



UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Facteurs déterminants les lésions histologiques sur la biopsie
protocolaire réalisée à trois mois de la transplantation rénale**

Présentée et soutenue publiquement le 19 septembre à 14 heure

au Pôle Formation

Par Philippine Simphal

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Hazzan

Assesseurs :

Madame le Professeur Copin

Madame le Docteur Frimat

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Lionet

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ACN AntiCalciNeurines
ACP Analyse en Composante Principale
ATG Anti Thymocyte Globulin
BP Biopsie Protocolaire
CHRU Centre Hospitalier Régional et Universitaire
ECD Extended Donor Criteria
eDFG Débit de Filtration Glomérulaire estimé
DSA Donor Specific Antibody
HTA Hypertension Artérielle
HR Hazard Ratio
FIAT Fibrose Interstitielle avec Atrophie Tubulaire
IC Intervalle de Confiance
IMC Indice de Masse Corporelle
IRC Insuffisance Rénale Chronique
M3 à 3 mois de la transplantation rénale
MDRD Modification in Diet in Renal Disease
MMF Mycophenolate Mofetil
MAT Microangiopathie Thrombotique
NBKv Néphropathie à BK virus
NTA Nécrose Tubulaire Aigue
NTIC Néphrite Tubulo-Interstitielle Chronique
PKRAD Polykystose Rénale Autosomique Dominante
PBG Ponction Biopsie Greffon
RIC Rejet Infra-Clinique
RFG Retard de Fonction du Greffon
TGI Taux de Greffons Incompatibles

Table des matières

Avertissement	2
Remerciements	4
Liste des abréviations	6
Table des matières	7
Table des illustrations	9
Résumé	10
Introduction	11
I. Définition	11
II. Intérêt	11
III. Evaluation des pratiques en France	12
IV. Valeur pronostique de la biopsie protocolaire à M3	12
1) Corrélation des lésions élémentaires et définition des scores histologiques ...	13
2) Impact des données histologiques sur la survie des greffons	13
3) Impact des données cliniques et biologiques sur la survie des greffons à 5 ans	14
4) Combinaison des lésions histologiques et clinico-biologiques	15
5) Objectifs de l'étude	15
Matériels et Méthodes	16
I. Population étudiée	16
II. Méthode de réalisation de la ponction biopsie de greffons	16
III. Analyse anatomopathologique	17
IV. Traitement immunosuppresseur	18
V. Extraction des données	18
VI. Analyse statistique	19

Résultats	21
I. Population	21
II. Lésions histologiques à M3	23
III. Répartition des facteurs clinico-biologiques selon les lésions histologiques	25
IV. Impact des paramètres clinico-biologiques sur les lésions histologiques à M3	28
1) Inflammation aigue	28
2) Lésions chroniques	29
a. Glomérulaires	29
b. Vasculaires	29
c. Tubulo-interstitielles	30
V. Evolution du taux de tacrolimus durant la première année de transplantation	32
Discussion	34
I. Les lésions inflammatoires	34
1) A médiation humorale	35
2) A médiation cellulaire	35
II. Les lésions chroniques	37
1) Glomérulaires	37
2) Vasculaires	38
3) Tubulo-interstitielles	40
III. Adaptation du TACROLIMUS	42
IV. Perspectives	43
1) Un meilleur contrôle du temps d'ischémie froide	44
2) L'épargne en ACN	46
V. Forces et faiblesse de notre étude	47
Conclusion	48
Références	49
Annexes	52

Table des illustrations

Figure 1 : Analyse en composante principale	13
Figure 2 : Modèle multivarié combinant les données histologiques et clinico-biologiques ..	15
Figure 3 : Diagramme de Flux	21
Figure 4 : Classification de Banff de 2015	35
Figure 5 : Augmentation progressive de l'épaisseur de la matrice mésangiale rénale à J7 et J14 après épreuve d'ischémie-reperfusion chez des souris CD1	38
Figure 6 : donneurs à critères élargis de l'UNOS classés selon l'âge et les facteurs de risque des donneurs	40
Figure 7 : Impact de l'obésité sur la fonction rénale	41
Figure 8 : Protocole de Maastricht III	44
Figure 9 : Evolution des prélèvements par type de donneur en France, données du rapport médical et scientifique de 2017 de l'agence de la biomédecine	45
Figure 10 : évolution du eDFG dans le temps dans l'étude BENEFIT-EXT	47
Tableau 1 : Impact des lésions histologiques sur la survie des greffons censurée sur le décès à 5 ans	14
Tableau 2 : Données démographiques au moment de la greffe	22
Tableau 3 : Lésions histologiques élémentaires selon la classification de Banff et autres lésions histologiques sur la biopsie de M3	24
Tableau 4 : Répartition des facteurs clinico-biologiques selon les lésions et scores histologiques	26
Tableau 5 : Impact des paramètres cliniques sur les lésions aiguës inflammatoires	28
Tableau 6 : Impact des paramètres cliniques sur les lésions chroniques glomérulaires	29
Tableau 7 : Impact des paramètres cliniques sur les lésions vasculaires chroniques	30
Tableau 8 : Impact des paramètres cliniques sur la FIAT	30
Tableau 9 : Evolution du taux de tacrolimus en fonction des lésions histologiques	32

Résumé

Introduction : Nous avons démontré dans une précédente étude que la positivité du C4d et la hyalinose artériolaire ≥ 2 sur la biopsie protocolaire (BP) réalisée 3 mois après la transplantation rénale (M3) avaient un impact délétère sur la survie des greffons. L'objectif de ce travail est de définir les déterminants des lésions histologiques à M3 et d'évaluer la gestion des immunosuppresseurs dans la 1^{ère} année de transplantation en fonction de ces lésions.

Matériel et méthodes : Nous avons analysé les données histologiques des BP réalisées à M3, entre 2007 et 2017, chez des receveurs adultes indemnes de rejet. Afin de déterminer les facteurs cliniques et biologiques influençant les lésions histologiques à M3, une analyse en régression logistique a été utilisée.

Résultats : Parmi les lésions inflammatoires le score g+ptc est principalement influencé par l'immunisation du receveur et l'âge du donneur, le C4d par l'immunisation et le score i+t par le nombre de compatibilité ABDR et les donneurs vivants. Les lésions glomérulaires chroniques (cg et mm) sont impactées par l'âge du receveur et le temps d'ischémie froide. Les lésions chroniques vasculaires (cv et ah) et la FIAT sont déterminées par les paramètres du donneur (âge, sexe, IMC, type, cause de décès vasculaire). Les tacrolémies sont plus basses à M3 pour les lésions cg et cv ≥ 2 et pour la FIAT modérée à sévère. Pour le score g+ptc ≥ 2 on observe une tendance à des tacrolémies plus hautes à 1 an. Il n'y a pas de différence pour les dépôts de C4d, le score i+t, les lésions mm et ah.

Conclusion : Ce sont les paramètres du donneur qui influencent principalement les lésions chroniques retrouvées sur la BP à M3. L'absence d'adaptation des ACN pour les lésions de hyalinose artériolaire modérée à sévère, qui impactent négativement la survie des greffons, nous encourage face à ces lésions à réduire leur l'exposition. Ce travail renforce l'intérêt de la biopsie protocolaire à M3.

INTRODUCTION

I. Définition

Actuellement en France, la survie à 1 an des greffons est en moyenne de 91% et la survie des patients de 97%¹. Nous avons observé ces dernières années en transplantation rénale, une amélioration de la survie des greffons à court terme mais peu d'amélioration à long terme². Cela s'explique notamment par la diminution de la fréquence des rejets aigus avec les nouvelles thérapies immunosuppressives, dont les anti-calcineurines (ACN) sont la pierre angulaire. Les ACN ont permis une amélioration de la survie des greffons dans les premières années de greffe mais favorisent la progression inéluctable des lésions fibreuses. Malheureusement peu de traitements sont efficaces sur ces lésions.

Une des stratégies utilisées pour tenter d'améliorer la survie des greffons est la réalisation de biopsies protocolaires (BP) après la greffe. Ces biopsies également appelées biopsies systématiques, sont réalisées à un ou des temps prédéfinis après la transplantation chez des patients ayant une fonction rénale stable, c'est-à-dire sans élévation de la créatininémie.

II. Intérêt

L'intérêt des biopsies protocolaires par rapport aux biopsies pour causes est le dépistage des lésions infracliniques. Lorsqu'elles sont précoces, avant la première année de greffe, l'objectif de ces biopsies est de dépister l'apparition de lésions histologiques avant une élévation de la créatininémie³ et/ou de guider l'immunosuppression. Les lésions infracliniques que l'on souhaite dépister s'articulent principalement autour de deux problématiques : la toxicité des anticalcineurines (ACN) suggérant la nécessité d'une diminution de l'exposition ; et d'autre part, les lésions inflammatoires évoquant un rejet infraclinique (RIC) pour lesquelles une majoration de l'immunosuppression peut être envisagée⁴. Ces adaptations ont pour but d'agir sur les lésions aiguës et ainsi de prévenir l'apparition des lésions chroniques.

III. Evaluation des pratiques en France

Nous avons préalablement à notre étude réalisé une enquête de pratique par un questionnaire téléphonique. Nous avons joint chaque centre de transplantation afin de savoir s'il réalisait des BP et si oui à quel temps de la greffe. Nous avons retrouvé que parmi les patients greffés en 2017 : 33% provenaient de centres effectuant des BP à 3 mois de la transplantation rénale (M3), 33% de centres en effectuant à M3 et à M6 et 33% de centres n'en réalisant pas ou en réalisant dans le cadre de protocoles. Nous avons donc constaté que les pratiques étaient très hétérogènes.

Aux Etats-Unis, Mehta et al. retrouvaient qu'en 2017, 17% des centres réalisaient systématiquement des BP, 21% dans des cas sélectionnés (crossmatch positifs, greffes ABO incompatibles ou retard de fonction du greffon) et 62% n'en réalisaient pas (parmi les 45% des centres ayant répondu au questionnaire)⁵. Ceci confirme que cette pratique n'est pas consensuelle.

IV. Valeur pronostique de la biopsie protocolaire à M3 de la transplantation rénale

Nous réalisons dans notre centre des BP depuis plus de 20 ans. Il nous semblait donc important d'évaluer notre pratique et d'en évaluer l'intérêt. Nous avons effectué, dans le cadre du mémoire de DES de néphrologie, une étude sur la valeur de la biopsie protocolaire réalisée à M3. Celle-ci était monocentrique, observationnelle et rétrospective. Son but était d'analyser la valeur pronostique des lésions histologiques élémentaires présentes sur la biopsie protocolaire réalisée à 3 mois de la transplantation rénale, sur la survie du greffon censurée pour les décès, et de déterminer, le cas échéant, si les données histologiques permettaient d'améliorer la prédiction du risque d'échec de greffe en association avec les paramètres clinico-biologiques précoces. Nous avons étudié 998 biopsies pratiquées à M3 chez des patients indemnes de rejet.

1. Corrélation des lésions élémentaires et définition des scores histologiques

Nous avons dans un premier temps défini des scores histologiques en réalisant une analyse en composante principale. Ainsi nous avons associé les lésions ci et ct représentant la Fibrose Interstitielle et l'Atrophie Tubulaire (FIAT), les lésions inflammatoires tubulo-interstitielles i et t et les lésions inflammatoires microvasculaires g et ptc.

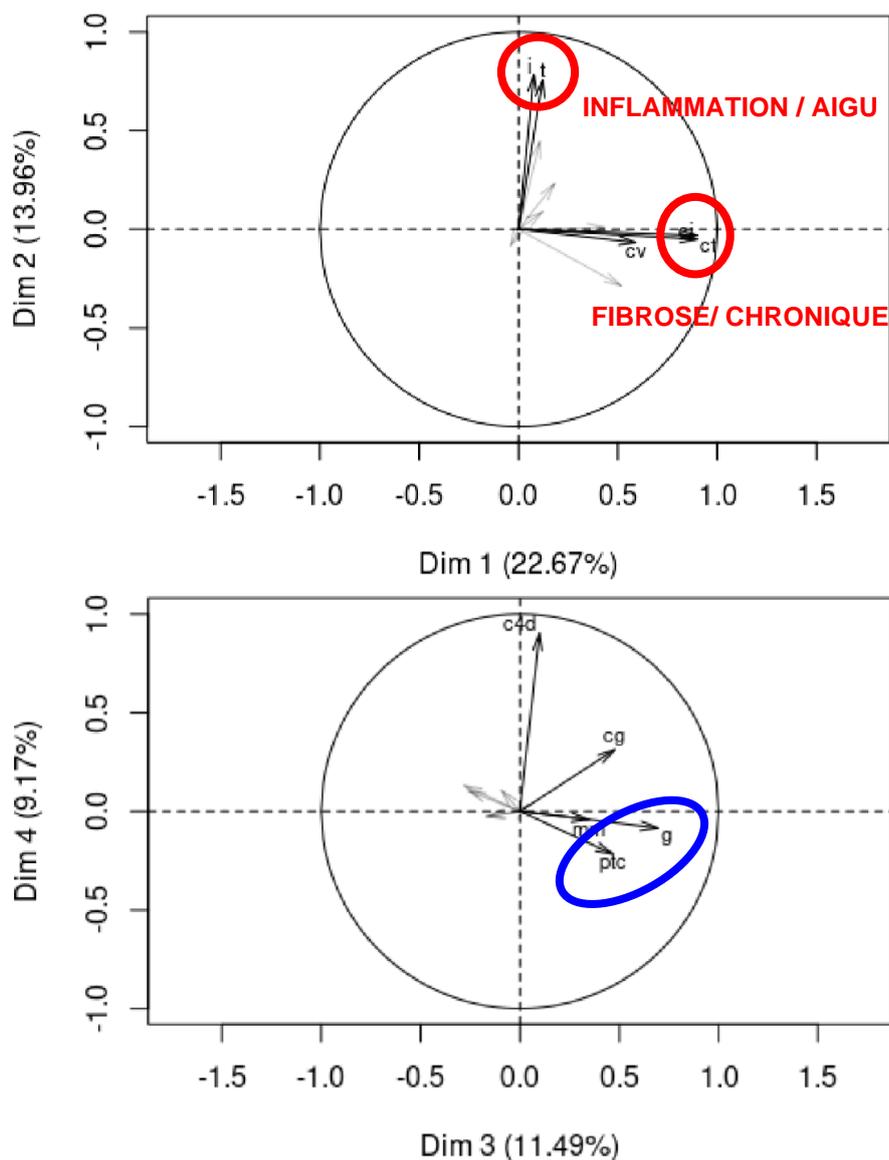


Figure 1 : Analyse en composante principale. Cercles des corrélations pour les 4 premières dimension (A : dimensions 1 et 2, B : dimensions 3 et 4).

2. Impact des données histologiques sur la survie des greffons

Nous avons analysé l'impact des lésions histologiques sur la survie des greffons censurée sur le décès dont le tableau 4 présente les résultats. L'analyse univariée retrouve comme facteurs de risque significatifs de perte du greffon, la positivité du C4d, une FIAT de grade 2 ou 3 et un score ah \geq 2. Le score mm était à la limite de la significativité. En analyse multivariée le meilleur modèle incluait le C4d, le score g+ptc, la FIAT et le score ah, avec une concordance à 0,61.

Variables du Banff	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC 95%]	<i>p</i>	HR [IC 95%]	<i>p</i>
g+ptc [0-1] vs [2-6]	2,27 [0,83-6,20]	0,11	2,49 [0,91-6,85]	0,076
v [0] vs [1-3]	0 [0-inf]	0,995		
C4d [0] vs [1-3]	3,89 [1,42-10,67]	0,01*	4,08 [1,47-11,33]	0,007*
i+t [0-1] vs [2-6]	1,30 [0,60-2,84]	0,51		
cg [0] vs [1-3]	2,06 [0,75-5,64]	0,16		
mm [0-1] vs [2-3]	2,01 [0,96-4,21]	0,06		
FIAT [0-1] vs [2-3]	1,94 [1,08-3,46]	0,03*	1,80 [0,98-3,28]	0,056
ah [0-1] vs [2-3]	1,86 [1,13-3,06]	0,02*	1,65 [0,99-2,76]	0,056
cv [0-1] vs [2-3]	1,17 [0,73-1,86]	0,51		

Tableau 1 : Impact des lésions histologiques sur la survie des greffons censurée sur le décès à 5 ans

3. Impact des données cliniques et biologiques sur la survie des greffons à 5 ans

Parmi les paramètres cliniques et biologiques ayant un impact sur la survie des greffons censurée sur le décès le meilleur modèle multivarié ne retenait que le sexe du receveur (HR=0,55 [0,33-0,92], si féminin), l'antécédent de transplantation rénale antérieure (HR=1,75 [1,05-2,94]), l'âge du donneur par année d'augmentation (HR=1,02 [1,00-1,03]), l'ischémie froide > 15 heures (HR=1,89 [1,12-3,20]) et le DFGe \leq 30ml/min/1,73m² à M3 (HR=4,48 [2,78-7,57]), avec une concordance à 0,65.

4. Combinaison des lésions histologiques et clinico-biologiques :

Nous avons ensuite combiné les modèles histologiques et clinico-biologiques. Le meilleur modèle obtenu comportait alors les 6 paramètres suivants : le score ah, la positivité du C4d, la durée d'ischémie froide, un antécédent de transplantation rénale antérieure et un DFGe inférieur à 30 ml/min/1.73m² à M3. Ce modèle permettait d'améliorer l'index de concordance à 0,72.

Variable		N	Hazard ratio	p
ah	[0-1]	781	●	Reference
	[2-3]	217	●	1.82 (1.10, 3.00) 0.020
C4d	[0]	982	●	Reference
	[1-3]	16	●	4.41 (1.59, 12.25) 0.004
Ischémie	<15h	456	●	Reference
	>15h	542	●	1.63 (0.96, 2.79) 0.071
Sexe Receveur	M	624	●	Reference
	F	374	●	0.51 (0.31, 0.86) 0.012
Retransplantation	Non	820	●	Reference
	Oui	178	●	1.83 (1.09, 3.08) 0.023
MDRD M3	>30	898	●	Reference
	<30	100	●	4.71 (2.84, 7.82) <0.001

Figure 2 : Modèle multivarié combinant les données histologiques et clinico-biologiques

5. Objectifs du travail de thèse

Dans notre travail préliminaire de mémoire de DES, nous avons retrouvé que la hyalinose artériolaire modérée à sévère et la positivité du C4d retrouvées sur la biopsie protocolaire à M3 étaient des facteurs de risque de perte du greffon. L'objectif de cette étude était de définir les déterminants des lésions histologiques élémentaires et des scores histologiques. L'objectif secondaire était d'évaluer la gestion des immunosuppresseurs en fonction des lésions élémentaires présentes sur les biopsies protocolaires au cours de la 1^{ère} année de transplantation.

MATERIEL ET METHODES :

I. Population étudiée :

Nous avons mené une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique au CHRU de Lille concernant les patients adultes, transplantés rénaux, entre le 1er février 2007 et le 6 novembre 2017, ayant bénéficié d'une biopsie protocolaire réalisée à trois mois de la transplantation rénale. Durant cette période les patients recevaient un protocole d'immunosuppression homogène et les lésions anatomopathologiques élémentaires étaient systématiquement relevées au moment de la lecture de la biopsie selon la classification de Banff. Les greffons étaient issus de donneurs décédés d'une mort encéphalique (DDME) ou après arrêt circulatoire (DDAC) et de donneurs vivants (DV).

Un patient était considéré comme immunisé quand son taux de greffon incompatible était supérieur à 5%.

Les patients ayant présenté un rejet aigu (cellulaire ou humoral) prouvé histologiquement sur une biopsie pour cause avant M3 ou sur la biopsie de M3 (rejet infra-clinique) ont été exclus de cette cohorte dans la mesure où notre objectif était de juger de la valeur pronostique de la biopsie systématique à 3 mois de greffe, sachant que le rejet aigu impacte de manière défavorable la survie des greffons⁶. Nous avons également exclu les patients ayant bénéficié d'une greffe combinée.

II. Méthode de réalisation de la ponction biopsie de greffons (PBG) :

Les PBG étaient réalisées en ambulatoire au CHRU de Lille, sous anesthésie locale et repérage écho guidé, avec une aiguille de 16 Gauge après contrôle de la tension artérielle et des facteurs de coagulation datant de moins de 3 jours. Une surveillance minimale de 4h après la procédure était effectuée et en l'absence de complication, le patient était autorisé à regagner son domicile le soir même. Les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants étaient arrêtés avant le geste selon les recommandations nationales.

III. Analyse anatomopathologique :

Les biopsies étaient analysées en microscopie optique et en immunofluorescence par un anatomopathologiste spécialiste du rein. Les lésions élémentaires étaient définies et gradées selon la classification de Banff (classification de Banff 2015⁶ détaillée ci-dessous).

Table 4: Banff lesion grading system

Lesions	
Quantitative criteria for inflammation: i score	
i0	No inflammation or in <10% of unscarred cortical parenchyma
i1	Inflammation in 10–25% of unscarred cortical parenchyma
i2	Inflammation in 26–50% of unscarred cortical parenchyma
i3	Inflammation in >50% of unscarred cortical parenchyma
Quantitative criteria for tubulitis: t score	
t0	No mononuclear leukocytes in tubules
t1	Foci with one to four leukocytes per tubular cross-section (or 10 tubular cells)
t2	Foci with five to 10 leukocytes per tubular cross-section (or 10 tubular cells)
t3	Foci with >10 leukocytes per tubular cross-section or the presence of two or more areas of tubular basement membrane destruction accompanied by i2/i3 inflammation and t2 elsewhere
Quantitative criteria for intimal arteritis: v score	
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
Quantitative criteria for glomerulitis: g score	
g0	No glomerulitis
g1	Glomerulitis in <25% of glomeruli
g2	Segmental or global glomerulitis in 25–75% of glomeruli
g3	Glomerulitis in >75% of glomeruli
Quantitative criteria for peritubular capillaritis: ptc score	
ptc0	At least one leukocyte in <10% of cortical PTCs and/or maximum number of leukocytes <3
ptc1	At least one leukocyte cell in ≥10% of cortical PTCs with three or four leukocytes in most severely involved PTC
ptc2	At least one leukocyte in ≥10% of cortical PTCs with five to 10 leukocytes in most severely involved PTC
ptc3	At least one leukocyte in ≥10% of cortical PTCs with >10 leukocytes in most severely involved PTC
Quantitative criteria for total inflammation: ti score	
ti0	No or trivial interstitial inflammation (<10% of total cortical parenchyma)
ti1	10–25% of total cortical parenchyma inflamed
ti2	26–50% of total cortical parenchyma inflamed
ti3	>50% of total cortical parenchyma inflamed
Quantitative criteria for inflammation in area of interstitial fibrosis and tubular atrophy: iFTA score	
iFTA0	No inflammation or <10% of scarred cortical parenchyma
iFTA1	Inflammation in 10–25% of scarred cortical parenchyma
iFTA2	Inflammation in 26–50% of scarred cortical parenchyma
iFTA3	Inflammation in >50% of scarred cortical parenchyma
Quantitative criteria for C4d score	
C4d0	No staining of PTCs (0%)
C4d1	Minimal C4d staining (>0 but <10% of PTCs)
C4d2	Focal C4d staining (10–50% of PTCs)
C4d3	Diffuse C4d staining (>50% of PTCs)
Quantitative criteria for double contour: cg score	
cg0	No GBM double contours by light microscopy or EM
cg1a	No GBM double contours by light microscopy but GBM double contours (incomplete or circumferential) in at least three glomerular capillaries by EM, with associated endothelial swelling and/or subendothelial electron-lucent widening
cg1b	Double contours of the GBM in 1–25% of capillary loops in the most affected nonsclerotic glomerulus by light microscopy; EM confirmation is recommended if EM is available
cg2	Double contours affecting 26–50% of peripheral capillary loops in the most affected glomerulus
cg3	Double contours affecting >50% of peripheral capillary loops in the most affected glomerulus
Quantitative criteria for mesangial matrix expansion: mm score	
mm0	No more than mild mesangial matrix increase in any glomerulus
mm1	At least moderate mesangial matrix increase in up to 25% of nonsclerotic glomeruli
mm2	At least moderate mesangial matrix increase in 26–50% of nonsclerotic glomeruli
mm3	At least moderate mesangial matrix increase in >50% of nonsclerotic glomeruli
Quantitative criteria for arteriolar hyalinosis: ah score	
ah0	No PAS-positive hyaline arteriolar thickening
ah1	Mild to moderate PAS-positive hyaline thickening in at least one arteriole
ah2	Moderate to severe PAS-positive hyaline thickening in more than one arteriole
ah3	Severe PAS-positive hyaline thickening in many arterioles
Alternative quantitative criteria for hyaline arteriolar thickening: aah score	
aah0	No typical lesions of calcineurin inhibitor-related arteriopathy
aah1	Replacement of degenerated smooth muscle cells by hyaline deposits in only one arteriole, without circumferential involvement
aah2	Replacement of degenerated smooth muscle cells by hyaline deposits in more than one arteriole, without circumferential involvement
aah3	Replacement of degenerated smooth muscle cells by hyaline deposits with circumferential involvement, independent of the number of arterioles involved.
Quantitative criteria for vascular fibrous intimal thickening: cv score	
cv0	No chronic vascular changes
cv1	Vascular narrowing of up to 25% luminal area by fibrointimal thickening
cv2	Vascular narrowing of 26–50% luminal area by fibrointimal thickening
cv3	Vascular narrowing of >50% luminal area by fibrointimal thickening
Quantitative criteria for interstitial fibrosis: ci score	
ci0	Interstitial fibrosis in up to 5% of cortical area
ci1	Interstitial fibrosis in 6–25% of cortical area (mild interstitial fibrosis)
ci2	Interstitial fibrosis in 26–50% of cortical area (moderate interstitial fibrosis)
ci3	Interstitial fibrosis in >50% of cortical area (severe interstitial fibrosis)
Quantitative criteria for tubular atrophy: ct score	
ct0	No tubular atrophy
ct1	Tubular atrophy involving up to 25% of the area of cortical tubules (mild tubular atrophy)
ct2	Tubular atrophy involving 26–50% of the area of cortical tubules (moderate tubular atrophy)
ct3	Tubular atrophy involving in >50% of the area of cortical tubules (severe tubular atrophy)

aah, hyaline arteriolar thickening; ah, arteriolar hyalinosis; cg, glomerular double contours; ci, interstitial fibrosis; ct, tubular atrophy; cv, vascular fibrous intimal thickening; EM, electron microscopy; g, glomerulitis; GBM, glomerular basement membrane; i, inflammation; iFTA, interstitial inflammation in areas of interstitial fibrosis and tubular atrophy; mm, mesangial matrix expansion; PAS, periodic acid-Schiff; ptc, peritubular capillaritis; PTC, peritubular capillary; t, tubulitis; v, intimal arteritis.

IV. Traitement immunosuppresseur :

Le traitement d'induction comportait soit la thymoglobuline (ATG) de J0 à J3 pour les patients immunisés ou âgés de moins de 55 ans, soit le basilixumab à J0 et J4 pour les autres patients. Ce traitement était associé à une corticothérapie (500 mg en perfusion intraveineuse à J0 puis 250 mg à J1 puis 20mg/j per os à partir de J2), à un inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus majoritairement, ou ciclosporine), et un antimétabolite (acide mycophénolique) dans plus de 90% des cas. En cas d'intolérance ou d'antécédents de cancer pré-greffe l'antimétabolite était remplacé ou relayé par un inhibiteur de mTOR. En l'absence d'immunisation, de rejet aigu initial ou de retard de fonctionnement de greffon, défini par la nécessité de dialyse dans la semaine suivant la transplantation, la corticothérapie était interrompue à 8 jours de la transplantation. Pour les patients ayant présenté un retard de fonctionnement du greffon, le sevrage de la corticothérapie était effectué à partir de 3 mois en l'absence de risque immunologique.

V. Extraction des données :

Les données ont été collectées de manière rétrospective. Les données des donneurs et des receveurs ont été extraites à partir d'une part du logiciel CRISTAL de l'Agence de Biomédecine et d'autre part des éléments issus du logiciel SILLAGE du CHRU de Lille. Les données histologiques étaient issues de la base de données du laboratoire d'anatomopathologie du CHRU de Lille.

Les paramètres collectés pour les receveurs étaient les suivants : date de transplantation, âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), groupe sanguin, néphropathie initiale, temps passé en dialyse, technique d'épuration extra-rénale avant la greffe, antécédents de greffe antérieure, greffe ABO incompatibles, immunisation antérieure (immunisé si TGI>5%), présence d'anticorps anti-HLA en pré-greffe ou de DSA le jour de la greffe.

Les paramètres collectés pour les donneurs incluaient : âge, IMC, dernière créatininémie, antécédents d'hypertension artérielle et de diabète et cause de décès (cérébro-vasculaire,

anoxique, traumatique ou autre).

Les paramètres enregistrés au moment de la transplantation comportaient : temps d'ischémie froide, temps d'ischémie tiède, mise sur machine de perfusion hypothermique, compatibilités HLA A-B-DR-DQ.

Les données de suivi de la transplantation incluaient : créatininémie et débit de filtration glomérulaire estimé selon la formule MDRD simplifiée à 1, 3, 6, 12, 24, 48 et 72 mois post-transplantation, protéinuries à 1, 3, 12, 24, 36 et 60 mois, taux de tacrolimus à 3, 6 et 12 mois, retard de fonction du greffon, survenue d'un épisode de rejet aigu ou d'un rejet chronique, et, le cas échéant la date de reprise en charge en dialyse ou de décès.

Les paramètres histologiques comprenaient : nombres de glomérules et d'artères présents sur le fragment analysé, nombre de glomérule en pain à cacheter, description des lésions histologiques élémentaires selon la classification de Banff⁶ contemporaine de l'année de réalisation de la biopsie (g, cpt, v, C4d, i, ti, t, cg, cv, ci, ct, cv, ah, mm) (la définition des lésions élémentaires selon la classification de Banff est détaillée dans le paragraphe « analyse anatomopathologique »), présence de lésions de hyalinose segmentaire et focale (HSF), de nécrose tubulaire aiguë (NTA), de vacuolisation tubulaire, de toxicité des ACN, de néphropathie à BK virus, de nécrose corticale, de récurrence de néphropathie, de microangiopathie thrombotiques (MAT) et de calcifications tubulaires.

VI. Analyse statistique :

Les données qualitatives sont présentées en nombre et pourcentage. Les données quantitatives sont exprimées en moyenne et écart-type après vérification de la normalité de leur distribution.

Concernant les variables qualitatives, les comparaisons de fréquences selon les différents scores histologiques ont été réalisées à l'aide d'un test de Chi-2. Concernant les variables quantitatives, les comparaisons ont été effectuées à l'aide du test de student après vérification de la normalité de leur distribution (test de Shapiro-Wilk).

Afin de déterminer les facteurs influençant les lésions histologiques à 3 mois, une analyse en régression logistique a été utilisée. Chaque variable a d'abord été testée séparément (analyse univariée) dans un premier temps. Dans un deuxième temps, les variables significatives ($p < 0,05$) ont été introduites en bloc dans un modèle multivarié puis une sélection conditionnelle descendante a été réalisée afin d'obtenir le modèle final.

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R (R Core Team (2019). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Les valeurs manquantes dont la fréquence était inférieure à 15% ont été imputées (paquet Mice : S van Buuren, K Groothuis-Oudshoorn. 2011. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. Journal of Statistical Software, 45, 1-67).

Pour l'ensemble des tests un seuil de significativité à 0,05 était retenu (il était signifié dans les tableaux par *).

RESULTATS:

I. Population:

Entre le 1^{er} février 2007 et le 6 novembre 2017, 1519 patients adultes ont bénéficié d'une transplantation rénale au CHRU de Lille⁷. Chez 70% (1062) d'entre eux une PBG systématique à M3 a été réalisée. Les patients qui avaient une non-fonction primaire, une perte du greffon avant M3 ou un risque hémorragique important n'ont pas bénéficié de cet examen. Parmi les 1062 patients de cette cohorte, 30 ont été exclus en raison d'un épisode de rejet aigu avant M3 et 20 du fait de la mise en évidence d'un rejet infraclinique sur la biopsie à M3. Enfin, 14 patients ayant bénéficié de greffes combinées (foie-rein) n'ont pas été retenus dans l'analyse, dont 2 avaient également présenté un rejet avant M3. La cohorte finale repose donc sur 998 biopsies. La médiane de suivi était de 4 ans.

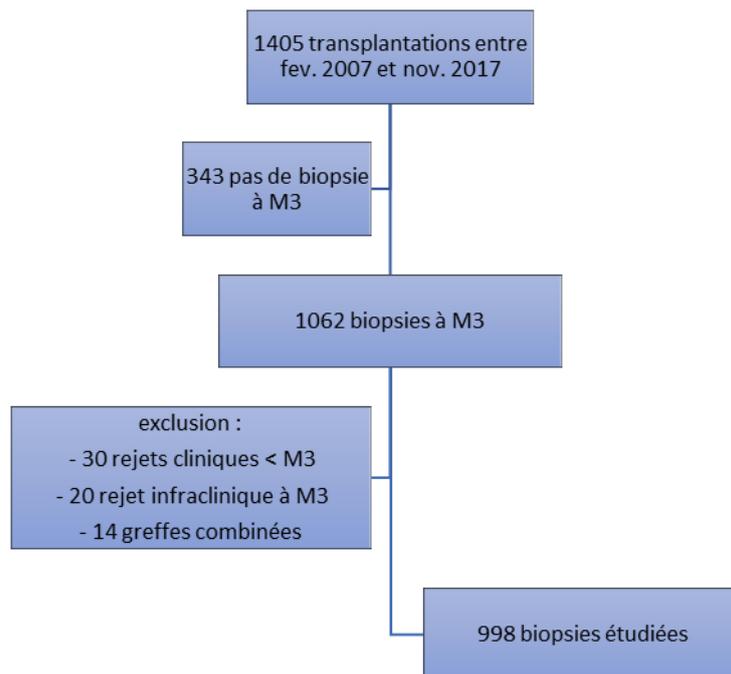


Figure 3 : Diagramme de Flux

Les caractéristiques des receveurs, des donneurs et des données de la greffe sont résumées dans le tableau 1. 2 patients ont bénéficié d'une transplantation ABO incompatible.

Receveurs	
Âge, (années)	49,3 ± 13,4
Sexe masculin, n (%)	624 (62,5)
IMC, (kg/m ²)	25 ± 4,5
Immunisation, n (%)*	314 (32)
Néphropathie initiale, n (%)	
- Glomérulonéphrite chronique	279 (28)
- PKRAD	159 (15,9)
- Uropathie	110 (11)
- Diabète	64 (6,4)
- Vasculaire	48 (4,8)
- NTIC	47 (4,7)
- Autre	133 (13,3)
- Indéterminée	158 (15,8)
Re transplantation, n (%)	178 (17,8)
Donneurs	
Âge, (années)	50,7 ± 15,5
Sexe masculin, n (%)	592 (59,3)
IMC, (kg/m ²)	26,2 ± 5,6
Type de donneur, n (%) :	
- Mort encéphalique	880 (88, 2)
- Donneur vivant	81 (8,1)
- DDAC	37 (3,7)
Cause décès, n (%)** :	
- Vasculaire	450 (49,1)
- Traumatique	269 (29,4)
- Anoxie	144 (15,7)
- Autre	53 (5,8)
Données de la greffe	
Temps d'ischémie froide, (h)***	16,2 ± 6,9
Temps d'ischémie tiède, (h)****	1,7 ± 1,1
Mise sous machine de perfusion, n (%)	203 (20,3)
Compatibilité ABDR	2 ± 1,3
Suivi de greffe	
Tacrolémie, (ng/mL)	
- M3 □	8,4 ± 2,7
- M6 □□	7,4 ± 2,5
- M12 □□□	6,6 ± 2,4

Tableau 2 : Données démographiques au moment de la greffe. *1,6% et **8,2% de valeurs manquantes non imputées, *** 14,1% et **** 3,5% de valeurs manquantes imputées, □ 11%, □□12,8% et □□□10,4% de valeurs manquantes imputées.

II. Lésions histologiques à M3 :

93% des biopsies étaient adéquates ou limites (≥ 1 artère et ≥ 7 glomérules). Pour chacune des lésions le pourcentage de valeurs manquantes était inférieur à 5%. Elles ont donc été imputées pour l'analyse.

Le tableau 3 décrit les lésions histologiques élémentaires retrouvées sur la biopsie systématique de M3. Chez ces patients indemnes de rejet on retrouvait toutefois des lésions inflammatoires caractérisées par la présence d'une glomérulite (14,5%), d'une tubulite (20,5%), d'un infiltrat interstitiel (6,6%) et plus rarement de capillarite péri-tubulaire, de vascularite intinale et de dépôts de C4d.

Plus de la moitié des patients présentaient des lésions chroniques à type de fibrose interstitielle (53,5%) et d'atrophie tubulaire (55,5%). Chez 3% d'entre eux on notait la présence d'une glomérulopathie d'allogreffe (cg). Des lésions vasculaires de hyalinose artériolaire étaient présentes dans plus de la moitié des biopsies mais sévères dans seulement 3% des cas. Enfin 69,6% des patients présentaient des lésions d'endartérite fibreuse, qualifiées de sévère dans 8% des cas.

Les autres données histologiques sont également résumées dans le tableau 3. Près d'un tiers des patients présentait des lésions de vacuolisations tubulaires. On notera également la présence de lésions de microangiopathie thrombotique (4,6%) ainsi que la récurrence de la néphropathie initiale dans 1,4% des cas.

Lésions inflammatoires	Nombre de biopsies (%)
g	
- 0	853 (85,3)
- 1	132 (13,2)
- ≥ 2	13 (1,3)
ptc	
- 0	964 (96,4)
- 1	27 (2,7)
- ≥ 2	7 (0,7)
v	
- 0	992 (99,2)
- 1	6 (0,6)
- ≥ 2	0 (0)
C4d	
- 0	982 (98,2)
- 1	5 (0,5)
- ≥ 2	11 (1,1)
i	
- 0	932 (93,2)
- 1	58 (5,8)
- ≥ 2	8 (0,8)
t	
- 0	793 (79,3)
- 1	167 (16,7)
- ≥ 2	38 (3,8)
Lésions chroniques	
cg	
- 0	968 (96,8)
- 1	24 (2,4)
- ≥ 2	6 (0,6)
mm	
- 0	857 (85,7)
- 1	95 (9,5)
- ≥ 2	46 (4,6)
ci	
- 0	465 (46,5)
- 1	417 (41,7)
- ≥ 2	116 (11,6)
ct	
- 0	443 (44,3)
- 1	443 (44,3)
- ≥ 2	112 (11,2)
Lésions vasculaires	
ah	
- 0	460 (46)
- 1	321 (32,1)
- ≥ 2	217 (21,7)
cv	
- 0	302 (30,2)
- 1	351 (35,1)
- ≥ 2	345 (34,5)
Autres lésions histologiques	
Vacuolisations tubulaires	292 (29,2)
Calcifications vasculaires	97 (9,7)
Toxicité chronique des ACN	77 (7,7)
Borderline	75 (7,5)
MAT	46 (4,6)
HSF	27 (2,7)
Récidive de la néphropathie	14 (1,4)
NBK virus	7 (0,7)
Glomérulonéphrite de novo	4 (0,4)

Tableau 3 : Lésions histologiques élémentaires selon la classification de Banff et autres lésions histologiques sur la biopsie systématique de M3.

III. Distribution des variables clinico-biologiques selon les lésions histologiques :

Nous avons étudié les caractéristiques clinico-biologiques des huit lésions élémentaires et scores histologiques. L'inflammation microvasculaire (score g+ptc) et l'inflammation tubulo-interstitielle (score i+t) ont été analysées selon qu'elles soient absentes ou faibles [0-1] versus modérées à sévères [2-6]. Les lésions élémentaires C4d et cg ont été analysées selon qu'elles soient absentes ou présentes. Les lésions élémentaires cv, mm et ah ont été analysées selon le score [0-1] versus [2-3]. La FIAT a été analysée selon qu'elle soit absente à minime [grade 1] versus modérée à sévère [grade 2 ou 3]. L'ensemble des résultats significatifs est résumé dans le tableau 4. Le détail de chaque lésion histologique est présenté en annexe.

g+ptc	[0-1] n = 974	[2-6] n = 24	p
Compatibilité ABDR, <i>n</i>	2 ± 1,3	2,7 ± 1,3	0,02*
Replantation, <i>n</i> (%)	168 (17,2)	10 (41,7)	0,01*
Immunsation (TGI > 5%), <i>n</i> (%)	298 (31,1)	16 (69,6)	< 0,001*
i+t	[0-1] n = 931	[2-6] n = 67	p
Compatibilité ABDR, <i>n</i>	2,1 ± 1,3	1,6 ± 1,2	0,01*
C4d	- n = 982	+ n = 16	p
Immunsation (TGI > 5%), <i>n</i> (%)	305 (31,6)	9 (56,2)	0,07
cg	- n = 968	+ n = 30	p
Age receveur, <i>années</i>	49,1 ± 13,4	55,6 ± 11,5	0,004*
Age donneur, <i>années</i>	50,5 ± 15,5	57,3 ± 14,7	0,02*
Tacrolémie M3, <i>ng/mL</i>	8,47 ± 2,68	7,70 ± 1,84	0,03*
cv	[0-1] n = 653	[2-3] n = 345	p
Age receveur, <i>années</i>	46,1 ± 13,3	55,3 ± 11,4	< 0,001*
Age donneur, <i>années</i>	46,3 ± 15,5	59,2 ± 11,5	< 0,001*
Donneur vivant, <i>n</i> (%)	71 (10,9)	10 (2,9)	< 0,001*
Décès cause vasculaire, <i>n</i> (%)	235 (40,4)	215 (64,2)	< 0,001*
Machine de perfusion, <i>n</i> (%)	105 (16,1)	98 (28,4)	< 0,001*
Tacrolémie M3, <i>ng/mL</i>	8,57 ± 2,72	8,21 ± 2,21	0,04*
mm	[0-1] n = 952	[2-3] n = 46	p
Age receveur, <i>années</i>	49,0 ± 13,4	53,7 ± 12,0	0,01*
Age donneur, <i>années</i>	50,5 ± 15,6	55,5 ± 12,3	0,01*
Donneur vivant, <i>n</i> (%)	81 (8,5)	0 (0)	0,046*
Temps d'ischémie froide, <i>h</i>	16,1 ± 6,9	20,2 ± 6,1	< 0,001*
FIAT	[1] n = 882	[2-3] n = 116	p
Age receveur, <i>années</i>	48,5 ± 13,5	55,2 ± 11,1	< 0,001*
Age donneur, <i>années</i>	49,6 ± 15,7	59,0 ± 11,3	< 0,001*
Donneur vivant, <i>n</i> (%)	79 (9)	2 (1,7)	0,01*
IMC donneur, <i>kg/m²</i>	26,1 ± 5,6	27,6 ± 5,1	0,004*
Décès cause vasculaire, <i>n</i> (%)	379 (47,3)	71 (62,3)	0,03*
Machine de perfusion, <i>n</i> (%)	168 (19)	35 (30,2)	0,01*
Tacrolémie M3, <i>ng/mL</i>	8,51 ± 2,65	7,93 ± 2,54	0,03*
ah	[0-1] n = 781	[2-3] n = 217	p
Age receveur, <i>années</i>	48,4 ± 13,6	52,4 ± 12	< 0,001*
Age donneur, <i>années</i>	49,3 ± 16	55,8 ± 12,5	< 0,001*
Donneur vivant, <i>n</i> (%)	77 (9,9)	4 (1,8)	< 0,001*
Sexe donneur masculin, <i>n</i> (%)	442 (56,6)	150 (69,1)	0,001*
IMC donneur, <i>kg/m²</i>	26 ± 5,1	27,2 ± 7,1	0,03*
Décès cause vasculaire, <i>n</i> (%)	315 (44,8)	135 (63,4)	< 0,001*
Machine de perfusion, <i>n</i> (%)	142 (18,2)	61 (28,1)	0,002*

Tableau 4 : Répartition des facteurs clinico-biologiques selon les lésions et scores histologiques

Nous remarquons que les patients ayant un score $g+ptc \geq 2$ sont plus souvent retransplantés ou immunisés. Ils ont aussi un nombre significativement plus grand de compatibilité ABDR. Nous ne retrouvons pas de facteur clinico-biologique significatif pour le C4d.

L'inflammation tubulo-interstitielle, quant à elle, est associée à un plus petit nombre de compatibilité ABDR lorsque le score $i+t$ est compris entre 2 et 6.

Les lésions chroniques glomérulaires se retrouvent chez des receveurs plus âgés qui bénéficient également de greffons plus vieux. Ceux qui ont un score $mm \geq 2$ bénéficient moins souvent d'un greffon de donneur vivant et ont un temps plus long d'ischémie froide. Les lésions chroniques vasculaires sont associées à des receveurs plus âgés. Leurs donneurs sont également plus vieux, décèdent plus de cause vasculaire et sont moins souvent des donneurs vivants. Leurs greffons sont plus souvent sur machine de perfusion et ceux ayant un score $ah \geq 2$ proviennent plus souvent d'hommes ayant un IMC élevé.

Les receveurs ayant des lésions de FIAT modérées à sévères sont en moyenne plus âgés ainsi que leurs donneurs. Ceux-ci ont un IMC plus important, sont moins souvent des donneurs vivants, décèdent plus de cause vasculaire et leurs greffons sont plus sur machine de perfusion. Pour les lésions histologiques $cg \geq 1$, $cv \geq 2$ et de FIAT ≥ 2 les dosages de tacrolimus sont significativement plus bas à M3.

IV. Impact des paramètres cliniques sur les lésions histologiques à M3 :

Nous avons à présent analysé l'impact des paramètres cliniques décrits précédemment sur les lésions histologiques présentes à M3. Ces tableaux présentent les résultats de la régression logistique en univarié et en multivarié. Ils seront débattus dans la discussion.

1) L'inflammation aiguë

Données cliniques	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC 95%]	<i>p</i>	HR [IC 95%]	<i>p</i>
Score g+ptc ≥ [2-6]				
Âge du receveur, par 5 ans d'augmentation	1,19 [1,01-1,41]	0,04		
Immunsation (TGI > 5%)	5,07 [2,14-13,31]	< 0,001*	4,94 [2,08-12,97]	0,001*
Âge du donneur, par 5 ans d'augmentation	1,14 [0,99-1,32]	0,07	1,12 [0,97-1,31]	0,13
Temps d'ischémie froide, par h d'augmentation	1,06 [1,003 -1,13]	0,04*		
Compatibilité ABDR	1,44 [1,07-1,92]	0,01*		
Retransplantation	3,43 [1,46-7,79]	0,004*		
Score C4d +				
IMC du donneur	0,91 [0,80-1,02]	0,13		
Immunsation	2,79 [1,03-7,86]	0,04*	2,79 [1,03-7,86]	0,04*
Score i+t ≥ [2-6]				
Donneur vivant	0,33 [0,05-1,09]	0,13	0,37 [0,08-1,23]	0,18
Compatibilité ABDR	0,75 [0,60-0,93]	0,01*	0,76 [0,61-0,94]	0,01*

Tableau 5 : Impact des paramètres cliniques sur les lésions aiguës inflammatoires

Pour le score g+ptc, le meilleur modèle multivarié comprend l'immunsation et l'âge du donneur, avec une concordance de 0,74. Pour les dépôts de C4d on retrouve uniquement l'immunsation, avec une concordance de 0,62. Pour le score i+t, il comprend le type de donneur et le nombre de compatibilité ABDR, avec une concordance de 0,61.

2) Les lésions chroniques

a) Glomérulaires

Données cliniques	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC 95%]	<i>p</i>	HR [IC 95%]	<i>p</i>
Score cg +				
Âge du receveur, par 5 ans d'augmentation	1,21 [1,05-1,42]	0,01*	1,21 [1,05-1,42]	0,01
Âge du donneur, par 5 ans d'augmentation	1,17 [1,03-1,33]	0,02*		
Tps d'ischémie froide, par h d'augmentation	1,05 [0,992 -1,10]	0,10	1,05 [0,99-1,11]	0,09
Temps d'ischémie tiède, par h d'augmentation	0,74 [0,44-1,12]	0,23		
Score mm ≥ [2-3]				
Âge du receveur, par 5 ans d'augmentation	1,15 [1,02-1,30]	0,02*	1,16 [1,03-1,31]	0,02*
Âge du donneur, par 5 ans d'augmentation	1,12 [1,01-1,24]	0,03*		
Donneur vivant	0,00 [0,00-inf]	0,98		
Tps d'ischémie froide, par h d'augmentation	1,09 [1,04 -1,14]	< 0,001*	1,10 [1,05 -1,15]	< 0,001*

Tableau 6 : Impact des paramètres cliniques sur les lésions glomérulaires chroniques

Pour les doubles contours, le meilleur modèle multivarié comprend l'âge du receveur et le temps d'ischémie froide, avec une concordance de 0,67. Pour l'épaississement mésangial il comprend l'âge du receveur et le temps d'ischémie froide, avec une concordance de 0,70.

b) Vasculaires

Pour l'endartérite fibreuse, le meilleur modèle multivarié comprend l'âge du donneur, le type de donneur et le décès de cause vasculaire, avec une concordance de 0,75 et pour la hyalinose artériolaire il comprend l'âge, le sexe et le type de donneur et le décès de cause vasculaire, avec une concordance de 0,69.

Données cliniques	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC 95%]	<i>p</i>	HR [IC 95%]	<i>p</i>
Score cv ≥ [2-3]				
Âge du receveur, par 5 ans d'augmentation	1,34 [1,26-1,42]	< 0,001*		
Âge du donneur, par 5 ans d'augmentation	1,38 [1,31-1,47]	< 0,001*	1,34 [1,27-1,42]	< 0,001*
Donneur vivant	0,25 [0,12-0,46]	< 0,001*	0,40 [0,19-0,79]	0,01*
IMC donneur	1,02 [1,001-1,05]	0,04*		
Décès cause vasculaire	2,94 [2,25-3,86]	< 0,001*	1,51 [1,11-2,06]	0,01*
Temps d'ischémie froide, par h d'augmentation	1,02 [0,998 -1,04]	0,09		
Temps d'ischémie tiède, par h d'augmentation	1,12 [1,003-1,26]	0,048*		
Score ah ≥ [2-3]				
Âge du receveur, par 5 ans d'augmentation	1,12 [1,06-1,19]	< 0,001*		
Âge du donneur, par 5 ans d'augmentation	1,15 [1,10-1,22]	< 0,001*	1,12 [1,06-1,19]	< 0,001*
Donneur vivant	0,17 [0,05-0,42]	0,001*	0,31 [0,09-0,78]	0,03*
IMC donneur	1,04 [1,01-1,06]	0,01*		
Décès cause vasculaire	2,44 [1,79-3,33]	< 0,001*	1,95 [1,38-2,77]	< 0,001*
Sexe donneur féminin	0,58 [0,42 -0,80]	0,001*	0,47 [0,33 -0,65]	< 0,001*

Tableau 7 : Impact des paramètres cliniques sur les lésions vasculaires chroniques

c) Tubulo-interstitielles

Données cliniques	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	HR [IC 95%]	<i>p</i>	HR [IC 95%]	<i>p</i>
FIAT ≥ [2-3]				
Âge du receveur, par 5 ans d'augmentation	1,23 [1,13-1,33]	< 0,001*		
Âge du donneur, par 5 ans d'augmentation	1,24 [1,16-1,34]	< 0,001*	1,27 [1,18-1,37]	< 0,001*
Donneur vivant	0,18 [0,03-0,58]	0,02*		
IMC donneur	1,04 [1,01-1,07]	0,01*	1,04 [1,001-1,07]	0,04*
Décès cause vasculaire	2,09 [1,41-3,13]	< 0,001*		
Sexe donneur féminin	0,57 [0,37 -0,86]	0,01*	0,44 [0,28 -0,67]	< 0,001*

Tableau 8 : Impact des paramètres cliniques sur la FIAT

Pour la FIAT, le meilleur modèle multivarié comprend l'âge, l'IMC et le sexe du donneur, avec une concordance de 0,70.

V. Evolution du taux de tacrolimus durant la première année de transplantation

L'évolution des tacrolémies au cours de la première année de transplantation selon les lésions histologiques est exposée dans le tableau 9.

TACROLEMIE, ng/mL			
g+ptc	[0-1] N = 974	[2-6] N = 24	p
- M3	8,45 ± 2,67	8,04 ± 2,41	0,41
- M6	7,36 ± 2,55	7,50 ± 2,57	0,80
- M12	6,54 ± 2,45	7,53 ± 2,22	0,05
i+t	[0-1] N = 931	[2-6] N = 67	p
- M3	8,48 ± 2,61	8,01 ± 3,23	0,25
- M6	7,39 ± 2,51	7,06 ± 2,96	0,39
- M12	6,57 ± 2,40	6,57 ± 3,04	0,99
C4d	- N = 982	+ N = 16	p
- M3	8,46 ± 2,66	7,40 ± 2,46	0,11
- M6	7,35 ± 2,52	8,19 ± 3,77	0,39
- M12	6,57 ± 2,44	6,51 ± 2,51	0,99
cg	- n = 968	+ n = 30	p
- M3	8,47 ± 2,68	7,70 ± 1,84	0,03*
- M6	7,32 ± 2,45	8,73 ± 4,61	0,11
- M12	6,55 ± 2,39	7,35 ± 3,83	0,23
cv	[0-1] n = 653	[2-3] N = 345	p
- M3	8,57 ± 2,72	8,21 ± 2,54	0,04*
- M6	7,47 ± 2,47	7,15 ± 2,67	0,07
- M12	6,73 ± 2,49	6,26 ± 2,33	0,01*
mm	[0-1] n = 952	[2-3] N = 46	p
- M3	8,47 ± 2,67	7,95 ± 2,36	0,16
- M6	7,36 ± 2,55	7,43 ± 2,52	0,86
- M12	6,60 ± 2,42	5,97 ± 2,85	0,16
ci+ct	[1] n = 882	[2-3] N = 116	p
- M3	8,51 ± 2,65	7,93 ± 2,54	0,03*
- M6	7,38 ± 2,51	7,28 ± 2,83	0,73
- M12	6,69 ± 2,46	5,70 ± 2,12	< 0,001*
ah	[0-1] n = 781	[2-3] N = 217	p
- M3	8,49 ± 2,71	8,29 ± 2,48	0,33
- M6	7,39 ± 2,56	7,27 ± 2,49	0,54
- M12	6,63 ± 2,47	6,36 ± 2,33	0,16

Tableau 9 : Evolution du taux de tacrolimus la première année en fonction des lésions histologiques

Nous avons repris pour chaque lésion élémentaire et chaque score histologique l'exposition au tacrolimus à M3, M6 et M12. Nous avons ainsi cherché à déterminer si certaines lésions histologiques, découvertes sur la biopsie systématique de M3 influençaient notre attitude thérapeutique. Les tacrolémies à M3 étaient indépendantes des résultats de la PBG car elles étaient dosées concomitamment de leur réalisation. Seules les tacrolémies à M6 et à M12 traduisent l'adaptation thérapeutique.

Nous observons pour les lésions cg et cv ≥ 2 et pour la FIAT modérée à sévère des taux de tacrolimus significativement plus bas à M3. Ils persistent à être inférieurs à M12 pour cv et la FIAT.

A l'inverse le score histologique g+ptc ≥ 2 se traduit par une tendance à des tacrolémies plus hautes à M12.

Il n'y a pas de différence dans les dosages pour les dépôts de C4d, le score histologique i+t et les lésions élémentaires mm et ah.

DISCUSSION :

L'objectif de notre travail était de définir les déterminants cliniques et biologiques des lésions histologiques retrouvées sur la biopsie protocolaire réalisée à M3 pour les 998 patients inclus dans notre étude.

I. Les lésions inflammatoires

1) À médiation humorale

Nous retrouvons que les patients avec un score $g+ptc \geq 2$ ont un nombre de compatibilité ABDR plus important, sont plus immunisés et retransplantés. Le nombre supérieur de compatibilité ABDR s'explique probablement par le système d'attribution des greffons prélevés sur personne décédée. En effet à l'échelon national, les patients hyperimmunisés, dont le taux de greffon incompatible est supérieur ou égal à 85%, bénéficient en priorité des greffons pour lesquels il n'existe aucune incompatibilité HLA (Human Leukocyte Antigen) avec le donneur (full match), parfois indépendamment de leur groupe sanguin⁸. Dans le modèle multivarié restaient comme facteurs de risque : l'immunisation et l'âge du donneur. L'augmentation de l'âge du donneur est un facteur de risque inconstamment retrouvé de rejet aigu. En 2007, une équipe norvégienne constatait que dans le cadre de transplantations avec donneurs vivants, un âge ≥ 65 ans était un facteur de risque de développer un rejet⁹, probablement car le vieillissement favorise un état pro-inflammatoire systémique¹⁰. Concernant les receveurs, paradoxalement on observe une immunosénescence et la plupart des études démontrent qu'un âge < 60 ans¹¹ est un facteur de risque de présenter des lésions inflammatoires. Dans notre centre, nous adaptons le protocole d'induction à l'âge du receveur : par de la THYMOGLOBULINE pour ceux de moins de 55 ans et par du BASILIXIMAB pour ceux non immunisés de plus de 55 ans. La production d'anticorps anti-HLA est un facteur de risque immunologique classique de rejet aigu humoral. Elle impacte la positivité du C4d (HR= 2,79 [1,03-7,86]). Ces dépôts linéaires au niveau des capillaires péri-tubulaires en sont un des marqueurs en témoignant

de l'interaction entre les anticorps et l'endothélium vasculaire.

Category 1: Normal biopsy or nonspecific changes	
Category 2: Antibody-mediated changes	
Acute/active ABMR	<p>All three features must be present for diagnosis. Biopsies showing histological features plus evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium or DSA, but not both, may be designated as suspicious for acute/active ABMR. Lesions may be clinically acute or smoldering or may be subclinical; it should be noted if the lesion is C4d-positive or C4d-negative, based on the following criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> Histologic evidence of acute tissue injury, including one or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> Microvascular inflammation ($g > 0$ in the absence of recurrent or <i>de novo</i> glomerulonephritis, and/or $ptc > 0$) Intimal or transmural arteritis ($v > 0$)¹ Acute thrombotic microangiopathy in the absence of any other cause Acute tubular injury in the absence of any other apparent cause Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections or C4d > 0 by IHC on paraffin sections) At least moderate microvascular inflammation ($[g + ptc] \geq 2$), although in the presence of acute TCMR, borderline infiltrate, or infection; $ptc \geq 2$ alone is not sufficient, and g must be ≥ 1 Increased expression of gene transcripts in the biopsy tissue indicative of endothelial injury, if thoroughly validated Serologic evidence of DSAs (HLA or other antigens) <ul style="list-style-type: none"> Biopsies suspicious for ABMR on the basis of meeting criteria 1 and 2 should prompt expedited DSA testing
Category 3: Borderline changes	
Suspicious for acute TCMR	<ul style="list-style-type: none"> Foci of tubulitis (t1, t2, or t3) with minor interstitial inflammation (i0 or i1) or interstitial inflammation (i2, i3) with mild (t1) tubulitis; retaining the i1 threshold for borderline from Banff 2005 is permitted although this must be made transparent in reports and publications No intimal arteritis ($v = 0$)
Category 4: TCMR	
Acute TCMR Grade	<p>IA. Significant interstitial inflammation ($> 25\%$ of nonsclerotic cortical parenchyma, i2 or i3) and foci of moderate tubulitis (t2)</p> <p>IB. Significant interstitial inflammation ($> 25\%$ of nonsclerotic cortical parenchyma, i2 or i3) and foci of severe tubulitis (t3)</p> <p>IIA. Mild to moderate intimal arteritis (v1) with or without interstitial inflammation and tubulitis</p> <p>IIB. Severe intimal arteritis comprising $> 25\%$ of the luminal area (v2) with or without interstitial inflammation and tubulitis</p> <p>III. Transmural arteritis and/or arterial fibrinoid change and necrosis of medial smooth muscle cells with accompanying lymphocytic inflammation (v3)</p>

Figure 4 : classification de Banff de 2015⁶

2) À médiation cellulaire

Le rejet aigu cellulaire est défini histologiquement dans la classification de Banff par 3 lésions histologiques élémentaires : l'inflammation interstitielle (i), la tubulite (t) et l'artérite intimale (v). Sa définition est restée quasiment la même depuis la création de la classification en 1991. Un grade IA montre une inflammation interstitielle focale significative (i2 ou i3) et une tubulite modérée (t2), le grade IB une tubulite sévère (t3), le grade IIA une vascularite intimale minime à modérée (v1), le grade IIB une vascularite intimale sévère (v2) et le grade III une artérite transmurale (v3)⁶.

Les modifications « borderline » sont suspectes de transformation en rejet aigu cellulaire.

Nous en retrouvons 7,5% dans notre population. Elles sont définies par une tubulite minime à sévère (t1, t2 ou t3) associée à une inflammation interstitielle absente ou minime (i0 ou i1) ou d'une inflammation interstitielle modérée ou sévère (i2 ou i3) associée à une tubulite minime (t1) en absence d'artérite intinale. Les études sur l'impact du traitement du borderline souffrent de plusieurs écueils notamment par la disparité de cette catégorie¹² qui s'étend du i0, t1 au i1, t3 et par une évolution de sa définition ayant entraîné des seuils différents dans les essais ne permettant pas une standardisation des résultats¹³. Son traitement reste controversé surtout en absence d'élévation de la créatinine car la majorité des patients n'évolueront pas vers le rejet. Cependant de nombreux centres de transplantation les traitent par des bolus de corticoïdes ou par une majoration du traitement immunosuppresseur d'entretien¹⁴. On peut également retrouver de la tubulite en réaction aux pyélonéphrites aiguës du greffon. Dans notre précédente étude les lésions $i+t \geq 2$ n'étaient pas associées à la survie du greffon censuré sur le décès à 5 ans ($i+t \geq [2-6]$ HR=1,30 [0,60-2,84], $p=0,51$). Nous rappelons cependant que le rejet était un critère d'exclusion.

Ici nous retrouvons que les lésions $i+t \geq [2-6]$ sont associées à un nombre de compatibilité ABDR moins important. Un faible nombre de compatibilité est un facteur de risque connu de rejet aigu dans les transplantations avec donneurs décédés¹⁵. C'est pourquoi le score d'attribution des greffons rénaux de chaque receveur est calculé au moyen de six composantes dont le nombre d'incompatibilité HLA classe I et de classe II entre le donneur et le receveur⁸.

Les transplantations avec donneurs vivants apparaissent être un facteur protecteur probablement par une diminution des lésions d'ischémie-reperfusion et une meilleure observance du traitement immunosuppresseur. L'inobservance thérapeutique étant une des principale cause de rejet aigu cellulaire¹⁶.

II. Les lésions chroniques

1) Glomérulaires

Les lésions de doubles contours et d'épaississement mésangial étaient principalement favorisées par l'augmentation de l'âge du receveur et du temps d'ischémie froide.

L'influence de l'âge du receveur sur les atteintes glomérulaires chroniques peut être expliquée par le fait que les receveurs plus âgés sont transplantés avec des greffons plus vieux selon les règles d'allocation. On constate avec le vieillissement, une augmentation des facteurs de risque cardio-vasculaires, avec l'apparition d'hypertension artérielle et de diabète, qui sont tous deux pourvoyeurs de lésions glomérulaires. De plus les lésions d'ischémie-reperfusion sont plus sévères chez les reins âgés comparativement aux reins plus jeunes¹⁷.

Les phénomènes d'ischémie-reperfusion rénale sont bien étudiés. Nous savons qu'ils provoquent principalement des lésions vasculaires avec des altérations des cellules endothéliales entraînant une activation de l'inflammation, de la coagulation et de la vasoconstriction contribuant à la congestion cellulaire. S'en suit une apoptose des cellules endothéliales et des cellules tubulaires. En conséquence on observe une diminution de la densité microvasculaire des capillaires péri-tubulaires qui favorise l'hypoxie chronique et l'augmentation des résistances vasculaires. Ceci entraîne une fibrose tubulo-interstitielle qui elle-même provoque des zones cicatricielles accroissant la distance de diffusion de l'oxygène dans le parenchyme rénal et l'hypoxie chronique¹⁸.

Le rapport entre l'ischémie-reperfusion et la dysfonction endothéliale est bien décrit cependant celui avec l'épaississement de la matrice mésangiale l'est moins. En 2018, une équipe allemande a étudié l'effet de l'ischémie-reperfusion rénale chez des souris CD1, qui permettent un bon modèle de vieillissement car elles développent précocement de l'hypertension artérielle et des lésions glomérulaires. 14 jours après le clampage de l'artère rénale pendant 35 minutes ils décrivaient chez ces souris, une augmentation de la pression artérielle systémique qui était corrélée avec une expansion de la matrice mésangiale par

rapport aux souris témoins¹⁹.

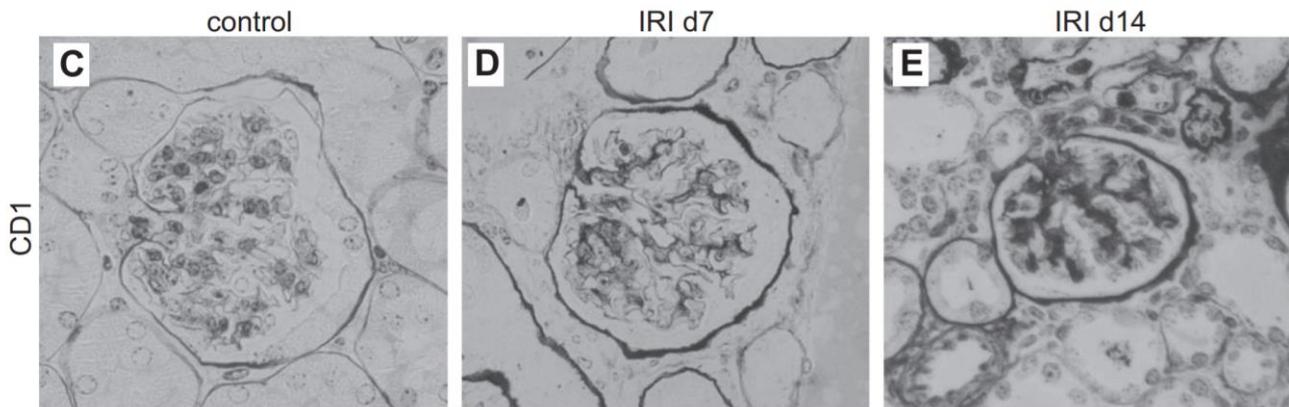


Figure 5 : Augmentation progressive de l'épaisseur de la matrice mésangiale rénale à J7 et J14 après épreuve d'ischémie-reperfusion chez des souris CD1 ($p < 0,001$)¹⁹.

Dans notre étude, nous n'avons pas les mesures de la pression artérielle à M3. Nous ne sommes donc pas en mesure de savoir s'il y a une corrélation entre les deux. Devant la faible récurrence de néphropathie à M3 (1,4%), l'épaississement mésangial n'était pas rapporté à la récurrence d'une glomérulopathie (par exemple une néphropathie à IgA). Mikhalski et al. en 2008 montrent que l'augmentation du temps d'ischémie froide impacte directement le retard de fonction du greffon, le rejet aigu et la survie des greffons censurée sur le décès. Ils observaient une augmentation de 4% du risque de rejet aigu dans la première année de greffe par heure supplémentaire d'ischémie froide²⁰.

L'augmentation du temps d'ischémie froide semble donc avoir un retentissement principalement sur le compartiment glomérulaire.

2) Vasculaires

Les lésions d'endartérite fibreuse et de hyalinose artériolaire étaient favorisées par l'augmentation de l'âge du donneur et les décès de cause vasculaire. Le fait de bénéficier d'un greffon de donneur vivant était un facteur protecteur ainsi que les donneurs de sexe féminin pour les lésions de hyalinose artériolaire. On constate donc que les lésions vasculaires sont principalement héritées du donneur.

Pour faire face à la pénurie de greffon sont utilisés de plus en plus souvent des greffons provenant de donneurs à critères dits « élargis ». Ceux-ci répondent à une double contrainte : la nécessité d'une part d'augmenter le pool de greffons disponibles et d'autre part l'évolution épidémiologique de l'âge et des caractéristiques des donneurs au cours des dernières années²¹.

La définition des donneurs « à critères élargis » (ECD) est apparue en 2002, elle associe 4 facteurs indépendants associés à un risque accru de perte de greffon²². Ainsi, ces donneurs sont âgés de plus de 60 ans ou de 50 à 59 ans avec au moins deux facteurs de risque parmi :

- une créatininémie > 15 mg/l,
- un antécédent d'hypertension artérielle
- un décès de cause vasculaire (Accident Vasculaire Cérébral)

En France, l'âge moyen des donneurs est passé de 37 ans en 1996 à 42 ans en 2000 puis à 58 ans en 2017. Ceci s'explique notamment par l'augmentation de la proportion de greffons à critères élargis qui était en 2005 de 27 % alors qu'elle a presque doublé et représentait 50% des greffons greffés en 2017¹. On observe dans cette population une augmentation des décès d'origine vasculaire (plus de 50%). Les règles d'allocation respectent l'adéquation à l'âge afin d'apparier les besoins du receveur avec les capacités fonctionnelles du greffon. Ces nouvelles caractéristiques épidémiologiques expliquent que les greffons ont de plus en plus de lésions vasculaires issues du donneur.

Depuis 2012 existe un programme national de mise sous machine de perfusion des reins de donneurs à critères élargis. En 2017, les $\frac{3}{4}$ de ces greffons étaient sous machine¹. Ceci explique dans le tableau 4 la plus grande proportion de machine de perfusion qui est corrélée à l'âge des donneurs.

Les greffons de donneurs vivants étaient un facteur protecteur des lésions vasculaires. En effet ces donneurs sont en bonne santé, ont une fonction rénale normale, ne présentent aucun marqueur de néphropathie et sont indemnes de maladie cardiovasculaire. De plus,

dans ce type de greffe le temps d'ischémie froide est très court.

Facteurs de risque des donneurs	Catégorie d'âge des donneurs (en année)				
	< 10	10-39	40-49	50-59	≥ 60
AVC + HTA + créat >1,5				X	X
AVC + HTA				X	X
AVC + créat >1,5				X	X
HTA + créat >1,5				X	X
AVC					X
HTA					X
Créat >1,5					X
Aucun					X

UNOS : *United Network for Organ Sharing* ; AVC : décès du donneur par accident vasculaire cérébral ; HTA : hypertension artérielle ; Créat > 1,5 : créatininémie > 1,5 mg/dL. X : désigne les donneurs à critères élargis définis par un risque relatif d'échec de greffe supérieur à 1,7 par rapport aux greffons prélevés à partir de donneurs âgés de 10 à 39 ans, décédés d'une cause non vasculaire, avec une créatininémie < 1,5 mg/dL et sans antécédent d'HTA

Figure 6 : donneurs à critères élargis de l'UNOS classés selon l'âge et les facteurs de risque des donneurs²²

3) Tubulo-interstitielles

Les lésions de FIAT sont favorisées par l'augmentation de l'âge du donneur et de son IMC. Les donneurs de sexe féminin sont un facteur protecteur dans notre étude.

De manière générale, le vieillissement rénal est lié à une diminution du potentiel de régénération causée par la sénescence cellulaire. L'accumulation de cellules sénescents pourrait expliquer une réparation insuffisante et une perte fonctionnelle¹⁰. Différents processus vont être intriqués comme l'hypertrophie podocytaire, la glomérulosclérose, l'atrophie tubulaire, la fibrose interstitielle et la raréfaction graduelle de la microvascularisation.

Concernant l'obésité, il a été bien étudié qu'une incompatibilité entre le poids du greffon et le poids du receveur (index poids greffon/ poids receveur < 2.3 g/kg) est un facteur indépendant de survie à long terme du greffon²³. Elle favorise l'apparition d'une protéinurie et d'une

hypertension artérielle par un mécanisme d'hyperfiltration glomérulaire.

Ashby et al. en 2017 a étudié l'impact de l'obésité (IMC > 30 kg/m²) du donneur et du receveur sur la survie rénale. Ils ont collecté les données de 232 705 patients aux Etats-Unis entre 1998 et 2012. Ils retrouvent que l'obésité du donneur et du receveur est associée à une plus grande probabilité de perte du greffon à 5 ans. Les receveurs dont les donneurs étaient obèses avaient un risque d'échec supérieur de 5 à 11% par rapport aux receveurs qui n'avaient pas de donneur obèse. Les receveurs qui étaient à la fois obèses et qui bénéficiaient d'un greffon de donneur obèse avaient la plus grande probabilité d'échec de la greffe²⁴.

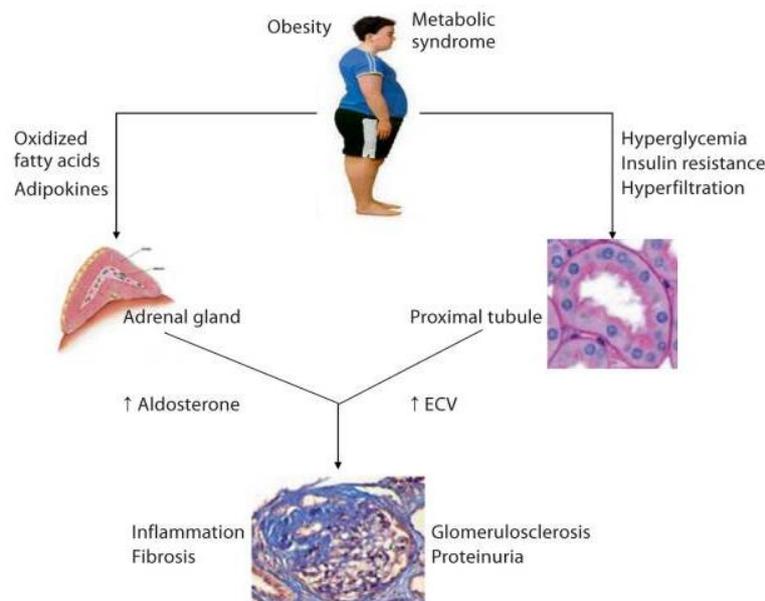


Figure 7 : Impact de l'obésité sur la fonction rénale²⁵
ECV = ExtraCellular fluid Volume

L'obésité favorise, notamment en réduisant l'activité de la protéine kinase activée AMP (AMPK), le développement de l'inflammation et de la fibrose²⁶. En découle une augmentation de la glomérulosclérose et des lésions vasculaires. La résistance à l'insuline provoque une sclérose artériolaire, une dégradation de l'hémodynamique rénale et favorise l'atrophie tubulaire et la fibrose interstitielle²⁷.

III. Adaptation du TACROLIMUS

Face à des lésions inflammatoires micro-vasculaires, notre attitude thérapeutique était de maintenir des posologies de TACROLIMUS plus élevées à 1 an. La glomérulite isolée pourrait être un facteur défavorable sur la survie des greffons²⁸ ou du moins un marqueur d'humoralité. Même si les critères de Banff pour un rejet aigu humoral ne sont pas complets, il semble avisé et prudent en cas d'inflammation microvasculaire de maintenir une immunosuppression plus importante. Néanmoins pour les lésions de C4d+ et pour l'inflammation tubulo-interstitielle en dehors du rejet, nous n'observons pas d'adaptation du traitement. Cette attitude est cohérente avec les données de la littérature dans les lésions borderline sans élévation de la créatininémie¹². Notre précédente étude montrait l'impact délétère des dépôts de C4d sur la survie des greffons. Il semble donc pertinent de ne pas baisser le taux de tacrolimus vis-à-vis de telles lésions.

Dès M3 les patients qui présentaient des lésions de doubles contours, d'endartérite fibreuse ou de FIAT modérée à sévère avaient des taux de TACROLIMUS plus bas. Cela signifie que le néphrologue a tendance, avant les résultats de la biopsie systématique, pour ces patients qui sont plus âgés, qui ont un profil de donneurs masculins, âgés, vasculaires avec un temps plus long d'ischémie froide, à diminuer les ACN. Cette baisse peut être spontanée sur le profil donneur/receveur et/ou témoigner de l'adaptation de la posologie par le praticien devant une fonction rénale non satisfaisante initialement, traduisant une possible toxicité des ACN. Cette baisse se confirme après les résultats histologiques à 1 an, pour les lésions d'endartérite fibreuse et de FIAT modérée à sévère. La BP nous a donc permis de guider l'immunosuppression.

Cependant pour les lésions de hyalinose artériolaire, qui sont pourtant influencées par les mêmes paramètres clinico-biologiques, nous n'observons pas d'adaptation de l'immunosuppression. Ces lésions sont le plus souvent héritées du donneur selon ses comorbidités (âge, HTA, diabète) mais peuvent également être le marqueur d'une toxicité des ACN. Toutefois, si les lésions vasculaires liées à l'âge du donneur sont par définition

présentes dès le début de la greffe et peuvent être fréquentes, elles sont le plus souvent modérées (ah = 1). La toxicité vasculaire des ACN est temps-dépendante et le score de hyalinose artériolaire augmente progressivement avec l'ancienneté de la greffe²⁶. La distinction des lésions de hyalinose artériolaire imputables aux ACN des autres étiologies, peut en théorie être fondée sur leur topographie périphérique. En 2007, une nouvelle catégorie lésionnelle est proposée avec le score aah²⁹ qui est censé avoir une meilleure reproductibilité et une meilleure spécificité des lésions de toxicité des ACN. Néanmoins, ce score est facultatif, actuellement il n'est pas utilisé pour définir une catégorie diagnostique et aucune décision n'a été prise pour qu'il remplace le score ah³⁰. De ce fait il n'est que rarement cité. Dans notre précédente étude un score ah ≥ 2 était un facteur de risque indépendant de perte du greffon à 5 ans [HR=1,82 (1,10-3,00)]. Nous pensions que notre réflexe devant de telles lésions était une diminution de la dose des ACN. Force est de constater que cette adaptation de posologie n'est pas appliquée. Devant l'impact délétère de ces lésions, il nous semble essentiel de réduire les doses d'ACN après M3 sous réserve de l'absence de lésions inflammatoires en cas de ah ≥ 2 .

IV. Perspectives

Nous avons montré dans notre étude que les lésions inflammatoires aiguës sont principalement influencées par les paramètres cliniques immunologiques, les lésions chroniques glomérulaires par l'âge du receveur et par le temps d'ischémie froide et les lésions vasculaires et de FIAT par les paramètres du donneur et ses facteurs de risque cardio-vasculaire. On observe une diminution du taux de TACROLIMUS dès M3 pour les lésions de doubles contours, d'endartérite fibreuse et de FIAT modérée à sévère qui se poursuit à M12. L'absence d'adaptation des ACN pour les lésions de hyalinose artériolaire qui impactent pourtant négativement la survie des greffons à 5 ans nous encourage à les prendre en compte précocement afin de réduire leur exposition.

1) Un meilleur contrôle du temps d'ischémie froide

Parmi tous ces facteurs peu sont modifiables. L'impact délétère de l'ischémie froide doit inciter à tendre vers une durée de moins de 15h, en particulier pour les greffons les plus fragiles. C'est d'ailleurs la cible du 3^e plan de greffe d'organe 2017-2021 qui prévoit de diminuer le temps d'ischémie froide en dessous de 15h (moyenne nationale) en 2018 pour les greffons rénaux standards et en dessous de 12h pour les greffons rénaux à critères étendus³¹.

Les prélèvements à cœur arrêté par le protocole de MAASTRICHT III permettent d'une part l'élargissement des critères de sélection des donneurs et d'autre part offrent la possibilité de limiter le temps d'ischémie froide par des procédures bien définies où l'infrastructure technique et logistique est optimale. Le temps d'ischémie froide doit obligatoirement être inférieur à 18 heures et les greffons sont ensuite placés sous machine de perfusion.

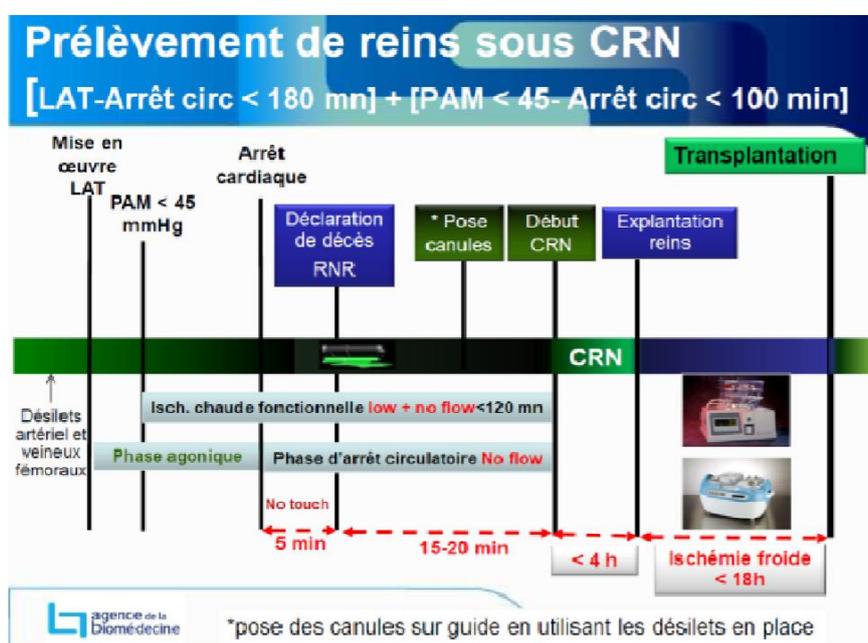


Figure 8 : Protocole de Maastricht III défini par l'agence de la biomédecine
CRN = Circulation Régionale Normothermique, LAT = Limitation ou Arrêt des Thérapeutiques, PAM = Pression Artérielle Moyenne

Depuis le début du XXI^e siècle est apparu le cross match virtuel. Il permet de comparer les résultats des anticorps du receveur identifiés par technique sensible (Single Antigen

Luminex) aux spécificités HLA du donneur afin de prédire le résultat du cross match cellulaire et donc la présence de DSA (Donor Specific Antibodies) avec une excellente valeur prédictive négative. Etant quasiment immédiat (quelques minutes) il permet de s'affranchir du délai de réalisation du cross-match cellulaire (4-5 heures) et de limiter ainsi la durée d'ischémie froide. Il nécessite pour sa réalisation :

- le suivi de l'immunisation du patient par l'identification régulière de ses anticorps (tous les 3 mois)
- un interrogatoire du patient le jour de l'appel de greffe confirmant l'absence d'événement immunisant dans les 3 derniers mois³²

L'augmentation des greffes à partir de donneurs vivants est également un des objectifs du 3^e plan de greffe d'organe 2017-2021. Il serait d'atteindre les 1000 greffes soit 14,7 par million d'habitants (pmh) pour l'année 2021. Ces transplantations permettent de diminuer considérablement le temps d'ischémie froide. Un des axes du plan est de faciliter le développement des greffes ABO incompatibles³¹.

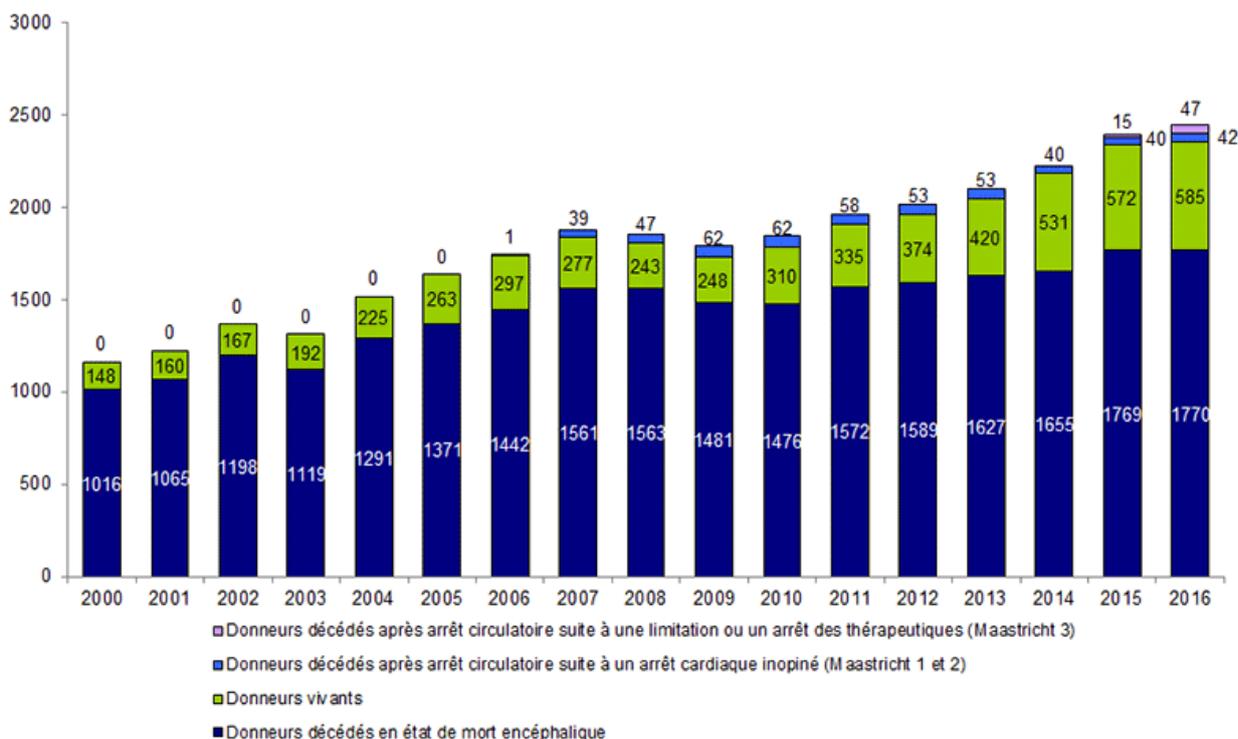


Figure 9 : Evolution des prélèvements par type de donneur en France, données du rapport médical et scientifique de 2017 de l'agence de la biomédecine¹

2) L'épargne en ACN

Le taux de tacrolimus est également un facteur modifiable. Nous appliquons dans notre centre une politique d'épargne en ACN grâce à la biopsie protocolaire de M3 qui permet une adaptation précoce de l'immunosuppression. Nous diminuons le taux de TACROLIMUS avec un objectif de concentration entre 5 et 7 ng/mL après M3 en absence de rejet sur la BP.

En comparaison avec les receveurs de greffons ne provenant pas de donneurs à critères élargis, ceux recevant ce type de rein ont un risque augmenté de perte de greffon, d'événements cardiovasculaires, de moins bonne fonction rénale ou d'espérance de vie plus courte³³. Les causes de perte de greffon incluent les lésions héritées du donneur, les effets secondaires de l'immunosuppression et le rejet chronique humoral. Les ACN, sont la référence dans le traitement immunosuppresseur d'entretien mais contribuent au déclin de la fonction rénale et au développement des lésions chroniques³⁴. De plus les greffons provenant de donneurs à critères élargis sont plus susceptibles aux effets néphrotoxiques des ACN³⁵. Cependant en 2001, Ojo et al. montrent que la survie des patients est significativement meilleure chez les receveurs d'un rein marginal par rapport à ceux restant en dialyse³⁶. Une des nouvelles molécules permettant une épargne en ACN est le BELATACEPT. L'essai clinique BENEFIT-EXT en 2016 a permis de démontrer qu'en comparaison avec la CICLOSPORINE, le BELATACEPT était associé, chez les receveurs bénéficiant de greffons à critères étendus, à la même mortalité ou perte de greffon mais à une amélioration de la fonction rénale à 7 ans (eDFG = 54 ± 2 versus 35 ± 2 mL/min/1.73m²) avec un profil de sécurité similaire³⁷. Toutefois, ce traitement n'est actuellement pas remboursé par l'assurance maladie en France et son coût reste à la charge des hôpitaux, il n'est donc que très peu prescrit.

En cas de lésions ah ≥ 2 sur la BP il pourrait cependant être intéressant de le proposer afin de limiter la progression des lésions de toxicité des ACN. Devant le nombre plus important dans la première année de rejet aigu dans l'étude BENEFIT³⁸, ce traitement est contre-

indiqué en cas de lésions inflammatoires sur la BP.

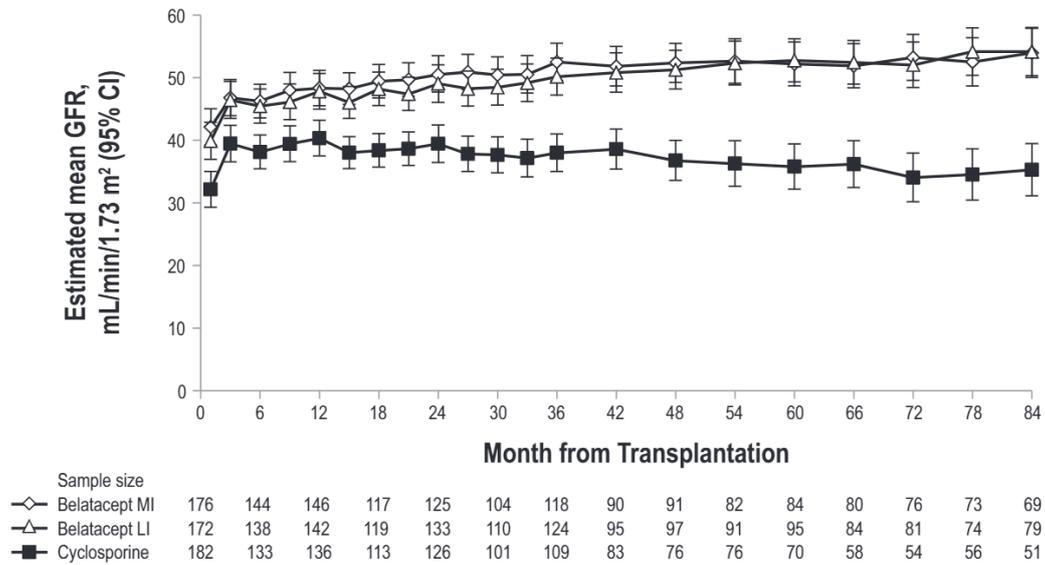


Figure 10 : évolution du eDFG dans le temps dans l'étude BENEFIT-EXT³⁷

V. Forces et faiblesse de notre étude

Un des points forts de notre étude est la taille de l'échantillon analysé (près de 1000 biopsies) et le faible nombre d'exclusions. L'analyse en composante principale réalisée initialement apporte un rationnel à l'association des lésions élémentaires et permet de minimiser le nombre de variables au sein du modèle final.

Les points faibles de ce travail tiennent en son caractère observationnel, monocentrique et rétrospectif. De plus, au cours de la durée d'inclusion (2007-2017), la classification de Banff a évolué, la présence de DSA avant greffe et à 3 mois n'a pas pu être analysée pour les patients les plus anciens de la cohorte et nous n'avons pas pu recueillir les chiffres tensionnels à M3.

CONCLUSION

Les lésions élémentaires du Banff et les scores histologiques retrouvés sur la biopsie protocolaire de M3 sont influencés par les paramètres cliniques et biologiques. Nous avons mis en évidence que les paramètres cliniques immunologiques déterminent les lésions inflammatoires aiguës, que l'âge du receveur et le temps d'ischémie froide impactent les lésions chroniques glomérulaires et que les paramètres du donneur et ses facteurs de risque cardio-vasculaire définissent les lésions vasculaires et de FIAT.

Le néphrologue spontanément diminue les doses de TACROLIMUS devant un couple receveur/donneur présentant des facteurs de risque cardio vasculaire. Cette étude confirme l'intérêt de la biopsie protocolaire réalisée à M3 car elle permet un affinement précoce de la prescription des ACN. En effet à M12 nous observons toujours des taux significativement plus bas pour les lésions chroniques d'endartérite fibreuse ou de FIAT modérée à sévère. Dans le cas de C4d isolé il est nécessaire de maintenir la posologie d'ACN et de contre indiquer le BELATACEPT. L'absence d'adaptation des ACN pour les lésions de hyalinose artériolaire ≥ 2 , qui impactent pourtant négativement la survie des greffons à 5 ans, nous encourage à les prendre en compte précocement en réduisant leur exposition et de discuter l'introduction de BELATACEPT.

REFERENCES

1. Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017. <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>.
2. Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of Improvement in Renal Allograft Survival Despite a Marked Decrease in Acute Rejection Rates Over the Most Recent Era. *Am J Transplant*. 2004;4(3):378-383. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00332.x
3. Kaplan B, Schold J, Meier-Kriesche H-U. Poor predictive value of serum creatinine for renal allograft loss. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2003;3(12):1560-1565.
4. Loupy A, Vernerey D, Tinel C, et al. Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(7):1721-1731. doi:10.1681/ASN.2014040399
5. Mehta R, Cherikh W, Sood P, Hariharan S. Kidney allograft surveillance biopsy practices across US transplant centers: A UNOS survey. *Clin Transplant*. 2017;31(5):e12945. doi:10.1111/ctr.12945
6. Loupy A, Haas M, Solez K, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant*. 2017;17(1):28-41. doi:10.1111/ajt.14107
7. Agence de la Biomédecine Agence de Biomédecine – rapports annuels de 2007 à 2017. <https://www.agencebiomedecine.fr>.
8. Procédure d'application des règles de répartition et d'attribution des greffons sur personnes décédées - https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/regles_repartition_organes_decembre2013.pdf. 2013:55.
9. Øien CM, Reisæter AV, Leivestad T, Dekker FW, Line PD, Os I. Living Donor Kidney Transplantation: The Effects of Donor Age and Gender on Short- and Long-Term Outcomes. *Transplantation*. 2007;83(5):600. doi:10.1097/01.tp.0000255583.34329.dd
10. Schmitt R, Melk A. Molecular mechanisms of renal aging. *Kidney Int*. 2017;92(3):569-579. doi:10.1016/j.kint.2017.02.036
11. Lebranchu Y, Baan C, Biancone L, et al. Pretransplant identification of acute rejection risk following kidney transplantation. *Transpl Int*. 2014;27(2):129-138. doi:10.1111/tri.12205
12. Nankivell BJ, Agrawal N, Sharma A, et al. The clinical and pathological significance of borderline T cell-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2019;19(5):1452-1463. doi:10.1111/ajt.15197
13. Becker JU, Chang A, Nickleit V, Randhawa P, Roufousse C. Banff Borderline Changes Suspicious for Acute T Cell-Mediated Rejection: Where Do We Stand? *Am J Transplant*. 2016;16(9):2654-2660. doi:10.1111/ajt.13784

14. Beimler J, Zeier M. Borderline rejection after renal transplantation – to treat or not to treat. *Clin Transplant*. 2009;23(s21):19-25. doi:10.1111/j.1399-0012.2009.01105.x
15. Laging M, Gestel JK, Haasnoot G, et al. Transplantation Results of Completely HLA-Mismatched Living and Completely HLA-Matched Deceased-Donor Kidneys Are Comparable. *Transplant J*. 2014;97(3):330-336. doi:10.1097/01.TP.0000435703.61642.43
16. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence: Attributing Causes of Kidney Transplant Loss. *Am J Transplant*. 2012;12(2):388-399. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x
17. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. The aging kidney. *Kidney Int*. 2008;74(6):710-720. doi:10.1038/ki.2008.319
18. Basile DP. The endothelial cell in ischemic acute kidney injury: implications for acute and chronic function. *Kidney Int*. 2007;72(2):151-156. doi:10.1038/sj.ki.5002312
19. Greite R, Thorenz A, Chen R, et al. Renal ischemia-reperfusion injury causes hypertension and renal perfusion impairment in the CD1 mice which promotes progressive renal fibrosis. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2018;314(5):F881-F892. doi:10.1152/ajprenal.00519.2016
20. Mikhalski D, Wissing KM, Ghisdal L, et al. Cold ischemia is a major determinant of acute rejection and renal graft survival in the modern era of immunosuppression. *Transplantation*. 2008;85(7 Suppl):S3-9. doi:10.1097/TP.0b013e318169c29e
21. *Inserm. Transplantation d'organes : Quelles Voies de Recherche ? Rapport. Paris : Les Éditions Inserm, 2009, XXI- 471 p. - (Expertise Collective) - Disponible Sur : [Http://Hdl.Handle.Net/10608/92](http://Hdl.Handle.Net/10608/92).*
22. Port FK, Bragg-Gresham JL, Metzger RA, et al. Donor characteristics associated with reduced graft survival: an approach to expanding the pool of kidney donors1. *Transplantation*. 2002;74(9):1281.
23. Giral M, Foucher Y, Karam G, et al. Kidney and Recipient Weight Incompatibility Reduces Long-Term Graft Survival. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(6):1022-1029. doi:10.1681/ASN.2009121296
24. Ashby VB, Leichtman AB, Rees MA, et al. A Kidney Graft Survival Calculator that Accounts for Mismatches in Age, Sex, HLA, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(7):1148-1160. doi:10.2215/CJN.09330916
25. Bombach AS, Klemmer PJ. Interaction of Aldosterone and Extracellular Volume in the Pathogenesis of Obesity-Associated Kidney Disease: A Narrative Review. *Am J Nephrol*. 2009;30(2):140-146. doi:10.1159/000209744
26. Sharma K. Obesity, oxidative stress, and fibrosis in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2014;4(1):113-117. doi:10.1038/kisup.2014.21
27. Gluba A, Mikhailidis DP, Lip GYH, Hannam S, Rysz J, Banach M. Metabolic syndrome and renal disease. *Int J Cardiol*. 2013;164(2):141-150. doi:10.1016/j.ijcard.2012.01.013

28. Nabokow A, Dobronravov VA, Khrabrova M, et al. Long-Term Kidney Allograft Survival in Patients With Transplant Glomerulitis. *Transplantation*. 2015;99(2):331. doi:10.1097/TP.0000000000000606
29. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Future Directions. *Am J Transplant*. 2008;8(4):753-760. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02159.x
30. Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van Groningen M, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology: *Transplantation*. 2018;102(11):1795-1814. doi:10.1097/TP.0000000000002366
31. Plan 2017-2021 pour la greffe d'organes et de tissus, Ministère chargé de la Santé, https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_2017-2021_pour_la_greffe_d_organes_et_de_tissus.pdf.
32. Agence de la Biomédecine - Suivi immunologique des patients en attente de greffe d'organes ou greffés <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/recommandations-concernant-le-suivi-immunologique-des-patients-en-attente-de-greffe-d-organes-ou-greffes.pdf>.
33. Metzger RA, Delmonico FL, Feng S, Port FK, Wynn JJ, Merion RM. Expanded criteria donors for kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3(s4):114-125. doi:10.1034/j.1600-6143.3.s4.11.x
34. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The Natural History of Chronic Allograft Nephropathy. *N Engl J Med*. 2003;349(24):2326-2333. doi:10.1056/NEJMoa020009
35. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2715-2729. doi:10.1056/NEJMra033540
36. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H-U, et al. Survival in Recipients of Marginal Cadaveric Donor Kidneys Compared with Other Recipients and Wait-Listed Transplant Candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(3):589-597.
37. Durrbach A, Pestana JM, Florman S, et al. Long-Term Outcomes in Belatacept-Versus Cyclosporine-Treated Recipients of Extended Criteria Donor Kidneys: Final Results From BENEFIT-EXT, a Phase III Randomized Study. *Am J Transplant*. 2016;16(11):3192-3201. doi:10.1111/ajt.13830
38. Vincenti F, Charpentier B, Vanrenterghem Y, et al. A phase III study of belatacept-based immunosuppression regimens versus cyclosporine in renal transplant recipients (BENEFIT study). *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2010;10(3):535-546. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.03005.x

ANNEXES

g + ptc	[0-1] n = 974	[2-6] n = 24	p
Age receveur, (<i>années</i>)	49,1 ± 13,4	54,6 ± 13,9	0,07
Age donneur, (<i>années</i>)	50,6 ± 15,5	57,2 ± 16,1	0,06
Temps d'ischémie froide, (<i>h</i>)	16,2 ± 6,9	19,2 ± 8,1	0,08
Compatibilité ABDR, (<i>n</i>)	2 ± 1,3	2,7 ± 1,3	0,02*
Retransplantation, <i>n</i> (%)	168 (17,2)	10 (41,7)	0,01*
Immunisation (TGI > 5%), <i>n</i> (%)	298 (31,1)	16 (69,6)	< 0,001*
Tacrolémie, (<i>ng/mL</i>)			
- M3	8,45 ± 2,67	8,04 ± 2,41	0,41
- M6	7,36 ± 2,55	7,50 ± 2,57	0,80
- M12	6,54 ± 2,45	7,53 ± 2,22	0,05

i + t	[0-1] n = 931	[2-6] n = 67	p
Compatibilité ABDR, (<i>n</i>)	2,1 ± 1,3	1,6 ± 1,2	0,01*
Immunisation (TGI > 5%), <i>n</i>	294 (32,1)	20 (30,8)	0,94
Tacrolémie, <i>ng/mL</i>			
- M3	8,48 ± 2,61	8,01 ± 3,23	0,25
- M6	7,39 ± 2,51	7,06 ± 2,96	0,39
- M12	6,57 ± 2,40	6,57 ± 3,04	0,99

C4d	- n = 982	+ n = 16	p
Compatibilité ABDR, (<i>n</i>)	2,0 ± 1,3	2,4 ± 1,4	0,34
Retransplantation, <i>n</i> (%)	173 (17,6)	5 (31,2)	0,18
Immunisation (TGI > 5%), <i>n</i> (%)	305 (31,6)	9 (56,2)	0,07
Tacrolémie, <i>ng/mL</i>			
- M3	8,46 ± 2,66	7,40 ± 2,46	0,11
- M6	7,35 ± 2,52	8,19 ± 3,77	0,39
- M12	6,57 ± 2,44	6,51 ± 2,51	0,99

cg	- n = 968	+ n = 30	p
Age receveur, (<i>années</i>)	49,1 ± 13,4	55,6 ± 11,5	0,004*
Age donneur, (<i>années</i>)	50,5 ± 15,5	57,3 ± 14,7	0,02*
Temps d'ischémie froide, (<i>h</i>)	16,2 ± 6,9	18,3 ± 6,5	0,08
Immunisation (TGI > 5%), <i>n</i> (%)	303 (31,8)	11 (37,9)	0,62
Tacrolémie, <i>ng/mL</i>			
- M3	8,47 ± 2,68	7,70 ± 1,84	0,03*
- M6	7,32 ± 2,45	8,73 ± 4,61	0,11
- M12	6,55 ± 2,39	7,35 ± 3,83	0,23

cv	[0-1] n = 653	[2-3] n = 345	p
Sexe receveur masculin, n (%)	421 (64,5)	203 (58,8)	0,09
Age receveur, (années)	46,1 ± 13,3	55,3 ± 11,4	< 0,001*
Type de donneur, n (%)			< 0,001*
- SME + DDAC	582 (89,1)	335 (97,1)	
- DV	71 (10,9)	10 (2,9)	
Age donneur, (années)	46,3 ± 15,5	59,2 ± 11,5	< 0,001*
Décès cause vasculaire, n (%)	235 (40,4)	215 (64,2)	< 0,001*
Machine de perfusion, n (%)	105 (16,1)	98 (28,4)	< 0,001*
Temps d'ischémie froide, (h)	16 ± 7,2	16,7 ± 6,3	0,07
Temps d'ischémie tiède, (h)	1,6 ± 1	1,8 ± 1,4	0,05
Tacrolémie, ng/mL			
- M3	8,57 ± 2,72	8,21 ± 2,54	0,04*
- M6	7,47 ± 2,47	7,15 ± 2,67	0,07
- M12	6,73 ± 2,49	6,26 ± 2,33	0,01*

mm	[0-1] n = 952	[2-3] n = 46	p
Age receveur, (années)	49,0 ± 13,4	53,7 ± 12,0	0,01*
Type de donneur, n (%)			0,046*
- SME + DDAC	871 (91,5)	46 (100)	
- DV	81 (8,5)	0 (0)	
Age donneur, (années)	50,5 ± 15,6	55,5 ± 12,3	0,01*
Temps d'ischémie froide, (h)	16,1 ± 6,9	20,2 ± 6,1	< 0,001*
Tacrolémie, ng/mL			
- M3	8,47 ± 2,67	7,95 ± 2,36	0,16
- M6	7,36 ± 2,55	7,43 ± 2,52	0,86
- M12	6,60 ± 2,42	5,97 ± 2,85	0,16

ci + ct	[1] n = 882	[2-3] n = 116	p
Age receveur, année	48,5 ± 13,5	55,2 ± 11,1	< 0,001*
Type de donneur, n (%)			0,01*
- SME + DDAC	803 (91)	114 (98,3)	
- DV	79 (9)	2 (1,7)	
Sexe donneur masculin, n (%)	510 (57,8)	82 (70,7)	0,01
Age donneur, année	49,6 ± 15,7	59,0 ± 11,3	< 0,001*
IMC donneur, kg/m ²	26,1 ± 5,6	27,6 ± 5,1	0,004*
Décès cause vasculaire, n (%)	379 (47,3)	71 (62,3)	0,03*
Machine de perfusion, n (%)	168 (19)	35 (30,2)	0,01*

Tacrolémie, <i>ng/mL</i>			
- M3	8,51 ± 2,65	7,93 ± 2,54	0,03*
- M6	7,38 ± 2,51	7,28 ± 2,83	0,73
- M12	6,69 ± 2,46	5,70 ± 2,12	< 0,001*

ah	[0-1] n = 781	[2-3] n = 217	p
Age receveur, (<i>année</i>)	48,4 ± 13,6	52,4 ± 12	< 0,001*
Type de donneur, <i>n (%)</i>			< 0,001*
- SME + DDAC	704 (90,1)	213 (98,2)	
- DV	77 (9,86)	4 (1,8)	
Sexe donneur masculin, <i>n (%)</i>	442 (56,6)	150 (69,1)	0,001
Age donneur, (<i>année</i>)	49,3 ± 16	55,8 ± 12,5	< 0,001*
IMC donneur, <i>kg/m²</i>	26 ± 5,1	27,2 ± 7,1	0,03*
Décès cause vasculaire, <i>n (%)</i>	315 (44,8)	135 (63,4)	< 0,001*
Machine de perfusion, <i>n (%)</i>	142 (18,2)	61 (28,1)	0,002*
Tacrolémie, <i>ng/mL</i>			
- M3	8,49 ± 2,71	8,29 ± 2,48	0,33
- M6	7,39 ± 2,56	7,27 ± 2,49	0,54
- M12	6,63 ± 2,47	6,36 ± 2,33	0,16

AUTEUR : SIMPHAL Philippine

Date de Soutenance : 19 septembre 2019

Titre de la Thèse : Facteurs déterminants les lésions histologiques sur la biopsie protocolaire réalisée à trois mois de la transplantation rénale

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : Néphrologie

DES + spécialité : Néphrologie

Mots-clés : Transplantation rénale, biopsie protocolaire, lésion histologique, anticalcineurines

Résumé :

Introduction : Nous avons démontré dans une précédente étude que la positivité du C4d et la hyalinose artériolaire ≥ 2 sur la biopsie protocolaire (BP) réalisée 3 mois après la transplantation rénale (M3) avaient un impact délétère sur la survie des greffons. L'objectif de ce travail est de définir les déterminants des lésions histologiques à M3 et d'évaluer la gestion des immunosuppresseurs dans la 1^{ère} année de transplantation en fonction de ces lésions.

Matériel et méthodes : Nous avons analysé les données histologiques des BP réalisées à M3, entre 2007 et 2017, chez des receveurs adultes indemnes de rejet. Afin de déterminer les facteurs cliniques et biologiques influençant les lésions histologiques à M3, une analyse en régression logistique a été utilisée.

Résultats : Parmi les lésions inflammatoires le score g+ptc est principalement influencé par l'immunisation du receveur et l'âge du donneur, le C4d par l'immunisation et le score i+t par le nombre de compatibilité ABDR et les donneurs vivants. Les lésions glomérulaires chroniques (cg et mm) sont impactées par l'âge du receveur et le temps d'ischémie froide. Les lésions chroniques vasculaires (cv et ah) et la FIAT sont déterminées par les paramètres du donneur (âge, sexe, IMC, type, cause de décès vasculaire). Les tacrolémies sont plus basses à M3 pour les lésions cg et cv ≥ 2 et pour la FIAT modérée à sévère. Pour le score g+ptc ≥ 2 on observe une tendance à des tacrolémies plus hautes à 1 an. Il n'y a pas de différence pour les dépôts de C4d, le score i+t, les lésions mm et ah.

Conclusion : Ce sont les paramètres du donneur qui influencent principalement les lésions chroniques retrouvées sur la BP à M3. L'absence d'adaptation des ACN pour les lésions de hyalinose artériolaire modérée à sévère, qui impactent négativement la survie des greffons, nous encourage face à ces lésions à réduire leur l'exposition. Ce travail renforce l'intérêt de la biopsie protocolaire à M3.

Composition du Jury :

Président : Pr HAZZAN

Assesseurs : Pr COPIN, Dr FRIMAT, Dr LIONET