



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THESE POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Microangiopathie thrombotique en transplantation rénale : analyse
rétrospective d'une cohorte monocentrique de 228 patients**

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2024 à 16 heures
au Pôle Recherche
par **Jean PARAIRE**

JURY

Président :

Madame le Professeur Viviane GNEMMI

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Mehdi MAANAOUI

Monsieur le Docteur François PROVOT

Directeur de thèse :

Madame le Professeur Marie FRIMAT

AVERTISSEMENT

La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs

TABLE DES MATIERES

TABLE DES TABLEAUX	5
TABLE DES FIGURES	5
TABLE des TABLEAUX SUPPLEMENTAIRES	6
RESUME	8
ABREVIATIONS UTILISEES	10
INTRODUCTION	11
1 La microangiopathie thrombotique en général : une organisation par syndromes et par causes	11
1.1 La MAT est historiquement une entité anatomo-clinique.....	11
1.2 La nosologie moderne des MAT (figure 1).....	12
1.3 Le concept de MAT « Renal-Limited »	13
2 La microangiopathie thrombotique en transplantation rénale : une entité identifiée à part entière, mais à la nosologie (<i>plus ?</i>) complexe	15
2.1 Epidémiologie de la MAT en transplantation rénale	15
2.2 La MAT du transplanté rénal ne bénéficie pas d'un cadre nosologique parfaitement systématisé	16
2.2.1 Les mécanismes pathogéniques sont plurifactoriels	17
2.2.2 Des données variables sur l'impact pronostic de la survie des greffon rénaux	19
2.2.3 Des stratégies thérapeutiques peu contingentées	21
2.3 Des définitions non univoques : une proposition récente de standardiser les définitions de la MAT en greffe rénale	21
3 Approche proposée et question posée.	22
MATERIEL ET METHODE.....	23

1	Type d'étude, population de l'étude.....	23
2	Modalités du recueil des données.....	24
3	Définitions.....	24
3.1	Dysfonction aigue du greffon.....	24
3.2	Définition des caractéristiques clinico-biologiques	25
4	Statistiques	27
1	Caractéristiques de la population	29
1.1	Démographie de la population, antécédents, et caractéristiques des greffes (tableau 1)	30
1.2	Caractéristiques la population au moment de la biopsie (tableaux 2 et 3).....	32
1.3	Facteurs associés au diagnostic de MAT (tableau 4).....	35
2	Comparaison de la population selon la présence d'une dysfonction aigue du greffon concomitante au diagnostic de MAT	36
2.1	Caractérisation des dysfonctions aiguës du greffon.....	36
2.2	Comparaison des données démographiques et des caractéristiques relatives à la greffe (tableau 5).	37
2.3	Comparaison des paramètres biologiques (tableau 6).....	40
2.4	Comparaison des données de l'histologie (tableau 7).....	41
2.5	Répartition des étiologies de MAT (tableau 8).	47
2.6	Comparaison des stratégies de prises en charge (tableau 9)	50
3	Données sur le pronostic (tableau 10)	51
	DISCUSSION.....	53
1	Le premier enjeu est de la MAT en transplantation rénale est sa nosologie	53
1.2	La variabilité des prévalences du diagnostic de MAT illustre l'hétérogénéité des définitions.....	53

2 De la pertinence d’aborder la question sous l’angle d’une dysfonction aigue du greffon s’associant à la MAT	57
2.1 Les MAT avec dysfonction aigue ont un phénotype différent.....	57
2.2 Les autres lésions « non-vasculaires » différaient peu	58
2.3 Les rejets humoraux étaient – relativement – peu fréquents, mais les lésions d’inflammation des micro-vaisseaux étaient différentes.....	59
2.4 Les facteurs étiologiques	62
2.5 Du manque de standardisation des prises en charge selon le phénotype clinico-biologique des MAT en transplantation	64
3 Perspectives : proposer des approches plus systématiques de prise en charge	65
3.1 . Systématiser et hiérarchiser les lésions histologiques élémentaires.....	65
3.2 Intérêt du bilan d’hémolyse biologique.....	66
3.3 Pondérer la prise en charge sur la sévérité du tableau de MAT.....	68
3.4 Considérer des éléments de prophylaxie plus généraux.....	68
3.5 Proposition d’un algorithme de prise en charge.....	69
CONCLUSION.....	71
TABLEAUX SUPPLEMENTAIRES.....	72
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	81

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: caractéristiques démographiques, des antécédents, et de la greffe de la population	31
Tableau 2 : caractéristiques biologiques au moment de la biopsie	32
Tableau 3 : caractéristiques histologiques	34
Tableau 4 : facteurs étiologiques de MAT de la population.....	36
Tableau 5: comparaison des données démographiques et de la transplantation	39
Tableau 6 : comparaison des données biologiques à la biopsie	41
Tableau 7: Comparaison des données histologiques.....	44
Tableau 8: comparaison des facteurs de risque de MAT	49
Tableau 9: stratégies de prise en charge	51
Tableau 10 : données sur le pronostic	52
Tableau 11 : lésions élémentaires en MO retenues par le groupe de travail du Banff (1 ^{ère} colonne) leurs pourcentages de consensus respectifs (2 ^e colonne), d'après Afrouzian et al, 2023, Transplant International ²⁵ . En 3 ^e colonne, les pourcentages respectifs de chaque lésion dans notre cohorte.....	56

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : stratégie du diagnostic étiologique d'une MAT, d'après <i>Timothy H.J. Goodship et al</i> (Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference) ²	13
---	----

Figure 2 : les MAT en transplantation répondent à une physiopathologie complexe	19
Figure 3 : « flow-chart »	29
Figure 4 : La lésion la plus corrélée (corrélation de Pearson) à la créatinine était les thrombi fibrineux glomérulaires (p<0.001).....	35
Figure 5 : deltas maximaux de créatinines en 3 mois ou moins	37
Figure 6 : représentation graphique de l'ancienneté de la greffe au moment de la biopsie selon les groupes.	42
Figure 7 : répartitions des lésions de MAT	46
Figure 8 : survie des greffons selon les groupes, censurée sur les décès	52
Figure 9 : proposition d'algorithme de prise en charge d'un diagnostic de MAT de novo chez un transplanté rénal.....	70

TABLE des TABLEAUX SUPPLEMENTAIRES

Tableau supplémentaire 1 : description des lésions élémentaires de MAT	72
Tableau supplémentaire 2 : Lésion de MAT selon le Banff 2023, intitulé et termes en français correspondant.	73
Tableau supplémentaire 3 : détail des antécédents, du type de greffe, et des immunosuppresseurs	74
Tableau supplémentaire 4 : répartition des lésions élémentaires lorsqu'elles sont isolées, à l'exclusion des biopsies avec thrombi	75
Tableau supplémentaire 5 : données sur les explorations du complément	75
Tableau supplémentaire 6 : description des 10 patients présentant une anomalie de la VAC	76
Tableau supplémentaire 7 : détail des infections	77

Tableau supplémentaire 8 : présentation de différentes cohortes descriptives de MAT en rein transplanté	78
Tableau supplémentaire 9 : grades des 11 rejets cellulaires aigus selon le Banff 2022	79
Tableau supplémentaire 10 : histologie de la MAT selon l'existence d'une AHMA	79
Tableau supplémentaire 11 : caractéristiques d'intérêt selon l'existence d'une AHMA	80

RESUME

Introduction : la microangiopathie thrombotique (MAT) en transplantation rénale est une entité à part entière, présentant des éléments communs avec les MAT sur rein natif, mais également des spécificités. Il s'agit d'un diagnostic complexe, plurifactoriel, et très hétérogène. Les stratégies de prise en charge sont peu contingentées.

Matériel et méthode : ce travail a inclus les patients présentant une MAT identifiée à partir d'une biopsie du greffon réalisée entre 2009 et 2022 au CHU de Lille. Les lésions élémentaires de MAT ont été relevées, sur la base des 11 lésions définies par la publication du groupe de travail du Banff. Les caractéristiques, facteurs de risque et pronostic ont été comparés selon que la présentation lors de la biopsie comprenne une dysfonction aigue du greffon (groupe « IRA-MAT ») ou non (groupe « No-IRA-MAT »).

Résultats : 312 patients présentaient un diagnostic de MAT sur le greffon entre 2009 et 2022, rendant compte d'une incidence de 7.8% sur la période. Ce travail en a inclus 228. Leur âge médian était de 51.8 ans. 17.% étaient des biopsies protocolaires. Elles étaient réalisées à une médiane de 488 jours après la greffe. 39.9% présentaient une dysfonction aigue du greffon, et 19.3% une anémie hémolytique microangiopathique (AHMA) concomitantes. Les lésions de MAT les plus représentées étaient les doubles contours (41.7%) et l'œdème intimal/modifications mucoïdes (44.7%). Comparativement au groupe « no-IRA-MAT », les patients avec une dysfonction aigue du greffon étaient biopsiés plus précocement (218 jours [13.5 ;1988] vs 488 jours [89.8 ;2394]), présentaient plus souvent une anémie hémolytique microangiopathique (AHMA) concomitante (14.5% vs 4.82%), et sur le plan histologique, les lésions de type thrombi artériolaires et glomérulaires (46% vs 13%) et d'artérite intimale (8.8% vs 1.4%) étaient plus fréquentes, sans sur-incidence du diagnostic de rejet aigue humoral en regard. Aucune cause ou facteur de risque n'était significativement discriminé par la présence d'une dysfonction aigue du greffon, et il n'existait pas de différence dans les stratégies thérapeutiques proposées.

Discussion : le diagnostic histologique de MAT en transplantation rénale est assez fréquent. Les facteurs pronostics associés restent à déterminer, quoiqu'une

dysfonction aigue du greffon concomitante semble s'associer à une évolution à moyen et long terme défavorable sur le plan de la fonction des greffons. En outre, la présence ou non d'une dysfonction aigue du greffon semble être déterminée par des phénotypes différents de la MAT, tant sur le plan biologique qu'histologique, sans que cela ne soit expliqué par des facteurs étiologiques différents. La faible prévalence des diagnostics de rejets humoraux ne permet pas de déterminer l'impact des phénomènes allo-immuns dans ces phénotypes différentiels. Cependant, la plus forte prévalence des lésions d'inflammation microvasculaire lorsqu'une IRA est associée suggère un possible rôle de ces derniers, que les techniques actuelles ne permettent pas de mettre en évidence. D'autres marqueurs semblent nécessaires pour expliquer ces phénotypes hétérogènes. Pour finir, de cette difficulté à déterminer les facteurs causaux de MAT en transplantation découle probablement l'absence de différences dans les stratégies thérapeutiques mises en évidence. Nous émettons une proposition d'algorithme de prise en charge, insistant sur la prise en compte du phénotype histologique, et sur le caractère systématique des explorations diagnostiques.

ABREVIATIONS UTILISEES

- ABMR** : « AntiBody Mediated Rejection » = Rejet à médiation Humorale.
- ACN** : Calcineurin Inhibitor = inhibiteur de la voie des calcineurines
- AHMA** : anémie hémolytique microangiopathique
- AKI** : « Acute Kidney Injury »
- CM-aHUS** : SHU atypique Complément-Médié
- CR** : Compte-Rendu
- DFG** : Débit de Filtration Glomérulaire
- DP** : Dialyse Péritonéale.
- HDI** : hémodialyse Intermittente
- IRA** : Insuffisance Rénale Aigue
- IRCT** : insuffisance rénale chronique terminale
- KDIGO** : Kidney Disease Improving Global Outcome
- MAT** : Microangiopathie Thrombotique
- MAT-PT** : MAT Post-Transplantation
- MBG** : Membrane Basale Glomérulaire
- MO/ME** : Microscopie Optique/Electronique
- MRC et IRC** : Maladie Rénale Chronique et Insuffisance Rénale Chronique.
- mTORi** : inhibiteurs de la voie mTOR.
- NTIC/NTIA** : Néphropathies Tubulo-Interstitielles Chroniques ou Aigues
- PBG** : Ponction Biopsie de Greffon rénal
- PKRAD** : PolyKystose Rénale Autosomique Dominante.
- PNA** : pyélonéphrite aigue
- PTLD** : Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder
- RFG** : Retard de Fonction de Greffon
- SHU** : Syndrome Hémolytique et Urémique
- TCMR** : rejet à médiation cellulaire

INTRODUCTION

Les préfixes « micro » et « angio », et le mot « thrombotique » viennent respectivement du grec « mikros » signifiant « petit », « angio » signifiant vaisseau, et « thrombos » signifiant « tas » ou « caillot ». Assez littéralement, les microangiopathies thrombotiques désignent ainsi un ensemble de pathologies se caractérisant par la formation de thrombi dans la lumière des petits vaisseaux sanguins (artérioles et capillaires, de diamètre classiquement retenu comme inférieur à 150 microns). Cela se traduit biologiquement par une thrombopénie de consommation, et une hémolyse mécanique, notamment rattachée au passage des érythrocytes au travers des thrombi. En outre, cela occasionne une souffrance du ou des organes dont la microcirculation vasculaire est altérée. L'organe le plus souvent atteint est le rein, et il s'agit parfois d'un rein transplanté.

1 La microangiopathie thrombotique en général : une organisation par syndromes et par causes

1.1 La MAT est historiquement une entité anatomo-clinique

Les premiers emplois du terme « microangiopathie thrombotique » remontent aux années 1960. Il s'agissait de descriptions de cas d'enfants, présentant un syndrome associant une insuffisance rénale aiguë et une anémie hémolytique, et dont les biopsies révélaient des anomalies artériolo-capillaires, dont des thromboses, le plus souvent rénales. L'hypothèse d'une corrélation anatomoclinique était déjà soulevée entre les lésions de MAT observées, et ce « syndrome hémolytique et urémique »¹.

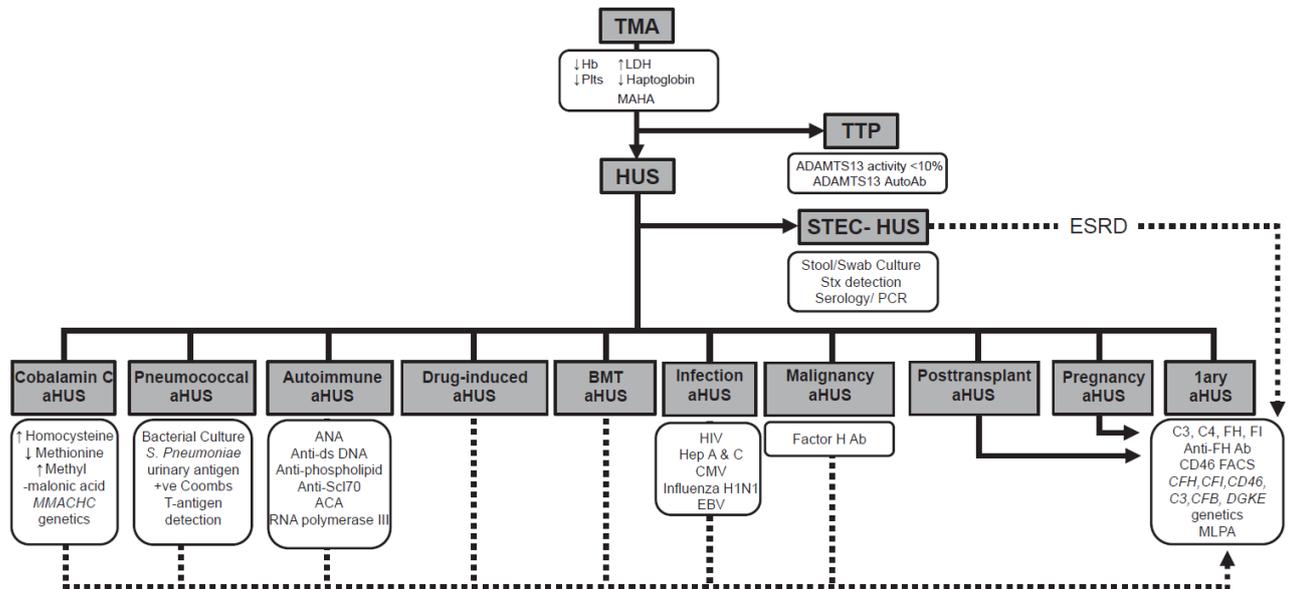
1.2 La nosologie moderne des MAT (figure 1)

Soixante ans plus tard, un certain nombre de mécanismes physiopathologiques ont été élucidés. Les nomenclatures actuelles proposent une segmentation des MAT selon le mécanisme en cause :

- Le Purpura Thrombotique Thrombocytopénique (PTT), lié à un déficit acquis ou constitutionnel en ADAMTS13, une protéine régulatrice du Facteur Von Willebrand et donc de l'hémostase primaire.
- Le SHU dit anciennement « typique », secondaire à une intoxication par une vérotoxine produite le plus souvent par une souche toxigène d'*E. coli*.
- Les SHU dit anciennement « atypiques », regroupant :
 - Des syndromes de MAT médiés par le complément, en lien avec une anomalie acquise ou constitutionnelle activatrice de la voie alterne du complément.
 - Des syndromes de MAT « secondaires », de mécanismes physiopathologiques encore mal élucidés : MAT paranéoplasiques, autres causes infectieuses (notamment virales), , auto-immunes, iatrogènes médicamenteux, associés aux greffes allogéniques de CSH.
 - SHU médié par le déficit en Cobalamine.
- SHU associés à une infection à *S. pneumoniae*

Par ailleurs ; l'existence d'un SHU atypique secondaire à une cause identifiée (par exemple virale ou paranéoplasique) n'exclut pas l'existence d'une anomalie de la voie alterne du complément et une composante complément-médiée, ce qui peut être source de complexité dans la démarche diagnostique et thérapeutique.

Figure 1 : stratégie du diagnostic étiologique d'une MAT, d'après Timothy H.J. Goodship et al (Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference)².



1.3 Le concept de MAT « Renal-Limited »

Le terme de MAT répond originellement à une description histologique corrélée, comme expliqué précédemment, à un syndrome clinico-biologique systémique de SHU. Lorsqu'une biopsie rénale est réalisée dans ce contexte, elle permettra l'identification d'une ou plusieurs élémentaires suivantes : thrombi intra-luminales, turgescence endothéliale, mésangiolyse, microanévrismes, érythrocytes fragmentés, dépôts de fibrine ou hyalins intra-muraux, œdème intimal, nécrose des myocytes, épaissement de l'intima (fibrotiques et mucoïde), aspect en double contours de la membrane basale glomérulaire (MBG) en regard des anses capillaires (doublement et espacement sous-endothélial d'autant plus visible en microscopie électronique [ME]). Ces lésions sont divisées en lésions aiguës ou chroniques, ainsi qu'en lésions

glomérulaires ou artériolaires². Le détail des lésions et leur description sont disponibles dans le **Tableau supplémentaire 1**.

S'il est admis que ces lésions soient un argument confortant du diagnostic lorsqu'elles s'interprètent à la lumière d'un SHU, certaines observations ont suggéré que des lésions de MAT d'expression histologique rénale seule sans syndrome hématologique, soient également porteuses des mêmes orientations diagnostics^{3,4}. Ces MAT apparaissent sous le terme de « Renal-Limited » (RL-MAT).

Cette entité a pour l'heure principalement été décrite au sein de cohortes de reins natifs. Ainsi, *Bhutani et al*, dans une étude rétrospective de 2022⁵, portant sur 128 biopsies de reins natifs réalisées entre 2000 et 2013, ont identifié des signes histologiques de MAT (thrombi, mésangiolyse, œdème mucoïde intimal, doubles contours et aspect en bulbe d'oignon). Ils ont observé que 57% des cas n'avaient pas de schizocytose, les qualifiant de « Renal-Limited MAT ». Au sein de cette population des « RL-MAT » était retrouvée toutes les diverses étiologies de MAT (quoique la répartition différait, avec dans le groupe RL-MAT plus de MAT attribuées à des hémopathies clonales). Par ailleurs, il existait substantiellement plus de thrombi et d'érythrocytes fragmentés dans les MAT « systémiques » que dans les « Renal-Limited », et le pronostic rénal des « Renal-Limited » était meilleur. En 2022, *Kovala et al*⁶ analysaient les données de 30 patients souffrant d'une MAT histologiquement prouvée entre 2006 et 2017, dont 15 n'avaient aucun stigmates biologiques de MAT au moment de la biopsie, et les 15 autres présentaient une hémolyse biologique. Les facteurs étiologiques associés étaient similaires entre les groupes, avec 33% de SHU atypiques primitifs pour les MAT histologiques, et il n'y avait pas de différence non plus en termes de survie globale et de survie rénale. Les

lésions d'obstruction de la lumière des artères et artérioles, à savoir l'œdème intimal mucoïde et les remaniements en bulbe d'oignon semblaient les plus associés aux manifestations hématologiques. « Seuls » 26.7% présentaient des thrombi, sans différence entre les groupes. Enfin, en 2024, *Maisons et al'* ont apporté un éclairage supplémentaire, par une étude portant sur l'analyse des données de 757 biopsies de reins natifs entre 2009 et 2022 présentant une MAT. 45% étaient identifiées comme « Renal-Limited », sans anomalie biologique de MAT. Parmi ces « Renal-Limited » étaient identifiées les mêmes étiologies, quoique la répartition en soit différente (plus d'hémopathie maligne à l'instar de l'étude précédente, ou de toxicité des anti-VEGF, et moins de SHU typique). 25% étaient documentés comme des SHU atypiques compléments-médiés.

Ces données mettent l'emphase sur le fait qu'un authentique diagnostic de MAT, notamment complément-médiée, puissent être de documentation exclusivement histologique, même en l'absence *stricto sensu* d'un **Syndrome** Hémolytique et Urémique biologique, ou même de thrombi objectivés.

2 La microangiopathie thrombotique en transplantation rénale : une entité identifiée à part entière, mais à la nosologie (*plus ?*) complexe

L'entrée dans le moteur de recherche du site PubMed® par l'outil MeSH des termes combinés « Thrombotic microangiopathies » et « kidney transplantation », révèle 629 résultats depuis 1965, dont 341 depuis l'année 2010.

2.1 Epidémiologie de la MAT en transplantation rénale

L'épidémiologie de la MAT du transplanté rénal ne saurait être parfaitement univoque. En l'effet, du fait d'un manque de standardisation, les approches définitionnelles varient selon les publications (**tableau supplémentaire 8**). *Reynolds et al*⁸, décrivaient sur 15870 transplantés rénaux aux USA entre 1998 et 2000 une prévalence des MAT de 0.9%, et une incidence de 5.6/1000 personnes-année (sur la seule base d'un codage de « MAT » selon l'ICD-9 dans une base de donnée, sans présumer de la nature du diagnostic, histologique ou non). Plus récemment, *Von Tokarski et al*⁹ décrivaient sur une cohorte française de transplantés de 2009 à 2021 4.7% de MAT, définies cette-fois ci sur la base d'un paramètre biologique d'hémolyse et d'un paramètre histologique de MAT. *Dessaix et al*¹⁰ décrivaient une prévalence de 4.5% de MAT de novo histologiques (définie par la présence d'une lésion au moins : thrombus, ou mésangiolyse, ou doubles contours, ou modifications intimaux) sur plus de 2000 biopsies entre 2004 et 2016. Une méta-analyse¹¹ d'un total de 75 publications (comportant cohortes et séries de cas), décrivait une prévalence des MAT de novo de 3.2 % (dont 2.8% de MAT histologiques seules), avec un taux de perte du greffon d'un tiers.

2.2 La MAT du transplanté rénal ne bénéficie pas d'un cadre nosologique parfaitement systématisé

Un certain nombre de publications ont proposé des analyses descriptives de cohortes de MAT chez des transplantés rénaux (**tableau supplémentaire 8**). Une majorité aborde la question sous l'angle d'un diagnostic histologique de MAT, quoique les termes précis de ces définitions et les modalités de recrutement diffèrent. Les approches choisies témoignent d'une part, par leur hétérogénéité, du

souhait d'apporter une nosologie porteuse d'une pertinence pour la pratique clinique, et d'autre part de la difficulté que cela représente.

2.2.1 Les mécanismes pathogéniques sont plurifactoriels

Les SHU *récurrents* après transplantation sont souvent dichotomisés des MAT survenant *de novo*. En effet, la MAT en transplantation répond à des mécanismes qui lui sont propres. Cependant, cela n'exclut pas qu'il existe un continuum physiopathologique entre la MAT post-transplantation et la MAT du rein natif. Il existe par exemple des descriptions de MAT survenant *de novo* après transplantation, attribuées à des étiologies communes au rein natif, telles que des SHU typiques, ou des étiologies possiblement paranéoplasiques, ou virales, etc⁹. A titre indicatif, en opposant la répartition des étiologies communes de MAT entre une cohorte en rein transplanté (*Dessaix et al*¹⁰) et une cohorte en rein natif (*Maisons et al*⁷), les étiologies se répartissent de la façon suivante :

	Rein natif (Maisons et al)	Rein transplanté (Dessaix et al)
SHU shiga-toxine	2.25%	1.1%
SHU complément-médié	43%	7.6%
Causes infectieuses	5.5%	7.1%
PTT	0.5%	0%
Iatrogénie médicamenteuse (ACN)	25%	56.5%
Indéterminée	0%	17%
Rejet humoral	0%	37%

Concernant le SHU atypique primaire complément-médié, *Le Quintrec et al*¹² en 2008 soulignait qu'une MAT post-transplantation *de novo* pouvait révéler une anomalie du complément. Sur 24 transplantés rénaux sans antériorité de MAT avant greffe, sélectionnés car présentant une MAT de novo (ayant à la fois un critère

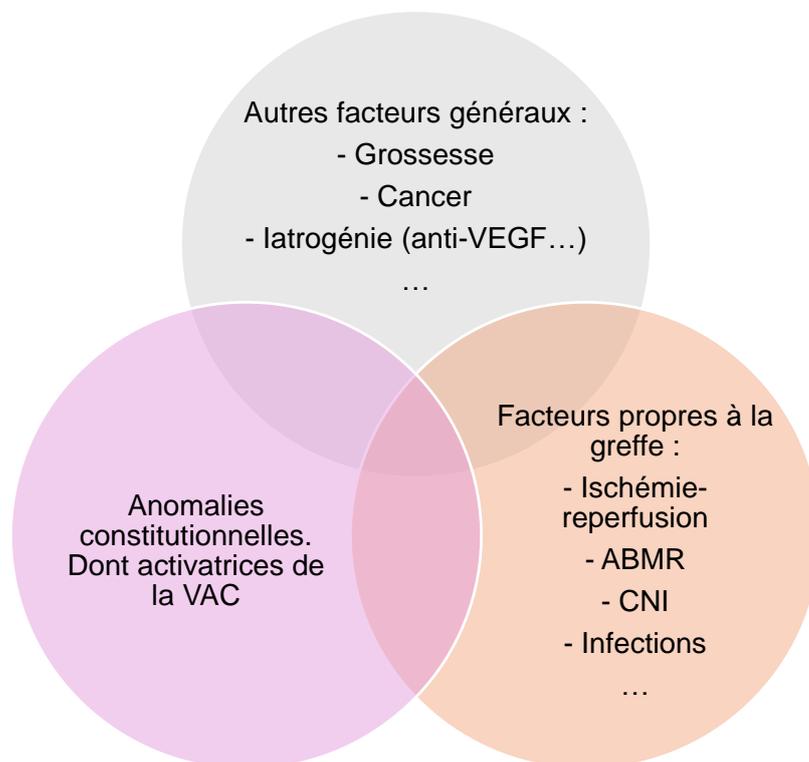
biologique et un critère histologique), l'exploration des gènes du complément révélait chez 7 d'entre eux (29%) une anomalie du CFI ou du CFH. En 2013, *Le Quintrec et al*¹³ dans l'exploration de 57 SHU atypiques transplantés, décrivait plus de 50 % de récurrences du SHU après la transplantation, et un risque de récurrence associé à la nature de l'anomalie du complément (les anomalies du CFH étaient les plus à risque). En 2024, *Dessaix et al*¹⁰ retrouvait une anomalie de la voie alterne du complément chez 7 MAT histologiques post-transplantation (sur 42 testés sur une cohorte de 92), soit 16.7%, en comparaison à 3.7% dans une cohorte témoin. Les auteurs soulignent un taux significativement haut d'anomalies constitutionnelles du complément, avec une importante prévalence des anomalies du CFI (5 patients sur 7).

Il existe donc un socle d'étiologies communes avec la MAT en rein natif, auquel viennent s'ajouter de nombreux facteurs propres à la greffe. L'endothélium d'un rein transplanté évolue à bien des égards dans un environnement qui lui est hostile. Parmi les causes les plus identifiées de MAT en transplantation (certaines ne sont d'ailleurs pas exclusivement réservées à la transplantation de reins), on trouve la toxicité des anti-calcineurines¹⁴⁻²² et le rejet humoral^{10,23-26}. Sont également imputées la toxicité des inhibiteurs de la mTOR^{2,27-29}, les infections virales notamment au CMV³⁰⁻³², ou encore les lésions d'ischémie-reperfusion^{33,34}. Des mécanismes liés à des caractéristiques du donneur ont été évoqués, plus marginalement^{35,36}.

Les données de la littérature plaident pour le caractère plurifactoriel de la MAT, en général, particulièrement en transplantation rénale. *Broecker et al*³⁷ par exemple décrivaient 81 MAT post-transplantation histologiques, dont 22% avaient été

attribuée à une toxicité des ACN, 11% à un ABMR, et 63% sans étiologie spécifique. Cependant 56% des patients avaient également un autre facteur de MAT, rendant compte de cette complexité. Au même titre, *Dessaix et al*¹⁰ sur 92 MAT de novo, retrouvaient au moins un tiers de MAT plurifactorielles. La démarche du diagnostic étiologique en MAT du transplanté emprunte donc à celle en rein natif, et y intègre un ensemble de facteurs causaux propres à la greffe.

Figure 2 : les MAT en transplantation répondent à une physiopathologie complexe



2.2.2 Des données variables sur l'impact pronostic de la survie des greffons rénaux

Les données suggèrent que les MAT surviennent en majorité précocement dans les mois suivant la greffe, qu'elles ont un impact défavorable sur la fonction des greffons, et que la présence d'un rejet humoral associé est un élément péjoratif sur le pronostic. *Reynolds et al*⁶ décrivaient un pic d'incidence à 3 mois post-greffe, et une association du diagnostic de MAT avec une plus grande mortalité (HR 3.55) à 3 ans. *Petr et al*⁶⁶ retrouvaient une médiane de diagnostic très précoce à 9 jours post-greffe, et une survie des greffons de MAT histologiques significativement moins bonne à 5 ans du diagnostic que celle d'une cohorte contrôle de transplantés matchés sans MAT (60% contre plus de 80%). En cas d'association d'une MAT et d'un rejet humoral, cette survie diminuait à environ 50%. *Teixeira et al*⁴⁰, ou encore *Dessaix et al*¹⁰ tendaient à confirmer ce dernier paramètre pronostic, et également un délai médian des diagnostics précoce dans les 6 premiers mois.

Le caractère « systémique » de la MAT, c'est-à-dire son association à une hémolyse micro-angiopathique (AHMA), est porteur d'un sens pronostic moins évident. Dans la cohorte de *Schwimmer et al*⁴¹, les MAT avec hémolyse étaient associées à une survie des greffons péjoratives à court terme, avec un délai post-transplantation du diagnostic largement plus précoce (médiane à 21 jours contre 106), mais la différence à plus de 80 jours du diagnostic s'amenuisait. Le fait que l'hémolyse ne semble pas constituer un marqueur pronostic péjoratif sur les MAT histologiques a plusieurs fois été conforté^{10,38}.

Le rôle pronostic des lésions élémentaires de MAT en transplantation a peu été documenté. *Dessaix et al*¹⁰ suggèrent un pronostic plus défavorable des MAT de localisation artériolaire plus que glomérulaire. Cette observation n'est cependant pas systématiquement reproduite⁶.

2.2.3 Des stratégies thérapeutiques peu contingentées

Le caractère rétrospectif des données rend la détermination de l'efficacité des approches thérapeutiques peu aisée. Elles sont en conséquence très peu standardisées.

La stratégie de prise en charge à l'issue d'un diagnostic de MAT la plus citée est l'épargne des anticalcineurines, suivie des traitements du rejet humoral^{10,39,40}. L'intérêt des plasmaphèreses en dehors de ce dernier cas n'est pas élucidé.

Pour finir la place des molécules ciblant le complément demeure, à l'instar du rein natif, un sujet d'intérêt. Il existe des données sur les SHU compléments-médiés, et l'intérêt des traitements anti-C5 dans le traitement des rechutes, ou sur son emploi potentiellement bénéfique en prophylaxie de ces dernières lors de la transplantation^{38,41}. En revanche, les descriptions d'emploi d'un anti-C5 dans des MAT purement *de novo* sont très éparses, limitées à quelques cas au sein des cohortes, ou à des rapports de cas^{10,31,38,41-47}.

2.3 Des définitions non univoques : une proposition récente de standardiser les définitions de la MAT en greffe rénale

Les définitions employées dans la littérature de la MAT ne font pas toujours consensus, tant pour l'AHMA que pour la MAT histologique.

Une conférence de consensus du Banff²⁵ a récemment proposé de standardiser le diagnostic de MAT à l'échelle histologique en transplantation rénale. Elle a amené 23 néphro-anatomo-pathologistes expérimentés à valider ou non un diagnostic de MAT sur des lames de biopsies de greffon. En appliquant une méthode Delphi avec deux tours de validation, une série de critères histologiques a été déterminée comme

associée au diagnostic de MAT, incluant des critères en microscopie optique (MO), en ME, et en immunofluorescence (IF) positifs ou négatifs. Les critères ayant recueilli le plus grand pourcentage de consensus étaient les thrombi puis les modifications intimes (œdème et modifications mucoïdes). Certaines lésions faisaient moins consensus, comme l'ischémie glomérulaire. Il est fait mention dans la publication associée d'une seconde phase à venir de validation de critères cliniques/biologiques par un panel de néphrologues.

3 Approche proposée et question posée.

A la lumière de ces éléments, la MAT en transplantation pose un problème de standardisation des prises en charge, tant sur le plan du diagnostic étiologique en raison de l'intrication des causes et des facteurs favorisants, que sur celui de son impact pronostic. Il en découle une difficulté à déterminer une orientation thérapeutique pertinente et adaptée à la pluralité des situations en pratique clinique.

Nous proposons ici une approche descriptive d'une cohorte de MAT histologique survenant sur des greffons rénaux, avec une dichotomie basée sur le phénotype néphrologique, à savoir l'association ou non à la MAT d'une dysfonction aigue du greffon au moment où est indiquée la biopsie.

La microangiopathie thrombotique histologique post-transplantation rénale renvoie-t-elle à des entités diagnostic et pronostic différentes selon qu'une dysfonction aigue du greffon y soit ou non associée ?

MATERIEL ET METHODE

1 Type d'étude, population de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique. La population de l'étude est constituée de patients transplantés rénaux, suivis en néphrologie au CHU de Lille, ayant bénéficié entre janvier 2009 et décembre 2022 d'une biopsie du greffon rénal, avec un diagnostic de microangiopathie thrombotique (MAT) retenu par un anatomopathologiste lors de son analyse initiale. L'identification des biopsies d'intérêt a été réalisée à partir de la base de données des CR de biopsies avec les mots-clés « MAT » et « micro- angiopathie thrombotique ».

Les critères d'inclusion étaient :

- Age > 15 ans
- Biopsie du greffon réalisée au CHU de Lille
- Présence confirmée par relecture du CR d'anatomopathologie de la biopsie d'une description de MAT définie telle que la présence d'une lésion élémentaire au moins d'après la conférence du Banff Working Group en 2023²⁵ (cf. **Tableau supplémentaire 2**).

Les critères d'exclusion étaient :

- Absence de créatininémie et/ou de NFS disponible à la biopsie
- Absence de cinétique évaluable sur les 3 derniers mois
- Diagnostics de MAT itératifs : dans le cas où un même patient avait bénéficié de plusieurs biopsies décrivant une MAT, seule la première dans le temps était retenue.

2 Modalités du recueil des données

Les caractéristiques clinico-biologiques ont été recueillies au moment de la greffe, de la biopsie \pm 3 mois puis au cours du suivi, en s'appuyant sur différentes sources pour plus d'exhaustivité : dossiers informatisés dans le logiciel hospitalier Sillage®, Institut de Pathologie de Lille, dossiers papiers archivés, archives du logiciel Cirus® (données biologiques avant 2017), données de la database lilloise DIVAT.

Les caractéristiques histologiques ont été relevées par la lecture des CR des PBG.

3 Définitions

3.1 Dysfonction aigue du greffon

La dysfonction aigue du greffon a été définie comme :

- Présence d'une « AKI » selon les critères KDIGO⁴⁸, c'est-à-dire : élévation de la créatinine de 3 mg/L ou plus en moins de 48h, **ou** multiplication du taux de créatinine en moins de 7 jours par 1.5, **ou** oligurie
- **Ou** élévation de la créatinine par rapport à la créatinine nadir (i.e. en 3 mois ou moins) de 25% **et** de 5 mg/L au moins, cette augmentation étant confirmée sur plusieurs dosages.
- **Ou** dysfonction primaire du greffon : toute biopsie réalisée dans le premier mois suivant la greffe au motif d'une récupération jugée insuffisante de la fonction du greffon.

Les patients avec dysfonction aigue du greffon sont désignés par le terme « IRA-MAT ». Les autres, « No-IRA-MAT ».

3.2 Définition des caractéristiques clinico-biologiques

Les antécédents cardio-vasculaires : les AOMI et cardiopathies ischémiques documentées, les embolies pulmonaires, les HTA malignes.

La néphropathie de base du patient : celle à laquelle est officiellement imputée la maladie rénale chronique par les néphrologues en charge du patient.

Elles sont divisées en catégories :

- Indéterminée
- Uropathies : les néphropathies de reflux, les pathologies obstructives et malformatives de l'appareil urinaire, les pathologies lithiasiques.
- Génétiques, à l'exclusion des anomalies malformatives urinaires. Comprend les PKRAD.
- Diabétiques
- Glomérulopathies
- Vasculaires : macro- et micro- vasculaires, dont les MAT, les néphro-angioscléroses bénignes et malignes.

- Tubulo-interstitielles

Données cliniques et d'anamnèse :

- Le poids : dans les cas où il n'est pas connu au moment précis de la PBG, il s'agit du poids notifié dans le CR de bilan annuel le plus proche dans le temps (au maximum 6 mois avant ou après)
- Non fonction primaire du greffon : RFG avec absence de sevrage ultérieur de l'EER.
- Les traitements immunosuppresseurs (autre l'induction) sont ceux relevés au moment de la biopsie.

Données à l'issue de la biopsie, d'évolution et de prise en charge :

- La stratégie de baisse des posologies de ACN (dite « baisse-ACN ») se base sur la mention dans un courrier de la mise en place d'une épargne des ACN, sans présumer de son caractère effectif.
- La perte du greffon : reprise pérenne d'une épuration extra-rénale (DP ou HDI), ou nouvelle transplantation préemptive.

Données biologiques :

- Les données biologiques évaluant la fonction rénale (créatinine, RAC) et hématologique (hémoglobine, VGM, plaquettes, LDH) ont été recueillies au moment de la PBG \pm 2 jours, à l'exception des dosages d'haptoglobine (valeur **nadir** à \pm 1 mois de la biopsie) et de schizocytes (valeur acme à \pm 1 mois). Les données relatives au bilan accompagnant le diagnostic de MAT ont été recueillies dans le mois suivant la PBG. Les dosages de ACN correspondaient au dernier dosage disponible avant la biopsie, moins d'un 1 mois avant (il s'agissait du taux résiduel pour la tacrolémie, et du taux à 2 heures pour la ciclosporinémie).
- Les valeurs quantitatives sont exprimées dans l'unité de référence et analysées selon les normes standardisées par le service de Biologie Médicale laboratoire du CHU de Lille.
- Le taux de schizocytes est exprimé de façon semi-quantitative : <1% des GR totaux, 1 à 2%, 2 à 3%, 3 à 6%, 6 à 11%. L'haptoglobine était « effondrée » si inférieure à 0.09 g/L.
- Etaient considérés comme ayant une MAT hématologique, dite « AHMA », les patients présentant *au moins deux critères parmi les quatre suivants* :
 - o Thrombopénie < 150 G/L

- LDH > 300 U/L
- Haptoglobine effondrée <0.1 g/L
- Présence de schizocytes > 1%.

Données histologiques :

Indication de la PBG : pour cause (en raison d'une anomalie biologique) ou protocolaire. Les PBG pour cause coïncidant avec une indication protocolaire étaient considérées « pour cause ».

Les lésions de MAT histologique : déterminées sur la base des 11 lésions élémentaires en MO désignées par le MAT Banff Working Group en 2023²⁵. Obtenues en sélectionnant dans chaque CR de biopsie les termes en français correspondants. Le détail est fourni dans le **tableau supplémentaire 1**.

Rejet aigu humoral (ABMR) et rejet aigu cellulaire (TCMR) : définis selon la classification de Banff 2022.

4 Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 3.6.3), en utilisant le package "compareGroups 4.0", ainsi que du logiciel GraphPad Prism (version 9.3.0) pour l'analyse de survie. Les groupes de patients ont été comparés en fonction des variables de base à l'aide du test du Chi-deux ou du test exact de Fisher (pour les données catégorielles) et des tests de Student ou de Mann-Whitney (pour les données continues), en fonction de la taille de l'échantillon et de la distribution des variables. Lorsqu'il s'agissait de comparer plus de deux groupes, des tests Anova à un ou deux facteurs ont été réalisés sur les données continues, en fonction de leurs distributions respectives. Une corrélation de Pearson a été employée pour déterminer la corrélation entre une variable quantitative continue à

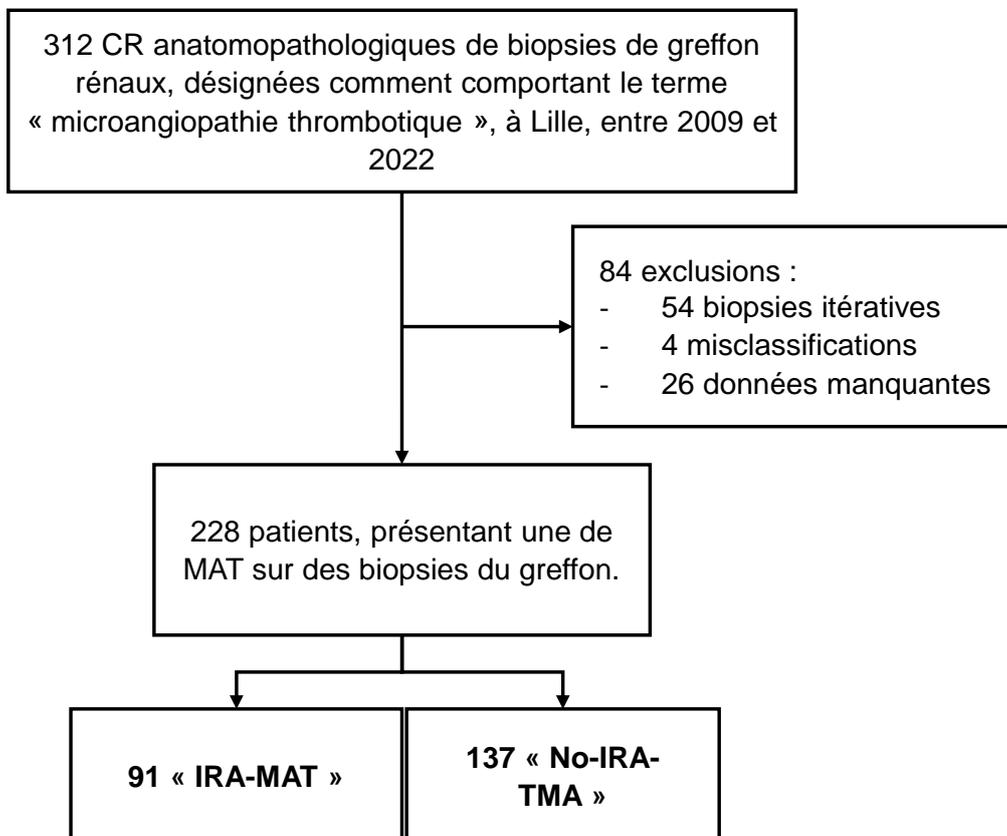
des variables binaires. Les résultats cliniques sont présentés sous forme de médianes avec des intervalles interquartiles.

RESULTATS

1 Caractéristiques de la population

Le flow-chart est fourni dans la **Figure 3**. Sur la période du 1er janvier 2009 au 31 décembre 2022, 312 CR de biopsies étaient désignés comme comportant la description d'une MAT sur un total de 4007 biopsies de greffon sur cette période, chez 258 patients. Cela rend compte d'une incidence de ce diagnostic de 7.8% sur cette période. 54 d'entre eux correspondaient à des biopsies itératives (deux biopsies pour 62 patients ; trois pour 8 patients ; quatre pour 1 patient ; cinq pour 1 patient). Parmi eux 4 étaient exclus car la relecture du CR n'identifiait pas de MAT, 22 pour des données biologiques manquantes (créatinine et/ou NFS à la biopsie), 4 pour indisponibilité des données de l'histologie. Au total, les données de 228 patients présentant une MAT histologique ont été analysées.

Figure 3 : « flow-chart »



1.1 Démographie de la population, antécédents, et caractéristiques des greffes (tableau 1)

L'âge médian à la biopsie était de 51.8 ans [39.8;61.9], avec 58.3% d'hommes. Environ 10% souffraient d'un diabète, et 13.2% d'antécédents cardio- vasculaires. Les néphropathies d'origine étaient dominées par 26% de glomérulopathies (dont 40% correspondaient à des néphropathies à IgA), puis 21.9% de causes génétiques, suivies des uropathies et des néphropathies indéterminées. Environ 10% étaient étiquetées néphropathies d'origine vasculaire. Il s'agissait à 80.3% d'une première transplantation, à 93.4% d'un donneur décédé (avec 58.2% de donneurs en état de mort encéphalique et 34.7% de Maastricht III), et à 3.95% d'une greffe combinée. L'âge médian des donneurs était de 55.5 ans. Le temps d'ischémie froide moyen était de 922 minutes. L'induction avait consisté pour 67% d'entre eux en du sérum anti-lymphocytaire.

Dix patients souffraient d'une MAT connue avant la transplantation :

- 2 patients d'un **SHU typique**
- 4 patients d'un **SHU atypique complément-médié**
- 4 patients d'un **SHU atypique secondaire**, sans anomalie documentée du complément.

Plus de détails concernant les antécédents, la transplantation ou les immunosuppresseurs sont disponibles dans le **Tableau supplémentaire 3**.

Tableau 1: caractéristiques démographiques, des antécédents, et de la greffe de la population

Démographie à la greffe		N
Âge médian à la greffe, années	46.6 [34.5 ; 59.1]	228
Sexe masculin, nb (%)	133 (58.3%)	228
Antécédents personnels et néphrologiques		N
Diabète	21 (9.21%)	228
Antécédents cardiovasculaires	30 (13.2%)	228
Catégorie de la néphropathie, nb (%)		228
Diabétique	14 (6.14%)	
Génétique	50 (21.9%)	
Glomérulopathies	61 (26.8%)	
Indéterminée	31 (13.6%)	
Tubulo-interstitielle	9 (3.95%)	
Uropathie	40 (17.5%)	
Vasculaire	23 (10.1%)	
MAT connue avant transplantation, nb (%)	10 (4.39%)	228
Méthode d'EER avant greffe, nb (%)		170
Hémodialyse	139 (81.8%)	
Dialyse péritonéale	10 (5.9%)	
Préemptive	21 (12.3%)	
Durée médiane de l'EER avant greffe, jours	764 [423 ; 1432]	170
Caractéristique de la greffe		N
Type de donneur, nb (%)		
Décédés	213 (93.4%)	228
Maastricht III	59 (34.7%)	170
Maastricht IV	99 (58.2%)	170
Vivants	15 (6.6%%)	228
Age médian des donneurs, années	55.5 [44 ;65]	170
Temps d'ischémie froide médian, minutes	922 [641.5;1240]	170
Greffes combinées, nb (%)	9 (3.95%)	228
Première greffe, nb (%)	183 (80,3%)	228
Induction, nb (%)		170
Sérum anti-lymphocytaire	114 (67%)	
Anti-IL2R	56 (32.9%)	
Age médian des donneurs, années	55.5 [44 ;65]	170
Temps d'ischémie froide médian, minutes	922 [641.5;1240]	170

1.2 Caractéristiques la population au moment de la biopsie (tableaux 2 et 3)

Le délai médian de réalisation de la biopsie était de 488 jours [89.8; 2394], avec 25% des biopsies dans les 3 premiers mois suivant la greffe. 17.1% étaient des biopsies protocolaires, en majorité réalisées à 3 mois de la transplantation.

La créatinine médiane au moment de la biopsie était de 23 mg/L [16.0;34.2], et le RAC médian à 317 mg/g [112;1042]. 91 patients (40%) présentaient une dysfonction aigue du greffon (selon notre définition), et 137 (60%) n'en présentaient pas (« flow-chart 1 »).

L'hémoglobine médiane à la biopsie était de 10.7 [9.40;12.1], le taux de plaquettes médian à 206 G/L [156 ;254]. Prenant en compte qu'une minorité de patients bénéficiait d'un bilan hématologique exhaustif, 37% (27/73) des patients présentaient des schizocytes > 1%, et 17.1% (13/76) avaient une haptoglobine effondrée (< 0.09 g/L). 19.3% des patients étaient considérés comme présentant une AHMA.

Tableau 2 : caractéristiques biologiques au moment de la biopsie

Données biologiques à la biopsie	Valeurs	N
Hémoglobine médiane, g/dL	10.7 [9.40;12.1]	228
VGM médian, fL	87.4 [84.0;91.8]	228
Plaquettes médianes, G/L	206 [156;254]	228
LDH médian, U/L	244 [206;328]	167
Présence de schizocytes, nb (%)	27 (37.0%)	73
Haptoglobine effondrée (<0.09 g/L)	13 (17.1%)	76
Créatinine médiane, mg/L	23.0 [16.0;34.2]	228
RAC médian, mg/g de créatininurie	317 [112;1042]	186
Dysfonction Aigue du Greffon à la biopsie, nb (%)	91 (40%)	228
AHMA, nb (%)	44 (19.3%)	228

Le tableau 3 présente les scores du Banff moyens. Les scores moyens de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire étaient à 1.35 (écart-types respectifs à 0.97 et 0.96). Environ 30% des patients présentaient une FIAT > 25%. Le score moyen d'inflammation interstitielle (i) était à 1.67. Le score moyen de fibrose intima à 1.6 (écart-type 0.95) et une de hyalinose artériolaire à 1.8 (écart-type 1.1). Environ 60% des patients présentaient à minima un score cv et/ou ah > 0. Le score moyen d'artérite était à 0.09, et 4.3% des patients présentaient un score « v » > 0.

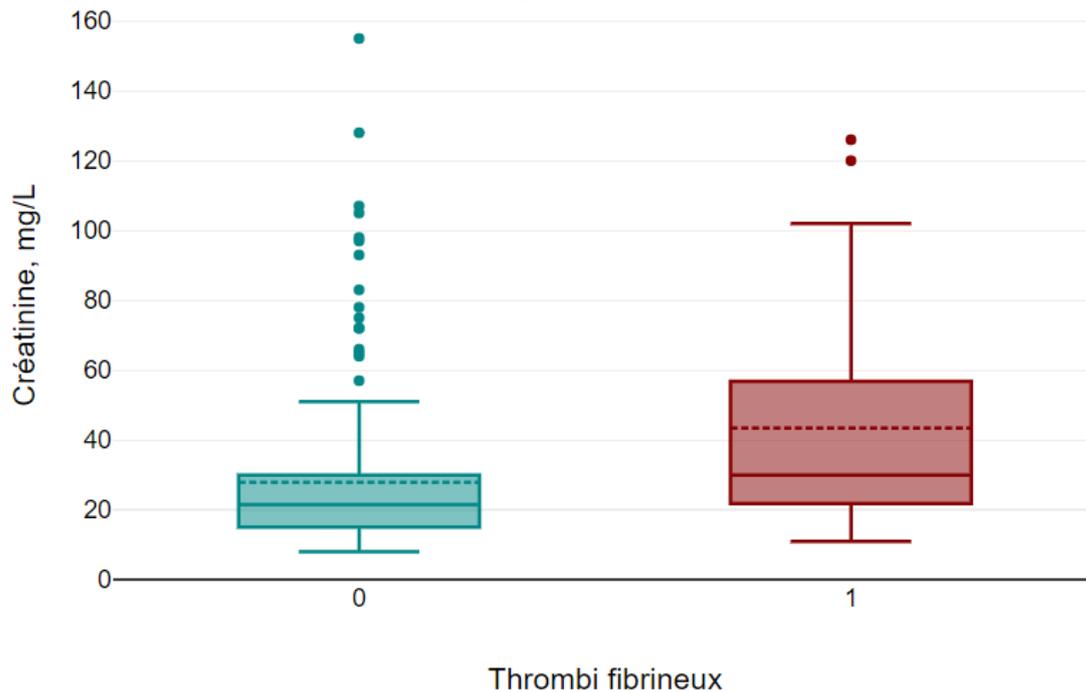
Un diagnostic de rejet selon le Banff 2022 était présent chez 19 patients : 12 rejets humoraux, 11 rejets cellulaires (dont 4 rejets mixtes).

Les lésions élémentaires de MAT comprenaient notamment les modifications intimaux (œdèmes et modifications mucoïdes) et les lésions en doubles contours à plus de 40% chacune, suivies d'un 26.8% d'ischémie glomérulaires, de lésions de turgescences (18%), puis de mésangiolyse (14.9%). La présence de thrombi glomérulaires représentait environ 14.9% des biopsies, et les thrombi artérielles/artériolaires 13.6%. L'aspect de « glomérule congestif » n'était présent que pour 8 patients. Seul un CR mentionnait la présence d'une extravasation d'érythrocytes. La lésion de thrombi glomérulaire était la seule lésion de MAT corrélée à la créatininémie au moment de la biopsie (**Figure 4**).

Tableau 3 : caractéristiques histologiques

Caractéristiques de la biopsie	Valeurs	N
Age médian à la biopsie, années	51.8 [39.8;61.9]	228
Délai médian transplantation - biopsie, jours	488 [89.8;2394]	228
Indication biopsie, nb (%)		228
Pour cause	189 (82.9%)	
Protocolaire	39 (17.1%)	
Scores moyen du Banff (écart-types)		
g : glomérulite	0.47 (0.71)	228
i : inflammation interstitielle	1.67 (0.46)	228
ti : inflammation totale	0.77 (0.98)	228
i - IFTA	1.01 (1.08)	70
t : tubulite	0.24 (0.55)	228
v : artérite	0.09 (0.44)	215
ptc : capillarite péritubulaire	0.15 (0.54)	228
mm : expansion mésangiale	0.72 (1.04)	228
cg : doubles contours	0.7 (1.12)	228
ci : fibrose	1.35 (0.97)	228
ct : atrophie tubulaire	1.35 (0.96)	228
cv : fibrose intinale	1.60 (0.95)	215
ah : hyalinose	1.83 (1.1)	215
C4d	0.21 (0.69)	228
Lésions de MAT, nb (%)		228
Thrombi fibrineux glomérulaire	34 (14.9%)	
Thrombi plaquettaires (CD61) glomérulaires	6 (2.63%)	
Doubles contours	95 (41.7%)	
Mesangiolyse	34 (14.9%)	
Turgescence endothéliale	41 (18.0%)	
Glomérule congestif	8 (3.51%)	
Thrombi artériolaires	31 (13.6%)	
Œdème intimal, épaissement mucoïde	102 (44.7%)	
"Bulbe d'oignon"	22 (9.65%)	
Ischémie glomérulaire	61 (26.8%)	
Extravasation d'érythrocytes	1 (0.44%)	
Présence de thrombi (toutes localisations confondues) nb (%)	60 (26%)	
Rejets, nb (%)		228
ABMR	12 (5.26%)	
TCMR aigus	11 (4.8%)	
Dont mixtes	4 (1.7%)	

Figure 4 : La lésion la plus corrélée (corrélation de Pearson) à la créatinine était les thrombi fibrineux glomérulaires ($p < 0.001$)



1.3 Facteurs associés au diagnostic de MAT (tableau 4)

Le traitement immunosuppresseur comprenait un anticalcineurine (ACN) chez 227 patients dont 54 (23.7%) avaient également un inhibiteur mTOR (mTORi). Une shiga-toxine était identifiée chez 2 patients. Sur les 26 patients ayant eu une exploration de la VAC, 10 patients présentaient une anomalie de la VAC (détail dans **le tableau supplémentaire 6**). 5 (19.2%) avaient une anomalie phénotypique et 8 (30.7%) constitutionnelle (dont 3 patients présentant les deux à la fois). Les infections (hors STEC) étaient présentes chez 28.9% des patients. Il y avait 5.19% des patients souffrant au moment de la biopsie d'un cancer dont 3 lymphomes post-transplantation (PTLD). Le bilan étiologique permettait par ailleurs d'identifier 5 carences en vitamines B12, et 5.19% de gammopathies monoclonales. Onze patients (4.82%) présentaient une HTA de grade III relevée au moment où la biopsie était indiquée.

Tableau 4 : facteurs étiologiques de MAT de la population

Facteurs associés au diagnostic de MAT	Valeur	N
Traitements antirejet à la biopsie, nb (%)		
ACN	227 (99.6%)	228
Dose médiane de TACROLIMUS, mg/jour	5.00 [4.00;8.00]	227
Inhibiteurs du mTOR	54 (23.7%)	228
Antiprolifératifs	161 (70.6%)	228
DSA	40 (17.5%)	228
DSA classe I	23 (10.1%)	
DSA classe II	23(10.1%)	
PTT, nb (%)	0	228
STEC – HUS, nb (%)	2 (0.88%)	228
Exploration de la VAC, nb (%)	26 (11.4%)	
Anomalie phénotypique de la VAC, nb (%)	3 (11.5%)	26
Anomalie constitutionnelle de la VAC, nb (%)	10 (38.4%)	26
Auto-immunité (SAPL ou Lupus), nb (%)	3 (1.32%)	228
Infection (hors STEC), nb (%)	66 (28.9%)	228
Cancer, nb (%)	5 (5.19%)	228
Greffe de CSH, nb (%)	0	228
HTA grade III, nb (%)	11 (4.82%)	228
Carence en B12, nb (%)	5 (4.55%)	110
Gammopathie monoclonale, nb (%)	5 (5.19%)	228

2 Comparaison de la population selon la présence d'une dysfonction aigue du greffon concomitante au diagnostic de MAT

2.1 Caractérisation des dysfonctions aiguës du greffon

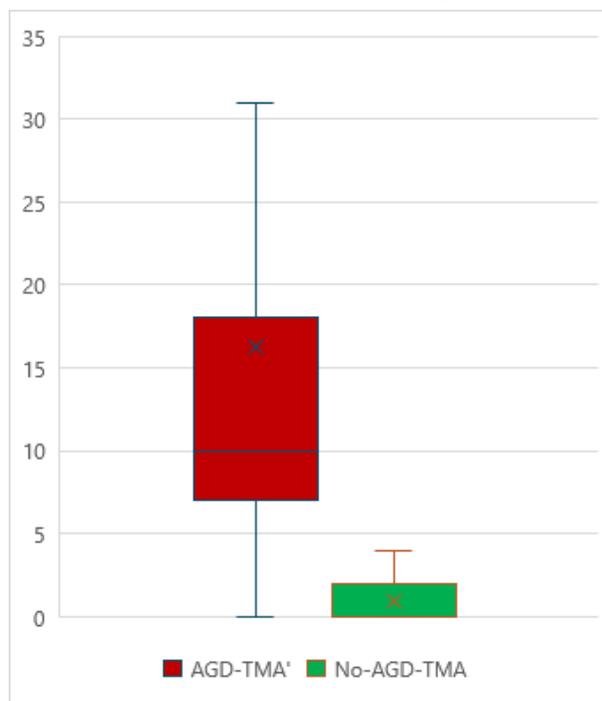
Une dysfonction aigue du greffon (IRA-MAT) était retenue chez 91 patients (40%) sur la base des éléments suivants :

- 4 IRA selon les critères KDIGO
- 72 élévations de la créatinine par rapport à la meilleure créatinine dans les 3 mois précédents (« nadir ») > 25% et > 5mg/L.
- 15 Biopsies pour dysfonction primaire du greffon

L'élévation médiane de créatininémie sur 3 mois était de 10 mg/L [7 ;18] dans le groupe IRA-MAT, tandis qu'elle était de 0 mg/L [0 ;2] pour les No-IRA-MAT. Le

pourcentage médian d'augmentation de la créatinine parmi les « IRA-MAT » était de 45.5 % (figure 5).

Figure 5 : deltas maximaux de créatinines en 3 mois ou moins



Donnée	IRA-MAT (n=91)	No-IRA-MAT (n = 137)
Delta maximum médian de créatinine (< 3mois), mg/L	10 [7 ;18]	0 [0 ;2]
Pourcentage médian d'augmentation de la créatinine	45.5 [29.4; 83.8]	0 [0 ; 8.7]

2.2 Comparaison des données démographiques et des caractéristiques relatives à la greffe (tableau 5).

Il n'y avait pas de différence dans la répartition des néphropathies basales en dehors des tandis que néphropathies d'étiologie indéterminée, plus fréquentes dans le groupe No-IRA-MAT (19% contre 5.49%), et des néphropathies « vasculaires » plus fréquentes dans le groupe IRA-MAT (16.5% contre 5.84%), avec pour ce dernier point, d'une répartition comparable dans les deux groupes de patients des antécédents de SHU. Plus précisément, 4 des patients sans dysfonction aigue du

greffon avaient un antécédent de MAT (comprenant 2 SHU complément médiés, et 2 SHU atypiques secondaires sans anomalie documentée de la VAC), et six des patients avec dysfonctions aigue (dont 2 SHU typiques, 2 SHU complément-médiés, et 2 SHU atypiques secondaires), sans différence significative ($p=0.203$). Les temps d'ischémie froide ne différaient pas, à l'instar du schéma d'induction administré.

Tableau 5: comparaison des données démographiques et de la transplantation

Données	No-IRA-MAT (n=137)	IRA-MAT (n=91)	p-value	N
Démographie				
Age médian, années	53.5 [39.8;62.1]	50.1 [39.0;59.7]	0.339	228
Sexe masculin, nb (%)	80 (58.4%)	53 (58.2%)		228
Caractéristiques de la greffe				
Type de donneurs, nb (%)			0.786	228
Décédés	127 (92%)	86 (94%)		228
Maastricht III	34 (34%)	25 (35%)		170
Maastricht IV	55 (56%)	44 (60%)		170
Vivants	10 (7.3%)	5 (5,5%)		228
Age médian des donneurs, années	57 [44;66]	53 [44;65]	0.6059	170
Temps médian d'ischémie froide, minutes	915 [627.5;1197]	1020 [642;1270]	0.4325	170
Greffes combinées, nb (%)	6 (4.38%)	3 (3.30%)	1.000	228
Première greffe, nb (%)	111 (81%)	72 (79%)	0.7239	228
Induction, nb (%)			0.5150	170
Sérum anti-lymphocytaire	63 (65%)	51 (69.9%)		
Anti-IL2R	34 (35%)	22 (30.1%)		
Antécédents				
Age médian des donneurs, années	57 [44;66]	53 [44;65]	0.605	170
Technique d'EER, nb (%)			0.689	170
Hémodialyse	78 (80.4%)	61 (83.6%)		
Dialyse péritonéale	6 (6.2%)	4 (5.5%)		
Préemptive	13 (13.4%)	8 (11%)		
Catégorie de la néphropathie, nb (%)				228
Diabétique	10 (7.30%)	4 (4.40%)		
Génétique	28 (20.4%)	22 (24.2%)		
Glomérulopathies	33 (24.1%)	28 (30.8%)		
Indéterminée	26 (19.0%)	5 (5.49%)		
Tubulo-interstitielle	9 (6.57%)	0 (0.00%)		
Uropathie	23 (16.8%)	17 (18.7%)		
Vasculaire	8 (5.84%)	15 (16.5%)		
Diabète, nb (%)	15 (10.9%)	6 (6.59%)	0.379	228
Antécédents CV, nb (%)	17 (12.4%)	13 (14.3%)	0.833	228
SHU antérieur à la transplantation, nb (%)	4 (2.92%)	6 (6.59%)	0.203	228
SHU typique, nb (%)	0	2 (20%)		10
SHU complément-médié, nb (%)	2 (20%)	2 (20%)		10
SHU atypique autre, nb (%)	2 (20%)	2 (20%)		10

2.3 Comparaison des paramètres biologiques (tableau 6)

Presque 80% des IRA-MAT avaient eu un dosage soit d'haptoglobine, soit de schizocytes, soit les deux, contre seulement 20% dans le groupe No-IRA-MAT. Les paramètres d'hémolyse, outre les LDH et l'hémoglobine, ne différaient pas individuellement de manière significative :

- Parmi les patients ayant bénéficié d'une recherche de schizocytes : 43.8% des IRA-MAT (21/48) présentaient des schizocytes contre seulement 24% des No-IRA-MAT (6/25), majoritairement entre 1 et 3% ($p=0.161$).
- Parmi les patients ayant bénéficié d'un dosage de l'haptoglobine : 20.4% des IRA-MAT présentaient une haptoglobine effondrée ($< 0.09\text{g/L}$), contre seulement 9.09% des No-IRA-MAT ($p=0.325$)
- Le taux d'hémoglobine était significativement plus bas dans le groupe IRA-MAT à 9.3 g/dL contre 11.5 ($p < 0.001$). Le taux de plaquettes en revanche ne différait pas significativement, avec cependant environ 25% de thrombopénies dans le groupe IRA-MAT.
- Le taux de LDH était sensiblement plus élevé dans le groupe IRA-MAT, avec cependant des taux peu élevés par rapport à la norme supérieure ($p=0.039$)

Retenant la définition précédemment citée d'AHMA (présence d'au moins 3 critères sur les 4 suivants : plaquettes $< 150\text{ G/L}$, LDH $> 300\text{ UI/L}$, schizocytose, haptoglobine $< 0.09\text{g/L}$), une AHMA était significativement plus fréquente dans les tableaux de MAT associés à une IRA, à 14.5% contre 4.82% ($p<0.001$).

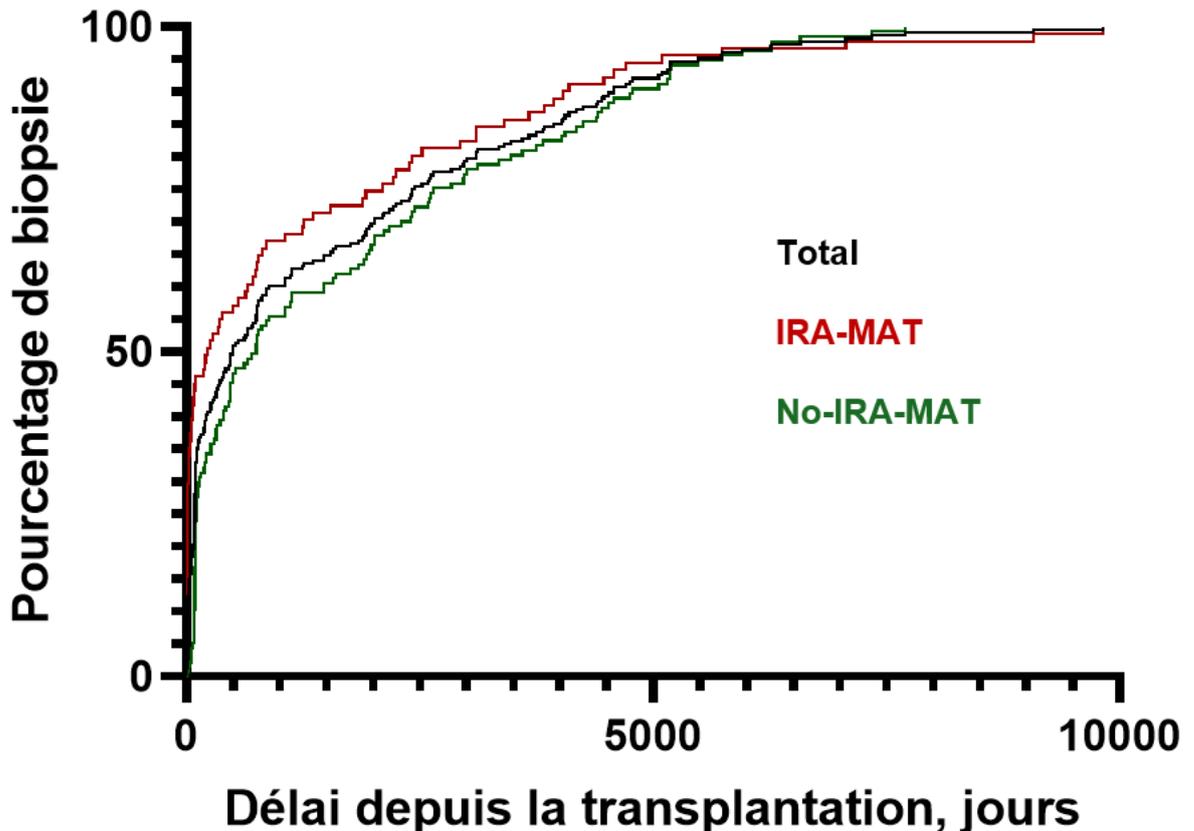
Tableau 6 : comparaison des données biologiques à la biopsie

	No-IRA-MAT (n=137)	IRA-MAT (n=91)	OR [IC 95%]	p- value	N
Paramètres d'hémolyse					
Hémoglobine médiane, g/dL	11.5 [10.4;12.7]	9.30 [8.40;10.4]	0.47 [0.38;0.59]	<0.001	228
VGM médian, fL	86.8 [83.5;91.0]	87.7 [84.8;92.4]	0.99 [0.97;1.01]	0.325	228
Plaquettes médianes, G/L	208 [167 ;259]	204 [143 ;246]	1.00 [0.99;1.00]	0.104	228
LDH médians, U/L	232 [201 ;302]	271 [208 ;374]	1.00 [1.00;1.01]	0.039	167
Haptoglobine et/ou schizocytes disponible, nb (%)	28 (20,4%)	71 (78%)		<0.001	228
Schizocytes > 1%, nb (%)	6 (24.0%)	21 (43.8%)	2.40 [0.84;7.72]	0.161	73
Haptoglobine effondrée, nb (%)	2 (9.09%)	11 (20.4%)	0.42 [0.05;1.78]	0.325	76
AHMA, nb (%)	11 (4.82%)	33 (14.5%)		<0.001	228
Paramètres néphrologiques					
Créatinine médiane, mg/L	17.0 [14.0;22.0]	38.0 [28.0;59.5]	1.25 [1.18;1.33]	<0.001	228
RAC médian, mg/g de créatinine	230 [76.0;736]	470 [188 ;1652]	1.00 [1.00;1.00]	0.002	186
Présence de DSA, nb (%)	25 (18.2%)	15 (16.5%)	0.89 [0.43;1.78]	0.869	228
Classe 1	12 (8.76%)	11 (12.1%)	1.43 [0.59;3.45]	0.553	
Classe 2	15 (10.9%)	8 (8.79%)	0.79 [0.30;1.92]	0.760	

2.4 Comparaison des données de l'histologie (tableau 7)

L'intervalle entre la greffe et le diagnostic histologique de MAT était plus court dans le groupe IRA-MAT, avec une médiane de 218 jours [13.5;1988], contre 740 jours [109 ;2613] dans le groupe No-IRA-MAT ($p < 0.001$) (**figure 6**). Toutes les biopsies protocolaires appartenait au groupe sans IRA.

Figure 6 : représentation graphique de l'ancienneté de la greffe au moment de la biopsie selon les groupes.



Une artérite > 0 était présente chez 8.8% des IRA-MAT (8/91), contre 1.5% des no-IRA-MAT (2/137) ($p=0.008$), avec des scores moyens à 0.17 [écart-type 0.60] contre 0.03 [écart-type 0.28] ($p=0.04$). Une capillarite péri-tubulaire > 0 était présente chez 16.5% des IRA-MAT (15/91) contre 3.6% des no-IRA-MAT (5/137) ($p=0.008$), avec des scores moyens à 0.29 (écart-type 0.72) contre 0.03 (écart-type 0.34) ($p=0.006$). Les dépôts de C4d n'étaient pas différents entre les groupes, autant en termes de proportion (12% des IRA-MAT avec C4d > 0 contre 8.7% des No-IRA-MAT [$p=0.41$]) que de scores moyens. La glomérulite était présente chez 30% des No-IRA-MAT et 40% des IRA-MAT, sans différence significative sur le score moyen.

L'inflammation interstitielle > 0 était présente chez 23.1% des IRA-MAT (21/91) contre 8% des no-IRA-MAT (11/137) ($p=0.001$), avec des scores moyens à 0.27 (écart-type 0.56) contre 0.1 (écart-type 0.36) ($p=0.008$). Les scores moyens de

tubulites n'étaient pas différents, et 16% des patients dans les deux groupes présentaient une tubulite > 0.

Les scores relatifs aux lésions chroniques (cv, ah, ci, ct) étaient comparables entre les deux groupes.

Concernant les lésions élémentaires de MAT, la **figures 7** propose une représentation graphique de leur répartition. Les thrombi étaient significativement plus décrits dans le groupe IRA – MAT : 30.8% de thrombi fibrineux glomérulaires contre 4.38% ($p < 0.001$), 5.49% de thrombi plaquettaires contre 0.73% ($p = 0.039$), 19.8% de thrombi artériolaires contre 9.49% ($p = 0.043$). Au total, 46% des patients du groupe IRA – MAT présentaient un/des thrombi toutes localisations confondues, contre 13% ($p < 0.001$) des patients du groupe No-IRA-MAT.

Parmi les 168 patients ne présentant pas de thrombi à la biopsie, 75 patients ne présentaient qu'une seule lésion élémentaire (**Tableau supplémentaire 9**), dont 26 des doubles contours isolés (essentiellement dans le groupe « No-IRA-MAT » à 21), et 35 des lésions d'œdème intimal/d'épaississement mucoïde (de même plus dans le groupe « No-IRA-MAT » à 32). Sur ces 75, 48 appartenaient aux « No-IRA-MAT » et 27 aux « IRA-MAT ».

Tableau 7: Comparaison des données histologiques

Donnée	No-IRA-MAT (n=137)	IRA-MAT (n=91)	OR [IC 95%]	p- value	N
Délai médian greffe - biopsie, jours (quartiles)	740 [109 ;2613]	218 [13.5;1988]		<0.001	228
Indication de la biopsie, nb (%)				<0.001	228
Pour cause	98 (71.5%)	91 (100%)	Ref.		
Protocolaires	39 (28.5%)	0 (0.00%)	. [.;.]		
Scores du Banff moyens (écart-type)					
g : glomerulite	0.41 (0.67)	0.57 (0.78)	1.37 [0.95;1.98]	0.104	228
i : inflammation	0.10 (0.36)	0.27 (0.56)	2.49 [1.27;4.87]	0.008	227
ti : inflammation totale	0.78 (1.00)	0.75 (0.96)	0.97 [0.70;1.35]	0.854	158
i - IFTA	1.07 (1.10)	0.91 (1.04)	0.87 [0.54;1.41]	0.577	69
t : tubulite	0.20 (0.48)	0.31 (0.64)	1.43 [0.88;2.31]	0.164	228
v : artérite	0.03 (0.28)	0.17 (0.60)	2.34 [1.02;5.36]	0.040	215
ptc : capillarite p-t	0.06 (0.34)	0.29 (0.72)	2.43 [1.28;4.62]	0.006	226
mm : expansion mesangiale	0.86 (1.07)	0.52 (0.97)	0.71 [0.54;0.94]	0.012	228
cg : double contours	0.74 (1.11)	0.65 (1.13)	0.93 [0.73;1.18]	0.559	228
ci : fibrose	1.36 (0.94)	1.33 (1.01)	0.96 [0.73;1.27]	0.791	228
ct : atrophie tubulaire	1.36 (0.94)	1.32 (1.01)	0.95 [0.72;1.25]	0.728	228
cv : fibrose intimale	1.61 (0.94)	1.58 (0.98)	0.97 [0.73;1.29]	0.844	216
ah : hyalinose	1.92 (1.09)	1.70 (1.10)	0.84 [0.66;1.06]	0.146	228
C4d	0.17 (0.61)	0.28 (0.81)	1.24 [0.85;1.81]	0.290	224
Lésions de MAT, nb (%)					
Thrombi fibrineux glomérulaires	6 (4.38%)	28 (30.8%)	9.42 [3.93;26.6]	<0.001	228
Thrombi plaquettaires glomérulaires (CD61)	1 (0.73%)	5 (5.49%)	7.07 [1.06;189]	0.039	228
Doubles contours	64 (46.7%)	31 (34.1%)	0.59 [0.34;1.02]	0.078	228
Mesangiolyse	23 (16.8%)	11 (12.1%)	0.69 [0.30;1.47]	0.432	228
Turgescence	21 (15.3%)	20 (22.0%)	1.55 [0.78;3.09]	0.269	228
Glomérule congestif	6 (4.38%)	2 (2.20%)	0.52 [0.07;2.38]	0.482	228
Thrombi artériolaires	13 (9.49%)	18 (19.8%)	2.34 [1.08;5.17]	0.043	228
Œdème intimal/ mucoïde	62 (45.3%)	40 (44.0%)	0.95 [0.55;1.62]	0.954	228
Bulbe d'oignon	12 (8.76%)	10 (11.0%)	1.29 [0.52;3.15]	0.742	228
Ischémie glomérulaire	32 (23.4%)	29 (31.9%)	1.53 [0.84;2.78]	0.204	228
GR extravasés	1 (0.73%)	0 (0.00%)	. [.;.]	1.000	228
Présence de thrombi, toutes localisations confondues, nb (%)	18 (13%)	42 (46%)	. [.;.]	<0.001	228

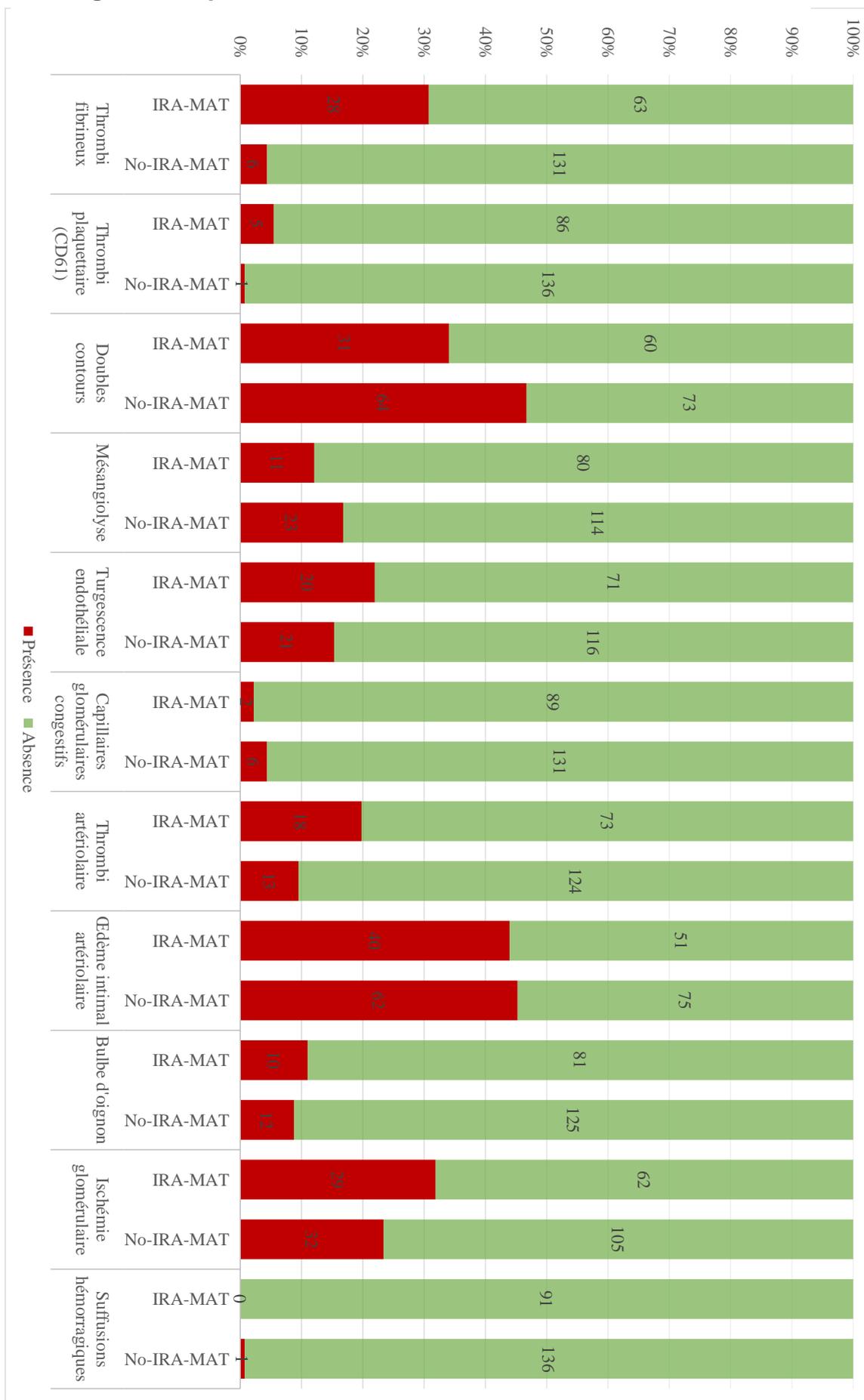
Tableau 6, suite

Rejets, nb (%)					
ABMR, nb (%)	8 (5.84%)	4 (4.40%)	Ref.	0.767	228
TCMR, nb (%)	2 (1.4%)	9 (9.9%)		0.004	228
Dont mixtes, nb (%)	2 (1.4%)	2 (2.2%)		NS	228

Les diagnostics de rejets humoraux n'étaient pas différents entre les groupes. Parmi les 8 patients présentant un ABMR sans dysfonction aigue, il s'agissait pour deux d'entre eux d'une biopsie systématique à 3 mois de la greffe, pour un autre d'une biopsie systématique à 3 mois d'un traitement d'un rejet humoral déjà connu, et pour les 5 autres d'une biopsie pour une protéinurie ou pour un décalage mineur et/ou non aigu de la créatinine.

En revanche, 9 patients (9.9%) dans le groupe IRA-MAT présentaient un rejet cellulaire aigu selon le Banff 2022 contre seulement 2 dans le groupe sans IRA-MAT ($p = 0.004$). Cependant, sur les 9 IRA-MAT présentant un rejet aigu à médiation cellulaire, il s'agissait, pour 2 d'entre eux, de rejets mixtes avec un critère de rejet humoral. De plus, 7 de ces rejets cellulaires (77.7%) étaient de grade IIA, IIB, ou III selon le Banff, c'est-à-dire sans tubulite ni inflammation interstitielle, mais sur un critère d'artérite intinale (**tableau supplémentaire 9**).

Figure 7 : répartitions des lésions de MAT



2.5 Répartition des étiologies de MAT (tableau 8).

Outre une fréquence plus élevée de rejet aigu cellulaire dans le groupe IRA-MAT, la tacrolémie résiduelle médiane était significativement plus élevée (8.5 ng/mL [6.75 ;14]) que dans le groupe no-IRA-MAT (6 [4 ;6] ($p=0.00096$)). Notons qu'il d'existait par ailleurs pas de différence dans les posologies en valeur absolue quotidienne et rapportées au poids entre les deux groupes.

Par ailleurs, nous n'avons pas identifié d'autres différences notamment en termes de causes infectieuses (**détails, Tableau supplémentaire 7**) ou d'anomalie de régulation de la voie alterne du complément (VAC). Concernant ce point, une anomalie de la VAC a été recherché chez 27 patients (11.4%) dont 15 dans le groupe IRA-MAT (16.5%) et 11 dans le groupe No-IRA-MAT (8 %), ($p=0.107$). Dans 38% des cas ($n=10$), cette recherche s'associait à l'identification d'une anomalie acquise ou constitutionnelle de la VAC (les deux associés pour 3 patients), principalement l'identification d'un anticorps anti-CFH. Le détail des anomalies de la VAC est fourni dans les **Tableaux supplémentaires 5 et 6**. Notons que sur ces 10 patients porteurs d'une anomalie de régulation de la VAC, celle-ci était antérieurement connue dans 8 cas, rendant compte de :

- 4 récurrences de SHU complément-médiés, déjà connus
- 2 diagnostics antérieurs dans un contexte de Glomérulonéphrite à dépôts de C3 (GC3).
- 1 diagnostic porté sur une recherche génétique motivée par un tableau de HSF.

Dans 3 cas, l'anomalie était nouvellement documentée, rendant compte d'un SHU de novo.

Cinq d'entre eux présentaient une dysfonction aigue du greffon à la biopsie. Quatre de ces patients présentaient une AHMA. Quatre de ces patients ont bénéficié d'Eculizumab, dont deux transplantés et biopsiés déjà sous couvert de l'anti-C5, et deux introduits à l'issue de la biopsie à visée thérapeutique.

Tableau 8: comparaison des facteurs de risque de MAT

	No-IRA-MAT (n = 137)	IRA-MAT (n = 91)	OR	p-value	N
MAT antérieure à la greffe, nb (%)	4 (2.92%)	6 (6.59%)	Ref.	0.203	228
Exploration de la voie alterne du complément, nb (%)	11 (8%)	15 (16.5%)	. [.;.]	0.049	228
Anomalie acquise de la VAC, nb (%)	2 (18.2%)	1 (6.67%)	. [.;.]	0.824	26
Anomalie constitutionnelle de la VAC, nb (%)	5 (45.5%)	5 (33.3%)	. [.;.]	0.394	26
STEC - HUS	0 (0.00%)	2 (2.20%)	. [.;.]	0.158	228
Tacrolimus, nb (%)	121 (88,3%)	82 (90,1%)			228
Dose médiane tacrolimus, mg/J	5.00 [4.00;8.00]	6.00 [3.75;8.00]	1.00 [0.99;1.00]	0.437	203
Dose/poids médiane tacrolimus, mg/kg	0,07 [0,05;0,1]	0,08 [0,05;0,11]		NS	203
Résiduel médian de tacrolémie, ug/L	6 [4 ;6]	8.5 [6.75 ;14]		0.00096	169
Ciclosporine, nb (%)	16 (11,7%)	8 (8,8%)			228
Dose médiane ciclosporine, mg/J	160 (150 ;200]	200 [125 ;200]		NS	24
Dose/poids médiane ciclosporine, mg/kg	2.5 [1.74;2.95]	2.3 [2.2;2.5]		NS	24
Dosage médian de ciclosporine (T2)	731.5 [604.2 ;1021]	751 [581.5 ;1333.5]		0.937	13
Inhibiteurs du mTOR, nb (%)	30 (21.9%)	24 (26.4%)	1.28 [0.68;2.37]	0.536	228
Auto-immunité (SAPL ou Lupus), nb (%)	1 (0.73%)	2 (2.20%)	2.86 [0.23;90.7]	0.565	228
Infection (hors STEC), nb (%)	34 (24.8%)	32 (35.2%)	1.64 [0.92;2.94]	0.124	228
Cancer, nb (%)	2 (1.46%)	3 (3.30%)	2.24 [0.33;19.6]	0.390	228
HTA grade III, nb (%)	5 (3.65%)	6 (6.59%)	1.85 [0.53;6.81]	0.354	228
Carence en B12, nb (%)	3 (5.66%)	2 (3.51%)	0.62 [0.07;4.25]	0.671	110
Gammopathie monoclonale, nb (%)	4 (2.92%)	1 (1.10%)	0.41 [0.01;3.01]	0.651	228

2.6 Comparaison des stratégies de prises en charge (tableau 9)

En regard d'une fréquence comparable de rejet aigu humoral (ABMR) entre les deux groupes, il n'existait pas de différence dans la réalisation des échanges plasmatiques ou d'immunoglobulines intraveineuse. Il n'existait pas de différence significative dans l'utilisation des bolus de corticoïdes, pour les 11 patients du groupe IRA-MAT présentant soit un ABMR soit un rejet cellulaire (TCMR) soit un rejet mixte (12%) et 8 des patients No-IRA-MAT (5.84%) .

L'Eculizumab a été employé chez 7 patients (3%). Dans 3 cas, il existait un contexte de dysfonction aiguë motivant l'initiation de l'anti-C5 à l'issue de la biopsie de la biopsie malgré quoi l'évolution était défavorable, marquée par une perte du greffon dans les 15 mois. Dans 4 cas, il n'existait pas de dysfonction aiguë du greffon mais, pour deux d'entre eux, un contexte de traitement en cours par anti-C5 en raison d'un antécédent de SHU médié par le complément connu antérieurement. Ces 4 patients ont tous un greffon encore fonctionnel à l'heure actuelle. Parmi ces 7 patients, 4 sont porteurs d'une anomalie documentée de la VAC (**détails, tableau supplémentaire 6**).

La stratégie d'adaptation des immunosuppresseurs la plus représentée était la baisse des ACN, retenue chez 22% des patients du groupe IRA-MAT, et 24% du groupe No-IRA-MAT ($p=0.810$). Sur les 54 patients sous inhibiteurs de la mTOR, une grande majorité (plus de 80%) ont vu ce traitement interrompu à l'issue de la biopsie. Il n'y avait pas de différence entre les groupes (87.5% contre 80%). Pour 60% des patients, aucune modification des antirejet n'a été actée de manière comparable entre les groupes ($p=0.810$).

Tableau 9: stratégies de prise en charge

	No-IRA-MAT (n=137)	IRA-MAT (n=91)	OR [IC 95%]	p- value	Total (n=228)
Eculizumab, nb (%)	4 (2.92%)	3 (3.30%)	1.15 [0.21;5.61]	1.000	7 (3,07%)
Plasmaphèreses, nb (%)	9 (6.57%)	10 (11.0%)	1.75 [0.67;4.64]	0.348	19 (8,3%)
Immunoglobulines IV, nb (%)	7 (5.11%)	9 (9.89%)	2.02 [0.71;5.97]	0.263	16 (7%)
Bolus de corticoïdes, nb (%)	8 (5.84%)	11 (12.1%)	2.20 [0.84;5.99]	0.154	19 (8,3%)
Relais tacrolimus vers ciclosporine, nb (%)	3 (2.19%)	0 (0.00%)	. [.:.]	0.277	3 (1,3%)
Arrêt des ACN, nb (%)	1 (0.73%)	1 (1.10%)	1.51 [0.04;59.3]	1.000	2 (0,88%)
Arrêt des inhibiteurs du mTOR, nb (%)	24 (17.5%)	22 (24.2%)	1.50 [0.78;2.89]	0.290	46 (20,2%)
Aucun changement d'immunosuppression, nb (%)	82 (59.9%)	55 (60.4%)	1.02 [0.60;1.77]	1.000	137 (60,1%)
Baisse des posologies de ACN, nb (%)	30 (21.9%)	22 (24.2%)	1.14 [0.60;2.13]	0.810	52 (22,8%)

3 Données sur le pronostic (tableau 10)

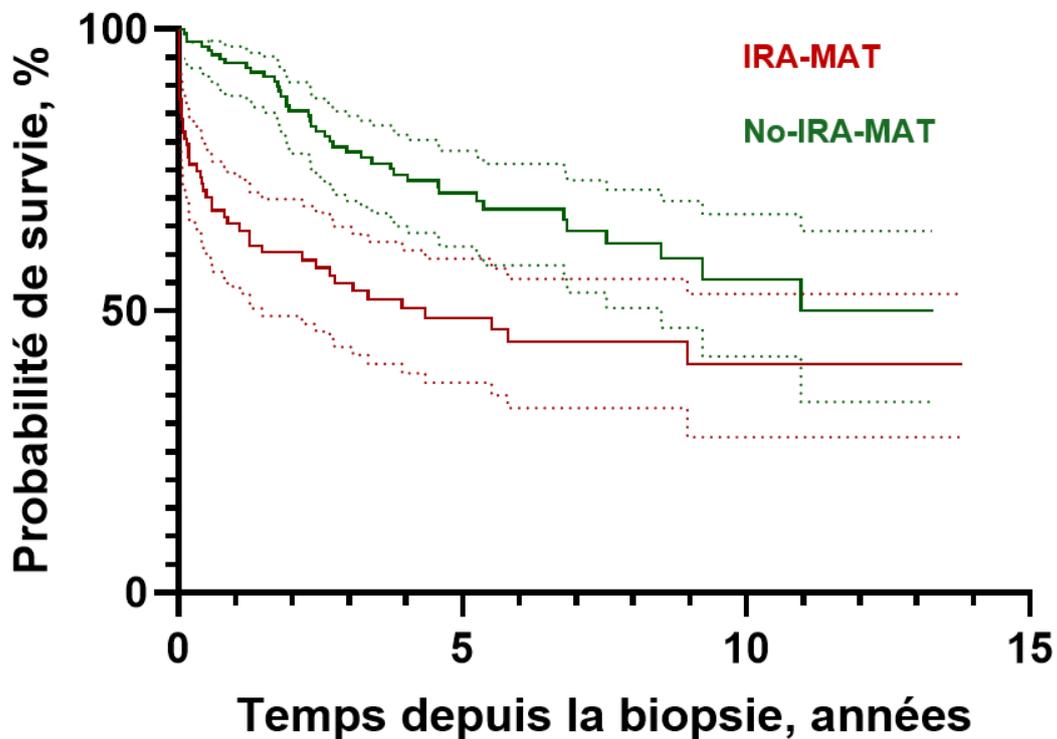
Le délai médian du suivi était de 3.4 années. 1 patient a été considéré perdu de vu. 15% des patients sont décédés à l'heure actuelle. Quatre patients ont présenté une non-fonction primaire du greffon, dont trois présentaient une nécrose corticale.

Tableau 10 : données sur le pronostic

	No-IRA-MAT (n=137)	IRA-MAT (n=91)	Total (n = 228)
Délai médian du suivi, années	4.42 [1.9;6.9]	2.3 [0.25;5.8]	227
Perdu de vu	1	0	
Perte du greffon, nb (%)	41 (30.8%)	45 (51.1%)	227
Non fonction primaire du greffon, nb (%)	0 (0.00%)	4 (4.40%)	227

Il existait une différence de survie du greffon censurée sur les décès, à partir de la biopsie, en faveur des No-IRA-MAT, avec une survie du greffon à environ 75% à 5 ans (contre 50%) et plus de 50% à 10 ans contre environ 45% à 10 ans (p=0.0002).

Figure 8 : survie des greffons selon les groupes, censurée sur les décès



DISCUSSION

Ce travail propose, à l'instar de plusieurs publications antérieures, une description d'une cohorte de transplantés rénaux ayant eu un diagnostic histologique de microangiopathie thrombotique. Il soulève à plusieurs égards les problématiques de standardisation des définitions de cette entité. Il offre l'originalité d'aborder la question de la MAT du greffé rénal sous l'angle de son association, ou non, à une dysfonction aiguë du greffon. Pour finir, il a pour dessein qu'il en soit extrait certains messages susceptibles d'être utiles en pratique clinique.

1 Le premier enjeu de la MAT en transplantation rénale est sa nosologie

1.2 La variabilité des prévalences du diagnostic de MAT illustre l'hétérogénéité des définitions

La prévalence du diagnostic de MAT histologique sur la période de 2009 à 2022 était estimée à 7.8%. En comparaison aux cohortes existantes, cette prévalence est élevée.

Le **tableau supplémentaire 8** présente plusieurs cohortes de MAT en transplantation, ainsi que l'hétérogénéité des définitions employées. A titre comparatif, certaines cohortes plus anciennes décrivaient une prévalence allant de 0.93% à 2.6%^{37,39,40} des MAT histologiques, mais avec un critère de sélection des biopsies plus strict imposant l'existence d'un thrombus au moins. *Dessaix et al*¹⁰ décrivaient, sur une période de 12 ans une prévalence à 4.5% des MAT histologiques, mais rapportée à l'ensemble des patients transplantés sur la période d'intérêt et non des biopsies. En outre, les critères histologiques étaient plus proches des nôtres, quoique tout de même plus restreints, associant la mésangiolyse, les doubles contours, les modifications intimaux, ou les thrombi (sans qu'ils soient

indispensables cependant). Ces thrombi étaient largement plus représentés, sur 52.8% des biopsies pour les thrombi artériolaires (contre seulement 13.6% pour les nôtres), et 52.8% pour les thrombi glomérulaires (contre 16.5% des nôtres), et la mésangiolyse représentait 47% des patients (contre 14.9%), et les modifications intinales 57% (contre 44%). A l'instar de notre étude, les thrombi étaient associés à un taux de créatinine plus élevé au diagnostic. Cependant, en comparant notre cohorte à celle de *Kovala et al*⁶, on constate une répartition plus proche des lésions. Soulignons que cette étude concerne les reins natifs, et a sélectionné 30 biopsies présentant une MAT, sur la base d'un diagnostic retenu à l'issue d'une relecture par deux pathologistes, avec des lésions de MAT comprenant : les thrombi, la mésangiolyse, les microanévrismes, la nécrose glomérulaire ou artériolaire, l'œdème intimal, le doublement de la membrane basale, les bulbes d'oignon. Elle retrouvait 26.7% de thrombi à l'instar de notre cohorte, 20% de mésangiolyse (contre 13% pour les nôtres), 73% de doubles contours (contre 44% des nôtres) et 33% d'œdème intimal (contre 44% des nôtres). Les MAT correspondaient à 0.4% de toutes leurs biopsies sur leur période d'intérêt, mais s'agissant de reins natifs, toute comparaison est difficile.

Cet écart de représentation des lésions élémentaires de MAT en transplantation est possiblement le fruit d'une approche moins discriminante de la définition de MAT. Elle n'est cependant pas nécessairement moins appropriée, et permet de souligner que le choix de ce qui est nommé MAT n'est pas parfaitement univoque. Nos biopsies ont toutes fait l'objet d'un diagnostic de MAT par un néphro-pathologiste.

Une autre récente publication met en lumière la complexité du diagnostic histologique. Cette publication est le fruit d'une étude conduite par un groupe de travail du Banff²⁵, employant une méthode Delphi modifiée visant à l'obtention d'un

consensus. 23 néphrologues ont ainsi relu 37 biopsies (29 avec un diagnostic original de MAT et 8 sans), en déterminant d'une part s'ils confirmaient ce diagnostic initial, et d'autre part quelles étaient les lésions les ayant conduits à confirmer un diagnostic de MAT, ou non. Les résultats de ce travail présentent, entre autres, 11 critères histologiques positifs retenus en MO de diagnostic de MAT, et pour chacun, le pourcentage de consensus qu'ils regroupaient au sein des panélistes (**tableau 13**).

En comparant les lésions élémentaires retrouvées dans notre cohorte à celles listées dans cette publication (**tableau 13**), on constate que les lésions les plus spécifiques, c'est-à-dire les thrombi glomérulaires et artériolaires, ne représentaient « que » respectivement 14.9% et 13.6% de la cohorte. De même, on constate que des lésions faisant l'objet d'un consensus majoritaire parmi ces panélistes (à plus de 50%), n'étaient relevées que chez une minorité de nos biopsies (cela concerne la mésangiolyse, la turgescence, les erythrocytes fragmentés, et les glomérules congestifs). En revanche, les modifications intimaux (mucoïdes et œdème) et les doubles contours étaient les lésions les plus représentées (à 44% et 41%). De plus, les lésions semblant rassembler le moins de consensus en terme de valeur diagnostique (bulbes d'oignon et ischémie glomérulaire) étaient exceptionnellement isolées sur nos biopsies (respectivement seulement 3% et 2.2%). Et à l'inverse, lorsqu'une biopsie révélait une lésion isolée de MAT, il s'agissait majoritairement de lésions plus consensuelles, avec soit des doubles contours (11.4% des biopsies), soit de l'œdème intimal/modifications mucoïdes (15.3% des biopsies) (**Tableau supplémentaire 4**).

Le fait que les lésions élémentaires les plus relevées dans notre travail ne soient pas systématiquement les plus consensuelles d'un diagnostic de MAT est un

choix motivé à plusieurs égards. D'une part, si certaines lésions sont jugées très spécifiques (les thrombi notamment), cela ne présume pas de leur sensibilité diagnostique. D'autre part, il est intéressant de constater que cette publication du Banff, en tentant de standardiser les lésions histologiques les plus pertinentes, démontre justement qu'il n'existe que peu de critères tout à fait unanimes.

Tableau 11 : lésions élémentaires en MO retenues par le groupe de travail du Banff (1^{ère} colonne) leurs pourcentages de consensus respectifs (2^e colonne), d'après Afrouzian et al, 2023, Transplant International²⁵. En 3^e colonne, les pourcentages respectifs de chaque lésion dans notre cohorte.

Critère positif en MO	%A	% cohorte
1A. Bloodless, dilated, congested glomerular capillaries	54	3.51
1B. Fibrin thrombi in arterioles/small arteries +/- fibrinoid changes	100	13.6
1C. Fibrin thrombi in glomerular capillaries/hilum	100	14.9
1D. Arteriel or arteriolar intimal edema/mucoid changes	95	44.7
1E. Glomerular endothelial swelling (acute lesion)	73	18
1F. Mesangiolysis (acute lesion)	82	14.9
1G. Double contours (chronic lesion)	59	41.7
1H. Platelet thrombi in glomerular capillaries (CD61)	50	2.63
1I. Fragmented/extravasated RBCs	50	0.44
1J. Onion skin changes (chronic lesion)	41	9.65
1K. Collapsed capillaries	18	26.8

Les différences observées sont donc possiblement la conséquence du fait que la MAT en transplantation est une entité plurielle, regroupant des situations différentes. Le choix de notre approche, moins excluante, se veut justement tenant et rendant compte de cette hétérogénéité, afin de tenter d'y apporter un éclairage. La

problématique est de déterminer le ou les paramètres le (ou les) plus pertinents en pratique pour distinguer les différentes MAT du transplanté. Par exemple, l'existence au diagnostic d'une dysfonction aigue du greffon.

L'existence d'une dysfonction aigue du greffon s'associait à un pronostic grevé au moins à moyen terme (50% à 5 ans contre 75%). Cette évaluation de la survie s'interprète avec la limite que les biopsies « No-IRA-MAT » et « IRA-MAT » n'étaient pas matchées sur des facteurs confondants. Cependant on constate que les caractéristiques de base de démographie, d'antécédents, et les caractéristiques de la greffe (types de donneurs, âge des donneurs, temps d'ischémie froide) étaient comparables, et que même si les délais de réalisation de la biopsie étaient différents, les IRA-MAT étaient diagnostiquées sur des greffons moins anciens, sous-entendu que ce n'est pas le fait d'une plus grande ancienneté de la greffe qui expliquerait cette différence de survie du greffon. Cela suggère que ce paramètre de la dysfonction du greffon soit une donnée essentielle au diagnostic car conditionnant potentiellement la stratégie de prise en charge.

2 De la pertinence d'aborder la question sous l'angle d'une dysfonction aigue du greffon s'associant à la MAT

2.1 Les MAT avec dysfonction aigue ont un phénotype différent

Une telle approche postulait qu'il existait un lien de cause à effet de la MAT vers la dysfonction aigue. Ce postulat est conforté par le constat que les « IRA-MAT » présentaient des stigmates de microangiopathies plus stéréotypés. Cela se révèle sur le plan hématologique, les anémies hémolytiques micro-angiopathiques étant plus marquées (14% contre 4.8% parmi les « No-IRA-MAT », **tableaux**

supplémentaires 10 et 11). Mais également sur le plan histologique. En effet, les MAT avec dysfonction aigue présentaient significativement plus de thrombi glomérulaires (30.8% contre 4.38%), et artériolaires (19.8% contre 9.49%). Par ailleurs, les thrombi fibrineux étaient les plus corrélés à un taux de créatininémie élevée à la biopsie. On constate également que les lésions élémentaires de MAT parmi les dysfonctions aigues étaient plus souvent plurielles et moins souvent isolées (**tableau supplémentaire 4**) quoique cela ne soit pas significatif.

Il semble donc que la MAT histologique, lorsqu'elle s'associe à une dysfonction du greffon, n'en soit pas qu'un épiphénomène. A ce titre, d'une part l'existence d'une MAT et d'autre part la nature des lésions identifiées, jouent un rôle déterminant. En revanche cela souligne également que d'autres biopsies, présentant des stigmates biologiques et histologiques moins stéréotypés et moins consensuels, et ne s'associant pas à une altération aigue de la fonction du greffon, puissent en fait correspondre à des entités différentes.

2.2 Les autres lésions « non-vasculaires » différaient peu

Il est intéressant de souligner que les autres lésions tubulo-interstitielles du Banff ne différaient que peu entre les groupes. Seule l'inflammation interstitielle (« i ») était plus représentée parmi les IRA – MAT, quoique les scores associés restent modérés (majoritairement à 0 ou 1). Les scores des lésions de « chronicité » étaient sans différence entre les groupes, et de même, demeuraient en majorité modérés entre 0 et 1.

Une hypothèse permettant d'expliquer que certaines MAT s'associent à une dysfonction aigue et d'autres non, était que les MAT sans altération aigue de la fonction rénale soit le reflet d'un processus plus ancien, cicatrice d'un épisode de

MAT antérieur. Cette hypothèse est en partie corroborée par le fait que les diagnostics de MAT sans dysfonction aigue se fassent sur des greffons significativement plus anciens et que les stigmates hématologiques soit majoritairement absents au moment du diagnostic. Cependant, plus de la moitié de ces diagnostics sont réalisés dans les 2 ans suivant la greffe (médiane à 218 jours pour les « IRA-MAT » et 740 pour les MAT sans IRA). De plus, ils ne sont pas associés à plus de lésions du Banff « chroniques » (pas plus de « ct » « ci », donc pas plus de fibrose et d'atrophie tubulaire). Même les lésions de MAT classiquement décrites comme « chroniques » (doubles contours et bulbes d'oignons) n'étaient pas plus représentées dans ce groupe. Ces éléments suggèrent que le facteur de chronologie du diagnostic dans l'histoire naturelle de ces transplantés ne soit pas explicatif du phénotype différentiel des MAT sans dysfonction aigue.

2.3 Les rejets humoraux étaient – relativement – peu fréquents, mais les lésions d'inflammation des micro-vaisseaux étaient différentes

De manière surprenante, les diagnostics de rejets humoraux actifs étaient, comparativement à d'autres cohortes, faibles puisqu'ils ne concernaient « que » 5.26% des patients (contre 37% pour *Dessaix et al*¹⁰, 16% chez *Von Tokarski et al*⁹, ou encore 18% pour *Petr et al*⁴⁹, voire même 51.6% chez *Wu et al*⁶⁰). Une possible explication à ceci est, tel qu'expliqué précédemment, un caractère moins restrictif dans la sélection et la définition des cas de MAT, expliquant une possible « dilution » des cas de rejet dans un échantillon plus large. Les critères du diagnostic d'ABMR chez *Dessaix et al*¹⁰ se basaient sur la classification de Banff 2017 au moment de la biopsie d'intérêt, chez *Von Takorski*⁹ et al sur la classification de 2019. Concernant la publication de *Wu et al*⁶⁰, « seuls » 29% en pratique étaient considérés ayant un

diagnostic d'ABMR de certitude. Les scores de notre cohorte sont ceux « cotés » au moment de la biopsie (selon le Banff contemporain), et l'existence d'un ABMR a été déterminée au moment du recueil sur la base de la classification de 2022. Certains scores ont subtilement évolué depuis 2009 (notamment sur la glomérulite et le « cg » avec possiblement des cotations qui eussent été différentes entre 2022 et 2009). Cependant tous nos cas ABMR avaient été diagnostiqués comme tels à l'époque de la biopsie déjà.

Etonnamment, les répartitions des rejets humoraux dans les deux groupes n'étaient pas différentes. L'association à une MAT de novo d'un rejet humoral est pourtant l'un des principaux facteurs reconnus de mauvais pronostic^{10,26,49,50}. Il n'existait pas non plus de différences des DSA. Les fixations de C4d n'étaient pas différentes. *Satoskar et al*⁴ avaient souligné le rôle du rejet humoral dans les MAT histologiques, en montrant, entre autres, que les biopsies fixant le C4d étaient significativement plus associées à des MAT et a fortiori à des MAT avec présence de DSA. *Dessaix et al*¹⁰ soulignaient le C4d comme un marqueur de mauvais pronostic sur la survie du greffon. *Petr et al*⁹, ont étudié 93 MAT histologiques (définies par la présence d'au moins un thrombus après relecture par un néphro-pathologiste). Ces 93 biopsies avec MAT étaient comparées à une cohorte de 93 biopsies témoins, choisies sur la base de caractéristiques du donneur identiques. Les principales caractéristiques retrouvées distinguant les MAT des témoins étaient le temps d'ischémie froide plus long pour les MAT, les taux de DSA plus importants, et le nombre plus important de rejets aigus dans la première année suivant la transplantation. En outre, chez les patients présentant une MAT, l'association d'un diagnostic de rejet humoral était vectrice d'un pronostic de fonction du greffon plus défavorable.

Si les lésions tubulo-interstitielles différaient peu, les micro-vaisseaux présentaient des signes d'inflammation plus marqués, pris individuellement, lorsqu'une dysfonction aigue du greffon existait. En effet les scores de capillarite péri-tubulaire (« ptc ») étaient significativement plus importants, mais pas la glomérulite. De plus les lésions d'artérite intinale (« v ») étaient également plus importantes. Pour nombre de ces patients, le critère d'allo-immunité humorale manquait au diagnostic formel de rejet humoral (présence de DSA ou du critère de substitution, le C4d). Il n'est pour autant pas exclu chez ces patients qu'il existe d'authentiques phénomènes d'allo-réactivité, non nécessairement médiée par les anticorps d'ailleurs⁵⁴. Les approches récentes tentent de déterminer le sens à donner aux lésions d'inflammations microvasculaires isolées sans DSA ni C4d, notamment par le prisme de l'imparfaite sensibilité de ces marqueurs humoraux, et tendent à ne pas réduire l'allo-immunité à cette seule immunisation anti-HLA, en reconsidérant notamment la dichotomie qui sépare les mécanismes humoraux des mécanismes médiés par l'immunité cellulaire⁵⁵.

Dans notre cohorte, il existait significativement plus de rejets aigus cellulaires dans le groupe IRA-MAT, sur la base des critères du Banff 2022. Il est notable d'une part que la majorité de ces TCMR dans ce groupe (7 sur 9) étaient de grade II, c'est-à-dire imputés à des lésions d'artérites intinales (« v »), et non d'inflammation tubulo-interstitielle, et d'autre part que 2 d'entre eux étaient des rejets mixtes (**tableau supplémentaire 9**). *Wohlfahrtova et al*⁶¹ ont comparé 10 biopsies de greffon présentant une artérite intinale ($v > 1$). Pour 4 d'entre elles, dénommées « TCMRV », la lésion v s'associait à une inflammation tubulo-interstitielle ($t > 1$ et $i > 1$). Pour les 6 autres, désignées « eIV », la tubulite et l'inflammation interstitielle étaient absentes ($t < 1$ et $i < 1$). Aucune ne présentaient de DSA ou de C4d au moment

de la biopsie. Une analyse transcriptomique de 38 gènes impliqués dans les réponses immunes a été effectuée, retrouvant une signature immune plus faible parmi les biopsies eIV (artérite seule) que les TCMRV (artérite avec tubulite/inflammation interstitielle). Il peut être spéculé que cette inflammation vasculaire, soit en partie responsable des dysfonctions aiguës du greffon observées dans notre cohorte de MAT, mais il est difficile d'affirmer qu'un mécanisme allo-immun soit systématiquement à l'œuvre lorsqu'elles sont isolées.

*Wu et al*⁵³ montraient que la présence de lésions d'artérites (de v1 à v3) étaient associées à une survie des greffons avec MAT plus défavorables à 1 an, 5 ans, et 8 ans. Dans une analyse de sous-groupes, cette différence de survie était retrouvée parmi les patients présentant une MAT avec un ABMR. *Dessaix et al* documentaient également un impact pronostic péjoratif de la lésion « v ». Chez *Petr et al* en revanche, elles ne s'associaient pas au pronostic.

2.4 Les facteurs étiologiques

A l'instar des publications précédentes, la iatrogénie médicamenteuse est le facteur le plus représenté. La quasi-totalité des patients prenaient des ACN, et les doses ne différaient pas, en valeurs absolues et rapportées aux poids, et demeuraient dans les marges thérapeutiques habituelles pour la plupart (pour 75% inférieures ou égales à 0.01 mg/kg/jour). En revanche, les taux résiduels étaient significativement plus élevés parmi les dysfonctions aiguës du greffon, avec 42.8 % d'entre eux au-dessus de 10 ng/mL, et 25% dépassant les 14 ng/mL. Il semble que le surdosage en ACN soit possiblement un déterminant de la dysfonction aiguë de greffon. Les phénomènes hémodynamiques associés aux ACN sont susceptibles d'expliquer une partie des élévations de la créatinine, mais les différences

histologiques entre les groupes suggèrent que ces surdosages ne soient pas un facteur explicatif suffisant aux dysfonctions aiguës de greffon. La toxicité des ACN est régulièrement citée comme une des principales causes de MAT-PT^{2,3,11,52}. La néphrotoxicité des ACN est connue, et les premières descriptions d'associations entre ACN et MAT rénale sont anciennes, ne concernant pas toujours exclusivement les transplantés rénaux (mais également les transplantés de CSH allogéniques par exemple)^{16,17,24}. Des données plus fondamentales suggèrent des hypothèses sur cette toxicité endothéliale, comprenant un déséquilibre des substances vasoconstrictrices (endothélines) et vasodilatatrices (prostaglandines, prostacyclines)²⁰, des effets positifs sur l'hémostase primaire (activation plaquettaire) ou secondaire (pro-coagulant, anti-fibrinolytique)⁸, voire une activation du complément lors des lésions endothéliales en provoquant un relargage de C3 in vitro²².

L'association d'un inhibiteur du mammalian Target Of Rapamycin (mTORi) au ACN n'était pas non plus associée au phénotype rénal de la MAT. Les inhibiteurs du mammalian Target Of Rapamycin (mTORi) sont également cités¹⁵ comme cause de MAT médicamenteuse. Les mTORi ont notamment un effet inhibiteur du VEGF et du cycle cellulaire endothélial²⁹. Paradoxalement, certaines données suggèrent que les inhibiteurs de la mTOR ont un effet potentiellement protecteur sur le plan vasculaire, bloquant les remaniements de la paroi des vaisseaux, entre autres. *Canaud et al*⁶³ par exemple avaient émis l'hypothèse que l'usage d'everolimus chez les transplantés rénaux porteurs d'un SAPL puisse pourvoir un bénéfice sur la fonction à long terme des greffons. Le risque est surtout majoré par l'association ACN et mTORi¹⁴. Une hypothèse suggérée est que les mTORi inhibent la cicatrisation des lésions endothéliales que la toxicité des ACN induit.

2.5 Du manque de standardisation des prises en charge selon le phénotype clinico-biologique des MAT en transplantation

Les MAT en transplantation semblent se placer sur un spectre de phénotypes très différents, tant sur le plan histologique, biologique que pronostique. Une approche par le prisme de la dysfonction aigue de greffon présente a minima l'intérêt de segmenter des groupes différents avec une pertinence pratique. Malgré cela, les approches diagnostiques et thérapeutiques différaient peu selon ce paramètre de dysfonction aigue du greffon. Si les « IRA-MAT » bénéficiaient d'une recherche d'AHMA nettement plus importante (80% contre 20%), les explorations étiologiques différaient peu. La recherche des anomalies de la VAC semblait certes plus importante parmi les IRA-MAT (18% contre 8%), mais il faut souligner que seuls 3 patients sur les 10 en présentant une, se la sont vu découvrir à l'issue de ce diagnostic de MAT (les 7 autres présentaient une anomalie déjà connue antérieurement). La plupart des autres facteurs identifiés n'avaient pas été, dans une très grande majorité des cas, recherchés à l'issue du diagnostic de MAT, mais avant ou à la faveur d'un autre point d'appel (les infections à CMV par exemple étaient déjà évolutives au moment de la biopsie, ou recherchées sur d'autres symptômes, les cancers étaient déjà connus, les gammopathies monoclonales de même).

Les stratégies thérapeutiques identifiées différaient peu. La stratégie la plus systématique (presque 100%) était l'arrêt des mTORi. Les ACN n'étaient pas plus épargnés dans un groupe que dans l'autres, malgré les taux sériques plus surdosés dans les IRA-MAT (cependant la baisse des posologies des ACN désignaient des stratégies d'épargne de long terme, et non une diminution en phase aigüe).

Un des éléments explicatifs cet état de fait, réside possiblement dans l'absence de recommandation encadrant la prise en charge de la MAT en transplantation

rénale (à la relative différence des MAT en rein natif, qui bénéficient de recommandations d'explorations étiologiques et de stratégies thérapeutiques plus reproductibles, ce qui ne retire rien à leur complexité⁵⁴).

3 Perspectives : proposer des approches plus systématiques de prise en charge

Fort du constat qu'un diagnostic commun de MAT se compose d'entités différentes, la prise en charge de ces patients peut être approchée par l'angle d'un socle d'éléments communs, approfondi de stratégies ajustées à chaque situation, en tenant compte de certains paramètres.

3.1 . Systématiser et hiérarchiser les lésions histologiques élémentaires

Certaines lésions de MAT semblent donc s'imposer par leur spécificité, mais non nécessairement leur sensibilité (thrombi), et d'autres par leur sensibilité (doubles contours). D'autres ne sont caractérisées ni par l'une ni par l'autre. L'ischémie glomérulaire (capillaires glomérulaires « collapsés », « collapsed glomerular capillaries ») par exemple ne représentait « que » 26% de notre cohorte, était exceptionnellement décrite seule sur une biopsie, et ne faisait l'objet d'un pourcentage de consensus que de 18% sur les 23 panélistes néphrologues de la publication du Banff²⁵.

Cette étude présente la limite de sa rétrospectivité, et du fait que les biopsies n'ont pas systématiquement fait l'objet d'une nouvelle relecture au moment de l'inclusion. Il existe donc un possible défaut d'exhaustivité dans les lésions élémentaires décrites. Certaines biopsies présentaient une association de plusieurs lésions accumulées, d'autres non. Il peut être proposé en premier lieu un rapport plus « systématique » de chaque lésion élémentaire. De plus l'établissement d'un

score quantitatif pour chacune pourrait être envisagé, à l'instar des différents scores lésionnels du Banff, afin de pondérer l'importance de chaque lésion sur le prélèvement biopsique. Certaines études proposent une distinction selon la localisation de la MAT, artériolaire ou glomérulaire. En l'occurrence, d'après *Dessaix et al*¹⁰, ce sont les lésions de localisation artériolaires qui sont vectrices d'un pronostic plus défavorable. Mais cela n'est pas systématiquement reproductible, puisque la localisation de la MAT d'après *Kovala et al*⁶ (en rein natif), ou encore *Wu et al*⁵⁰ et *Teixeira et al*⁵⁹ (en rein transplanté) ne semble pas être associée au pronostic du greffon.

3.2 Intérêt du bilan d'hémolyse biologique

Notre cohorte comportait, sur la base de notre définition, 19.3% de MAT avec des stigmates systémiques. Bien que la comparaison avec d'autres publications soit à pondérer par les différences dans les définitions employées de la MAT « systémique », cette prévalence concordait avec les cohortes notamment de *Teixeira et al*⁵⁹ à 24.7% (définie par des plaquettes < 150 G/L et soit des schizocytes soit des LDH > 1000 U/L soit une haptoglobine < 0.15 g/L) ou de *Dessaix et al*¹⁰ à 17.4% (définie par des plaquettes < 150 G/L et soit une haptoglobine < 0.15 g/L soit des LDH > 1000 U/L). Dans la publication en rein natif du groupe MATRIX (*Maisons et al*⁷), sur 757 patients ayant un diagnostic de MAT, 45% étaient identifiés comme une MAT « limitée au rein » sans MAT « systémique ».

Nous ne disposons cependant pas de la proportion de patients dans ces études ayant bénéficié ou non d'une recherche d'hémolyse. Dans notre cohorte, l'exploration des paramètres d'hémolyse autre que les plaquettes, les LDH, et l'hémoglobine, c'est-à-dire l'haptoglobine et les schizocytes, était largement

conditionnée par l'existence d'une dysfonction aigue du greffon, puisque 80% des « IRA-MAT » en avait bénéficié, contre seulement 20% des « No-IRA-MAT ». L'existence d'une dysfonction aigue du greffon était associée à celle d'une AHMA (à 14.5% contre 4.8%). Mais il n'est pas exclu qu'une recherche de MAT « systémique » plus régulière chez les patients sans dysfonction de greffon aurait pu aboutir à plus de diagnostic de AHMA dans cette partie de la population.

L'existence d'une AHMA semblait être principalement associée (**tableau 11 et 12**):

- A un délai de diagnostic après la greffe significativement plus court
- Sur le plan histologique : aux thrombi glomérulaires à la biopsie, mais pas aux thrombi artériolaires/artériels. Les lésions de doubles contours et de bulbe d'oignon, classiquement considérées comme « chroniques » n'étaient pas moins représentées parmi les patients avec AHMA.
- A un taux de créatinine chez les « IRA-MAT » plus élevé à 54 mg [30 ;74] (contre 35 [27 ;48.8]) au diagnostic.
- A plus d'explorations de la VAC, et à un usage plus important d'anti-C5. Notons que 2 patients sans IRA et sans AHMA étaient déjà sous eculizumab prophylactique avant le diagnostic et depuis la greffe.
- Pour finir les 4 patients de la cohorte ayant présenté une non-fonction primaire de leur greffon présentaient à la fois une « IRA-MAT » et une AHMA. Rappelons que 3 de ces 4 malades présentaient une nécrose corticale.

L'existence d'une MAT systémique semble être un élément motivant notamment les explorations de la VAC et conditionnant en partie l'utilisation de l'eculizumab. Pourtant *Maisons et al'* documentaient en rein natif une proportion identique de diagnostic de SHU atypique selon que la MAT soit isolée au rein ou

systemique (43% contre 44%), et 35% des MAT limitées au rein avaient bénéficié d'eculizumab, quoique l'efficacité spécifiquement dans cette population était difficile à déterminer.

La recherche d'une AHMA est importante, mais s'interprète à la lumière des autres éléments du phénotype.

3.3 Pondérer la prise en charge sur la sévérité du tableau de MAT

Le peu de différences de facteurs étiologiques mis en évidence entre les groupes « IRA-MAT » et « No-IRA-MAT », malgré des phénotypes et des pronostics différents, est possiblement expliqué, comme cela est détaillé plus haut, par une démarche des explorations diagnostiques non contingentées. A ce titre, un socle commun d'exploration peut être proposé, complété par une enquête plus poussée selon la présentation clinico-biologique de la MAT (en premier lieu l'existence d'une altération de la fonction du greffon associée) et du phénotype histologique.

3.4 Considérer des éléments de prophylaxie plus généraux

La conférence KDIGO concernant les SHU atypiques (*Goodship et al*) souligne que seule la lésion de thrombus est tout à fait spécifique d'un processus de MAT, et suggère, en son absence, de parler de « microangiopathie » en omettant le terme « thrombotique ». Sur notre cohorte, un total de 111 patients (48.7%), ne présentaient ni dysfonction aigue du greffon, ni AHMA, ni thrombus à la biopsie. La créatinine médiane de ces patients était de 17 mg/L [14 ;22]. Il est difficile de déterminer, parmi ces patients, la part de ce qui relève d'un processus authentique de microangiopathie thrombotique, de ce qui relève d'une microangiopathie tout court, ces deux entités présentant de très probables zones de chevauchement. En

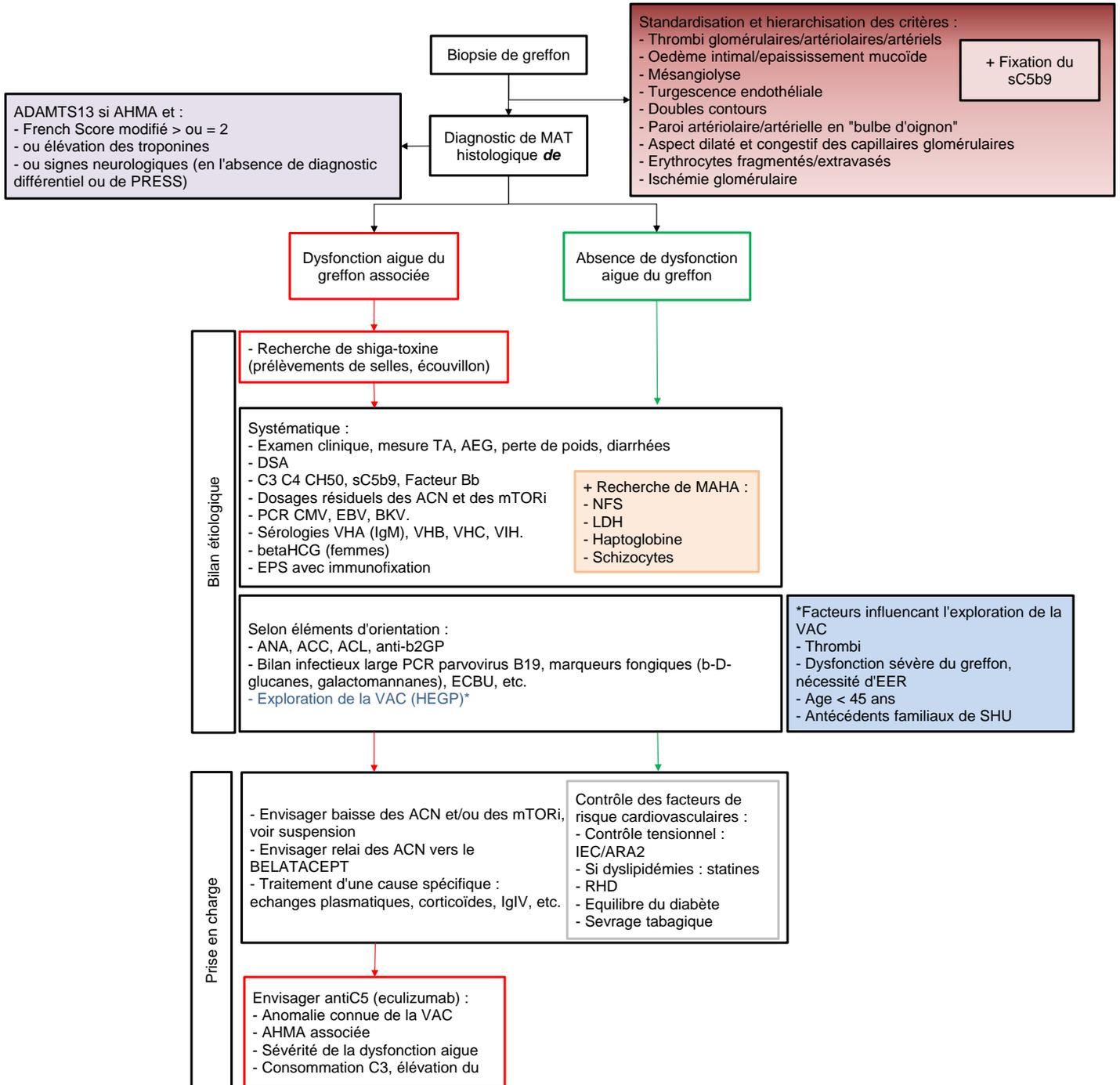
tout état de cause, toutes les biopsies de cette cohorte ont le point commun, a minima, de montrer une souffrance de la microcirculation au sens large. En ce sens, des mesures de prévention du risque cardiovasculaire pourrait être déterminantes, à plus long terme. Cela comprend, entre autres, le contrôle de l'HTA, la prise en charge des dyslipidémies, le sevrage tabagique, les règles hygiénico-diététiques, l'équilibre glycémique chez les diabétiques.

3.5 Proposition d'un algorithme de prise en charge

Cette proposition concerne les MAT du transplanté rénal, diagnostiquées *de novo* après la transplantation.

La figure 9, ci-après, présente cet algorithme.

Figure 9 : proposition d’algorithme de prise en charge d’un diagnostic de MAT de novo chez un transplanté rénal



CONCLUSION

La microangiopathie thrombotique est une pathologie dont la définition est anatomoclinique, et dont la nosologie est complexe et destinée à évoluer. La MAT du rein transplanté rénal correspond à une entité à part entière, présentant des points communs avec la MAT en rein natif, mais de nombreux mécanismes qui lui sont propres, et les approches diagnostiques et thérapeutiques diffèrent fortement. Certains facteurs propres à la greffe lui sont associés, notamment le rejet humoral et la toxicité des anti-calcineurines. Des anomalies de la voie alterne du complément peuvent également être découvertes à la faveur d'une MAT survenant de novo après la transplantation, suggérant que l'usage des traitements bloqueurs du complément puissent avoir sa place dans certaines situations. Afin de standardiser les prises en charge, il peut être en premier lieu proposé une lecture exhaustive des lésions de MAT histologiques, en tenant compte que certaines lésions soient plus spécifiques que d'autres (notamment les thrombi). D'autre part, une démarche étiologique à la fois plus systématique, et prenant compte des données de l'histologie, et de la gravité du tableau clinique (sévérité de la dysfonction rénale), peut être pertinente.

TABLEAUX SUPPLEMENTAIRES

Tableau supplémentaire 1 : description des lésions élémentaires de MAT

	Nom de la lésion	Description
Glomérulaire		
« Active »		
	Thrombi	Fibrineux ou plaquettaires dans la lumière des capillaires
	Turgescence endothéliale	Aspect « gonflé » de l'endothélium par distension des cellules endothéliales
	Globules rouges	Erythrocytes fragmentés dans les vaisseaux.
	Mésangiolyse	Dégénérescence des cellules mésangiale et diminution de la matrice mésangiale
« Chronique »		
	Doubles contours	Accumulation de matériel entre l'endothélium et la MBG donnant un aspect dédoublé de celle-ci.
Artériolaires et artérielles		
« Actives »		
	Thrombi	Dans la lumière des artérioles
	Turgescence endothéliale	<i>Idem</i> , dans les artérioles.
	Œdème intimal	Œdème entraînant un épaissement de l'intima avec réduction du calibre.
	Épaississement myxoïde	Épaississement de la paroi de muscle lisses du vaisseau
« Chronique »		
	Épaississement fibreux de l'intima	Aspect de prolifération fibreuse concentrique en « bulbe d'oignon »

Tableau supplémentaire 2 : Lésion de MAT selon le Banff 2023, intitulé et termes en français correspondant.

Intitulé du Banff²⁵	Termes en français correspondant
« Bloodless, dilated, congested glomerular capillaries »	« Glomérule congestif »
« Fibrin thrombi in arterioles/small arteries »	« Thrombi artériolaires »
« Fibrin thrombi in glomerular capillaries/hilum »	« Thrombi glomérulaires »
« Arterial or arteriolar intimal edema/mucoïd changes »	« Œdème intimal », Épaississement « mucoïde », « fibro- œdémateux »
« Glomerular endothelial swelling »	« Turgescence endothéliale »
« Mésangiolyse »	« Mésangiolyse »
« Double contours »	« Double contours »
« Platelet thrombi in glomerular capillaries (CD61) »	« Thrombi plaquettaire glomérulaire »
« Fragmented/extravasated RBC »	« Suffusions hémorragiques », « Extravasation d'érythrocytes », « Érythrocytes fragmentés »
« Onion skin changes »	« Bulbe d'oignon »
« Collapsed capillaries »	« Ischémie glomérulaire »

Tableau supplémentaire 3 : détail des antécédents, du type de greffe, et des immunosuppresseurs

Donnée	Valeur
Antécédents, nb (%)	
AOMI	5 (2,19%)
Embolies pulmonaires	3 (1,3%)
AVC/AIT	6 (2,6%)
Cardiopathie ischémique	7 (3,07%)
Type de greffe, nb (%)	
Rein	210 (92)
Combinée rein-foie	4 (1,7)
Combinée rein-pancreas	5 (2,2)
Don vivant	9 (3,9)
Dont ABO incompatibles	3 (1,3)
Rang de la greffe, nb (%)	
1	183 (80,3)
2	38 (16,7)
3	7 (3,1)
Immunosuppresseurs à la biopsie, nb (%)	
Anticalcineurines	227 (99,6)
Tacrolimus	203 (89)
Ciclosporine	24 (10,5)
Inhibiteurs du mTOR	54 (23,7)
Everolimus	41 (18)
Sirolimus	13 (5,7)
Anti-métabolites	161 (70,6)
Mycophenolate Mofetil	108 (47,4)
Acide Mycophénolique	36 (15,8)
Azathioprine	17 (7,5)
Données du suivi	
Délai médian du suivi, années	3.45 [1.26;6.54]
Perdus de vu	2
Perte du greffon, nb (%)	86 (38%)
Décès, nb (%)	33 (14,6%)
Non fonction primaire du greffon, nb (%)	4 (1,8%)

Tableau supplémentaire 4 : répartition des lésions élémentaires lorsqu'elles sont isolées, à l'exclusion des biopsies avec thrombi

Lésions isolées	Total (n=228)	No-IRA-TMA (n=137)	IRA-TMA (n=91)
Doubles contours, nb (%)	26 (11.4%)	21 (15.3%)	5 (5.4%)
Mésangiolyse, nb (%)	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)
Turgescence endothéliale, nb (%)	1 (0.4%)	0	1 (1.1%)
Glomérule congestif, nb (%)	0	0	0
Œdème intimal/épaississement mucoïde, nb (%)	35 (15.3%)	23 (16.8%)	12 (13.2%)
Bulbe oignon, nb (%)	5 (2.2%)	3 (2.2%)	2 (2.2%)
Ischémie glomérulaire, nb (%)	7 (3.07%)	1 (0.7%)	6 (6.6%)
GR extravasés, nb (%)	0	0	0
Total, nb (%)	75 (32.9%)	48 (35%)	27 (29.7%)

Tableau supplémentaire 5 : données sur les explorations du complément

	No-IRA-MAT (n = 137)	IRA-MAT (n = 91)	N
Exploration de la voie alterne du complément, nb (%)	11 (8%)	15 (16.5%)	228
Anomalie acquise de la VAC, nb (%)	3 (27%)	2 (13%)	26
Anticorps anti-CFH, nb (%)	2 (18%)	1 (6,7%)	26
Anomalie constitutionnelle de la VAC, nb (%)	4 (33.3%)	4 (27%)	26
Expression diminuée de CD46, nb (%)	1 (9%)	1 (6,7%)	26
Mutation du CFH, nb (%)	1 (9%)	2 (15.4%)	26
Mutation du C3, nb (%)	1 (9%)	1 (6,7%)	26
Délétion de CFHR1, nb (%)	1 (9%)	1 (6,7%)	26
Mutation du CFI, nb (%)	1 (9%)	0	26

Tableau supplémentaire 6 : description des 10 patients présentant une anomalie de la VAC

Année	De novo /récurrence	Délai biopsie, jours	Créatinine, mg/L	IRA	AHMA	Histologie	Anomalie acquise de la VAC	Anomalie constitutionnelle de la VAC	Eculizumab	Perte du greffon à 3 ans	Décès à 3 ans
2012	Récurrence. CM-aHUS connu	93	19	Non	Non	Turgescence ; Œdème intimal	Anticorps anti-CFH	Mutation CFI	Oui (transplantation et biopsie déjà ECULIZUMAB)	Non	Non
2020	De novo. HSF (mutation C3 connue)	472	23	Non	Non	Doubles contours ; turgescence	Absence	Mutation C3	Non	Non	Non
2014	Récurrence. CM-aHUS connu	393	9	Non	Non	Turgescence ; Œdème intimal	Absence	Mutation CFH	Oui (transplantation et biopsie sous ECULIZUMAB)	Non	Non
2013	De novo. GNC3.	216	11	Non	Non	Double contours	Anticorps anti-CFH	Déficit CFHR1R3 homozygote	Non	Oui	Non
2020	De novo. GNC3	1244	33	Oui	Non	Double contours ; Turgescence ; Œdème intimal; Ischémie glomérulaire	Absence	Mutation CFH	Non	Non	Non
2020	De novo. Antécédent d'HTA gravidique	1363	28	Oui	Non	Thrombi artériolaires et ischémie glomérulaire	Anticorps anti-CFH	Délétion complète CFHR1 et CFHR2	Non	Oui	Non
2016	Récurrence. CM-aHUS connu	256	54	Oui	Oui	Thrombi fibrineux glomérulaires ; Double contours ; Œdème intimal	Absence	Mutation C3	Oui	Oui	Non
2021	De novo	7	11	Non	Oui	Œdème intimal	Absence	Expression diminuée CD46	Oui	Non	Non
2016	Récurrence. CM-aHUS connu	1060	67	Oui	Oui	Thrombi fibrineux glomérulaires et artériolaires ; Double contours ; Turgescence	Absence	Mutation CFH	Non	Oui	Non
2020	De novo	1894	28	Oui	Oui	Œdème intimal; Ischémie glomérulaire	Absence	Expression diminuée CD46	Non	Non	Non

Tableau supplémentaire 7 : détail des infections

	No-IRA-MAT (n = 137)	IRA-MAT (n = 91)
Virales, nb (%)	17 (12.4%)	11 (12%)
CMV, nb (%)	7 (5.1%)	6 (6,5%)
EBV, nb (%)	1 (0,7%)	2 (2%)
VHB chronique, nb (%)	0	2 (2%)
VHC chronique, nb (%)	2 (1,4%)	0
VHA aigue, nb (%)	1 (0,7%)	0
Autres, nb (%)	6 (4,3%)	1 (1%)
Bactériennes, nb (%)	20 (14,5%)	23 (25,3%)
PNA, nb (%)	13 (9,5%)	12 (13,2%)
Autres, nb (%)	7 (5,1%)	11 (12%)
Parasitaires ou fongiques, nb (%)	1 (0,7%)	1 (1%)

Tableau supplémentaire 8 : présentation de différentes cohortes descriptives de MAT en rein transplanté

Auteur et année de publication	Cohorte et définitions choisies	Approche
Reynolds et al. 2003	149 MAT recrutées entre 1998 et 2000, sur une base de données d'assurance maladie sur plus de 15000 transplantés rénaux. MAT définie sur la base d'un codage dans cette database selon l'ICD 9.	Comparaison des MAT de novo par rapport aux MAT récurrences
Schwimmer et al. 2003	21 MAT histologiques recrutées entre 1985 et 2000. Définies par un thrombus ou une occlusion capillaire par turgescence ou remaniements intimaux.	Comparaison des MAT localisées au greffon aux MAT systémiques associées. Clusters selon l'étiologie : MAT sur ABMR, MAT sur ACN, MAT de cause incertaine
Satoskar et al. 2010	59 MAT histologiques entre 2003 et 2008.	Comparaison selon le C4d-rtc
Caires et al. 2012	17 MAT histologiques de novo, en excluant les ABMR, et les MAT "récurrences", recrutées entre 2000 et 2010 sur 1546 biopsies. Définie par l'existence d'un thrombus ou d'une occlusion capillaire ou artériolaire	Approche descriptive générale.
Wu et al. 2016	Définies par au moins un des paramètres suivants : thrombus (artériel/artériolaire/glomérulaire), œdème intimal, turgescence endothéliale, nécrose fibrinoïde.	Approche comparant les MAT avec ABMR et les MAT sans ABMR.
Broecker et al. 2019	81 MAT histologiques. Définie comme telle si au moins un thrombus fibrino-plaquettaire.	Séparation selon la cause de MAT attribuée : - Toxicité des ACN - ABMR - Sans cause identifiée
Teixera et al. 2020	AT histologiques, définie par la présence d'au moins un thrombus	Séparation selon l'histologie : lésions glomérulaires ou artériolaire, lésion thrombotique ; Selon la cause (non -exclusifs) : ABMR, infection toxicité des ACN ; Selon le caractère aigu ou chronique
Petr et al. 2021	93 MAT histologiques de novo entre 2000 et 2019. Au moins un thrombus.	Matching à un groupe contrôle de greffon sans MAT,
Von Tokarski et al. 2023	77 MAT entre 2009 et 2021. Définies sur un critère biologique (3 signes d'hémolyse/4 dont plaquettes < 150 LDH ; haptoglobine < 0.5, schizo > 0.5) et histologique (non précisé).	Approche chronologique : « Early-MAT » : < 14 jours post greffe, « Unexpected -MAT » : > 14 jours, « Failing-MAT » : MAT avec perte du greffon.
Dessaix et al. 2024	92 MAT histologique ente 2004 et 2016 sur une database de biopsies. MAT systémique définie par : thrombopénie + AHMA MAT histologique retenue par une lésion au moins : mésangiolyse, doubles contours, modifications intimales, thrombus (non obligatoire).	Approche descriptive générale, sans a priori des paramètres histologiques, biologiques, des étiologies, et de facteurs de mauvais pronostic.

Tableau supplémentaire 9 : grades des 11 rejets cellulaires aigus selon le Banff 2022

Grade	Définition du Banff 2022	No-IRA-MAT (n=2)	IRA-MAT (n=9)
IA	i≥2 et t2	0	0
IB	i≥2 et t3	1 (0.7%)	2 (22.2%)
IIA	v1	1 (0.7%)	3 (33.3%)
IIB	v2	0	3 (33.3%)
III	v3	0	1 (11.1%)

Tableau supplémentaire 10 : histologie de la MAT selon l'existence d'une AHMA

	Pas de AHMA (n=187)	AHMA (n=44)	p-value	N
Délai médian entre la transplantation et la biopsie, jours	628 [92.8;2660]	229 [18.2;1314]	0.012	228
Thrombi fibrineux glomérulaires	17 (9.24%)	17 (38.6%)	<0.001	228
Thrombi plaquettaires (CD61)	2 (1.09%)	4 (9.09%)	0.014	228
Double contours	77 (41.8%)	18 (40.9%)	1.000	228
Mesangiolyse	27 (14.7%)	7 (15.9%)	1.000	228
Turgescence	33 (17.9%)	8 (18.2%)	1.000	228
Glomérule congestif	8 (4.35%)	0 (0.00%)	0.359	228
Thrombi artériolaires	23 (12.5%)	8 (18.2%)	0.457	228
Œdème intimal/mucoïde	86 (46.7%)	16 (36.4%)	0.283	228
Bulbe d'oignon	19 (10.3%)	3 (6.82%)	0.582	228
Ischémie glomérulaire	44 (23.9%)	17 (38.6%)	0.073	228
GR extravasés	1 (0.54%)	0 (0.00%)	1.000	228

Tableau supplémentaire 11 : caractéristiques d'intérêt selon l'existence d'une AHMA

	IRA avec AHMA (n=33)	IRA sans AHMA (n=58)	No-IRA avec AHMA (n=11)	No-IRA sans AHMA (n=126)
Délai médian transplantation - biopsie, jours (quartiles)	340 [10.0;1520]	190 [14.5;2312]	123 [68.5;652]	746 [113;2896]
Créatinine médiane, mg/L	54.0 [30.0;74.0]	35.0 [27.0;48.8]	16.0 [13.5;19.0]	17.0 [14.0;23.0]
Histologie de la MAT				
Thrombi fibrineux glomérulaires, nb (%)	14 (42.4%)	14 (24.1%)	3 (27.3%)	3 (2.38%)
Thrombi plaquettaires, nb (%)	4 (12.1%)	1 (1.72%)	0	1 (0.79%)
Doubles contours, nb (%)	13 (39.4%)	18 (31.0%)	5 (45.5%)	59 (46.8%)
Mésangiolyse, nb (%)	6 (18.2%)	5 (8.62%)	1 (9.09%)	22 (17.5%)
Turgescence endothéliale, nb (%)	7 (21.2%)	13 (22.4%)	1 (9.09%)	20 (15.9%)
Glomérule congestif, nb (%)	0	2 (3.45%)	0	6 (4.76%)
Thrombi artériolaires, nb (%)	6 (18.2%)	12 (20.7%)	2 (18.2%)	11 (8.73%)
Œdème intimal/mucoïde, nb (%)	12 (36.4%)	28 (48.3%)	4 (36.4%)	58 (46.0%)
Bulbe d'oignon, nb (%)	1 (3.03%)	9 (15.5%)	2 (18.2%)	10 (7.94%)
Ischémie glomérulaire, nb (%)	15 (45.5%)	14 (24.1%)	2 (18.2%)	30 (23.8%)
GR extravasés, nb (%)	0	0	0	1 (0.79%)
Exploration de la VAC, nb (%)	9 (27,2%)	6 (10.3%)	3 (27.3%)	8 (6,3%)
Anomalie acquise de la VAC, nb (%)	0	1 (16,7%)	0	2 (25%)
Anomalie constitutionnelle de la VAC, nb (%)	3 (33,3%)	2 (33,3%)	1 (33,3%)	4 (50%)
Eculizumab, nb (%)	3 (9.09%)	0	2 (18.2%)	2 (1.59%)
Non fonction primaire du greffon, nb (%)	4 (12.1%)	0	0	0

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Habib R, Mathieu H, Royer P. Le syndrome hémolytique et urémique de l'enfant. *Nephron*. 1967;4(3):139-172. doi:10.1159/000179580
2. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2017;91(3):539-551. doi:10.1016/j.kint.2016.10.005
3. De Serres SA, Isenring P. Athrombocytopenic thrombotic microangiopathy, a condition that could be overlooked based on current diagnostic criteria. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;24(3):1048-1050. doi:10.1093/ndt/gfn687
4. Toriu N, Sekine A, Mizuno H, et al. Renal-Limited Thrombotic Microangiopathy due to Bevacizumab Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report. *Case Rep Oncol*. 2019;12(2):391-400. doi:10.1159/000500716
5. Bhutani G, Leung N, Said SM, et al. The prevalence and clinical outcomes of microangiopathic hemolytic anemia in patients with biopsy-proven renal thrombotic microangiopathy. *Am J Hematol*. 2022;97(11). doi:10.1002/ajh.26705
6. Kovala M, Seppälä M, Kaartinen K, Meri S, Honkanen E, Räisänen-Sokolowski A. Vascular Occlusion in Kidney Biopsy Is Characteristic of Clinically Manifesting Thrombotic Microangiopathy. *J Clin Med*. 2022;11(11):3124. doi:10.3390/jcm11113124

7. Maisons V, Duval A, Mesnard L, et al. Assessment of epidemiology and outcomes of adult patients with kidney-limited thrombotic microangiopathies. *Kidney Int.* 2024;105(5):1100-1112. doi:10.1016/j.kint.2024.02.014
8. Reynolds JC, Agodoa LY, Yuan CM, Abbott KC. Thrombotic microangiopathy after renal transplantation in the United States¹ ¹The opinions expressed are solely those of the authors and do not represent an endorsement by the Department of Defense or the National Institutes of Health.This is a US government work. There are no restrictions on its use. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(5):1058-1068. doi:10.1016/j.ajkd.2003.07.008
9. Von Tokarski F, Fillon A, Maisons V, et al. Thrombotic microangiopathies after kidney transplantation in modern era: nosology based on chronology. *BMC Nephrol.* 2023;24(1):278. doi:10.1186/s12882-023-03326-8
10. Dessaix K, Bontoux C, Aubert O, et al. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation in adults: Interplay between complement genetics and multiple endothelial injury. *Am J Transplant.* 2024;24(7):1205-1217. doi:10.1016/j.ajt.2024.01.029
11. Hsiung CY, Chen HY, Wang SH, Huang CY. Unveiling the Incidence and Graft Survival Rate in Kidney Transplant Recipients With De Novo Thrombotic Microangiopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transpl Int.* 2024;37:12168. doi:10.3389/ti.2024.12168
12. Le Quintrec M, Lionet A, Kamar N, et al. Complement Mutation-Associated De Novo Thrombotic Microangiopathy Following Kidney Transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(8):1694-1701. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02297.x

13. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, et al. Complement Genes Strongly Predict Recurrence and Graft Outcome in Adult Renal Transplant Recipients with Atypical Hemolytic and Uremic Syndrome. *Am J Transplant.* 2013;13(3):663-675.
doi:10.1111/ajt.12077
14. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. *Blood.* 2015;125(4):616-618. doi:10.1182/blood-2014-11-611335
15. Reese JA, Bougie DW, Curtis BR, et al. Drug-induced thrombotic microangiopathy: Experience of the Oklahoma registry and the BloodCenter of Wisconsin. *Am J Hematol.* 2015;90(5):406-410. doi:10.1002/ajh.23960
16. Ozaki K, Fukawa T, Yamaguchi K, et al. Drug-induced de novo thrombotic microangiopathy diagnosed 2 years after renal transplantation: a case report and literature review. *Ren Replace Ther.* 2023;9(1):1. doi:10.1186/s41100-022-00453-0
17. Zarifian A, Meleg-Smith S, O'Donovan R, Tesi RJ, Batuman V. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney Int.* 1999;55(6):2457-2466. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00492.x
18. Shulman H, Striker G, Kennedy M, Storb R, Thomas ED. Nephrotoxicity of Cyclosporin a after Allogeneic Marrow Transplantation: Glomerular Thromboses and Tubular Injury. *N Engl J Med.* 1981;305(23):1392-1395.
doi:10.1056/NEJM198112033052306

19. Renal histopathology in kidney transplant recipients immunosuppressed with cyclosporin A: results of an international workshop. *Clin Nephrol.* 1985 Sep;24(3):107-19. PMID: 389943.
20. Ramírez C, Olmo A, O'Valle F, et al. Role of Intrarenal Endothelin 1, Endothelin 3, and Angiotensin II Expression in Chronic Cyclosporin A Nephrotoxicity in Rats. *Nephron Exp Nephrol.* 2000;8(3):161-172. doi:10.1159/000020664
21. Tomasiak M, Rusak T, Gacko M, Stelmach H. Cyclosporine enhances platelet procoagulant activity. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(6):1750-1756. doi:10.1093/ndt/gfl836
22. Renner B, Klawitter J, Goldberg R, et al. Cyclosporine Induces Endothelial Cell Release of Complement-Activating Microparticles. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(11):1849-1862. doi:10.1681/ASN.2012111064
23. Reference Guide to the Banff Classification. BANFF. Accessed August 14, 2024. <https://banfffoundation.org/central-repository-for-banff-classification-resources-3/>
24. Satoskar AA, Pelletier R, Adams P, et al. De novo Thrombotic Microangiopathy in Renal Allograft Biopsies—Role of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant.* 2010;10(8):1804-1811. doi:10.1111/j.1600-6143.2010.03178.x
25. Afrouzian M. Thrombotic Microangiopathy in the Renal Allograft: Results of the TMA Banff Working Group Consensus on Pathologic Diagnostic Criteria. *Transpl Int.* 2023;36.

26. Vo AA, Sinha A, Haas M, et al. Factors Predicting Risk for Antibody-mediated Rejection and Graft Loss in Highly Human Leukocyte Antigen Sensitized Patients Transplanted After Desensitization. *Transplantation*. 2015;99(7):1423-1430. doi:10.1097/TP.0000000000000525
27. Nava F, Cappelli G, Mori G, et al. Everolimus, Cyclosporine, and Thrombotic Microangiopathy: Clinical Role and Preventive Tools in Renal Transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(7):2263-2268. doi:10.1016/j.transproceed.2014.07.062
28. Lovric S, Kielstein JT, Kayser D, et al. Combination of everolimus with calcineurin inhibitor medication resulted in post-transplant haemolytic uraemic syndrome in lung transplant recipients--a case series. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(9):3032-3038. doi:10.1093/ndt/gfq842
29. Imanifard Z, Liguori L, Remuzzi G. TMA in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2023;107(11):2329-2340. doi:10.1097/TP.0000000000004585
30. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. De novo Thrombotic Microangiopathy Induced by Cytomegalovirus Infection Leading to Renal Allograft Loss. *Am J Nephrol*. 2010;32(5):491-496. doi:10.1159/000321328
31. Java A, Edwards A, Rossi A, et al. Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: case report and review of the literature. *Transpl Int*. 2015;28(9):1121-1125. doi:10.1111/tri.12582
32. Assinger A, Kral JB, Yaiw KC, et al. Human Cytomegalovirus–Platelet Interaction Triggers Toll-Like Receptor 2–Dependent Proinflammatory and

Proangiogenic Responses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014;34(4):801-809.

doi:10.1161/ATVBAHA.114.303287

33. Ponticelli C. De novo thrombotic microangiopathy. An underrated complication of renal transplantation. *Clin Nephrol.* 2007;67(06):335-340.

doi:10.5414/CNP67335

34. De Vries DK, Van Der Pol P, Van Anken GE, et al. Acute But Transient Release of Terminal Complement Complex After Reperfusion in Clinical Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2013;95(6):816-820.

doi:10.1097/TP.0b013e31827e31c9

35. Mescia F, Piras R, Noris M, et al. Kidney Transplantation From a Donor With Acute Kidney Injury: An Unexpected Outcome. *Am J Transplant.* 2014;14(4):977-

978. doi:10.1111/ajt.12648

36. Roberts D, Siegman I, Andeen N, et al. De novo thrombotic microangiopathy in two kidney transplant recipients from the same deceased donor: A case series.

Clin Transplant. 2020;34(7):e13885. doi:10.1111/ctr.13885

37. Broecker V, Bardsley V, Torpey N, et al. Clinical–pathological correlations in post-transplant thrombotic microangiopathy. *Histopathology.* 2019;75(1):88-103.

doi:10.1111/his.13855

38. Glover EK, Smith-Jackson K, Brocklebank V, et al. Assessing the Impact of Prophylactic Eculizumab on Renal Graft Survival in Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Transplantation.* 2023;107(4):994-1003.

doi:10.1097/TP.0000000000004355

39. Teixeira CM, Tedesco Silva Junior H, Moura LARD, et al. Clinical and pathological features of thrombotic microangiopathy influencing long-term kidney transplant outcomes. Remuzzi G, ed. *PLOS ONE*. 2020;15(1):e0227445. doi:10.1371/journal.pone.0227445
40. Schwimmer J, Nadasdy TA, Spitalnik PF, Kaplan KL, Zand MS. De novo thrombotic microangiopathy in renal transplant recipients: A comparison of hemolytic uremic syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):471-479. doi:10.1053/ajkd.2003.50058
41. Chandran S, Baxter-Lowe L, Olson JL, Tomlanovich SJ, Webber A. Eculizumab for the Treatment of De Novo Thrombotic Microangiopathy Post Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation—A Case Report. *Transplant Proc*. 2011;43(5):2097-2101. doi:10.1016/j.transproceed.2011.02.064
42. Wilson CH, Brown AL, White SA, Goodship THJ, Sheerin NS, Manas DM. Successful Treatment of De Novo Posttransplant Thrombotic Microangiopathy With Eculizumab. *Transplantation*. 2011;92(8):e42-e43. doi:10.1097/TP.0b013e318230c0bd
43. Commereuc M, Karras A, Amrein C, et al. Successful Treatment of Acute Thrombotic Microangiopathy by Eculizumab After Combined Lung and Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2013;96(8):e58-e59. doi:10.1097/TP.0b013e3182a7fccd
44. Ikeda T, Okumi M, Unagami K, et al. Two cases of kidney transplantation-associated thrombotic microangiopathy successfully treated with eculizumab. *Nephrology*. 2016;21(S1):35-40. doi:10.1111/nep.12768

45. Merola J, Yoo PS, Schaub J, et al. Belatacept and Eculizumab for Treatment of Calcineurin Inhibitor-induced Thrombotic Microangiopathy After Kidney Transplantation: Case Report. *Transplant Proc.* 2016;48(9):3106-3108. doi:10.1016/j.transproceed.2016.04.005
46. Shochet L, Kanellis J, Simpson I, Ta J, Mulley W. De novo thrombotic microangiopathy following simultaneous pancreas and kidney transplantation managed with eculizumab. *Nephrology.* 2017;22(S1):23-27. doi:10.1111/nep.12936
47. Geethakumari PR, Mille P, Gulati R, Nagalla S. Complement inhibition with eculizumab for thrombotic microangiopathy rescues a living-donor kidney transplant in a patient with antiphospholipid antibody syndrome. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(3):400-403. doi:10.1016/j.transci.2017.02.007
48. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pr.*
49. Petr V, Hrubá P, Kollar M, et al. Rejection-associated Phenotype of De Novo Thrombotic Microangiopathy Represents a Risk for Premature Graft Loss. *Transplant Direct.* 2021;7(11):e779. doi:10.1097/TXD.0000000000001239
50. Wu K, Budde K, Schmidt D, et al. The inferior impact of antibody-mediated rejection on the clinical outcome of kidney allografts that develop *de novo* thrombotic microangiopathy. *Clin Transplant.* 2016;30(2):105-117. doi:10.1111/ctr.12645

51. Wohlfahrtova M, Hrubá P, Klema J, et al. Early isolated V-lesion may not truly represent rejection of the kidney allograft. *Clin Sci*. 2018;132(20):2269-2284.
doi:10.1042/CS20180745
52. Martins M, Bridoux F, Goujon JM, et al. Complement Activation and Thrombotic Microangiopathy Associated With Monoclonal Gammopathy: A National French Case Series. *Am J Kidney Dis*. 2022;80(3):341-352.
doi:10.1053/j.ajkd.2021.12.014
53. Canaud G, Bienaimé F, Tabarin F, et al. Inhibition of the mTORC Pathway in the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J Med*. 2014;371(4):303-312.
doi:10.1056/NEJMoa1312890
54. Fakhouri F, Schwotzer N, Frémeaux-Bacchi V. How I diagnose and treat atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2023;141(9):984-995.
doi:10.1182/blood.2022017860

AUTEUR : Nom : PARAIRE

Prénom : Jean

Date de soutenance : 08 octobre 2024

Titre de la thèse : Microangiopathie thrombotique en transplantation rénale : analyse rétrospective d'une cohorte monocentrique de 228 patients

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : médecine

DES + FST/option : néphrologie

Mots-clés : microangiopathies thrombotiques, transplantation rénale, histologie.

Résumé :

Introduction : la microangiopathie thrombotique (MAT) en transplantation rénale est une entité à part entière, présentant des éléments communs avec les MAT sur rein natif, mais également des spécificités. Il s'agit d'un diagnostic, complexe, plurifactoriel, et très hétérogène. Les stratégies de prise en charge sont peu contingentées.

Matériel et méthode : ce travail a inclus les patients présentant une MAT identifiée à partir d'une biopsie du greffon réalisée entre 2009 et 2022 au CHU de Lille. Les lésions élémentaires de MAT ont été relevées, sur la base des 11 lésions définies par la publication du groupe de travail du Banff. Les caractéristiques, facteurs de risque et pronostic ont été comparé selon que la présentation lors de la biopsie comprenne une dysfonction aigue du greffon (groupe « IRA-MAT ») ou non (groupe « No-IRA-MAT »).

Résultats : 312 patients présentaient un diagnostic de MAT sur le greffon entre 2009 et 2022, rendant compte d'une incidence de 7.8% sur la période. Ce travail en a inclus 228. Leur âge médian était de 51.8 ans. 17.% étaient des biopsies protocolaires. Elles étaient réalisées à une médiane de 488 jours après la greffe. 39.9% présentaient une dysfonction aigue du greffon, et 19.3% une anémie hémolytique microangiopathique (AHMA) concomitantes. Les lésions de MAT les plus représentées étaient les doubles contours (41.7%) et l'œdème intimal/modifications mucoïdes (44.7%). Comparativement au groupe « no-IRA-MAT », les patients avec une dysfonction aigue du greffon étaient biopsiés plus précocement (218 jours [13.5 ;1988] vs 488 jours [89.8 ;2394]), présentaient plus souvent une anémie hémolytique microangiopathique (AHMA) concomitante (14.5% vs 4.82%), et sur le plan histologique, les lésions de type thrombi artériolaires et glomérulaires (46% vs 13%) et d'artérite intimale (8.8% vs 1.4%) étaient plus fréquentes, sans sur-incidence du diagnostic de rejet aigu humoral en regard. Aucune cause ou facteur de risque n'était significativement discriminé par la présence d'une dysfonction aigue du greffon, et il n'existait pas de différence dans les stratégies thérapeutiques proposées.

Discussion : le diagnostic histologique de MAT en transplantation rénale est assez fréquent. Les facteurs pronostics associés restent à déterminer, quoiqu'une dysfonction aigue du greffon concomitante semble s'associer à une évolution à moyen et long terme défavorable sur le plan de la fonction des greffons. En outre, la présence ou non d'une dysfonction aigue du greffon semble être déterminée par des phénotypes différents de la MAT, tant sur le plan biologique qu'histologique, sans que cela ne soit expliqué par des facteurs étiologiques différents. La faible prévalence des diagnostics de rejets humoraux ne permet pas de déterminer l'impact des phénomènes allo-immuns dans ces phénotypes différentiels. Cependant, la plus forte prévalence des lésions d'inflammation microvasculaire lorsqu'une IRA est associée suggère un possible rôle de ces derniers, que les techniques actuelles ne permettent pas de mettre en évidence. D'autres marqueurs semblent nécessaires pour expliquer ces phénotypes hétérogènes. Pour finir, de cette difficulté à déterminer les facteurs causaux de MAT en transplantation découle probablement l'absence de différences dans les stratégies thérapeutiques mise en évidence. Nous émettons une proposition d'algorithme de prise en charge, insistant sur la prise en compte du phénotype histologique, et sur le caractère systématique des explorations diagnostics.

Composition du Jury :

Président : Pr. Viviane GNEMMI

Assesseurs : Dr Mehdi MAANAOUÏ ; Dr François PROVOT

Directeur de thèse : Pr. Marie FRIMAT