

Protocole d'immunosuppression en transplantation rénale

Actualisé après réunion collégiale le 06/01/2021

Définition

Le terme « J0 » désigne le jour de l'admission pour transplantation rénale.

Le terme « J1 » désigne le jour du retour de la salle de réveil.

Critères immunologiques de refus

- « Droit à l'oubli » : si le taux de greffons incompatibles [TGI] est inférieur à 40%, on ne tient pas compte de tout DSA dont la MFI était < 2 000 UA dans les trois dernières années ; si le TGI est > 40% on ne tient pas compte de tout DSA dont la MFI est < 3 000 UA.
- Au moins un DSA > 6 000 sur le sérum le plus récent : la décision de refus ou d'acceptation doit être collégiale (validée par au moins 2 séniors).

Induction

- Corticoïdes : Pour tout receveur.

Méthyl-prednisolone 500 mg IVL en pré-opératoire (J0), puis 40 mg IVL de J1 à J4, puis relais par prednisone 20 mg/j jusqu'à J30, diminué progressivement vers un objectif de 5 mg à M4 (-2.5 mg/15j à partir de M1).

- Anticorps monoclonaux/polyclonaux: selon le risque
- 1. Risque immunologique bas (défini par : sujet jamais transfusé, jamais greffé, *a priori* jamais enceinte, et sans aucun anticorps anti-HLA dont la MFI dépasse 2 000 UA, DSA ou non) :

Basiliximab IVL 20 mg à J0 et J4.

2. Risque immunologique intermédiaire (défini par un évènement immunisant ou par la présence d'au moins un anticorps anti-HLA > 2 000 UA, mais non DSA) :

Grafalon 15 mg/kg IVL sur 5 jours (une prise peut être décalée si thrombopénie < $75 \times 10^9/L$ ou GB < $1\ 000 \times 10^9/L$, mais la dose totale doit être administrée)

3. Risque immunologique élevé (défini par la présence d'au moins un DSA > 2 000 UA) :

Thymoglobuline 6 mg/kg sur 4 jours (une prise peut être décalée si thrombopénie < $75 \times 10^9/L$ ou GB < $1\ 000 \times 10^9/L$, mais la dose totale doit être administrée). En cas de risque infectieux ou tumoral jugé majeur on utilisera le schéma "risque immunologique intermédiaire".

Dans tous les cas, en cas de mismatch EBV (D+/R-) la décision du traitement d'induction doit être collégiale (validée par au moins 2 séniors).

En l'absence de preuve d'efficacité, on n'utilisera plus les IgIV en prophylaxie du rejet de greffe. Toutefois une étude randomisée est souhaitée par tous, puisqu'un effet bénéfique n'est pas non plus écarté. On conserve l'indication dans le cadre du rejet humoral (cf ci-dessous).

Traitements d'entretien

Par défaut le traitement « Standard of care » est une tri-thérapie :

1. **Prednisone 5 mg**
2. **MMF (Cellcept®)**, préféré au Myfortic® en raison de la possibilité de réaliser une AUC d'exposition) : 1 000 mg matin et soir adapté dès 1 mois sur l'AUC.
3. **Tacrolimus** :
 - Introduction d'un tacrolimus à demi-vie courte (Prograf® ou Adoport®) au 5e jour ou avant, si reprise de fonction significative (baisse >20% entre J_x et J_{x+1} de la créatininémie : exemple créatininémie passant de 300 µmol/L le lundi à 269 µmol/L le mardi) :
 - Equilibre visé : T zéro entre 7 et 10 ng/mL
 - Une fois l'équilibre atteint, relais par :
 - i. SOIT ADVAGRAF® si la greffe a eu lieu en Janvier, Avril, Juillet, ou Octobre
 - ii. SOIT ADOPORT® si la greffe a eu lieu en Février, Mai, ou Novembre
 - iii. SOIT ENVARSUS® si la greffe a eu lieu en Mars, Juin, Septembre, ou Décembre

Traitements personnalisés :

- Belatacept d'emblée: intérêt chez les patients à haut risque de toxicité des anticalcineurine. On retient l'indication en cas de pathologie vasculaire préexistante, avec des critères précis, et le risque immunologique acceptable qui seront établis ultérieurement, en fixant une limite de faisabilité à ~10% des greffes max.
- inhibiteurs de mTOR d'emblée: pas d'indication protocolaire retenue.
- Projet de grossesse : prednisone inchangée, CNI inchangé mais surveillance résiduel (augmentation du métabolisme, hémodilution), stop MMF et relais par azathioprine IMUREL® 2 mg/kg, max 100 mg/j.

Prise en charge de la néphropathie à BKV

- minimisation des doses d'immunosuppresseurs
- si insuffisant, deux approches possibles, sans préférence :
 - arrêt du MMF (puis éventuellement reprise everolimus)
 - switch du tacrolimus vers la ciclosporine

Traitements du rejet:

- Rejet aigu cellulaire: Methyl-prednisolone 500 mg à J0, J1, J2, puis retour à la posologie basale de prednisone; biopsie du greffon avant thymoglobuline (1,5 mg/kg x4j) en cas d'échec.
- Rejet aigu humoral: Methyl-prednisolone 500 mg à J0, J1, J2, puis retour à la posologie basale de prednisone, 7 échanges plasmatiques suivi de 2g/kg d'IgIV, renouvelés après 21 et 42 jours, si possible à domicile en sous-cutané (3 cures au total).
- vérification de l'AUC MMF et du T0 tacrolimus.

Biopsie de greffon

- **Systématique:** biopsie échoguidée à M3 par défaut, et sous réserve du consentement écrit du patient en raison de la valeur ajoutée en recherche clinique ;
- **Pour cause :**
 - AKI (KDIGO ≥ 1) après exclusion de cause simple (déshydratation, obstacle, surdos. en CNI) ;
 - Protéinurie glomérulaire, suspicion de récidive de néphropathie initiale;
 - virémie BK ;
 - DSA *de novo* ≥ 3000 ou augmentation de DSA connu $\times 2$ ET ≥ 6000
 - Projet de grossesse