



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2013

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**INTERET DE LA BIOPSIE SYSTEMATIQUE DU GREFFON A 3 MOIS
EN TRANSPLANTATION RENALE.**

Présentée et soutenue publiquement le 26 avril 2013

Par Julie Bloch

Jury

Président : Monsieur le Professeur Christian Noël

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Alexandre Hertig
Monsieur le Docteur David Buob**

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Marc Hazzan

ABREVIATIONS	2
RESUME	3
INTRODUCTION	4
PATIENTS ET METHODE	8
1. Sélection des patients	8
1.1 Critères d'inclusion.	8
1.2 Critères d'exclusion	8
1.3 Population étudiée	8
1.4 Caractéristiques démographiques	9
2. Ethique.	11
3. Données cliniques.	11
4. Etudes anatomopathologiques des biopsies protocolaires à M3.	12
4.1 Evaluation des biopsies rénales selon la classification de Banff	12
4.2 Protocole d'immunosuppression et prophylaxie anti-infectieuses.	12
4.3 Décision thérapeutique après obtention des résultats histologiques.	14
5. Analyses statistiques.	15
1. Données cliniques après greffe.	17
2. Biopsie systématique à M3.	18
2.1 Complications de la biopsie rénale.	18
2.2 Qualité de la biopsie rénale	18
2.3 Résultats histologiques selon la classification de Banff.	19
3. Corrélation anatomo-clinique.....	22
3.1 Facteurs associés aux données histologiques du Banff à M3.	22
3.2 Facteurs associés à des modifications <i>borderline</i> ou à un rejet infra-clinique à M3	25
4. Analyse comparative des patients en fonction de la gestion du Tacrolimus décidée à M3.	29
4.1 Évolution des patients à 36 mois de la greffe selon la gestion du Tacrolimus.	31
4.2 Biopsies d'indication après M3.	33
DISCUSSION	35
ANNEXES	43
BIBLIOGRAPHIE	50

ABREVIATIONS

ACN : anticalcineurine

AUC : aire sous la courbe

CMV : cytomégalovirus

C_o : dosage sanguin résiduel du Tacrolimus avant prise

CYP3A5 : cytochrome P3A5

DFGe : Débit de Filtration Glomérulaire estimé

DSA : donor specific antibody

FI/AT : Fibrose Interstitielle et Atrophie Tubulaire

HLA : Human Leukocyte Antigen

HSF : hyalinose segmentaire et focale

IMC : Indice de Masse Corporelle

ISF : Temps d'Ischémie Froide

MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease

MMF : Mycophénolate Mofétil

NODAT : New Onset Diabetes After Transplantation

RFG : Retard de Fonctionnement du Greffon

SCAR : Sub-Clinical Acute Rejection

RESUME

Contexte

En transplantation rénale, l'intérêt de la réalisation de biopsies systématiques de surveillance demeure controversé. Le but de notre étude était d'évaluer l'impact de la biopsie de contrôle à 3 mois sur la prise en charge de l'immunosuppression du patient et l'évolution de la greffe.

Méthode

Nous avons étudié rétrospectivement une cohorte de 180 patients transplantés rénaux consécutifs ayant fait l'objet d'une biopsie systématique à 3 mois de greffe. Tous les patients inclus ont eu un suivi d'au moins 3 ans.

Résultats

La biopsie de greffon est un geste sûr puisque nous observons moins de 2% de complications, toutes mineures. Seules 35% des biopsies sont considérées comme strictement normales. Environ 14% des biopsies présentent des lésions inflammatoires correspondant à des modifications *borderline* ou un rejet aigu infra-clinique, qui multiplie par 5,8 le risque de perte de greffon à 3 ans. Les principaux facteurs de risque en sont l'âge élevé du donneur, le retard de fonctionnement du greffon et l'existence d'un rejet aigu au cours du premier trimestre de greffe. En revanche, le sevrage précoce de la corticothérapie ne favorise pas ces lésions.

La présence d'une fibrose interstitielle et d'une atrophie tubulaire (FI/AT) est également significativement associée à l'âge du donneur et à l'existence d'un retard de fonction précoce du greffon.

En fonction des données cliniques et histologiques, une épargne en anticalcineurines a été décidée chez 98 patients tandis que 70 ont conservé des posologies standards. Aucun rejet aigu n'a été observé chez les patients ou la dose d'anticalcineurine a été réduite et les biopsies d'indication effectuées après 3 mois dans ce groupe ne montrent pas de rejet chronique. A 3 ans, la survie du greffon et l'évolution de la fonction rénale ne sont pas significativement différentes dans ces 2 sous groupes de patients.

Conclusion

La réalisation d'une biopsie de greffon systématique à 3 mois est un outil précieux pour le clinicien permettant de rationaliser la prise en charge du traitement immunosuppresseur.

INTRODUCTION

La transplantation rénale est le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale, offrant à la fois une meilleure espérance de vie et une qualité de vie supérieure à la dialyse. Au fil des années la survie du greffon s'est considérablement améliorée mais le gain obtenu tient essentiellement aux résultats à court terme. En effet, au-delà de la première année, le taux annuel de perte de greffon a peu évolué au cours des dernières décennies [1]. L'échec de greffe à moyen et long terme est lié à de multiples complications, immunologiques, infectieuses ou toxiques. Ces agressions, directes ou indirectes, du greffon rénal sont fréquemment silencieuses, sans traduction clinico-biologique initiale. Elles sont responsables d'une dégradation progressive de la fonction rénale dont la réversibilité ou la stabilisation dépendent de la précocité du diagnostic.

La biopsie du greffon rénal, depuis les années 1990, est devenue le « gold standard » permettant au clinicien d'optimiser sa prise en charge thérapeutique. Cependant, si l'intérêt des biopsies d'indication (motivées par un événement clinique ou une anomalie biologique) est admis par l'ensemble de la communauté scientifique, la réalisation de biopsies « protocolaires », systématiques à un moment prédéterminé de la greffe rénale, reste plus débattue [2]. La réticence de certaines équipes est souvent due à l'objectif initial de recherche de ces biopsies systématiques. Le terme même de « protocolaire » reste ambigu, évoquant en premier lieu l'intérêt scientifique plutôt que le bénéfice individuel pour le patient dans le cadre d'une prise en charge de soin courant. En outre, l'aspect organisationnel de ces biopsies peut également constituer un frein à leur mise en place dans la mesure où elles entraînent une charge supplémentaire de travail importante. Enfin, le risque

de complication post-biopsique n'est pas nul dans ce contexte de rein unique, particulièrement précieux, qu'est la transplantation rénale.

Néanmoins, plusieurs études prospectives, randomisées et contrôlées confirment le bénéfice de la réalisation de biopsies systématiques à différents temps après la greffe et leur impact positif sur la survie du greffon à distance. En effet, les biopsies réalisées entre 1 et 12 mois après la greffe permettent la détection de lésions aiguës, à une phase précoce de l'agression, et donc leur prise en charge rapide avant l'installation de lésions chroniques [2-4]. Cette réalité est particulièrement vraie en ce qui concerne la néphrotoxicité des anticalcineurines (ACN) dont les lésions chroniques s'installent progressivement mais inéluctablement au cours des années [5].

Les ACN représentent la pierre angulaire des schémas thérapeutiques immunosuppresseurs modernes, dans la mesure où 94 % des patients transplantés rénaux reçoivent du Tacrolimus ou de la Ciclosporine [6]. Il s'agit cependant de molécules dont l'utilisation est délicate en raison de leur marge thérapeutique étroite. La sous-exposition peut être à l'origine d'un rejet aigu ou de l'installation d'un rejet chronique. A l'inverse, la sur-exposition entraîne une dégradation de la fonction rénale en raison de la néphrotoxicité intrinsèque de ces molécules, s'exprimant sur un mode aigu ou chronique (**Figure 1**).

La toxicité rénale aiguë, réversible après diminution de l'exposition aux ACN, est principalement liée des modifications de l'hémodynamique intra-rénale [6]. La Ciclosporine ou le Tacrolimus entraînent une vasoconstriction des artérioles afférentes glomérulaires, secondaire à l'augmentation de la synthèse d'agents vasoconstricteurs (endothéline, thromboxane A₂) et à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone. La toxicité aiguë des ACN se manifeste également

au niveau des cellules épithéliales du tube contourné proximal et s'exprime, au plan histologique, sous la forme d'une vacuolisation isométrique du cytoplasme tubulaire. Celle-ci est la conséquence d'un élargissement du réticulum endoplasmique et des lysosomes secondaire à l'état d'hypoxie induit par la réduction du calibre des artérioles afférentes [6-7].

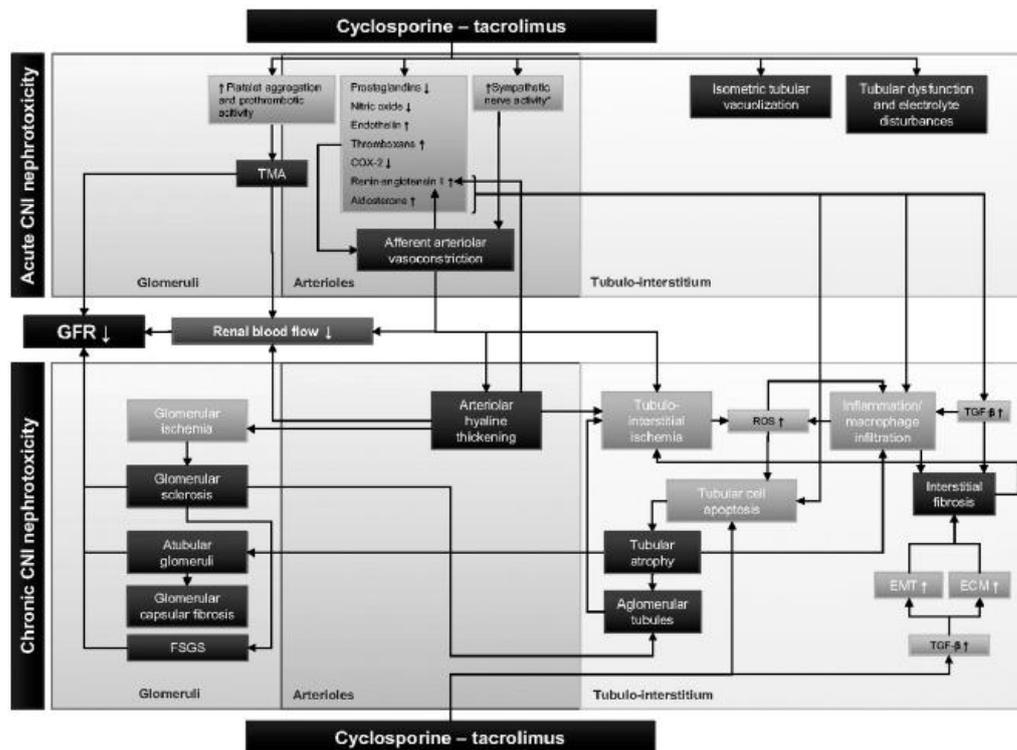


Figure 1 : Représentation des atteintes rénales vasculaire, tubulo-interstitielle et glomérulaire dans la néphrotoxicité aiguë et chronique du Tacrolimus et mécanismes physiopathologiques (Naesens *et al.*, 2009)

L'exposition prolongée aux ACN est également responsable d'une toxicité dite « chronique ». Au cours du temps se développent des lésions artériolaires irréversibles (« hyalinose artériolaire ») causées par le remplacement des myocytes nécrosés par des dépôts hyalins circulaires dans la média des artères afférentes. L'apparition de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire (F/IAT), critère de mauvais pronostic vis-à-vis de la survie du greffon à long terme, serait secondaire à l'ischémie

induite par les modifications structurales vasculaires [6]. Certaines études montrent que la Ciclosporine serait susceptible d'induire des lésions de Transition épithélio-mésenchymateuse, témoins de souffrance tubulaire, et serait prédictives de la progression de la fibrose interstitielle [8].

Compte tenu de cette néphrotoxicité avérée, les protocoles d'immunosuppression actuels tentent de minimiser l'exposition aux ACN en transplantation rénale. Dans le cadre de ces stratégies d'épargne en ACN, la biopsie systématique présente un double intérêt. D'une part elle permet de détecter précocement les lésions de néphrotoxicité aiguë, offrant ainsi la possibilité d'une intervention thérapeutique à un stade initial où la réversibilité est encore concevable après réduction de la posologie des ACN. D'autre part, elle peut parfois dépister des lésions de rejets infra-cliniques où une diminution des ACN pourrait, à l'inverse, avoir des conséquences délétères et dont on peut espérer limiter l'évolution grâce à une prise en charge adaptée et rapide. Dans notre centre, chaque patient bénéficie de la réalisation d'une biopsie systématique du greffon à 3 mois post-transplantation. Notre stratégie actuelle est celle d'une épargne significative en ACN lorsque celle-ci paraît possible ; c'est à dire en l'absence de rejet aigu au cours des 3 premiers mois de greffe et de risque immunologique initial. Par ailleurs, la tolérance aux autres immunosuppresseurs constitue également un élément déterminant dans la décision de minimisation des ACN.

Le but de cette étude est d'évaluer l'intérêt des biopsies systématiques à 3 mois sur la prise en charge des patients transplantés, dans le cadre d'une stratégie de minimisation des ACN.

PATIENTS ET METHODE

1. Sélection des patients.

1.1 Critères d'inclusion.

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, menée de janvier 2008 à décembre 2009, à partir de patients transplantés rénaux *de novo* ayant bénéficié d'une greffe à partir de donneur décédé ou de donneur vivant, réalisée dans le service de Néphrologie (CHRU de Lille, Pr Noël).

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- biopsie de greffon protocolaire systématique à 3 mois de greffe (M3)
- traitement immunosuppresseur initial par Tacrolimus

Les patients ayant bénéficié d'une double greffe (foie et rein, rein et ilots pancréatiques) ont également été inclus dans cette cohorte.

1.2 Critères d'exclusion

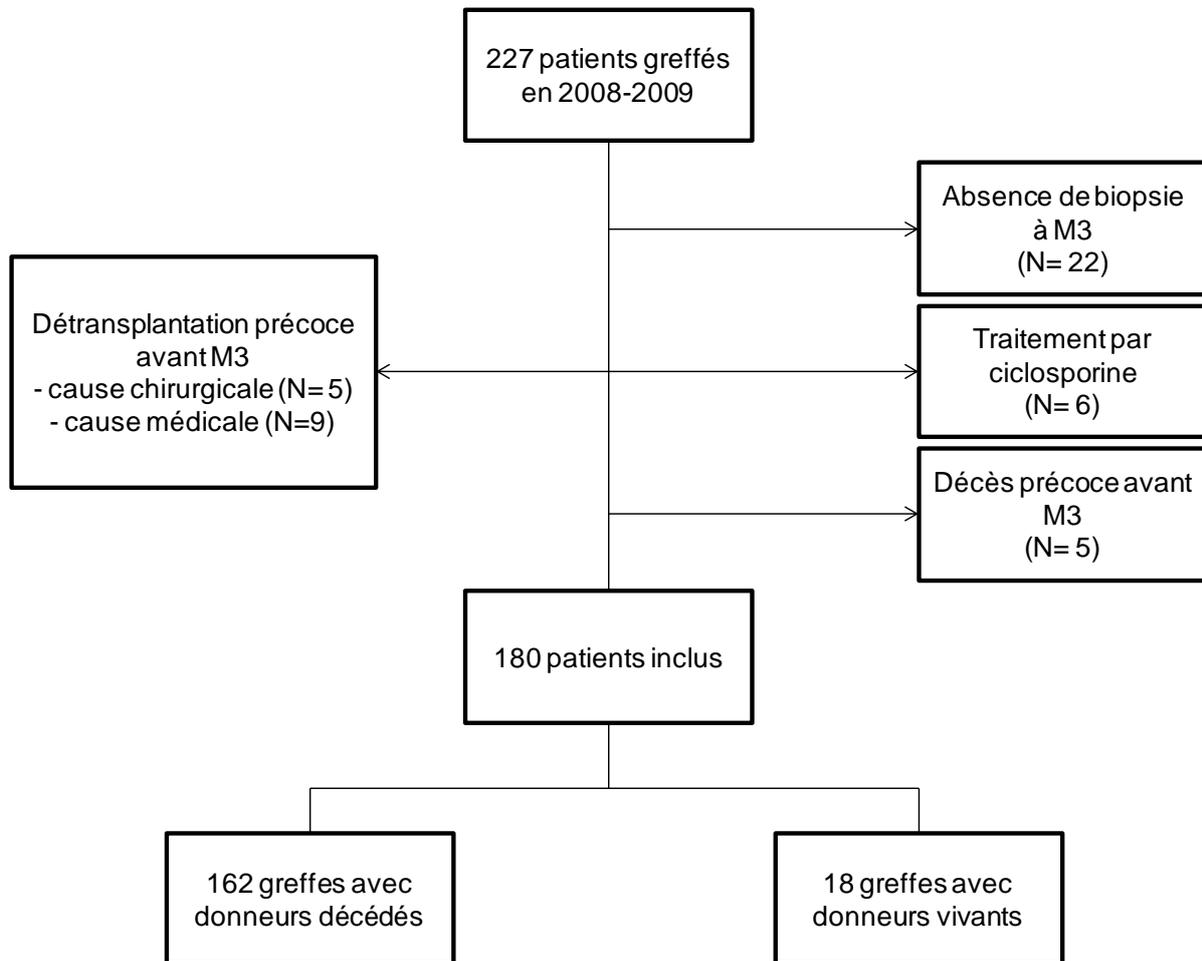
Les critères d'exclusion étaient les suivant :

- Absence de biopsie rénale à M3
- Traitement initial par Ciclosporine
- Perte du greffon avant M3
- Décès avant M3

1.3 Population étudiée

Deux cent vingt-sept patients greffés rénaux consécutifs étaient éligibles à l'inclusion dans la période de l'étude. Quarante-sept patients ont été exclus en raison de la présence d'un ou plusieurs critères d'exclusion représentés dans la **Figure 2**.

Figure 2: Population étudiée.



Au total, 180 patients greffés rénaux ont finalement été inclus (donneurs décédés : 162 patients ; donneurs vivants : 18 patients)

1.4 Caractéristiques démographiques

Les principales caractéristiques démographiques sont présentées dans le **Tableau 1**. L'âge moyen des patients est de 49 ans. La cohorte est composée de 59,4 % d'hommes. Pour 158 patients (87,8%), il s'agit d'une première transplantation rénale. Seuls 16% des patients sont immunisés (n=28). Près de la moitié des donneurs est décédée d'un accident vasculaire cérébral.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques pré-transplantation

Receveurs	
Age en années	49±12
Sexe , n (% homme)	107 (59,4)
IMC en kg/m ²	24,7±4,3
Causes d'insuffisance rénale : n (%)	
- indéterminée	25 (13,9)
- glomérulopathie	46 (25,6)
- Néphrite Interstitielle	20 (11,1)
- Polykystose hépato-rénale	42 (23,3)
- Diabète	9 (5,0)
- Autres néphropathies	38 (21,1)
Epuration extra-rénale par hémodialyse , n (%)	141(84,9)
Temps en dialyse en mois pour une 1ere greffe	33,1±27,8
Nombres de mismatch HLA en classes I et II	3,9 ±1,2
Immunisation avant greffe : n (%patient)	28 (16)
Temps d'ischémie froide (hors donneur vivant) en heures	19,8±6,7
Donneurs	
Age en années	47 ±14,2
Décès par accident vasculaire cérébral : n (%)	77 (47,2)

Les données sont représentées sous la forme du nombre (pourcentage) ou par la moyenne et l'écart-type

2. Ethique.

La réalisation de la biopsie de greffon entre dans le cadre de la pratique de soins courants du service de Néphrologie. Elle est réalisée en ambulatoire, sous contrôle échographique, dans le cadre d'une hospitalisation de jour dans la majorité des cas. Pour certains patients où le risque hémorragique est plus important en raison d'un traitement anti-agrégant ou anti-coagulant, le geste est effectué au cours d'une courte hospitalisation conventionnelle de 2 jours. L'aiguille utilisée est une aiguille automatique de 16 gauges (Bard Monopty®, Bard Peripheral Vascular, USA). Les patients donnent leur consentement éclairé lors de cette biopsie. Les receveurs bénéficient d'une information écrite quant à l'utilisation des données de suivi clinique à des fins de recherche. De même, ils sont informés, lors de la biopsie de greffon, de la possible utilisation secondaire du matériel histologique à des fins de recherche, et expriment leur non opposition à cette pratique.

3. Données cliniques.

Il s'agit d'un recueil rétrospectif de données cliniques et du suivi thérapeutique et pharmacologique à partir du dossier hospitalier du patient, disponible au sein du service de Néphrologie.

Le recueil des données a comporté :

- données pré-greffe du donneur et du receveur,
- données post-greffe immédiates, en particulier la survenue d'un retard de fonctionnement du greffon (RFG) défini comme la nécessité d'au moins une séance de dialyse dans la première semaine post-greffe,

- survenue de complications immunologiques (rejet aigu cellulaire ou humoral histologiquement prouvé) ou infectieuses (maladie à CMV)
- données thérapeutiques : schéma thérapeutique utilisé, posologies quotidiennes rapportée au poids et suivi du dosage sanguin résiduel du Tacrolimus avant prise (C₀).

Un suivi longitudinal à M1, M3, M6, M12, M24 et M36 après greffe a été réalisé pour les paramètres suivants: fonction rénale évaluée par le débit de filtration glomérulaire (DFG), estimé d'après la formule aMDRD (*abbreviated Modification of Diet in Renal Diseases*) [9], protéinurie des 24 heures (détectée en immunoturbidimétrie), C₀ de Tacrolimus et stratégie immunosuppressive en cours.

4. Etudes anatomopathologiques des biopsies protocolaires à M3.

4.1 Evaluation des biopsies rénales selon la classification de Banff

Les biopsies rénales ont été analysées par un néphropathologiste (Dr Buob, Service d'Anatomopathologie, CHRU Lille). Les lésions ont été évaluées et gradées selon la classification de Banff, notamment les lésions inflammatoires de rejet aigu cellulaire ou humoral (glomérulite [g], infiltrat interstitiel [i], tubulite [t], artérite intinale [v] et capillarite périlitubulaire [ptc]), ainsi que les lésions chroniques (glomérulopathie d'allogreffe [cg], endartérite fibreuse [cv], hyalinose artériolaire [ah], fibrose interstitielle [ci] et atrophie tubulaire [ct]) [10].

4.2 Protocole d'immunosuppression et prophylaxie anti-infectieuses.

4.2.1 Protocole d'immunosuppression

Tous les patients ont reçu une induction par basiliximab (20mg à J1 et J4) ou thymoglobuline (1,25 mg/kg/j pendant 4 jours). La thymoglobuline a été utilisée pour les receveurs de moins de 55 ans ainsi que pour les patients à risque immunologique (retransplantation, présence d'anticorps anti-HLA avant greffe). Le traitement d'induction était associé à une corticothérapie, au Mycophénolate Mofétil (MMF) et au Tacrolimus selon le schéma suivant :

- Prednisone : 500 mg à J1, 250 mg à J2 puis 20 mg/jour. Arrêt du traitement à J7 chez les patients à faible risque immunologique en l'absence de RFG. Chez les patient à faible risque immunologique ayant présenté un RFG la corticothérapie était maintenue jusque M3 puis un sevrage progressif était effectué entre M4 et M6. Pour les patients à risque immunologique ou ayant présenté un épisode de rejet aigu, la corticothérapie était poursuivie définitivement.

- MMF : 2 g/jour en 2 prises puis 1,5 g/jour en 2 prises, adapté en fonction de la tolérance clinique.

- Tacrolimus : débuté entre 0,15 et 0,2 mg/kg/jour dès J0 pour les patients sous basiliximab et à J3 pour les patients sous thymoglobuline. Posologie adaptée pour obtenir un C_0 cible entre 10 et 15 μ g/L pendant le premier mois de greffe puis 7 à 10 μ g/l.

4.2.2 Traitement des rejets

Les rejets aigus cellulaires ont été traités par bolus de méthylprednisolone à la dose de 1g/jour pendant 3 jours. En cas de corticorésistance un traitement par thymoglobuline pouvait être envisagé.

Les rejets humoraux ont été traités par bolus de méthylprednisolone à la dose de 500 mg/j pendant 3 jours associés aux Immunoglobulines intraveineuses et aux

échanges plasmatiques. Un traitement complémentaire par rituximab pouvait être réalisé en cas de non réponse.

4.2.3 Prophylaxie anti-infectieuse

Tous les patients ont reçu une prophylaxie vis-à-vis du pneumocystis par cotrimoxazole (800 mg, 2 fois par semaine).

Les patients séronégatifs pour le CMV ayant reçu le rein d'un donneur séropositif ont reçu une prophylaxie par valgancyclovir durant les 3 premiers mois de greffe, à posologie adaptée à la fonction rénale.

4.3 Décision thérapeutique après obtention des résultats histologiques.

À la réception des résultats de la biopsie du greffon, la décision thérapeutique est prise au cours d'une réunion multidisciplinaire, associant les néphrologues du service et un néphropathologiste. Différents paramètres sont pris en compte afin de proposer un schéma thérapeutique personnalisé au patient :

- Événements cliniques dans les 3 premiers mois de greffe (RFG, rejet aigu...)
- Degré d'immunisation HLA en classes I et II et apparition éventuelle d'anticorps spécifique du donneur (DSA)
- Schéma thérapeutique en cours et tolérance des traitements immunosuppresseurs
- Posologie et données pharmacocinétiques des immunosuppresseurs en cours : C₀ de Tacrolimus et AUC de MMF (si disponible).
- Données histologiques selon la classification de Banff

Les patients ont ensuite été classés en 2 groupes en fonction de la prise en charge thérapeutique proposée :

- groupe « épargne Tac » pour lequel, en fonction des critères précédemment cités, nous avons décidé d'une baisse progressive sur 3 mois des doses de Tacrolimus jusqu'à obtention de dosage résiduels sanguins entre 4 et 6 ng/mL.

- groupe « standard Tac » pour lequel la décision a été de maintenir une posologie quotidienne visant des dosages sanguins résiduels entre 6 et 8ng/mL.

5. Analyses statistiques.

Les variables qualitatives sont présentées en nombre et pourcentage. Les variables quantitatives sont décrites en moyenne et écart-type. La comparaison de proportions a été effectuée par le test du X² ou par le test exact de Fisher si les effectifs théoriques le nécessitaient.

En cas de distribution paramétrique, la comparaison des variables quantitatives a été effectuée par le test t de student ou par le test de Welsh selon l'homogénéité des variances vérifiée par le test F. Le test de Mann-Whitney a été utilisé en cas de distribution non paramétrique.

Les analyses en régression logistique ont été réalisées d'abord en univariée après stratification des variables quantitatives en 2 classes. La totalité des variables testées a ensuite été introduite de façon conditionnelle descendante pour l'analyse multivariée. Le modèle présentant l'AIC (Akaike Information Criterion) le plus faible a été conservé.

Les courbes actuarielles de survie ont été effectuées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test du logrank. Pour l'ensemble des tests, le seuil de significativité retenu est de 5 % ($p < 0,05$).

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel libre R (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. <http://www.R-project.org/>).

RESULTATS

1. Données cliniques après greffe.

Le protocole d'immunosuppression initial est résumé dans le **Tableau 2**. Deux tiers des patients ont reçu une induction par thymoglobuline.

Les principales complications précoces sont indiquées dans le **Tableau 3**. Dans notre étude, le retard de fonctionnement du greffon (RFG), défini par la nécessité d'au moins une séance d'hémodialyse au cours de la première semaine post greffe concerne 29,4% des patients ayant requis en moyenne 2,2 séances. L'incidence du rejet aigu au cours des 3 premiers mois est de 5 %.

Tableau 2 : Traitement immunosuppresseur à J0

Type d'induction, n (%)	
- thymoglobuline	119 (66,1)
- basiliximab	61(33,9)
Dose de Tacrolimus en mg/kg/jour	0,12±0,02
Dose de MMF en g/jour	1,96±0,18

ATG : thymoglobuline; MMF: Mycophénolate Mofétil.

Tableau 3 : Principaux événements dans les 3 premiers mois de greffe.

Retard de fonctionnement du greffon (RFG), n (%)	53 (29,4)
Nombre de séances d'hémodialyse	2,2±1,4
Nombre de rejet aigu avant M3, n (%)	
- Cellulaire	7 (3,9)
- Humoral	2 (1,1)
Diabète <i>de novo</i> (NODAT) n (%)	10 (5,5)

RFG : retard de fonctionnement du greffon ; NODAT : New Onset Diabetes After Transplantation.

2. Biopsie systématique à M3.

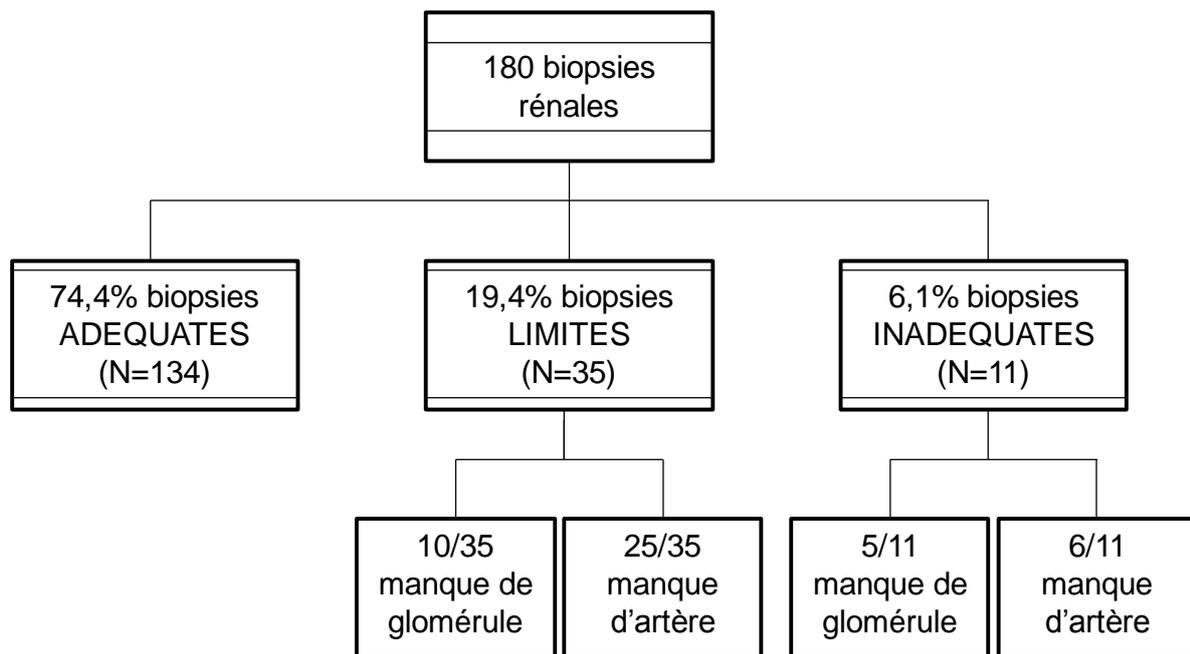
2.1 Complications de la biopsie rénale.

Chacun des 180 patients a bénéficié de la réalisation d'une biopsie systématique à 3 mois de greffe. Trente patients (16,7%) ont nécessité une prise en charge courte en hospitalisation pour encadrer le geste. Dans 95% des cas, cette hospitalisation était motivée par la prise d'un traitement anticoagulant et la nécessité d'une surveillance rapprochée. Aucune complication grave, comme la nécessité d'un geste de radiologie interventionnelle, d'une intervention chirurgicale d'hémostase ou la perte d'un greffon n'est survenue. Trois patients (1,7%) ont présenté un hématome pariétal rénal et quatre (2,2%) une hématurie macroscopique transitoire. Aucune de ces complications mineures n'a nécessité de transfusion globulaire

2.2 Qualité de la biopsie rénale

Le nombre de glomérules et d'artères analysables déterminent la qualité du prélèvement rénal selon les critères définis dans la classification de Banff. Trois quarts des prélèvements étaient adéquats, 19 % étaient considérés comme limites et 6 % étaient insuffisants pour une analyse fiable. Deux tiers (31/46) des prélèvements limites ou inadéquats l'étaient en raison d'un nombre insuffisant de sections artérielles. La **Figure 3** détaille ces résultats.

Figure 3 : Qualité des prélèvements histologiques.



Adéquate : contient au moins 10 glomérules et 2 artères

Limite : contient de 7 à 10 glomérules et/ou 1 artère

Inadéquate : contient moins de 7 glomérules et/ou pas d'artère.

2.3 Résultats histologiques selon la classification de Banff.

Le **Tableau 4** détaille les résultats histologiques à 3 mois. Pour chaque *item* de la classification de Banff la moyenne et la distribution du score sont représentés. Les lésions les plus fréquemment retrouvées sont l'artériolosclérose (cv) la hyalinose artériolaire (ah) et les lésions de FI/AT (ci, ct).

Tableau 4 : Données histologiques des biopsies systématiques à 3 mois selon la classification de Banff.

Lésions aigues inflammatoires	Moyenne ±ET	Score 0 (%)	Score 1 (%)	Score 2 (%)	Score 3 (%)
Glomérulite (g)	0,11±0,35	89,9	8,9	1,1	0
Infiltrat inflammatoire (i)	0,12±0,47	91,6	6,2	0,6	1,7
Tubulite (t)	0,55±0,68	54,2	39,1	4,5	2,2
Artérite intimale (v)	0,03±0,17	97,2	2,8	0	0
Capillarite péri-tubulaire (ptc)	0,04±0,20	95,8	4,2	0	0
Epaississement mésangial (mm)	0,26±0,60	81,9	10,8	6,6	0,6
Lésions chroniques					
Glomérulopathie d'allogreffe (cg)	0,02±0,22	99,4	0	0	0,6
Fibrose interstitielle (ci)	0,69±0,65	41,6	48,9	9,0	0,6
Atrophie tubulaire (ct)	0,78±0,60	31,6	58,8	9,6	0
Fibrose intimale (cv)	1,12±0,94	30,1	36,4	24,9	8,7
Hyalinose artériolaire (ah)	0,56±0,81	61,0	25,4	10,2	3,4
Dépôts de C4d (C4d)	0,02±0,17	98,9	0,6	0,6	0

Pour chaque *item* la moyenne et la distribution du score sont représentés.

Les diagnostics anatomopathologiques, établis à la lecture des différents *items* de la classification de Banff, sont présentés dans le **Tableau 5**. Seules 35 % des biopsies sont considérées comme strictement normales. Vingt et un pourcent des biopsies présentent des lésions infra-cliniques qui nécessitent une prise en charge thérapeutique adaptée, en particulier une modulation des doses d'immunosuppresseurs :

- 5,6% des biopsies présentent des lésions « *borderline* »

- 3,9% des lésions de rejet aigu cellulaire
- 4,4% des lésions de rejet chronique cellulaire
- 0,6% des lésions de néphropathie à BK virus
- 7,2% des lésions de microangiopathie thrombotique (attribuée à une toxicité des ACN).

Tableau 5 : Diagnostics anatomopathologiques à 3 mois établis en fonction des *items* du score de Banff.

Diagnostics anatomopathologiques (*)	
Biopsies normales	35%

Artérioloclérose	59,4%
Vacuolisation tubulaire (²)	32,2%
Toxicité des ACN	9,4%
Microangiopathie thrombotique	7,2%
Lésions "borderline"	5,6%
Rejet chronique cellulaire	4,4%
Rejet aigu cellulaire	3,9%
Hyalinose segmentaire et focale	2,2%
Pyélonéphrite aiguë	1,7%
Récidive de la néphropathie initiale	1,7%
Nécrose tubulaire aiguë	0,6%
Néphroangiosclérose	0,6%
Néphropathie à BK virus	0,6%
Glomérulonéphrite <i>de novo</i>	0,6%
Rejet aigu humoral	0%
Rejet chronique humoral	0%
Nécrose corticale	0%

Les résultats sont présentés sous la forme de pourcentage de la totalité des biopsies à 3 mois.

(*) La totalité des pourcentages est >100% car une même biopsie peut comporter plusieurs diagnostics.

(²) Vacuolisation tubulaire sans autre signe de toxicité.

3. Corrélation anatomo-clinique.

3.1 Facteurs associés aux données histologiques du Banff à M3.

Afin d'identifier les facteurs potentiellement associés aux lésions élémentaires mises en évidence sur la biopsie systématique à 3 mois nous avons utilisé la méthode de régression logistique. Les variables quantitatives ont été stratifiées en fonction de leur distribution : âge du donneur ou du receveur supérieur ou inférieur à 50 ans, ischémie froide supérieure ou inférieure à 18h et taux résiduel de Tacrolimus à M1 inférieur ou supérieur à 9µg/L.

Nous avons tout d'abord additionné les scores de tubulite (t) et d'infiltrat interstitiel (i) afin d'établir un score d'inflammation tubulo-interstitielle (i+t) gradé de 0 à 6. Les patients ont été séparés en 2 groupes selon que ce score était égal à 0 ou 1, ou strictement supérieur à 1. L'âge du donneur supérieur à 50 ans et une durée d'ischémie froide supérieure à 18 heures ont également tendance à augmenter le risque relatif de présenter une inflammation tubulo-interstitielle à M3 (p=0,086 et p=0,085, respectivement). En analyse multivariée l'existence de lésions inflammatoires tubulo-interstitielle est significativement plus fréquente quand le greffon est issu d'un donneur de plus de 50 ans et quand l'ischémie froide a été supérieure à 18 heures. Les patients toujours sous stéroïdes à M3 ont tendance à un risque relatif plus élevé (p=0,057). On observe également un risque relatif plus important (p=0,052) chez les patients dont le taux résiduel de Tacrolimus était supérieur à 9 µg/l à M1 (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Facteurs associés à une inflammation tubulo-interstitielle (i+t > 1) à M3.

	univariée		multivariée	
	Risque relatif	p	Risque relatif	p
Age donneur (>50 ans)	4,1 [0,8-20,3]	0,086	8,9 [1,2-66,9]	0,03
Age receveur (>50 ans)	3,5 [0,7-17,6]	0,12		
ISF (>18 heures)	3,5 [0,84-14,5]	0,085	6,7 [1,2-38,9]	0,03
C0 Tacrolimus M1 (>9µg/L)	0,61 [0,15-2,37]	0,48	0,15 [0,02-1,02]	0,052
Maintien des stéroïdes à M3	2,75 [0,63-18,9]	0,216	6,3 [0,94 – 42,2]	0,057
Existence d'un RFG	0,0 [0,0 – inf]	0,99		
Rejet aigu avant M3	3,45 [0,35-33,1]	0,28		
Immunisation HLA M3	0,43 [0,05-3,6]	0,4		

ISF : Durée d'ischémie froide ; RFG : retard de fonctionnement du greffon.

Une méthodologie similaire a été utilisée pour évaluer les facteurs associés à l'existence de lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire (FI/AT). La somme du score ci + ct a été stratifiée selon qu'elle était inférieure ou égale à 1 ou strictement supérieure à 1, définissant ainsi les lésions de FI/AT.

En analyse univariée, l'âge du donneur ou du receveur supérieur à 50 ans, une durée d'ischémie froide au delà de 18 heures, la survenue d'un RFG, le maintien sous stéroïdes et l'induction par basiliximab accroissent significativement le risque relatif de présenter des lésions de FI/AT à 3 mois. À l'inverse, ce risque est diminué chez les patients dont le taux résiduel de Tacrolimus est supérieur à 9 µg/l à M1. En analyse multivariée l'âge du donneur supérieur à 50 ans et la survenue d'un RFG demeurent significatifs, de même que l'exposition au Tacrolimus à M1. On retrouve

par ailleurs une tendance à l'augmentation du risque pour les patients encore sous stéroïdes à M3 (**Tableau 7**).

Tableau 7 : Facteurs associés aux lésions de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire (ci+ct).

	univariée		multivariée	
	Risque relatif	p	Risque relatif	p
Age donneur >50 ans	4,0 [2,0-7,9]	<0,0001	4,1 [1,9-8,7]	<0,001
Age receveur >50 ans	2,1 [1,0-4,0]	0,025		
ISF >18 heures	0,8 [0,4-1,7]	0,67		
Induction basiliximab	2,4 [1,2-5,1]	0,01		
Résiduel Tacrolimus M1	0,04 [0,2-0,7]	0,004	0,3 [0,1-0,6]	0,014
Maintien des stéroïdes à M3	2,16 [1,12-4,19]	0,021	2,03 [0,95 – 4,32]	0,066
Existence d'un RFG	3,4 [1,6-7,3]	0,001	2,4 [1,0-5,5]	0,03
Rejet aigu avant M3	1,7 [0,3-9,8]	0,53		
Immunisation HLA M3	1,9 [0,8-4,4]	0,1		

ISF : Durée d'ischémie froide ; RFG : retard de fonctionnement du greffon.

Toujours selon la même méthode, nous avons tenté d'identifier les facteurs associés aux lésions d'artériolosclérose (cv). Le score cv a été stratifié selon qu'il était égal à 0 ou supérieur ou égal à 1.

En analyse univariée, l'âge du donneur ou du receveur supérieur à 50 ans sont associés à une augmentation significative des lésions d'artériolosclérose sur la biopsie à M3 mais seul l'âge du donneur demeure significatif en analyse multivariée (**Tableau 8**).

Tableau 8 : Facteurs associés aux lésions d'artériolosclérose (cv).

	univariée		multivariée	
	Risque relatif	p	Risque relatif	p
Age donneur >50 ans	3,8 [1,8-8,1]	<0,001	4,0 [1,8-8,7]	<0,001
Age receveur >50 ans	2,7 [1,3-5,5]	0,005		
ISF >18 heures	0,8 [0,4-1,7]	0,6		
Induction basiliximab	1,6 [0,7-3,6]	0,2		
Résiduel Tacrolimus M1	0,5 [0,3-1,1]	0,1	0,5 [0,2-1,0]	0,06
Maintien des stéroïdes à M3	1,85 [0,93-3,71]	0,078		
Existence d'un RFG	1,8 [0,8-3,9]	0,1		
Rejet aigu avant M3	2,4 [0,3-21,5]	0,4		
Immunisation HLA M3	2,0 [0,8-5,0]	0,1		

ISF : Durée d'ischémie froide ; RFG : retard de fonctionnement du greffon.

Une analyse similaire a été conduite pour le score ah mais aucun des paramètres étudiés n'était significatif tant en univariée qu'en multivariée (données non représentées).

3.2 Facteurs associés à des modifications *borderline* ou à un rejet infra-clinique à M3

Nous avons identifié un sous-groupe de 24 patients pour lesquels la biopsie systématique à M3 montrait l'existence de lésions inflammatoires évoquant une réponse allo-immune infra-clinique. Ces patients présentaient en effet des modifications *borderline* (10/24), un rejet aigu cellulaire infra-clinique (7/24) ou un rejet chronique à médiation cellulaire (8/24 dont un associant également des modifications *borderline*). La comparaison de ces 24 patients au reste de la population est présentée dans le

Tableau 9. Il s'agit de patients plus âgés, greffés avec un donneur également plus âgé. L'ischémie froide a été plus importante et l'induction a été plus fréquemment basée sur le basiliximab. Enfin on observe plus souvent une immunisation anti-HLA à M3 dans ce groupe.

Tableau 9 : Facteurs associés à des modifications *borderline* ou à un rejet infra-clinique à M3

	Présence de lésions inflammatoires associées à une réponse allo-immune N= 24 patients	Contrôles N= 156 patients	p
Traitement d'induction n (% induction par basiliximab)	13 (56,5)	47 (30,5)	0,018
Immunisation HLA à M3 n (% patients immunisés)	10 (43,5)	30 (19,5)	0,016
Génotype <i>CYP3A5</i> patient n (% génotype fonctionnel)	3 (14,3)	20 (13,9)	1
Rang de la greffe n (% 1ere greffe)	1 (4,2)	21 (13,5)	0,31
Sevrage précoce en stéroïdes n (% patients sevrés)	17 (70,8)	89 (57,1)	0,26
Rejet aigu précoce avant M3 n (% rejet)	3 (12,5)	5 (3,2)	0,07
Age receveur (années±écart-type)	56,2±11,9	47,6±12,5	0,003
Nombres de mismatch HLA	3,9±1,4	4,0±1,2	0,66
ISF (heures±écart type)	21,6±7,8	17,7±8,1	0,034
RFG n (%)	5 (20,8)	48 (30,8)	0,37
Age donneur (années±écart-type)	54,4±12,9	46,3±14,2	0,009
Dose Tacrolimus à M1 (mg/kg/jour)	0,09±0,04	0,1±0,04	0,89

HLA : Human Leukocyte Antigen ISF : temps d'ischémie froide; RFG : retard de fonctionnement du greffon.

Afin d'identifier des facteurs potentiellement à l'origine de ces modifications *borderline* ou de ces rejets infra-cliniques, nous avons de nouveau utilisé un modèle de régression logistique (**Tableau 10**).

En analyse univariée, l'âge du donneur ou du receveur supérieur à 50 ans sont associés à un risque relatif significativement plus élevé. En analyse multivariée, l'âge du donneur supérieur à 50 ans demeure significatif. On observe par ailleurs un risque accru en cas de RFG ou de survenue d'un rejet aigu au cours du premier trimestre de greffe. Enfin il existe une tendance à une augmentation du risque en cas d'ischémie froide prolongée au delà de 18 heures.

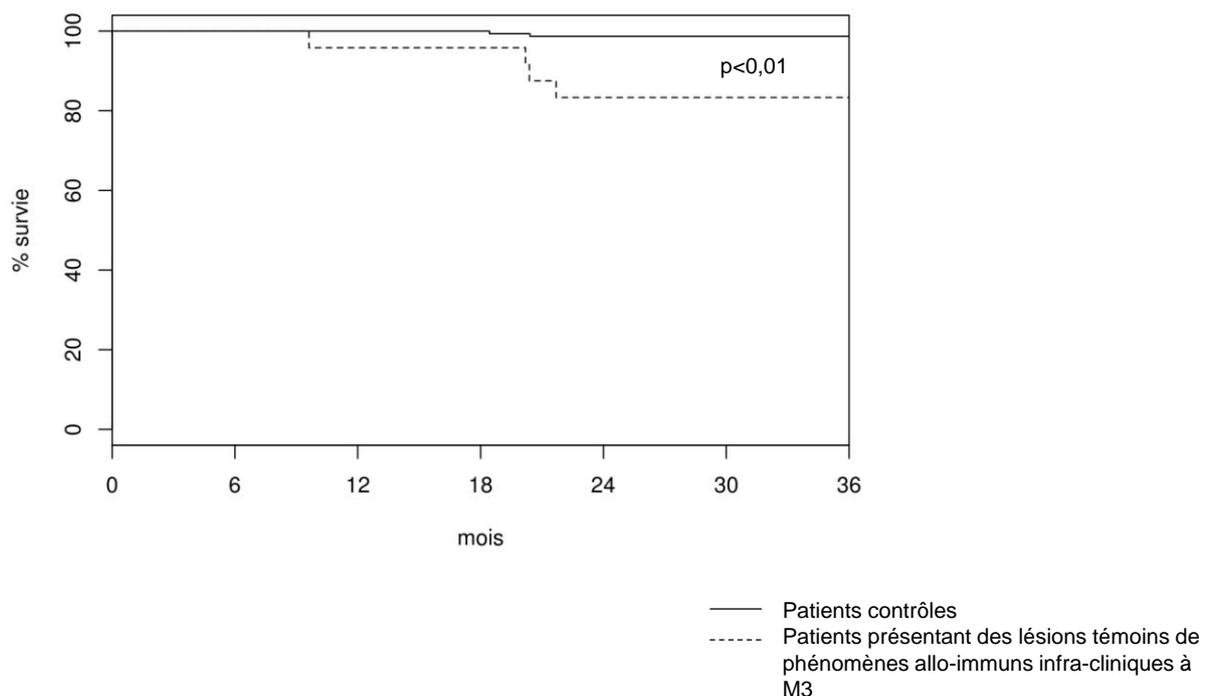
Tableau 10 : Facteurs associés à des modifications *borderline* ou à un rejet infra-clinique à M3.

	univariée		multivariée	
	Risque relatif	p	Risque relatif	p
Age donneur >50 ans	5,6 [1,5-20,7]	0,009	5,8 [1,2-28,8]	0,02
Age receveur >50 ans	4,9 [1,3-17,9]	0,016		
RFG	2,85 [0,72-18,5]	0,188	6,25[1,39-45,4]	0,033
Immunsation HLA M3	4,2 [1,4-12,3]	0,008		
Induction par basiliximab	2,2 [0,8-6,4]	0,13		
ISF >18 heures	2,3 [0,8-6,7]	0,109	3,3 [0,9-11,9]	0,06
Rejet aigu avant M3	4,7 [0,8-28,0]	0,08	1,5 [1,1-204,6]	0,04
Résiduel Tacrolimus M1	1,46 [0,48-4,98]	0,51		
Poursuite stéroïdes à M3	1,7 [0,5-5,1]	0,357		

ISF : Durée d'Ischémie froide ; RFG : retard de fonctionnement du greffon.

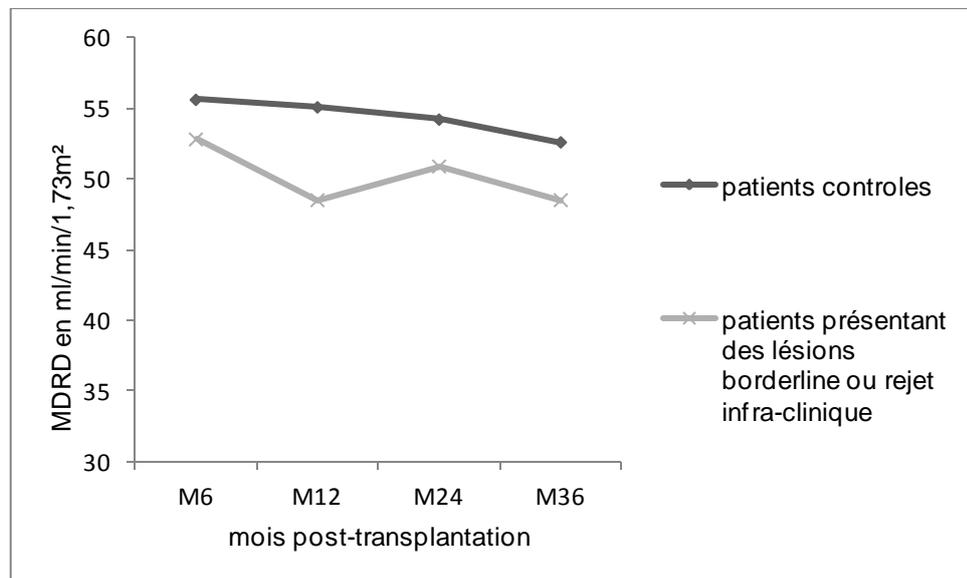
Le nombre d'échecs de greffe dans ce sous-groupe de patient est significativement plus élevé que dans le groupe contrôle. En effet, la perte de greffon à 3 ans est de 16,2% contre 3,2% ($p < 0,01$) (**Figure 3**) et le risque de retour en dialyse est multiplié par 5,8 [1,5-21,5] quand il existe des modifications *borderline* ou un rejet infra-clinique ($p = 0,009$).

Figure 3 : Survie actuarielle comparant les patients présentant des modifications *borderline* ou un rejet infra-clinique aux patients indemnes de ce type de lésions sur la biopsie systématique à 3 mois.



Le débit de filtration glomérulaire estimée est diminué à 1, 2 et 3 ans chez les patients présentant des modifications *borderline* ou un rejet infra-clinique mais la différence n'est pas significative (**Figure 4**). En revanche ces patients présentent une diminution significative de leur DFG entre M3 et M12 ($p = 0,019$).

Figure 4 : Evolution de la fonction rénale estimée en MDRD dans le groupe des patients présentant des lésions borderline ou de rejet infra-clinique et des patients contrôles.



Il n'y a aucune différence en ce qui concerne le niveau de protéinurie (données non représentées) à ces même temps de l'étude.

4. Analyse comparative des patients en fonction de la gestion du Tacrolimus décidée à M3.

La gestion des ACN après 3 mois, comme précisé plus haut, prend en compte le risque immunologique, la survenue de complication au cours du premier trimestre de greffe (RFG, rejet aigu), la tolérance du traitement immunosuppresseur et les données histologiques. Dans ce contexte, il avait été décidé de réduire la posologie de Tacrolimus chez 98 patients (groupe « épargne Tac») et de maintenir une dose standard chez 70 patients (groupe « standard Tac») restants. Douze patients ont été

exclus de la suite de l'analyse dans la mesure où la gestion du Tacrolimus n'avait pas été clairement précisée dans le dossier clinique.

Le **Tableau 10** résume les principales différences démographiques, cliniques et pharmacologiques entre ces 2 sous-groupes de patients.

Dans le groupe « maintien Tac», le nombre de patients immunisés est significativement plus important et les posologies moyennes de corticoïdes et de Mycophénolate Mofétil sont plus élevées. On note également une tendance à une plus grande incidence de rejets aigus dans ce groupe.

Tableau 10 : Comparaison des 2 sous-groupes de patients « épargne » et « maintien » des ACN.

	Population « épargne Tac» n=98	Population « standard Tac» n=70	p
Age donneur (années)	47,0±13,7	47,2±14,8	0,93
RFG n (% patients)	29 (29,5)	16 (22,8)	0,2
Rejet aigu avant M3 N (% patients)	2 (2,1)	6 (8,6)	0,06
Immunsation HLA à M3 N (% patients immunisés)	13 (13,2)	22 (31,4)	0,004
Dose stéroïdes (mg/jour)	9,4±3,9	8,5±2,9	0,05
Résiduel Tacrolimus (ng/ml)	9,3±3,9	8,5±2,9	0,13
Dose MMF (g/jour)	1,29±0,39	1,13±0,57	0,049

Les résultats sont présentés sous la forme de pourcentage ou de moyenne±écart-type.

L'analyse des scores moyens des différents *items* du score de Banff dans ces 2 sous groupes montre que le score des lésions aiguës inflammatoires est significativement plus faible dans le groupe « épargne Tac» comparativement au groupe « standard Tac » (score de glomérulite « g » : 0,02±0,14 vs 0,26±0,5, p<0,0001 ; score de tubulite « t » : 0,41±0,55 vs 0,67±0,79, p<0,05). À l'inverse les patients du groupe

« épargne Tac » ont un score ah (hyalinose artériolaire) moyen significativement plus élevé que le groupe « standard Tac » ($0,64 \pm 0,84$ vs $0,37 \pm 0,62$, $p < 0,05$).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative pour les autres paramètres de la classification de Banff.

4.1 Évolution des patients à 36 mois de la greffe selon la gestion du Tacrolimus.

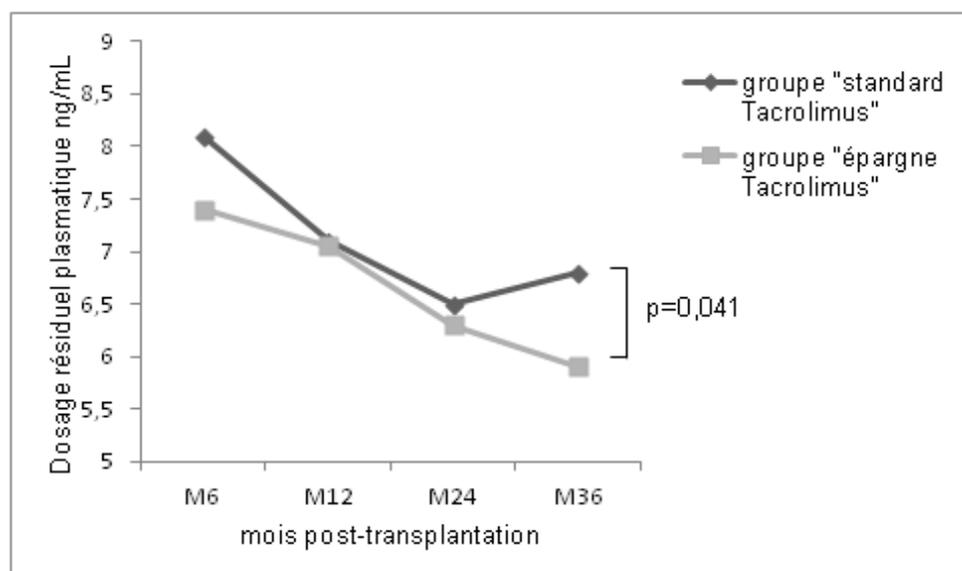
4.1.1 Evolution de l'immunosuppression.

Nous avons comparé le devenir du traitement immunosuppresseur entre M3 et M36 entre ces 2 sous-groupes de patients.

Les dosages sanguins résiduels C_0 dans les 2 groupes sont comparables à tous les temps de l'étude, sauf à M36 où l'exposition systémique dans le groupe « épargne Tac » est significativement plus basse ($5,9 \pm 2,0$ ng/mL dans le groupe « épargne Tac » vs $6,8 \pm 2,9$ ng/mL dans le groupe « standard Tac », $p = 0,041$)

(Figure 5).

Figure 5 : Taux résiduel de Tacrolimus dans les 2 sous-groupes (« épargne » vs « standard » Tac).



En revanche il n'y a pas de différence significative des doses quotidiennes de Tacrolimus ni des doses rapportées au poids.

Concernant le MMF, à tous les temps de l'étude la posologie quotidienne du groupe « épargne Tac» est supérieure à celle du groupe « standard Tac » mais de façon non significative même si la tendance est plus marquée à M36 ($1,12 \pm 0,69$ g/j dans le groupe « épargne Tac» vs $0,89 \pm 0,78$ g/j dans le groupe « standard Tac », $p=0,06$). L'absence d'évaluation de l'AUC de MMF chez un nombre important de patients ne nous a pas permis d'évaluer l'exposition systémique dans ces 2 groupes.

4.1.2 Évolution de la fonction du greffon.

Le débit de filtration glomérulaire estimé (aMDRD) est similaire dans les 2 groupes à tous les temps de l'étude. A M36, le DFGe est de $52,1 \pm 17,1$ ml/min/1,73m² dans le groupe « épargne Tac» contre $52,9 \pm 18,8$ ml/min/1,73m² dans le groupe « standard Tac » ($p=0,8$). De même, la protéinurie est identique à tous les temps de l'étude (protéinurie à M36 : $0,22 \pm 0,26$ g/24h dans le groupe « épargne Tac» vs $0,26 \pm 0,33$ g/24h dans le groupe « standard Tac », $p=0,3$).

4.1.3 Échecs de greffe.

Cinq échecs ont été observés dans le groupe « standard Tac» contre 3 dans le groupe « épargne Tac » ($p=0,28$).

Les causes d'échec sont les suivantes :

- Trois rejets correspondant à 1 rejet aigu humoral secondaire à une inobservance thérapeutique, 1 rejet aigu cellulaire grade IIB cortico-résistant et 1 rejet chronique humoral,
- arrêt de l'immunosuppression dans 3 cas correspondant à 1 choc septique, 1 tableau de microangiopathie thrombotique aux ACN et 1 carcinome épidermoïde du col utérin,
- Un cas de perte du greffon secondaire à une néphropathie à BK virus,
- Un décès avec greffon fonctionnel secondaire à un adénocarcinome pulmonaire.

4.2 Biopsies d'indication après M3.

Quarante-neuf patients ont eu une biopsie de greffon après M3 en raison d'une dégradation de la fonction rénale ou de l'apparition d'une protéinurie.

Il n'y a pas de différence significative du nombre de nouvelle biopsie entre les 2 groupes : 26 patients (26,5%) du groupe « épargne Tac » ont été rebiopsiés contre 23 patients (32,9%) dans le groupe « standard Tac » ($p=0,39$). Les résultats histologiques des biopsies après M3 sont résumés dans le **Tableau 11**. L'incidence du rejet, aigu ou chronique est plus importante dans le groupe « standard Tac » comparativement au groupe « épargne Tac » : 21,7 % (5/23) vs 0 %, $p=0,017$. Il s'agit de 3 rejets aigus (2 rejets aigus cellulaires et 1 rejet aigu humoral) et 2 rejets chroniques (1 rejet chronique cellulaire et 1 rejet humoral).

À l'inverse la présence de lésions de toxicité du Tacrolimus est plus fréquente dans le groupe épargne, bien que cela ne soit pas significatif.

Tableau 11 : Résultats des biopsies d'indication réalisées entre M3 et M36 selon la gestion du Tacrolimus à M3.

	Groupe « épargne » n= 26	Groupe « maintien » n= 23	p
Biopsie normale	0	13,6	0,08
Borderline	0	0	1
Rejet aigu après M3	0	13,6% (3)	0,09
Rejet chronique après M3	0	9%(2)	0,21
Rejet aigu ou chronique après M3	0	22,6% (5)	0,017
Nécrose tubulaire aiguë	0	4,5%	0,45
Toxicité des ACN	50%	27,3%	0,14
Néphroangiosclérose	3,8%	0	1
Néphropathie à BK virus	7,7%	0	0,49
Microangiopathie thrombotique	7,7%	4,5%	0,56
Pyélonéphrite aiguë	0	0	1
Calcification	0	0	1
Récidive de la néphropathie	23,1%	4,5%	0,1
Glomérulopathie de novo	3,8%	4,5%	1
Artériolosclérose	42,3%	9,1%	0,02
Nécrose corticale	0	0	1
Vacuolisation tubulaire	34,6%	45,5%	0,55
HSF	0	4,5%	0,46

HSF : hyalinose segmentaire et focale.

DISCUSSION

Dans notre centre, l'analyse histologique du greffon à 3 mois constitue un critère essentiel dans la prise en charge individuelle du patient. L'apport de l'anatomopathologie dans la gestion thérapeutique est considérable, surtout en dehors de tout signe d'alerte clinique ou biologique.

Cependant, la pratique de biopsie systématique reste controversée: en effet, certaines équipes estiment que le geste est risqué, invasif, coûteux en temps, personnels médical et paramédical [2]. De plus, certains praticiens estiment le bénéfice insuffisant, arguant d'une faible fréquence des lésions infra-cliniques [11].

Compte tenu des données de la littérature et de nos résultats, et à condition de respecter plusieurs pré-requis, nous estimons que la balance bénéfice-risque est en faveur de la réalisation de biopsie de surveillance. En effet, sur 180 biopsies réalisées, aucune n'a occasionné de complication grave. Nous avons seulement observé 4 épisodes d'hématuries macroscopiques non caillotantes (2%) et 3 hématomes de paroi (1,6%), ne nécessitant pas de transfusion mais une simple surveillance hospitalière. Ces chiffres sont concordants avec ceux disponibles dans la littérature concernant les complications de la biopsie de greffon : Furness *et al.*, en 2003 dans une analyse rétrospective multicentrique, avaient analysé les complications majeures et mineures liées au geste. Sur 1486 biopsies, ils retrouvaient 1,9% d'hématurie macroscopique et 2,6% d'hématome pariétal rénal [12]. De même, une étude allemande menée sur 1171 biopsies protocolaires comptabilise moins de 3,5% d'hématurie et 2,5% d'hématome péri-rénaux, et moins de 1% de complications majeures (chirurgie d'hémostase, perte de greffon) [13]. Ainsi ces deux études montrent que ce geste est rarement compliqué, à condition d'être réalisé de façon sécuritaire au cours d'une courte hospitalisation pour les

patients comorbides, en particulier les patients à haut risque cardiovasculaire recevant un traitement anti-aggrégant ou anti-coagulant. Dans notre cohorte, nous observons cependant une proportion de biopsies qualifiées de limites ou inadéquates d'environ 25%. Cela peut être expliqué par le calibre de l'aiguille choisie (16 gauges) qui permet de minimiser les complications, au détriment de la taille du prélèvement. Néanmoins, environ 65% des prélèvements insuffisants le sont par manque de section artérielle, ce qui ne limite que partiellement l'interprétation de la biopsie.

La contribution de la biopsie systématique dans la prise en charge du patient transplanté rénal nous paraît significative. En effet, dans notre cohorte, seules 35% des biopsies, réalisées sans point d'appel clinico-biologique, sont strictement normales. Dans 65% des cas il existe donc des lésions histologiques à prendre en compte, et qui nécessitent potentiellement une intervention thérapeutique. Dans le contexte d'une stratégie d'épargne en anticalcineurine, l'évaluation histologique préalable représente une sécurité non négligeable. Il semble en effet pertinent d'éliminer de ce type de stratégie les patients présentant des lésions de rejet aigu infra-clinique dont la fréquence n'est pas négligeable (24/180 dans notre cohorte si l'on considère à la fois les rejets et les modifications *borderline*). À l'inverse le maintien de doses plus élevées d'anticalcineurine risque à terme d'aggraver des lésions vasculaires ou une fibrose interstitielle déjà installées [2].

Dans notre cohorte, nous avons observé 3,9% de rejet aigu cellulaire infra-clinique et 13,9% de biopsies présentant des lésions témoins de phénomène allo-immuns (rejet aigu, rejet chronique et lésion *borderline*). Ces données sont concordantes avec la littérature, où la fréquence des rejets aigus infra-cliniques est toutefois très variable. Dans une revue publiée en 2006, Wilkinson résume les résultats anatomopathologiques obtenus dans différentes cohortes de patients biopsiés à 3

mois de greffe et montre que les rejets aigus infra-cliniques représentent entre 1 et 29% des biopsies selon les séries, et jusqu'à 43% des patients si la biopsie systématique est réalisée plus précocement, à 1 mois post-transplantation [11]. Ces différences d'incidence peuvent être en grande partie attribuées à l'impact variable et à la multiplicité des facteurs associés à la survenue de ces lésions de rejet infra-clinique. Dans notre étude, les principaux facteurs significativement associés à la survenue de modifications borderline ou d'un rejet infra-clinique sont l'âge du donneur supérieur à 50 ans, la survenue d'un rejet clinique dans les 3 premiers mois de greffe ainsi qu'une durée d'ischémie froide prolongée au delà de 18 heures ($p=0,06$). Plusieurs travaux retrouvent un impact de l'immunisation HLA, du nombre total de mismatch HLA [14-15] et de l'existence d'un rejet aigu cellulaire dans les premiers mois de greffe [16] sur la survenue de d'un rejet aigu infra-clinique. L'absence d'impact du matching HLA et de l'immunisation dans notre cohorte peut s'expliquer par la taille de la population étudiée qui limite la puissance de l'analyse multivariée. Par ailleurs, l'utilisation d'une immunosuppression par Tacrolimus et Mycophénolate Mofétil qui constitue l'immunosuppression de base de nos patients, comparée à la Ciclosporine et à l'Azathioprine, est associée dans de nombreuses études à un risque inférieur de rejet infra-clinique [17]. Il peut sembler paradoxal que le maintien de la corticothérapie soit associé à un risque ayant tendance à être plus élevé ($p=0,057$) de lésions tubulo-interstitielle sur la biopsie systématique à 3 mois ($i+t>1$). En fait, il existe ici à l'évidence un biais statistique tenant au fait que les patients ayant présenté un rejet aigu clinique au cours du premier trimestre de greffe sont maintenus sous corticothérapie. Le même raisonnement peut permettre d'expliquer que ces patients présentaient des taux résiduels plus élevés ($p=0,052$ en analyse multivariée) de Tacrolimus au terme du premier mois de greffe. Il est donc

intéressant de constater que nous n'avons pas observé une incidence plus importante de rejet aigu chez les patients sevrés précocement en corticoïdes. Ainsi l'arrêt précoce (J7) des stéroïdes chez les patients à faible risque immunologique ne favorise pas, dans notre expérience, la survenue d'un rejet aigu et peut potentiellement expliquer la faible incidence du diabète *de novo* (5,5 % à 3 mois) malgré l'utilisation de Tacrolimus à plus forte dose.

L'induction par basiliximab (vs la thymoglobuline) apparaît associé à la survenue plus fréquente de rejets infra-cliniques ou de modifications *borderline*. Cependant ce facteur n'est pas retrouvé en analyse multivariée. L'explication est peut être liée au fait que nous utilisons préférentiellement le basiliximab chez des sujets de plus de 55 ans. Or ces patients se voient attribuer des greffons provenant de donneurs également plus âgés dans le cadre d'une stratégie « *old-for-old* », et l'âge du donneur est facteur significativement associé à l'inflammation tubulo-interstitielle à 3 mois dans notre étude. Il y a donc ici un biais de confusion qui est éliminé par l'analyse multivariée.

Les rejets aigus infra-cliniques sont associés, à plus long terme, à des lésions de FI/AT et à une moins bonne fonction du greffon [18-19]. Dans notre cohorte, la survie de ces greffons est significativement moindre que celle de la population contrôle (16,2% de perte de greffon à 3 ans contre 3,2% de perte dans le groupe contrôle, $p=0,02$). Si une étude randomisée, chez des receveurs traités par ciclosporine et Azathioprine, a montré l'intérêt de dépister et de traiter ces lésions de façon précoce par des bolus de corticoïdes dès leur diagnostic histologique [20], il n'existe plus à l'heure actuelle de certitude quant au bien-fondé de cette attitude. En effet, dans une deuxième étude prospective randomisée plus récente réalisé par le même groupe

chez 121 patients transplantés rénaux sous Tacrolimus et Mycophénolate Mofétil, le grade de F/IAT et la survie des greffons dans le groupe ayant fait l'objet d'une biopsie de dépistage systématique et traité par bolus de solumédrol ne sont pas meilleurs comparativement au groupe contrôle où il n'y avait pas eu de biopsie protocolaire [21]. De plus, Kee *et al.* ont montré une persistance des lésions histologiques dans 46% des cas après bolus de solumédrol [22]. Il existe donc un risque de sur-traiter ce type de lésion, associé aux complications de la corticothérapie à fortes doses, pour un bénéfice non démontré. Néanmoins, il semble raisonnable de penser que l'existence d'un rejet infra-clinique ou de lésions « *borderline* » découverts fortuitement sur la biopsie de suivi, ne permette pas une épargne drastique en anticalcineurine. Notre groupe a en effet mis en évidence que la présence de modifications *borderline* sur la biopsie systématique à 3 mois était associée à un risque significativement plus élevé de rejet aigu après sevrage en ciclosporine (Hazzan et al JASN 2005) [23].

Dans ce contexte la biopsie systématique à 3 mois comporte à la fois un intérêt pronostique et thérapeutique puisqu'elle permet de guider le clinicien dans la gestion de l'immunosuppression au long cours en permettant d'éliminer les patients à risque lors d'une minimisation des anticalcineurines.

A l'inverse la limitation des doses de Tacrolimus dès lors que la biopsie ne montre pas d'inflammation tubulo-interstielle apparaît sûre à moyen terme. En effet, les événements cliniques ayant conduit à la réalisation d'une nouvelle biopsie ne sont pas plus fréquents après diminution du Tacrolimus dans notre étude. Nous n'avons noté aucun rejet aigu dans le groupe « épargne Tac » alors que, au cours de la même période, 3 patients du groupe « standard Tac » ont fait l'objet d'une biopsie

d'indication mettant en évidence un authentique rejet. Par ailleurs l'incidence de perte de greffon n'a pas été plus élevée dans le groupe « épargne » en Tacrolimus.

En revanche, la moitié des biopsies d'indication du groupe « épargne Tac » met en évidence des lésions correspondant à une toxicité chronique des anticalcineurines. Cela suggère que nous aurions probablement pu, ou dû, réaliser une baisse plus drastique des doses de Tacrolimus dans ce groupe. Le suivi des taux résiduels de Tacrolimus montre en effet que la diminution a été modeste et très progressive puisque ceux-ci ne sont significativement inférieurs au groupe « standard Tac » qu'à 36 mois, et que la posologie quotidienne est similaire dans les 2 groupes.

Ceci explique peut être pourquoi nous n'avons pas observé de bénéfice de la minimisation, tant sur la survie du greffon que sur le DFG estimé. Ces résultats suggèrent que nous pourrions peut être tenter une baisse plus rapide et plus importante du Tacrolimus chez les patients indemnes de rejet aigu infra-clinique à 3 mois, en particulier si la biopsie systématique montre déjà des lésions de fibrose interstitielle ou une artériolosclérose.

Toutefois ce type de gestion demeure relativement complexe. En effet, dans notre cohorte comme dans plusieurs publications, les lésions chroniques de fibrose interstitielle et atrophie tubulaire sont significativement influencées par l'âge du donneur [24] qui constitue lui-même un facteur associé à l'inflammation tubulo-interstitielle comme nous l'avons détaillé plus haut. Ces lésions témoignent d'une moins bonne qualité du greffon et sont associée à une artériolosclérose plus sévère chez les donneurs plus âgés, ce que nous avons également pu mettre en évidence dans notre étude. Il est possible que cette atteinte vasculaire soit un facteur

déterminant présent dès le début de la greffe. Plusieurs études ont en effet montré que les lésions vasculaires du donneur présentes sur les biopsies pré-implantatoires persistent sur les biopsies ultérieures et sont associées à des scores de fibrose intimale plus sévères à M3 et à une moins bonne fonction du greffon à 2 ans [24]. Par ailleurs, on sait également que l'âge avancé du donneur aggrave l'impact négatif du RFG sur la survie du greffon. Ainsi, dans une étude Canadienne, les survies greffons de patients transplantés avec un rein de plus de 60 ans et ayant présenté un RFG étaient significativement diminuées, alors que l'effet de l'âge disparaissait pour les donneurs de 41 à 59 ans [25]. Il semble donc que les lésions histologiques du compartiment interstitiel soient fortement influencées par des données pré-existantes à la greffe et non modifiables, tel que l'âge et l'état vasculaire du donneur, mais aussi par l'effet combiné d'événements précoces comme l'existence d'un retard de fonction du greffon ou la survenue d'un rejet aigu. L'ensemble de ces données illustrent bien la complexité de la gestion des anticalcineurines chez les patients recevant le rein d'un donneur à critères étendus. Le clinicien se trouve ici confronté à un dilemme l'obligeant à un choix difficile entre la baisse rapide et précoce des anticalcineurines entraînant un risque de rejet aux lourdes conséquences sur ce type de greffon ou au maintien de doses plus importantes contribuant à l'accélération des lésions de fibrose. Dans ce contexte, l'histologie constitue une aide précieuse à la prise en charge.

En conclusion, l'analyse des biopsies systématiques réalisées dans les premiers mois de greffe constitue un outil diagnostique et pronostic déterminant dans notre expérience. Le qualificatif de biopsie « protocolaire » est quelque peu ambigu, car il évoque en premier lieu un but scientifique. Nos résultats montrent au contraire que

ces biopsies contribuent à une prise en charge plus rationnelle du traitement immunosuppresseur. Par ailleurs le risque de complication post biopsique demeure très faible lorsqu'elles sont réalisées sous guidage échographique. Nous pensons donc que la biopsie systématique effectuée à 3 mois après transplantation rénale n'a pas seulement vocation de recherche et peut s'intégrer dans une démarche de qualité des soins courants chez les patients transplantés rénaux.

ANNEXES

Annexe 1 : Evolution de la classification de Banff entre 1997 et 2005.

→Racusen L. *et al*, *Kidney int*, 1999

Table 2. Quantitative criteria for tubulitis ("t") score*

t0 - No mononuclear cells in tubules
t1 - Foci with 1 to 4 cells/tubular cross section (or 10 tubular cells)
t2 - Foci with 5 to 10 cells/tubular cross section
t3 - Foci with >10 cells/tubular cross section, or the presence of at least two areas of tubular basement membrane destruction accompanied by i2/i3 inflammation and t2 tubulitis elsewhere in the biopsy

* Applies to tubules no more than mildly atrophic

Table 3. Quantitative criteria for intimal arteritis ("v")

v0 - No arteritis
v1 - Mild-to-moderate intimal arteritis in at least one arterial cross section
v2 - Severe intimal arteritis with at least 25% luminal area lost in at least one arterial cross section
v3 - Transmural arteritis and/or arterial fibrinoid change and medial smooth muscle necrosis with lymphocytic infiltrate in vessel

Note number of arteries present and number affected. Indicate infarction and/or interstitial hemorrhage by an asterisk (with any level v score).

Table 4. Quantitative criteria for mononuclear cell interstitial inflammation ("i") scores

i0 - No or trivial interstitial inflammation (<10% of unscarred parenchyma)
i1 - 10 to 25% of parenchyma inflamed
i2 - 26 to 50% of parenchyma inflamed
i3 - more than 50% of parenchyma inflamed

Indicate the presence of remarkable numbers of eosinophils, PMNL, or plasma cells (specify which) with an asterisk (*).

Table 5. Quantitative criteria for early allograft glomerulitis ("g") score

g0 - No glomerulitis
g1 - Glomerulitis in less than 25% of glomeruli
g2 - Segmental or global glomerulitis in 25 to 75% of glomeruli
g3 - Glomerulitis (mostly global) in more than 75% of glomeruli

Table 7. Quantitative criteria for interstitial fibrosis ("ci")

ci0 - Interstitial fibrosis in up to 5% of cortical area
ci1 - Mild - interstitial fibrosis in 6 to 25% of cortical area
ci2 - Moderate - interstitial fibrosis in 26 to 50% of cortical area
ci3 - Severe - interstitial fibrosis in >50% of cortical area

Table 8. Quantitative criteria for tubular atrophy ("ct")

ct0 - No tubular atrophy
ct1 - Tubular atrophy in up to 25% of the area of cortical tubules
ct2 - Tubular atrophy involving 26 to 50% of the area of cortical tubules
ct3 - Tubular atrophy in >50% of the area of cortical tubules

Table 9. Quantitative criteria for allograft glomerulopathy ("cg")

cg0 - No glomerulopathy - double contours in <10% of peripheral capillary loops in most severely affected glomerulus
cg1 - Double contours affecting up to 25% of peripheral capillary loops in the most affected of nonsclerotic glomeruli
cg2 - Double contours affecting 26 to 50% of peripheral capillary loops in the most affected of nonsclerotic glomeruli
cg3 - Double contours affecting more than 50% of peripheral capillary loops in the most affected of nonsclerotic glomeruli

Note the number of glomeruli and percentage sclerotic.

Table 10. Quantitative criteria for mesangial matrix increase ("mm")^a

mm0 - No mesangial matrix increase
mm1 - Up to 25% of nonsclerotic glomeruli affected (at least moderate matrix increase)
mm2 - 26-50% of nonsclerotic glomeruli affected (at least moderate matrix increase)
mm3 - >50% of nonsclerotic glomeruli affected (at least moderate matrix increase)

^aThe threshold criterion for the moderately increased "mm" is the expanded mesangial interspace between adjacent capillaries. If the width of interspace exceeds two mesangial cells on the average in at least two glomerular lobules the "mm" is moderately increased.

Table 11. Quantitative criteria for vascular fibrous intimal thickening ("cv")

cv0 - No chronic vascular changes
cv1 - Vascular narrowing of up to 25% luminal area by fibrointimal thickening of arteries ± breach of internal elastic lamina or presence of foam cells or occasional mononuclear cells^a
cv2 - Increased severity of changes described above with 26 to 50% narrowing of vascular luminal area^a
cv3 - Severe vascular changes with >50% narrowing of vascular luminal area^a

^aIn the most severely affected vessel. Note if lesions characteristic of chronic rejection (breaks in the elastica, inflammatory cells in fibrosis, formation of neo-intima) are seen.

Table 1. Banff 97 diagnostic categories for renal allograft biopsies^a

1. Normal, see Definitions
2. Antibody-mediated rejection Rejection demonstrated to be due, at least in part, to anti-donor antibody
A. Immediate (hyperacute)
B. Delayed (accelerated acute)
3. Borderline changes: "Suspicious" for acute rejection This category is used when no intimal arteritis is present, but there are foci of mild tubulitis (1 to 4 mononuclear cells/tubular cross section) and at least i1
4. Acute/active rejection
<u>Type (Grade)</u> <u>Histopathological findings</u>
IA Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected) and foci of moderate tubulitis (>4 mononuclear cells/tubular cross section or group of 10 tubular cells)
IB Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected) and foci of severe tubulitis (>10 mononuclear cells/tubular cross section or group of 10 tubular cells)
IIA Cases with mild to moderate intimal arteritis (v1)
IIB Cases with severe intimal arteritis comprising >25% of the luminal area (v2)
III Cases with "transmural" arteritis and/or arterial fibrinoid change and necrosis of medial smooth muscle cells (v3 with accompanying lymphocytic inflammation)
5. Chronic/sclerosing allograft nephropathy ^b
<u>Grade</u> <u>Histopathological findings</u>
Grade I (mild) Mild interstitial fibrosis and tubular atrophy without (a) or with (b) specific changes suggesting chronic rejection
Grade II (moderate) Moderate interstitial fibrosis and tubular atrophy (a) or (b)
Grade III (severe) Severe interstitial fibrosis and tubular atrophy and tubular loss (a) or (b)
6. Other Changes not considered to be due to rejection, see Table 14.

Table 13. Other non-rejection diagnoses in renal allograft biopsies

Post-transplant lymphoproliferative disorder
Nonspecific changes
focal interstitial inflammation without tubulitis
reactive vascular changes
venulitis
Acute tubular necrosis
Acute interstitial nephritis
Cyclosporine or FK506-associated changes, acute or chronic
Subcapsular injury
"healing in "
Pretransplant acute endothelial injury
Papillary necrosis
<i>De novo</i> glomerulonephritis
Recurrent disease
immune complex glomerulonephritis
focal segmental glomerulosclerosis
diabetes
hemolytic-uremic syndrome
other
Pre-existing disease
Viral infection
Obstruction/reflux, urine leak
Other

→ Solez K. *et al*, Am J Transplant, 2007

Table 2: Banff 97 diagnostic categories for renal allograft biopsies—Banff'05 update

1. Normal

2. Antibody-mediated rejection

Due to documented anti-donor antibody ('suspicious for' if antibody not demonstrated); (may coincide with categories 3–6)

Acute antibody-mediated rejection

Type (grade)

I. ATN-like – C4d+, minimal inflammation

II. Capillary-margination and/or thromboses, C4d+

III. Arterial – v3, C4d+

Chronic active antibody-mediated rejection¹

Glomerular double contours and/or peritubular capillary basement membrane multilayering and/or interstitial fibrosis/tubular atrophy and/or fibrous intimal thickening in arteries, C4d+

3. Borderline changes: 'suspicious' for acute T-cell-mediated rejection

This category is used when no intimal arteritis is present, but there are foci of tubulitis (t1, t2 or t3 with i0 or i1) although the i2 t2 threshold for rejection diagnosis is not met (may coincide with categories 2, 5 and 6)

4. T-cell-mediated rejection¹ (may coincide with categories 2, 5 and 6)

Acute T-cell-mediated rejection

Type (grade)

IA. Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected, i2 or i3) and foci of moderate tubulitis (t2)

IB. Cases with significant interstitial infiltration (>25% of parenchyma affected, i2 or i3) and foci of severe tubulitis (t3)

IIA. Cases with mild to moderate intimal arteritis (v1)

IIB. Cases with severe intimal arteritis comprising >25% of the luminal area (v2)

III. Cases with 'transmural' arteritis and/or arterial fibrinoid change and necrosis of medial smooth muscle cells with accompanying lymphocytic inflammation (v3)

Chronic active T-cell-mediated rejection¹

'Chronic allograft arteriopathy' (arterial intimal fibrosis with mononuclear cell infiltration in fibrosis, formation of neo-intima)

5. Interstitial fibrosis and tubular atrophy, no evidence of any specific etiology¹

Grade

I. Mild interstitial fibrosis and tubular atrophy (<25% of cortical area)

II. Moderate interstitial fibrosis and tubular atrophy (26–50% of cortical area)

III. Severe interstitial fibrosis and tubular atrophy/loss (>50% of cortical area)

(may include non-specific vascular and glomerular sclerosis, but severity graded by tubulointerstitial features)

6. Other: Changes not considered to be due to rejection-acute and/or chronic (the diagnoses given in Table I); may coincide with categories 2–5

¹Indicates changes in the updated Banff'05 schema.

Table 3: Changes from Banff '97 and '01 diagnostic categories

Category 2. Antibody-mediated rejection now includes 2 subcategories:

Acute antibody-mediated rejection

Chronic active antibody-mediated rejection

Category 3. Borderline changes: 'suspicious' for acute T-cell-mediated rejection

This category is used when no intimal arteritis is present, but there are foci of mild tubulitis (t1) and at least i1. It is now defined more clearly that t2, t3 with i0 or i1 is also under the borderline category.

Category 4. Acute/active cellular rejection is now replaced with T-cell-mediated rejection and includes two subcategories:

Acute T-cell-mediated rejection

Chronic active T-cell-mediated rejection

Category 5. Chronic/sclerosing allograft nephropathy 'CAN' is now replaced with:

Interstitial fibrosis and tubular atrophy, no evidence of any specific etiology

Category 6. Other, changes not considered to be due to rejection-acute and/or chronic. The specific diagnoses responsible for chronic allograft injury, given in Table 1, are represented under category 6.

Table 4: The proposal of quantitative criteria for peritubular capillary margination of inflammatory cells ('ptc') score¹

ptc0—no significant cortical peritubular inflammatory changes

ptc1—cortical peritubular capillary with 3–4 luminal inflammatory cells

ptc2—cortical peritubular capillary with 5–10 luminal inflammatory cells

ptc3—cortical peritubular capillary with >10 luminal inflammatory cells

¹Use asterisk (*) to indicate only mononuclear cells and absence of neutrophils.

Annexe 2 : Exemple de compte rendu anatomopathologique de biopsie de greffon.

CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE LILLE
INSTITUT DE PATHOLOGIE - Anatomie et Cytologie Pathologiques
 Professeur M.C. COPIN
 CENTRE DE BIOLOGIE – PATHOLOGIE Avenue Oscar Lambret – 59037 LILLE Cedex
 Secrétariat : ☎ : 03.20.44.49.85 – Fax : 03.20.44.47.27

Prescripteur : Serv NEPHROLOGIE

Correspondant(s) :

Service NEPHROLOGIE
 Secteur Ambulatoire
 UNITE GREFFE HOP DE JOUR
 HOPITAL HURIEZ - RDJ Ouest

Prélèvement reçu le 02/03/2012 n°**C1207143**

BIOPSIE DE REIN TRANSPLANTÉ

<p>RENSEIGNEMENTS CLINIQUES Néphropathie initiale : NAS maligne Date de la transplantation : 09/05/2010 Traitement : Advagraf + Rapamune + Cortancyl Autre : gastro-entérites à répétition Analyse en urgence : <input checked="" type="checkbox"/> OUI <input type="checkbox"/> NON</p>	<p>INDICATION <input checked="" type="checkbox"/> Suspicion de rejet aigu <input type="checkbox"/> Biopsie systématique <input type="checkbox"/> Dysfonction chronique du greffon <input type="checkbox"/> Protéinurie (préciser) : <input type="checkbox"/> Autre :</p>																																																												
<p>QUALITÉ DU PRÉLÈVEMENT Taille du fragment (mm) : 14 Nb de glomérules / glomérules scléreux : 27/1 Nb d'artères : 3</p>																																																													
<p style="text-align: right;"><input checked="" type="checkbox"/> Adéquate ≥ 10 glomérules, ≥ 2 artères <input type="checkbox"/> Limite ≥ 7 glomérules, 1 artère <input type="checkbox"/> Inadéquate</p>																																																													
<p>Fragment congelé : Taille (mm) : 14 Nb de glomérules / glomérules scléreux : 8/0</p>																																																													
<p>IMMUNOHISTOCHEMIE - Tissu fixé : <input checked="" type="checkbox"/> CD3 <input type="checkbox"/> CD68 <input type="checkbox"/> CD20 - Tissu congelé : <input checked="" type="checkbox"/> C4d <input checked="" type="checkbox"/> SV40 <input checked="" type="checkbox"/> IF (IgA, IgG, IgM, C1q, C3)</p>																																																													
<p>LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 25%;">Glomérulite :</td> <td style="width: 12.5%;"><input checked="" type="checkbox"/> g0</td> <td style="width: 12.5%;"><input type="checkbox"/> g1</td> <td style="width: 12.5%;"><input type="checkbox"/> g2</td> <td style="width: 12.5%;"><input type="checkbox"/> g3</td> </tr> <tr> <td>Inflammation interstitielle :</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> i0</td> <td><input type="checkbox"/> i1</td> <td><input type="checkbox"/> i2</td> <td><input type="checkbox"/> i3</td> </tr> <tr> <td>Tubulite :</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> t0</td> <td><input type="checkbox"/> t1</td> <td><input type="checkbox"/> t2</td> <td><input type="checkbox"/> t3</td> </tr> <tr> <td>Artérite intimale :</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> v0</td> <td><input type="checkbox"/> v1</td> <td><input type="checkbox"/> v2</td> <td><input type="checkbox"/> v3</td> </tr> <tr> <td>Capillarite péri tubulaire :</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> ptc0</td> <td><input type="checkbox"/> ptc1</td> <td><input type="checkbox"/> ptc2</td> <td><input type="checkbox"/> ptc3</td> </tr> <tr> <td>Epaississement mésangial :</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> mm0</td> <td><input type="checkbox"/> mm1</td> <td><input type="checkbox"/> mm2</td> <td><input type="checkbox"/> mm3</td> </tr> <tr> <td>Glomérulopathie d'allogreffe :</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> cg0</td> <td><input type="checkbox"/> cg1</td> <td><input type="checkbox"/> cg2</td> <td><input type="checkbox"/> cg3</td> </tr> <tr> <td>Fibrose interstitielle :</td> <td><input type="checkbox"/> ci0</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> ci1</td> <td><input type="checkbox"/> ci2</td> <td><input type="checkbox"/> ci3</td> </tr> <tr> <td>Atrophie tubulaire :</td> <td><input type="checkbox"/> ct0</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> ct1</td> <td><input type="checkbox"/> ct2</td> <td><input type="checkbox"/> ct3</td> </tr> <tr> <td>Fibrose intimale :</td> <td><input type="checkbox"/> cv0</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> cv1</td> <td><input type="checkbox"/> cv2</td> <td><input type="checkbox"/> cv3</td> </tr> <tr> <td>Hyalinose artériolaire :</td> <td><input type="checkbox"/> ah0</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> ah1</td> <td><input type="checkbox"/> ah2</td> <td><input type="checkbox"/> ah3</td> </tr> <tr> <td>C4d :</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> C4d0</td> <td><input type="checkbox"/> C4d1</td> <td><input type="checkbox"/> C4d2</td> <td><input type="checkbox"/> C4d3</td> </tr> </table>		Glomérulite :	<input checked="" type="checkbox"/> g0	<input type="checkbox"/> g1	<input type="checkbox"/> g2	<input type="checkbox"/> g3	Inflammation interstitielle :	<input checked="" type="checkbox"/> i0	<input type="checkbox"/> i1	<input type="checkbox"/> i2	<input type="checkbox"/> i3	Tubulite :	<input checked="" type="checkbox"/> t0	<input type="checkbox"/> t1	<input type="checkbox"/> t2	<input type="checkbox"/> t3	Artérite intimale :	<input checked="" type="checkbox"/> v0	<input type="checkbox"/> v1	<input type="checkbox"/> v2	<input type="checkbox"/> v3	Capillarite péri tubulaire :	<input checked="" type="checkbox"/> ptc0	<input type="checkbox"/> ptc1	<input type="checkbox"/> ptc2	<input type="checkbox"/> ptc3	Epaississement mésangial :	<input checked="" type="checkbox"/> mm0	<input type="checkbox"/> mm1	<input type="checkbox"/> mm2	<input type="checkbox"/> mm3	Glomérulopathie d'allogreffe :	<input checked="" type="checkbox"/> cg0	<input type="checkbox"/> cg1	<input type="checkbox"/> cg2	<input type="checkbox"/> cg3	Fibrose interstitielle :	<input type="checkbox"/> ci0	<input checked="" type="checkbox"/> ci1	<input type="checkbox"/> ci2	<input type="checkbox"/> ci3	Atrophie tubulaire :	<input type="checkbox"/> ct0	<input checked="" type="checkbox"/> ct1	<input type="checkbox"/> ct2	<input type="checkbox"/> ct3	Fibrose intimale :	<input type="checkbox"/> cv0	<input checked="" type="checkbox"/> cv1	<input type="checkbox"/> cv2	<input type="checkbox"/> cv3	Hyalinose artériolaire :	<input type="checkbox"/> ah0	<input checked="" type="checkbox"/> ah1	<input type="checkbox"/> ah2	<input type="checkbox"/> ah3	C4d :	<input checked="" type="checkbox"/> C4d0	<input type="checkbox"/> C4d1	<input type="checkbox"/> C4d2	<input type="checkbox"/> C4d3
Glomérulite :	<input checked="" type="checkbox"/> g0	<input type="checkbox"/> g1	<input type="checkbox"/> g2	<input type="checkbox"/> g3																																																									
Inflammation interstitielle :	<input checked="" type="checkbox"/> i0	<input type="checkbox"/> i1	<input type="checkbox"/> i2	<input type="checkbox"/> i3																																																									
Tubulite :	<input checked="" type="checkbox"/> t0	<input type="checkbox"/> t1	<input type="checkbox"/> t2	<input type="checkbox"/> t3																																																									
Artérite intimale :	<input checked="" type="checkbox"/> v0	<input type="checkbox"/> v1	<input type="checkbox"/> v2	<input type="checkbox"/> v3																																																									
Capillarite péri tubulaire :	<input checked="" type="checkbox"/> ptc0	<input type="checkbox"/> ptc1	<input type="checkbox"/> ptc2	<input type="checkbox"/> ptc3																																																									
Epaississement mésangial :	<input checked="" type="checkbox"/> mm0	<input type="checkbox"/> mm1	<input type="checkbox"/> mm2	<input type="checkbox"/> mm3																																																									
Glomérulopathie d'allogreffe :	<input checked="" type="checkbox"/> cg0	<input type="checkbox"/> cg1	<input type="checkbox"/> cg2	<input type="checkbox"/> cg3																																																									
Fibrose interstitielle :	<input type="checkbox"/> ci0	<input checked="" type="checkbox"/> ci1	<input type="checkbox"/> ci2	<input type="checkbox"/> ci3																																																									
Atrophie tubulaire :	<input type="checkbox"/> ct0	<input checked="" type="checkbox"/> ct1	<input type="checkbox"/> ct2	<input type="checkbox"/> ct3																																																									
Fibrose intimale :	<input type="checkbox"/> cv0	<input checked="" type="checkbox"/> cv1	<input type="checkbox"/> cv2	<input type="checkbox"/> cv3																																																									
Hyalinose artériolaire :	<input type="checkbox"/> ah0	<input checked="" type="checkbox"/> ah1	<input type="checkbox"/> ah2	<input type="checkbox"/> ah3																																																									
C4d :	<input checked="" type="checkbox"/> C4d0	<input type="checkbox"/> C4d1	<input type="checkbox"/> C4d2	<input type="checkbox"/> C4d3																																																									

(Suite) No Examen **C1207143** Concernant le patient

CATÉGORIES DIAGNOSTIQUES (mise à jour 2007 de la classification de Banff 1997) :

1. NORMAL
 OUI

NON

2. MODIFICATIONS À MÉDIATION HUMORALE

- Dépôts de C4d sans preuve morphologique de rejet actif

OUI

NON

- Rejet aigu à médiation humorale

OUI

NON

I. NTA-like avec inflammation minime

II. ptc/g > 0 et/ou thromboses

III. Artériel – v3

- Rejet chronique actif à médiation humorale

OUI

NON

3. LÉSIONS *BORDERLINE* SUSPECTES DE REJET AIGU À MÉDIATION CELLULAIRE T

OUI

NON

4. REJET À MÉDIATION CELLULAIRE T

- Rejet aigu à médiation cellulaire T

OUI

NON

IA

IB

IIA

IIB

III

- Rejet chronique actif à médiation cellulaire T

OUI

NON

5. FIBROSE INTERSTITIELLE ET ATROPHIE TUBULAIRE SANS ÉLÉMENT ÉTIOLOGIQUE

OUI

NON

I

II

III

6. CATÉGORIES DIAGNOSTIQUES NON LIÉES AU REJET

OUI

NON

Nécrose tubulaire aiguë

Microvacuolisation tubulaire (possible toxicité aiguë des anticalcineurines)

Toxicité chronique des anticalcineurines

Néphroangiosclérose bénigne

Néphropathie à BK virus

Microangiopathie thrombotique artériolaire et glomérulaire focale

Pyélonéphrite

Calcifications tubulaires rares

Récidive de la néphropathie initiale

Préciser :

Glomérulonéphrite *de novo*

Préciser :

Lésions du donneur

Préciser :

Autre

Préciser :

BIBLIOGRAPHIE

[1] Kasiske BL, Gaston RS, Gourishankar S, Halloran PF, Matas AJ, Jeffery J, Rush D. Long-term deterioration of kidney allograft function. *Am J Transplant.* 2005 Jun;5(6):1405-14.

[2] Chapman JR. Do protocol transplant biopsies improve kidney transplant outcomes? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012 Nov;21(6):580-6.

[3] Kurtkoti J, Sakhuja V, Sud K, Minz M, Nada R, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, Jha V. The utility of 1- and 3-month protocol biopsies on renal allograft function: a randomized controlled study. *Am J Transplant.* 2008 Feb;8(2):317-23.

[4] Nankivell BJ, Chapman JR. The significance of subclinical rejection and the value of protocol biopsies. *Am J Transplant.* 2006 Sep;6(9):2006-12. Review.

[5] Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med.* 2003 Dec 11;349(24):2326-33.

[6] Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 Feb;4(2):481-508. Review.

[7] Pallet N, Rabant M, Xu-Dubois YC, Lecorre D, Mucchielli MH, Imbeaud S, Agier N, Hertig A, Thervet E, Legendre C, Beaune P, Anglicheau D. Response of human renal tubular cells to cyclosporine and sirolimus: a toxicogenomic study. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008 Jun 1;229(2):184-96.

[8] Hazzan M, Hertig A, Buob D, Copin MC, Noël C, Rondeau E, Dubois-Xu YC. Epithelial-to-mesenchymal transition predicts cyclosporine nephrotoxicity in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jul;22(7):1375-81. doi: 10.1681/ASN.2010060673

[9] Levey, A.S., Greene, T., Sarnak, M.J., *et al.*, (2006) Effect of dietary protein restriction on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study, *Am. J. Kidney. Dis.* 48, 879-888.

[10] Solez, K., Colvin, R.B., Racusen, L.C., *et al.*, (2008) Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions, *Am. J. Transplant.* 8, 753-760

[11] Wilkinson A. Protocol transplant biopsies: are they really needed? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Jan;1(1):130-7. Review.

[12] Furness PN, Philpott CM, Chorbajian MT, Nicholson ML, Bosmans JL, Corthouts BL, Bogers JJ, Schwarz A, Gwinner W, Haller H, Mengel M, Seron D, Moreso F, Cañas C. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation.* 2003 Sep 27;76(6):969-73

[13] Schwarz A, Gwinner W, Hiss M, Radermacher J, Mengel M, Haller H. Safety and adequacy of renal transplant protocol biopsies. *Am J Transplant.* 2005 Aug;5(8):1992-6.

[14] Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers DR, Cheung E, Allen RD, O'Connell PJ, Chapman JR. Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation.* 2001 Feb 27;71(4):515-23.

[15] Rush DN, Karpinski ME, Nickerson P, Dancea S, Birk P, Jeffery JR. Does subclinical rejection contribute to chronic rejection in renal transplant patients? *Clin Transplant.* 1999 Dec;13(6):441-6. Review.

[16] Choi BS, Shin MJ, Shin SJ, Kim YS, Choi YJ, Kim YS, Moon IS, Kim SY, Koh YB, Bang BK, Yang CW. Clinical significance of an early protocol biopsy in living-donor renal transplantation: ten-year experience at a single center. *Am J Transplant.* 2005 Jun;5(6):1354-60.

[17] Kurtkoti J, Sakhuja V, Sud K, Minz M, Nada R, Kohli HS, Gupta KL, Joshi K, Jha V. The utility of 1- and 3-month protocol biopsies on renal allograft function: a randomized controlled study. *Am J Transplant*. 2008 Feb;8(2):317-23.

[18] Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2326-33.

[19] Rush DN, Nickerson P, Jeffery JR, McKenna RM, Grimm PC, Gough J. Protocol biopsies in renal transplantation: research tool or clinically useful? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998 Nov;7(6):691-4. Review.

[20] Rush D, Nickerson P, Gough J, McKenna R, Grimm P, Cheang M, Trpkov K, Solez K, Jeffery J. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection: a randomized study. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Nov;9(11):2129-34.

[21] Rush D, Arlen D, Boucher A, Busque S, Cockfield SM, Girardin C, Knoll G, Lachance JG, Landsberg D, Shapiro J, Shoker A, Yilmaz S. Lack of benefit of early protocol biopsies in renal transplant patients receiving TAC and MMF: a randomized study. *Am J Transplant*. 2007 Nov;7(11):2538-45.

[22] Kee TY, Chapman JR, O'Connell PJ, Fung CL, Allen RD, Kable K, Vitalone MJ, Nankivell BJ. Treatment of subclinical rejection diagnosed by protocol biopsy of kidney transplants. *Transplantation*. 2006 Jul 15;82(1):36-42.

[23] Hazzan M, Labalette M, Copin MC, Glowacki F, Provôt F, Pruv FR, Noël C. Predictive factors of acute rejection after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients who receive mycophenolate mofetil: results from a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Aug;16(8):2509-16

[24] Kuypers DR, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Nankivell BJ. Predictors of renal transplant histology at three months. *Transplantation*. 1999 May 15;67(9):1222-30.

[25] Higgins RM, Sheriff R, Bittar AA, Richardson AJ, Ratcliffe PJ, Gray DW, Morris PJ. The quality of function of renal allografts is associated with donor age. *Transpl Int*. 1995;8(3):221-5.

AUTEUR : Bloch Julie

Date de Soutenance : 26 avril 2013

Titre de la Thèse :

Intérêt de la biopsie systématique du greffon à 3 mois en transplantation rénale

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : DES de spécialité médicale, Néphrologie

Mots-clés : Transplantation rénale, biopsie systématique, rejet infra-clinique, Anticalcineurines

Résumé :

Contexte : En transplantation rénale, l'intérêt de la réalisation de biopsies systématiques de surveillance demeure controversé. Le but de notre étude était d'évaluer l'impact de la biopsie de contrôle à 3 mois sur la prise en charge de l'immunosuppression du patient et l'évolution de la greffe.

Méthode : Nous avons étudié rétrospectivement une cohorte de 180 patients transplantés rénaux consécutifs ayant fait l'objet d'une biopsie systématique à 3 mois de greffe. Tous les patients inclus ont eu un suivi d'au moins 3 ans.

Résultats : La biopsie de greffon est un geste sûr puisque nous observons moins de 2% de complications, toutes mineures. Seules 35% des biopsies sont considérées comme strictement normales. Environ 14% des biopsies présentent des lésions inflammatoires correspondant à des modifications *borderline* ou un rejet aigu infra-clinique, qui multiplie par 5,8 le risque de perte de greffon à 3 ans. Les principaux facteurs de risque en sont l'âge élevé du donneur, le retard de fonctionnement du greffon et l'existence d'un rejet aigu au cours du premier trimestre de greffe. En revanche, le sevrage précoce de la corticothérapie ne favorise pas ces lésions.

La présence d'une fibrose interstitielle et d'une atrophie tubulaire (FI/AT) est également significativement associée à l'âge du donneur et à l'existence d'un retard de fonction précoce du greffon.

En fonction des données cliniques et histologiques, une épargne en anticalcineurines a été décidée chez 98 patients tandis que 70 ont conservé des posologies standard. Aucun rejet aigu n'a été observé chez les patients ou la dose d'anticalcineurine a été réduite et les biopsies d'indication effectuées après 3 mois dans ce groupe ne montrent pas de rejet chronique. A 3 ans, la survie du greffon et l'évolution de la fonction rénale ne sont pas significativement différentes dans ces 2 sous groupes de patients.

Conclusion : La réalisation d'une biopsie de greffon systématique à 3 mois est un outil précieux pour le clinicien permettant de rationaliser la prise en charge du traitement immunosuppresseur.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Noël

Assesseurs : Monsieur le Professeur Alexandre Hertig, Monsieur le Docteur David Buob.

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Hazzan,

