

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention D.E.S Néphrologie

PAR

BENOTMANE Ilies

Né le 1^{er} Juillet 1990 à Oran

**Etude de l'incidence, des caractéristiques et des facteurs de risque de
survenue des anticorps anti HLA spécifiques du donneur dans une large
cohorte de patients transplantés rénaux au centre hospitalo-universitaire de
Strasbourg de 2013 à 2016**

Président de thèse : Professeur Bruno MOULIN

Directeur de thèse : Professeur Sophie CAILLARD-OHLMANN



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- Asseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. LE REST François

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général :
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ADAM Philippe P0001	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01	Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03	Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01	Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRPô Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04	Pédopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02	Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
GOICHOT Bernard P0066	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01	Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRP0 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01	Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRP0 CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01	Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04	Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LANGER Bruno P0091	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/Hôpital de Hautepierre	42.01	Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD -Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01	Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	---	--------------------------

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01	Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAIS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01	Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CERLINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01	Bactériologie -virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04	Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)*
BERTHEL Marc (Gériatrie)
BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o *pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)*
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême 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 à 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 les crimes.

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 resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Bruno MOULIN, qui a accepté de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre enseignement et votre engagement dans ma formation ces cinq dernières années dans votre service ;

A Madame le Professeur Sophie CAILLARD, qui a dirigé mon travail de thèse et qui va diriger aussi mon travail de mémoire de DES. Je te remercie pour ta pédagogie, ta disponibilité, ton investissement, ton soutien et ton aide durant tout mon internat ;

A Madame le Professeur Samira FAFI-KREMER, qui m'a accueilli dans son laboratoire et qui a dirigé mon travail de master 2. Je vous remercie de m'accueillir de nouveau dans votre équipe ;

A Monsieur le Professeur Dany ANGLICHEAU, qui a accepté de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail ;

A Madame le Docteur Anne PARISSIADIS, qui a accepté de faire partie de mon jury de thèse et de juger mon travail. Je te remercie pour ton aide et pour ton accueil au sein du laboratoire HLA ;

A Monsieur le Professeur HANNEDOUCHE qui m'a accueilli dans son service. Je vous remercie pour votre enseignement ;

A l'équipe du service de Virologie : Morgane, Marie-Jo, Aurélie, Pierre, Rachel, Véronique et Eric. Je suis ravi de vous retrouver prochainement ;

A mes anciens et actuels chefs, Manue pour sa bonne humeur et son enthousiasme, Clotilde pour tous les bons moments partagés pendant nos visites et contre-visites, Laura pour ta gentillesse, Eric, Thierry, Claire, Gaby, Valérie, Dorothee, Françoise, Peggy et Jérôme ;

A mes anciens co-internes devenus chefs, Méla pour ton soutien et tes encouragements dans cette dernière ligne droite : tu manqueras à toute la Néphrologie, Gégé pour les moments sympathiques partagés en tant que co-interne et chef, Noëlle, Clotilde, David, Alexandra, Timothée, Etienne, Nicolas et Maxime ;

A mes co-internes, Marie pour le soutien mutuel qu'on s'est apporté pendant l'internat, Marlène pour ta bonne humeur, Sébastien, Jonas, Arnaud, Lisa, Anna, Xavier, Briec, Romain, Mylène, Lisa et Thomas ;

Aux équipes paramédicales, notamment l'équipe des soins et l'équipe de la « cave » ;

A mes amis lillois et strasbourgeois ;

A Céline et Luc, Zoé, Fred et David pour les bons moments partagés ces dix dernières années ;

A Marie et à nos douze années d'amitiés. Hâte de repartir avec toi à la découverte du monde ;

A Adèle, pour cette dernière année d'internat de pur bonheur : des soins à cette étape de la thèse et du mémoire sans oublier la merveilleuse escapade en Namibie. Merci de partager ce sprint final avec moi ;

A Dogan, mon jumeau maléfique, pour cette forte et solide amitié qui s'est construite durant ces trois années, pour les innombrables soirées et pour ton soutien et tes encouragements actuels ;

A ma famille ;

A mon frère Nazim, mon modèle ;

A mes parents, pour votre soutien éternel et votre amour indéfectible.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	23
I. MALADIE RENALE CHRONIQUE	23
A. Définition	23
B. Epidémiologie.....	25
II. TRANSPLANTATION RENALE	26
A. Historique	26
B. Transplantation et traitement immunosuppresseur	27
C. Le système HLA	28
1. Historique.....	28
2. Définition et caractéristiques	28
3. Allo-immunisation.....	31
a) Origine de l'allo-immunisation et impact	31
b) Méthodes de détection des anticorps anti-HLA	33
c) Donor specific antigen (DSA).....	35
III. PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	41
PATIENTS et METHODES	42
I. PATIENTS	42
II. TYPAGE HLA ET RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI HLA	42
III. DONNEES CLINIQUES	45
IV. IMMUNOSUPPRESSION	46

RESULTATS	49
I. POPULATION ETUDIEE	49
II. DSA PREFORMES.....	53
III. DSA <i>DE NOVO</i>	60
IV. REJETS A MEDIATION HUMORALE.....	71
DISCUSSION	77
CONCLUSION	85
BIBLIOGRAPHIE	87
ANNEXES	87

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Epidémiologie de l'IRCT en France selon le registre REIN	25
Figure 2 : Localisation et organisation du système HLA sur le chromosome 6. D'après Klein (8).....	30
Figure 3 : Structure de la molécule HLA selon Klein (8)	31
Figure 4 : Causes de perte de greffon rénale adapté de Sellares.....	35
ABMR pour antibody mediated rejection, ce qui signifie rejets humoraux	35
Figure 5 : Les trois mécanismes d'action des DSA selon Zhang (25).....	38
Figure 6 : Diagramme de flux.....	50
Figure 7 : Survie sans dnDSA	61
Figure 8 : A. Survie sans dnDSA selon le nombre d'incompatibilité en classe II B. Survie sans dnDSA selon le nombre d'incompatibilité en DR	65
C. Survie sans dnDSA selon le nombre d'incompatibilité DQ.....	65
Figure 9 : Survie sans dnDSA selon le nombre total	65
d'incompatibilités	65
Figure 10 : Incidence des dnDSA selon les évènements immunisants post-greffe seuls ou associés.	66
Figure 11 : Survie sans ABMR selon la présence de dnDSA	68
Figure 12 : Survie greffon selon la présence de dnDSA.....	69
Figure 13 : Survie sans ABMR selon l'absence de DSA, la présence de dnDSA et/ou DSA préformés.....	73

Figure 14 : Survie sans ABMR selon la transplantectomie pré-greffe.....	74
Figure 15 : Survie sans ABMR selon les transfusions globulaires postgreffes entre J0 et J7	75
Figure 16 : Survie du greffon selon le type de rejet	76

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des patients de la cohorte	51
Tableau 2 : Classes et sous classes des DSA préformés.....	54
Tableau 3 : Caractéristiques au moment de la transplantation des patients avec DSA préformés et des patients sans DSA préformés	55
Tableau 4 : Fonction rénale, incidence des rejets et des arrêts fonctionnels du greffon jusqu'à M36 de la transplantation dans le groupe DSA préformé et le groupe absence de DSA préformé	58
Tableau 5 : Type de rejets selon l'iDSA dans le groupe « DSA préformé »	59
Tableau 6 : Classes et sous classes des DSA <i>de novo</i>	61
Tableau 7 : Caractéristiques le jour de la transplantation des patients présentant des dnDSA et des patients sans dnDSA	62
Tableau 8 : Fonction rénale, incidence des rejets et des arrêts fonctionnels du greffon jusqu'à M36 de la transplantation dans le groupe DSA <i>de novo</i> et le groupe absence de DSA <i>de novo</i>	70
Tableau 9 : Caractéristiques des patients ayant un ABMR versus patients sans ABMR	71
Tableau 10 : Fonction rénale, incidence des arrêts fonctionnels du greffon jusqu'à M36 de la transplantation dans le groupe ABMR et le groupe absence d'ABMR	76
Annexe 1 : Caractéristiques des DSA préformés.....	87
Annexe 2 : Caractéristiques des DSA <i>de novo</i>	89

ABREVIATIONS

ABMR : *Antibody-Mediated Rejection*

ADCC: *Antibody-Dependent Cell-Mediated Cytotoxicity*

ARF : Arrêt Fonctionnel Du Greffon

ATG : Anticorps Polyclonaux Antilymphocytaires

AUC : Aire Sous La Courbe

BCR : *B Cell Receptor*

CD : cluster de différenciation

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellules Présentatrices D'antigènes

DFG : Débit De Filtration Glomérulaire

DSA : *Donor Specific Antigens*

DnDSA : *De novo Donor Specific Antigens*

*i*DSA : *immunodominant Donor Specific Antigens*

EDTA : Ethylène Diamine Tétracétique

ELISA : *Enzyme-Linked-Immunosorbent Assay*

EFS : Etablissement Français du Sang

HLA : *Human Leucocytes Antigen*

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

LCT : Lymphocytotoxicité

MIC-A: *MHC Class I Polypeptide-Related Sequence A (MIC-A)*

MIC-B: *MHC Class I Polypeptide-Related Sequence B (MIC-B)*

MFI: *Mean Fluorescence Intensity*

MMF: Mycophénolate Mofétil

MPA: Mycophénolate Sodique

MRC : Maladie Rénale Chronique

NK: Natural Killer

PFC : Plasma Frais Congelé

PRA: Panel Reactive Antibody

REIN : Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie

SRAC : Suspicion De Rejet Aigu Cellulaire

SSO: Squence Specific Oligonucleotides

TCMR: *T Cell-Mediated Rejection*

TCR: *T Cell Receptor*

TGI: Taux De Greffons Incompatible

TIF: Temps D'ischémie Froide

mTOR : *Mamlian Target Of Rapamycin*

INTRODUCTION

I. MALADIE RENALE CHRONIQUE

A. Définition

La maladie rénale chronique (MRC) est définie comme une anomalie de fonction ou de structure des reins, de plus de 3 mois, avec des conséquences sur la santé.

Les anomalies de structure de la MRC correspondent à :

- La présence d'une albuminurie (albuminurie ≥ 30 mg/24 heures ou un rapport albuminurie/créatininurie ≥ 30 mg/g)
- Un sédiment urinaire anormal (hématurie, leucocyturie)
- Un trouble hydroélectrolytique ou tout trouble lié à une anomalie tubulaire
- Une anomalie histologique rénale
- Une anomalie structurale détectée par l'imagerie
- Un antécédent de transplantation rénale.

L'altération de la fonction rénale correspond à une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG) en dessous de $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Les recommandations KDIGO 2013 sur la MRC préconisent de classer la MRC selon l'étiologie, le DFG et l'albuminurie.

Il existe différentes catégories de MRC selon le DFG :

- G1: DFG $\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

- G2 : DFG entre 60 et 89 ml/min/1,73 m²
- G3a : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m²
- G3b : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m²
- G4 : DFG entre 15 et 29 ml/min/1,73 m²
- G5: DFG < 15 ml/min/1,73 m².

En l'absence d'anomalie de structure, les catégories G1 et G2 ne remplissent pas les critères de MRC.

L'albuminurie peut être catégorisée en 3 stades :

- A1 : albuminurie < 30 mg/ 24 heures ou < 30 mg/ g de créatininurie
- A2 : albuminurie entre 30 mg et 300 mg / 24 heures ou entre 30 mg et 300 mg/ g de créatininurie
- A3 : albuminurie > 300 mg/ 24 heures ou > 300 mg/ g de créatininurie.

La MRC va être à l'origine de multiples complications dont les plus importantes sont :

- Des complications cardiovasculaires avec notamment une hypertension artérielle
- Des troubles du métabolisme phosphocalcique
- Une acidose métabolique
- Une anémie
- Une hyperkaliémie
- Une dénutrition.

Le stade G5 de la MRC correspond à l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). A ce stade, il y a nécessité de recourir aux méthodes de suppléance rénale que sont la dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) et la transplantation rénale.

B. Epidémiologie

Selon les données épidémiologiques françaises du rapport annuel 2016 du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie (REIN), le taux d'incidence global de l'IRCT traitée est de 165 par million d'habitants. Autrement dit, par million d'habitants, en France, 165 personnes ont soit débuté la dialyse ou ont soit été greffés préemptivement. Cela correspond à 11 029 patients (10 590 ont débuté la dialyse et 439 ont été transplantés).

Au 31 décembre 2016, 84 683 patients sont traités par dialyse ou transplantation rénale. La prévalence nationale brute de l'IRCT est de 1262 par million d'habitants. La prévalence nationale brute de la dialyse est de 698 par million d'habitants et celle de la greffe de 563 par million d'habitants (*figure 1*).

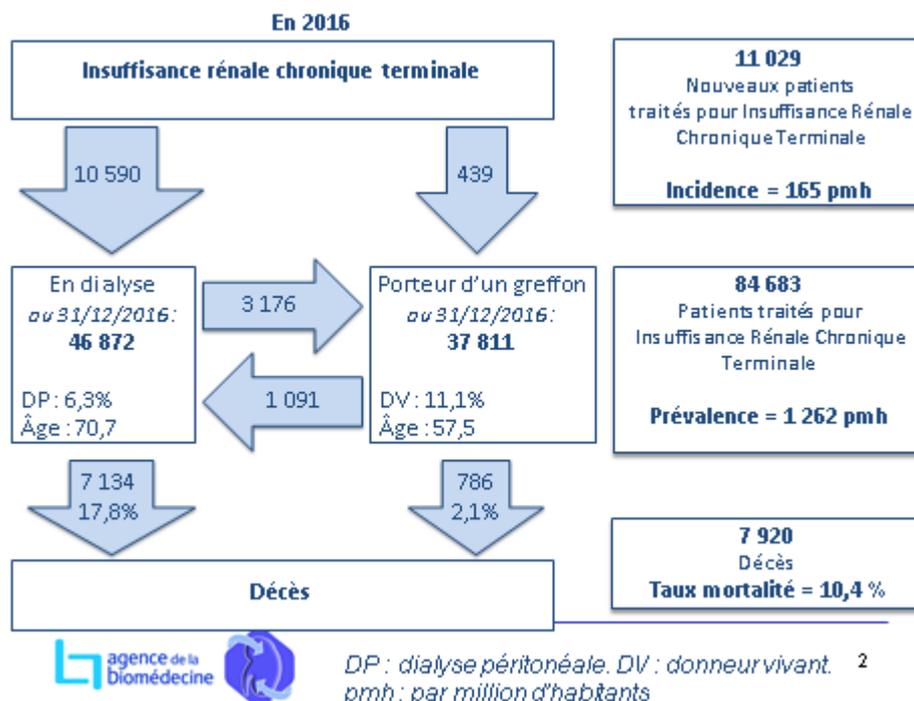


Figure 1 : Epidémiologie de l'IRCT en France selon le registre REIN

L'Alsace est la deuxième région en France métropolitaine en termes de taux d'incidence standardisé de MRC après le Nord-Pas-de-Calais et la troisième région

en France métropolitaine en termes de prévalence après l'Ile-de-France et le Nord-Pas-de-Calais.

II. TRANSPLANTATION RENALE

A. Historique

La première transplantation rénale a été réalisée en 1933 par Voronoy dans la partie ukrainienne de l'Union Soviétique. La transplantation a été réalisée chez une femme de 26 ans au décours d'une tentative d'autolyse au chlorure de mercure. Le rein a été prélevé chez un donneur décédé de 66 ans six heures après son décès. Le greffon a produit une minime quantité d'urine hématurique mais la receveuse est décédée 48 heures après la greffe (1). En 1954, à Boston, Murray et Merrill ont réussi la première transplantation rénale entre deux vrais jumeaux (2). En France la 1^{ère} transplantation rénale a été effectuée le 25 décembre 1952 à l'hôpital Necker.

Les progrès concernant la sélection des donneurs et des receveurs et leur compatibilité, les techniques chirurgicales de prélèvement et de transplantation, les techniques de préservation des organes, les traitements immunosuppresseurs ainsi que l'amélioration du suivi des patients transplantés ont permis à la transplantation rénale d'être aujourd'hui le traitement de référence de suppléance de l'IRCT. En effet, la transplantation rénale offre une meilleure survie et une meilleure qualité de vie que la dialyse (3–6).

En 2017, 3 782 transplantations rénales ont été réalisées en France dont 113 en Alsace.

B. Transplantation et traitement immunosuppresseur

La transplantation rénale nécessite la prise d'un traitement immunosuppresseur dans le but de réduire l'incidence des rejets. Ce traitement associe le plus souvent un traitement d'induction et un traitement d'entretien. L'induction se fait le plus fréquemment par des anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires (ATG) dont l'action est de détruire les lymphocytes T du receveur ou par des anticorps anti-récepteur de l'Interleukine 2 dont l'action est d'inhiber l'activation et la prolifération des lymphocytes T. Le traitement d'entretien repose généralement sur un inhibiteur de la calcineurine (ciclosporine A ou tacrolimus) associé à un inhibiteur des bases puriques (le mycophénolate mofétil ou le mycophénolate sodique) et une corticothérapie. D'autres traitements peuvent être utilisés tels que les inhibiteurs de mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) : sirolimus et everolimus. Ils ont une activité anti-virale et anti-tumorale qui est intéressante chez le patient immunodéprimé (7). Ils sont également moins néphrotoxiques que les anti-calcineurines. Le bélatacept est également de plus en plus utilisé en transplantation rénale. Il s'agit d'un traitement immunosuppresseur administré de façon mensuelle par voie intraveineuse. Il inhibe la prolifération des lymphocytes T par blocage de la costimulation. Il a pour avantage d'être non néphrotoxique et de résoudre en partie la problématique de la non-observance.

C. Le système HLA

1. Historique

Le système HLA (Human Leukocyte Antigens) a été identifié en 1958 par l'immunologiste français Jean Dausset. Il observe, en 1952, que des anticorps présents dans le sérum de patients greffés sont capables d'agglutiner *in vitro* des globules blancs de donneurs de sang. L'étude de ces anticorps dirigés contre les leucocytes des donneurs lui permet de décrire la première molécule HLA en 1958. Ses travaux dans le domaine de l'immunologie lui permettent d'obtenir le prix Nobel de Médecine et de Physiologie en 1980.

2. Définition et caractéristiques

Les gènes du système HLA sont les gènes humains du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH). Ils sont situés sur le bras court du chromosome 6 (8,9). Il s'agit d'un système polygénique (c'est-à-dire qu'il y a plusieurs séries de gènes : HLA A, HLA B...), polymorphe (chaque gène est multiallélique), à liaison étroite (les gènes sont transmis en haplotype), à expression co-dominante (les deux allèles d'un même gène sont exprimés) et avec des déséquilibres de liaison (la probabilité de trouver associés deux allèles particuliers est supérieure au simple hasard). Le système génique est divisé en trois régions (*figure 2*) :

- La région de Classe I qui comprend les gènes HLA A, B, C, G, E, F, *MHC class I polypeptide-related sequence A* (MIC-A) et *MHC class I polypeptide-related sequence B* (MIC-B)
- La région de Classe II qui comprend les gènes HLA DRA, DRB1, DQA, DQB, DPA et DPB

- La région de Classe III qui comprend les gènes peu ou pas impliqués dans l'histocompatibilité.

Ils codent pour des protéines exprimées à la surface des cellules et jouent un rôle primordial dans la défense immunitaire. Ces molécules présentent des peptides aux récepteurs des cellules T (TCR) situés sur la membrane du lymphocyte T et sont capables de les activer.

Les molécules HLA de classe I (A, B, C) sont constituées d'une chaîne lourde α codée par les gènes HLA A, B et C polymorphes et d'une chaîne légère invariante, la bêta 2 microglobuline (*figure 3*). Ces molécules sont exprimées sur toutes les cellules nucléées, elles sont donc ubiquitaires. Elles présentent les peptides intracellulaires (protéines cytoplasmiques ou agents infectieux intracellulaires) aux lymphocytes T CD8 et aux cellules « *natural killer* » NK.

Les molécules HLA de classe II (DR, DQ, DP) sont constituées d'une chaîne lourde α codée par les gènes HLA DRA, DQA et DPA peu polymorphes et d'une chaîne β codée par les gènes HLA DRB, DQB et DPB très polymorphes (*figure 3*). Ces molécules sont présentes sur les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) professionnelles qui sont les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B et après activation sur certaines cellules endothéliales et épithéliales. Elles présentent les peptides extracellulaires aux lymphocytes T CD4.

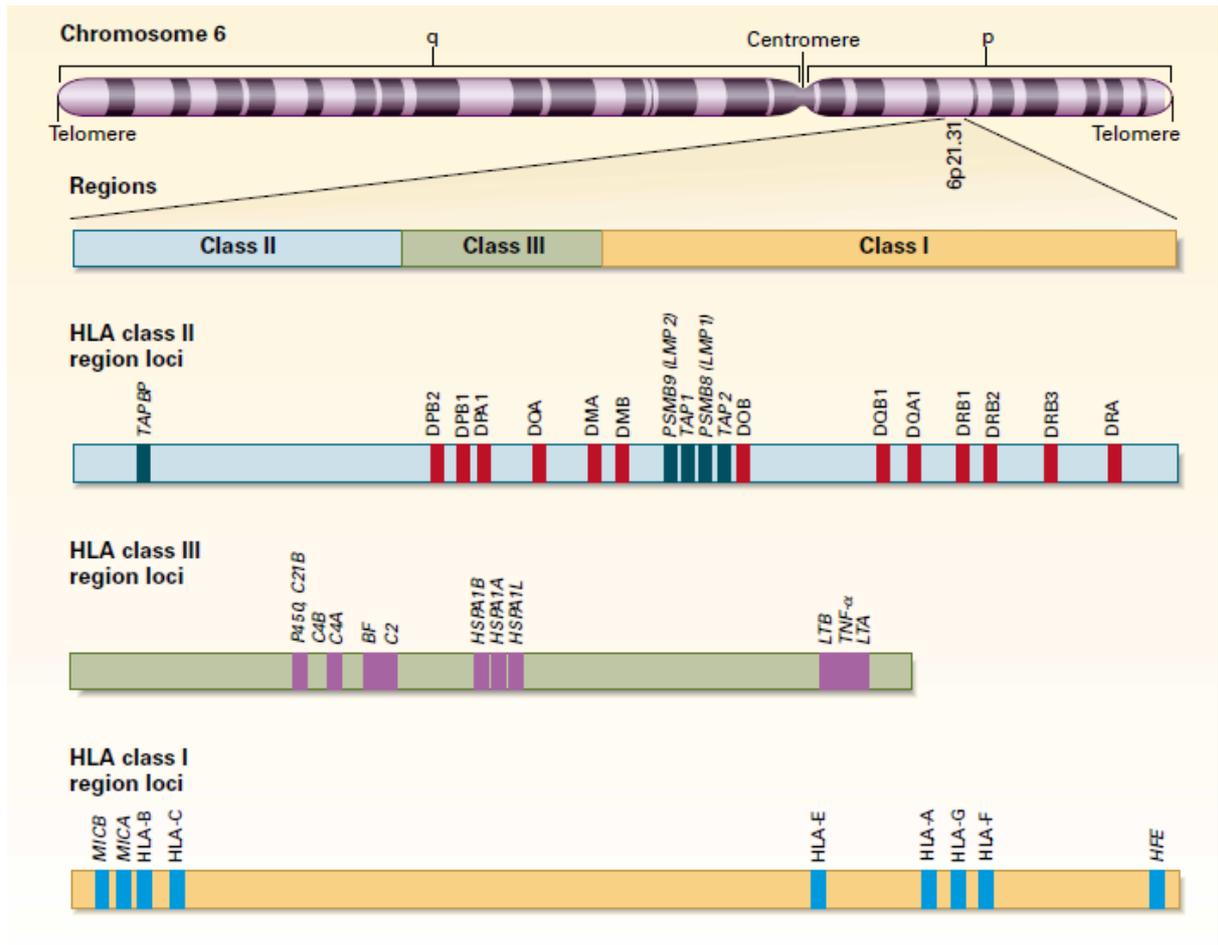


Figure 2 : Localisation et organisation du système HLA sur le chromosome 6.
D'après Klein (8)

Le polymorphisme du système HLA permet une présentation de peptides différents issus d'un même micro-organisme et donc une réaction immunitaire différente chez les individus pour le même micro-organisme. Cela permet d'avoir un avantage sélectif et une meilleure survie d'espèce.

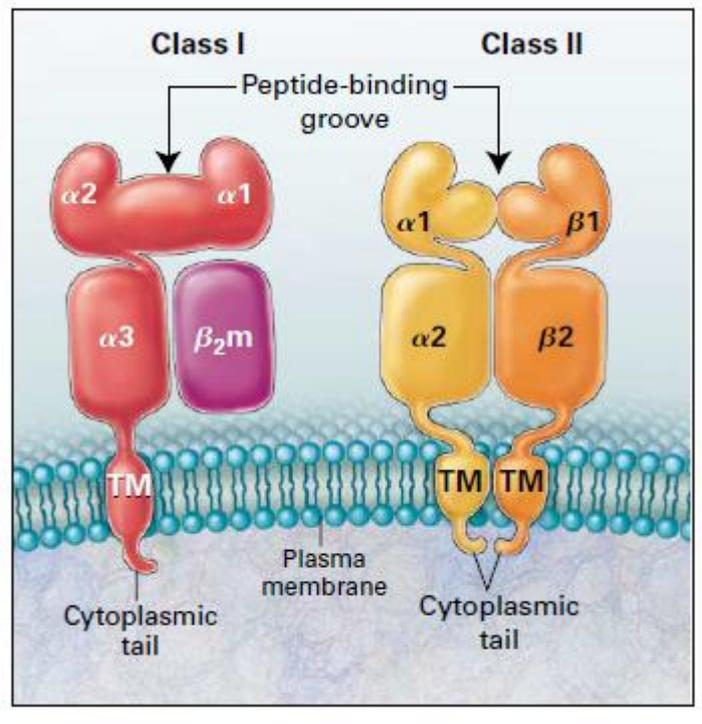


Figure 3 : Structure de la molécule HLA selon Klein (8)

3. Allo-immunisation

a) Origine de l'allo-immunisation et impact

Au vu du polymorphisme génique, l'exposition à des molécules HLA du non-soi conduit à un risque important de sensibilisation et de développement d'anticorps anti-HLA. L'immunisation se fait contre un des épitopes c'est-à-dire une molécule qui peut être reconnue par un paratope, pour déterminer si elle appartient au domaine du soi ou au domaine du non-soi (10). Cet épitope peut être unique à une molécule HLA et conduit donc à une immunisation contre une seule molécule, ou il peut être partagé par plusieurs molécules HLA. Dans ce cas, les anticorps anti-HLA produits peuvent être dirigés contre plusieurs molécules HLA (11).

Les anticorps sont produits par les plasmocytes issus de la différenciation de lymphocytes B activés. Le lymphocyte B naïf reconnaît un antigène du non-soi qu'il active (comme des antigènes HLA) via son récepteur de cellules B (BCR). Ces

lymphocytes B présentent les peptides dérivés de l'antigène aux lymphocytes T auxiliaires qui sont préalablement activés par des CPA professionnelles. Cette présentation se fait par la liaison entre le TCR du lymphocyte T et le couple CMH-peptide du lymphocyte B. La liaison entre le CD 40 ligand sur la membrane du lymphocyte T et le CD 40 sur la membrane du lymphocyte B induit des signaux qui stimulent la prolifération B ainsi que la synthèse et la sécrétion d'anticorps. Les cytokines produites par les lymphocytes T auxiliaires stimulent également la prolifération des cellules B et la synthèse d'anticorps. La coopération entre les cellules B et T permet aussi la commutation isotypique (production d'anticorps de différentes classes) et la maturation d'affinité (production d'anticorps avec plus d'affinité vis-à-vis de l'antigène). Parallèlement, la liaison entre le récepteur CD 28 sur le lymphocyte T et les ligands CD 80/CD 86 sur le lymphocyte B amplifie la réponse des cellules T.

Plus un candidat à la greffe est immunisé, plus son accès à la greffe est difficile. Cet accès est mesuré par le TGI ou taux de greffon incompatible. Il s'agit du pourcentage de donneurs isogroupes des 5 dernières années incompatibles selon les anticorps anti-HLA. Classiquement, les patients sont divisés en trois catégories :

- Non immunisés : absence d'anticorps anti-HLA
- Immunisés : présence d'anticorps anti-HLA avec TGI<85%
- Hyperimmunisés : présence d'anticorps anti-HLA avec TGI>85%.

Les transplantations, les transplantectomies, les grossesses et les transfusions de culots globulaires, de plaquettes ou de Plasma Frais Congelé (PFC) sont les principaux événements immunisants à l'origine de la production d'anticorps anti-HLA (12). La transplantation serait à l'origine d'une immunisation plus forte, plus large et plus durable par rapport aux transfusions et aux grossesses. Une étude portant sur

722 patients en attente de transplantation rénale, a montré que 75% des patients aux antécédents de transplantation ont des anticorps anti-HLA de classe I contre 38,3% des patients qui ont un antécédent de grossesse et 18,9% des patients transfusés (13).

En raison de la pénurie de greffon, de l'accès à la greffe difficile des patients immunisés et d'une meilleure survie des greffons chez les patients non immunisés, il est important de prévenir l'immunisation anti HLA en évitant les transfusions et en choisissant des greffons avec le moins d'incompatibilités HLA. Une autre approche, dans le futur, pourrait conduire à un choix de greffon selon les eplets communs. En effet, Lucas et al. a démontré, chez des patients transplantés rénaux, qu'une molécule HLA est moins immunogène si le receveur a un antigène du soi qui a une réactivité croisée avec l'antigène HLA du donneur (14).

b) Méthodes de détection des anticorps anti-HLA

La détection des anticorps anti-HLA se faisait, historiquement, par méthode de lymphocytotoxicité (LCT). Elle permettait de détecter les anticorps anti-HLA de classe I sur les lymphocytes T et les anticorps anti-HLA de classe II sur les lymphocytes B. La technique était peu sensible car elle ne détectait que les anticorps cytotoxiques, capables d'activer le complément. Elle était également peu spécifique car elle détectait les anticorps non HLA. Elle permettait de quantifier l'immunisation par le score du *panel reactive antibody* (PRA). Un panel de 30 à 60 cellules recouvrant les spécificités HLA rencontrées localement était mis en contact avec le sérum du patient. Le PRA correspondait au pourcentage de cellules du panel reconnues par les anticorps.

Des techniques plus sensibles et plus spécifiques sont actuellement utilisées. Ce sont soit des techniques enzymatiques type ELISA (enzyme-linked-immunosorbent assay) soit des techniques de fluorescence (cytométrie en flux standard ou technologie Luminex®). Ces techniques permettent de détecter les anticorps anti-HLA de type IgG qu'ils soient cytotoxiques ou non cytotoxiques. La technique Luminex®, la plus sensible, est de plus en plus utilisée de nos jours. Elle se base sur des billes sur lesquelles des molécules HLA purifiées sont fixées. Le sérum du patient est incubé avec ces billes. La fixation de l'anticorps anti-HLA du sérum sur la bille est mise en évidence par un anticorps anti-IgG humaines couplé à un fluorochrome. La MFI (*Mean Fluorescence Intensity*) correspond à l'intensité de la fluorescence mesurée. La méthode Luminex® permet un dépistage des anticorps anti-HLA, une identification des spécificités des anticorps avec détermination du PRA et une identification plus précise par la méthode *single antigen* (un seul anticorps est fixé sur la bille permettant une identification plus précise).

Il est nécessaire de surveiller les anticorps anti-HLA avant et après la transplantation notamment après les événements immunisants et chez les patients immunisés (15).

c) Donor specific antigen (DSA)

En transplantation, les receveurs d'organes peuvent être porteurs d'anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon. Il s'agit de *donor specific antigens* (DSA).

(1) Conséquences et mécanismes d'action des DSA

Les DSA sont responsables de rejets humoraux aigus et chroniques. Il s'agit de la première cause de perte de greffon. Selon Sellares et al. ils sont responsables de 50% des pertes de greffon (16) (*figure 4*).

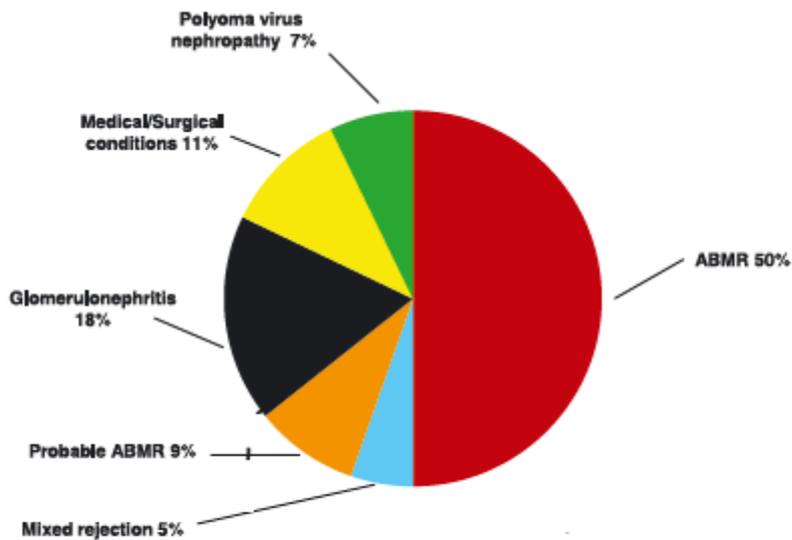


Figure 4 : Causes de perte de greffon rénale adapté de Sellares
ABMR pour *antibody mediated rejection*, ce qui signifie rejets humoraux

Le rejet humoral (ABMR pour *antibody mediated rejection*) aigu peut être précoce ou tardif. Selon la classification de Banff 2017, il associe (17) :

- Des signes histologiques de lésions tissulaires aiguës, incluant au moins une des anomalies suivantes :
 - Une inflammation microvasculaire

- Une artérite intimale ou transmurale
- Une microangiopathie thrombotique aiguë en l'absence d'autre cause
- Une nécrose tubulaire aiguë en l'absence d'autre cause
- Des signes d'interaction des anticorps avec l'endothélium vasculaire incluant au moins 1 des points suivants :
 - Un marquage linéaire de C4d sur les capillaires péri-tubulaires
 - Une inflammation microvasculaire au moins modérée
 - Des marqueurs moléculaires, tels que l'augmentation de l'expression des transcrits endothéliaux
- La présence de DSA. Les dépôts de C4d ou l'expression de transcrits validés peuvent remplacer le DSA

L'ABMR chronique est irréversible. Il est souvent causé par des anticorps anti-HLA de classe II qui sont difficiles à traiter. Selon la classification de Banff 2017, il associe (17) :

- Des signes histologiques de lésions chroniques incluant au moins un des points suivants :
 - Un aspect de double contour
 - Une multilamellation sévère de la membrane basale des capillaires péri-tubulaires
 - Un épaissement intimal fibreux récent
- Des signes d'interaction des anticorps avec l'endothélium vasculaire incluant au moins un des points suivants :
 - Un marquage linéaire de C4d sur les capillaires péri-tubulaires
 - Une inflammation microvasculaire au moins modérée

- Des marqueurs moléculaires, telle que l'augmentation de l'expression des transcrits endothéliaux
- La présence de DSA. Les dépôts de C4d ou l'expression de transcrits validés peuvent remplacer le DSA

La pathogénicité des DSA dépend de leur classe, leur sous-classe, la MFI mais aussi leur capacité à fixer et à activer le complément.

Les DSA peuvent avoir différents mécanismes d'action (*figure 5*). Certains DSA sont capables de se fixer au complément, d'activer la voie classique du complément et être à l'origine de rejets médiés par des anticorps (18). Il s'agit de DSA appartenant aux sous-classes IgG1 et IgG3. Ces DSA sont associés à un nombre plus important de rejets humoraux avec des lésions tissulaires plus importantes, une moins bonne réponse aux traitements et un risque accru de perte du greffon (19–21). Les DSA ont également un pouvoir pathogène lié à la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps ou ADCC. Cela concerne les DSA appartenant aux sous-classes IgG2 et IgG4. Les cellules de l'immunité innée notamment les lymphocytes NK, les neutrophiles et les macrophages peuvent se lier au fragment Fc de ces anticorps. Cette fixation est à l'origine d'une dégranulation et d'une libération d'enzymes lytiques responsables d'une destruction tissulaire au sein du greffon. Ce mécanisme serait à l'origine de rejets infracliniques et de rejets humoraux chroniques (22,23). Les DSA peuvent également provoquer une prolifération endothéliale en stimulant la production des facteurs de croissance endothéliaux et fibroblastiques. Ceci serait à l'origine de la glomérulopathie d'allogreffe (24).

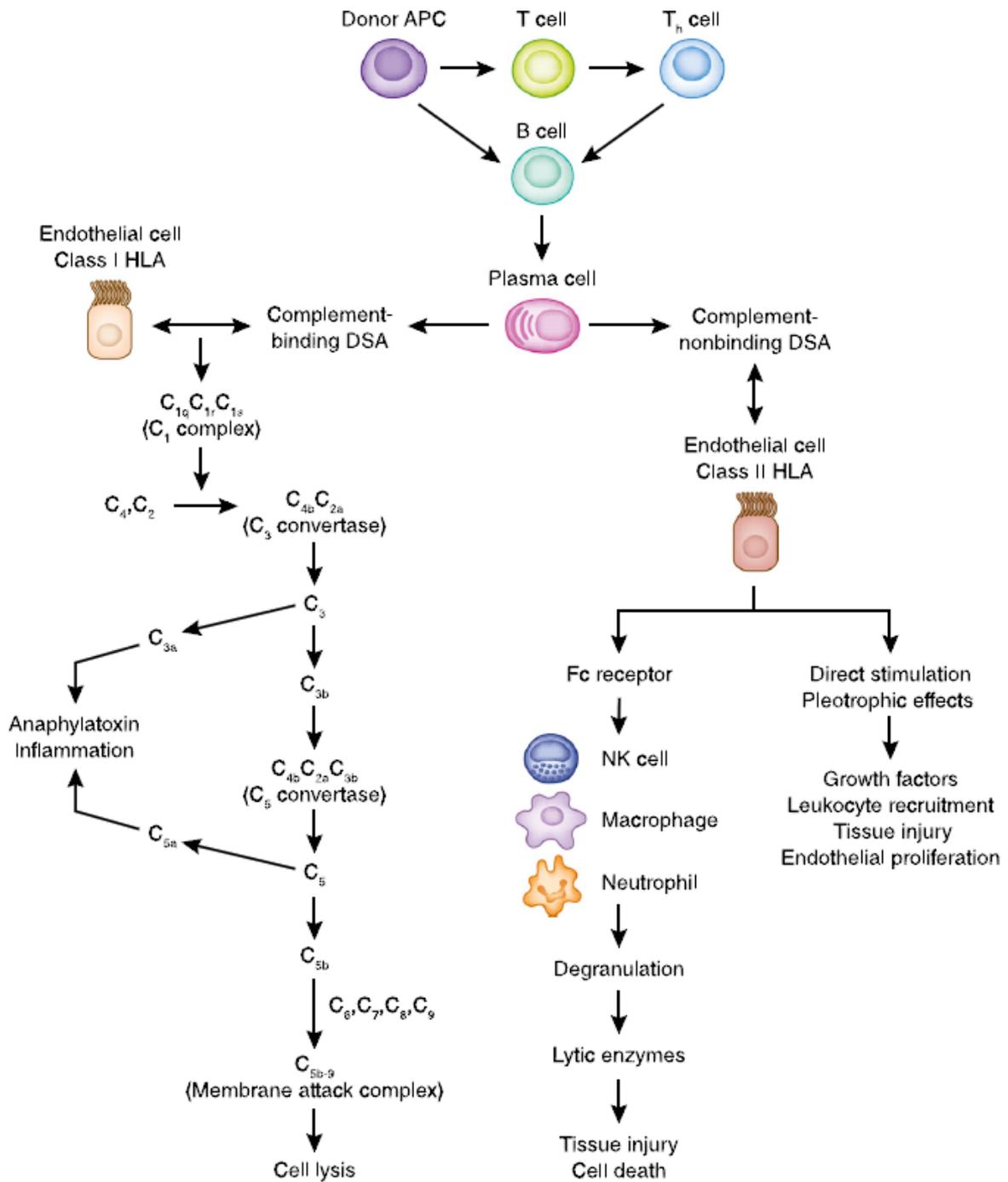


Figure 5 : Les trois mécanismes d'action des DSA selon Zhang (25)

Il existe deux situations : soit les DSA sont préformés c'est-à-dire qu'ils sont présents avant la greffe, soit ils sont *de novo* (*dnDSA*) c'est-à-dire qu'ils apparaissent après la transplantation.

(2) Les DSA préformés

Les DSA préformés peuvent être à l'origine de rejets hyper aigus ou de rejets humoraux aigus précoces et peuvent conduire à la perte du greffon (26,27).

La présence de DSA préformés est associée à un risque élevé de rejets humoraux avec un risque relatif de 2 et une augmentation du risque de perte du greffon de 76% (28). Une étude rétrospective menée dans notre centre montre que la persistance après la transplantation d'un DSA préformé est un facteur de risque indépendant de perte du greffon avec un hazard ratio à 5,7 (29).

(3) Les DSA de novo

L'incidence des dnDSA après transplantation rénale varie entre 13 et 30% selon les séries. Les dnDSA sont associés à des rejets humoraux aigus tardifs, des rejets humoraux chroniques et à des glomérulopathies d'allogreffe (27,30). La présence de dnDSA est associée à une survie du greffon moins importante. Dans l'étude de Wiebe et al. la survie du greffon à 10 ans était de 57% chez les patients présentant des dnDSA contre 96% chez les patients sans dnDSA (31). Deux phénomènes sont nécessaires au développement des dnDSA en post-transplantation : des molécules HLA du non-soi et des signaux de danger liés notamment à la chirurgie, les infections virales et aux phénomènes d'ischémie-reperfusion. Les principaux facteurs de risque d'apparition des dnDSA sont :

- une non-observance aux traitements ainsi qu'une baisse volontaire de l'immunosuppression dans un contexte infectieux ou tumoral par exemple
- le nombre de mismatch HLA notamment DQ ; le risque est d'autant plus important que le nombre de différence d'épitopes est grand entre le donneur et le receveur

- une immunogénéicité accrue du greffon liée à des phénomènes inflammatoires tels que les infections virales, les phénomènes d'ischémie-reperfusion et les rejets cellulaires (22,31–35).

La majorité des dnDSA est dirigée contre les anticorps anti-HLA de classe II. Ils apparaissent généralement la première année de la transplantation mais peuvent également apparaître tardivement (25). Généralement, les dnDSA dirigés contre les molécules HLA de classe I sont détectés précocement après la transplantation, sont souvent de type IgG1 et IgG3 et ont donc une plus forte capacité à activer le complément. Ils sont plus à l'origine de rejets aigus humoraux et à des pertes précoces de greffon (26,30). Les dnDSA dirigés contre les molécules HLA de classe II apparaissent plus tardivement après la transplantation, sont souvent de type IgG2 et IgG4 et sont donc moins à l'origine d'une activation du complément. Ils sont plus à l'origine de rejets humoraux chroniques et à l'origine de glomérulopathies d'allogreffe (36,37).

(4) Les DSA non HLA

Il existe des rejets humoraux non liés à des DSA de type HLA. En effet, nous pouvons observer des cas de rejets humoraux chez des receveurs d'organes de frère ou sœur HLA identiques. Il peut s'agir par exemple d'anticorps anti-MIC-A, d'anticorps anti-récepteur de l'angiotensine II de type 1, d'anticorps anti-récepteur de l'endotheline (38).

III. PROBLEMATIQUES ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

En raison de l'importance, en transplantation rénale, de l'impact des DSA sur la survie du greffon, nous avons réalisé une étude épidémiologique observationnelle analytique sur notre cohorte de transplantés rénaux.

Le travail que nous proposons concerne des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale au Centre Hospitalo-universitaire de Strasbourg entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2016. Il consiste à effectuer et analyser un recueil de données relatives aux événements immunisants relevés avant et après la transplantation rénale, puis à étudier la survenue d'une immunisation HLA postgreffe, ses caractéristiques, ses facteurs de risques et ses conséquences à moyen terme sur le greffon.

L'objectif principal de l'étude est de déterminer l'incidence des dnDSA à 3 mois, 1 an, 2 ans et 3 ans postgreffe.

Les objectifs secondaires sont de décrire les caractéristiques de l'immunisation préformée et *de novo*, son évolution dans le temps, de déterminer les facteurs de risque de l'immunisation, de mesurer l'incidence du rejet humoral à 1 an, 2 ans et 3 ans postgreffe et d'évaluer la survie du greffon à 3 ans de greffe.

PATIENTS et METHODES

I. PATIENTS

Tous les patients transplantés rénaux et suivis au CHU de Strasbourg du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2016 sont inclus dans cette étude. Sont également inclus les patients ayant bénéficié d'une double transplantation (foie-rein, pancréas-rein et cœur-rein). Les patients pédiatriques, les patients décédés et les patients ayant présenté un arrêt fonctionnel du greffon survenus dans les trois premiers mois post-transplantation sont exclus.

II. TYPAGE HLA ET RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI HLA

Les typages HLA du donneur et du receveur (A, B, DR et DQ) sont réalisés par une technique de reverse « Sequence Specific Oligonucleotides » (SSO) hybridation (Kit One Lambda). En cas d'immunisation liée à des grossesses, le typage du conjoint est réalisé.

La recherche d'anticorps anti-HLA se fait par cytométrie en flux par la technique Luminex (Luminex LABScreen LS1A04 et LS2A01 (One Lambda)). Les échantillons sont prétraités par l'Éthylène Diamine Tétra-acétique (EDTA) pour éviter

l'effet prozone (6 µl d'EDTA pour 60 µl de sérum). Ils sont incubés 15 minutes à température ambiante (20-25°C) puis centrifugés. Vingt µl de sérum et 5 µl de billes ne contenant qu'un antigène HLA sont incubés pendant 30 minutes à température ambiante, à l'abri de la lumière. Après des étapes de lavage, les échantillons sont incubés avec 100 µl d'une solution contenant des anticorps anti-IgG humaines diluée à 1% dans les mêmes conditions. Les données sont acquises et analysées par l'appareil Labscan 100 flow analyzer (Luminex, Austin, Tx, USA). Les données sont également analysées par le logiciel HLA-fusion (One Lambda). Pour réduire la variabilité inter-laboratoire, un contrôle de qualité reposant sur un échantillon contenant une quantité d'anticorps connue est ajouté à chaque série. La valeur de la MFI pour chaque bille est déterminée et le coefficient de variation est calculé. Celui-ci devait être inférieur à 25% pour être acceptable. Les MFI maximales et moyennes sont relevées. La positivité d'un anticorps est retenue si la MFI maximale est supérieure à 1000.

En prégreffe, un dépistage d'anticorps anti-HLA de classe I et II est systématique. Si le dépistage est positif, une identification par la méthode *single antigen* est faite. Chez les patients sensibilisés par une précédente greffe ou par plusieurs grossesses, une identification pourra être réalisée sur un sérum jugé informatif même si le dépistage est négatif. Cette recherche d'anticorps est faite tous les trois mois pour les patients immunisés et tous les six mois pour les patients non immunisés.

Le crossmatch est réalisé de façon prospective avec un donneur proposé par l'agence de biomédecine. Il est réalisé avec tous les sérums informatifs du receveur. Il comprend un sérum récent : soit un sérum prélevé le jour de la greffe ou proche de cette date pour les patients immunisés. Pour les patients non immunisés, il peut

s'agir d'un sérum de moins de trois mois en l'absence d'événements immunisants récents. Il est complété par un autocrossmatch pour les patients qui présentent des anticorps lymphocytotoxiques ou les patients immunisés.

En postgreffe, la recherche d'anticorps anti-HLA est faite à J0, J10, M3, M12 puis tous les ans. L'identification est systématique sur les sérums à J0. Dans les autres cas, un dépistage seul est réalisé dans un premier temps, l'identification par *single antigen* n'est faite qu'en cas de dépistage positif (sauf demande expresse du clinicien). La présence de DSA, une altération de la fonction rénale, la réalisation d'une biopsie du greffon et les événements immunisants conduisent à des recherches d'anticorps anti-HLA supplémentaires.

La recherche d'anticorps anti-MICA a été effectuée chez certains patients. La technologie Luminex a été utilisée. Seul *le single antigen* est effectué sans dépistage préalable (LSA-MIC, Immucor). Les sérums sont centrifugés. Dix µl de sérum et 40 µl de billes sont incubés pendant 30 minutes à température ambiante, à l'abri de la lumière. Après des étapes de lavage, les échantillons sont incubés avec 50 µl d'une solution contenant des anticorps anti-IgG humaines dans les mêmes conditions. Les données sont acquises et analysées par l'appareil Labscan 100 flow analyzer (Luminex, Austin, Tx, USA). Les données sont également analysées par le logiciel MatchIt (Immucor). Les critères de positivité retenus sont ceux donnés par le fournisseur avec un seuil de MFI à 2000.

III. DONNEES CLINIQUES

Les événements immunisants (transfusions plaquettaires et globulaires, grossesses, transplantations et transplantectomies rénales ou d'autres organes) prégreffe et postgreffe sont recueillis dans les dossiers médicaux. Concernant les transfusions sanguines, nous avons également recueilli les informations à partir de la base de données de l'établissement français du sang (EFS) qui regroupe de façon exhaustive l'ensemble des transfusions effectuées en Alsace. Pour chaque type d'événement immunisant, nous avons recueilli le nombre d'événements ainsi que la date du premier et du dernier événements. En postgreffe, le recueil s'est fait à M3 et à M12 après la date de la transplantation pour la totalité des patients et jusqu'à M24, et M36 pour les patients pour lesquels nous avons le recul nécessaire.

Les caractéristiques principales des donneurs, des receveurs et de la greffe sont recueillies : l'âge du donneur et celui du receveur, la néphropathie du receveur, le caractère préemptif de la greffe, le type de dialyse, le type de donneur (donneur vivant ou cadavérique), la présence d'une greffe combinée, l'immunisation prégreffe avec la présence ou non de DSA préformés, le nombre d'incompatibilités HLA A, B, DR et DQ, le rang de la greffe, le traitement immunosuppresseur d'induction et au long cours, l'âge du donneur et le temps d'ischémie froide (TIF) .

L'évaluation de la fonction rénale est réalisée par la mesure de la créatininémie par technique enzymatique et par la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFGm) par la clairance du Iohexol à M3, M12 et M36. L'immunosuppression (molécules, dosages, taux résiduels et calcul d'AUC (aire sous la courbe)), les résultats de ponction-biopsie du greffon systématiques et des ponctions-biopsie réalisées pour cause analysées selon la classification de Banff 2009, 2013 puis

2015, tous les types de rejets et leurs traitements, les arrêts fonctionnels de greffon et les décès sont relevés à M3 et à M12 pour la totalité de la cohorte et à M36 pour les patients transplantés entre le 1^{er} janvier 2013 et le 15 juin 2015.

IV. IMMUNOSUPPRESSION

Le traitement immunosuppresseur était laissé au choix du clinicien ou dépendait du protocole de recherche dans lequel était inclus le patient. L'induction se faisait soit par ATG (Thymoglobuline[®], Genzyme) de J0 à J5 soit par basiliximab (Simulect[®], Novartis). La présence de DSA préformés pouvait conduire à une administration d'immunoglobulines intraveineuses (trois cures de 2 g/kg espacées de trois semaines) Les patients bénéficiant d'une greffe à donneur vivant ABO incompatible ou d'un protocole de désimmunisation pouvaient être traités en prégreffe par du Rituximab, des échanges plasmatiques et/ou de l'immunoabsorption.

Le traitement d'entretien pouvait comprendre un inhibiteur de la calcineurine (Tacrolimus ou Ciclosporine) ou un inhibiteur de mTOR (Everolimus) associés à du mycophénolate sodique (MPA) ou du mycophénolate mofétil (MMF) et à une corticothérapie (généralement administration de deux bolus de 250 mg en pré et postopératoire puis du Cortancyl à la dose de 1 mg de poids corporel et par jour (1 mg/kg/j) avec une décroissance progressive durant les quatre premiers mois de greffe).

Le monitoring des immunosuppresseurs se faisait par le dosage des taux résiduels des anticalcineurines et des inhibiteurs de mTOR ainsi qu'un dosage du

taux à 2 heures de la prise pour la ciclosporine. Un calcul d'AUC_{0-12h} était fait pour le MMF à M3 et M12 de la transplantation.

Les cibles de taux résiduel de tacrolimus étaient de 10 à 12 ng/mL les trois premiers mois de greffe, 8 à 10 ng/mL du 4^{ème} au 6^{ème} mois de greffe, de 6 à 8 ng/mL du 6^{ème} au 24^{ème} mois de greffe et de 4 à 7 ng/mL à partir de M24. Les cibles de taux résiduel de Ciclosporine étaient entre 150 et 120 ng/mL les six premiers mois de greffe, 125 à 150 ng/mL du 6^{ème} au 12^{ème} mois de greffe, de 100 à 125 ng/mL entre le 12^{ème} et le 24^{ème} mois postgreffe puis entre 75 et 100 ng/mL à partir du 24^{ème} mois postgreffe. Les cibles de taux résiduel d'Everolimus étaient entre 3 et 8 ng/mL. La cible de l'AUC_{0-12h} MMF et MPA était de 30 à 60 ng/mL. Ces cibles pouvaient être modulées par le clinicien selon les risques immunologiques et infectieux que présentait le patient.

Chez les patients présentant un haut risque immunologique ou un antécédent de rejet, la corticothérapie était maintenue à 0,1 mg/kg/j au long cours.

V. Statistiques

Des analyses univariées ont été réalisées en utilisant le test de Student pour les variables continues et un test du chi-deux pour les variables quantitatives. Des analyses de survie ont été réalisées en utilisant la méthode de Kaplan Meier, et les groupes ont été comparés en utilisant le test du log rank. Les événements suivants ont été analysés : apparition des DSA, rejet à médiation humorale et survie du greffon. Les patients étaient censurés lors du décès, à la date de retour en dialyse, à 3 ans de suivi postgreffe ou à la fin de l'étude (le 15 juin 2018). Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS 20.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL,

USA). Une valeur $p < 0,05$ (bilatéral) était considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

I. POPULATION ETUDIEE

Au total, 431 transplantations rénales ont été réalisées entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2016. Vingt-trois patients ont été exclus de notre étude: 7 transplantations pédiatriques, 10 arrêts fonctionnels du greffon et 6 décès dans les trois premiers mois de la transplantation. Au final, 408 patients sont inclus. Parmi eux, 390 ont bénéficié d'une transplantation de rein seul, 10 d'une transplantation rein-pancréas, 5 d'une transplantation rein-foie et 3 d'une transplantation rein-cœur (*figure 6*).

Deux cent soixante-douze patients (67%) ont eu au moins un événement immunisant avant la greffe: 199 ont reçu au moins une transfusion globulaire (49%, médiane de 4 culots, intervalle de 1 à 126 culots), 30 ont eu au moins une transfusion plaquettaire (7%, médiane de 7,5 concentrés plaquettaires, intervalle de 1 à 45 concentrés plaquettaires), 98 ont eu au moins une transplantation d'organe (24%, médiane d'une transplantation, intervalle de 1 à 4 transplantations), 27 ont eu au moins une transplantectomie (6,6%, médiane d'une transplantectomie, intervalle de 1 à 3 transplantectomies) et 114 femmes ont eu au moins une grossesse (79%, médiane de 2 grossesses, intervalle de 1 à 11 grossesses).

En postgreffe, 183 patients (45%) ont eu au moins un événement immunisant. Cent soixante dix neuf patients ont reçu au moins une transfusion globulaire (43%, médiane de 4 culots, intervalle de 1 à 99 culots) dont 75 en per opératoire (18%), et 156 (38%) au cours de la première année postgreffe. Quarante cinq patients ont eu au moins une transfusion plaquettaire (11%, médiane de 2 concentrés plaquettaires,

intervalle de 1 à 24 concentrés plaquettaires). Deux patients ont bénéficié d'une transplantation d'un autre organe (0,5%), 7 ont eu une transplantectomie (1,7%) et 1 femme a eu une grossesse. Les caractéristiques des donneurs, receveurs et de la transplantation sont résumées dans le tableau 1.

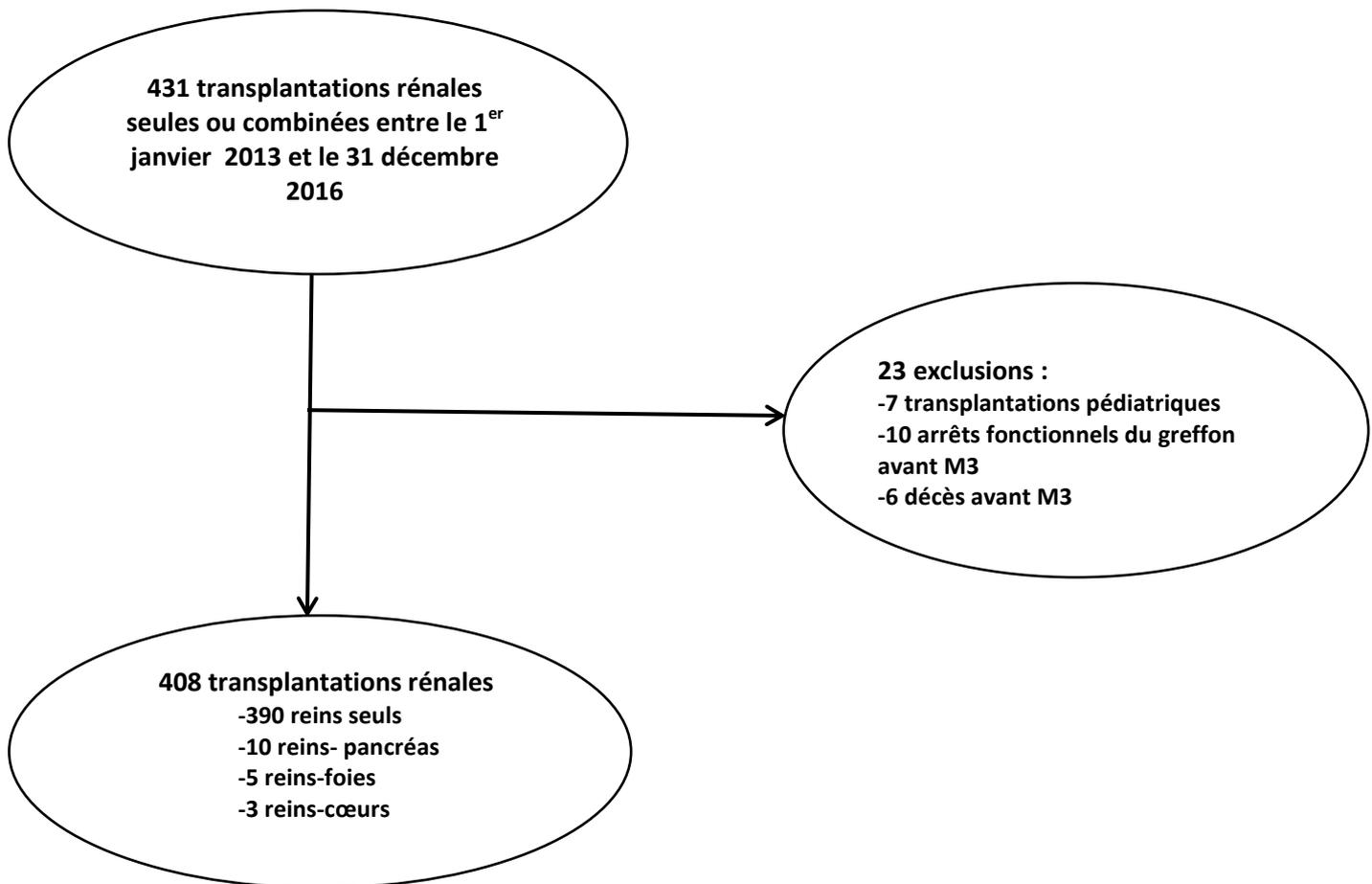


Figure 6 : Diagramme de flux

Tableau 1 : Caractéristiques des patients de la cohorte

	Totalité de la cohorte (n=408)
Sexe masculin (n, %)	264 (65%)
Age lors de la transplantation, (année, ET)	52,6 (13,7)
Type de greffe (n, %)	
Rein seul	390 (96%)
Combinée	18 (4%)
Rein-pancréas	10 (2,5%)
Rein-foie	5 (1,2%)
Rein-cœur	3 (0,74%)
Greffe préemptive (n, %)	63 (15,5%)
Dialyse péritonéale (n, %)	63 (15,5%)
Hémodialyse (n, %)	282 (70%)
Donneur vivant (n, %)	66 (16%)
Greffe ABO incompatible	8 (2,0%)
Néphropathie initiale (n, %)	
Diabétique	61 (15%)
Glomérulaire	113 (28%)
Vasculaire	25 (6%)
Polykystose rénale	63 (15%)
NTIC	73 (18%)
Autre	73 (18%)
Rang de greffe (n, %)	
1 ^{ère}	331(81%)
2 ^{ème}	65(16%)
3 et plus	12(3%)
Evènements immunisants prégreffe (n, %)	
Transfusion culot globulaire	199 (49%)
Transfusion plaquettaire	30 (7%)
Grossesse	114/144 (79%)
Transplantation	98 (24%)
Transplantectomie	27 (6,6%)
Aucun	136 (33%)
Incompatibilité HLA (n, ET)	4 (1,9)
classe I	2,4 (1,2)
classe II	1,6 (1,2)
Traitement d'induction (n, %)	
ATG	211 (52%)
Anti IL2 R	194 (48%)
Campath	1 (0,2%)
Rituximab	14 (3,4%)
Echanges plasmatiques/ Immunoabsorption	12 (2,9%)

Immunoglobulines intraveineuses	23 (5,6%)
Aucun	2 (0,4%)
Traitement de maintenance (n, %)	
Tacrolimus	221 (54%)
Ciclosporine	186 (46%)
Everolimus	24 (6%)
MMF	377(92%)
Myfortic	8 (1,9%)
Imurel	1 (0,2%)
Corticoïdes (n, %)	406 (99%)
Evènements immunisants postgreffe (n, %)	
Transfusion culot globulaire	176 (43%)
Transfusion plaquettaire	45 (11%)
Grossesse	1/144 (0,7%)
Transplantation	2 (0,5%)
Transplantectomie	7 (1,7%)
Aucun	225 (55%)
TIF (min, ET)	794 (416)
Age du donneur (année, ET)	55,8 (16,4)
Immunisé (n, %)	
Total	158 (39%)
Classe I	33 (8%)
Classe II	47 (12%)
Classe I et II	77 (19%)
Non immunisé	250 (61%)

ATG : anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires, TIF : temps d'ischémie froide, NTIC : néphropathie tubulo-interstitielle, ET : écart type

II. DSA PREFORMES

Sur la totalité de la cohorte, 31 patients avaient au moins un anticorps dirigé contre le donneur (DSA) présent avant la greffe. Pour 23 patients (74%), le DSA était présent le jour de la greffe et pour 8 (26%) d'entre eux le DSA n'était pas présent le jour de la greffe mais seulement sur des sérums historiques. Seize patients avaient des DSA de classe I (51%), majoritairement des DSA de type C (12 patients, 39%). Douze patients avaient des DSA de classe II (39%) et 3 patients avaient des DSA de classe I et classe II (10%) (tableau 2 et annexe 1). Pour 17 patients, le DSA immunodominant (iDSA) était de classe I et pour 14 patients l'iDSA était de classe II. La médiane de MFI de l'iDSA était de 1671, 1671 pour la classe I avec un intervalle de MFI de 0 à 14386 et 1673 pour la classe II avec un intervalle de MFI de 0 à 23393. Le crossmatch en lymphocytes B était positif chez 4 patients (13%); un patient avait un auto-crossmatch positif. Les 3 autres patients avaient un iDSA de classe II : deux crossmatchs étaient positifs sur des sérums historiques (une fois en IgG et une fois en IgM) et un crossmatch était positif sur le sérum du jour en IgG sur lymphocytes B. La totalité des crossmatch en lymphocytes T étaient négatifs.

Tableau 2: Classes et sous classes des DSA préformés

DSA préformé	Total	Présent à J0	Non présent à J0
Total	31	23	8
Classe I	16	9	6
A	3	3	0
B	1	0	1
C	11	6	5
Association	1	1	0
Classe II	12	11	1
DR	4	3	1
DQ A	2	2	0
DQ B	2	2	0
DP	4	4	0
Association	0	0	0
Classe I et II	3	3	0

L'impact des événements immunisants prégreffe sur l'apparition de DSA préformés est différent selon le type d'événement, avec une association plus forte entre la présence de DSA préformés et les antécédents de transplantation et de transplantectomie. En effet, 16 patients du groupe DSA préformés ont des antécédents de transplantation contre 82 dans le groupe ne présentant pas de DSA préformés (51% versus 22%, $p=0,0001$). Concernant les transplantectomies, 7 patients dans le groupe DSA préformés contre 20 chez les patients sans DSA préformé ont eu une transplantectomie (23% versus 5,3%, $p=0,0001$). Pour les transfusions globulaires, il y a une tendance à plus de transfusions dans le groupe « DSA préformé » (61% versus 48%, $p=0,14$). En revanche, il n'existe pas de différence entre les deux groupes concernant les grossesses (78% versus 80%, $p>0,05$) ni les transfusions plaquettaires (6,4% versus 7,4%, $p>0,05$). Seul un patient avec un DSA préformé n'a pas eu d'événement immunisant, il a présenté un anticorps

déte t  seulement en *single antigen*, le dépistage par Luminex était négatif.

Ce patient n'a pas présenté de rejet (tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques au moment de la transplantation des patients avec DSA préformés et des patients sans DSA préformés

	DSA pré-formé (n=31)	Pas de DSA pré-formé (n=377)	p
Sexe masculin	13(42%)	251 (67%)	0,006
Age lors de la transplantation (année, ET)	49 (14,5)	53,1 (13,6)	0,135
Type de prise en charge avant la greffe			0,049
Grefe préemptive (n, %)	1 (3,2%)	62 (16,4%)	
Dialyse péritonéale (n, %)	3 (9,6%)	60 (15,9%)	
Hémodialyse (n, %)	27 (87%)	255 (67,6%)	
Donneur vivant (n, %)	2 (6,5%)	64 (16,9%)	NS
Ev�nements immunisants prégreffe (n, %)			
Transfusion culot globulaire	19 (61%)	180 (48%)	0,14
Transfusion plaquettaire	2 (6,4%)	28 (7,4%)	NS
Grossesse	14/18 (78%)	100/126 (80%)	NS
Transplantation	16 (51%)	82 (21,8%)	0,0001
Transplantectomie	7 (23%)	20 (5,3%)	0,0001
Aucun	1	135 (35,8%)	NS
Traitement d'induction (n, %)			
ATG	26 (84%)	185 (49%)	0,0002
Anti IL2 R	5 (16%)	189 (50%)	0,0002
Campath	0	1 (0,3%)	NS
Rituximab	3 (9,6%)	11 (2,9%)	0,047
Echanges plasmatiques/ Immunoabsorption	3 (9,6%)	9 (2,4%)	0,02
Immunoglobulines intraveineuses	15 (48%)	8 (2,1%)	< 0,0001
Aucun	0	2 (0,5%)	NS
Traitement de maintenance (n, %)			
Tacrolimus	26(84%)	195 (52%)	0,001
Ciclosporine	5 (16%)	181 (41%)	0,001
Everolimus	1(3,2%)	23 (6,1%)	NS
MMF	30 (97%)	347 (92%)	NS
Myfortic	0	8 (2,1%)	NS
Imurel	0	1	NS
Cortico�ides	31 (100%)	375 (99%)	NS
TIF (min, ET)	979 (395)	779 (715)	0,009
Age du donneur (année, ET)	54,4 (18,7)	55,4 (16,2)	NS

ATG : anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires, TIF : temps d'ischémie froide, ET :  cart type, NS : non significatif

Les patients du groupe « DSA préformé » étaient plus fréquemment des femmes, prise en charge en dialyse.

Le traitement immunosuppresseur d'induction et de maintenance était plus agressif (patients plus fréquemment traités par ATG et Tacrolimus avec des traitements complémentaires par Rituximab, échanges plasmatiques et immunoglobulines intraveineuses).

Dans 22 cas, les DSA préformés ont persisté ou sont réapparus (71%) au cours du suivi, 13 cas (76%) pour les iDSA de classe I dont deux cas où l'iDSA réapparaît à 2 ans de la transplantation et 9 cas (64%) pour les iDSA de classe II.

Sur les 32 patients ayant des DSA préformés, 6 (19%) ont aussi développé des DSA *de novo* (dnDSA) : 2 patients ayant un iDSA préformé de classe I (12%) et 4 patients ayant un iDSA de classe II (29%). Le délai moyen de survenue du dnDSA était de 218 (+/- 287) jours après la greffe. Il y avait 3 dnDSA de classe I et 3 dnDSA de classe II avec une médiane de MFI à 1788. Parmi ces 6 patients, 3 étaient des femmes. Nous disposions du typage du compagnon chez l'une d'entre-elles : les dnDSA n'étaient pas dirigés contre le système HLA du compagnon. Un patient avait des antécédents de deux transplantations rénales avec deux transplantectomies. Le typage HLA du donneur n'était disponible que pour la deuxième greffe et il n'y avait pas d'antigène HLA commun avec le dernier greffon sous réserve d'un typage HLA incomplet. Enfin, une patiente avait également un antécédent de transplantation rénale, il n'y avait pas d'antigène HLA commun avec le dernier greffon sous réserve d'un typage HLA incomplet. Au total, la survenue de DSA

de novo dans ce petit groupe de patients ne semblait pas directement en rapport avec les évènements immunisants pré transplantation.

Vingt-deux des 31 patients avec des DSA préformés (71%) ont présenté un rejet. Parmi eux, 16 patients avaient un DSA préformé qui persistait après la transplantation. Ces 22 patients ont présenté 7 rejets médiés par les anticorps (ABMR), 3 rejets cellulaires (TCMR), 6 suspicions de rejet cellulaire (SRAC) et 6 rejets mixtes (tableau 4). Parmi ces patients, les patients avec un iDSA de classe I avaient tendance à présenter des rejets avec une composante cellulaire seule ou associés à une composante humorale : 10 (81%) contre 5 (36%), ($p=0,16$) (tableau 5). Le délai médian de survenue des rejets cellulaires était de 288 jours après la transplantation avec un intervalle de 30 jours à 842 jours. Les ABMR étaient plus précoces avec une médiane de 65 jours et un intervalle de 10 à 842 jours. Les trois patientes ayant un crossmatch positif ont présenté des ABMR précoces à 28 jours de la greffe pour deux d'entre elles et à 10 jours pour la troisième.

Treize patients avec des DSA préformés ont eu une PBG M3. Deux PBG permettaient de diagnostiquer une SRAC.

Tableau 4 : Fonction rénale, incidence des rejets et des arrêts fonctionnels du greffon jusqu'à M36 de la transplantation dans le groupe DSA préformé et le groupe absence de DSA préformé

	DSA pre formé (n=31)	pas de DSA (n=377)	p
Fonction rénale			
Créatininémie M3 (µmol/l)	150 (73)	146 (61)	NS
Créatininémie M12 (µmol/l)	147 (58)	148 (59)	NS
Créatininémie M36 (µmol/l)	152 (74)	147 (61)	NS
DFGm M3 (ml.min.1,73m ²)	46 (16)	47 (16)	NS
DFGm M12 (ml.min.1,73m ²)	47(17)	46 (16)	NS
DFGm M36 (ml.min.1,73m ²)	47 (19)	47 (20)	NS
Protéinurie M3 (g/24h)	0,19 (0,22)	0,16 (0,18)	NS
Protéinurie M12 (g/24h)	0,14 (0,19)	0,16 (0,30)	NS
Protéinurie M36 (g/24h)	0,27 (0,87)	0,16 (0,31)	NS
Rejets	22 (71%)	118 (31%)	< 0,0001
ABMR	7 (23%)	8 (2,1%)	< 0,0001
TCMR	3(9,6%)	50 (13%)	NS
SRAC	6 (19%)	42 (11%)	0,17
Mixte	6 (19%)	18 (4,7%)	0,001
ARF	1 (3,2%)	16 (4,2%)	NS

ABMR : rejet humoral, TCMR : rejet cellulaire, SRAC : suspicion rejet aigu cellulaire, ARF : arrêt fonctionnel du greffon, DFGm : débit de filtration glomérulaire mesuré

Malgré la fréquence importante des rejets, les DSA préformés n'ont pas d'impact ni sur la fonction rénale ni sur la survie du greffon à 3 ans de la greffe dans notre cohorte (tableau 4).

Tableau 5 : Type de rejets selon l'iDSA dans le groupe « DSA préformé »

	iDSA classe I	iDSA classe II
Rejets	11	11
ABMR	1	6
TCMR	1	2
SRAC	4	2
Mixte	5	1

ABMR : rejet humoral, TCMR : rejet cellulaire, SRAC : suspicion rejet aigu cellulaire

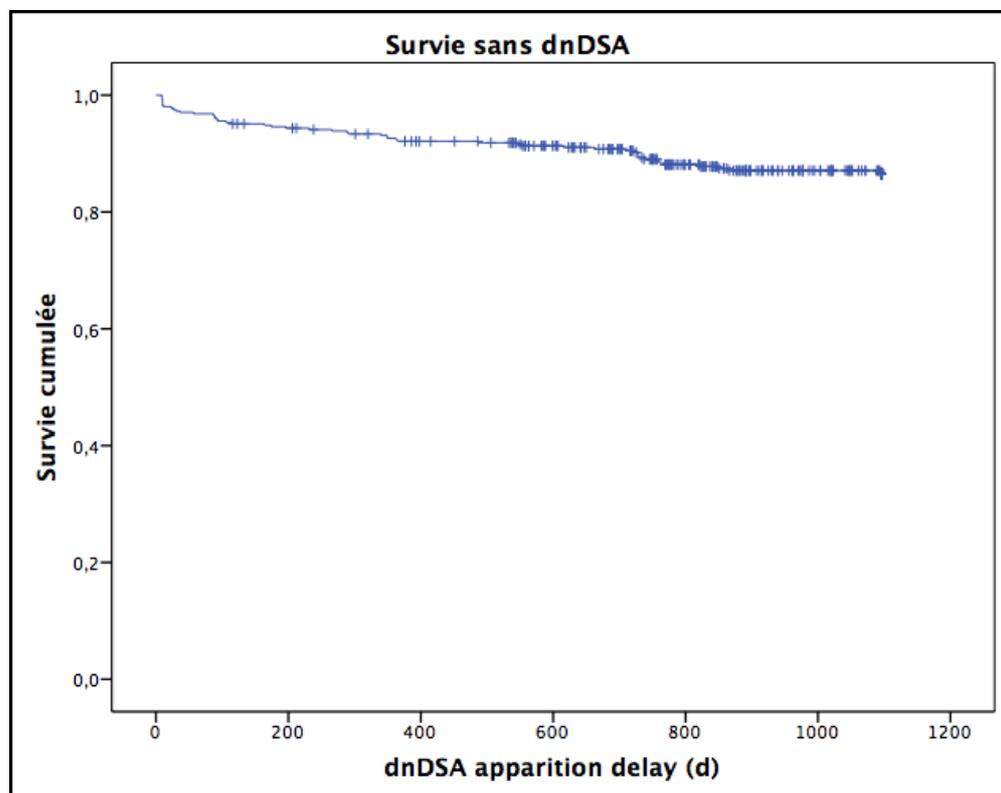
III. DSA *DE NOVO*

Au total, sur les 408 patients, 50 patients ont développé des DSA *de novo* (dnDSA) : 19 patients ont présenté des dnDSA de classe I (38%) avec une majorité de DSA type A (10 patients, 52%) ; 23 patients ont développé des dnDSA de classe II (46%) avec une majorité de DSA type DQ (au total 16 patients : 6 patients avec un DSA DQA, 6 patients avec un DSA DQB, 5 patients avec une association de DQA et DQB) et 8 patients ont développé des dnDSA de classe I et II (16%) (tableau 6 et annexe 2). Dans 22 cas, l'iDSA était de classe I et dans 28 cas l'iDSA était de classe II. La médiane de MFI maximale de l'iDSA était de 4151, 3467 pour la classe I avec un intervalle allant de 1001 à 18506, et 5965 pour la classe II avec un intervalle de 1365 à 17906. Le dnDSA apparaissait en moyenne à 349 ± 317 jours après la greffe avec un intervalle de 9 à 1095 jours de la transplantation. Les iDSA de classe I apparaissaient en moyenne à 297 ± 331 jours de la greffe avec un intervalle de 9 à 866 jours alors que les iDSA de classe II apparaissaient en moyenne à 389 ± 305 jours avec un intervalle de 9 à 1095 jours. Il n'y avait pas de différence significative concernant le délai d'apparition des DSA selon la classe ($p=0,31$).

Tableau 6 : Classes et sous classes des DSA *de novo*

dnDSA n=50	n
Classe I	19
A	10
B	4
Cw	2
Association	3
Classe II	23
DR	4
DQ A et DQB	6
DQ A	6
DQ B	4
DP	1
DR et DQ	2
Classe I et II	8

Les incidences des dnDSA à M3, 1 an, 2 ans et 3 ans étaient de 3,9%, 7,9%, 10,7% et 13,4% respectivement (*figure 7*).

**Figure 7** : Survie sans dnDSA

Le tableau 7 résume les caractéristiques des patients ayant des dnDSA comparés aux patients n'ayant pas de dnDSA.

Tableau 7 : Caractéristiques le jour de la transplantation des patients présentant des dnDSA et des patients sans dnDSA

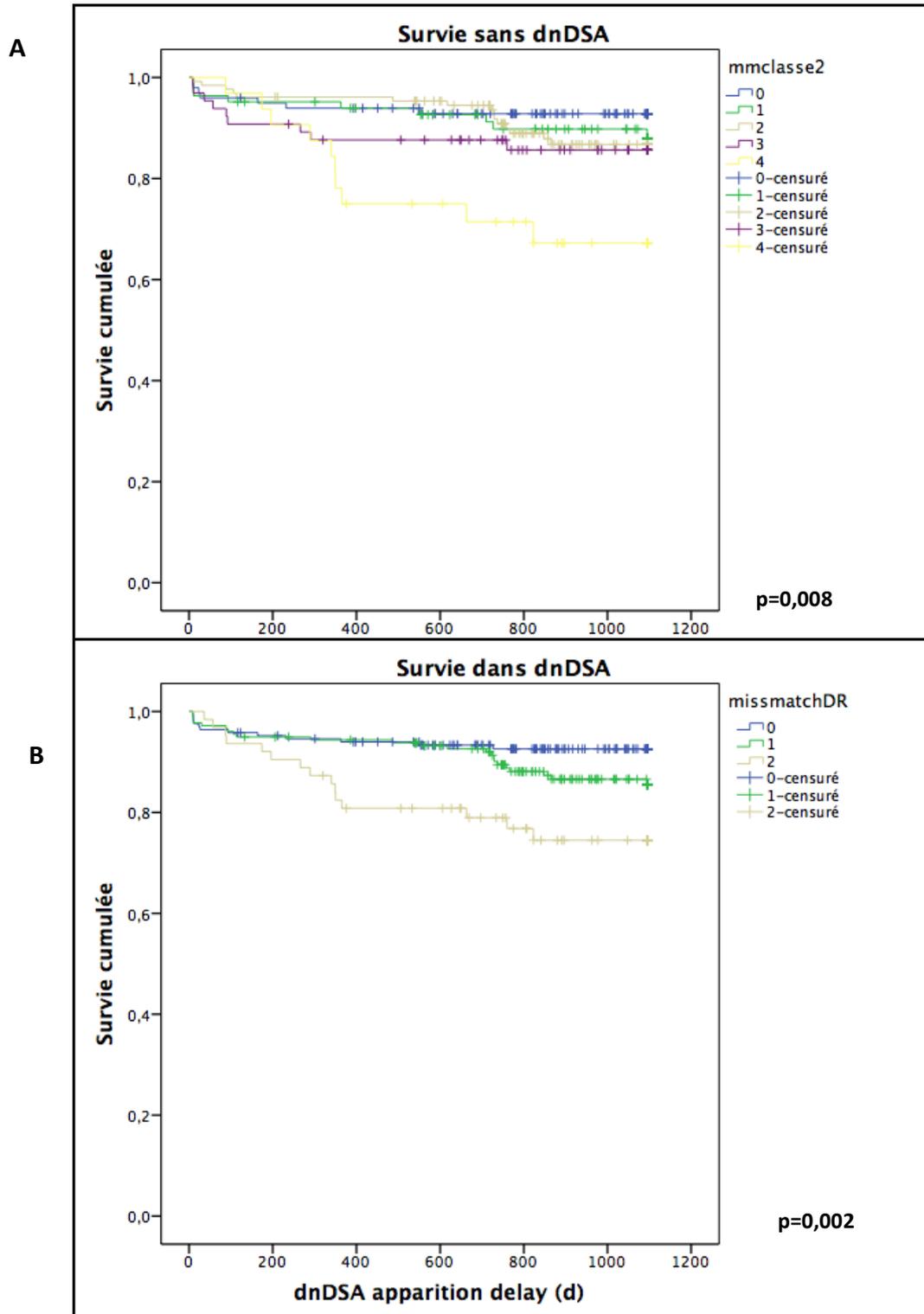
	dnDSA (n=50)	pas de dnDSA (n=358)	p
Sexe masculin (n, %)	31 (62%)	233(65%)	NS
Age lors de la transplantation, (année, ET)	51,1 (16,3)	52,8 (13,3)	NS
Type de greffe (n, %)			
Rein seul	46 (92%)	342 (96%)	NS
Combinée	4 (8%)	14 (3,9%)	NS
Rein-pancréas	3 (6%)	7 (1,9%)	
Rein-foie	1 (2%)	0	
Rein-cœur	0	3 (0,8%)	
Type de prise en charge avant la greffe			NS
Greffe préemptive (n, %)	7 (14%)	56 (16%)	
Dialyse péritonéale (n, %)	3 (6%)	60 (17%)	
Hémodialyse (n, %)	40 (80%)	242(68%)	
Donneur vivant (n, %)	6 (12%)	60 (17%)	NS
			NS
Greffe ABO incompatible	0	8 (2,2%)	NS
Rang de greffe (n, %)			NS
1 ^{ère}	45 (90%)	286(80%)	
2 ^{ème}	3 (6%)	62 (17%)	
3 et plus	2 (4%)	10 (2,8%)	
Evènements immunisants prégreffe (n, %)	31(62%)	241 (67%)	NS
Transfusion culot globulaire	23(46%)	176 (49%)	NS
Transfusion plaquettaire	3(6%)	26 (7,2%)	NS
Grossesse	15/19 (79%)	99/125 (79%)	NS
Transplantation	6 (12%)	91 (25%)	0,04
Transplantectomie	3 (6%)	24 (6,7%)	NS
Aucun	19 (38%)	117 (33%)	NS
Incompatibilité HLA (n, ET)	4,8 (1,7)	3,9 (1,9)	NS
classe I	2,7 (1,3)	2,4 (1,2)	NS
classe II	2,1 (1,1)	1,6 (1,2)	0,003
TIF (min, ET)	794 (360)	794 (424)	NS
Age du donneur (année, ET)	56(17,9)	55,2 (16,1)	NS
Immunisation (n, %)			
Total	21 (42%)	136 (38%)	NS
Classe I	3(6%)	29(8,1%)	NS

Classe II	4(8%)	43 (12%)	NS
Classe I et II	14(28%)	63 (18%)	NS
Non immunisé	29 (58%)	221(62%)	NS
Traitement d'induction (n, %)			
ATG	28 (56%)	183 (51%)	NS
Anti IL2 R	21 (42%)	173 (48%)	NS
Campath	1	0	NS
Rituximab	0	14(3,9%)	0,16
Echanges plasmatiques/ IA	0	12 (3,3%)	0,19
Immunoglobulines intraveineuses	3 (6%)	20(5,6%)	NS
Aucun	0	2	NS
Traitement de maintenance (n, %)			
Tacrolimus	25 (50%)	196 (55%)	NS
Ciclosporine	25 (50%)	161(45%)	NS
Sirolimus	0	0	NS
Everolimus	4 (8%)	20 (5,6%)	NS
MMF	45 (90%)	332 (97%)	NS
Myfortic	1 (2%)	7 (1,9%)	NS
Imurel	0	1	NS
Corticoïdes (n, %)	50 (100%)	356 (99%)	NS
AUC MMF M3 (mg.h/L, ET)	35 (15)	39 (17)	NS
AUC MMF M12 (mg.h/L, ET)	37 (15)	36 (16)	NS
Evènements immunisants postgreffe (n, %)			
Transfusion culot globulaire	25 (50%)	151 (42%)	NS
Transfusion culot globulaire peropératoire	9 (18%)	68 (19%)	NS
Transfusion culot globulaire entre J0-J7	15 (30%)	99 (27,7%)	NS
Transfusion culot globulaire avant dnDSA	18 (36%)	151 (42,2%)	NS
Transfusion plaquettaire	4 (8%)	40 (11%)	NS
Grossesse	0	1	NS
Transplantation	0	2	NS
Transplantectomie	2 (2%)	5 (1,4%)	NS
Aucun	24 (48%)	201 (56%)	NS

ATG : anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires, TIF : temps d'ischémie froide, ET : écart type, NS : non significatif

Le nombre d'incompatibilités HLA de classe II était le seul facteur de risque associé à l'apparition des dnDSA avec une augmentation du risque progressive selon le nombre d'incompatibilités ($p=0,008$) notamment le nombre d'incompatibilités HLA DR ($p=0,002$) (*figure 8*). Il est également à noter que plus le nombre d'incompatibilités HLA classe I et II était grand, plus l'incidence des dnDSA était

importante ($p=0,217$) (figure 9). Contrairement aux incompatibilités de classe II, ni les incompatibilités HLA de classe I ni la présence de DSA préformés n'étaient associées à l'apparition de dnDSA.



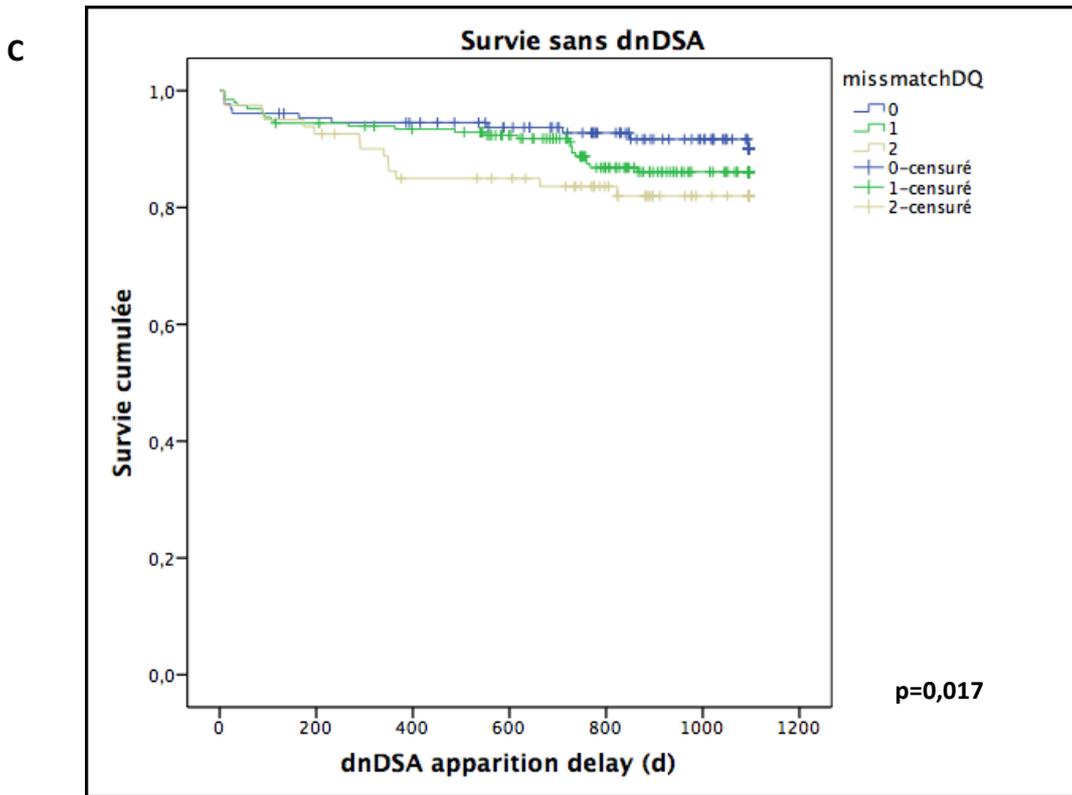


Figure 8 : A. Survie sans dnDSA selon le nombre d'incompatibilité en classe II
 B. Survie sans dnDSA selon le nombre d'incompatibilité en DR
 C. Survie sans dnDSA selon le nombre d'incompatibilité DQ

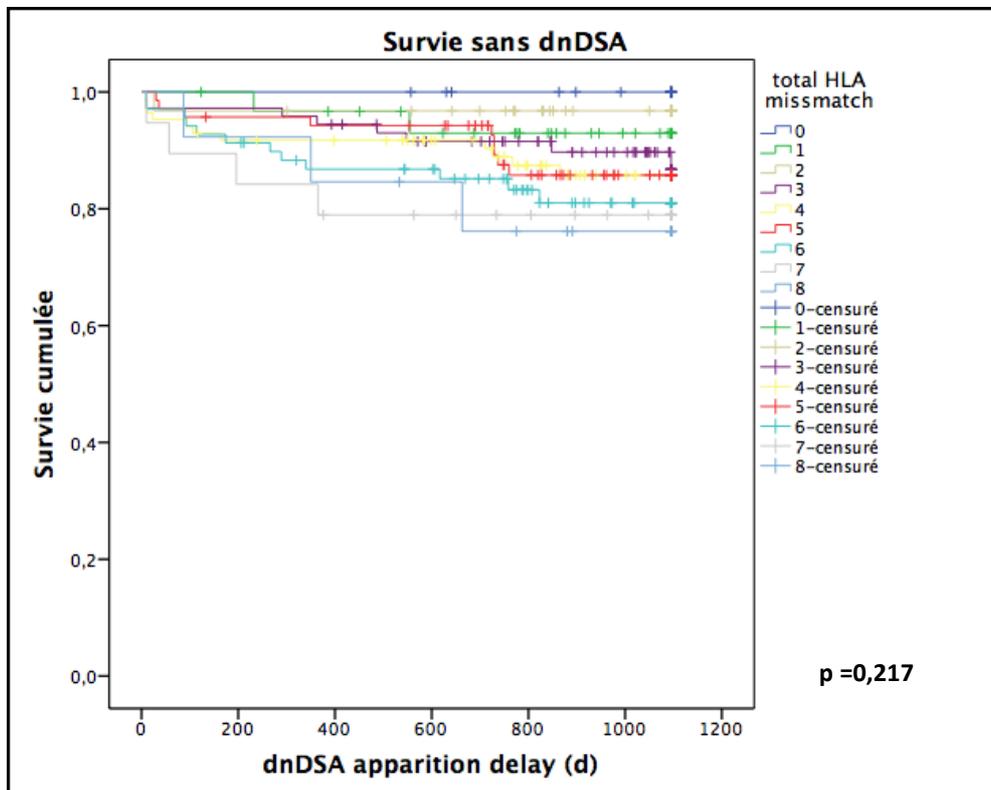


Figure 9 : Survie sans dnDSA selon le nombre total d'incompatibilités

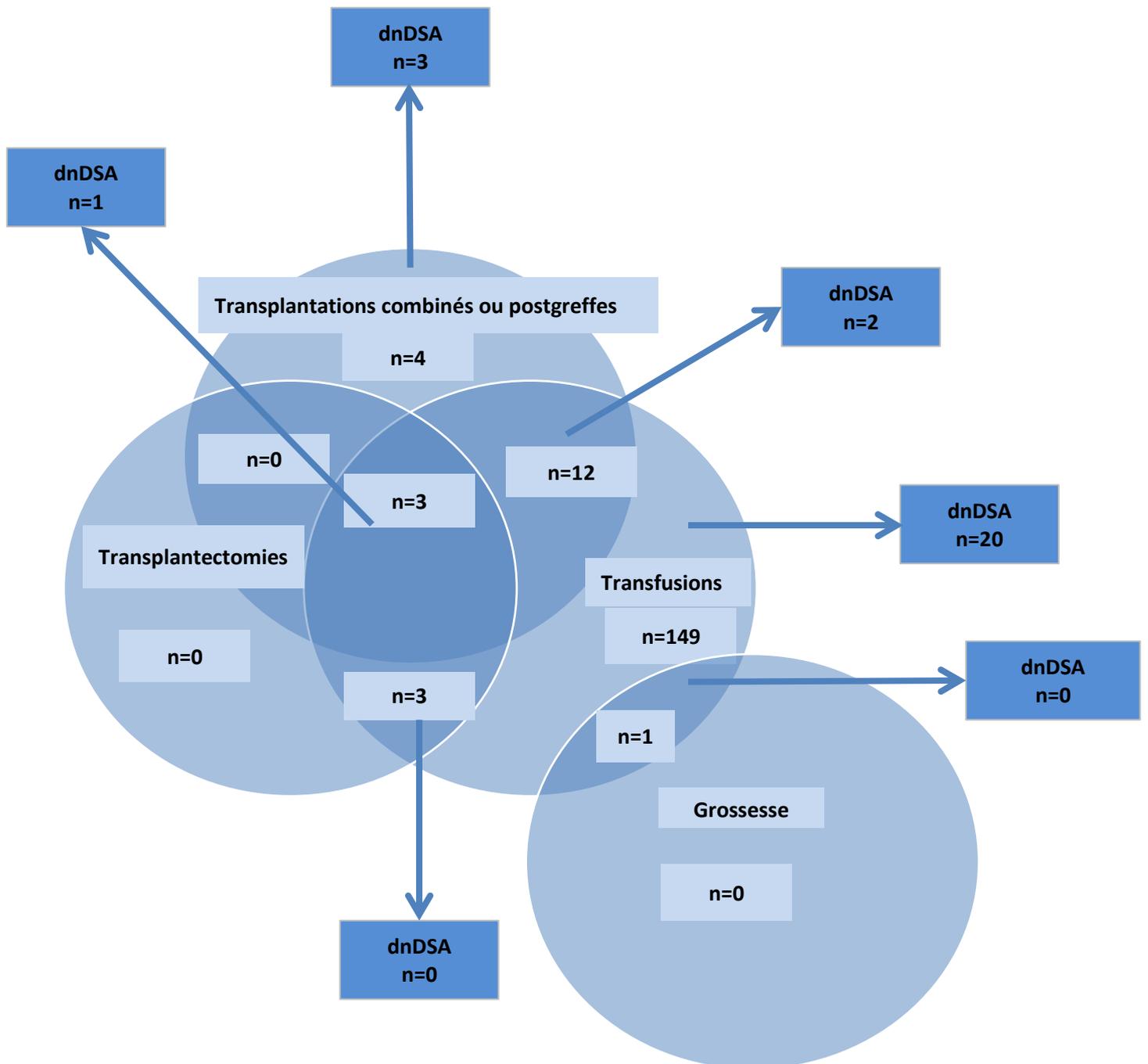


Figure 10 : Incidence des dnDSA selon les évènements immunisants post-greffe seuls ou associés.

(Les transfusions globulaires et plaquettaires sont regroupées.)

L'âge, le sexe, les évènements immunisants prégreffe et post greffe (transfusions de culots globulaires ou plaquettaires, grossesses, transplantation et transplantectomies) n'étaient pas associés à l'apparition de dnDSA (figure 10). De

façon plus détaillée, les transfusions peropératoires (J0-J1 de la transplantation), les transfusions péri-opératoires (J0-J7) et les transfusions avant l'apparition de dnDSA n'étaient pas associées à l'apparition de dnDSA. Les antécédents de transplantation prégreffe étaient en revanche associés à une moindre incidence de dnDSA. En effet, six patients (12%) ont eu une transplantation prégreffe dans le groupe dnDSA contre 91 (25%) dans le groupe sans dnDSA ($p=0,04$).

Le type d'immunosuppression à J0 et à M3 ainsi que l'AUC MMF à M3 et M12 n'étaient pas associés à l'apparition de dnDSA (tableau 7). A noter qu'aucun des patients ayant eu du rituximab en induction n'a présenté de dnDSA mais le résultat n'était pas statistiquement significatif ($p=0,16$).

La recherche d'anticorps anti-MICA a été faite chez 25 patients. Seule une patiente présentait un DSA anti-MICA. Cette patiente présentait également un DSA anti- HLA.

L'incidence des ABMR était plus importante chez les patients présentant des dnDSA ($p<0,001$) (*figure 11*). Sur les 50 patients ayant développé des dnDSA, 27 ont développé un ABMR : 12 (45%) d'entre eux avaient un iDSA de classe I et 15 (55%) d'entre eux un iDSA de classe II. La MFI de l'iDSA des 27 patients ayant développé un ABMR était plus élevée que celle des patients avec un dnDSA sans ABMR avec une moyenne de 8199 ± 5902 [1208 à 18506] vs. 3576 ± 1964 [1365 à 7923] ($p<0,0001$).

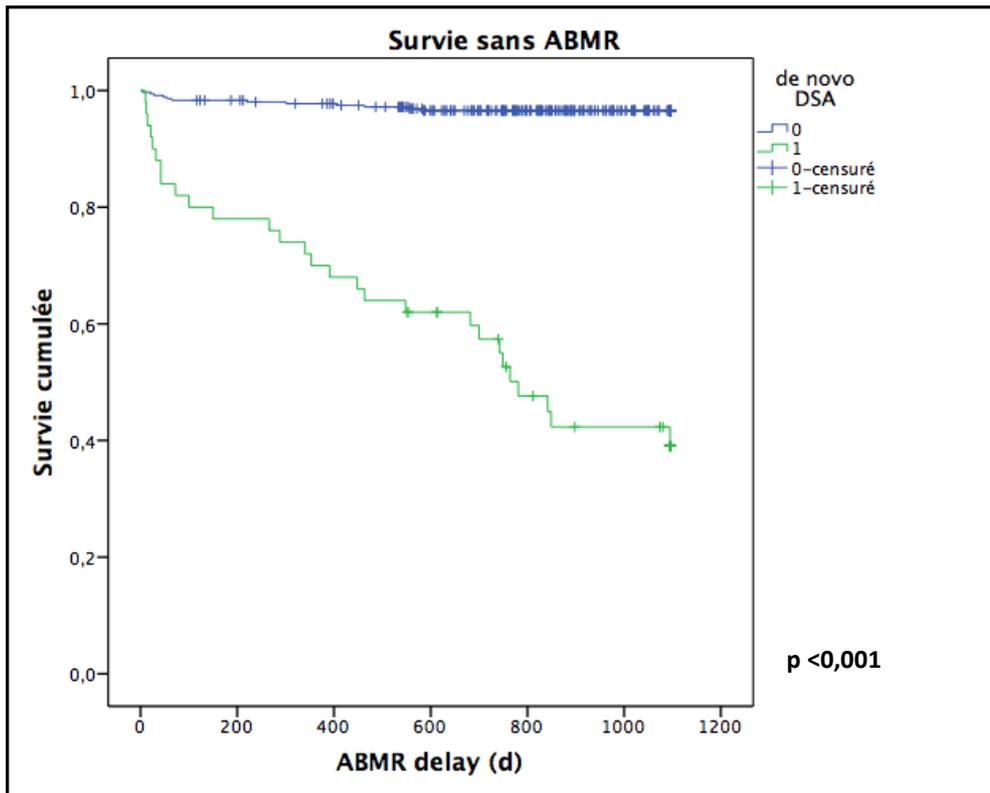


Figure 11 : *Survie sans ABMR selon la présence de dnDSA*

L'apparition de DSA n'avait pas d'impact sur la survie du greffon à 3 ans de la greffe (*figure 12*). Il faut également souligner que la fonction rénale est identique dans les deux groupes à M3, M12 et M36 (tableau 8).

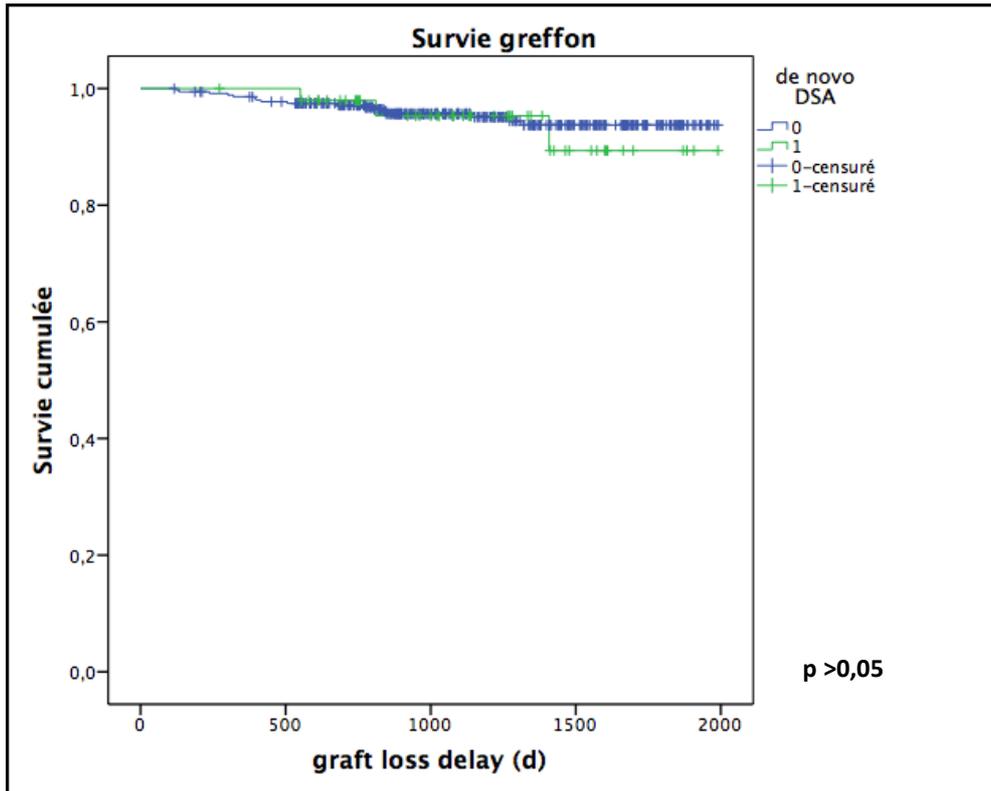


Figure 12 : Survie greffon selon la présence de dnDSA

Tableau 8 : Fonction rénale, incidence des rejets et des arrêts fonctionnels du greffon jusqu'à M36 de la transplantation dans le groupe DSA *de novo* et le groupe absence de DSA *de novo*

	dnDSA (n=50)	pas de dnDSA (n=358)	p
Fonction rénale			
Créatininémie M3 ($\mu\text{mol/l}$)	146 (47)	147 (64)	NS
Créatininémie M12 ($\mu\text{mol/l}$)	152 (53)	148 (60)	NS
Créatininémie M36 ($\mu\text{mol/l}$)	145 (43)	148 (65)	NS
DFGm M3 (ml.min.1, 73m ²)	47 (14)	47 (16)	NS
DFGm M12 (ml.min.1, 73m ²)	47(17)	47 (20)	NS
DFGm M36 (ml.min.1, 73m ²)	47 (17)	47 (20)	NS
Protéinurie M3 (g/24h)	0,17 (0,16)	0,16 (0,19)	NS
Protéinurie M12 (g/24h)	0,20(0,258)	0,15 (0,30)	NS
Protéinurie M36 (g/24h)	0,21(0,36)	0,17 (0,40)	NS
Rejets	38 (78%)	102 (28%)	< 0,0001
ABMR	9 (18%)	8 (2,2%)	< 0,0001
TCMR	7 (14%)	46 (13%)	NS
SRAC	4 (8%)	44 (12%)	NS
Mixte	18 (36%)	6(1,7%)	< 0,0001
ARF	3 (6%)	15 (4,1%)	NS

ABMR : rejet humoral, TCMR : rejet cellulaire, SRAC : suspicion rejet aigu humoral, ARF : arrêt fonctionnel du greffon, DFGm : débit de filtration glomérulaire mesuré

IV. REJETS A MEDIATION HUMORALE

Sur la totalité de la cohorte, 39 patients ont présenté un ABMR. Les incidences des ABMR à M3, 1 an, 2 ans et 3 ans étaient de 3,7%, 5,7%, 8,3% et 10,7% respectivement.

Les caractéristiques des patients présentant un ABMR comparés aux patients sans ABMR sont détaillées dans le tableau 9.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients ayant un ABMR versus patients sans ABMR

	ABMR (n=39)	pas d'ABMR (n=369)	p
Sexe masculin (n, %)	25 (64%)	239 (65%)	NS
Age au moment de la transplantation, (année, ET)	50,4 (15)	52,8 (13,6)	NS
Type de greffe (n, %)			
Rein seul	39	351 (95%)	NS
Combinée	0	18 (4,9%)	NS
Rein-pancréas		10 (2,7%)	
Rein-foie		5 (1,4%)	
Rein-cœur		3 (0,8%)	
Greffe préemptive (n, %)	3 (8%)	60 (16%)	0,16
Patient en dialyse péritonéale (n, %)	4(10%)	59 (16%)	NS
Patient en hémodialyse (n, %)	32 (82%)	250 (68%)	0,06
Donneur vivant (n, %)	3 (7,7%)	63 (17%)	0,13
Greffe ABO incompatible	1	7(1,9%)	NS
Evènements immunisants prégreffe (n, %)			
Transfusion culots globulaire	19 (49%)	180 (49%)	NS
Transfusion plaquettaire	2 (5%)	28 (7,6%)	NS
Grossesses	10/14 (71%)	104/130 (81%)	NS
Transplantation	13 (33%)	85 (23%)	0,15
Transplantectomie	6 (15%)	21 (5,7%)	0,02
Aucun	8 (20%)	128 (35%)	0,07
Incompatibilités HLA (n, ET)	4,3 (1,6)	4 (1,9)	NS
classe I	2,5 (1,2)	2,4 (1,2)	NS
classe II	1,8 (1,2)	1,6 (1,2)	NS
Traitement d'induction (n, %)			
ATG	24 (61,5%)	187 (51%)	0,19
Anti IL2 R	15 (38%)	179 (49%)	0,23

Campath	0	1	
Rituximab	2 (5%)	9 (2,4%)	NS
Echanges plasmatiques/ immunoabsorption	2 (5%)	6 (1,6%)	NS
Immunoglobulines intraveineuses	9 (23%)	14 (3,8%)	< 0,0001
Aucun	0	2	NS
Traitement de maintenance (n, %)			NS
Tacrolimus	25 (64%)	196 (53%)	NS
Ciclosporine	14 (36%)	171 (46%)	NS
Everolimus	3 (7,7%)	21 (5,7%)	NS
MMF	36 (92%)	341 (92%)	NS
Myfortic	0	8 (2,2%)	NS
Imurel	0	1	NS
Corticoïdes (n, %)	39 (100%)	367 (99%)	NS
AUC MMF M3 (mg.h/L, ET)	35 (14)	39 (17)	NS
AUC MMF M12 (mg.h/L, ET)	38 (13)	36 (17)	NS
Evènements immunisants postgreffe (n, %)			NS
Transfusion culots globulaires	23 (59%)	153 (41%)	0,04
Transfusion culot globulaire peropératoire	6 (15%)	71 (19%)	NS
Transfusion culot globulaire entre J0-J7	14 (36%)	100 (27%)	0,24
Transfusion culot globulaire avant ABMR	20 (51%)	153 (41%)	0,24
Transfusion plaquettaire	6 (15%)	39 (11%)	NS
Grossesses	0	1 (0,3%)	NS
Transplantation	0	2 (0,5%)	NS
Transplantectomie	0	7 (1,9%)	NS
TIF (min, ET)	926 (399)	780 (416)	0,037
Age du donneur (année, ET)	57,4 (17,4)	55 (16,2)	NS

ATG : anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires, TIF : temps d'ischémie froide, ET : écart type, NS : non significatif

Le délai médian d'apparition d'ABMR était de 245 jours après la transplantation avec un intervalle de 5 à 1080 jours. La présence de DSA était un facteur de risque d'ABMR avec une incidence plus forte, respectivement, en cas d'association de dnDSA et de DSA préformé, de dnDSA seul et de DSA préformé seul ($p < 0,001$) (figure 13).

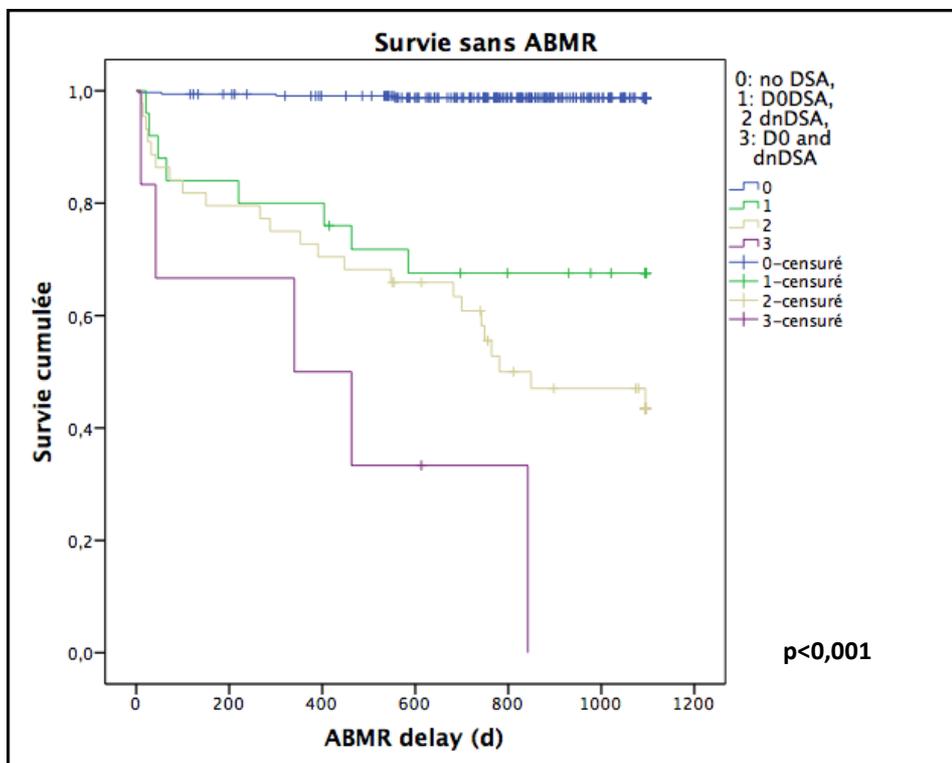


Figure 13 : *Survie sans ABMR selon l'absence de DSA, la présence de dnDSA et/ou DSA préformés*

Parmi les événements immunisants prégreffes et postgreffes seules les transplantectomies prégreffes étaient associées à une survenue plus importante d'ABMR : 15,7% versus 5,2% (*figure 14*). Les transfusions globulaires postgreffes étaient statistiquement associées à la survenue d'ABMR mais certaines transfusions survenaient après le rejet. En s'intéressant aux transfusions péri-opératoires (J0 à J7 de la transplantation) et les transfusions réalisées avant l'ABMR, nous avons une tendance statistique entre les transfusions et la survenue d'ABMR (*tableau 9* et *figure 15*). Les transfusions prégreffes, les antécédents de transplantations et les grossesses n'étaient pas associés à la survenue d'ABMR tout comme le type ou le niveau d'immunosuppression (traitements à J0 et à M3, AUC MMF à M3 et 1 an), les incompatibilités HLA, l'âge et le sexe.

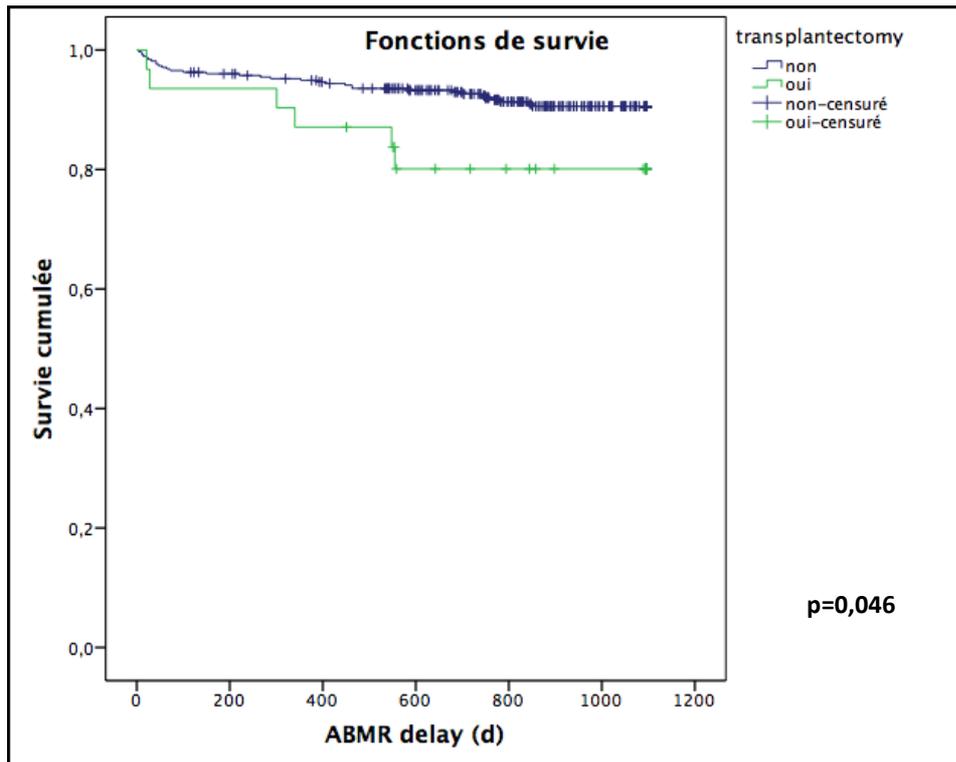


Figure 14 : Survie sans ABMR selon la transplantectomie pré-greffe

A noter qu'aucun des patients présentant un rejet cellulaire ou une suspicion de rejet cellulaire à la PBG systématique M3 n'a présenté un ABMR ($p=0,93$) (figure 15).

Aucun des dix-huit patients ayant eu une greffe combinée n'a présenté de rejet mais il ne s'agit pas d'un facteur statistiquement significatif ($p=0,18$).

L'ABMR n'impacte pas la survie du greffon à 3 ans alors que la présence de rejet tout type confondu était associée à une survie moins bonne du greffon avec un impact plus important pour les rejets à composante cellulaire (SRAC et TCMR) par rapport aux rejets mixtes et aux ABMR ($p=0,01$). Les survies à 3 ans en cas de SRAC ou TCMR étaient superposables (figure 16).

Concernant la fonction rénale, les patients ayant eu un ABMR avaient une fonction rénale moins bonne avec une créatininémie plus élevée à M3 de façon statistiquement significative (169 $\mu\text{mol/l}$ vers 144 $\mu\text{mol/l}$, $p=0,024$) et une tendance à un DFG plus bas (45 ml/min/1,73^2 versus 47 ml/min/1,73^2 , $p=0,16$). La tendance se confirme à M12 avec une créatininémie à 162 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe ABMR contre 144 $\mu\text{mol/l}$ dans le groupe sans ($p=0,187$). Le résultat n'est pas confirmé pour le DFG mesuré à M12 (tableau 10).

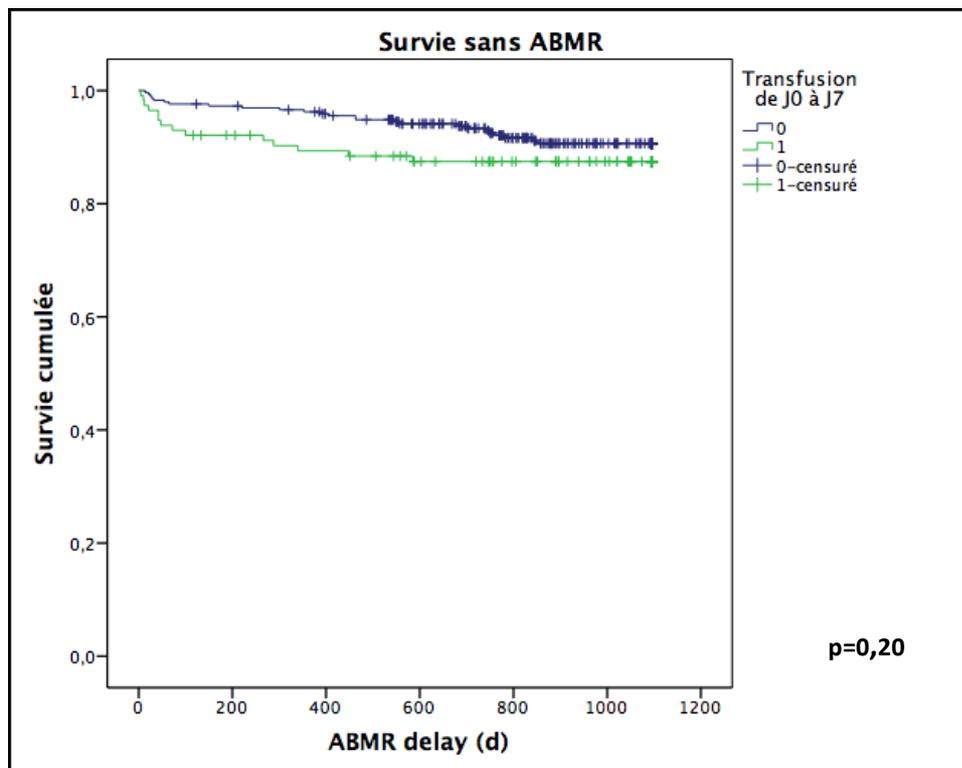


Figure 15 : *Survie sans ABMR selon les transfusions globulaires postgreffes entre J0 et J7*

Tableau 10 : Fonction rénale, incidence des arrêts fonctionnels du greffon jusqu'à M36 de la transplantation dans le groupe ABMR et le groupe absence d'ABMR.

	ABMR (n=39)	pas d'ABMR (n=369)	P
Fonction rénale			
Créatininémie M3 ($\mu\text{mol/l}$)	169 (75)	144(60)	0,024
Créatininémie M12 ($\mu\text{mol/l}$)	162 (61)	147 (58)	0,187
Créatininémie M36 ($\mu\text{mol/l}$)	158 (62)	147 (63)	0,49
DFGm M3 (ml.min.1,73m^2)	44 (15)	47 (15)	0,16
DFGm M12 (ml.min.1,73m^2)	45(16)	47 (16)	0,294
DFGm M36 (ml.min.1,73m^2)	45 (19)	48(19)	0,36
Protéinurie M3 (g/24h)	0,22(0,19)	0,16(19)	NS
Protéinurie M12 (g/24h)	0,23(0,27)	0,15 (0,29)	NS
Protéinurie M36 (g/24h)	0,29 (0,79)	0,16 (0,31)	NS
ARF	2 (11%)	18 (4,8%)	NS

DFGm : débit de filtration glomérulaire mesuré, ARF : arrêt fonctionnel du greffon

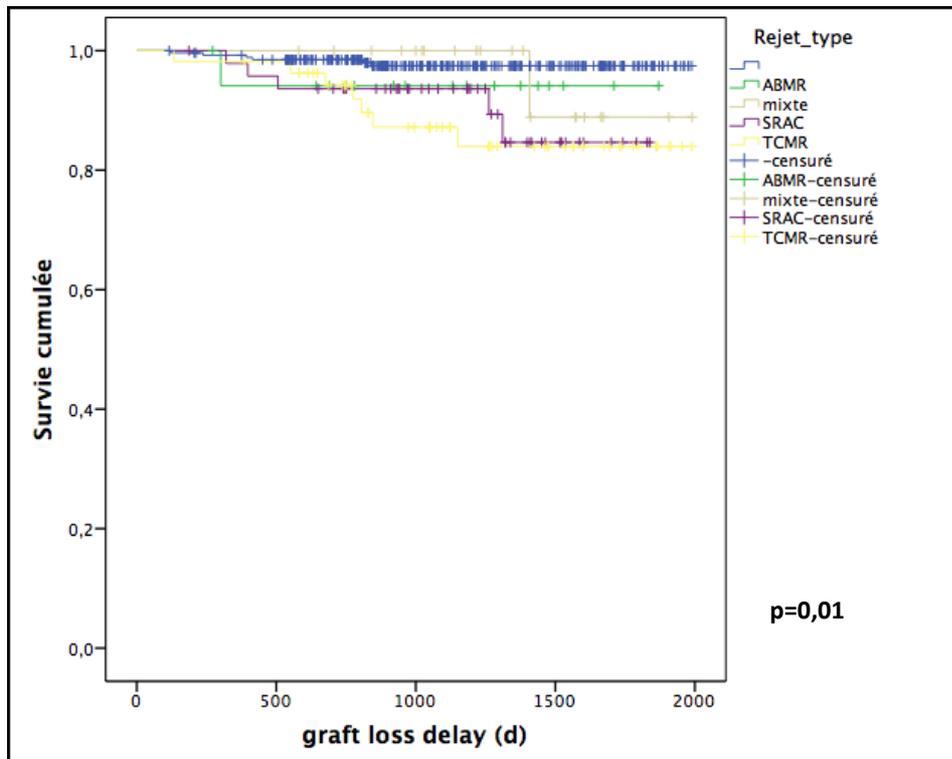


Figure 16 : Survie du greffon selon le type de rejet

DISCUSSION

Ce travail a permis d'étudier et de caractériser une large cohorte de 408 patients transplantés rénaux au CHU de Strasbourg avec un suivi de 1 à 3 ans après la transplantation rénale.

Notre cohorte comportait 31 patients transplantés avec des DSA présents avant la greffe. L'étude des événements immunisants en prégreffe a permis de montrer que les antécédents de transplantation et de transplantectomie étaient des facteurs de risque clairement associés à la présence de DSA préformés, comme cela a été démontré précédemment dans la littérature (13,39,40). Concernant les transfusions, nous retrouvons une tendance entre la réalisation de transfusions et la présence de DSA préformés. En revanche, les grossesses n'étaient pas associées aux DSA préformés dans notre cohorte contrairement à ce qui est rapporté dans certaines études (41). Ce résultat pourrait s'expliquer par la forte prévalence des grossesses chez nos patientes (80% des femmes de la cohorte). En effet, dans notre étude le sexe féminin est associé à la présence de DSA préformés. Dans deux précédentes études, les équipes de Lopes et Hyun ont montré que les événements les plus immunisants étaient par ordre de fréquence les transplantations, les grossesses et les transfusions (13,39). Les DSA préformés des patients aux antécédents de transplantation seraient plus délétères avec une plus forte capacité à fixer le C1q (42). On pourrait expliquer ces résultats par une exposition plus longue et plus forte aux antigènes étrangers, dans un contexte inflammatoire lié notamment aux phénomènes d'ischémie-reperfusion et à la chirurgie pendant la transplantation.

Lenares et al. a montré que dans les 4 semaines qui suivaient une transplantectomie, 50% des patients développaient des anticorps anti-HLA (40).

Les patients présentant des DSA préformés avaient un important taux de rejets (76%), notamment des rejets médiés par les anticorps (45%). Une valeur élevée de l'intensité du DSA immunodominant constituait un facteur de risque de survenue de rejet humoral. L'incidence des ABMR chez des patients avec DSA préformés semblait néanmoins plus basse dans la littérature que dans notre étude. Lefaucher et al. retrouvait une incidence de 25% alors que la série de Malheiro présentait une incidence de 35% à un an de transplantation. Dans la série de Dunn, l'incidence de rejets médiés par les anticorps était de 35% à 1 an de la transplantation. Les ABMR étaient également associés à une MFI élevée du DSA immunodominant dans ces études (42–45). Dans notre cohorte, le délai d'apparition des ABMR était précoce avec une médiane de 65 jours, ce qui concorde avec l'étude d'Aubert et al. qui rapportait une médiane d'apparition de 85 jours dans sa série (46). Néanmoins, dans notre étude, les DSA préformés n'avaient pas d'impact sur la fonction rénale à M3, 1 an et 3 ans ni sur la survie du greffon à 3 ans. Dans la littérature en revanche, les DSA préformés étaient associés à une moins bonne survie du greffon. Dans la série de Lefaucher et al., les survies à 5 ans et 8 ans étaient significativement moins bonnes dans le groupe de patients présentant des DSA préformés par rapport au reste de la cohorte (45). Dans la série de Malheiro et al., la survie du greffon était moins bonne à 5 ans en cas de DSA préformé mais, comme dans notre cohorte, il n'y avait pas d'impact à 1 an sur la fonction rénale (43). Une précédente étude menée dans notre centre sur la cohorte allant de 2005 à 2007 montrait également un risque accru d'ABMR et de perte de greffon à 5 ans de suivi chez des patients avec DSA préformé mais seulement lorsque celui ci persistait

après la transplantation (29). Le suivi encore limité de notre récente cohorte pourrait expliquer l'absence d'impact actuel sur la survie du greffon.

Les événements immunisants prégreffe sont fréquents dans notre cohorte. En effet, 67% des patients ont eu au moins un événement sensibilisant. Les résultats sont similaires dans la littérature avec des taux entre 57% et 70% selon les séries (13,43,47). Plus en détail, le taux de patients ayant au moins une transfusion était similaire aux données de la littérature (36% à 56% selon les séries), tout comme le taux de femmes ayant au moins une grossesse (54% à 87% selon les séries). En revanche, les antécédents de transplantation étaient plus importants dans notre série (24% contre 8 à 15% dans la littérature) (43,47,48).

Dans notre cohorte, 45% des patients ont eu des événements immunisants postgreffe. La majorité des événements étaient des transfusions globulaires et/ou plaquettaires. Cela concernait 44% des patients dont 38% la première année de transplantation. Ce taux est similaire à celui de la série de Scornick et al. (45% des patients transfusés à 6 ans de suivi postgreffe) mais inférieur à celui de l'équipe de Toulouse (64% de patients transfusés à 1 an) (49,50).

Sur les 408 patients étudiés dans notre centre, 50 patients ont développé des DSA *de novo*. Les incidences à M3, 1 an, 2 ans et 3 ans étaient de 3,9%, 7,9%, 10,7% et 13,4% respectivement. Dans la littérature les chiffres divergent selon les séries : l'incidence dans l'étude de Guidecilli et al. était plus basse, à 7% à 2 ans et 9,3% à 5 ans de la transplantation mais les patients inclus étaient non immunisés. Dans les séries de Weibe et al. et Ntokou et al. les incidences de survenue des DSA *de novo* étaient d'environ 15% mais les périodes de suivi étaient plus longues avec une moyenne de suivi de 4,6 ans dans la série de Weibe et de 14 mois à 10 ans dans la série de Ntokou. Quant à la série de Heilman et al., l'incidence était de 18%

à seulement 1 an de la transplantation. Une majorité des dnDSA était transitoire car à 1 an, seulement 8,2% des patients présentaient un dnDSA. De plus, dans cette cohorte un sevrage rapide des corticoïdes à J5 de la transplantation pour les patients sous des anticorps polyclonaux antilymphocytaires pourrait expliquer cette forte incidence de dnDSA. Enfin Ferrandiz et al. retrouvait une incidence similaire à celle de notre cohorte à 8,7% à 1 an de la transplantation.

Les dnDSA de classe II étaient légèrement majoritaires dans notre série à 46% contre 38% pour les dnDSA de classe I et 16% pour les dnDSA de classe I et II. Dans la littérature les dnDSA de classe II étaient majoritaires, entre 68 et 73%. Cette différence pourrait s'expliquer en partie par une meilleure compatibilité HLA de classe II entre donneur et receveur pour les patients les plus récents liée à une modification des critères d'allocation des reins qui prend en compte à présent les incompatibilités HLA DR et DQ (22,31,35,48,50).

Le principal facteur de risque d'apparition de dnDSA dans notre étude était le nombre d'incompatibilités HLA de classe II notamment DR. Concernant les incompatibilités de classe I, il y avait une tendance non significative. Ce qui est également intéressant à noter est que le risque de développer des dnDSA était croissant selon le nombre d'incompatibilités de classe I et II. Ces données sont concordantes avec la littérature (22,31). Les nouveaux critères de l'agence de la biomédecine, qui donnent un poids plus important à la compatibilité HLA de classe II dans le score d'attribution des reins pourraient permettre de réduire l'incidence des DSA de classe II.

Dans notre cohorte, les événements immunisants prégreffe et postgreffe n'étaient pas associés à l'apparition de DSA en postgreffe. Dans la littérature, Scornick et al. ne retrouvait pas d'impact des transfusions postgreffe sur l'incidence

de dnDSA (49). En revanche, dans l'étude du groupe de Toulouse, les transfusions dans l'année postgreffe étaient fortement associées à l'incidence de dnDSA à 1 an (12,8% vs 1,4%, $p < 0,0001$) (50). Nous n'avons pas pu étudier l'impact des grossesses sur l'incidence des DSA en raison du faible nombre de grossesse en post-transplantation dans notre cohorte, le recul étant faible pour le moment. La seule patiente concernée n'a pas développé de DSA. Herbal et al. a mesuré une incidence de dnDSA de 5,9% dans une série de 61 grossesses, soit 3 grossesses. Dans 2 cas sur 3, le père partageait des antigènes HLA avec le donneur (51).

Dans notre série, l'immunosuppression ne semble pas avoir d'impact sur l'incidence des DSA après la transplantation. La ciclosporine est utilisée de façon assez large dans notre centre chez les patients à faible risque immunologique (46% des patients sont sous ciclosporine en postgreffe immédiat). Il est intéressant d'observer qu'elle ne constitue pas un facteur de risque d'apparition de dnDSA chez ces patients mais le design rétrospectif de notre étude ne permet pas de tirer de conclusion formelle.

De façon attendue, les dnDSA étaient fortement associés à l'apparition des rejets médiés par les anticorps. La MFI élevée de l'iDSA était associée à la survenue d'ABMR. L'iDSA était dans 12 cas de classe I (45%) et dans 15 cas de classe II (55%) chez les patients ayant développé un rejet humoral. La prédominance de l'iDSA de classe II dans la survenue de rejet est moins importante que dans l'étude d'Aubert et al. où elle était de 74,5% (46).

En revanche, dans notre cohorte, l'incidence des DSA *de novo* n'avait pas d'impact sur la survie du greffon jusqu'à 3 ans après la greffe et la fonction rénale n'était pas impactée à M3, M12 et M36. Dans la littérature, Wiebe et al. a rapporté une moins bonne survie des greffons en cas de dnDSA à 10 ans de suivi (59% vs.

96%, $p < 0,0001$), mais à 3 ans de suivi les courbes de survie étaient superposables (31). La survie du greffon était significativement plus élevée dans le groupe sans dnDSA dans l'étude de Ntokou et al. (35). Cette différence peut s'expliquer par une durée de suivi plus courte dans notre cohorte, limitée à 3 ans au maximum et l'histoire naturelle des dnDSA. En effet après l'apparition du dnDSA, un laps de temps est nécessaire avant d'observer des lésions histologiques avec notamment des lésions des capillaires péri-tubulaires puis des lésions de glomérulite qui pourront éventuellement conduire à la fibrose (glomérulopathie, fibrose interstitielle et atrophie tubulaire) qui conduiront finalement à la dysfonction chronique du greffon (31).

Dans notre cohorte, 39 rejets médiés par les anticorps ont été diagnostiqués. Les incidences de ces rejets à M3, 1 an, 2 ans et 3 ans étaient de 3,7%, 5,7%, 8,3% et 10,7%, respectivement. L'incidence dans notre cohorte est plus élevée par rapport aux autres études : Guidicelli et al. retrouvait une incidence très basse à 1,4% à 2 ans et à 3,8% à 5 ans mais il s'agissait de patients non immunisés au moment de la transplantation. La série de Ntokou et al. rapportait une incidence de 6% avec un suivi des patients qui était plus long que dans notre série allant de 14 mois à 10 ans. Heilman et al. retrouvait une incidence d'ABMR de 3,2% à 1 an. L'équipe de Ferrandiz décrivait une incidence à 1 an similaire à notre cohorte à 4,4%. Ces différences peuvent s'expliquer par des critères élargis des nouvelles classifications de Banff quant au diagnostic d'ABMR. En effet depuis la classification de Banff 2013, il n'est plus nécessaire d'avoir des dépôts de C4d sur les capillaires péri-tubulaires. Depuis la classification de Banff 2015, la présence de DSA n'est plus une nécessité pour considérer le diagnostic d'ABMR comme hautement probable. Solar-Cafagg et al. a montré que la relecture de biopsies de 201 patients transplantés rénaux selon la classification de Banff 2017 a permis le diagnostic de 48 ABMR supplémentaires par

rapport aux critères de Banff 2007 (5,5% versus 29%). La classification de Banff 2017 a permis une meilleure prédiction de la survie du greffon selon la présence ou l'absence d'ABMR actif (52) .

Les rejets humoraux des patients présentant des DSA préformés survenaient de façon plus précoce que les ABMR des patients avec des DSA *de novo* (médiane de 65 jours versus 245 jours). Ces données sont concordantes avec celles de la série de Aubert et al. (85 jours versus 1437 jours) (46).

Les principaux facteurs de risque d'ABMR dans notre étude étaient la présence de DSA avec un plus fort impact des DSA *de novo* par rapport aux DSA préformés. Les transplantectomies prégreffes étaient le seul événement immunisant associé aux ABMR. L'étude prospective multicentrique randomisée « DESYRE » permettra d'apporter une réponse plus claire de l'impact de la transplantectomie sur l'immunisation. Son objectif est de comparer l'immunisation HLA d'une transplantectomie programmée à un groupe contrôle de réduction progressive de l'immunosuppression après repli en dialyse.

La survie du greffon à 3 ans n'était pas impactée par les rejets humoraux dans notre cohorte. En revanche, les ABMR semblaient avoir un impact sur la fonction rénale de façon précoce : la créatininémie à M3 et à M12 étaient significativement plus élevées dans le groupe ABMR, le DFG à M3 et M12 avaient tendance à être moins bons chez les patients ayant eu un ABMR. L'absence d'impact des ABMR sur la survie dans notre cohorte s'explique par un délai de suivi court. En effet le délai maximal de suivi était de 3 ans et la médiane de survenue de l'ABMR était de 245 jours. Le délai entre l'ABMR et la fin du suivi est donc assez court. D'autant plus que selon la littérature, la perte du greffon dans le contexte d'ABMR est tardive (53,54).

Par ailleurs, notre étude comporte certaines limites, il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique, le suivi des patients était court pour pouvoir mesurer l'impact précis des événements immunisants, des DSA préformés et des DSA *de novo* ainsi que des rejets. L'absence de données concernant les typages HLA C et DQA systématiques constitue aussi un facteur limitant dans cette étude.

Grâce à cette étude nous apportons une description détaillée d'une large cohorte de patients récemment transplantés au CHU de Strasbourg, notamment sur le plan immunologique. Le dépistage et l'identification des anticorps anti-HLA ont été effectués par la méthode Luminex au sein de la totalité de la cohorte. Le suivi rapproché des patients au sein de notre centre a permis un recueil précis des événements immunisants prégreffe et postgreffe notamment les transfusions qui ont été recueillies au sein des dossiers médicaux et de la base de donnée de l'EFS qui regroupe toutes les transfusions réalisées en Alsace. Cette description apporte des informations importantes sur les pratiques locales dont on mesure l'impact à court terme et dont on pourra suivre les conséquences à plus long terme avec un suivi prospectif.

CONCLUSION

Notre étude épidémiologique a permis de constater que plus le nombre d'incompatibilités HLA de classe I et II était grand, plus l'incidence des DSA *de novo* était importante. Les incompatibilités HLA de classe II étaient le facteur de risque principal d'apparition de DSA dans notre cohorte. Cela nous encourage dans notre pratique à une meilleure prise en compte de la compatibilité HLA de classe II dans la répartition des greffons.

Les DSA préformés ou *de novo* constituaient un facteur de risque majeur de rejets humoraux. Le suivi à court terme de notre cohorte n'a pas permis de mettre en évidence un impact des DSA et des rejets humoraux sur la survie du greffon.

Dans ce travail nous avons pu décrire de façon détaillée la prévalence des évènements immunisants prégreffe, l'incidence et la prévalence des évènements immunisants postgreffe. Ces évènements ont un impact sur la formation de DSA préformés, notamment les transfusions, les antécédents de transplantation et de transplantectomies. Leur impact sur l'apparition des DSA en postgreffe n'a pas été clairement identifié dans notre cohorte. Nous avons pu constater qu'une importante proportion de patient avait bénéficié d'une transfusion en prégreffe ou en postgreffe, notamment en post-opératoire. Face à la pénurie des greffons et à l'accès de plus en plus difficile à la transplantation, il est nécessaire de prévenir une immunisation en réduisant les transfusions avec une meilleure prise en charge de l'anémie chez les patients insuffisants rénaux chroniques et une meilleure préparation à la transplantation des patients sur liste d'attente.
greffon.

Ce travail a permis de décrire en détail le profil de survenue d'une immunisation anti HLA dans une large et récente cohorte de patients transplantés de rein. Nous avons étudié les facteurs de risque à l'origine de l'apparition des dnDSAs dans notre population. Enfin, ce travail a permis de mesurer l'impact des dnDSAs sur l'incidence des rejets humoraux et la survie du greffon à moyen terme.

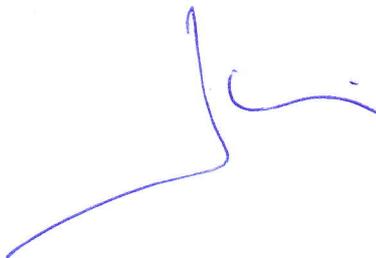
Un suivi prospectif à plus long terme de cette cohorte à présent bien caractérisée de 408 patients permettra une étude plus précise de l'impact de ces anticorps sur les rejets humoraux et la survie du greffon.

VU

Strasbourg, le 27/08/2018

Le président du Jury de Thèse

Professeur Bruno MOULIN



VU et approuvé

Strasbourg, le 12 SEP 2018

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILLA



ANNEXES

Annexe 1 : Caractéristiques des DSA préformés

Patient	Nombre de DSA	Spécificités des DSA	Spécificité de l'iDSA	MFI max de l'iDSA
1	3	Cw7 B8 Cw1	Cw7	3101
2	1	Cw2	Cw2	1421
3	1	A11	A11	2662
4	1	Cw12	Cw2	1876
5	1	Cw7	Cw7	0*
6	2	B58 DRB3*01:01	B58	14386
7	1	B65	B65	0*
8	1	A68	A68	1272
9	1	Cw16	Cw16	0*
10	1	Cw2 Cw12	Cw2	1671
11	1	A68	A68	1181
12	1	Cw14	Cw14	2927
13	1	Cw5	Cw5	5197
14	1	Cw12	Cw12	0*
15	1	Cw6	Cw6	8770
16	1	Cw7	Cw7	3540
17	1	Cw7	Cw7	0*
18	2	DRB5 A30	DRB5	0*
19	1	DRB5	DRB5	1604
20	1	DR53	DR53	2970
21	1	DPB1*05	DPB1*05	7960
22	1	DQA1*02	DQA1*02	23393
23	1	DQA03	DQA03	1742
24	1	DR7	DR7	1399
25	1	DRB1*04	DRB1*04	0*
26	1	DQ7	DQ7	19645
27	1	DP14	DP14	2986

28	3	DQ6 A31 B41	DQ6	1470
29	1	DQ7	DQ7	1585

iDSA : DSA immunodominant

* : DSA préformé historique, absent le jour de la greffe

Annexe 2 : Caractéristiques des DSA *de novo*

Patients	Nombre de DSA	Spécificités des DSA	Spécificité de l'iDSA	MFI max de l'iDSA
1	1	A2	A2	3000
2	1	A25	A25	5106
3	2	Cw5 Cw10	Cw5	1129
4	2	A1 Cw6	A1	4542
5	4	DQ6 DP15 CW10 DR4	DQ6	1800
6	1	A1	A1	2045
7	1	A2	A2	4151
8	3	B58 Cw7 A29	B58	17099
9	1	A29	A29	1922
10	2	A2 B44	A2	6567
11	1	B18	B18	1378
12	1	A1	A1	18506
13	1	B53	B53	1796
14	2	B56 B27	B56	16113
15	1	B57	B57	2256
16	1	A1	A1	4072
17	1	DQA1*01:03	DQA1*01:03	4019
18	3	DQ2 DR51 DR17	DQ2	8180

19	1	DR1	DR1	1585
20	1	DQA1*05:01	DQA1*05:01	8041
21	1	DR4	DR4	4498
22	1	DQ7	DQ7	3426
23	1	DQ7	DQ7	7102
24	2	DQA1*01:03 DQB1*06:03	DQA1*01:03	6507
25	1	DQA*05:05	DQA*05:05	6970
26	1	DR51	DR51	1483
27	2	DQA1*03:02 DQ7	DQA1*03:02	3404
28	1	DQ7	DQ7	3421
29	1	DQA1*05:01	DQA1*05:01	2377
30	1	DQA1*05	DQA1*05	10664
31	2	DQ9 DQA1 05:01	DQ9	14550
32	1	DRB3*02:02	DRB3*02:02	1990
33	4	DQ4 DQ7 DQA1*05:05 DQA1 04:01	DQ4	5249
34	1	DQA1*05:01	DQA1*05:01	5424
35	2	DQ2 DQ8	DQ2	2666
36	6	DQ2 D6 DR7 A68 B1 B51	DQ2	16522

37	2	DQA1*05:01 A23	DQA1*05:01	7023
38	2	DQA*05:01 A1	DQA*05:01	6623
39	3	DRB3*02 DR7 A31	DRB3*02	1454
40	2	DQA*05:05 Cw6	DQA*05:05	7923
41	4	A2 Cw4 Cw5 DRB5*01:01	A2	11170
42	3	A24 Cw5 DP6	A24	3934
43	1	A32	A32	1365
44	1	Cw5	Cw5	1585
45	1	A23	A23	1208
46	1	A31	A31	2810
47	2	DQ6 DQA03	DQ6	17906
48	2	DRB3*02:02 DPB1*02:01	DRB3*02:02	7893
49	3	DQ6 DQA 03:02 DQ8	DQ6	17400
50	2	DP5 DP10	DP4	1365

iDSA : DSA immunodominant

BIBLIOGRAPHIE

1. Hamilton DN, Reid WA. Yu. Yu. Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obstet.* 1984 Sep;159(3):289–94.
2. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH. Renal homotransplantation in identical twins. 1955. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2001 Jan;12(1):201–4.
3. Evans RW, Manninen DL, Garrison LP, Hart LG, Blagg CR, Gutman RA, et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 1985 Feb 28;312(9):553–9.
4. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H, Okechukwu CN, Wolfe RA, Leichtman AB, et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2001 Mar;12(3):589–97.
5. Port FK, Wolfe RA, Mauger EA, Berling DP, Jiang K. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *JAMA.* 1993 Sep 15;270(11):1339–43.
6. Kostro JZ, Hellmann A, Kobiela J, Skóra I, Lichodziejewska-Niemierko M, Dębska-Ślizień A, et al. Quality of Life After Kidney Transplantation: A Prospective Study. *Transplant Proc.* 2016 Feb;48(1):50–4.
7. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2012 Jul 26;367(4):329–39.
8. Klein J, Sato A. The HLA System. *N Engl J Med.* 2000 Sep 7;343(10):702–9.
9. Consortium TM sequencing. Complete sequence and gene map of a human major histocompatibility complex. *Nature.* 1999 Oct;401(6756):921–3.

10. Duquesnoy RJ. Human leukocyte antigen epitope antigenicity and immunogenicity. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014 Aug;19(4):428–35.
11. Tambur AR, Claas FHJ. HLA Epitopes as Viewed by Antibodies: What Is it All About?: HLA Epitopes as Viewed by Antibodies. *Am J Transplant*. 2015 May;15(5):1148–54.
12. Montgomery RA, Tatapudi VS, Leffell MS, Zachary AA. HLA in transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Jul 9;
13. Lopes D, Barra T, Malheiro J, Tafulo S, Martins L, Almeida M, et al. Effect of Different Sensitization Events on HLA Alloimmunization in Kidney Transplantation Candidates. *Transplant Proc*. 2015 May;47(4):894–7.
14. Lucas DP, Leffell MS, Zachary AA. Differences in immunogenicity of HLA antigens and the impact of cross-reactivity on the humoral response. *Transplantation*. 2015 Jan;99(1):77–85.
15. Tait BD, Süsal C, Gebel HM, Nickerson PW, Zachary AA, Claas FHJ, et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation*. 2013 Jan 15;95(1):19–47.
16. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant*. 2012 Feb;12(2):388–99.
17. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, 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*. 2018 Feb;18(2):293–307.
18. Kumbala D, Zhang R. Essential concept of transplant immunology for clinical practice. *World J Transplant*. 2013 Dec 24;3(4):113–8.

19. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, Duong van Huyen J-P, Mooney N, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369(13):1215–26.
20. Viglietti D, Bouatou Y, Kheav VD, Aubert O, Suberbielle-Boissel C, Glotz D, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies are independent predictors of response to treatment in kidney recipients with antibody-mediated rejection. *Kidney Int*. 2018 May 22;
21. Lefaucheur C, Viglietti D, Mangiola M, Loupy A, Zeevi A. From Humoral Theory to Performant Risk Stratification in Kidney Transplantation. *J Immunol Res*. 2017;2017:5201098.
22. Guidicelli G, Guerville F, Lepreux S, Wiebe C, Thaunat O, Dubois V, et al. Non-Complement-Binding De Novo Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Kidney Allograft Survival. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2016 Feb;27(2):615–25.
23. Hirohashi T, Chase CM, Della Pelle P, Sebastian D, Alessandrini A, Madsen JC, et al. A novel pathway of chronic allograft rejection mediated by NK cells and alloantibody. *J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2012 Feb;12(2):313–21.
24. Zhang X, Reed EF. Effect of antibodies on endothelium. *Am J Transplant*. 2009 Nov;9(11):2459–65.
25. Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2018 Jan 6;13(1):182–92.
26. Filippone EJ, Farber JL. Humoral Immune Response and Allograft Function in Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis*. 2015 Aug;66(2):337–47.
27. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M. Diagnosis and Management of Antibody-Mediated Rejection: Current Status and Novel Approaches. *Am J Transplant*. 2014 Feb;14(2):255–71.

28. Mohan S, Palanisamy A, Tsapepas D, Tanriover B, Crew RJ, Dube G, et al. Donor-Specific Antibodies Adversely Affect Kidney Allograft Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Jan 12;23(12):2061–71.
29. Caillard S, Becmeur C, Gautier-Vargas G, Olagne J, Muller C, Cognard N, et al. Pre-existing donor-specific antibodies are detrimental to kidney allograft only when persistent after transplantation. *Transpl Int*. 2017 Jan;30(1):29–40.
30. Lee P-C, Zhu L, Terasaki PI, Everly MJ. HLA-specific antibodies developed in the first year posttransplant are predictive of chronic rejection and renal graft loss. *Transplantation*. 2009 Aug 27;88(4):568–74.
31. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2012 May;12(5):1157–67.
32. Wiebe C, Pochinco D, Blydt-Hansen TD, Ho J, Birk PE, Karpinski M, et al. Class II HLA epitope matching-A strategy to minimize de novo donor-specific antibody development and improve outcomes. *Am J Transplant*. 2013 Dec;13(12):3114–22.
33. Walton DC, Hiho SJ, Cantwell LS, Diviney MB, Wright ST, Snell GI, et al. HLA Matching at the Eplet Level Protects Against Chronic Lung Allograft Dysfunction. *J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2016;16(9):2695–703.
34. McCaughan JA, Tinckam KJ. Donor specific HLA antibodies & allograft injury: mechanisms, methods of detection, manifestations and management. *Transpl Int* [Internet]. 2018 Jul 31 [cited 2018 Aug 15]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/tri.13324>
35. Ntokou I-SA, Iniotaki AG, Kontou EN, Darema MN, Apostolaki MD, Kostakis AG, et al. Long-term follow up for anti-HLA donor specific antibodies postrenal transplantation: high immunogenicity of HLA class II graft molecules. *Transpl Int* . 2011 Nov;24(11):1084–93.

36. Freitas MCS, Rebellato LM, Ozawa M, Nguyen A, Sasaki N, Everly M, et al. The role of immunoglobulin-G subclasses and C1q in de novo HLA-DQ donor-specific antibody kidney transplantation outcomes. *Transplantation*. 2013 May 15;95(9):1113–9.
37. Everly MJ, Rebellato LM, Haisch CE, Ozawa M, Parker K, Briley KP, et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation*. 2013 Feb 15;95(3):410–7.
38. Philogene MC, Jackson AM. Non-HLA antibodies in transplantation: when do they matter? *Curr Opin Organ Transplant*. 2016;21(4):427–32.
39. Hyun J, Park KD, Yoo Y, Lee B, Han BY, Song EY, et al. Effects of different sensitization events on HLA alloimmunization in solid organ transplantation patients. *Transplant Proc*. 2012 Jan;44(1):222–5.
40. Lenaers J, Christiaans M, van Heurn E, van Hooff H, van den Berg-Loonen E. Frequent but late donor-directed antibody formation after kidney transplantectomy within one month after grafting. *Transplantation*. 2006 Feb 27;81(4):614–9.
41. Picascia A, Grimaldi V, Sabia C, Napoli C. Comprehensive assessment of sensitizing events and anti-HLA antibody development in women awaiting kidney transplantation. *Transpl Immunol*. 2016;36:14–9.
42. Malheiro J, Tafulo S, Dias L, Martins LS, Fonseca I, Beirão I, et al. Determining donor-specific antibody C1q-binding ability improves the prediction of antibody-mediated rejection in human leucocyte antigen-incompatible kidney transplantation. *Transpl Int*. 2017 Apr;30(4):347–59.
43. Malheiro J, Tafulo S, Dias L, Martins LS, Fonseca I, Beirão I, et al. Analysis of preformed donor-specific anti-HLA antibodies characteristics for prediction of antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Transpl Immunol*. 2015 Mar;32(2):66–71.

44. Dunn TB, Noreen H, Gillingham K, Maurer D, Ozturk OG, Pruett TL, et al. Revisiting traditional risk factors for rejection and graft loss after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2011 Oct;11(10):2132–43.
45. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2010 Aug;21(8):1398–406.
46. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, Duong van Huyen J-P, Higgins S, Viglietti D, et al. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus De Novo Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2017 Jun;28(6):1912–23.
47. Katalinić N, Starčević A, Mavrinac M, Balen S. Complement-dependent cytotoxicity and Luminex technology for human leucocyte antigen antibody detection in kidney transplant candidates exposed to different sensitizing events. *Clin Kidney J*. 2017 Dec;10(6):852–8.
48. Heilman RL, Nijim A, Desmarteau YM, Khamash H, Pando MJ, Smith ML, et al. De novo donor-specific human leukocyte antigen antibodies early after kidney transplantation. *Transplantation*. 2014 Dec 27;98(12):1310–5.
49. Scornik JC, Schold JD, Bucci M, Meier-Kriesche H-U. Effects of blood transfusions given after renal transplantation. *Transplantation*. 2009 May 15;87(9):1381–6.
50. Ferrandiz I, Congy-Jolivet N, Del Bello A, Debiol B, Trébern-Launay K, Esposito L, et al. Impact of Early Blood Transfusion After Kidney Transplantation on the Incidence of Donor-Specific Anti-HLA Antibodies. *Am J Transplant*. 2016;16(9):2661–9.
51. Hebral AL, Cointault O, Connan L, Congy-Jolivet N, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. Pregnancy after kidney transplantation: outcome and anti-human leucocyte antigen alloimmunization risk. *Nephrol Dial Transplant*. 2014 Sep;29(9):1786–93.

52. Solar-Cafaggi D, Marino L, Uribe-Uribe N, Morales-Buenrostro LE. Antibody-mediated rejection in the Banff classifications of 2007 and 2017: A comparison of renal graft loss prediction capability. *Transpl Immunol* [Internet]. 2018 Aug 29 [cited 2018 Sep 10]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0966327418300534>
53. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2009 Nov;9(11):2520–31.
54. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation*. 2010 Jul 15;90(1):68–74.

Université

de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.

- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : Benelmame

Prénom : Ilies

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

A Strasbourg, le 20/01/2012

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

Etude de l'incidence, des caractéristiques et des facteurs de risque de survenue des anticorps anti HLA spécifiques du donneur dans une large cohorte de patients transplantés rénaux au centre hospitalo-universitaire de Strasbourg de 2013 à 2016

RESUME

Introduction : en transplantation rénale, les anticorps anti-*human leucocyte antigen* (HLA) dirigés contre le greffon (DSA) augmentent le risque de rejet et de perte du greffon. Le DSA peut être présent avant la greffe : DSA préformé ou apparaître après la greffe : DSA *de novo* (dnDSA). Nous avons réalisé une étude épidémiologique observationnelle analytique sur une cohorte historique de transplantés rénaux au Centre Hospitalo-universitaire de Strasbourg entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2016. L'objectif principal de l'étude est de déterminer l'incidence des dnDSAs à 3 mois (M3), 1 an, 2 ans et 3 ans postgreffe. Les objectifs secondaires sont de déterminer les facteurs de risque de l'immunisation, de mesurer l'incidence du rejet humoral et la survie du greffon à M3, 1 an, 2 ans et 3 ans postgreffe ainsi que les facteurs associés à la perte du greffon.

Patients et méthodes : les patients adultes transplantés rénaux à Strasbourg entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2016 sont inclus. Les typages HLA du donneur et receveur, l'immunisation et les événements immunisants (grossesses, transfusions de culots globulaires et plaquetaires, transplantations et transplantectomies) en pré-greffe, le traitement immunosuppresseur d'induction et au long cours sont recueillis. Pour les patients vivants 3 mois après la transplantation avec un greffon fonctionnel, un recueil jusqu'à 3 ans après la greffe des événements immunisants postgreffe, des résultats de ponction-biopsie du greffon systématiques et pour cause, des rejets, des pertes du greffon et des décès est effectué. Un dépistage et une identification des anticorps anti-HLA sont réalisés par la méthode Luminex à J0, M3, M12, M24, et M36. Le nombre de spécificités, la fluorescence ou *Median Fluorescence Intensity* (MFI) moyenne et maximum, la classe et le type du DSA sont relevés. La présence d'anticorps non HLA est notifiée en cas de recherche positive.

Résultats : Au total, 408 patients sont inclus. La moyenne de suivi est de $2,6 \pm 0,6$ ans. Cent trente-cinq patients (33%) n'ont eu aucun événement immunisant en pré-transplantation et 225 (55%) n'ont eu aucun événement immunisant en post-transplantation. Trente et un (7,6%) patients présentent des DSA préformés et 50 patients présentent des DSA de novo : 19 en classe I, 23 en classe II et 8 en classe I et II. L'incidence des dnDSAs à M3, 1 an, 2 ans et 3 ans est de 3,9%, 7,9%, 10,7% et 13,4% respectivement. Le délai moyen d'apparition des dnDSAs est de 297 ± 331 jours pour les DSA de classe 1 et de 389 ± 305 jours pour les DSA de classe 2. En moyenne la MFI maximale est de 4708 ± 5031 pour les DSA de classe 1 et 6643 ± 4838 pour les DSA de classe 2. L'incidence des rejets médiés par les anticorps à M3, 1 an, 2 ans et 3 ans est de 3,7%, 5,7%, 8,1% et 10,7% respectivement. La moyenne de la MFI maximale du dnDSA est de 8199 ± 5902 chez les patients ayant présenté un rejet médié par les anticorps vs. 3576 ± 1964 chez les patients sans rejet humoral. Les principaux facteurs associés à la survenue de dnDSA sont le nombre d'incompatibilités HLA de classe 2 et une immunosuppression plus légère. La survie du greffon à 3 ans après censure des décès est de 95,4%, identique chez les patients avec ou sans DSA.

Conclusion : ce travail a permis de décrire l'incidence des dnDSAs, leurs caractéristiques et les facteurs associés au développement d'une immunisation postgreffe. Le suivi à plus long terme permettra une meilleure étude de l'impact de ces anticorps sur la survenue des rejets et la survie du greffon.

Rubrique de classement : NEPHROLOGIE

Mots-clés : transplantation rénale, DSA, rejet humoral, immunisation

Président : Professeur Bruno MOULIN

Assesseurs : Professeur Dany ANGLICHEAU

Professeur Sophie CAILLARD-OHLMANN

Docteur Anne PARISSIADIS

Adresse de l'auteur : 9, rue de Wesserling, 67100 Strasbourg.