

Suivi de l'immunosuppression

Outils actuels et nouvelles molécules

Formation Médicale Continue

Jeudi 5 février 2026

Pr Thomas Jouve

CHU GRENOBLE ALPES

IAB CELL BIOLOGY TRANSLATIONAL MEDICINE

UGA Université Grenoble Alpes

Conflits d’intérêt

- Financement de projets de recherche : Chiesi, BMS
- Financement de participation à des congrès : Astra-Zeneca, Astellas, Chiesi, Neovi, Takeda

Objectifs de la présentation

- Décrire le schéma d'immunosuppression classique en transplantation rénale
- Introduire les alternatives thérapeutiques « récentes »
- Décrire les modalités de surveillance du traitement

QCM 1

Quel(s) outil(s) est (sont) pertinent(s) pour le dépistage non invasif du rejet de greffe ?

- a- taux résiduel de tacrolimus
- b- ELISpot CMV
- c- ADN libre circulant du donneur
- d- CXCL9 urinaire
- e- Charge virale TTV

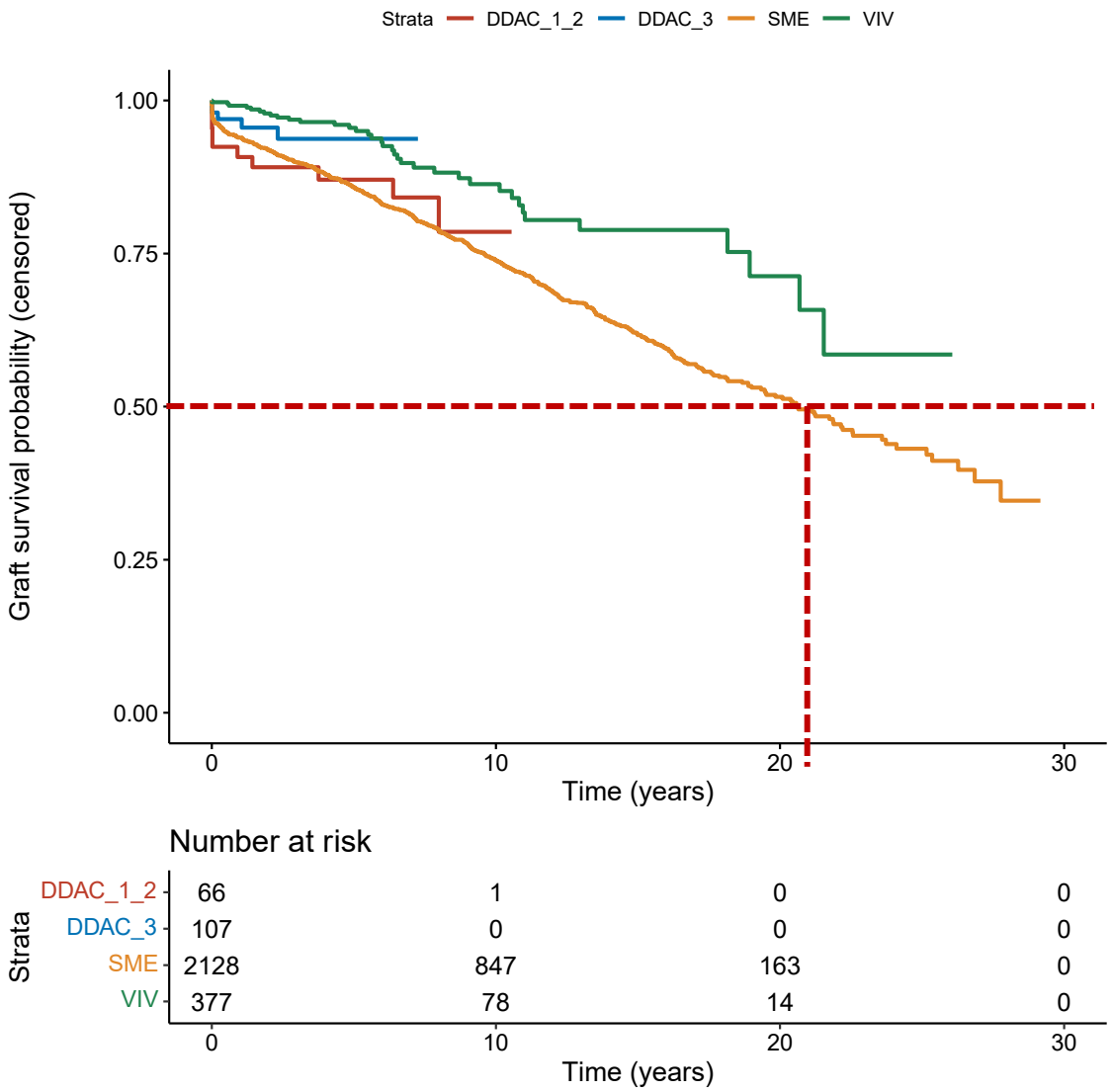
QCM 2

Quelles sont les affirmations vraies concernant le traitement immunosuppresseur en transplantation rénale, en 2026 ?

- a- Une association belatacept - acide mycophénolique est une option pertinente de traitement d'entretien
- b- Une association tacrolimus - acide mycophénolique est une option pertinente de traitement d'entretien
- c- Une association everolimus - acide mycophénolique est une option pertinente de traitement d'entretien
- d- Le belatacept est associé à une moins bonne réponse vaccinale
- e- Le tacrolimus reste associé à une néphrotoxicité importante à prendre en compte

Quels résultats numériques ?

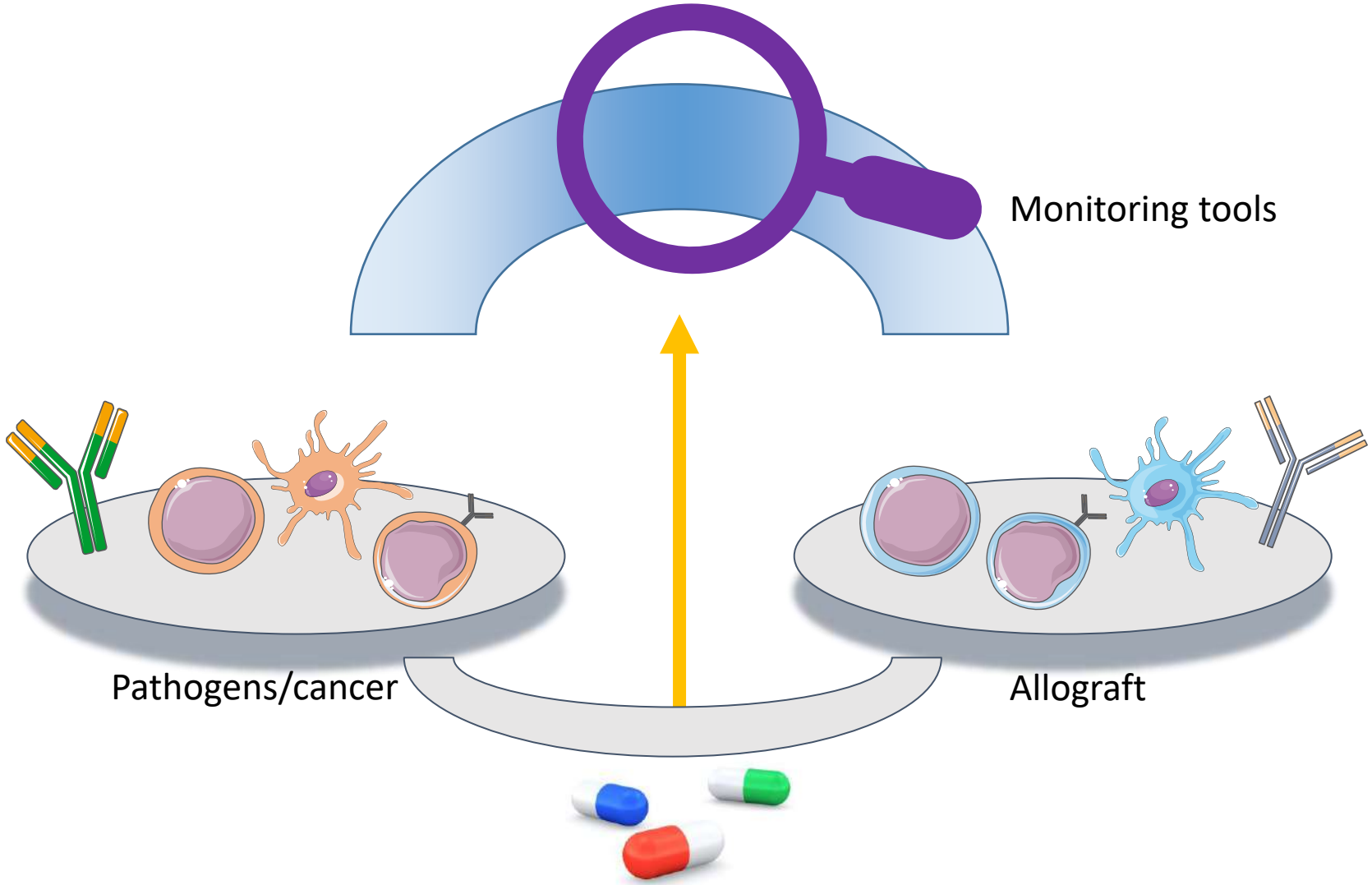
GreinDB data



Amy Silverstein – 3 juin 1963 – 5 mai 2023

Organ transplantation is mired in stagnant science and antiquated, imprecise medicine that fails patients and organ donors. And I understand the irony of an incredibly successful and fortunate two-time heart transplant recipient making this case, but my longevity also provides me with a unique vantage point. Standing on the edge of death now, I feel compelled to use my experience in the transplant trenches to illuminate and challenge the status quo.





Fine tuning of a dynamic balance

Quel traitement ?

Evolution (lente) du paradigme

Aza+CS

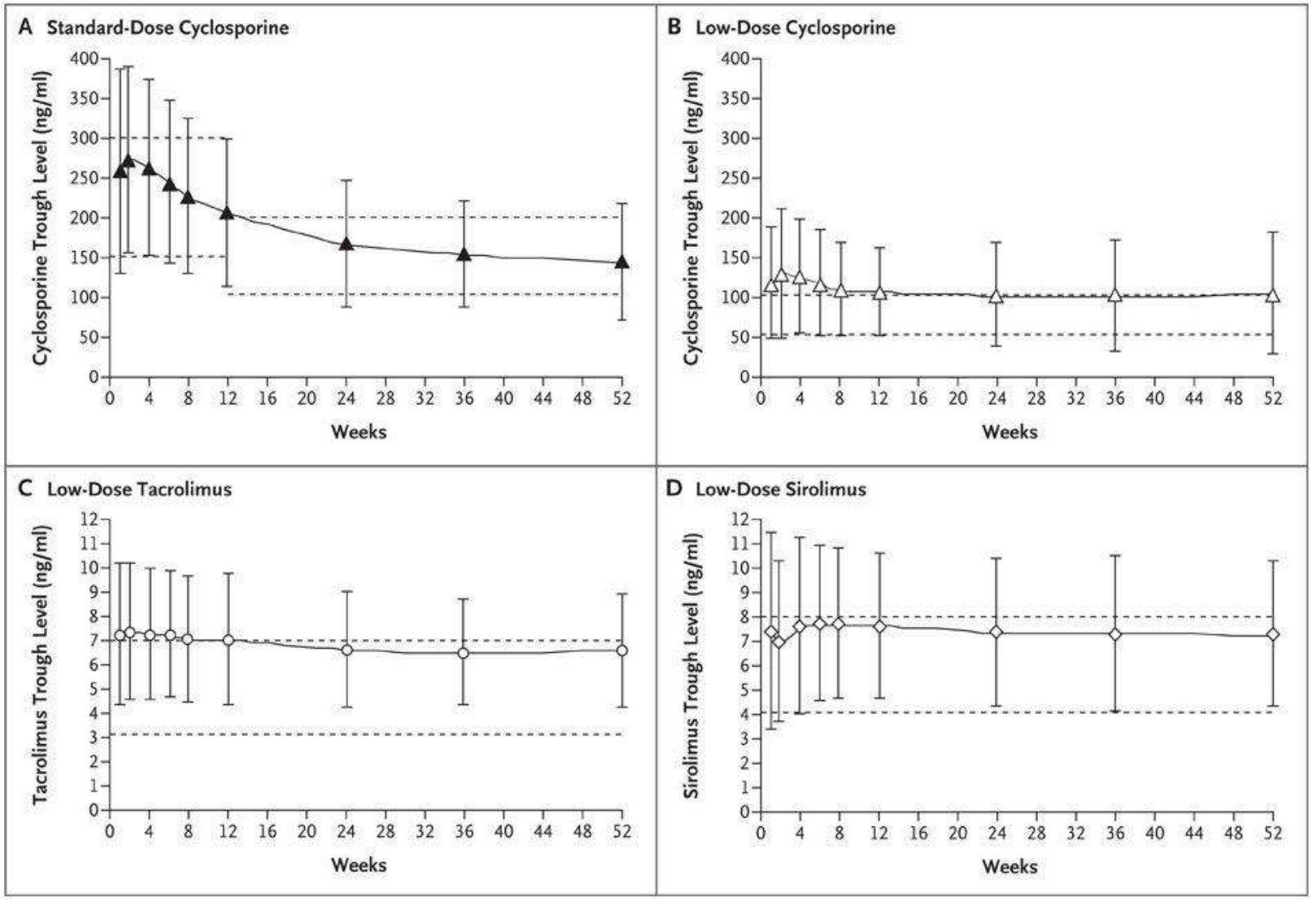
- 1970-1990

CNI+MMF

- Ciclosporine 1990-2007
- Tacrolimus 2007 aujourd'hui

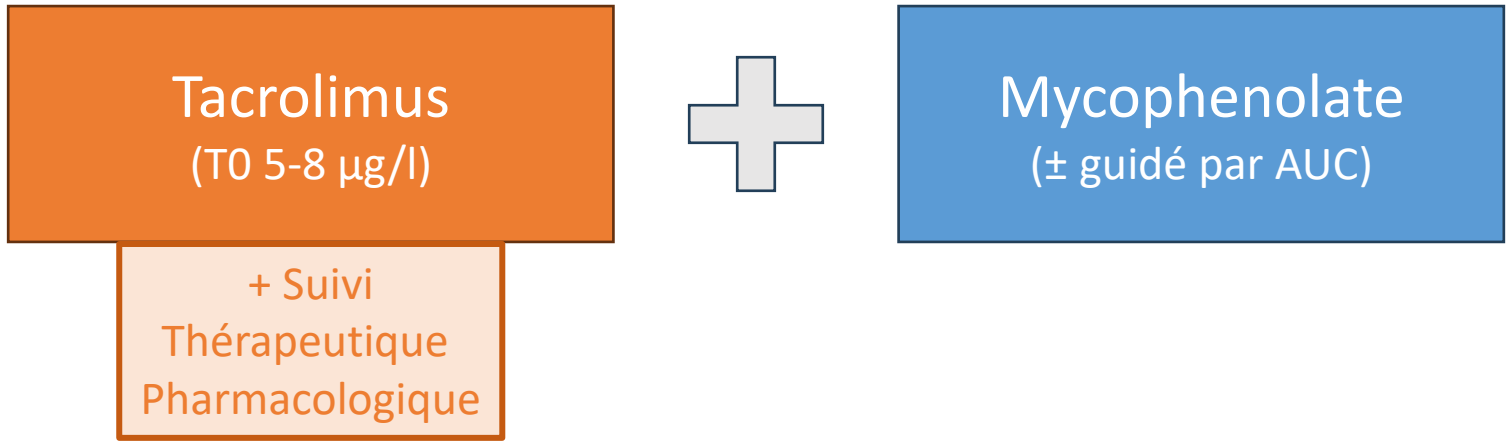
Belatacept+MMF?

- Quels patients ?
- Etude de phase 4

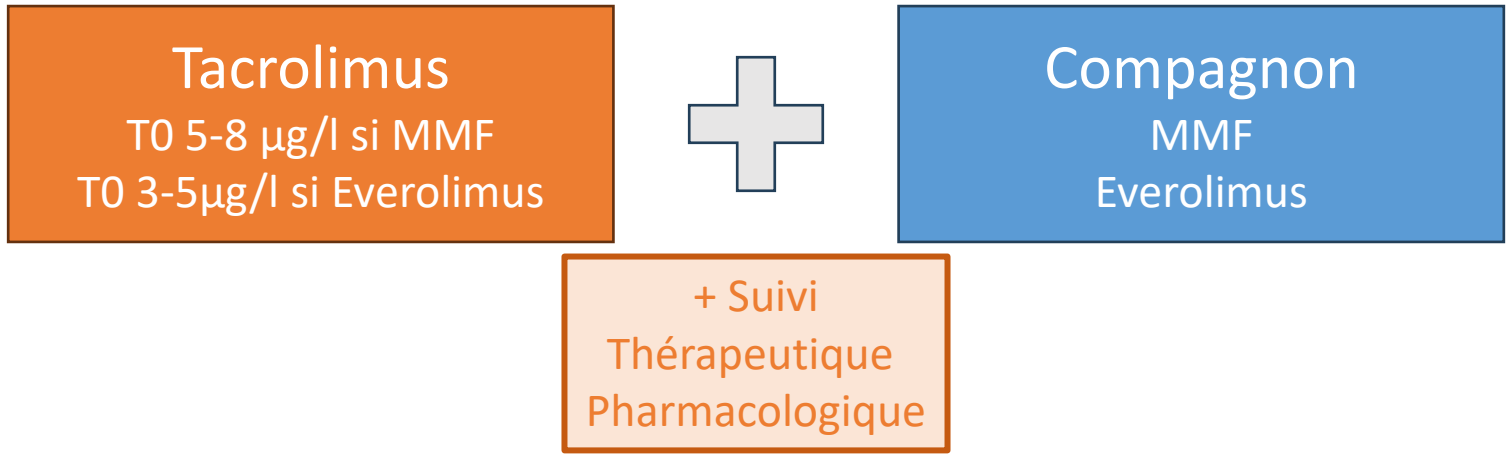


Ekberg H et al. N Engl J Med 2007;357:2562-2575.

Le traitement classique < 6 mois en 2026



Les alternatives avant belatacept



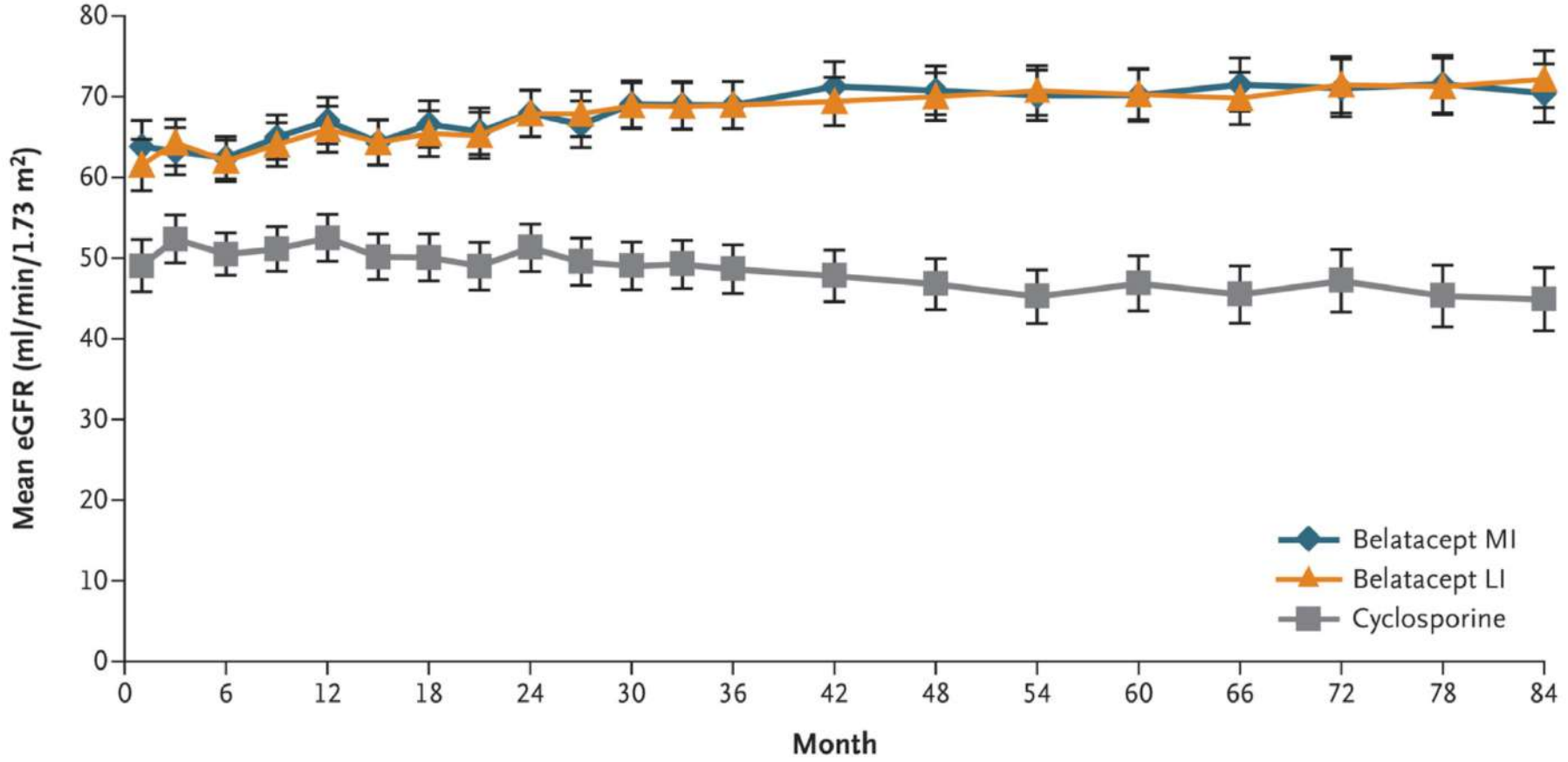
La possibilité du belatacept

Belatacept
IV / 4 semaines
(pas de monitoring)



Compagnon
MMF
Everolimus

Efficacité du belatacept



Vincenti F. et al., N Engl J Med 2016; 374:333-343; DOI: 10.1056/NEJMoa1506027

Points de vigilance sur le belatacept

Nephrol Dial Transplant (2020) 35: 336–345
doi: 10.1093/ndt/gfz255

ndt
Nephrology Dialysis Transplantation

Opportunistic infections after conversion to belatacept in kidney transplantation

Dominique Bertrand[1], Nathalie Chavarot[2], Philippe Gatault[3], Cyril Garrouste[4], Nicolas Bouvier[5], Anne Grall-Jezequel[6], Maïté Jaureguy[7], Sophie Caillard[8], Mathilde Lemoine[9], Charlotte Colosio[10], Léonard Golbin[11], Jean-Philippe Rerolle[12], Antoine Thierry[13], Johnny Sayegh[14], Isabelle Etienne[1], Ludivine Lebourg[1], Rebecca Sberro[2] and Dominique Guerrot [1]

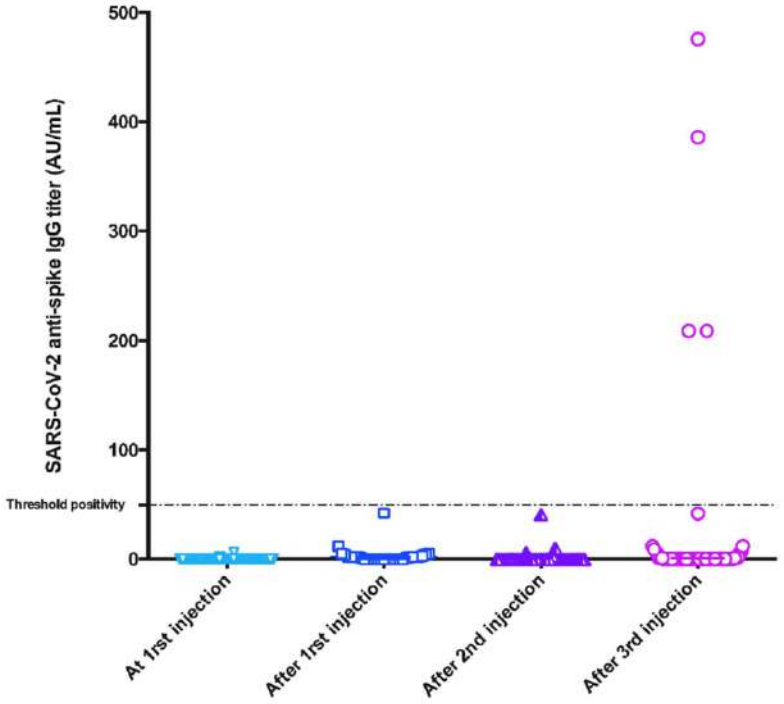
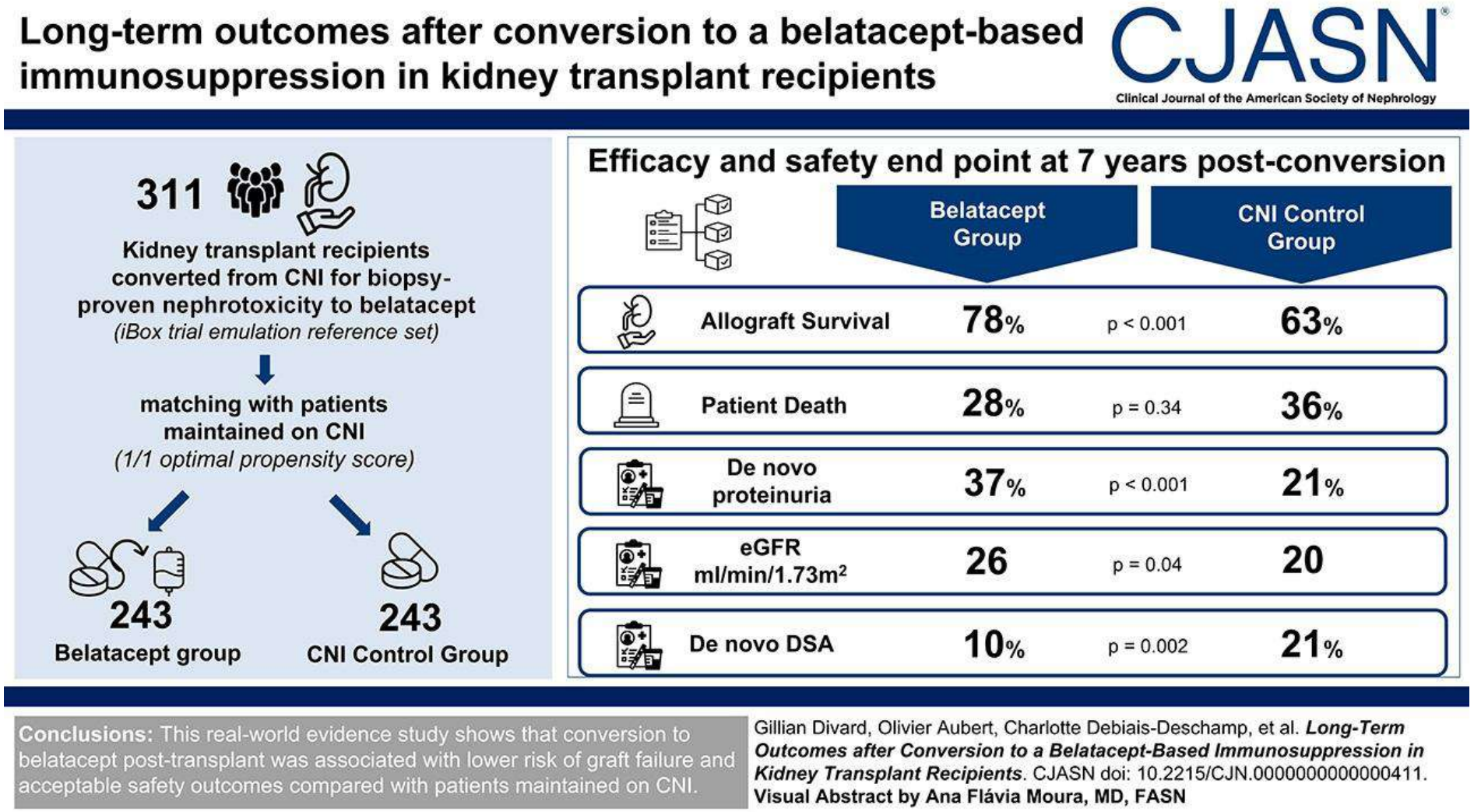


FIGURE 1 Humoral response following anti-SARS-CoV2 mRNA vaccine in 62 KTRs treated with belatacept without prior COVID-19 infection. Anti-SARS-CoV-2 IgG at first injection and after first, second, and third injection. 0% of patients had a positive IgG response after first and second injections. After the third injection, only four (6.4%) patients exhibited positive IgG response with low IgG titers (median IgG titers: 298 AU/ml, IQR [209–409]). AU, arbitrary unit [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Chavarot N., AJT 2021, DOI: 10.1111/ajt.16814

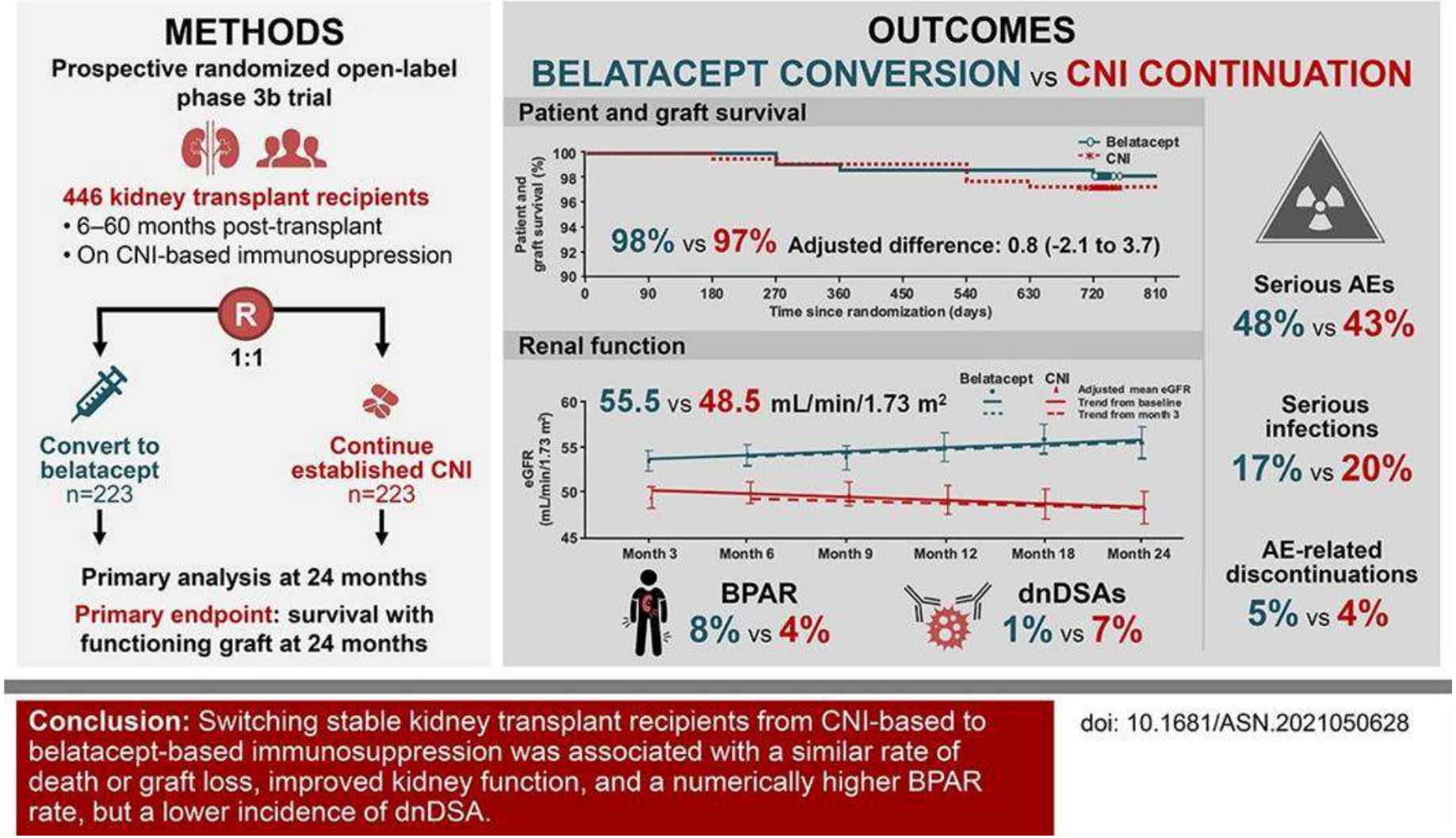
Belatacept VS tacrolimus



Belatacept VS tacrolimus

Critères d'inclusion :

- 6 à 60 mois post-Tx
- DFGe 30-75 ml/min
- Pas de nouvelle protéinurie

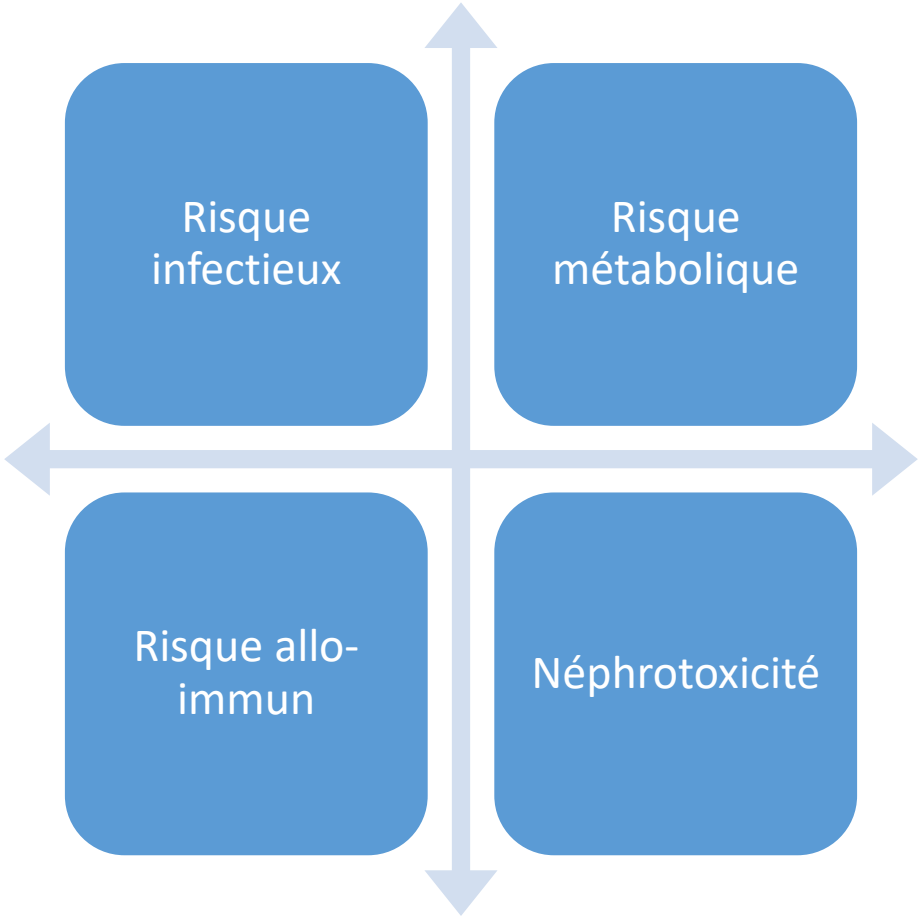


Budde et al., 2021, JASN, DOI: 10.1681/ASN.2021050628

Nouveau paradigme du choix

- Depuis les années 1990, pas de vrai choix (mTORi ponctuellement)
- Apparition du belatacept :
  - Pour la première fois mais très progressivement, il existe un CHOIX possible entre deux stratégies d'immunosuppression avec leurs avantages et inconvénients
    - Tac+MMF
    - Bela+MMF
  - Pas de démonstration de supériorité **globale** d'une stratégie ou de l'autre (rappel : études Benefit VS ciclosporine)

Comment choisir ?

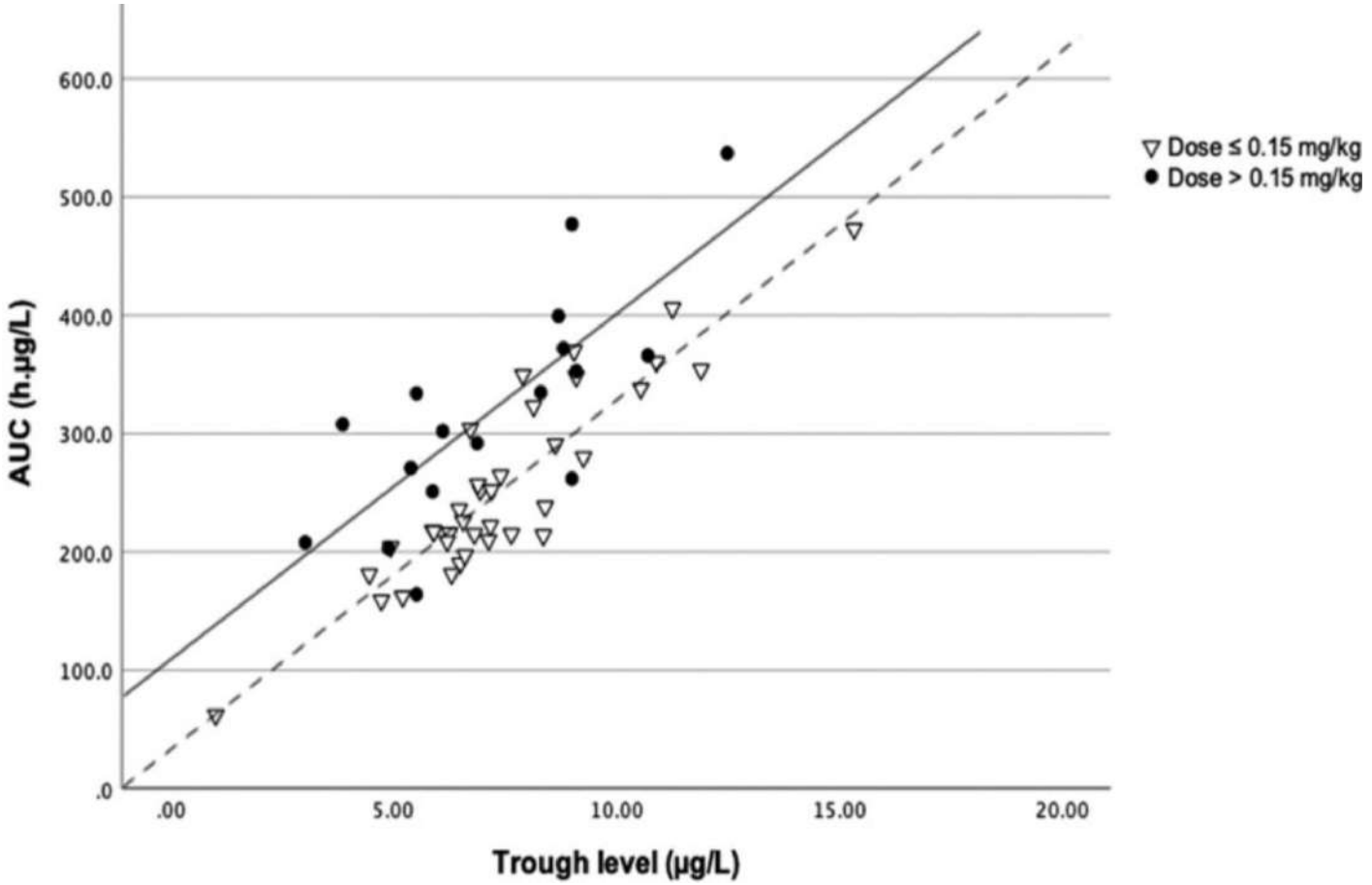


Quel suivi ?

Outils d’immunomonitoring (AUC tacrolimus, PCR TTV, dd-cfDNA, ELISpot CMV, CXCL9/10)

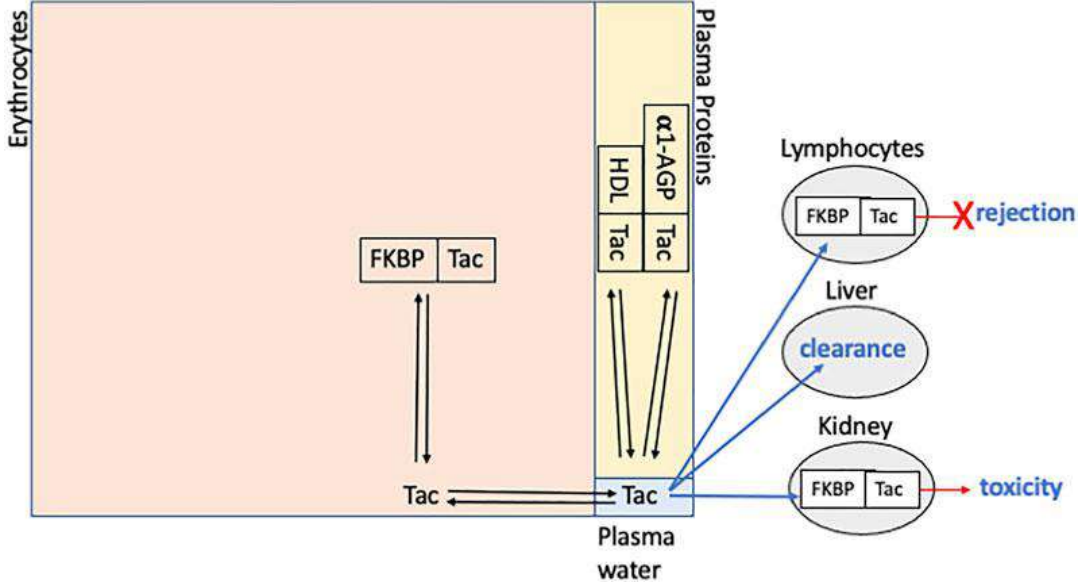
Télé-surveillance

Corrélation T0 - AUC



Haverals et al., Transplant Direct. 2023 Mar 29;9(4):e1439, doi: 10.1097/TXD.0000000000001439

Les pièges à considérer



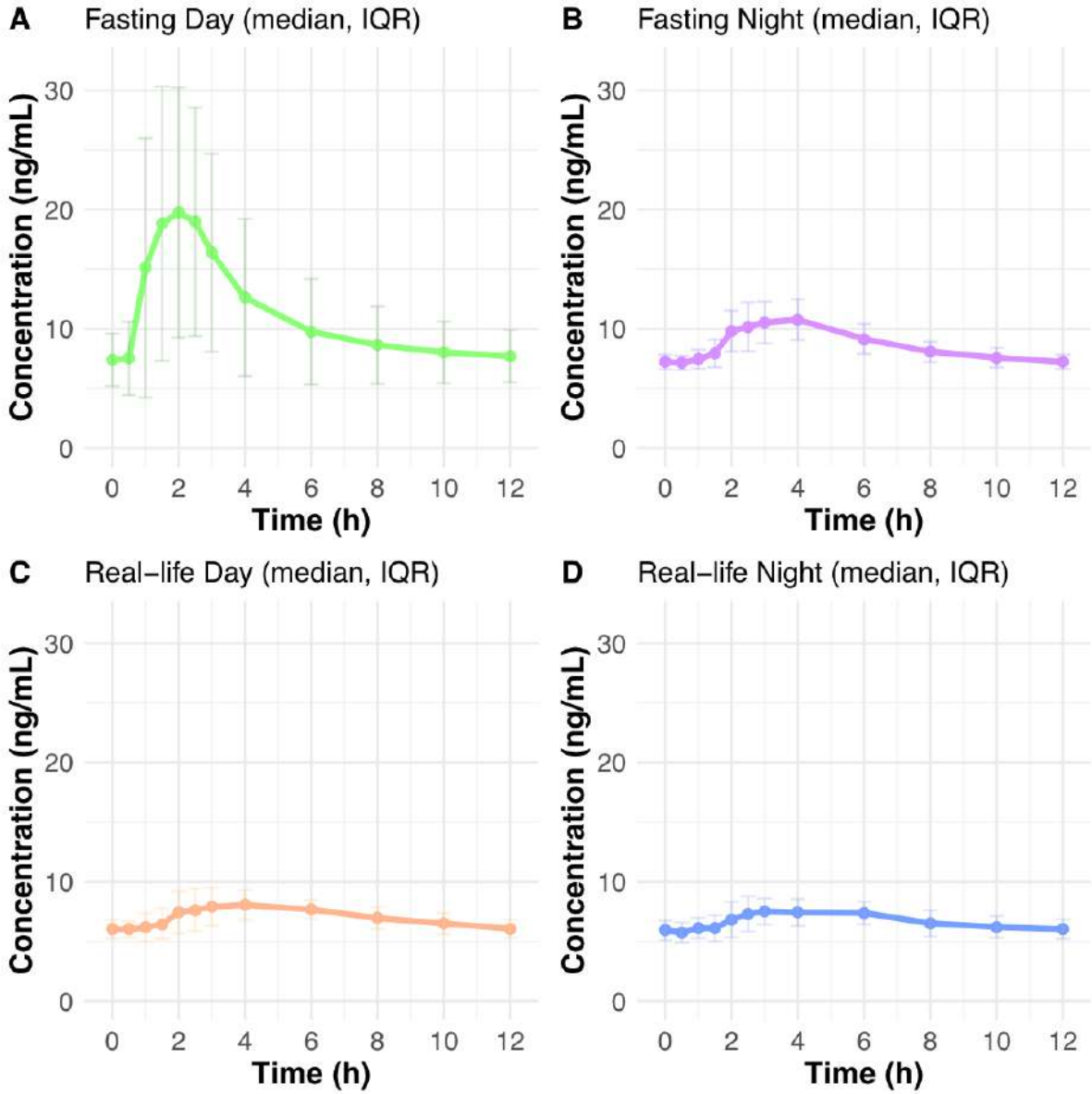
- Observance thérapeutique
  - Difficile à évaluer !
  - Questionnaire validé BAASIS
  - Approximation par la variabilité du T0 ? Par le « time within range » ?
- Variabilité pharmacocinétique : pharmacogénétique
- Association aux « ingestats »
  - Alimentaires
  - Médicamenteux
    - Interactions fortes avec les cytochromes P450-3A4 et P450-3A5
    - En pratique courante, macrolides, azolés antifungiques et certains inhibiteurs calciques
- Anémie, hypoalbuminémie

L’expérience d’Oslo

- Home-based tacrolimus monitoring, using capillary blood and a dedicated micro-sampler (Mitra device, volumetric absorption)

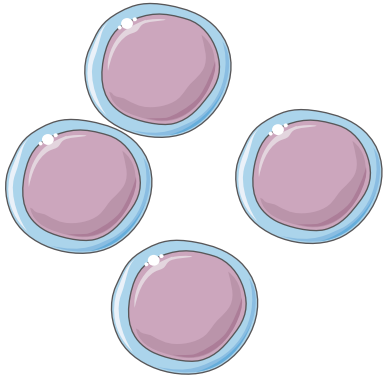




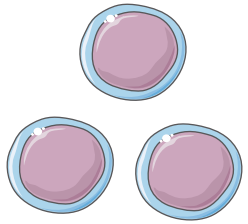


Gustavsen, Therapeutic Drug Monitoring, 2020, doi:10.1097/FTD.0000000000000697

Functional response: colorimetric Elispot

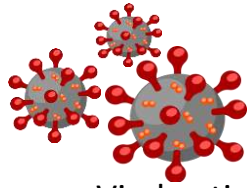


Recipient PBMC

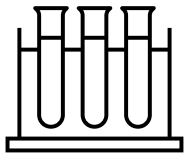


Donor CD3 depleted PBMC

or

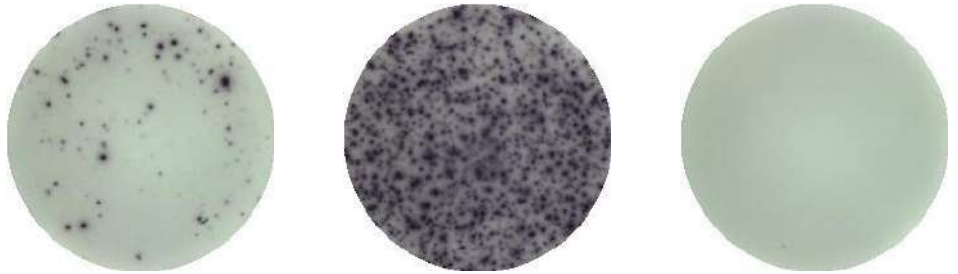


Viral antigens





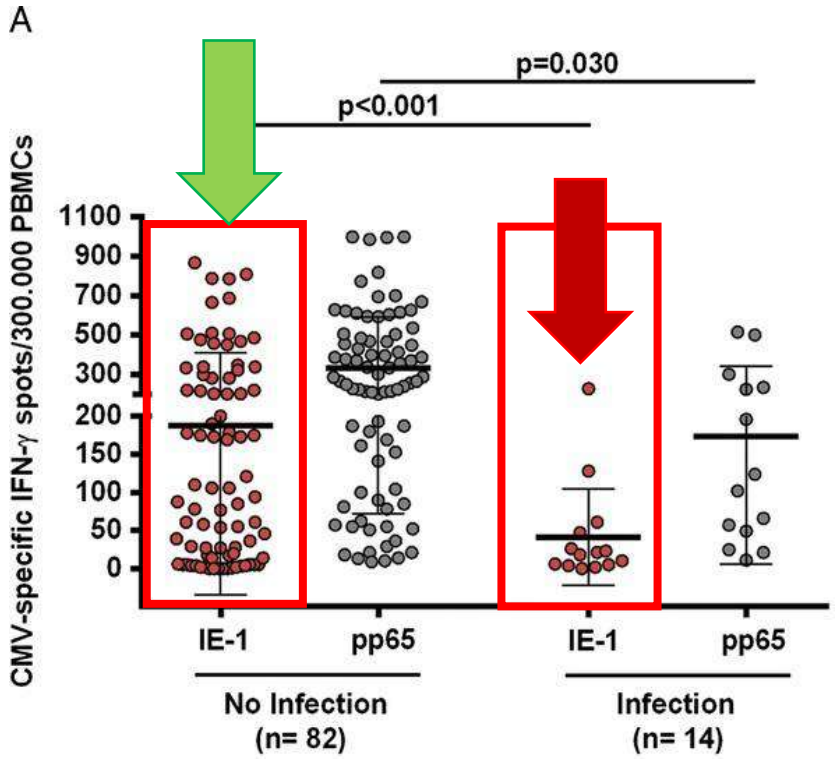
Donor-specific stimulation

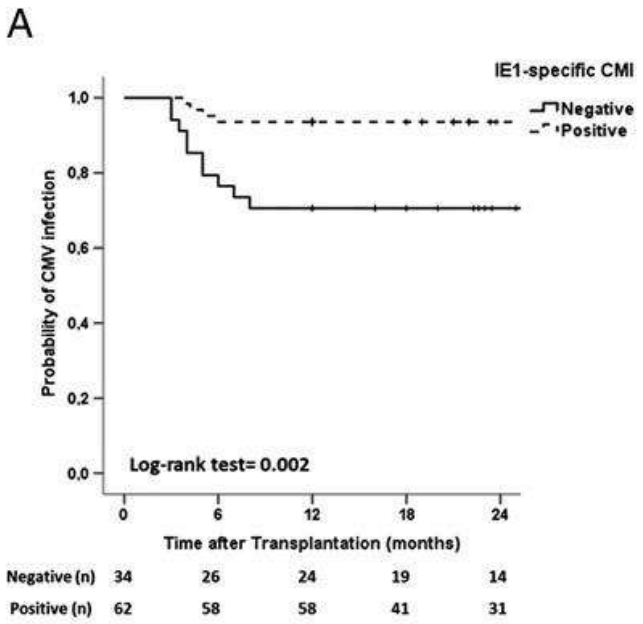


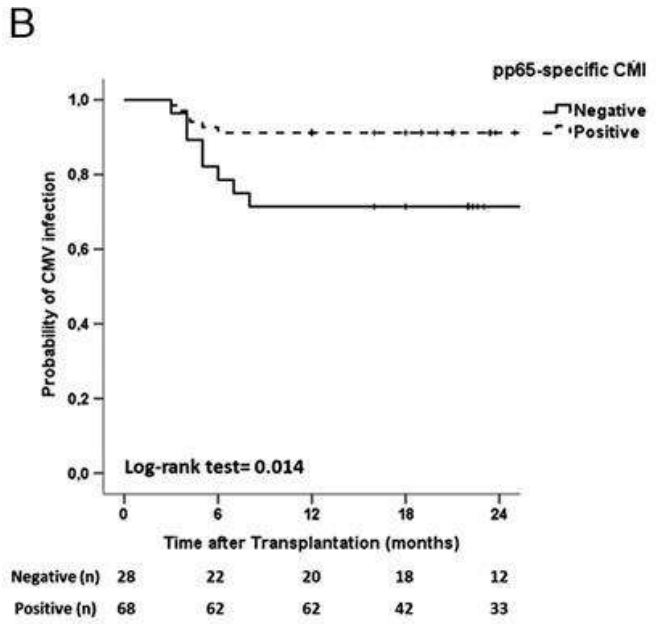
Negative control

Positive control

Guider la prophylaxie CMV

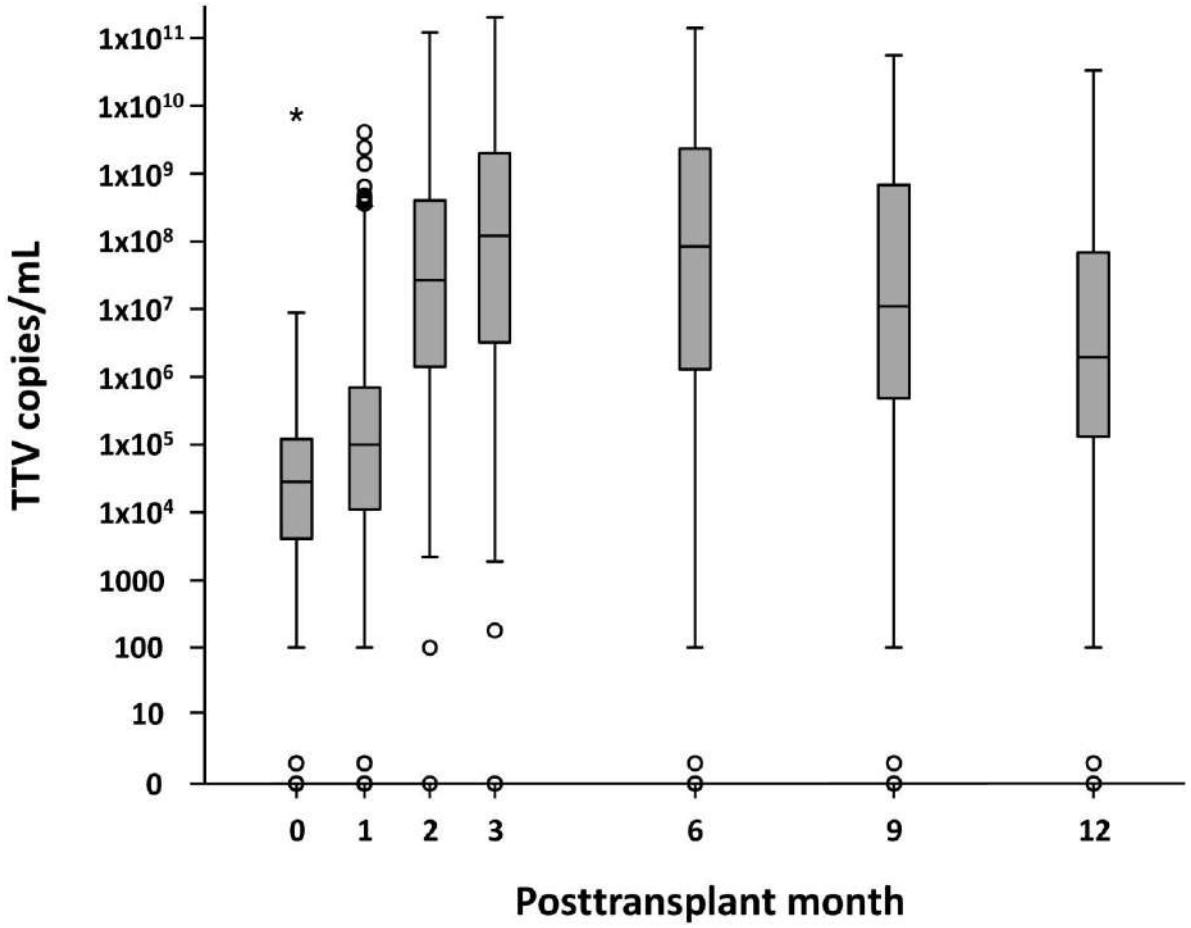


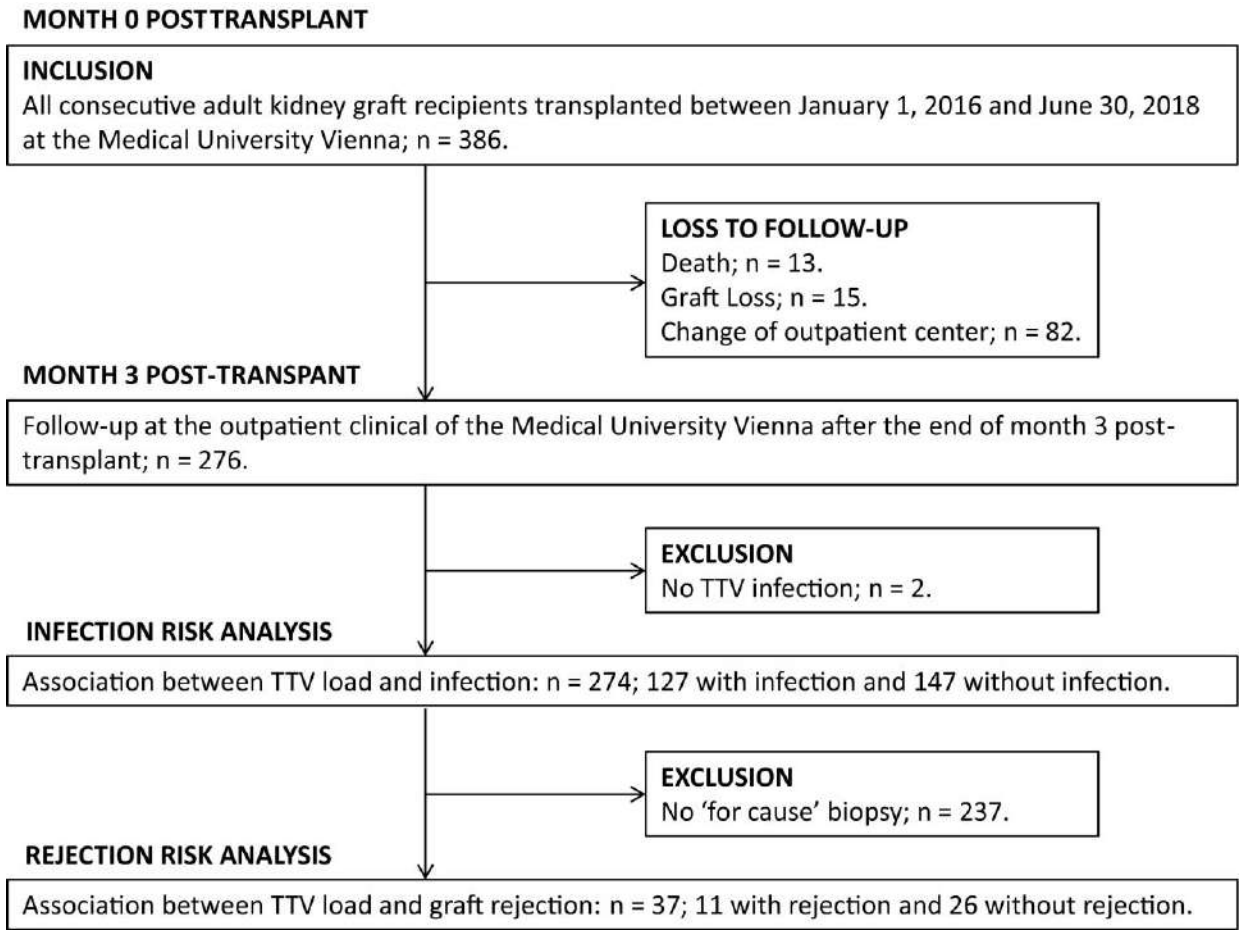




Jarque et al., 2018, Transplantation 102(11):p e472-e480 DOI: 10.1097/TP.0000000000002421

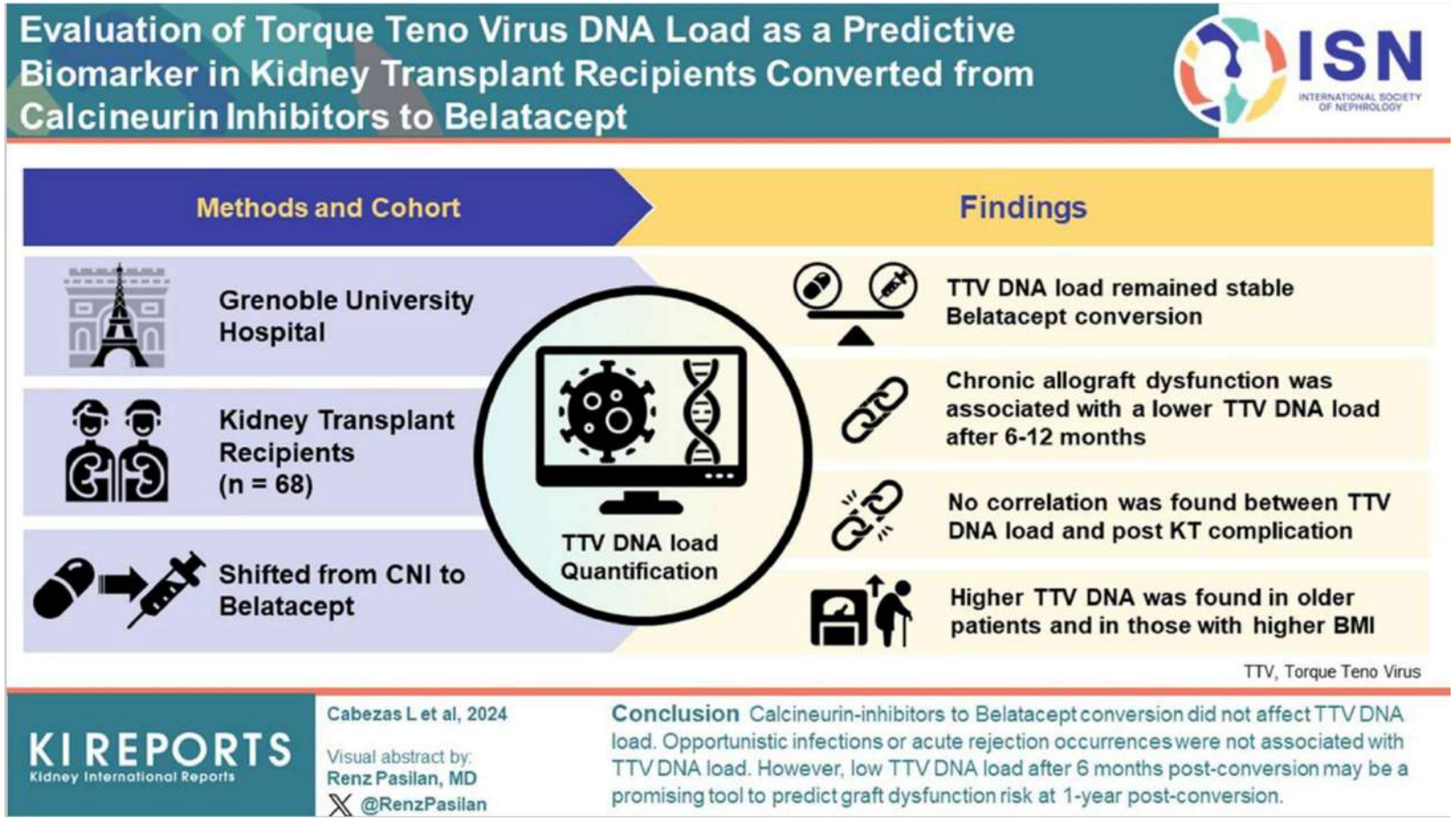
Charge virale TTV





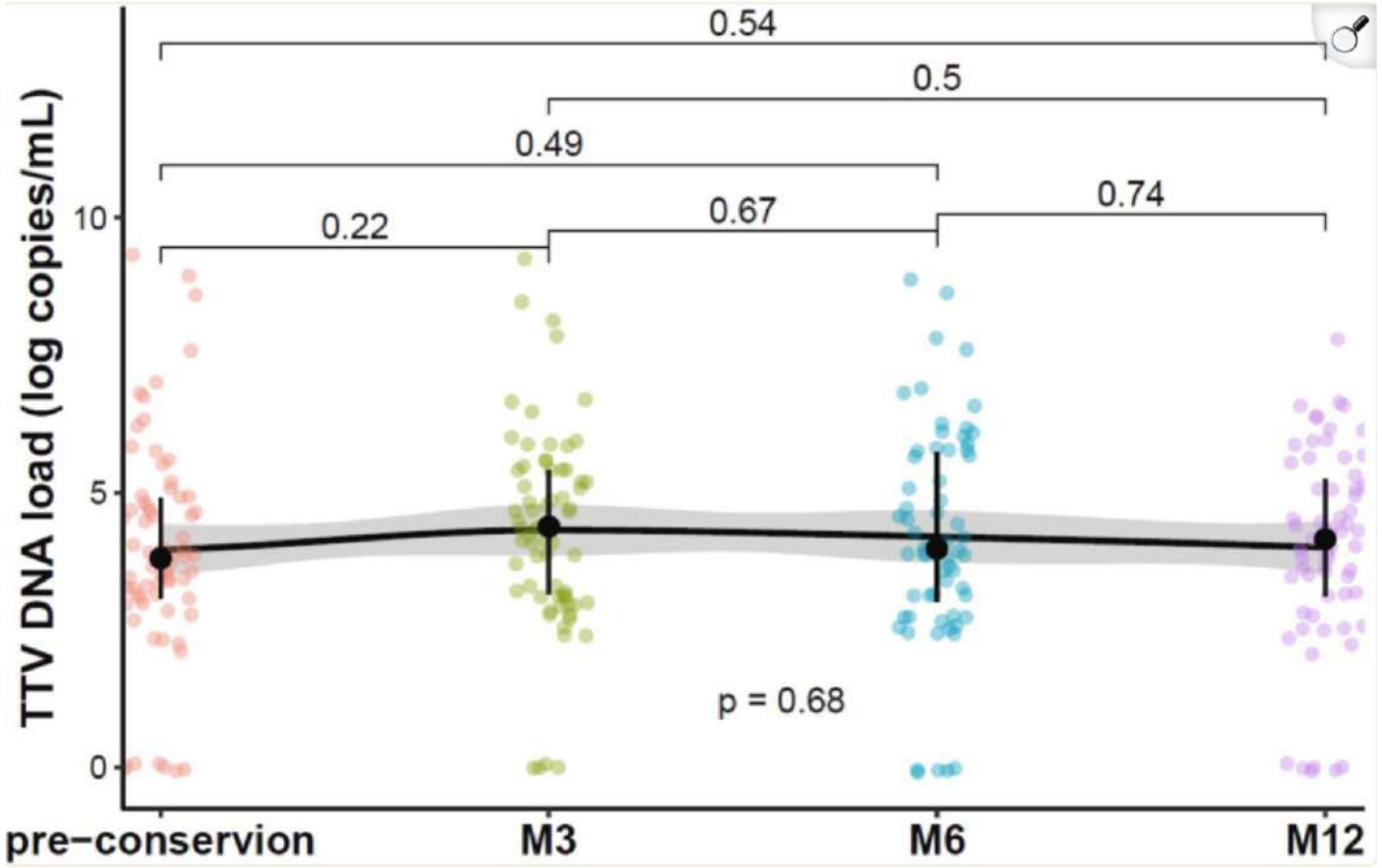
Konstantin Doberer et al. 2020, AJT, Vol 20 Issue 8 p. 2081-2090, doi: 10.1111/ajt.15810

Charge virale TTV – conversion Tac→Bela



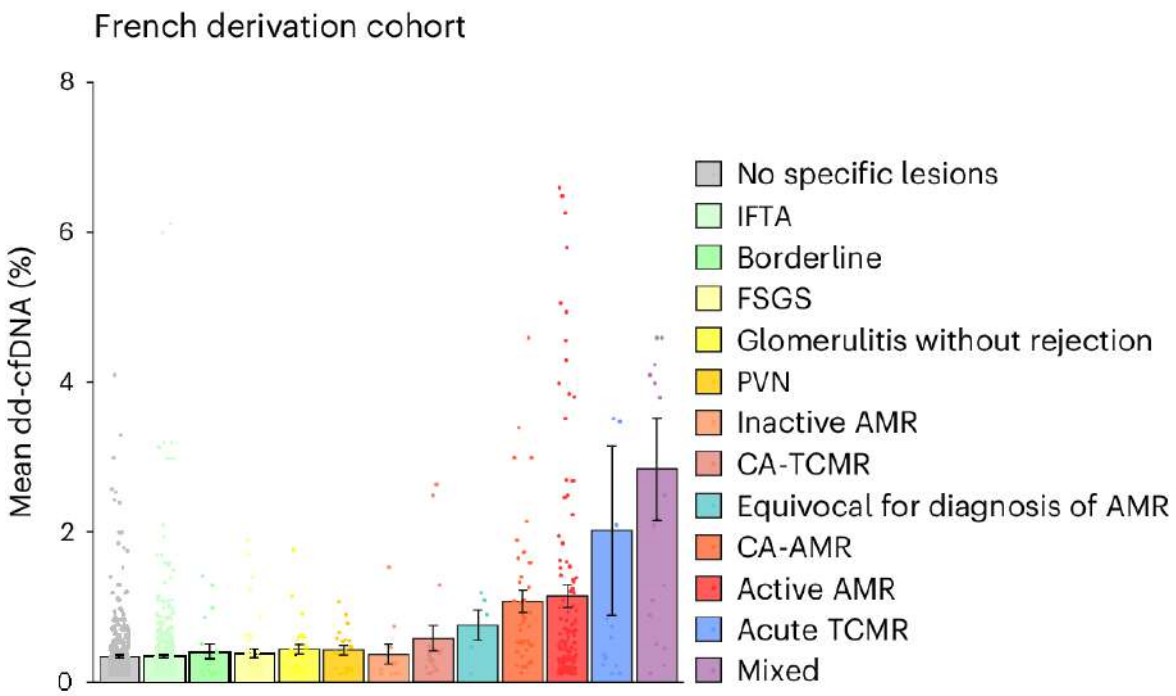
Cabezas et al., KIR, 2024 Mar 11;9(6):1718–1729. doi: 10.1016/j.ekir.2024.03.006

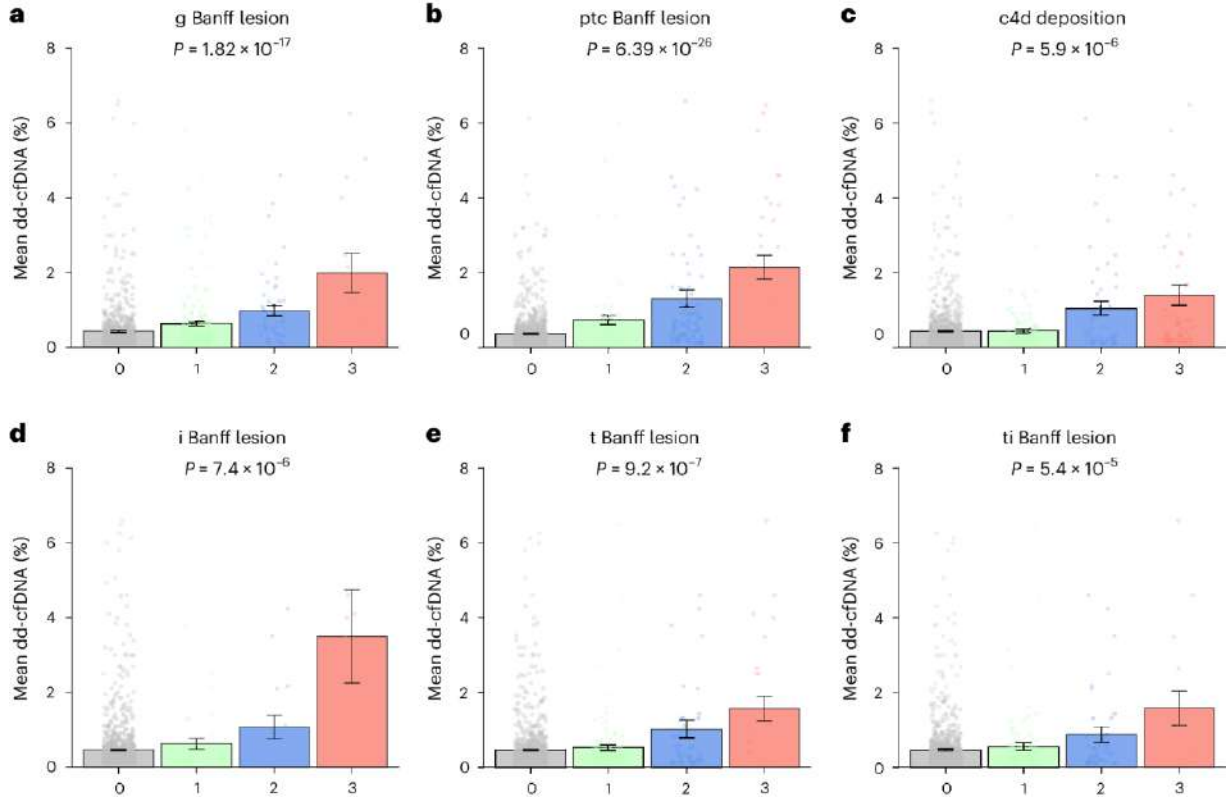
Charge virale TTV – conversion Tac→Bela



Cabezas et al., KIR, 2024 Mar 11;9(6):1718–1729. doi: 10.1016/j.ekir.2024.03.006

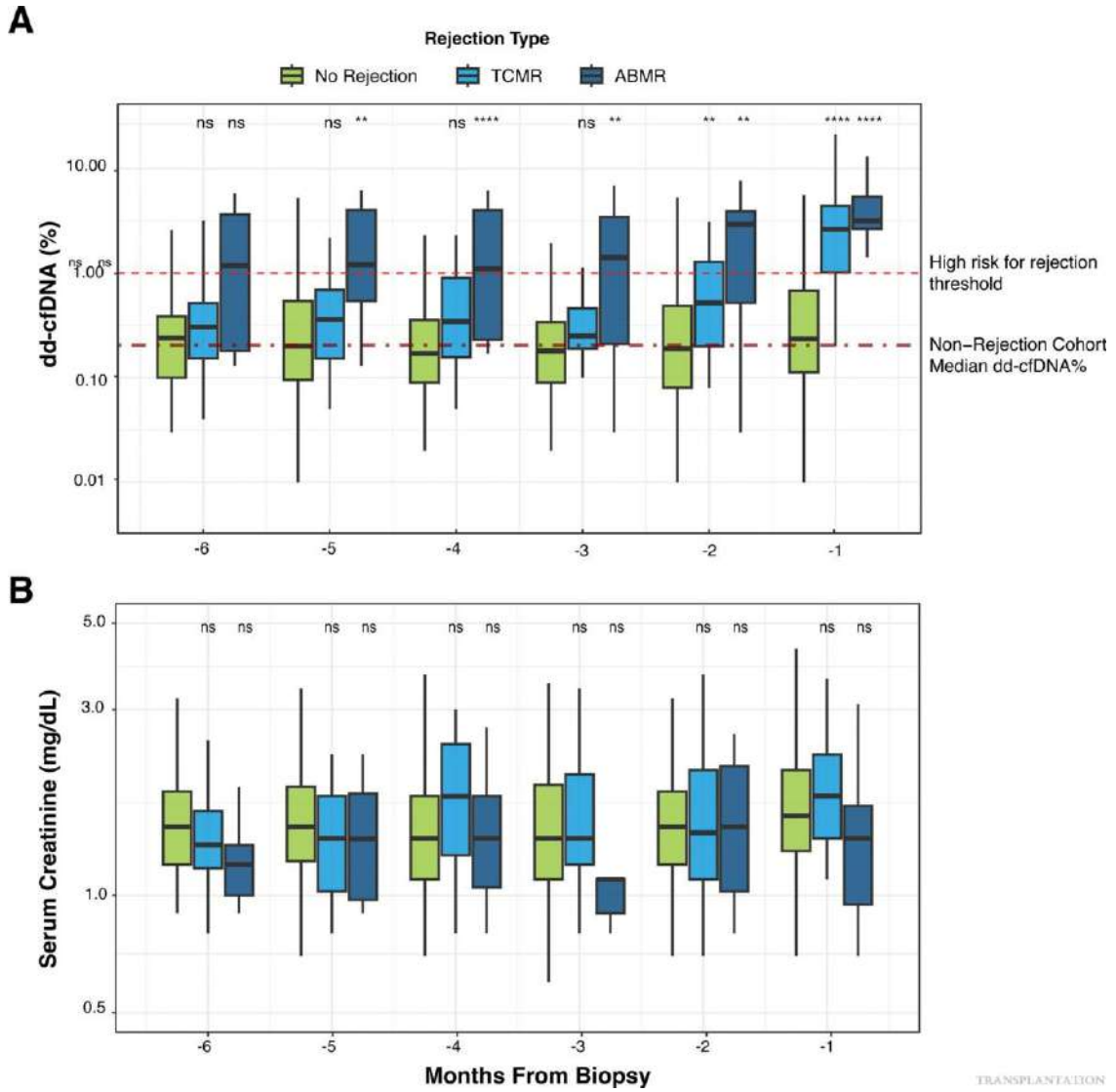
ADN libre circulant du donneur (ddcfDNA)





Olivier Aubert, Cindy Ursule-Dufait et al., Nature Medicine 2024, doi: 10.1038/s41591-024-03087-3.

ADN libre circulant du donneur (ddcfDNA)



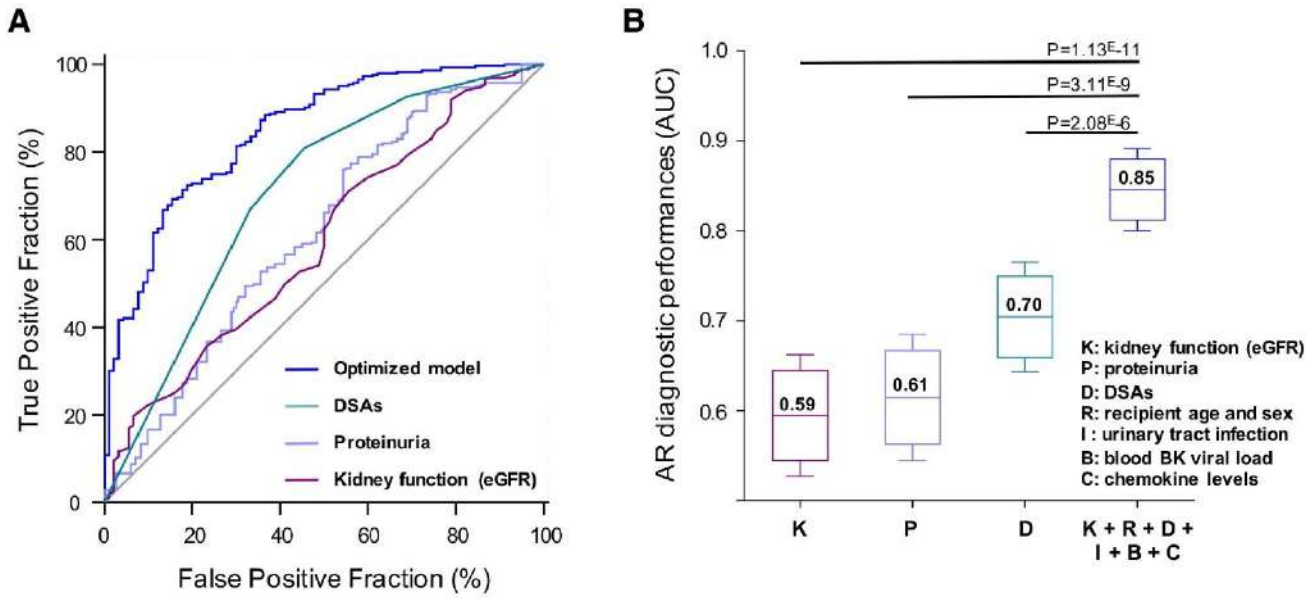
Bromberg et al., Transplantation September 2024 doi: 10.1097/TP.0000000000005007

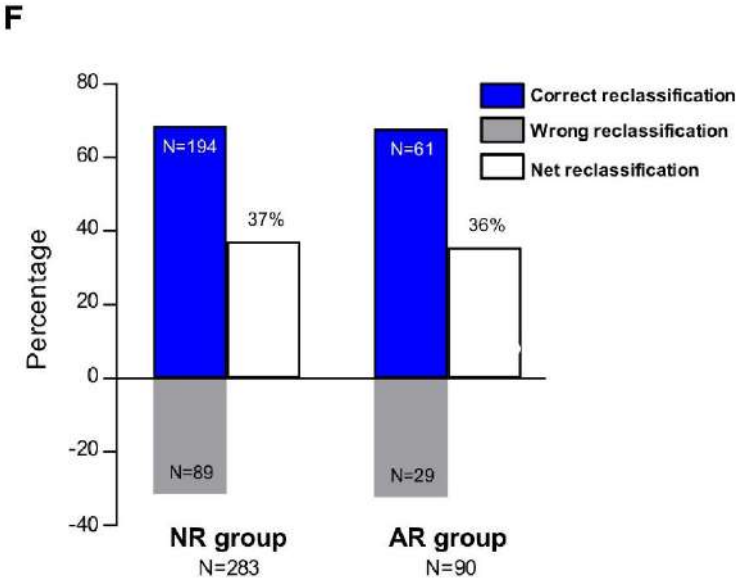
CXCL 9 et 10

- Chemokines urinaires mesurables pour quelques €
- Construction d'un modèle basé sur 8 paramètres pour **prédire un rejet**
  - Âge du receveur
  - Genre
  - Débit de filtration glomérulaire estimé
  - DSA
  - Infection urinaire au moment de l'examen
  - Charge virale BKV
  - CXCL9 et CXCL10 (2 paramètres)
- Sur une cohorte d'apprentissage de 391 échantillons (possiblement plusieurs par patient), évaluation de la performance prédictive du modèle complet par rapport à des modèles partiels (pour le **rejet**)

Claire Tinel et al., AJT 2020, DOI: 10.1111/ajt.15959

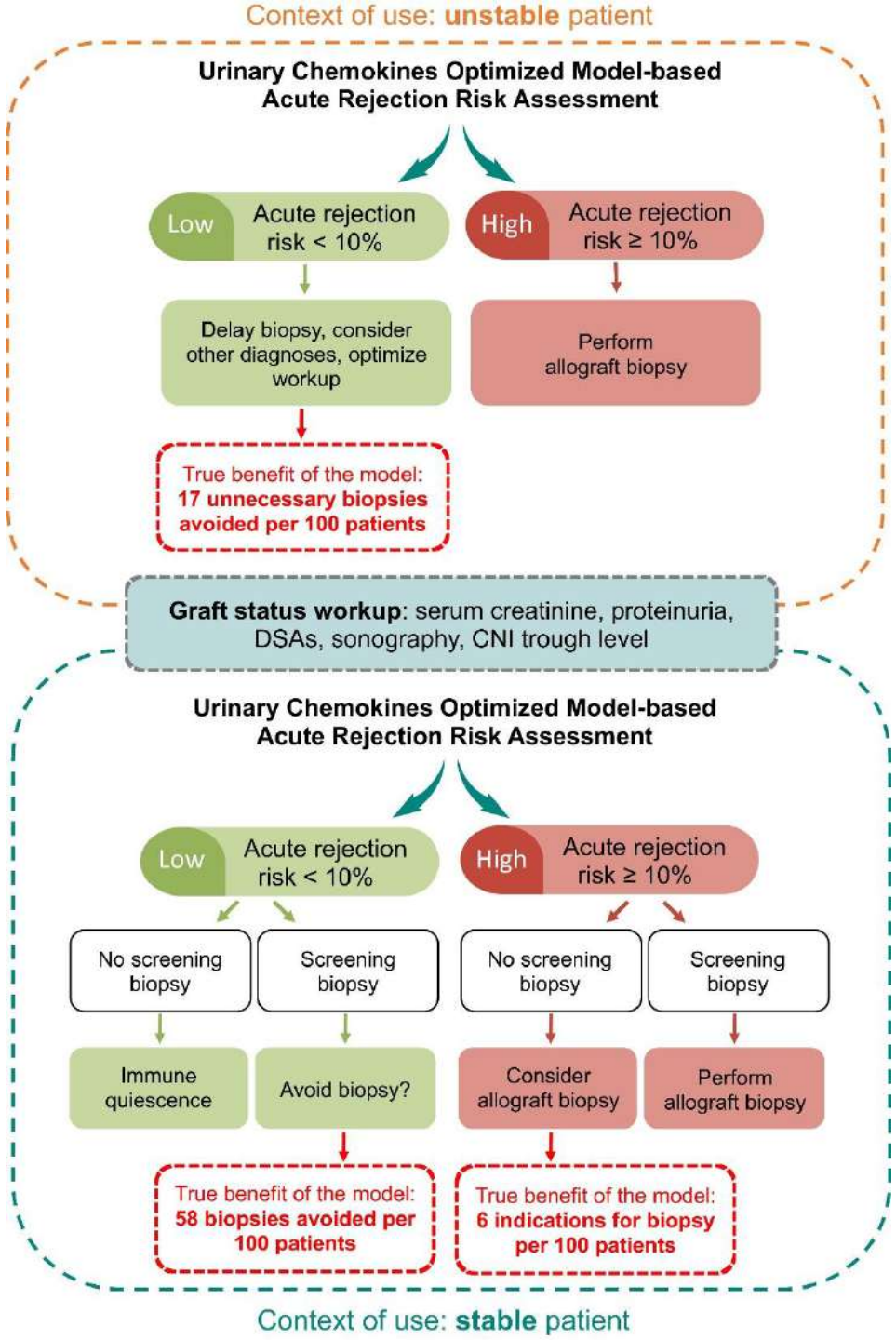
CXCL 9 et 10





Claire Tinel et al., AJT 2020, DOI: 10.1111/ajt.15959

CXCL 9 et 10



Patient instable (biopsie pour cause)

Patient stable (suivi routinier)

Claire Tinel et al., AJT 2020, DOI: 10.1111/ajt.15959

The Ap-TX trial

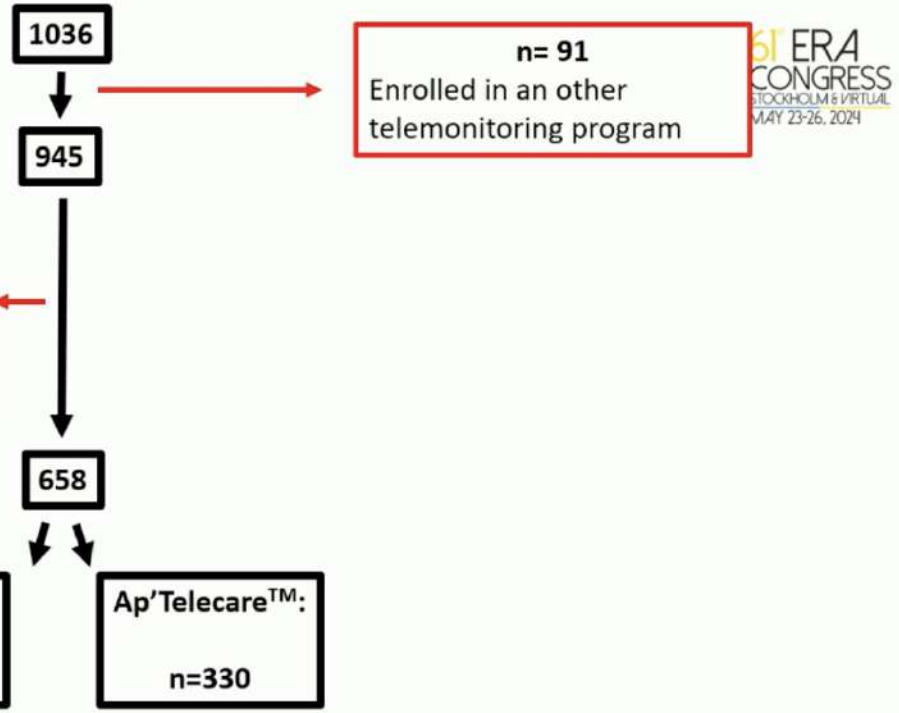
61st ERA CONGRESS STOCKHOLM & VIRTUAL MAY 23-26, 2024

08:30 - 09:45

FC 12 - Outcome of kidney transplantation: associations with adherence and age

Saturday, 25 May 2024

A6





Christophe Mariat

A randomized controlled study of telemonitoring in kidney transplantation: interim results of the Ap'TX trial

The Ap-TX trial

Mean daily medical time

Conventional = 15 minutes
Ap'Telecare™ = 4 minutes

- 73%
p<0.05

HOSPITALISATIONS

Conventional = 133
Ap'Telecare™ = 98

- 26%
p<0.01

Net result on « consultations »

Conventional = 313 cs /year
Ap'Telecare™= 214 cs /year

- 32%
p<0.05

61 ERA CONGRESS
STOCKHOLM & VIRTUAL
MAY 23-26, 2024

The TrackYourMed experience

Received: 16 September 2020 | Revised: 6 February 2021 | Accepted: 25 February 2021

DOI: 10.1111/ctr.14278

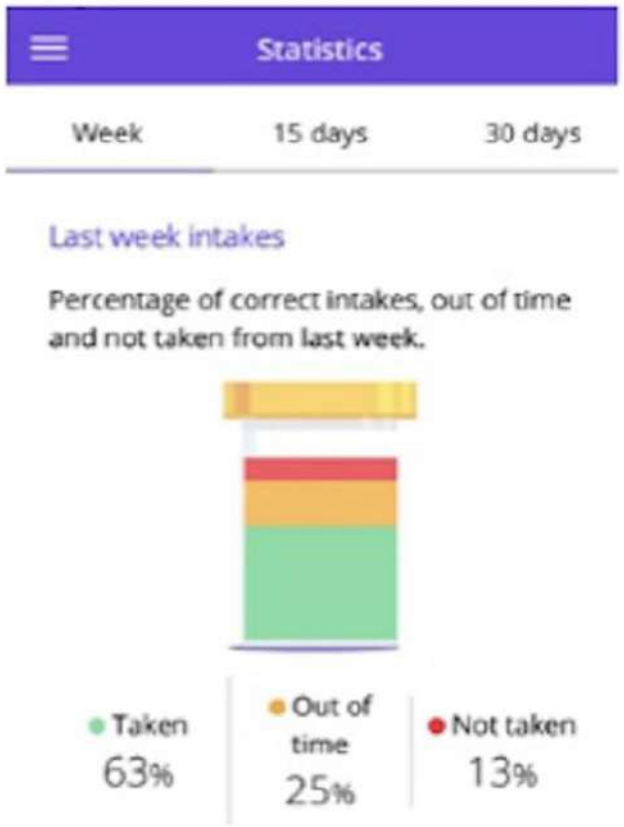
Clinical TRANSPLANTATION
The Journal of Clinical and Translational Research
WILEY

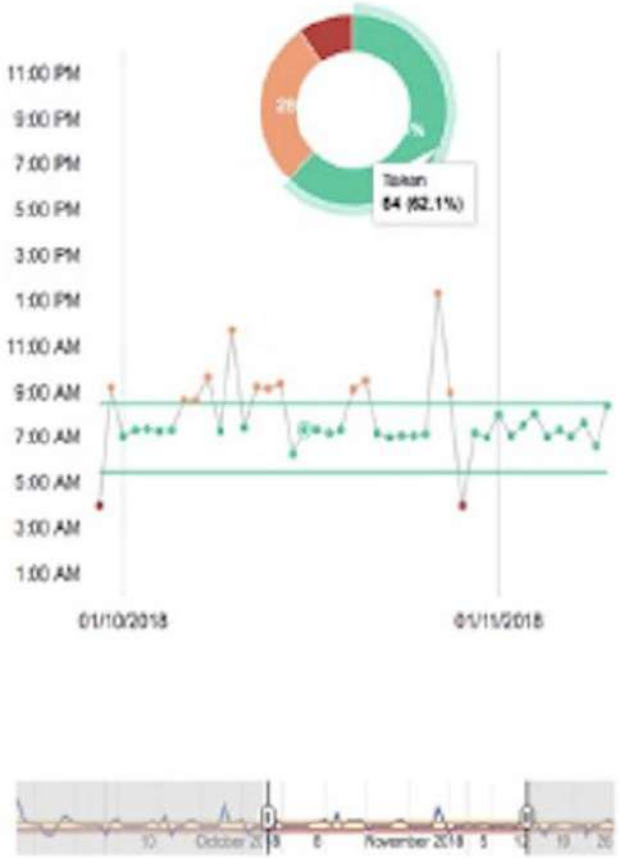
ORIGINAL ARTICLE

Adoption of a novel smart mobile-health application technology to track chronic immunosuppression adherence in solid organ transplantation: Results of a prospective, observational, multicentre, pilot study

Edoardo Melilli[1] | Giuseppe Cestone[1] | Ignacio Revuelta[2] | Maria Meneghini[1] | Laura Lladó[3] | Nuria Montero[1] | Anna Manonelles[1] | Maribel Diaz[1] | Ana Coloma[1] | Vicenç Torregrosa[2] | Carme Baliellas[3] | Josep M. Cruzado[1] | Fritz Diekmann[2] | Josep Grinyó[1] | Oriol Bestard[1]

TrackYourMed

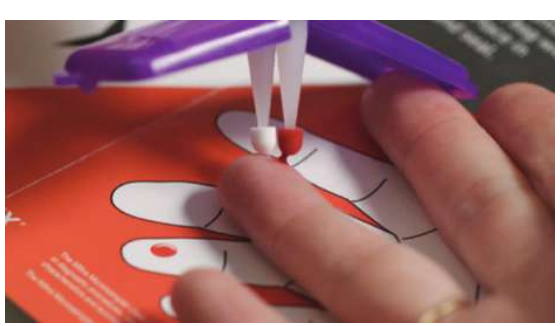


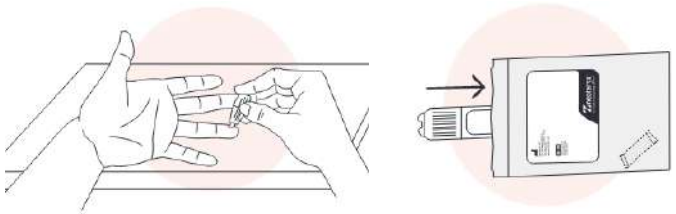


Vue patient

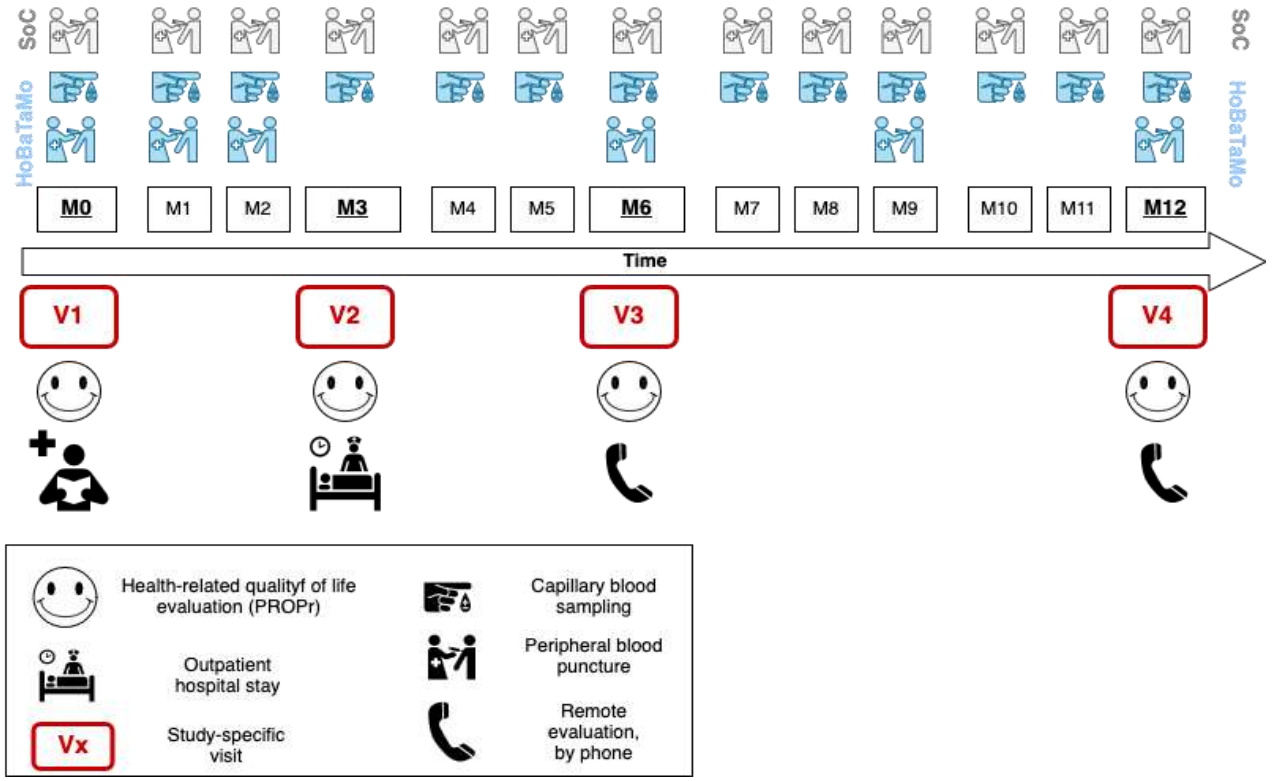
Vue soignant

Home Based Tacrolimus Monitoring (HoBaTaMo)









En synthèse

- Association Tacrolimus + MMF ± stéroïdes toujours bien au menu
- Association Belatacept + MMF de plus en plus fréquente
- Monitoring optimisé par :
  - AUC tacrolimus ± à domicile
  - CXCL9 et ADN libre circulant du donneur pour « éviter une biopsie »
  - Charge virale TTV pour ajuster le niveau d’immunosuppression

Merci de votre attention !

Equipe de néphrologie – CHUGA
Dr Noble
Dr Malvezzi
Pr Rostaing

Equipe de virologie – CHUGA
Dr Truffot
Pr Germi

Equipe de pharmacologie – CHUGA
Pr Stanke
Dr Gautier Veyret
Dr Xavier Fonrose

Equipe Immunologie translationnelle et Immunothérapies des maladies inflammatoires chroniques
Maïssane Landry
Dr Lara Cabeza

Equipe de néphrologie – VHIR
Pr Oriol Bestard
Dr Delphine Kervela
Dr Laura Donadeu

Equipe HLA – EFS AURA
Dr Béatrice Bardy
Dr Céline Dard