Lésions d'artérité intimale isolées en transplantation rénale

Fanny Boullenger

▶ **To cite this version:**

Fanny Boullenger. Lésions d'artérité intimale isolées en transplantation rénale. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00915688

HAL Id: dumas-00915688

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00915688

Submitted on 9 Dec 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

LESIONS D'ARTERITE INTIMALE ISOLEES EN TRANSPLANTATION RENALE

Caractérisation, prise en charge et pronostic sur une série de 19 patients

THESE

pour l'obtention du titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
le 20 septembre 2013

par

Fanny BOULLENGER

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Vincent ESNAULT	Président
Madame le Docteur Marion RABANT	Directrice
Madame le Professeur Isabelle BROCHERIOU	Assesseur
Monsieur le Professeur Jean-François MICHIELS	Assesseur
Madame le Docteur Elisabeth CASSUTO	Assesseur
Madame le Docteur Laure-Hélène NOEL	Assesseur

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er mars 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Assesseurs	M. BOILEAU Pascal M. HÉBUTERNE Xavier M. LEVRAUT Jacques
Conservateur de la bibliothèque	M. SCALABRE Grégory
Chef des services administratifs	Mme HIZEBRY Valérie
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DARCOURT Guy
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FREYCHET Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAPALUS Philippe
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mme ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo
M. GASTAUD Marcel
M.GIRARD-PIPAU Fernand
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIRÉE Jean-Claud
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GÉRARD Jean-Pierre	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	ORTONNE Jean-Paul	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)

M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépato-Gastroentérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOUTTE Patrick	Pédiatrie (54.01)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)

M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
M.	GIUDICELLI Jean	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie–Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	MAGNÉ Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Epidémiologie-Economie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	DIOMANDE Mohenou Isidore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	MAGNÉ Jacques	Biophysique
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

Au Professeur ESNAULT que je remercie vivement d'avoir accepté de présider mon jury et pour l'enseignement qu'il m'a apporté durant mes années d'internat.

Au Docteur Marion RABANT qui m'a proposé ce sujet et qui m'a dirigée tout au long de ce travail, toujours avec beaucoup de rigueur, de connaissance et de précision. Merci pour tout.

Au Professeur BROCHERIOU qui m'a fait l'honneur de faire partie de mon jury et qui m'a appris beaucoup lors de mon stage dans son service d'Anatomie et de Pathologies à Tenon.

Au Docteur Laure-Hélène NOEL qui m'a fait le plaisir d'accepter de participer à ce jury et qui m'a permis d'avoir une formation de très bonne qualité à ses côtés. Merci de m'avoir transmis le travail de rigueur et la qualité des relations humaines.

Au Docteur CASSUTO que je remercie vivement de sa participation à mon jury et de son enseignement de la transplantation rénale.

Au Professeur MICHIELS qui sans me connaître, a tout de suite accepté de faire parti de mon jury. Merci beaucoup pour votre présence et votre regard sur ce travail.

A mon conjoint, qui me soutient depuis déjà 10 ans dans ce parcours long et tumultueux que sont les études de médecine. Merci de m'avoir toujours suivie et portée et d'avoir permis que naisse notre belle petite Jade, la perle de notre amour.

Merci à ma mère qui est un vrai pilier dans ma vie et qui m'a donné le gout d'aider et d'avoir de l'empathie.

A mon père pour tout ce qu'il est, et c'est déjà beaucoup.

A mio fratello Mat et ma belle sœur Mame, Léa et Enzo, pour leur présence permanente. Et mon petit frère Tom, mon cousin Charly.

A ma nounou Barbara et son mari Jean-Luc ! Merci de tout cœur pour toutes les heures de garde de notre petite Jade, sans être regardante sur mes nombreux retards liés aux entrées tardives dans les services. Et merci de l'amour que vous apportez à Jade.

A mes amis parisiens qui m'ont suivie, même à plus de 900 km ! : les amis de la fac (Kikia, Alice, Flower, Hélo, Flo, Mathilde, Aurélien : vive Boboche 9.3 ! ;) ; les amis d'avant (Jenny toujours la, Alex aux USA, Lysa en Afrique) ; les amis CCN qui sont même venus jusqu'à Nice (Jean-Paul, Alinou, Will, Thid, BH, Emilie et Kevin, Céline et Alex, Kyo).

A mes amis niçois qui sont forcément souvent les collègues rencontrés au fils des stages :

- A Barbara Seitz, ma première co-interne et plus encore. Merci pour tout ce que tu m'as appris et pour ta gentillesse dans ce monde hospitalier parfois pas si tendre.
- A Ahmed Jeribi, un grand merci pour toutes les connaissances que tu m'as transmises et pour ta si grande gentillesse et la bienveillance que tu as toujours eue pour moi et pour tous.
- A Marine Berguignat, Quelle dynamisme et quelle prise en charge toujours optimale ! j'ai appris beaucoup en te regardant.
- A Marine Lochouarn, merci encore pour la gestion péri-thèse et merci d'être toi !
- A Emmanuelle Dusseux ma co-interne de DIU
- A tous les co-internes avec qui j'ai partagé de très bons moments : Abdou Maaroufi, Mohamed Berada, Mylène Duong, Sarah Lechtman, Manuela Dodoi, Antoine Sicard en néphro, Antoine Fouin en médecine interne, Fabien Squara et Lassina Konate en cardio, Ma Léo Zagdoun en diabéto. Et Karine Carles mon amie et aide précieuse.

A toutes les équipes que j'ai rencontrées au fils des services et qui m'ont appris à tous les niveaux : les ASH, les aides-soignants, les secrétaires, les IDE, les cadres et les médecins, particulièrement : Aurélie, Patricia et Anne-Marie, des secrétaires en or, Carole et Delphine les diet de néphro, Sophie la kiné de réa, l'équipe de cardiologie aux Brousailles à Cannes une équipe formidable et Sandra et Rom, notre belle rencontre, le STC néphro, la néphro clinique et la transplant, y a du boulot mais on le gère plutôt bien ☺

Enfin aux techniciennes de Necker qui m'ont aidé pour ce travail (Agathe, Claire, Nathalie, Carole, Stéphanie, Annie, et toute l'équipe)

SOMMAIRE

I-INTRODUCTION 13

1-1 Epidémiologie 13

1-2 Surveillance du patient transplanté 14

1-2-a) Clinico-biologique 14

1-2-b) Anatomo-pathologie : gold standard 15

1-3 Classification de Banff 15

1-4 Lésions d'artérite intimale (v) 17

1-4-a) Définition 17

1-4-b) Pathogénie et caractérisation des cellules inflammatoires 18

1-4-c) Lésions « v » dans la classification de Banff 19

1-4-d) Pronostic des lésions v 22

1-4-e) Lésions v isolées 24

II- PATIENTS ET METHODES 26

2-1 Description de l'étude 26

2-2 Critères d'inclusion 26

2-3 Recueil des données 27

2-3-a) Donneurs/receveurs 27

2-3-b) Suivi 28

2-4 Description de la technique des biopsies étudiées 29

2-5 Détermination des anticorps anti-HLA spécifiques 30

2-6 Statistiques 30

III- RÉSULTATS.....31

3-1 Lésions v non isolées. 31

3-2 Lésions v isolées. 31

3-2-a) Caractéristiques des donneurs / receveurs 31

.3-2-b) Traitements immunosuppresseurs.....34

3-2-c) Caractéristiques de la biopsie (tableau 4) 34

3-2-d) Conclusion du compte rendu d'anatomopathologie et résultat de la discussion anatomo-clinique 39

3-2-e) DSA 39

3-2-f) Prise en charge thérapeutique.....40

3-2-g) Evolution.....41

IV- DISCUSSION 45

4-1 Définition des lésions v isolées 45

4-2 Découverte des lésions v isolées 46

4-3 Population touchée.....47

4-4 Prise en charge.....47

4-5 Evolution.....48

V- CONCLUSION.....49

BIBLIOGRAPHIE 51

LISTE DES TABLEAUX, FIGURE et PHOTOS

1/ TABLEAUX

- **Tableau 1 (**p17) : Classification de Banff 2007/2009
- **Tableau 2** (p27) : Critères d'inclusion de l'étude
- **Tableau 3** (p32) : Caractéristiques détaillées de la population
- **Tableau 3bis** (p33) : Caractéristiques démographiques
- **Tableau 4** (p37) : Description anatomopathologique des cas de lésions v isolées
- **Tableau 5** (p44) : Prise en charge anatomo-clinique et évolution

2/ FIGURE

- **Figure 1** (p43) : Répartition des grades de FI/AT en fonction de la biopsie (initiale, biopsie de contrôle et dernière biopsie) : un peu plus de 50% des patients avaient une biopsie initiale sans fibrose significative et 40% sur la dernière biopsie

3/ PHOTOS

- **Photo 1** (p20) : lésion v1 : quelques cellules inflammatoires mononuclées sous l'endothélium vasculaire
- **Photo 2** (p20) : lésion v2 : obstruction supérieure à 25% de la lumière vasculaire
- **Photo 3** (p21) : lésion v3 avec nécrose de la paroi et inflammation de la paroi vasculaire
- **Photo 4** (p36) : lésion v2 isolée ; absence de lésion associée : ni glomérulite, ni capillarite, ni tubulite, ni infiltrat inflammatoire
- **Photos 5** (p38) : positivité du C4d de l'artère
- **Photo 5bis** (p38) : lésion v2 positive en C4d

LISTE DES ABREVIATIONS

CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV	CytoMégaloVirus
DSA	Donor Specific Antibodies
FI/AT	Fibrose Interstitielle et Atrophie Tubulaire
HLA	Human Leukocyte Antigen
IgIV	Immunoglobulines IntraVeineuses
I/R	Ischémie/Reperfusion
REIN	Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie

I-INTRODUCTION

1-1 Epidémiologie

La maladie rénale chronique est en constante augmentation en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'incidence du diabète et de l'hypertension artérielle, les 2 premiers pourvoyeurs de cette maladie [1]. Actuellement elle touche environ 2 à 3 millions de personnes en France mais est difficile à chiffrer du fait de son caractère souvent asymptomatique et donc de son diagnostic souvent tardif. On peut estimer objectivement le nombre de patients en insuffisance rénale terminale par leur prise en charge en suppléance rénale répertoriée par le registre REIN (Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie). En 1995, 33713 patients étaient traités en France pour une insuffisance rénale terminale. Ils étaient environ 50000 au 31 décembre 2007, et plus de 70000 pour le dernier recensement de 2012, dont 38000 en dialyse et 31000 transplantés [2-5]. La maladie rénale constitue un problème de santé publique majeur, autant pour sa morbi-mortalité importante que pour son coût de santé.

La transplantation rénale est reconnue comme le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale, apportant une meilleure qualité de vie, une augmentation de la survie et une économie de santé en comparaison à la dialyse [5, 6]. Ainsi, les indications en ont-elles été progressivement élargies, notamment en ce qui concerne l'âge et les co-morbidités du receveur. Par conséquent, la demande d'organe est devenue bien supérieure au nombre de greffons disponibles. Cette pénurie de greffons a poussé à chercher des moyens d'augmenter le nombre de donneurs via l'élargissement des critères de choix des donneurs cadavériques ou « donneurs marginaux », la bigreffe de donneurs limites, le greffe de donneurs à cœur arrêté ou la promotion plus intense du don de donneurs vivants.

Un greffon rénal, dans les meilleures conditions, à une demi vie d'environ 12 ans pour un greffon de donneur cadavérique et de 18 ans pour les greffons HLA semi-identiques voire de 30 ans pour les greffons HLA-identiques [7]. Selon le rapport de l'Agence de la Biomédecine, la survie du greffon à 10 ans est de 63,5% et passe sous la barre des 50% à 15 ans [8]. Malheureusement, des pertes de greffon surviennent plus rapidement et l'un des principaux évènements qui impacte la survie du greffon à moyen terme est le rejet.

1-2 Surveillance du patient transplanté

1-2-a) Clinico-biologique

Dans la période post-transplantation, le patient est suivi de manière très régulière sur le plan clinique (hémodynamique, douleur, reprise de diurèse), mais aussi sur le plan biologique notamment par la surveillance de la fonction rénale par dosage de la créatininémie et surveillance de la protéinurie. Initialement la créatinine est contrôlée tous les jours puis, à la sortie de l'hôpital, de manière bihebdomadaire et progressivement de manière plus espacée. L'élévation de la créatinine fera rechercher dans un premier temps les mêmes étiologies que celles d'un patient non transplanté (pré-rénale, post-rénale, rénale) avec un interrogatoire et un examen clinique précis ainsi qu'une échographie du greffon et une analyse du sédiment urinaire avec dosage de la protéinurie. Chez le patient transplanté rénal, seront également recherchées des complications inhérentes à la transplantation notamment une toxicité des immunosuppresseurs, des étiologies infectieuses telles que le BK virus ou le CMV ainsi que la recherche d'un rejet d'autant plus que les autres causes d'insuffisance rénale aiguë ont été éliminées.

Toute insuffisance rénale aigue non expliquée nécessite la réalisation d'une biopsie du greffon pour examen anatomopathologique.

1-2-b) Anatomo-pathologie : gold standard

L'examen anatomo-pathologique reste, à l'heure actuelle, l'examen de référence pour évaluer le greffon, notamment pour diagnostiquer le rejet aigu ou chronique.

Les rejets aigus surviennent principalement au cours de la première année suivant la transplantation et peuvent se traduire par une insuffisance rénale aiguë.

Cependant, les lésions histologiques peuvent survenir alors même que la fonction rénale reste stable, on parle alors de rejets infra-cliniques. C'est pourquoi de nombreux centres de transplantation rénale ont développé une stratégie de biopsies dites systématiques, à 3, 6 ou 12 mois. L'idée de ce suivi étant de repérer des lésions infra-cliniques, notamment des lésions de rejet ou de toxicité, afin d'adapter précocement le traitement immunosuppresseur pour maintenir une survie du greffon optimale.

Le diagnostic de rejet et sa classification pour décider du traitement le plus adapté passe par la biopsie rénale et par l'anatomopathologie. Le gold standard pour la classification des lésions en pathologie du transplant est la classification de Banff.

1-3 Classification de Banff

Née en 1991 dans la ville de Banff au Canada, cette classification publiée en 1993 et réactualisée tous les 2 ans, est le fruit d'un travail réalisé par un comité d'anatomopathologistes et de néphrologues transplanteurs.

La classification de Banff a pour but d'homogénéiser le diagnostic des rejets et leurs traitements, ainsi que d'harmoniser les données histologiques dans les essais cliniques.

Elle consiste en la description et l'établissement d'un score des lésions élémentaires glomérulaires, tubulaires, interstitielles et vasculaires pour permettre de conclure à la nature de l'atteinte touchant le greffon. Ces lésions peuvent être de 2 natures :

- des lésions actives caractérisées par la présence de cellules inflammatoires dans les différents secteurs sus-cités : glomérulite, tubulite, infiltrat interstitiel, artérite et capillarite péritubulaire.
- des lésions chroniques représentées par un aspect fibreux ou modifié des différents compartiments : doubles contours glomérulaires et hyperplasie mésangiale pour les glomérules ; endartérite fibreuse et hyalinose artériolaire pour les vaisseaux ; fibrose interstitielle et atrophie tubulaire pour le compartiment tubulo-interstitiel.

Ces différentes lésions sont gradées de façon semi-quantitative de 0 à 3 selon le pourcentage de structures atteintes.

La première classification faisait une place centrale au rejet cellulaire. En 1997, la classification de référence décrivait le rejet cellulaire, le rejet borderline, tandis que le rejet médié par anticorps (rejet humoral) faisait son apparition en 2001, avec l'apport du C4d, marqueur d'activation du complément sur les cellules endothéliales des capillaires péritubulaires.

Au total la classification actuelle regroupe 6 catégories détaillées dans le tableau 1 [9].

Tableau 1 : Classification de Banff 2007/2009

1- Normal

2- Anomalie à médiation humorale :
Dépôts de C4d sur capillaire péritubulaire isolé
Rejet humoral : - **type 1** : nécrose tubulaire et inflammation minime
- **type 2** : capillarite et/ou glomérulite et/ou MAT
- **type 3** : nécrose panpariétale artérielle (v3)
Rejet chronique actif à médiation humorale

3- Lésions « Borderline »
Absence d'artérite intimale
Association d'une tubulite (t1, 2 ou 3) à un infitrat interstitiel minime
Association d'un infiltrat inflammatoire (i2 ou 3) à une tubulite minime

4- Rejet à médiation cellulaire
Rejet aigu à médiation cellulaire
Type IA : infiltrat interstitiel (i2, i3) et tubulite modérée (t2)
Type IB : infiltrat interstitiel (i2, i3) et tubulite sévère (t3)
Type IIA : artérite minime (v1)
Type IIB : artérite modérée (v2)
Type III : artérite transmurale et ou nécrose pariétale artérielle (v3)
Rejet chronique actif à médiation cellulaire

5- Fibrose Interstitielle et Atrophie Tubulaire sans élément d'orientation étiologique
Type I : FIAT 6-25% de la surface corticale
Type II : FIAT 26-50% de la surface corticale
Type III : FIAT > 50% de la surface corticale

6- Autres lésions : récidive de la maladie initiale, toxicité des immunosuppresseurs, infections virales, nécrose tubulaire aiguë…

1-4 Lésions d'artérite intimale (v)

1-4-a) Définition

Les lésions vasculaires d'artérite intimale sont définies par l'infiltration de cellules inflammatoires monomorphes dans l'intima artériel. Cette inflammation peut être très discrète avec quelques cellules inflammatoires qui soulèvent l'endothélium, ou bien peut aller jusqu'à la nécrose de l'intima avec le dépôt de fibrine, de plaquettes et de cellules inflammatoires.

A un stade plus sévère, il peut y avoir une inflammation de la média associée à celle de l'intima et on parle alors d'artérite transmurale avec ou sans nécrose.

L'artérite intimale peut toucher plusieurs artères ou être focale. Ce qui grade cette lésion élémentaire n'est pas le nombre mais l'intensité de celle-ci. (cf le chapitre 1-4-c : lésions « v » dans la classification de Banff) [9]

1-4-b) Pathogénie et caractérisation des cellules inflammatoires

La pathogénie de la lésion d'artérite intimale n'est pas complètement bien comprise. La réponse immune à une allogreffe implique la reconnaissance des alloantigènes tels que les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et l'activation des lymphocytes avec production de cytokines pro-inflammatoires. L'endothélium vasculaire exprimant les molécules du CMH de classe I et II et des antigènes du complexe mineur d'histocompatibilité, les lymphocytes T CD4 et CD8 et les macrophages infiltrent l'endothélium via les molécules d'adhésion telles qu'ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule 1) ou VCAM (Vascular Cell Adhesion Molecule) présentent sur les cellules endothéliales activées.

Plusieurs études se sont intéressées au type de cellules qui étaient impliquées dans cette lésion d'inflammation vasculaire. Dans sa définition initiale, il s'agissait d'une infiltration lymphocytaire. Or, P.J Matheson en 2005 a démontré que la cellule prédominante dans l'artérite intimale était le macrophage. A l'aide d'un anticorps anti-CD68 marqueur du macrophage, et d'un anticorps CD45RO pour l'identification du lymphocyte T en immunohistochimie, il a mis en évidence que les macrophages étaient systématiquement présents dans la lésion d'artérite intimale. Le lymphocyte T était lui, retrouvé de manière plus inconstante (7/10 lésions) et en nombre moins important ($p=0.01$) [10].

HJ Sun plus récemment s'est intéressé à la composition de l'infiltrat inflammatoire dans les rejets aigus de greffe rénale avec perte du greffon. Il retrouve également de manière systématique une forte proportion de macrophages, suivi d'une proportion un peu moins importante de lymphocytes, ainsi qu'une faible proportion de neutrophiles, plutôt rencontrés dans les lésions sévères. Il décrit que les macrophages et les neutrophiles sont également prépondérants dans les lésions de glomérulite du rejet humoral, pouvant évoquer une relation médiée par anticorps dans les lésions vasculaires inflammatoires sévères [11].

N Kozakowski a analysé une plus grosse cohorte de 42 biopsies avec lésions d'artérite intimale et a confirmé la présence sur toutes les biopsies de l'association macrophages-lymphocytes T dans la lésion artérielle inflammatoire avec une prédominance de macrophages dans 53%. Il n'a pas retrouvé de différence significative des signes d'humoralité (C4d, anti-HLA spécifiques, nombres de mismatch HLA) dans le groupe avec prédominance de macrophages. Il n'a pas été montré de différence en terme de perte greffon en lien avec la proportion cellulaire de macrophages ou de lymphocytes T [12].

1-4-c) Lésions « v » dans la classification de Banff

Les lésions vasculaires d'artérite intimale, appelées dans le Banff « lésions v », ont pendant longtemps étaient intégrées au rejet cellulaire uniquement. La dernière classification de Banff de 2009 distingue dans le rejet aigu à médiation cellulaire le type IA et IB caractérisés par une inflammation interstitielle significative (recouvrant plus de 25 % de la surface totale de la biopsie) associée à une tubulite multifocale, et le type IIA, IIB et III définis dans l'ordre par une lésion vasculaire d'artérite intimale v1, v2 ou v3.

La lésion v1 est définie par la présence de cellules inflammatoires qui s'immiscent sous la couche des cellules endothéliales et qui obstruent la lumière artérielle de moins de 25% tandis que la lésion v2 est caractérisée par une obstruction de plus de 25% de la lumière.

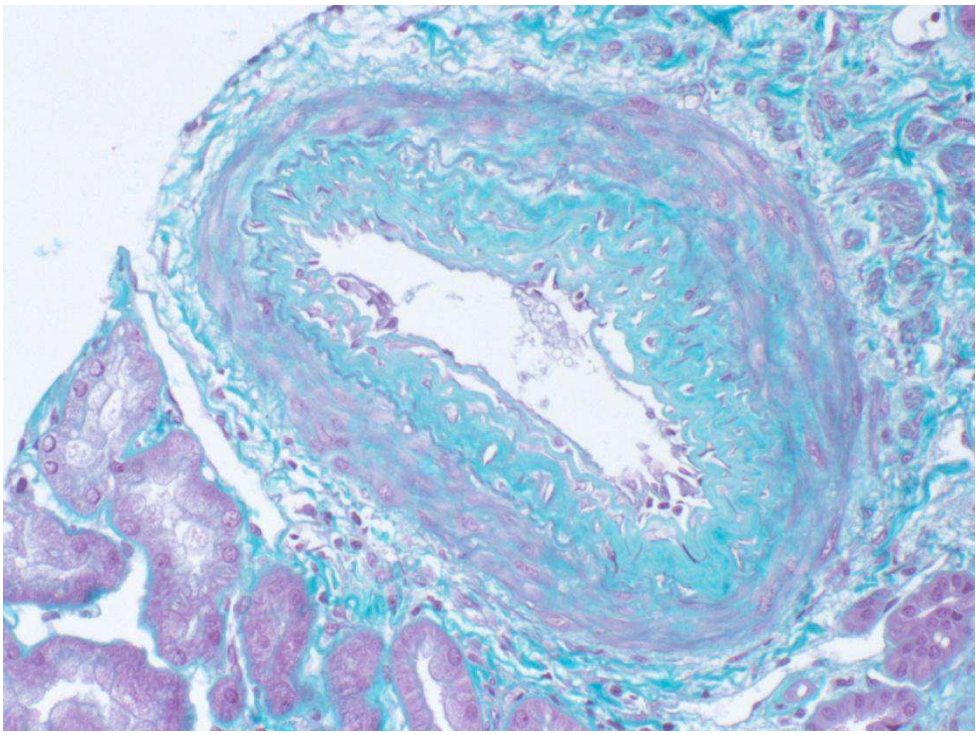


Photo 1 : lésion v1 : quelques cellules inflammatoires mononuclées sous l'endothélium vasculaire

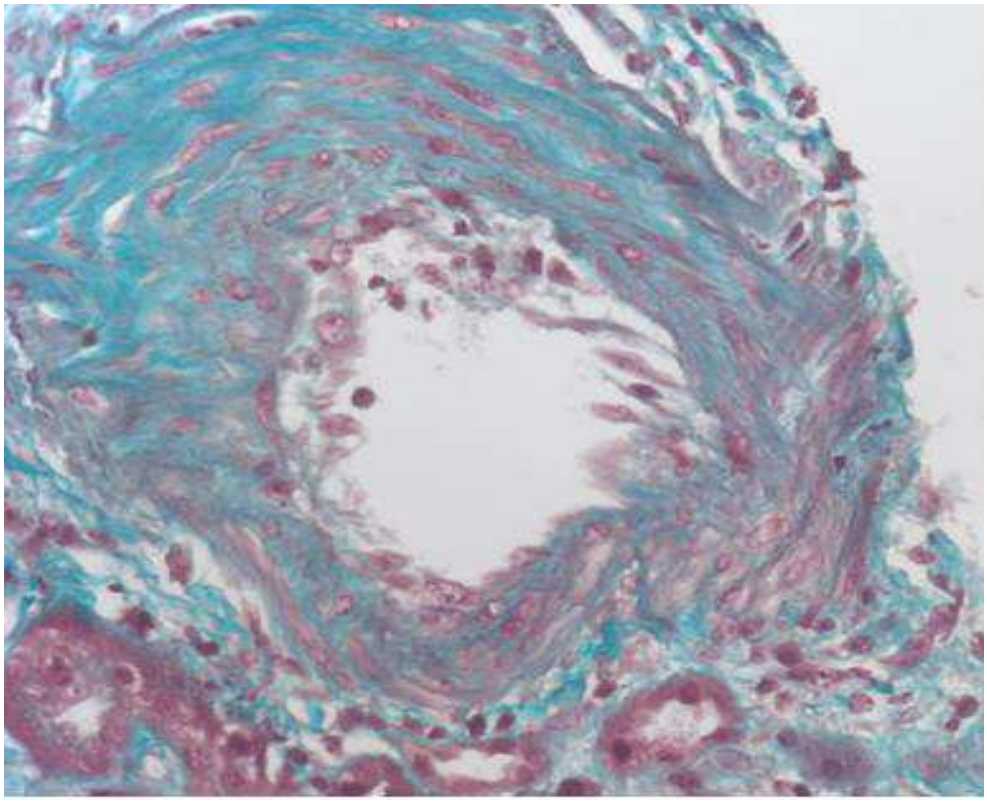


Photo 2 : lésion v2 : obstruction supérieure à 25% de la lumière vasculaire

La lésion v3, elle, est définie par une artérite transmurale ou une nécrose fibrinoide pariétale.

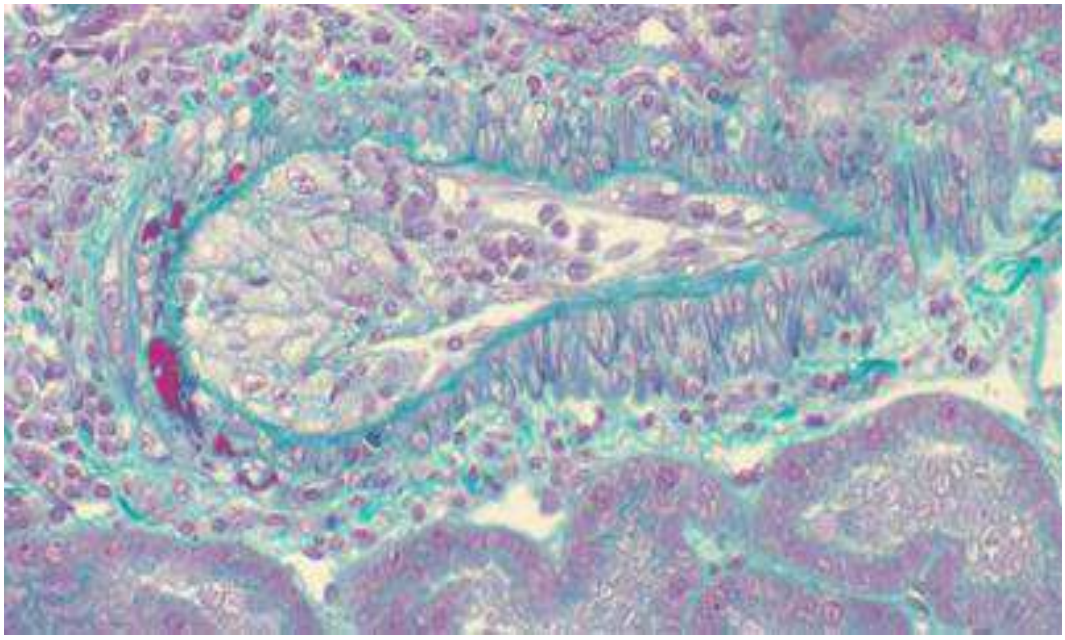


Photo 3 : lésion v3 avec nécrose de la paroi et inflammation de la paroi vasculaire

Cette dernière lésion v3 peut s'intégrer dans le cadre d'un rejet à médiation humorale de type III lorsqu'elle est associée à la présence d'anticorps circulants anti-HLA spécifiques du donneur ou Donor Specific Antibodies (DSA), un C4d positif et/ou des lésions d'inflammation de la microcirculation, capillarite péritubulaire et glomérulite.

Cependant, récemment, C. Lefaucheur et A. Loupy [13] ont analysé une cohorte de 2079 patients transplantés rénaux, dont 302 patients avaient des lésions de rejet. L'analyse statistique en population de cette cohorte a permis de définir 4 profils distincts : 26 patients avaient un rejet vasculaire cellulaire, 64 patients un rejet vasculaire humoral avec des lésions v1, v2 ou v3, 139 patients un rejet cellulaire sans lésion d'artérite intimale, 73 patients un rejet humoral sans lésions d'artérite intimale. Il est donc déjà mis en évidence l'existence d'une catégorie non décrite dans le Banff : le groupe des rejets à médiation humorale avec présence de lésions vasculaires qu'elles soient v1, v2 ou v3.

Il est ensuite démontré dans cet article que dans ce groupe des rejets vasculaires humoraux, 45% des patients recevaient une approche thérapeutique de rejet cellulaire car ils étaient classés de manière erronée en rejet cellulaire en accord avec la classification de Banff. En effet la présence d'artérite intimale classée v1 ou v2 rentre actuellement dans la catégorie du rejet aigu cellulaire respectivement de grade IIA ou IIB, et non dans la catégorie du rejet humoral. Or dans cette étude il est mis en évidence que ces erreurs de classification engendraient un traitement non optimal diminuant de manière significative la survie du greffon rénal. Le risque de perte de greffon des patients avec rejet vasculaire humoral était 9 fois supérieur à celui des patients avec rejets cellulaires sans lésions d'artérite intimale.

1-4-d) Pronostic des lésions v

Depuis les premières classifications de Banff les lésions inflammatoires artérielles sont définies comme étant de mauvais pronostic et gradent le rejet comme plus sévère. Elles sont décrites dans la classification de Banff de 1997 comme étant associées à une moins bonne réponse aux traitements anti-rejets et jouant un rôle dans la diminution de la survie du greffon rénal. Dès 1998, V Nickeleit[14] s'est intéressé à la signification pronostique de ces lésions artérielles dans les rejets aigus. Il a effectivement démontré que la présence de lésions vasculaires d'artérite intimale v1 ou v2 était rattachée à une mauvaise réponse aux corticoïdes. Seulement 19% des patients avec artérite intimale répondaient efficacement aux bolus de corticoïdes *versus* 45% dans le groupe sans lésions vasculaires. Cependant la réponse était complète sous anticorps monoclonaux. Il a décrit également que la présence de lésions v3 de nécrose fibrinoïde gradant le rejet à un stade plus sévère (type III) était corrélée à un pronostic plus sombre avec une dégradation de la fonction rénale à un an dans 100% des cas.

Il est également décrit dans deux autres études [15, 16], que selon le degré d'atteinte vasculaire (v1, v2 ou v3) le pronostic était plus sévère. Shimizu montre que dans sa cohorte de 17 patients avec lésions v, la plupart des lésions v1 répondent aux corticoïdes alors que 6 des 7 patients avec lésions v2 et v3 étaient cortico-résistants et la seule perte de greffon était un des 2 cas avec lésion v3.

M Hass en 2002 confirme ce pronostic péjoratif en lien avec le grade des lésions d'artérite intimale. Dans son étude, il compare 2 groupes de patients greffés biopsiés entre 1985 et 2000: un groupe avec rejet IIB (c'est à dire avec une lésion v2) de 29 patients et un groupe avec un rejet IIA (lésion v1) de 102 patients. Il existe une différence significative de réponse au traitement anti rejet entre les 2 groupes avec une moins bonne réponse dans les rejets plus sévères, ainsi qu'une moins bonne survie du greffon rapportée à la mauvaise réponse au traitement.

Bien plus récemment cependant, une étude de J Sellarés [17] remet en cause l'idée sous-tendue depuis plusieurs années que les lésions v seraient de mauvais pronostic. Il précise dans son article que toutes ces études un peu anciennes n'avaient pas tenu compte de la présence des lésions v dans le rejet médié par anticorps. Dans son étude, parmi les 19 patients présentant des lésions v sur les 314 biopsies analysées, 11 sont liés à un rejet cellulaire et 8 à un rejet médié par anticorps. Les 5 cas de perte de greffon étaient rattachés à des cas de rejet humoral ou de non observance. Il est conclu que la présence de lésion d'artérite intimale n'était pas associée à une perte de greffon précoce ou tardive.

Cette dernière étude confirme la nécessité d'avoir une classification plus précise de ces lésions v pour une prise en charge adaptée.

1-4-e) Lésions v isolées

Les anatomopathologistes sont régulièrement confrontés en pratique courante à des lésions élémentaires qui ne rentrent pas de manière nette dans une catégorie de la classification de Banff.

Notre analyse s'est intéressée aux lésions v isolées, c'est-à-dire sans autres lésions pouvant s'intégrer clairement dans un rejet cellulaire ou humoral. L'interprétation de ces lésions vasculaires inflammatoires est difficile, dans un premier temps pour les anatomopathologistes pour qui la conclusion diagnostique n'est pas évidente à établir (lésions isolées dont on ne doit pas tenir compte ou lésions liées à un rejet cellulaire comme l'indique le Banff) ; dans un deuxième temps pour les cliniciens qui se posent la question du traitement à adopter et pour qui la prise en charge n'est pas consensuelle (abstention thérapeutique ou traitement anti-rejet plus ou moins intensif).

Les lésions d'artérite intimale isolées ont commencé à être étudiées en 2009 à la dixième conférence de Banff. Elles ont été définies comme la présence de lésions d'artérite intimale "v" et l'absence d'inflammation significative dans le secteur tubulo-interstitiel (infiltration inflammatoire « i » et tubulite « t » inférieure ou égale à 1). On peut noter cependant que, de manière assez étonnante, les signes d'inflammation humorale ne rentrent pas dans la définition.

Lors de la 11ème conférence de Banff, le groupe de travail a décidé de ne s'intéresser qu'aux lésions v1 isolées et une grande étude multicentrique américaine est en cours à la Mayo Clinic et devrait être présentée à la conférence de Banff en Août 2013 au Brésil.

Il existe peu de données dans la littérature sur ces lésions isolées d'artérite intimale. A ce jour, une équipe japonaise en 2012 a analysé ses cas de rejets vasculaires et identifié un petit groupe de patients avec « v » isolé [18]. T.Shimizu rapporte en effet 28 cas de rejets vasculaires dont 13 isolés (i≤1 et t≤1). Parmi ces 13 cas, 5 sont des rejets humoraux (DSA+ et inflammation de la microcirculation) et 2 avec anticorps antiHLA sans DSA, mais glomérulite et capillarite péritubulaire, sont des suspicions de rejet humoral. Pour les 6 autres cas, il était conclu à un rejet aigu cellulaire. Leur conclusion est que les lésions "v" isolées entre dans le cadre des rejets aigus soit humoraux soit cellulaires.

Le but de notre étude était de reprendre toutes les biopsies présentant des lésions v isolées avec une inflammation minimale cellulaire et humorale, pour caractériser les patients, les traitements donnés ainsi que leur devenir à 3 mois et 1 an en termes de fonction rénale et de survie du greffon et des patients.

II- PATIENTS ET METHODES

2-1 Description de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective longitudinale incluant les patients âgés de plus de 18 ans ayant été transplantés d'un rein à l'hôpital Necker et à l'hôpital Tenon à Paris, et ayant eu une biopsie rénale entre janvier 2004 et décembre 2012.

Parmi les 1993 transplantés rénaux des deux hôpitaux sur cette période, nous avons recherché les patients ayant présenté des lésions vasculaires inflammatoires de type : artérite intimale avec obstruction de la lumière vasculaire inférieure à 25% (lésion v1), artérite intimale sévère avec obstruction de la lumière supérieure à 25% (lésion v2) et artérite transmurale et/ou nécrose fibrinoïde de la média (lésion v3). Cette recherche a été faite à partir de la base de données DIVAT (Données Informatisées Validées en Transplantation) répertoriant par patient les données cliniques, biologiques et anatomopathologiques avec les items de la classification de Banff tenues par le service de Transplantation de Necker et à partir des moteurs de recherche d'anatomopathologie des logiciels Apix à Necker et Diamix à Tenon.

2-2 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion à l'étude étaient une lésion v selon la classification de Banff, isolée ou associée à une inflammation minime ne rentrant pas clairement dans la classification de rejet cellulaire ou humoral selon la classification actuelle. Les critères d'exclusion étaient donc la présence de lésions de rejet humoral, glomérulite et/ou capillarite marquées (g et/ou cpt ≥ 2), ou de lésions de rejet cellulaire avec une infiltration interstitielle significative ($i \geq 2$). Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Critères d'inclusion de l'étude

Critères d'inclusion	**Lésion**
Artérite intimale	v1, v2 ou v3
Glomérulite	$g \leq 1$
Capillarite péritubulaire	$cpt \leq 1$
Infiltrat interstitiel	$i \leq 1$

Le C4d n'a pas été pris en compte comme critère d'inclusion du fait de sa réalisation non systématique et des méthodes de réalisation non standardisées concernant les premiers cas repris dans notre étude. Il faut noter tout de même qu'il était négatif ou faible sur toutes les biopsies présentant des lésions v lors de l'analyse initiale.

Les scores de tubulite t1, t2 et t3 ont été inclus lorsqu'ils étaient associés à un infiltrat minimal, réalisant un rejet de type Borderline. Ce choix s'explique par la prise en charge non spécifique de l'atteinte Borderline ne rentrant pas stricto sensu dans la catégorie du rejet cellulaire. En effet, l'intérêt du traitement des lésions de type Borderline n'a pas été démontré et n'est pas consensuel.

2-3 Recueil des données

2-3-a) Donneurs/receveurs

Les données collectées pour les receveurs étaient l'âge, le sexe, la néphropathie initiale et le nombre de transplantations antérieures.

Les données recueillies concernant le donneur étaient le type de donneur (donneurs vivants ou décédés avec ou sans critères élargis) et son âge.

Les données retenues pour la transplantation étaient : la date de la greffe, la durée d'ischémie froide, la reprise retardée ou non de fonction (définie par la nécessité d'au moins une dialyse au cours de la première semaine), le traitement immunosuppresseur d'induction et d'entretien et la présence de DSA au moment de la greffe.

2-3-b) Suivi

Pour cette étude nous nous sommes intéressées au motif de la biopsie rénale qui a révélé la lésion v, à la créatinine et aux DSA au moment de cette biopsie ainsi qu'au nombre de jours qui séparaient la biopsie de la greffe rénale pour analyser si le risque d'atteinte inflammatoire vasculaire était précoce ou non.

Nous avons également analysé la conclusion diagnostique établie par l'anatomopathologiste et la manière dont le clinicien a adapté le traitement face à cette lésion. Nous avons repris le devenir clinico-biologique en répertoriant la surveillance biologique faite par le dosage de la créatinine à 3, 6, 12 mois et la créatinine la plus récente. Nous nous sommes enfin intéressées au devenir anatomopathologique précoce et à distance en reprenant le nombre de jours passés jusqu'à la biopsie de contrôle, le résultat de cette biopsie et de la dernière réalisée pour rechercher une altération histologique du greffon rénal, le traitement entrepris alors si une lésion de rejet était vue sur la biopsie de contrôle.

2-4 Description de la technique des biopsies étudiées

Les biopsies rénales réalisées au lit du patient sous contrôle échographique sont acheminées au laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques.

Un fragment est fixé en AFA (Alcool-Formol-Acétique), inclus en paraffine, et coupé au microtome pour avoir un fragment de 1µm, répété sur plusieurs lames permettant plusieurs niveaux. Les lames sont ensuite colorées par les colorations usuelles de P.A.S (acide périodique Schiff), de trichrome vert de Masson et d'imprégnation argentique. Le deuxième fragment est congelé et utilisé si nécessaire pour l'immunofluorescence.

Le fragment fixé est également utilisé pour la réalisation systématique en immunohistochimie de l'anticorps anti-C4d pour rechercher un marquage de celui-ci sur les capillaires péritubulaires, témoignant d'une participation humorale par activation du complément.

Toutes les biopsies rénales des lésions v isolées ont été relues par un à deux anatomopathologistes qualifiés du service de Necker. Les lésions v ont toutes été retrouvées au moins sur un niveau. Deux biopsies ont été éliminées devant le diagnostic d'une inflammation et, pour la deuxième, d'une glomérulite plus sévère.

Le C4d a été refait en immunohistochimie pour toutes les biopsies le même jour et avec un témoin positif. Il a été fait par une technique en machine utilisant un kit Bond Polymer Refine Detection de Leica (référence DS9800) sur une lame superfrost + avec une dilution d'anticorps au 1/200. Malheureusement la lésion v n'a pas pu être visualisée sur tous les C4d car l'artère présentant la lésion était parfois très focale et n'était donc pas présente sur l'ensemble des niveaux d'un fragment.

2-5 Détermination des anticorps anti-HLA spécifiques

L'analyse des DSA (anticorps anti-HLA spécifiques du donneur) est réalisée par technique Luminex à J0 puis à 3 et 12 mois et une fois par an ainsi qu'au moment de chaque biopsie pour cause.

Il s'agit d'une technique en cytométrie de flux utilisant des microbilles fluorescentes sur lesquelles sont fixés des antigènes HLA déterminés. Les anticorps spécifiques de ces antigènes HLA sont mis en évidence par anticorps anti-IgG humain, marqué par une molécule fluorescente et analysé par un appareil à détection laser.

La recherche de DSA au moment de la biopsie a été refaite de façon systématique par cette technique sensible Luminex si cela n'avait pas été fait, dans la mesure de la disponibilité du sérum.

2-6 Statistiques

Les variables continues sont exprimées sous forme de moyenne avec écart type et les variables nominales en pourcentages. Les variables continues ont été comparées par un test non paramétrique et la comparaison des pourcentages par un test de chi deux. Une comparaison de Spearman a été utilisée pour la régression entre deux variables nominales. L'ensemble des tests a été réalisé avec le logiciel Statview avec un seuil de significativité fixé à 5%.

III- RÉSULTATS

1460 patients à Necker et 533 patients à Tenon ont bénéficié d'une transplantation rénale entre janvier 2004 et décembre 2012. Parmi ces 1993 cas, nous avons dénombré 127 patients ayant eu une lésion v, pour un total de 140 biopsies (117 patients ont une lésion sur 1 biopsie, 8 sur 2 biopsies, 2 sur 3 biopsies).

3-1 Lésions v non isolées.

Parmi les 140 biopsies avec lésions v, 120 sont associées à un rejet. Vingt et un pour cent correspondent à des lésions de rejets cellulaires décrites dans la classification de Banff, avec un infiltrat inflammatoire significatif (i2 ou i3) associé à une tubulite modérée à sévère (t2 ou t3) tandis que 38% étaient associées à un rejet humoral avec une glomérulite (g1, g2 ou g3) et/ou une capillarite marquée (cpt1, cpt2 ou cpt3). Trois pour cent avaient une lésion de type borderline avec un infiltrat interstitiel i≥2. Enfin, 38% des lésions v sont associées à des lésions mixtes où sont réunies des lésions humorales et cellulaires.

3-2 Lésions v isolées.

3-2-a) Caractéristiques des donneurs / receveurs

Nous avons isolé un total de 20 biopsies de greffon rénal présentant des lésions v isolées chez 19 patients (le patient 13 avec une lésion v3 sans aucune autre lésion a eu une nouvelle biopsie à un mois qui retrouvait une lésion v2 isolée). Les caractéristiques des patients, de leurs donneurs et de leurs transplantations sont décrites dans les tableaux 3 et 3bis.

Tableau 3 : Caractéristiques détaillées de la population (n=19)

Patient	*Date TR*	*Sexe*	*Age*	*Néphropathie*	*Rang de TR*	*Donneur (ECD/SCD/DV)*	*RRF*	*IF (min)*	*Protocole IS*	*v*
1	26/04/05	M	22	IgA	1	DV	N	180	S+MMF+CNI	1
2	08/11/05	F	43	PKR	1	ECD	N	1380	S+MMF+cs+CNI	1
3	25/04/06	M	60	IgA	1	DV	N	140	S+MMF+cs+CNI	1
4	20/02/08	M	60	Diabète	1	ECD (BIGR)	O	1200	S+MMF+cs+CNI	1
5	18/04/05	M	36	uro	2	ECD	O	1420	HRI	1
6	19/09/06	M	31	Alport	1	DV	N	140	S+MMF+CNI	1
7	03/10/06	M	27	SHU	1	DV	N	240	S+MMF+CNI	1
8	01/03/05	F	50	PKR	1	SCD (rein-foie)	NP	NP	S+MMF+cs+CNI	1
9	25/09/04	M	58	IgA	1	ECD	N	1740	S+MMF+cs+CNI	1
10	04/09/12	M	59	HSF	2	ECD	N	780	S+MMF+cs+CNI	1
11	13/11/06	M	61	PKR	1	SCD (rein-foie)	N	NP	S+MMF+cs+CNI	2
12	22/06/10	M	62	vasculaire	1	DV	N	180	S+MMF+cs+CNI	2
13	26/09/12	M	61	ANCA	1	DV	N	60	HRI	2
14	01/10/04	M	30	uro	2	SCD	O	NP	S+MMF+cs+CNI	3
15	16/11/06	F	50	LED	1	SCD	N	1200	S+MMF+cs+CNI	3
16	28/12/10	M	66	Diabète	1	DV	N	180	S+MMF+cs+CNI	3
17	18/05/10	F	64	PKR	2	DV	N	150	HRI	3
18	28/02/08	F	54	IgA	2	DV	N	205	S+MMF+cs+CNI	3
19	26/03/12	M	68	X	1	ECD	N	2190	S+MMF+cs+CNI	3

M : masculin ; F : féminin ; IgA : néphropathie IgA ; PK : polykystose ; Db : diabète ; uro : uropathie ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; LED : Lupus Erythémateux Disséminé ; NAS : néphroangiosclérose ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; ANCA : vascularite à ANCA ; X : néphropathie indéterminée ; TR : transplantation ; RRF : retard de reprise de fonction ; BIGR : bigreffe ; ECD : donneur à critères élargis ; SCD : donneur à critères standards, DV : donneur vivant ; NP : non précisé ; IS : immunosuppression ; S : simulect ; MMF : mycophénolate mofétil ; cs : corticostéroïdes ; CNI : inhibiteur des anticalcineurines ; v : lésions d'artérite intimale

Tableau 3bis : Caractéristiques démographiques

n=19		
DONNEURS	Donneurs vivants	9 (47%)
	Donneurs cadavériques	10 (53%)
	- *à critères élargis*	6 (32%)
	- *Standards*	4 (21%)
	Age moyen	60±15 ans
RECEVEURS	Age moyen	50±14 ans
	Sexe masculin	14 (74%)
	1ère transplantation	14 (74%)
	Haut Risque Immunologique	3 (16%)
GREFFES	Ischémie froide	23,3 ±7 ,7 h
	Retard de reprise de fonction	3 (16%)

La moyenne d'âge des patients avec lésions v isolées était de 50,4 ± 14,6 ans. Leurs néphropathies initiales étaient très variées. On note que près de la moitié des donneurs étaient des donneurs vivants (47%). Pour les greffes avec donneur cadavérique, la durée d'ischémie froide moyenne était de 23,3 ± 7,7 heures. Les donneurs étaient âgés en moyenne de 60 ± 15 ans et 32% répondaient aux critères de donneurs marginaux. Une seule greffe était une bi-greffe et 2 greffes étaient des greffes combinées foie-rein. Pour 74% des receveurs il s'agissait d'une première transplantation, pour les autres d'une deuxième transplantation. Il y a eu trois cas de reprise retardée de fonction sur les 19 patients étudiés (*Tableau 3bis*).

.3-2-b) Traitements immunosuppresseurs

Seulement trois patients présentaient un haut risque immunologique et ont reçu en traitement d'induction des anticorps polyclonaux et des immunoglobulines. Les autres patients ont eu une induction par anticorps monoclonal anti récepteur de l'IL2 (Basiliximab).

Le traitement immunosuppresseur d'entretien était la plupart du temps une trithérapie associant corticoïdes, mycophénolate mofétil et inhibiteur de la calcineurine. Trois patients avaient un traitement sans stéroïdes initialement.

3-2-c) Caractéristiques de la biopsie (tableau 4)

3-2-c1/ Délai et indication de la biopsie

Tous les cas de lésions v isolées ont été diagnostiqués au cours de la première année de transplantation. Le délai moyen entre la greffe et la biopsie retrouvant la lésion était de 120 ± 124 jours. Dans 68% des cas, il s'agissait d'une biopsie réalisée dans les trois premiers mois et pour 21% des patients cette biopsie était réalisée au cours de la première semaine.

Pour plus de 50% des patients (n=11, 58%), la lésion a été diagnostiquée sur une biopsie pour cause : pour 8 patients sur 19 (42%), il s'agissait d'une stagnation de créatinine ou d'une insuffisance rénale aiguë au cours des premières semaines post-transplantation (dont 4 lors de la première semaine - 21%). Pour 3 patients sur 19 (16%) le motif de biopsie était une insuffisance rénale aiguë sans cause évidente, à distance de la transplantation.

Enfin, pour un peu moins de la moitié des patients (42%, n=8), il s'agissait d'une biopsie systématique le plus souvent à 3 mois (n=6) ou à 1 an pour 2 d'entre eux.

De façon notable et significative, pour les receveurs de rein de donneurs vivants, la lésion était retrouvée le plus souvent sur une biopsie réalisée sur indication (insuffisance rénale aigue), tandis qu'il s'agissait plus souvent de biopsies systématiques pour les receveurs de reins cadavériques (p=0,037)

La créatinine au moment de la biopsie était en moyenne de 190 ± 153 µmol/L. De façon logique, la créatinine était significativement plus élevée dans le groupe de biopsies pour cause par rapport au groupe des biopsies systématiques: 255 ± 188 µmol/L *versus* 119 ± 41 µmol/L (p=0,02).

3-2-c2/ Description anatomopathologique

Toutes les biopsies étaient adéquates sauf une, avec en moyenne 19±1 glomérules. La biopsie inadéquate comptant 5 glomérules a été recontrôlée et était adéquate avec 27 glomérules sur la 2ème biopsie (patient 16). En moyenne un glomérule fibreux était présent par biopsie.

Parmi les 20 biopsies il y avait 10 cas de lésions v1 (50%), 4 cas de lésions v2 (20%) et 6 cas de lésions v3 (30%). *(Photographies 1, 2, 3)*

Sur le plan histologique, ces lésions étaient par définition isolées, c'est à dire sans autre lésion inflammatoire ou associées à une inflammation minime (i≤1, g≤1, cpt≤1).

En détaillant les lésions élémentaires, 5 cas sur les 20 présentaient une lésion v complètement isolée, c'est-à-dire sans aucune autre lésion élémentaire associée, même minime (cf *photographie 4*).

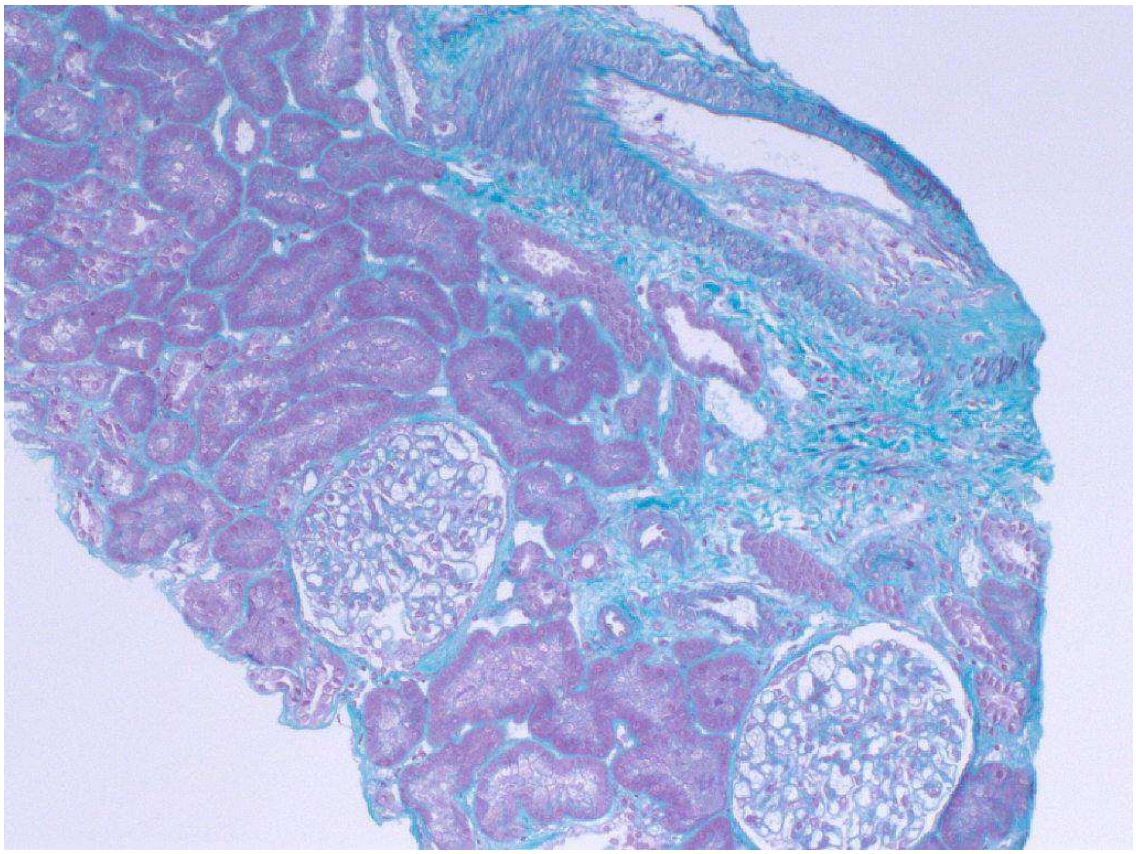


Photo 4 : lésion v2 isolée, absence de lésion associée : ni glomérulite, ni capillarite, ni tubulite, ni infiltrat inflammatoire

Six des 20 biopsies (30%) étaient associées à des lésions limites de type borderline i1, t2 ou t3. Elles n'ont pas été exclues de notre étude puisque l'inflammation du secteur interstitiel était minime. De plus dans la classification de Banff actuelle, la lésion v est un critère d'exclusion de la catégorie Borderline.

Une biopsie avait une lésion de tubulite sévère t3 isolée associée à la lésion v isolée.

Enfin 4 biopsies présentaient une glomérulite minime associée, dont une avec une capillarite minime, et 4 un infiltrat interstitiel et/ou une tubulite minimes (*Tableau 4*).

Il a également été noté la présence d'autres lésions associées non spécifiques de type suffusion hémorragique pour 4 biopsies sur 20 ou fibroœdème diffus pour 7/20 biopsies. Par ailleurs, 2 patients avaient des lésions de microangiopathie thrombotique.

Tableau 4 : description anatomopathologique des cas de lésions v isolées

Patient	*Motif de BR*	*Délai de la BR (jours)*	*Créat à la BR(µmol/L)*	*DSA à la BR*	*v*	*i*	*t*	*g*	*cpt*	*autre*	*C4d*
1	Stagnation	7	197	négatifs	1	1	3	0	0		0
2	systématique M3	90	126	négatifs	1	0	0	1	0		0
3	IRA	7	290	négatifs	1	1	3	0	0		0
4	systématique M3	90	135	négatifs	1	0	1	0	0		0
5	IRA	18	HD	POSITIFS	1	0	0	0	0		1
6	systématique A1	387	150	NP	1	1	2	1	1		NP
7	IRA	6	170	NP	1	1	3	1	1	MAT	3
8	systématique M3	127	59	NP	1	0	0	1	0		NP
9	IRA	305	137	négatifs	1	1	1	0	0		0
10	systématique M3	91	161	négatifs	1	0	0	0	0		0
11	systématique A1	357	89	POSITIFS	2	1	3	0	0		0
12	IRA	162	137	négatifs	2	0	0	1	0		0
13	stagnation	21	154	POSITIFS	2	0	0	0	0		0
14	IRA	6	HD	POSITIFS	3	1	1	1	1		0
15	systématique M3	90	70	négatifs	3	1	3	1	1	MAT	0
16	systématique M3	80	94	négatifs	3	0	0	0	0		0
16	Contrôle v3			négatifs	2	0	0	0	0		0
17	IRA	293	105	POSITIFS	3	0	0	1	0		0
18	IRA	54	160	négatifs	3	0	3	0	0		0
19	IRA	95	185	POSITIFS	3	1	0	0	1		1

HD : hémodialyse ; v : artérite intimale ; g : glomérulite ; cpt : capillarite ; i : infiltrat inflammatoire ; t : tubulite ; M3 : 3 mois ; IRA : insuffisance rénale aiguë ; MAT : microangiopathie thrombotique ; NP : non précisé.

Un seul patient avait un C4d positif de manière diffuse (C4d3), alors qu'il était initialement considéré comme négatif lors de la biopsie. Il a été découvert lors de notre étude lorsque le C4d a été refait (patient 7) et 2 patients avaient un C4d minime. Tous les autres avaient un C4d négatif (n=14).

Sur les lames d'immunohistochimie dédiées au C4d, seulement 7 lames avaient une artère présente ce qui limite notre analyse. On pouvait toutefois identifier que plus de la moitié des biopsies (4 sur les 7 biopsies analysables) avaient un marquage C4d isolé sur l'artère *(photographies 5-5bis)*

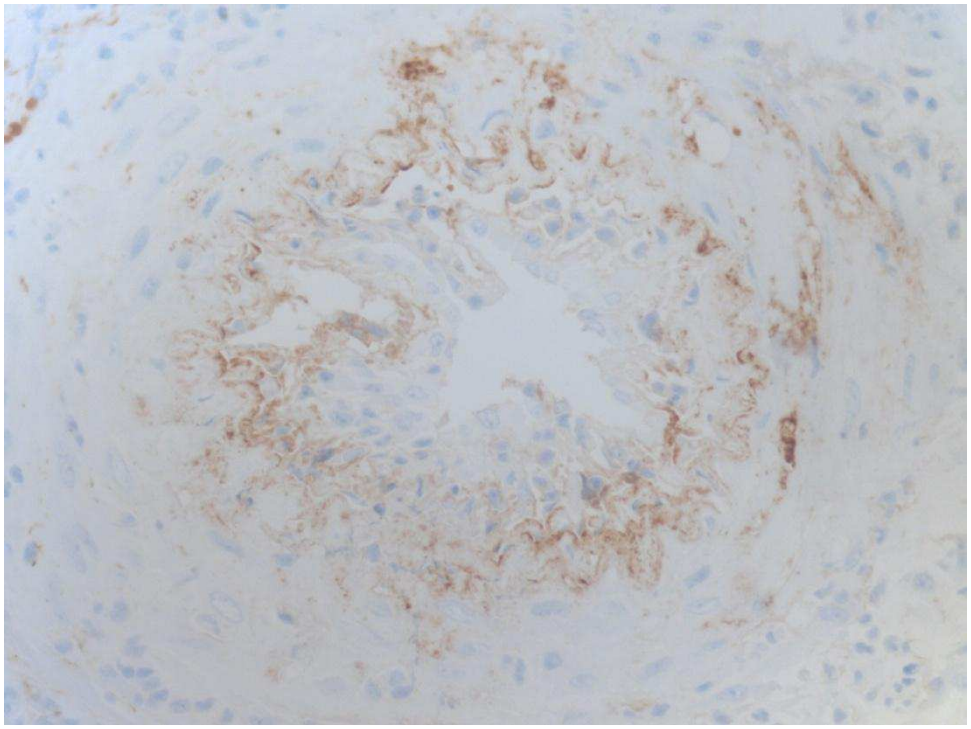


Photo 5 : positivité du C4d de l'artère

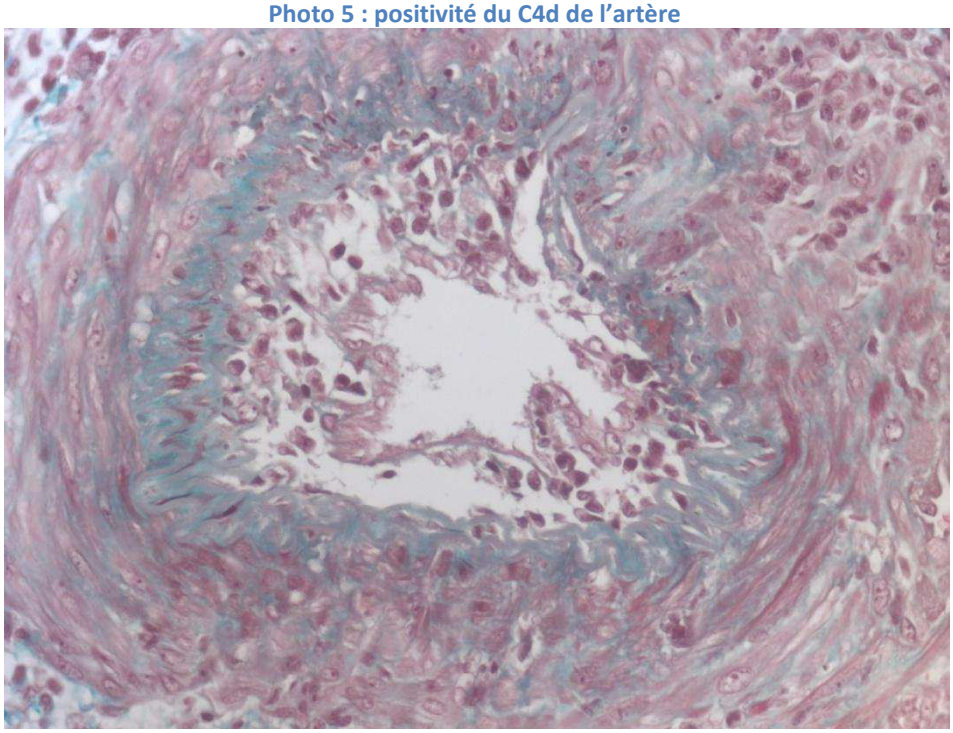


Photo 5bis : lésion v2 positive en C4d

3-2-d) Conclusion du compte rendu d'anatomopathologie et résultat de la discussion anatomo-clinique (tableau 5)

De façon intéressante, pour 50% des biopsies (n=10), la conclusion de la biopsie ne tenait pas compte de la lésion d'artérite intimale (3 lésions borderline malgré une lésion v1 pour l'une et v3 pour les 2 autres, et FI/AT ou "lésions non spécifiques" pour les autres). Parmi ces patients, 3 ont tout de même été traités : 2 ont reçu un traitement par Bolus de stéroïdes (patient 6 avec une FI/AT 2 et patient 2 avec des lésions Borderline) et 1 autre (patient 13) a eu un traitement de rejet humoral Les 7 autres n'ont pas été traités.

Pour 9 biopsies sur 20 le résultat de l'analyse de ces lésions v a conclu à un rejet cellulaire de type IIA, IIB ou III, , en accord avec la classification actuelle de Banff. Tous ces cas ont eu une décision de traitement après la réunion anatomo-clinique.

Pour une seule biopsie avec une lésion v3 la conclusion était une suspicion de rejet aigu humoral, en accord avec la classification de Banff (patient 17), mais celui-ci n'a pas reçu de traitement malgré la présence de DSA, en raison du caractère très isolé de la lésion.

3-2-e) DSA

Pour 11 patients, les résultats de DSA en technique sensible n'étaient pas disponibles et ont du être retestés par Luminex. Seuls 9 sérums étaient disponibles. Pour 2 patients, le résultat était douteux (possibles DSA DQ) et dépendait du typage DQ du receveur et du donneur.

Au total, 62.5% des patients (n=10 sur 16) n'avaient pas de DSA au moment de la biopsie.

Parmi les 6 patients avec des DSA (37,5%), 4 avaient des anticorps anti HLA de classe II et 2 des anticorps de classe I et II.

3-2-f) Prise en charge thérapeutique (tableau 5)

La prise en charge de ces 20 biopsies qui comportaient une lésion v isolée a consisté pour 40% des cas (8 biopsies sur 20) en une abstention thérapeutique avec une surveillance clinique et biologique simple, considérant que cette lésion n'avait pas de signification précise, y compris chez 2 patients avec des DSA au moment de la biopsie, dont l'un avec un flow cross match positif à J0.

Quarante-cinq pour cent (9 sur 20) des résultats anatomopathologiques ont conduit à la réalisation de bolus de corticoïdes suivis d'une décroissance progressive.

Enfin, dans 15% des cas (n=3) le traitement était celui d'un rejet humoral avec soit échanges plasmatiques, soit immunoglobulines intraveineuses (IgIV), soit, pour l'un, une prise en charge complète comme rejet humoral avec échanges plasmatiques, IgIV et Rituximab.

Parmi les patients avec DSA positifs (n=6), seuls 3 ont eu un traitement adapté de rejet humoral. Deux n'ont eu aucun traitement et le dernier un traitement de rejet aigu cellulaire.

Il n'a pas été retrouvé d'association entre la décision de réaliser un traitement anti-rejet et le type de donneur (vivant ou cadavérique) et la cause de la biopsie (systématique ou pour cause).

Par contre, dans notre cohorte, les patients avec une lésion v3 isolée étaient moins souvent traités que les autres. (1 patient traité sur 6 contre 11 sur 13 pour les lésions v1 ou v2, p=0,01)

3-2-g) Evolution (tableau 5)

3-2-g1/ Survie des patients et des greffons

La durée médiane de suivi est de 62 mois (de 4 à 99 mois).

Deux patients (Patients 5 et 14) ont gardé une insuffisance rénale pré terminale ou terminale, avec un retour en hémodialyse à un peu plus de 2 ans de la transplantation pour l'un d'entre eux et un décès avec greffon toujours fonctionnel à 5 ans pour l'autre patient. Il s'agissait des 2 seuls patients ayant une insuffisance rénale aiguë précoce nécessitant l'hémodialyse et qui ont gardé une insuffisance rénale chronique sévère. Ces 2 patients étaient transplantés pour la 2ème fois et avaient des DSA. Ils avaient été traités comme des rejets humoraux par corticoïdes et échanges plasmatiques pour l'un et IgIV pour l'autre.

Sur le plan de la fonction rénale, l'évolution était dans l'ensemble favorable avec une décroissance progressive au cours de la première année, puisque la créatinine au moment de la biopsie était en moyenne de 190 ± 153 µmol/L puis de 162,6 ± 83,8 µmol/L à 3 mois et enfin de 130 ± 39,3 µmol/L à 1 an de la biopsie. La fonction rénale n'était pas différente entre le groupe des patients traités et des patients non traités à M3 et sur la dernière créatinine. Par contre, on note une tendance à une plus mauvaise fonction rénale à 3 mois entre le groupe des patients avec et sans DSA (138, 5 µmol/L *versus* 222,2 µmol/L, p=0,08), et sur la dernière créatinine (134 ± 41 µmol/L *vs* 331 ± 385µmol/L, p=ns) mais cette différence n'est pas significative du fait du faible effectif.

3-2-g2/ Evolution histologique

- *Biopsie de contrôle*:

Tous les patients sauf 1 ont eu une biopsie de contrôle. L'une d'entre elles était inadéquate. Ces biopsies ont été réalisées en moyenne 77 jours après le diagnostic de la lésion d'artérite intimale isolée et 182 ± 196 jours après la transplantation. Après cette biopsie de contrôle, la plupart des patients ont eu une seconde biopsie, à 1 an de la transplantation à titre systématique le plus souvent ou ultérieurement.

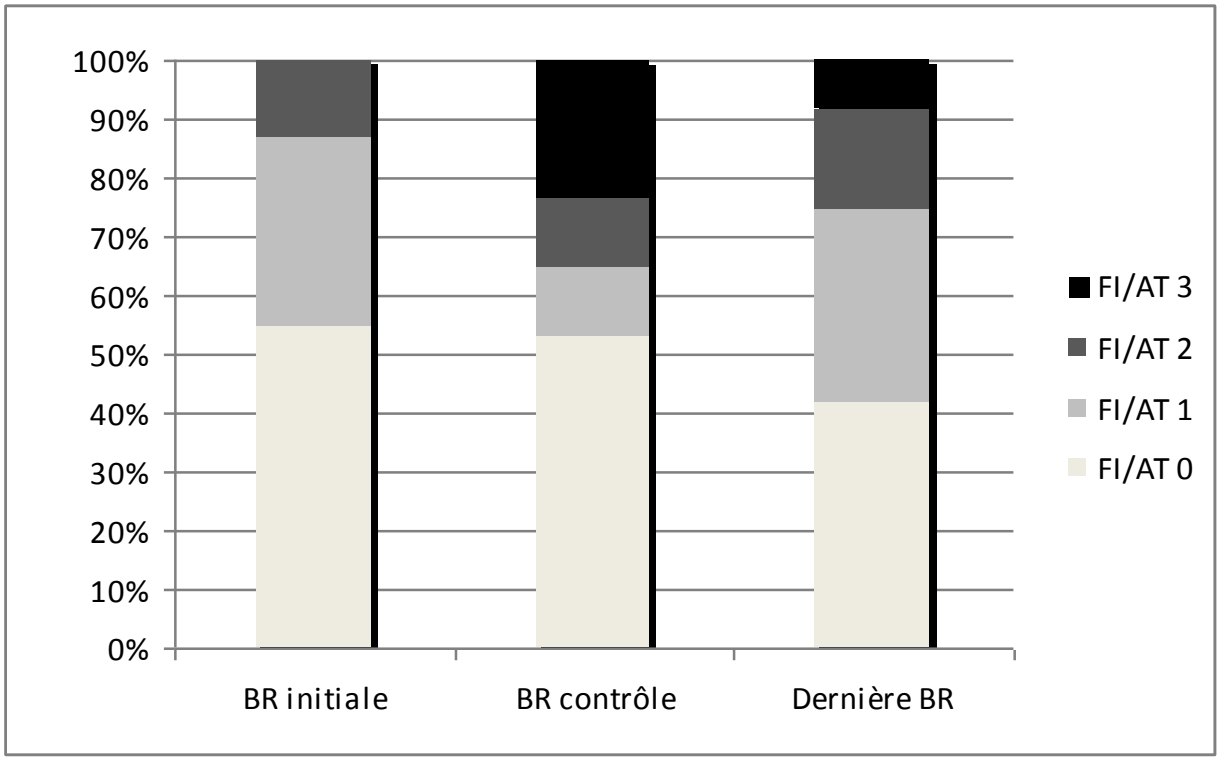
- *Lésions inflammatoires*:

Cinq des 17 biopsies retrouvaient des lésions inflammatoires : un v2 isolé, un rejet aigu cellulaire IB et 3 lésions "Borderline". Ces lésions concernaient la moitié des patients non traités (n=3) et 2 des 11 patients traités avec biopsie de contrôle, sans que la différence soit significative. Trois de ces 5 patients dont 1 qui n'avait pas été traité initialement ont reçu un traitement anti rejet.

- *Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire* :

Dans l'ensemble, l'évolution sur le plan de la FI/AT a été favorable, avec une aggravation discrète avec le temps, sans que l'on puisse attribuer cette aggravation à la lésion d'artérite intimale (figure 1)

Figure 1 : Répartition des grades de FI/AT en fonction de la biopsie (initiale, biopsie de contrôle et dernière biopsie) : un peu plus de 50% des patients avaient une biopsie initiale sans fibrose significative et 40% sur la dernière biopsie



Plus précisément, 7 patients avait une aggravation de la FI/AT entre la biopsie initiale et la biopsie ultérieure, avec une augmentation importante (de grade 0 à 2 ou 3) pour 3 patients et une augmentation plus discrète pour les 4 autres (de 0 à 1 ou de 2 à 3). Huit autres n'ont pas progressé en terme de FI/AT.

Parmi les 7 patients avec une aggravation de la FI/AT, 4 n'ont pas reçu de traitement (57%) *versus* seulement 2 sur les 8 (25%) qui n'ont pas progressé, mais la différence n'est pas significative, dans la limite de la petite taille des effectifs. De même, 2 des 3 patients avec une aggravation importante n'ont pas reçu de traitement.

Par ailleurs, parmi les 7 patients qui ont progressé, une proportion plus importante de patients avaient des DSA (3 sur les 5 avec DSA disponibles, 60%) par rapport au groupe sans progression (1 patient avec des DSA sur les 8, 12.5%), p=0.07.

Tableau 5 : prise en charge anatomo-clinique et devenir

Patient	*v*	*Créat BR*	*Conclusion initiale*	*DSA*	*traitement*	*M3*	*1 an*	*3 ans*	*FIAT BR*	*BR ultérieure*
1	1	197	RAC IIA	NEG	cs	141	127	114	0	LNS
2	1	126	FIAT2	NEG	cs	126	128	134	2	FIAT2 stable
3	1	290	RAC IIA	NEG	cs	188	146	150	0	LNS
4	1	135	RAC IIA	NEG	cs	135	116	154	1	FIAT1 stable
5	1	HD	RAC IIA	POSITIFS	cs + EP	296	343	301	Œdème	FIAT3
6	1	150	Borderline	NP	cs	123	150	177	1	LNS
7	1	170	RAC IIA	NP	cs	159	189	187	0	FIAT3 à 3 ans
8	1	59	LNS	NP	rien	59	85	67	0	FIAT1
9	1	137	RAC IIA	NEG	cs	102	105	np	1	LNS
10	1	161	FIAT2	NEG	rien	161	Av	àv	2	Borderline FIAT3 à 5 mois
11	2	89	RAC IIB	POSITIFS	cs	111	89	94	0	RAC IB
12	2	137	RAC IIB	NEG	cs	138	150	àv	0	LNS
13	2	154	FIAT1	POSITIFS	IgIV + EP + ritux	142	àv	àv	1	inadéquate
14	3	HD	RAC III	POSITIFS	cs + IgIV	np	np	HD	0	Borderline
15	3	70	Borderline	NEG	rien	70	75	93	0	FIAT2 à 3 mois
16	3	94	inadéquate	NEG	rien	92	96	118	0	v2 isolé
17	3	105	RAH?	POSITIFS	rien	112	105	àv	0	FIAT3 à 6 mois
18	3	160	Borderline	NEG	rien	123	116	123	0	Borderline
19	3	185	FIAT1	POSITIFS	rien	134	103	àv	1	àv

HD : hémodialyse ; RAC : rejet aigu cellulaire ; RAH ? : suspicion de rejet aigu humoral ; NEG : négatifs ; cs : corticostéroïdes ; IgIV : immunoglobulines intraveineuses ; EP : échanges plasmatiques ; ritux : rituximab ; LNS : lésions non spécifiques ; np : non précisé ; àv : à venir (car diagnostic récent en 2012).

IV- DISCUSSION

4-1 Définition des lésions v isolées

Nous nous sommes intéressées à la problématique des lésions d'artérite intimale "isolées" qui, à ce jour, rentrent dans le cadre soit d'un rejet aigu cellulaire, pour les lésions v1, v2 et v3, soit dans le cadre d'un rejet aigu humoral pour les lésions v3 d'après la classification de Banff, afin de savoir si elles avaient la même valeur diagnostique et pronostique que des lésions d'artérite intimale associées à de l'inflammation qu'elle soit cellulaire ou humorale.

Pour cela, nous avons choisi, à la différence du groupe de travail de la conférence de Banff, d'isoler des patients ayant des lésions v avec une inflammation cellulaire minimale ($i \leq 1$), et également une inflammation humorale minimale ($g \leq 1$ et $cpt \leq 1$). En effet, les critères de sélection du groupe de travail de la conférence de Banff ne prennent pas en compte l'inflammation humorale, ce qui inclura un grand nombre de rejets humoraux dans leur cohorte. Il a en effet récemment été montré par C Lefaucheur et A Loupy, que des lésions d'artérite v1 et v2 pouvaient s'intégrer dans d'authentiques rejets humoraux, sans inflammation cellulaire associée [13].

Par ailleurs, nous avons choisi d'inclure les biopsies ayant des lésions de tubulite sévère t3, lorsque celle-ci était associée à une inflammation interstitielle minime puisque ces lésions ne rentrent pas stricto sensu dans le cadre de rejets aigus cellulaires et que la présence d'une lésion v les exclut de la catégorie de rejet Borderline.

4-2 Découverte des lésions v isolées

Dans un peu moins de la moitié des cas de notre étude, la découverte de lésions v isolées était faite sur des biopsies systématiques. Nous avons ainsi pu objectiver un fait déjà bien établi qui est l'importance de ces biopsies systématiques dans la recherche de lésions de rejet infraclinique, même en l'absence de dégradation de la fonction rénale.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que ces lésions v isolées n'ont été vues qu'au cours de la première année de la transplantation rénale. Il s'agit même le plus souvent d'une biopsie réalisée le premier mois ou le premier trimestre post-transplantation (68%). Un quart des biopsies pour cause ont été réalisées au cours de la première semaine de transplantation.

Cette apparition précoce des lésions d'artérite intimale, de façon isolée soulève la question de l'implication des phénomènes d'ischémie reperfusion (I/R) dans la pathogénie de ces lésions.

On sait en effet que l'I/R est associée à une augmentation du risque de reprise retardée de fonction liée à des facteurs immunologiques et non immunologiques tels que l'activation des cellules endothéliales avec une augmentation de l'expression des molécules d'adhésion, une augmentation de l'adhésion des cellules inflammatoires (surtout monocytes et macrophages) à l'endothélium et l'activation de la cascade de la coagulation et du complément [19, 20]. Ces phénomènes entrainent des lésions tubulaires et vasculaires.

Cependant, dans notre étude on a noté un nombre important de donneurs vivants (47%) pour lesquels l'ischémie froide est très courte et un faible nombre de reprises retardées de fonction (15%).

4-3 Population touchée

Une caractéristique qui nous a surpris dans cette étude est la fréquence des patients ayant été transplantés avec le rein d'un donneur vivant (47%).

Un des biais qui pourrait apparaitre est le fait que l'hôpital Necker est un service pionnier dans la promotion de transplantation à partir de donneur vivant. Cependant, sur les 2 cas rapportés de l'hôpital Tenon, un des deux vient d'une greffe à partir d'un don vivant. De plus, cela a été également rapporté dans l'article de T. Shimizu[18] en 2012 qui avait isolé 27 cas de donneurs vivants parmi les 28 cas de rejet aigu vasculaire. Cette constatation clinique n'a pour le moment pas d'explication immunologique.

Par ailleurs, près de 40% (n=6) des patients avaient des DSA au moment de la biopsie, dont 3 avec des lésions v3, ce qui va dans le sens des données récentes de la littérature ayant montré que toutes les lésions d'artérite intimale, de v1 à v3 pouvaient s'intégrer dans le cadre d'un rejet aigu humoral [13] y compris des lésions vasculaires isolées [18].

4-4 Prise en charge

On a pu noter que ces lésions d'artérite intimale "isolées" sont d'interprétation et de prise en charge non consensuelle puisque cette lésion n'a pas été prise en compte dans la moitié des comptes rendus des biopsies des anatomopathologistes et n'a pas été traitée par les cliniciens dans 40% des cas, malgré parfois la présence associée de DSA.

4-5 Evolution

L’évolution apparait dans la grande majorité des cas favorable dans notre étude avec une fonction rénale stable à 3 mois et 1 an et une discrète aggravation de la fibrose. Deux patients ont gardé une dysfonction sévère de leur greffon, avec une seule perte de greffon constatée au cours du suivi de 62 mois et un décès à 5 ans avec greffon fonctionnel.

. Cette analyse ne va pas dans le sens établi par la littérature que les lésions v seraient de moins bon pronostic au cours des rejets avec une moins bonne réponse au traitement et une moins bonne survie du greffon.

On note cependant une tendance à une plus mauvaise fonction rénale et à une aggravation plus importante des lésions de FI/AT chez les patients avec DSA, notamment chez un patient avec une lésion v3 non traité et chez un autre traité comme un rejet aigu cellulaire, et une dysfonction rénale sévère chez 2 patients avec DSA. On peut donc se demander si les lésions v isolées avec DSA ne constituent pas une entité à part, avec une tendance à une plus mauvaise évolution en termes de fonction rénale et d'évolution histologique, avec d'un autre côté les lésions v isolées sans DSA, de meilleur pronostic, avec une bonne réponse au traitement par stéroïdes.

Par ailleurs, un tiers des patients (5 sur 17) présentaient des lésions inflammatoires sur la biopsie de contrôle, notamment la moitié des patients non traités (n=3), les 2 autres étant un patient avec DSA traité parstéroïdes et IgIV seuls et un patient sans DSA traité par Bolus de stéroïdes sous inhibiteur de mTOR.

Ces données suggèrent l'intérêt d'un traitement optimal des "lésions v isolées": comme un authentique rejet humoral en cas de DSA positifs ou par corticothérapie en l'absence de DSA, bien que cela reste à confirmer sur une plus large cohorte.

V- CONCLUSION

A l'heure actuelle, les lésions d'artérite intimale peuvent entrer dans le cadre du rejet cellulaire (v1 et v2) ou humoral (v3) même lorsqu'elles sont isolées, mais la classification de Banff va certainement être modifiée, intégrant les lésions v1 et v2 dans le rejet humoral et distinguant les lésions isolées. La signification des lésions d'artérite isolée reste à préciser.

Dans nos 2 cohortes de patients transplantés rénaux à Necker et Tenon entre Janvier 2004 et décembre 2012, 6,4% ont présenté des lésions d'artérite intimale. 14% d'entre eux avaient des lésions v isolées (n=20 biopsies chez 19 patients), dont 50% de lésions v1, 20% de lésions v2 et 30% de lésions v3.

Toutes ces lésions ont été diagnostiquées au cours de la première année de transplantation, le plus souvent lors des 3 premiers mois (68% des cas) et au cours de la première semaine dans 21% des cas.

Cette lésion était infra-clinique dans 42% des cas, retrouvée sur une biopsie systématique, et ce plus souvent en cas de donneur cadavérique (p=0,03) qu'en cas de donneur vivant.

De façon intéressante, une proportion importante de patient (47%) avait reçu le rein d'un donneur vivant.

Cette lésion était associée à la présence de DSA chez 6 patients sur 16 (37,5%).

Nous avons pu voir que dans la moitié des cas cette lésion n'a pas été prise en compte dans la conclusion d'anatomopathologie et n'a pas été traitée dans 40% des cas.

L'évolution apparaît dans l'ensemble favorable en termes de fonction rénale et d'évolution histologique. Cependant, il semble que l'évolution soit plus péjorative dans le sous-groupe de patients avec DSA avec 2 patients avec dysfonction rénale sévère conduisant à 1 perte de greffon à 2 ans et une aggravation plus fréquente de la FI/AT.

En présence de lésions "v" isolées, il est donc important de rechercher la présence de DSA pour proposer un traitement adapté. En l'absence de DSA, les lésions "v" isolées semblent de bon pronostic avec une bonne réponse au traitement par corticoïdes.

Nos résultats sont limités par notre petite cohorte. Il est prévu de rattacher deux autres centres français pour confirmer ces résultats.

BIBLIOGRAPHIE

1. Séminaire d'enseignement national de néphrologie : transplantation rénale. *CUEN*. décembre 2012.

2. Berthoux F. Epidemiological data of treated end stage renal failure in the European community during the year 1995 : report of the EDTA Registry and national registries. *Annual report on management of renal failure in Europe XXVIII*. 1997. Part I. Londres, 1-20.

3. Ministère de la santé et sports. Direction générale de la santé. Prise en charge de l'insuffisance rénale chronique. 14/01/2010.

4. Haute Autorité de Santé. Service des maladies chroniques et des dispositifs d'accompagnement des malades. Maladie Rénale Chronique de l'adulte. Février 2012.

5. Les états généraux du rein. *www.etatsgenerauxdurein.fr*. 2013

6. Dew MA et al. Does transplantation produce quality of life benefits? A quantitative analysis of the literature. *Transplantation*. 1997, 64:1261-1273.

7. Mourad G. Le devenir du greffon rénal. *rein-échos*. Mars-septembre 2012, 12 :18-19

8. Agence de la Biomédecine. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France.

9. Racusen LC et al. The Banff 97 working classification of renal allgraft pathology. *Kidney Int*. 1999, 55(2):713-23.

10. Matheson PJ et al, The macrophage is the predominant inflammatory cell in renal allograft intimal arteritis. *Transplantation*. 2005, 79:1658-1662.

11. Sun HJ et al, Macrophages and T Lymphocytes are the predominant cells in intimal arteritis of resected renal allografts undergoing acute rejection. *Transplant immunology*. 2011, 25:42-48.

12. Kozakowski N et al, Monocytes/macrophages in kidney allograft intimal arteritis: no association with markers of humoral rejection or with inferior outcome. *Nephrol Dial Transplant*. 2009, 24:1979-1986.

13. Lefaucheur C, Loupy A et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts : a population-based study. *The lancet*. 2013, S0140-6736(12)61265-3.

14. Nickeleit V et al. The prognostic Significance of Specific Arterial Lesions in Acute Renal Allograft Rejection. *J Am Soc Nephrol*. 1998, 9:1301-1308.

15. Shimizu T et al. Clinicopathological analysis of acute vascular rejection cases after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2010, suppl22:22-26.

16. Haas M et al. Acute renal allograft rejection with intimal arteritis: Histologic predictors of response to therapy and graft survival. *Kidney international*, 2002, 61:1516-1526.

17. Sellarés J et al. Inflammation lesions in kidney transplant biopsies: association with survival is due to the underlying diseases. *Am J Transplant*. 2011, 11:489-499.

18. Shimizu T et al. Clinicopathologic Analysis of Acute Vascular Rejection Cases After Renal Transplantation. *Transplantation proceedings.* 2012, 44:230-235.

19. Boros P, Bromberg JS. New cellular and molecular immune pathways in ischemia/reperfusion injury. *Am J Transplant.* 2006; 6: 652 et

20. Siedlecki A, Irish W, Brennan DC. Delayed graft function in the kidney transplant. Am J Transplant. 2011; 11: 2279

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Mots clés : transplantation rénale, artérite intimale isolée, prise en charge, pronostic, DSA

Introduction : Dans la classification actuelle de Banff, les lésions d'artérite intimale (lésions « v ») sont liées au diagnostic de rejet cellulaire pour les lésions v1, v2 et v3 ou à celui de rejet humoral pour certaines lésions v3. Ces lésions apparaissent dans de nombreuses études comme de mauvais pronostic. Cependant, la signification des lésions d'artérite intimale isolées, sans inflammation associée, n'est pas bien connue et pose le problème de leur prise en charge et de leur pronostic.

Patients et méthode : Il s'agit d'une étude rétrospective longitudinale réalisée dans 2 centres français incluant les patients majeurs transplantés rénaux ayant eu une biopsie de greffon entre janvier 2004 et décembre 2012, présentant une lésion « v » isolée. Les critères d'inclusion étaient une lésion v1, v2 ou v3 et l'absence d'inflammation significative (glomérulite, capillarite et infiltrat interstitiel $\leq$ 1). Toutes ces biopsies ont été relues et la recherche de C4d ainsi que le dosage des DSA ont été refaits. L'évolution en terme de fonction rénale et d'histologie a été étudiée.

Résultats : Parmi les 1993 transplantés rénaux, 140 biopsies avaient une lésion v et 20 biopsies ont été incluses devant la présence d'une lésion v isolée (14%), dont 50% de lésion v1, 20% de v2, et 30% de v3. Toutes ces lésions ont été diagnostiquées la première année et dans 68% des cas lors des 3 premiers mois et dans 21% des cas lors de la première semaine. Ces lésions étaient infra-cliniques, diagnostiquées sur une biopsie systématique dans 42% des cas. Dans 37,5% des cas on notait la présence de DSA. L'interprétation et la prise en charge de ces lésions n'apparait pas consensuelle avec 40% de patients qui n'ont pas été traités. Dans l'ensemble, l'évolution apparaît assez favorable Cependant, il existe une tendance à une évolution plus péjorative en termes de fonction rénale et de fibrose interstitielle dans le sous-groupe des patients avec DSA

Conclusion : En présence de lésions "v" isolées, il est important de rechercher la présence de DSA pour proposer un traitement adapté de rejet humoral. En l'absence de DSA, les lésions "v" isolées semblent de bon pronostic avec une bonne réponse au traitement par corticoïdes et une bonne évolution en termes de fonction rénale, de survie du greffon et d'évolution histologique.