (53.6)	9 (69.2)	6 (40)	0.15
TCMR	16 (57.1)	8 (61.5)	8 (53.3)	0.045
I	13 (81)	7 (87.5)	6 (75)	-
II	3 (19)	1 (2.5)	2 (25)	-
ABMR	12 (42.9)	5 (38.5)	7 (46.7)	0.02
g	2.17 ± 0.58	1.80 ± 0.45	2.4 ± 0.53	-
ptc	1.58 ± 0.67	1.60 ± 0.55	1.57 ± 0.79	-
g+ptc	3.75 ± 0.75	3.4 ± 0.55	4 ± 0.82	-
c4d +	4 (33.3)	1 (20)	3 (42.9)	-
IFTA (ci+ct)	2 ± 1.86	1.20 ± 1.64	2.57 ± 1.90	-

Data are mean $\pm$ SD or n (%). BPAR: Biopsy proven acute rejection; TCMR : T-cell mediated rejection; ABMR : antibody-mediated rejection; g : Banff glomerulitis score ; ptc : Banff peritubular capillaritis score, MVI (g+ptc) : microvascular inflammation; IFTA : interstitial fibrosis and tubular atrophy.

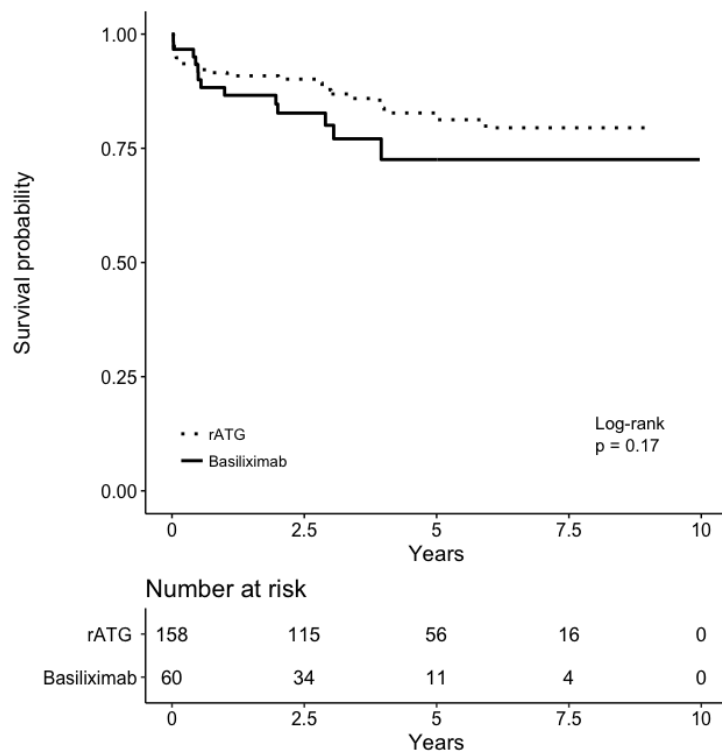


Figure 3. Survival without DSA *de novo* according to induction treatment

The composite end-point including any confirmed rejection episode, graft loss and death occurred more frequently in patients treated by basiliximab than in rATG group (Figure 4, $p=0.05$). This increased composite risk remained after adjustment in different models (Table 2B). The prevention of BPAR with rATG treatment did not correlated with graft and patient survivals.

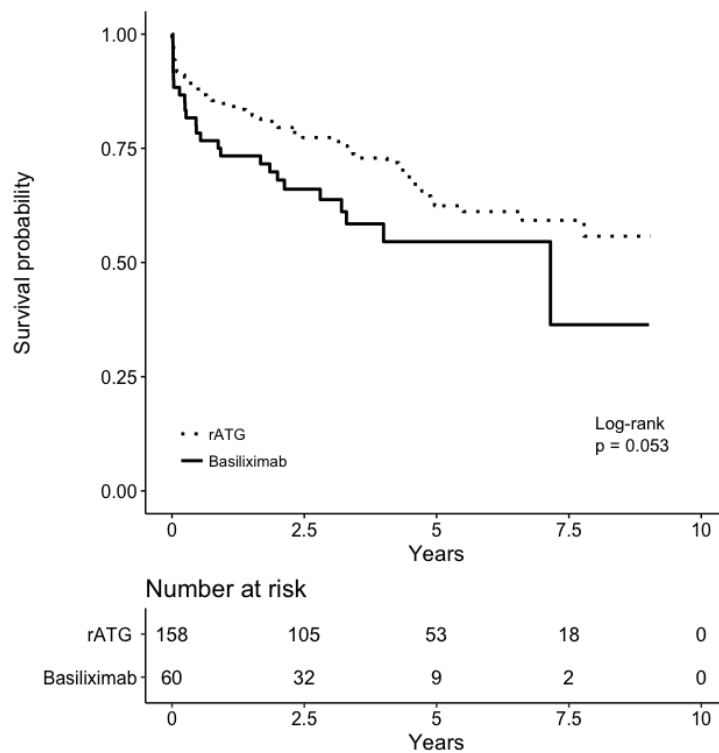


Figure 4. Survival probability without composite risk including BPAR, death and graft loss according to induction treatment

5. Safety

As shown in the table 5, we did not found a higher incidence of infections and malignancies in rATG group than in comparison to KTR from basiliximab group. Thus, despite a higher incidence of lymphopenia in rATG group, CMV viremia, symptomatic CMV reactivation and BKV viremia occurred similarly in the two groups, while only five BKV nephropathies (2.3%) were reported. Likewise, incidences of all bacterial infections, graft pyelonephritis and pneumonitis did not differ in both groups. We additionally malignancies and did not notify a difference according to the induction treatment, regarding solid cancer and post-transplant lymphoproliferative disorder.

Table 5. Infections and malignancies in basiliximab and rATG groups.

	Total	rATG	Basiliximab	p value
Lymphopenia				
At 3 months	143 (65.6)	127 (80.4)	16 (26.7)	< 0.0001
At 6 months	140 (64.2)	123 (88.6)	17 (28.3)	< 0.0001
At 12 months	101(46.3)	85 (77.8)	16 (26.7)	0.0003
Infection				
Positive CMV viremia	44 (20.2)	32 (20.3)	12 (20)	0.97
CMV syndrome / disease	24 (11)	18 (11.4)	6 (10)	0.77
BKv viremia	20 (9.2)	16 (10.1)	4 (6.7)	0.60
BKv Nephropathy	5 (2.3)	4 (2.3)	1 (1.7)	1.00
Opportunist infection	6 (2.8)	5 (3.2)	1 (1)	1.00
Bacteria Infection	71 (32.6)	52 (32.9)	19 (31)	0.86
Graft pyelonephritis	56 (25.7)	41 (25.9)	15 (25)	0.89
Pneumonitis	21 (9.6)	15 (9.5)	6 (10)	0.91
Cancer				
Solid cancer	13 (5.9)	9 (5.7)	4 (6.7)	0.76
Cutaneous cancer	20 (9.2)	16 (10.1)	4 (6.7)	0.60
PTLD	4 (1.8)	2 (1.3)	2 (3.3)	0.30

Data are n (%). Lymphopenia defined by lymphocytes counts < 1G/L; CMV: Cytomegalovirus, PTLD: post-transplant lymphoproliferative disorders, BKv: BK virus.

DISCUSSION

Our study is the first to specifically assess the impact of immunosuppressive induction on the outcome of immunized KTR patients without preformed DSA. We found a greater risk of BPAR, TCMR and ABMR in patients treated by basiliximab than in recipients treated by rATG. This result remained significant either after adjustment on numerous parameters including classical risk factors of rejection or in a composite end-point including BPAR, graft loss and death. Because basiliximab did not appear as a safer strategy, our results argue for a advantageous efficacy-safety balance in favor of rATG in these patients.

Risk of BPAR is known to be highly variable according to characteristics of patients, maintenance immunosuppressive treatment and recipient's ethnicity. The largest studies that enrolled KTR with a low immunologic risk and treated by tacrolimus, reported a confirmed BPAR rate generally nearly 10 % (14,15), irrespective of induction treatment, while recipients with a positive PRA before the transplantation represented less than 20% of patients and were not specifically assessed. In our study, we found a BPAR rate at 8.2% in patients treated by rATG, fairly close of the results of these studies. At the opposite, rejection rate our patients treated by basiliximab was 25%, similar to rates reported in patients with pre-existing DSA (16,17) and in high immunologic risk defined with former parameters (2,3). Our results therefore suggest that rATG prevents BPAR as efficiently as observed non-immunized recipients, but not rituximab. This assumption is in agreement with previous studies that did not find any difference regarding risk of rejection between non-immunized patients and immunized patients without preexisting DSA treated by intensive rATG (8,9). To the best of our knowledge, only one study brought reliable data concerning risk of rejection in immunized recipients without DSA after SAB assays analysis. In this study, Wehmeier *et al.* found a confirmed rejection rate of 25,8%, while 93.6% of them had received a basiliximab induction (18). Our results suggest eventually that immunized KTR

should rather be considered as middle immunologic risk recipients that low immunological risk concerning the choice of immunosuppressive induction.

In addition to be more frequent in basiliximab group, BPAR tended to be more severe. We found that risk of TCMR and ABMR were increased in patients treated by basiliximab. We did not include borderline changes because both their impact and their actual significance are sometimes questioned (19,20,21), and therefore opted for considering only confirmed TCMR that is a well-known risk factor of death-censored graft loss (22,23) and additionally associated with subsequent *de novo* DSA appearance (24,25). More importantly, we found a 4-fold higher risk of ABMR in basiliximab group, while ABMR is known as the first cause of kidney graft loss (26,27). We found a similar graft survival in the two groups, and we think that deleterious effect of rejection would be apparent after a longer follow-up, whereas use of basiliximab in the immunized patients spread in our center only since 2013. Nevertheless, it remains to be confirmed.

Unexpectedly, we did not find a lower incidence of infections in patients treated by basiliximab. Concerning CMV, it is usually accepted that risk of viremia depend on donor and recipient CMV status, that were well balanced in our study. Whether the numerically less frequent use a valganciclovir prophylaxis in D-R+ recipients treated by basiliximab may participate to our result remains possible, since the incidence of CMV viremia in D-R+ patients can reach 37% with preemptive strategy (28). Also, we used a total dose <7mg/kg of rATG based on T cell monitoring which could be contribute on lower incidence of CMV (29). Concerning BKv viremia, incidence is clearly lower that reported in previous study (30). This is also more surprising that more patients received a combination of mTORi – tacrolimus- steroids in basiliximab group, that seems provide BKv viremia less frequently than MMF-tacrolimus-steroids (31).

Of course, several limitations need to be discussed. First, the two groups were different concerning several characteristics. Indeed, because immunized patients with a low cPRA undergone a first transplantation could be considered with a lower risk of BPAR with a weak risk of anamnestic response, basiliximab was more often preferred to rATG in these recipients. In addition, the deeper immunologic explorations performed with living donor, such a systematic flow-cytometry cross match using several recipient's sera, might also encourage clinicians to use basiliximab. Hence, the two groups were effectively different but with a theoretical lower risk of rejection in basiliximab group than in rATG group, which indirectly strengthen our results. Second, it is a single-center retrospective analysis including mainly Caucasian recipients. The results should be confirmed in multi-center study and in a clinical trial assessing specifically immunized recipients without pre-existing DSA. Our study brings important data to design such a prospective study. In particular, we failed to identify a subgroup of patients with a specific risk of rejection after basiliximab induction. Enough immunization profile while efficacy of basiliximab is, but eventually that immunized KTR should rather be considered as middle immunologic risk recipients without DSA.

In conclusion, we report in this study a higher incidence of both TCMR and ABMR rejections in immunized kidney transplant recipients without pre-existing DSA, while no safety data suggest a safer profile for basiliximab. We therefore consider that use of rATG in Caucasian kidney transplant recipients remains the first-line induction unless a prospective randomized clinical trial will challenge our results. Indirectly, our results suggest that determine accurately the HLA antibodies specificity before transplantation using SAB was not quite relevant to determine the real immunologic risk.

REFERENCES

1. Webster AC, Ruster LP, McGee R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD003897. doi:10.1002/14651858.CD003897.pub3
2. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D, Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2006;355(19):1967-1977. doi:10.1056/NEJMoa060068
3. Noël C, Abramowicz D, Durand D, et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2009;20(6):1385-1392. doi:10.1681/ASN.2008101037
4. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2015;15 Suppl 2:1-34. doi:10.1111/ajt.13195
5. Ansari D, Höglund P, Andersson B, Nilsson J. Comparison of Basiliximab and Anti-Thymocyte Globulin as Induction Therapy in Pediatric Heart Transplantation: A Survival Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):e002790. doi:10.1161/JAHA.115.002790
6. ANZDATA Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. http://www.anzdata.org.au/v1/report_2016.html. Accessed May 2, 2018.
7. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2009;9:S1-S155. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
8. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, et al. Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2010;21(8):1398-1406. doi:10.1681/ASN.2009101065
9. Amico P, Hönger G, Mayr M, Steiger J, Hopfer H, Schaub S. Clinical relevance of pretransplant donor-specific HLA antibodies detected by single-antigen flow-beads. *Transplantation.* 2009;87(11):1681-1688. doi:10.1097/TP.0b013e3181a5e034
10. Morales-Buenrostro LE, Terasaki PI, Marino-Vázquez LA, Lee J-H, El-Awar N, Alberú J. "Natural" human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. *Transplantation.* 2008;86(8):1111-1115. doi:10.1097/TP.0b013e318186d87b
11. Sicard A, Amrouche L, Suberbielle C, et al. Outcome of kidney transplantations performed with preformed donor-specific antibodies of unknown etiology. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2014;14(1):193-201. doi:10.1111/ajt.12512
12. Meier-Kriesche H-U, Arndorfer JA, Kaplan B. Association of antibody induction with short- and long-term cause-specific mortality in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2002;13(3):769-772.

13. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2018;18(2):293-307. doi:10.1111/ajt.14625
14. Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;388(10063):3006-3016. doi:10.1016/S0140-6736(16)32187-0
15. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2562-2575. doi:10.1056/NEJMoa067411
16. Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, et al. Donor-specific antibodies adversely affect kidney allograft outcomes. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2012;23(12):2061-2071. doi:10.1681/ASN.2012070664
17. Richards KR, Hager D, Muth B, Astor BC, Kaufman D, Djamali A. Tacrolimus trough level at discharge predicts acute rejection in moderately sensitized renal transplant recipients. *Transplantation*. 2014;97(10):986-991. doi:10.1097/TP.0000000000000149
18. Wehmeier C, Hönger G, Cun H, et al. Donor Specificity but Not Broadness of Sensitization Is Associated With Antibody-Mediated Rejection and Graft Loss in Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2017;17(8):2092-2102. doi:10.1111/ajt.14247
19. Roberts ISD, Reddy S, Russell C, et al. Subclinical rejection and borderline changes in early protocol biopsy specimens after renal transplantation. *Transplantation*. 2004;77(8):1194-1198.
20. de Freitas DG, Sellarés J, Mengel M, et al. The nature of biopsies with “borderline rejection” and prospects for eliminating this category. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2012;12(1):191-201. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03784.x
21. Becker JU, Chang A, Nickleit V, Randhawa P, Roufosse C. Banff Borderline Changes Suspicious for Acute T Cell-Mediated Rejection: Where Do We Stand? *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2016;16(9):2654-2660. doi:10.1111/ajt.13784
22. Dunn TB, Noreen H, Gillingham K, et al. Revisiting traditional risk factors for rejection and graft loss after kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2011;11(10):2132-2143. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03640.x
23. Kuo H-T, Sampaio MS, Vincenti F, Bunnapradist S. Associations of pretransplant diabetes mellitus, new-onset diabetes after transplant, and acute rejection with transplant outcomes: an analysis of the Organ Procurement and Transplant Network/United Network for

Organ Sharing (OPTN/UNOS) database. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2010;56(6):1127-1139. doi:10.1053/j.ajkd.2010.06.027

24. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2012;12(5):1157-1167. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x

25. Chemouny J-M, Suberbielle C, Rabant M, et al. De Novo Donor-Specific Human Leukocyte Antigen Antibodies in Nonsensitized Kidney Transplant Recipients After T Cell-Mediated Rejection. *Transplantation.* 2015;99(5):965-972. doi:10.1097/TP.0000000000000448

26. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation.* 2010;90(1):68-74. doi:10.1097/TP.0b013e3181e065de

27. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Inflammation lesions in kidney transplant biopsies: association with survival is due to the underlying diseases. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2011;11(3):489-499. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03415.x

28. Reischig T, Kacer M, Jindra P, Hes O, Lysak D, Bouda M. Randomized trial of valganciclovir versus valacyclovir prophylaxis for prevention of cytomegalovirus in renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2015;10(2):294-304. doi:10.2215/CJN.07020714

29. Clesca P, Dirlando M, Park S-I, et al. Thymoglobulin and rate of infectious complications after transplantation. *Transplant Proc.* 2007;39(2):463-464. doi:10.1016/j.transproceed.2007.01.024

30. Hirsch HH, Randhawa P, AST Infectious Diseases Community of Practice. BK polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2013;13 Suppl 4:179-188. doi:10.1111/ajt.12110

31. Pascual J, Berger SP, Witzke O, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* May 2018. doi:10.1681/ASN.2018010009

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

Ce travail est le premier à s'intéresser spécifiquement à la question du traitement d'induction chez les patients transplantés rénaux immunisés sans DSA pré-greffe. En effet, jusqu'ici la qualification du profil immunologique par les techniques sensibles de détection et d'identification des anticorps anti-HLA n'ont pas encore été prises en compte dans les essais cliniques publiés à ce jour. Nous avons analysé les résultats obtenus avec la pratique récente de notre centre : le traitement par basiliximab. Nous avons constaté un nombre plus important de rejet aigu dans le groupe basiliximab par rapport au groupe rATG, aussi bien pour les rejets cellulaires que médiés par anticorps sans pouvoir objectiver une altération de la survie des patients ni des greffons. Le traitement par rATG semble donc préférable chez ces patients sans engendrer plus d'effets secondaires majeurs, notamment infectieux, alors que l'objectif de tolérance/efficacité était le leitmotiv de cette nouvelle approche.

Le risque de rejet aigu dépend de différents facteurs immunologiques tels que les caractéristiques des donneurs et receveurs, le traitement immunosuppresseur d'entretien et le taux de greffons incompatibles (TGI)⁷. Nous avons traité avec du basiliximab des patients immunisés que l'on considérait à risque immunologique intermédiaire, d'autant plus que les études récentes tendent à montrer que le pronostic de ces patients est proche voire comparable aux patients non immunisés^{13,14}. Plusieurs différences observées entre les deux groupes en découlent: un TGI plus faible, un taux de première greffe et de donneurs vivants plus importants dans le groupe basiliximab par rapport au groupe rATG. Les résultats de l'incidence des rejets suggèrent donc que ces patients traités par basiliximab avaient un risque immunologique plutôt élevé malgré ces différences. Il existe une variation dans le choix du traitement d'induction parmi les centres de transplantation qui ne peuvent s'expliquer par des différences dans les caractéristiques du patient ou du donneur¹⁸. La stratégie à Tours est de

traiter par basiliximab les patients avec un risque immunologique faible alors que d'autres centres ne vont pas utiliser de traitement d'induction¹⁹ ou utiliser de faibles doses de rATG²⁰. Dans notre étude, les premiers épisodes de BPAR survenaient majoritairement au cours de la première année de transplantation (78,6%). Nous avons observé 23,3% de rejet aigu dans le groupe basiliximab, taux similaire aux deux autres études précédentes comparant IL2R vs rATG chez les patients à haut risque immunologique à un an post-transplantation^{8,9}. Nous avons remarqué que le taux de rejet était plus faible dans le groupe rATG que dans ces deux études. Nous n'avons pas inclus les lésions borderlines dans la définition de rejet cellulaire car elles ne sont pas prédictives de la survie du patient ni du greffon par rapport aux lésions de rejet confirmé (grade ≥ 1)²¹. A noter qu'en les incluant, la différence de BPAR entre les deux groupes persistait (26,7% vs 10,8% à 1 an) en analyse univariée mais le seuil de significativité n'était plus atteint après ajustement (données non montrées). En analysant en sous groupes les patients traités par basiliximab, aucun phénotype particulier prédictif de rejet n'a été mis en évidence. Ce qui nous empêche de d'identifier un profil de patient qui serait plus à risque de recevoir du basiliximab, et devrait éventuellement être exclus dans un futur essai clinique.

Nous avons également comparé la fonction rénale dans les deux groupes à 3, 6 et 12 mois. A 3 et 6 mois de greffe, elles étaient similaires dans les deux groupes. Nous avons par contre constaté une meilleure fonction rénale à 12 mois dans le groupe basiliximab par rapport au rATG (respectivement $59,5 \pm 20,4$ vs $49,9 \pm 20,7$ ml/min/1,73m², $p=0,0008$). Dans le groupe basiliximab, étonnamment, les patients n'ayant pas eu de rejet n'avaient pas de meilleure fonction rénale à 12 mois que les patients n'ayant pas fait de rejet (données non montrées). De plus, il n'existait pas de corrélation forte entre la fonction rénale à un an et la survenue de DGF ($r=0,39$ $p<0,0001$), de l'âge du donneur ($r=-0,39$ $p<0,0001$) ou du type de donneur (donneur à critères élargis ($r=-0,31$) $p=0,01$). Nous n'avons pas trouvé d'explication à cette

différence de fonction rénale à 12 mois. De nombreux centres hésitent à utiliser un traitement d'induction déplétant en raison des risques d'infections et de néoplasies. De manière inattendue, nous n'avons pas eu moins d'effets secondaires avec le basiliximab. L'utilisation de rATG augmente le risque d'infection à CMV^{19,22}, ce que nous n'avons pas constaté dans notre étude où les patients exposés au risque de maladie à CMV recevaient une prophylaxie systématique par valganciclovir, hormis les patients D-R+ sous basiliximab. La minimisation des doses cumulatives d'ATG inférieures à 7mg/kg basées sur le monitoring des lymphocytes T pourrait également contribuer à ce résultat favorable pour l'ATG²³.

Ces résultats préliminaires sont basés sur une analyse monocentrique d'une cohorte française. Nous avons étudié de façon rétrospective notre stratégie d'induction sur une durée de suivi de 10 ans. Cette récente stratégie d'induction explique un suivi plus court dans le groupe basiliximab par rapport au groupe rATG. Par ailleurs, le seuil de détection des anticorps anti-HLA a changé en 2015, ce qui nous a conduit à prendre un seuil de MFI supérieur à 1000. Ce seuil a une signification différente en fonction des centres en raison d'une grande variabilité interlaboratoire. Sur la période de suivi, le taux de greffons incompatible TGI est apparu en 2009 en France avec l'abandon du PRA. Nous avons donc fusionné ces derniers pour avoir une estimation du TGI global, entraînant un biais de précision.

Pour autant, cette première analyse va permettre un changement de pratique dans notre centre. Une étude multicentrique à partir de la base d'ASTRE est en cours avec une cohorte de plus de 800 patients. Cette nouvelle étude va analyser cette stratégie d'induction dans 11 centres du groupe SPIESSER. Cependant, les mêmes différences entre les groupes risquent d'être rencontrées, soumettant toujours nos conclusions à discussion malgré l'utilisation des outils statistiques adéquates. Finalement, un essai clinique prospectif randomisé comparant des les deux stratégies d'induction sera probablement nécessaire. Sur a base de nos résultats,

l'inclusion de 152 patients (randomisation 1 :1, puissance de 90% et un risque alpha de 0,05) serait nécessaire, donc réalisable.

En conclusion, le choix du traitement d'induction reste discutable et variable selon les centres. Cependant, nous avons pu constater que l'absence de DSA préformé ne classe pas les patients immunisés dans un groupe à faible risque immunologique. Ces résultats suggèrent que l'utilisation de basiliximab est associée à un risque accru de BPAR. L'utilisation de rATG serait préférable chez ces patients pour la prévention de BPAR. Ces données préliminaires devront être confirmées par une étude multicentrique prospective.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mohty M, Bacigalupo A, Saliba F, Zuckermann A, Morelon E, Lebranchu Y. New Directions for Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin®) in Solid Organ Transplants, Stem Cell Transplants and Autoimmunity. *Drugs*. 2014;74(14):1605-1634. doi:10.1007/s40265-014-0277-6
2. Longuet H, Sautenet B, Gatault P, et al. Risk factors for impaired CD4+ T-cell reconstitution following rabbit antithymocyte globulin treatment in kidney transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2014;27(3):271-279. doi:10.1111/tri.12249
3. Lebranchu Y, Bridoux F, Büchler M, et al. Immunoprophylaxis with basiliximab compared with antithymocyte globulin in renal transplant patients receiving MMF-containing triple therapy. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2002;2(1):48-56.
4. Dharnidharka VR, Webster AC, Martinez OM, Preiksaitis JK, Leblond V, Choquet S. Post-transplant lymphoproliferative disorders. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2:15088. doi:10.1038/nrdp.2015.88
5. Nashan B, Moore R, Amlot P, Schmidt AG, Abeywickrama K, Soulillou JP. Randomised trial of basiliximab versus placebo for control of acute cellular rejection in renal allograft recipients. CHIB 201 International Study Group. *Lancet Lond Engl*. 1997;350(9086):1193-1198.
6. Webster AC, Ruster LP, McGee R, et al. Interleukin 2 receptor antagonists for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD003897. doi:10.1002/14651858.CD003897.pub3
7. Special Issue: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:S1-S155. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
8. Brennan DC, Daller JA, Lake KD, Cibrik D, Del Castillo D, Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin versus basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med*. 2006;355(19):1967-1977. doi:10.1056/NEJMoa060068
9. Noël C, Abramowicz D, Durand D, et al. Daclizumab versus antithymocyte globulin in high-immunological-risk renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2009;20(6):1385-1392. doi:10.1681/ASN.2008101037
10. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2015;15 Suppl 2:1-34. doi:10.1111/ajt.13195
11. Ansari D, Höglund P, Andersson B, Nilsson J. Comparison of Basiliximab and Anti-Thymocyte Globulin as Induction Therapy in Pediatric Heart Transplantation: A Survival Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):e002790. doi:10.1161/JAHA.115.002790

12. ANZDATA Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry. http://www.anzdata.org.au/v1/report_2016.html. Accessed May 2, 2018.
13. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, et al. Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2010;21(8):1398-1406. doi:10.1681/ASN.2009101065
14. Amico P, Hönger G, Mayr M, Steiger J, Hopfer H, Schaub S. Clinical relevance of pretransplant donor-specific HLA antibodies detected by single-antigen flow-beads. *Transplantation*. 2009;87(11):1681-1688. doi:10.1097/TP.0b013e3181a5e034
15. Morales-Buenrostro LE, Terasaki PI, Marino-Vázquez LA, Lee J-H, El-Awar N, Alberú J. "Natural" human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. *Transplantation*. 2008;86(8):1111-1115. doi:10.1097/TP.0b013e318186d87b
16. Sicard A, Amrouche L, Suberbielle C, et al. Outcome of kidney transplantations performed with preformed donor-specific antibodies of unknown etiology. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2014;14(1):193-201. doi:10.1111/ajt.12512
17. Meier-Kriesche H-U, Arndorfer JA, Kaplan B. Association of antibody induction with short- and long-term cause-specific mortality in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2002;13(3):769-772.
18. Dharnidharka VR, Naik AS, Axelrod DA, et al. Center practice drives variation in choice of US kidney transplant induction therapy: a retrospective analysis of contemporary practice. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2018;31(2):198-211. doi:10.1111/tri.13079
19. Mourad G, Garrigue V, Squifflet JP, et al. Induction versus noninduction in renal transplant recipients with tacrolimus-based immunosuppression. *Transplantation*. 2001;72(6):1050-1055.
20. Chapal M, Foucher Y, Marguerite M, et al. PREventing Delayed Graft Function by Driving Immunosuppressive Induction Treatment (PREDICT-DGF): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:282. doi:10.1186/s13063-015-0807-x
21. Dunn TB, Noreen H, Gillingham K, et al. Revisiting traditional risk factors for rejection and graft loss after kidney transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2011;11(10):2132-2143. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03640.x
22. Brennan DC, Flavin K, Lowell JA, et al. A randomized, double-blinded comparison of Thymoglobulin versus Atgam for induction immunosuppressive therapy in adult renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999;67(7):1011-1018.
23. Clesca P, Dirlando M, Park S-I, et al. Thymoglobulin and rate of infectious complications after transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(2):463-464. doi:10.1016/j.transproceed.2007.01.024

LEGENDE DES TABLES

Table 1. Baseline characteristics.

Table 2. Basiliximab is an independent risk of graft rejection (A) and of a composite end-point including graft rejection, ESRD and death (B).

Table 3. BPAR characteristics according to induction treatment.

Table 4. Immunization factors according to induction treatment.

Table 5. Infections and malignancies in basiliximab and rATG groups.

LEGENDE DES FIGURES

Figure 1. Selection of patients (Flow chart).

Figure S1. Evolution of induction therapy use in kidney transplantation at Tours.

Figure 2. Incidence of acute rejection according to induction treatment. A : BPAR; B: TCMR, C: ABMR

Figure 3. Survival without DSA de novo according to induction treatment.

Figure 4. Survival probability without composite risk including BPAR, death and graft loss according to induction treatment.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

ANNABELLE GOUMARD

49 pages – 5 tableaux – 5 figures.

Résumé :

Introduction. L'utilisation du basiliximab était réservée aux patients non immunisés. Cependant, la meilleure caractérisation du risque immunologique a ouvert la voie à son utilisation chez le patient immunisé sans anticorps anti-donneur spécifique (DSA). L'objectif était d'évaluer l'efficacité relative du basiliximab chez le patient transplanté rénal immunisé sans DSA prégreffe. **Méthodes.** Etude rétrospective monocentrique incluant tous les patients adultes (greffes combinées exclues) entre l'introduction de Luminex (juin 2007) et juin 2017. L'absence de DSA en single antigen a été validée après analyse individuelle de chaque dossier. Le risque de rejet aigu (clinique ou infra-clinique) et l'apparition de DSA a été analysé en uni- et multivarié (test de log rank et modèle de Cox). **Résultats.** 218 (21%) transplantés rénaux immunisés sans DSA pré-greffe ont été identifiés (basiliximab=60, rATG=158). Les patients ayant reçu du basiliximab avaient un taux de greffon incompatible plus faible ($24,0 \pm 24,3$ vs. $63,8 \pm 32,3\%$, $p < 0,001$), avaient plus souvent reçu une première greffe ($88,3$ vs. $53,8\%$, $p < 0,001$) et/ou une greffe avec un donneur vivant (13% vs 2% $p = 0,005$). Au cours du suivi moyen de 4 ans, le risque de rejet aigu prouvé par biopsie (BPAR) était plus élevé dans le groupe basiliximab ($n=15$, 25%) que dans le groupe rATG ($n=13$, $8,2\%$) ($p = 0,0009$). Ce surrisque de rejet aigu persistait après ajustement sur différents facteurs tels que l'âge du donneur et receveur, le type de donneur, le TGI et l'immunosuppression d'entretien ($HR = 3,52$ [$1,28-9,70$] $p = 0,015$). L'apparition de DSA (MFI > 1000) était observée chez 13 ($21,7\%$) et 25 ($15,8\%$) patients traités respectivement par basiliximab et rATG ($p = 0,167$). **Conclusion.** Le basiliximab semble être associé à un surrisque de rejet aigu par rapport au rATG chez les patients transplantés rénaux immunisés sans DSA avant la transplantation.

Mots clés : Transplantation rénale, immunosuppression, thérapeutique, rejet aigu, induction.

Jury :

Président du Jury :	Professeur Jean-Michel HALIMI
Directeur de thèse :	Professeur Matthias BUCHLER
Membres du Jury :	Professeur Antoine THIERRY
	Docteur Johnny SAYEGH
	Docteur Bénédicte SAUTENET
	Docteur Philippe GATAULT

Date de soutenance : 15 juin 2018