

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2011

**MEMOIRE DE DES DE NEPHROLOGIE**

« Analyse d'une série de 276 biopsies de greffons rénaux systématiques à 1 an post transplantation à l'ITUN (Institut de Transplantation Urologie Néphrologie) du CHU de Nantes. »

Par COUV RAT-DESVERGNES grégoire

né(e) le *06 octobre 1983*

---

Présenté et soutenu publiquement lors de la « société de néphrologie de l'ouest »

19 – 21 octobre 2011

---

Directeur de mémoire : Pr GIRAL-CLASSE magali.

## Liste des abréviations :

- FI/AT : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire
- PBR : ponction-biopsie rénale
- CNI : inhibiteurs de la Calcineurine
- PRA : panel reactiv antigen
- DSA : donor specific antibodies
- LCT : lymphocytotoxicité
- HD : haute définition
- IF : ischémie froide
- CMV: cytomégalovirus
- T0 : taux résiduel
- CsA : ciclosporine A
- MPA : acide mycophénolique
- BMS : Belatacept
- ATG : thymoglobulines
- e-DFG : débit de filtration glomérulaire estimé
- IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
- ARA2 : antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2
- ABMR : antibodies mediated rejection
- GN : glomerulonephritis
- RHCA : rejet humoraux chroniques actifs
- SCR : sub-clinical rejection

Analyse d'une série de 276 biopsies de greffons rénaux systématiques à 1 an post transplantation à l'ITUN (Institut de Transplantation Urologie Néphrologie) du CHU de Nantes.

## INTRODUCTION

La littérature scientifique et médicale est riche de descriptions de co-variables cliniques associées à une dégradation du greffon (1). Ces analyses cliniques ont permis de mettre en évidence des paramètres majeurs comme par exemple, la qualité du greffon (2), la pré-immunisation du receveur (3) ou la toxicité aux Inhibiteurs des Calcineurines (4). Certains paramètres biologiques simples comme le niveau de la fonction rénale à 1 an ou la pente de dégradation de la fonction dans la première année ont aussi été associés au devenir des greffons. Plus informatif du mauvais pronostic, le degré de dégradation de la fonction d'un greffon entre 6 mois et un an a été proposé. Cependant, tous ces paramètres associés à un mauvais pronostic à long terme découlent tous de la constatation de lésions déjà présentes éventuellement non encore associées à une dégradation de la fonction du greffon ou déjà associées à une réduction néphronique.

Le terme de « Néphropathies Chroniques d'Allo-greffe » (CAN) a longtemps été utilisé pour caractériser les différentes lésions histologiques associées à une dégradation chronique de la fonction rénale et la perte des greffons rénaux (Banff 97). Ces CAN regroupaient des lésions chroniques tubulo-interstitielles parfois associées à des lésions de vasculopathie et de glomérulosclérose (5). Aujourd'hui cette entité trop généraliste a été abandonnée au profit d'une description plus élémentaire des lésions selon la classification de

Banff 09 (6). Sur les biopsies à 1 an, les lésions de Fibrose Interstitielle et d'Atrophie Tubulaire (FI/AT) sont les plus fréquentes dont la significativité envers l'évolution de la fonction rénale n'est pas clair (7).

Afin de prédire ces lésions chroniques, plusieurs travaux ont été réalisés sur l'intérêt de pratiquer une ponction-biopsie de greffon rénal précoce (1, 3, ou 6 mois) et d'étudier l'incidence des rejets infra-cliniques (8) (9), ou plus tardive (1 an) et d'étudier les lésions de FI/AT et les autres lésions de mauvais pronostic (10). Parmi ces dernières sont retenues les lésions inflammatoires au sein de la FI/AT, et les lésions de rejet infra-cliniques persistantes (11) comme étant les plus pourvoyeuses de dégradation de fonction rénale et de perte de greffon.

Nous avons fait l'hypothèse qu'un certain nombre de facteurs cliniques et/ou biologiques survenus durant la première année de greffe pouvait définir des profils de risque associés à des diagnostics anatomo-pathologiques à 1 an de greffe. Le but de notre étude était donc d'analyser à partir d'une cohorte de patients transplantés rénaux depuis 2004 et ayant bénéficié d'une ponction-biopsie de greffon à 1 an, les différents facteurs de risque associés à ces diagnostics anatomo-pathologiques définis selon la dernière classification de Banff 2009. L'objectif secondaire de notre étude était d'évaluer le retentissement de ces différents types de lésions anatomo-pathologiques diagnostiquées à un an poste greffe sur le devenir à moyen terme des greffons estimés sur la fonction rénale à 3 ans.

## PATIENTS ET METHODES

### 1- Critères d'inclusion

Nous avons étudié une série prospective de 276 patients ayant reçu une transplantation de rein ou combinée rénale et pancréatique entre 2004 et 2010 au CHU de Nantes et ayant bénéficié d'une ponction-biopsie rénale systématique à 1 an de greffe. Le but

de cette biopsie était de dépister des lésions anatomo-pathologiques infra-cliniques offrant la possibilité d'intervenir en amont de l'apparition d'un retentissement clinico-biologique en accord avec les pratiques du centre de transplantation du CHU de Nantes. Nous avons ainsi volontairement exclus les patients présentant sur cette PBR des lésions de néphropathie à BK virus dont l'infection systémique était prouvée par RT-PCR dans le sang, ces lésions n'étant pas infra-cliniques mais fortement suspectées devant les résultats biologiques montrant une réplique  $> 4$  log. Les patients dont la biopsie était non contributive (nombre de glomérules insuffisants) ont été également exclus.

## 2- Technique de réalisation et d'interprétation des PBR

Les patients bénéficiaient d'une ponction-biopsie de greffon réalisée sous échoguidage en hôpital de jour. Pour chaque patient une biopsie était fixée dans le Carnoy et une biopsie était congelée pour l'étude en immunofluorescence. A partir du fragment fixé : 7 coupes de  $3\mu\text{m}$  d'épaisseur ont été analysées selon la classification de Banff (3 HES, 1 trichrome de Masson, 2 PAS et 1 coloration argentique (coloration de Jones), (HES : Hémalum Eosine Safran, PAS : Periodic Acid Schiff). A partir du fragment congelé : 8 coupes de  $3\mu\text{m}$  d'épaisseur pour étude des dépôts d'Ig (IgM,IgG,IgA) de fibrine et de complément (C1q, C3) par technique d'immunofluorescence directe et étude des dépôts de C4d par technique d'immunofluorescence indirecte ont été réalisés. L'étude du C4d était réalisée de façon systématique. Les principaux diagnostics étaient établis selon la classification de Banff 2009 :

- Biopsie normale
- Fibrose Inflammatoire et Atrophie Tubulaire (FI/AT),
- FI/AT inflammatoire,
- borderline,

- rejet aigu cellulaire,
- rejet aigu humoral,
- rejet cellulaire chronique actif,
- rejet humoral chronique actif.

Afin de décrire dans un premier temps les différents paramètres cliniques et biologiques présentés durant la première année chez les patients de notre cohorte, nous avons arbitrairement regrouper ces diagnostics histologiques en 4 groupes principaux : 1) Biopsie Normale/ 2) FI/AT isolée/ 3) FI/AT inflammatoire/ 4) lésions de rejet aigu ou chronique, définies comme « alloimmunes ». Les lésions de toxicité des CNI, ainsi que les lésions de récurrence de la néphropathie initiale (glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA, Glomérulonéphrite extra-membraneuse ou glomérulonéphrite mébrano-proliférative) ont été assimilées comme caractéristiques diagnostiques secondaires rattachées aux 4 groupes principaux définis.

### 3- Paramètres démographiques et covariables de l'étude

Les paramètres cliniques ont été extraits de la base de données prospective DIVAT (Données Informatisée et Validées en Transplantation, [www.divat.fr](http://www.divat.fr)). Les covariables suivantes ont été étudiées : sexe et âge du receveur, pathologie initiale rénale chronique (classification EDTA et séparés en 2 classes : maladie potentiellement récidivante ou non), Pic historique d'immunisation anti HLA de classe I et II avant la transplantation (% de PRA), sexe et âge du donneur, type de greffe (rein= R, rein-pancréas= RP), durée de l'ischémie froide (= IF, en minutes), nombre d'incompatibilités HLA-A-B-DR , retard au démarrage des greffons (DGF, exprimés par le nombre de dialyses réalisées en post-transplantation), nombre d'épisodes de rejets aigus durant la première année de greffe et type histologiques des rejets aigus selon la classification de Banff 2009, survenues d' épisodes de pyélonéphrite aiguës

(PNA), de maladies à Cytomégalovirus (CMV), apparition d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur de novo (DSA), et technique utilisée (ELISA, LCT, LUMINEX, HD haute définition). Finalement nous avons aussi extrait le nadir de la créatininémie durant la première année de greffe ( $\mu\text{mol/L}$ ) ainsi que la valeur de la créatininémie, l'estimation de débit de filtration glomérulaire (e-DGF calculé selon la formule de MDRD simplifiée), le taux de protéinurie des 24 heures et le dosage sanguin des CNI (T0) à 12 mois au moment de la PBR.

#### 4- Traitements immunosuppresseurs

Tous les patients de l'étude ont reçu un traitement immunosuppresseurs d'induction par Basiliximab (Simulect<sup>R</sup>, Novartis France) ou Sérum anti-thymocytes de Lapin (ATG, Thymoglobulines<sup>R</sup>, Genzyme France) en fonction des pratiques en usage à l'ITUN : l'ATG était systématiquement utilisé lors des transplantations combinées rein-pancréas, les deuxièmes et troisièmes greffes rénales, les greffes avec une IF >36 h et/ou un taux de PRA historique anti classe I > 25%. Le traitement immunosuppresseur d'entretien comportait majoritairement un inhibiteur des Calcineurines (Tacrolimus (Prograf<sup>R</sup>, Atsellas France) ou Ciclosporine A (CsA, Néoral<sup>R</sup>, Novartis France) ou un inhibiteur de mTor (Sirolimus, Rapamune<sup>R</sup>, Wyeth France) ou Evérolimus, Certican<sup>R</sup>, Novartis France) associé à de l'acide mycophénolique (MPA, Cellcept<sup>R</sup> Roche, France ou Myfortic<sup>R</sup>, Novartis, France) en association +/- à des stéroïdes. Quelques patients (n=7) reçurent du Bélatacept (Nulojix<sup>R</sup>, BMS France) en traitement d'entretien ou de l'Azathioprine (n=2) (Imurel<sup>R</sup>, HAC pharma France). Les objectifs thérapeutiques pour les inhibiteurs de la Calcineurine (CNI) étaient pour le Tacrolimus entre 10 et 15 ng/mL durant les 3 premiers mois puis 7-12 ng/ml jusqu'à un an. Pour la CsA, les objectifs thérapeutiques étaient de 200 à 250 ng/mL jusqu'à 3 mois

puis 150 à 200 ng/mL jusqu'à 1 an. Le MPA était employé à une dose de 2g par jour pour le Cellcept et 1440 mg par jour pour le Myfortic. Le traitement par corticoïdes n'était pas systématique. Toute modification de thérapeutique durant la première année a été enregistrée à savoir remplacement des inhibiteurs de la Calcineurine, diminution ou arrêt du MMF, arrêt des corticoïdes, ajout de traitement pour le traitement d'un rejet et introduction d'inhibiteur du système rénine-angiotensine (IEC ou ARA2).

Les rejets aigus cellulaires diagnostiqués sur PBR des greffons recevaient des bolus de Méthylprednisolone (5/5/4/3/2 mg/Kg par jours pendant les 5 premiers jours suivis d'une dose de 1 mg/Kg per os avec décroissance progressive des doses tous les 5 jours.

Les patients présentant des signes de rejets aigus à médiation humorale recevaient un traitement par anti CD3 (Orthoclone OKT3), ou par ATG, associés à des séries de 5 jours d'échanges plasmatiques renouvelés 2 fois, des bolus de Méthylprednisolone, des Immunoglobulines Intraveineuses à la dose de 2 g à la fin de chaque séries d'échanges, +/- du Rituximab (Mabthéra<sup>R</sup>, Roche, France) selon un protocole précédemment établi.

#### 5- Evolution de la fonction rénale

L'évolution rénale a été évaluée à 18 mois, 24 mois et 36 mois, par l'analyse de la valeur de la créatininémie, de la protéinurie sur le recueil des urines des 24 heures et de l'e-DFG (= débit de filtration glomérulaire estimé par la formule MDRD simplifiée). Une dégradation de la fonction rénale était définie par une ascension de la créatininémie par rapport au nadir  $\geq 25\%$  confirmé au moins une fois au contrôle biologique suivant. Les modifications thérapeutiques immunosuppressives au décours de la biopsie et le T0 de CNI à 24 mois ont été étudiées de même que l'instauration des traitements par IEC ou ARA2.

#### 6- Analyse statistique

Afin de réaliser cette analyse nous avons décidé de regrouper les divers résultats histologiques en 4 classes : 1) Normale, 2) FI/AT, et 3) FI/AT inflammatoire et 4) lésions « d'alloimmunité ». Les différentes caractéristiques cliniques et biologiques présentes le jour de la transplantation et durant la première année ont été comparées en fonction du résultats de la biopsie à 1 an grâce à un test de  $\chi^2$  d'indépendance avec simulations de Monte Carlo pour l'analyse des petits échantillons ( $n \geq 30$ ). De plus en raison de l'absence de normalité de certaines distributions, les variables quantitatives ont été comparées en utilisant un test de Kruskal-Wallis pour échantillons indépendants. Une p value inférieure à 0.05 indique que le facteur de risque semble inégalement réparti entre au moins 2 groupes parmi les 4 testés.

## RESULTATS

### 1- Analyse démographique de la population

Entre octobre 2004 et août 2010, 276 patients ayant reçu une greffe rénale ou combinée rénale et pancréatique ont bénéficié d'une biopsie systématique à 1 an de leur transplantation. Parmi ces patients, 34 ont été exclus de cette étude pour biopsie non contributive, pour néphropathie à BK virus ( $n=4$ ), ou pour manque de données cliniques ( $n=1$ ). L'étude a donc porté sur 237 patients. Deux tiers des patients étaient des hommes, et la moyenne d'âge de cette cohorte était de 47,5 ans (17 – 79). Peu de patients étaient immunisés avant la greffe car seuls 27 patients avaient des PRA positifs de classe I et 14 de classe II. Les transplantations réalisées étaient principalement des premières greffes rénales isolées (74%) ou combinées rein-pancréas (23%). L'âge des donneurs était en moyenne de 47,2 ans (11 – 83) parmi lesquels 60% étaient des hommes. Les traitements immunosuppresseurs utilisés le plus fréquemment étaient le Basiliximab pour l'induction (67.5%) et le Tacrolimus (89%) et le MPA (96,2%) pour le traitement d'entretien. Les corticoïdes étaient administrés à 82,2%

des patients et arrêtés chez 75% des patients pendant la première année de greffe. Durant la première année l'incidence des rejets cellulaires et à médiation humorale aigus était respectivement de 11 (4,6%) et 5 cas (2,1%).

## 2 - Analyse descriptive des diagnostics histologiques à 1 an

Parmi les 237 patients biopsiés à 1 an, l'analyse anatomo-pathologique a permis de mettre en évidence : 37.5% de greffon histologiquement normaux (n= 89), 49% de FI/AT dont 48% de FI/AT isolée (n = 57) et 52% de FI/AT avec inflammation (n = 61), 12.6% de biopsies présentaient des lésions de Rejet aigu ou chronique actif (n = 30 patients) regroupés sous la terminologie « allo-immunité ». Le groupe « allo-immunité » était constitué de 16 rejets borderlines, 2 rejets cellulaires aigus (grade Ia et Ib), 1 rejet cellulaire chronique actif, 10 rejets humoraux chronique actifs = RHCA (suspicion et C4d- inclus) et d'1 rejet aigu mixte cellulaire et humoral (Figure 1). La présence de C4d (diffus ou focal) a été retrouvée dans 7% des biopsies selon la répartition suivante : 9/10 rejets humoraux chroniques, sur le rejet mixte cellulaire et humoral, sur 5 histologies normales et sur 1 FI/AT de grade 2. Les lésions faisant évoquer de toxicité des CNI étaient présentes sur 22 biopsies : 16 dans le groupe FI/AT, 3 dans le groupe FI/AT inflammatoire, et 3 dans le groupe normal.

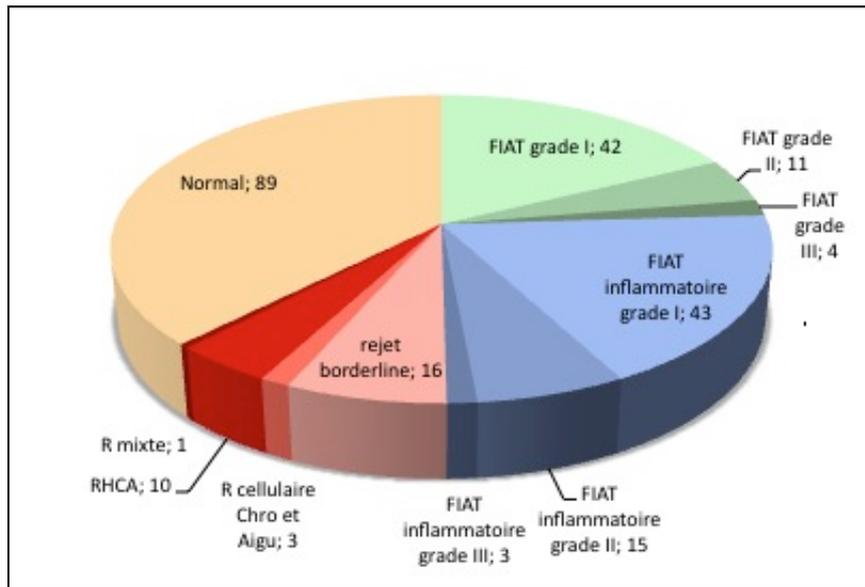


Figure 1 : répartition des différents diagnostics histologiques des 237 patients

3- Existe-t-il des facteurs de risque clinico- biologiques survenus dans la première année de greffe corrélant avec la présence de diagnostics anatomo-pathologiques sur la PBR systématique à 1 an ?

La comparaison des différents paramètres clinico-biologiques est résumée dans le tableau 1 pour les variables qualitatives et dans le tableau 2 pour les variables quantitatives. Les âges avancés des donneurs (>55 ans) et des receveurs (> 55 ans), une ischémie froide prolongée (>24h) et un retard au démarrage du greffon sont statistiquement différents entre les 4 groupes histologiques (respectivement  $p=0.0131$ ,  $p= 0.0057$ ,  $p= 0.0476$ ,  $p=0.0229$ ) avec une proportion sensiblement plus importante dans le groupe des FIAT non inflammatoires (respectivement 45,6%, 47,4%, 36,8%, 43,9%). Le nombre d'incompatibilités HLA-A-B-DR est en moyenne plus élevé dans le groupe « allo-immunité » (Moyenne 4,10) et est significativement différent entre les 4 groupes ( $p= 0.037$ ). De plus, les proportions de rejets aigus survenant durant la première année de greffe et d'infection à CMV sont les plus élevées également dans le groupe « allo-immunité » bien que la différence entre les 4 groupes

n'atteigne pas la significativité statistique ( $p= 0.09$  et  $p= 0.13$  respectivement pour les rejets aigus et les infections à CMV) probablement en rapport avec le faible échantillonnage du groupe « allo-immunité ».

Dans ce groupe, le taux d'incompatibilités HLA-A-B-DR était plus important chez les patients ayant un RHCA, et la totalité des infections à CMV était présente chez les patients ayant un rejet borderline. Les proportions des paramètres clinico-biologiques retrouvés dans le groupe des FI/AT inflammatoires sont très différentes de ceux des FIAT non inflammatoires et se rapprochent de façon intéressante des paramètres du groupe « alloimmunité ». Étonnamment, l'immunisation pré-transplantation (PRA historiques classe I et II) ainsi que l'apparition d'une immunisation de novo post greffe (présence d'anticorps anti HLA donneur spécifique, DSA) sont présents de manière similaire quel que soit le groupe diagnostic à 1 an.

Concernant les traitements utilisés en « intention de traiter » à l'induction de la transplantation, le Tacrolimus est la CNI la plus utilisée (211 patients) avec un To moyen à 1 an de 8,27 ng/mL dans le groupe « normal », 8,73 ng/mL dans le groupe FI/AT, de 7,91 ng/mL dans le groupe FIAT inflammatoire, et de 7,65 ng/mL pour le groupe « alloimmun ». La seule différence observée est l'utilisation de la CsA, plus importante dans le groupe FI/AT que dans les autres groupes. Les résultats observés concernant le traitement d'induction par Basiliximab ou l'ATG sont le reflet du taux important de greffe RP dans le groupe « normal », greffe pour laquelle l'utilisation d'ATG est systématique.

	Global (N=237)		NORM (N=89)		FIAT (N=57)		FIAT-I (N=61)		ALLO (N=30)		p-value
	NA	N	N	P	N	P	N	P	N	P	
Homme rec.	0	154	55	61.8	39	68.4	42	68.9	18	60.0	0.7036
Age rec. > 55 ans	0	72	21	23.6	27	47.4	19	31.1	5	16.7	0.0057
Maladie récidivante	0	39	15	16.9	11	19.3	8	13.1	5	16.7	0.8442
PRA classe I	0	27	12	13.5	7	12.3	6	9.8	2	6.7	0.7457
PRA classe II	0	14	4	4.5	5	8.8	3	4.9	2	6.7	0.7679
Homme don.	0	138	50	56.2	38	66.7	32	52.5	18	60.0	0.4534
Age don. > 55 ans	0	69	19	21.3	26	45.6	16	26.2	8	26.7	0.0131
Ischémie froide > 24h	0	58	15	16.9	21	36.8	16	26.2	6	20.0	0.0476
Rang greffe > 1	0	5	1	1.1	2	3.5	1	1.6	1	3.3	0.8174
Rein-Pancreas	0	56	30	33.7	6	10.5	10	16.4	10	33.3	0.0026
Incompat. HLA ABDR > 4	0	51	23	25.8	7	12.3	12	19.7	9	30.0	0.1526
Retard au démarrage	1	74	18	20.5	25	43.9	20	32.8	11	36.7	0.0229
Rejet aigu cellulaire	0	11	2	2.2	2	3.5	3	4.9	4	13.3	0.0903
Rejet aigu humoral	0	5	3	3.4	0	0.0	1	1.6	1	3.3	0.5416
Pyélonéphrite avant 1 an	0	98	35	39.3	23	40.4	26	42.6	14	46.7	0.9057
CMV avant 1 an	0	18	6	6.7	5	8.8	2	3.3	5	16.7	0.1345
DSA avant un an	0	9	5	5.6	1	1.8	1	1.6	2	6.7	0.4308
Induction Simulect	0	161	55	61.8	44	77.2	45	73.8	17	56.7	0.0890
Traitement FK	0	211	80	89.9	49	86.0	56	91.8	26	86.7	0.7522
Corticoïdes	0	195	74	83.1	47	82.5	46	75.4	28	93.3	0.2085
Créat. à 1 an > 140 $\mu$ mol/l	0	80	17	19.1	26	45.6	24	39.3	13	43.3	0.0023
MDRD à 1 an < 40 ml/min	0	51	7	7.9	21	36.8	14	23.0	9	30.0	0.0002
Prot. à 1 an > 0,5 g/24h	8	38	8	9.5	3	5.6	15	24.6	12	40.0	0.0001

**Tableau 1 - Caractéristiques cliniques et biologiques durant la première année de greffe des 237 patients répartis dans les 4 classes diagnostiques. Analyses des variables qualitatives.**

**Légendes :** NA : valeurs manquantes, P : pourcentage, rec : receveur, don : donneur, incompat : incompatibilités, Une p-value < 0,05 indique un facteur de risque inégalement réparti entre au moins 2 classes parmi les 4.

	Global (N=237)		NORM (N=89)		FIAT (N=57)		FIAT-I (N=61)		ALLO (N=30)		p-value
	NA	moy.	moy.	e.t.	moy.	e.t.	moy.	e.t.	moy.	e.t.	
Age don. (années)	0	47.15	42.60	16.03	52.39	13.21	48.77	14.68	47.43	15.93	0.0025
Ischémie froide (heures)	0	20.31	18.75	7.40	22.23	8.86	21.02	7.46	19.86	6.34	0.1316
Incompatibilités HLA ABDR	0	3.59	3.55	1.27	3.26	1.23	3.70	1.10	4.10	1.24	0.0376
Créat. à 1 an ( $\mu\text{mol/l}$ )	0	131.43	110.81	27.54	147.02	41.68	138.98	61.82	147.63	54.58	0.0000
MDRD à 1 an (ml/min)	0	55.19	63.47	16.66	46.96	13.92	54.31	20.57	48.05	14.84	0.0000
Prot. à 1 an (g/24h)	8	0.28	0.22	0.25	0.18	0.17	0.36	0.44	0.49	0.44	0.0011

Tableau 2 - Analyse des variables quantitatives des caractéristiques cliniques et biologiques des 237 patients répartis dans les 4 classes diagnostiques.

Légendes : moy : moyenne, e.t : écart-type, prot : protéinurie

Il est intéressant de noter que les modifications thérapeutiques durant la première année de greffe quelqu'en soit le motif à type de d'arrêt des CNI ou du MMF sont plus importantes dans les groupes « FIAT inflammatoires » et « allo-immunité » que pour les 2 autres groupes (respectivement 24,6% et 26,6% contre 15,8% et 13,5% pour les groupes « FIAT » et « normal » pour les CNI, et 26,2% et 30% contre 19,0% et 16,9% pour les « FIAT » et « normal »).

La fonction rénale à 1 an est significativement plus élevée dans les 3 groupes comparativement au groupe « normal » comme en atteste la créatininémie et l'e-DFG par la formule de MDRD simplifiée. Le groupe ayant la fonction rénale la plus altérée est le groupe FI/AT isolée avec 36.8% de patients ayant une valeur de MDRD <40mL/min. Cette constatation est également confirmée par le taux important de patients ayant dégradé leur fonction rénale dans ce groupe : 19 patients soit 33%. Comparativement 9% des patients ayant une biopsie histologiquement normale dont la fonction rénale est altérée à 1 an (n=8), 21% des patients dans le groupe FIAT inflammatoire (n=13) et 26% des patients dans le groupe des lésions « d'alloimmunité » (n=8). Finalement, le taux de protéinurie des 24h à 1 an de greffe est significativement plus important dans les groupes FI/AT inflammatoire et « alloimmunité ».

#### 5- Evolution des différents groupes diagnostiques par évaluation de la fonction rénale à 3 ans.

La réalisation de cette PBR n'a entraîné que de rares changements concernant la stratégie immunosuppressive : à 6 reprises dans les groupes à histologie normale et FI/AT et à 7 reprises dans le groupe FI/AT inflammatoire. Les modifications concernant les patients ayant des lésions de réactions allo-immunes a consisté en une augmentation des posologies du MPA et une reprise des corticoïdes pour 6 d'entre eux. Deux autres patients ont bénéficié

d'un traitement spécifique de rejet (1 rejet aigu cellulaire de grade 1a, et 1 rejet mixte cellulaire de grade 1b et humoral), traités respectivement par des perfusions de corticoïdes, et une association d'OKT3, plasmaphérèse et corticoïdes.

Le nombre de rejets diagnostiqués et traités survenus entre 1 an et 3 ans était au total de 9, en incluant les deux précédemment cités : 1 rejet aigu humoral à 14 mois et un rejet cellulaire Ia à 18 mois dans le groupe « alloimmunité », 1 rejet humoral chronique actif et un rejet mixte cellulaire IIa et humoral dans le groupe FI/AT inflammatoire, 1 rejet cellulaire Ib et un rejet mixte cellulaire Ib et humoral dans le groupe FI/AT isolée, et 1 rejet mixte cellulaire IIa et humoral dans le groupe normal. L'évolution de ces rejets a été l'échec de greffe au terme de notre suivi sauf pour le rejet du patient appartenant au groupe « histologie normale » à 1 an et les 2 rejets du groupe allo-immuns dont le traitement a été initié au décours de la PBR des 1 an ; il s'agissait également des seuls patients ayant une créatininémie au moment de la réalisation de la PBR < à 90  $\mu\text{mol/L}$ .

L'évolution de la fonction rénale pour les différents groupes est résumée dans le tableau 3 La créatininémie moyenne et l'e-DFG sont altérés dans les 3 groupes comparativement au groupe à histologie normale. Le nombre total de patients ayant dégradé leur fonction rénale est de 68 soit 33,3%. 52% des patients ayant eu des lésions d'alloimmunité ont dégradé leur fonction rénale contre 46,5% des patients « FI/AT inflammatoire », 38% des patients « FI/AT » isolée, et 16% des patients ayant une histologie normale. Parmi ces patients 34 ont présenté une altération s'étant manifestée ou poursuivie après la biopsie des 1 an dont la majorité avaient une FIAT inflammatoire ou de lésions « d'alloimmunité ».

	NORMAL (n=79)	FIAT (n=50)	FIAT-I (n= 52)	ALLO (n=23)	TOTAL (n=204)
Créatininémie > 140 µmol/L	10 (12,5%)	26 (51,0%)	23 (44,2%)	10 (43,5%)	69 (33,5%)*
Clairance MDRD < 40 ml/min	8 (10,1%)	26 (52,0%)	21 (40,4%)	10 (43,5%)	65 (31,8%)
Protéinurie moyenne (g/24h)	0,27 (0-1,5)	0,36 (0-4,1)	0,45 (0-2,5)	0,71 (0-2,09)	0,39 (0-4,1)
Nombre de décès	2 (2,5%)	1 (2,0%)	1 (3,8%)	0 (0%)	4 (2,0%)
Nombre de perte de greffon	0 (0%)	1 (2,0%)	3 (5,8%)	2 (8,7%)	6 (2,9%)
Nombre de patients avec dégradation FR	13 (16,4%)	19 (38,0%)	24 (46,2%)	12 (52,2%)	68 (33,3%)
Nombre de patients avec dégradation FR après PBR	8 (10,1%)	7 (14,0%)	13 (25,0%)	6 (26,1%)	34 (16,6%)

Tableau 3 – analyse de l'évolution de la fonction rénale à 3 ans.

Légendes : FR : fonction rénale, PBR : ponction-biopsie rénale.

\* : p-value = 0,0001

## DISCUSSION

Nous avons étudié une population de 237 patients ayant bénéficié d'une ponction biopsie systématique à un an de greffe. Nous avons analysé si il existait des profils de paramètres clinico-biologique significativement associé avec des diagnostics histologiques exprimés selon la classification de Banff. Nous avons montré que les covariables corrélées avec les lésions d'allo-immunité à 1 an étaient proportionnellement similaires à celles retrouvées dans les lésions de FI/AT inflammatoires. De plus les lésions de FI/AT isolée avait un profil très différent de celui des FI/AT inflammatoires, corroborant les conclusions de l'équipe de P. Halloran (7) rapprochant les FIAT inflammatoires des rejets humoraux et des

glomérulonéphrites retrouvés, sur les biopsies pour cause dans ce cas et non sur les biopsies précoces à un an comme dans notre étude.

Les lésions de FI/AT inflammatoire ne sont réellement reconnues que depuis quelques années. L'ancienne classification de Banff ne tenait pas compte des lésions inflammatoires au sein de la fibrose. Récemment des travaux rapportés par Mengel et al ont permis de mettre en évidence que la présence d'inflammation au sein de la fibrose avait un impact sur la fonction rénale (12) et qu'un score total d'inflammation au sein du parenchyme normal et de la fibrose (ti) était plus prédictif sur la survie des greffons que le paramètre i de la classification de Banff (13). Cette dénomination de FIAT inflammatoire et son impact prédictif sur la fonction rénale ont été décrits dans des études cliniques prospectives. Cosio et al, en 2005, ont réalisé une étude sur les facteurs associés à une dysfonction chronique de greffon en incluant une biopsie systématique à un an. Les 2 types histologiques les plus péjoratifs concernant la survie des greffons à 5 ans étaient les groupes « glomérulopathies du transplant » et « FI/AT avec inflammation » (10). Park et al. mettent en évidence, sur une cohorte de 151 patients biopsiés à 1 an, une diminution de la survie et de la fonction rénale résiduelle à 4 ans des greffons présentant une fibrose associée à des lésions inflammatoires interstitielles, par rapport aux groupes ayant une fibrose interstitielle isolée ou histologie normale (14). Le travail mené par Sellares et al. a montré l'impact péjoratif sur la survie des greffons de la présence d'inflammation quelque soit le diagnostic (ABMR, GN, IF/AT) comparés à ces mêmes lésions sans inflammation (7). Ces différentes données sur l'impact de la FI/AT inflammatoire ont été confirmées au cours de la DEKAF study (11) (15).

Notre étude se veut orientée vers la constitution d'un outil pratique pour les médecins. De plus notre sélection de patients n'a pas été randomisée et se rapproche plus de la réelle activité de services hospitaliers au contraire des autres études réalisées sur des populations

randomisées et dont les principaux buts étaient la compréhension des mécanismes physiopathologiques des lésions inflammatoires ou des réactions alloimmunes infra clinique. Nous avons pu donc isoler un certain nombre de facteurs associés à chaque profil histologique : 1) un donneur âgé, un receveur âgé, une ischémie froide prolongée et un retard au démarrage des greffons pour la FIAT isolée et, 2) Une incidence plus élevée de rejets cellulaires durant la première année, un nombre élevé d'incompatibilités HLA-A-B-DR, et d'épisodes de maladie à CMV, étaient proportionnellement plus présents dans le groupe des patients présentant des diagnostics « d'alloimmunité » sur la PBR à 1 an. Le clinicien peut alors être alerté sur les patients à risque d'avoir une classe histologique péjorative à un an, et ainsi adopter une prise en charge plus rapprochée de ces patients.

Les lésions de FI/AT isolée apparaissent dans notre cohorte comme étant associée à une dégradation de la fonction rénale au même titre que les FI/AT inflammatoires ou les lésions d'alloimmunisation. Pour autant la dégradation de la fonction rénale de ces patients se produit lors de la première année de transplantation. Ces résultats s'accordent bien avec les données publiées sur les lésions tubulo-interstitielles qui apparaissent majoritairement entre 3 et 6 mois post-greffe (16) (17) (18) (19). Néanmoins l'impact de la FI/AT sur la survie et la fonction rénale à moyen terme est controversée selon les études (20) (21). Nous considérons donc que cette classe FI/AT est certes associée à la survenue d'altération de fonction rénale mais est moins péjorative car peu de patients ne se dégradent après 1 an de greffe contrairement aux FI/AT inflammatoires et aux lésions d'allo-immunités. La différence de créatininémie et de e-DFG entre nos différentes populations ne s'observe pas dans notre étude car notre recul de 3 ans est probablement insuffisant.

Nous avons décidé de regrouper dans le groupe des lésions secondaires aux réactions « d'alloimmunité » des entités différentes tant sur le plan diagnostique que sur les mécanismes physiopathologiques engendrant ces lésions. Nous avons réalisé ce regroupement dans le but de définir une classe à haut risque de dégradation car toutes ces entités lésionnelles sont reconnues pour être associées à une aggravation de la fonction rénale et à une perte accrue de greffon. Dans l'étude d'une large cohorte les RHCA sont une des étiologies principales de néphropathies chroniques du transplant en cause dans les pertes de greffon (22). Les lésions observées au cours RHCA concernent essentiellement les glomérules et la micro-vascularisation capillaire. Certains travaux constatent une prédominance de cette atteinte microvasculaire inflammatoire au sein des biopsies de greffon rénaux présentant une dégradation chronique de fonction rénale et suggèrent que ces lésions peuvent être considérées comme des RHCA et que ce diagnostic serait sous-estimé (23). Les lésions de rejets cellulaires et les lésions borderlines, regroupées dans la littérature sous le terme de rejets infra-cliniques (SCR) sont également associées à une dysfonction rénale à moyen terme, ainsi qu'à l'apparition de lésions fibreuses tubulo-interstitielles (19) (17), même si la majorité des études s'intéressant à ce sujet sont réalisées à partir de biopsies protocolaires précoces (1 mois, 3 mois, 6 mois) .

L'impact des différentes thérapeutiques sur l'apparition des lésions de fibrose ou inflammatoires est aujourd'hui bien établi. La Ciclosporine a été décrite comme le traitement le plus influent sur le développement de néphropathie chronique d'allogreffe comparativement au Sirolimus (24). Une autre étude a comparé l'impact du MPA versus Azathioprine, chez des patients greffés et traités par de la CsA et des corticoïdes, et retrouvait également un taux moindre de néphropathie chronique du transplant avec le MPA (25). Ces résultats apportaient des arguments pour l'instauration préférentielle d'une bithérapie

Tacrolimus - MPA en première intention. Par la suite, une des explications physiopathologiques de l'apparition de la FI/AT étant la toxicité des CNI, l'utilisation des inhibiteurs des mTOR comparés au Tacrolimus semblait avoir un intérêt, mais les études prospectives comparatives sont divergentes (26) (27). Notre travail est une étude observationnelle et n'a pas été réalisée en « intention de traiter », si bien que nos constatations sur les thérapeutiques utilisées ne peuvent être interprétées comme des relations de cause à effet. Néanmoins elles concordent avec les données de la littérature à savoir : 1) la présence de lésions de toxicité des CNI plus importante dans le groupe FI/AT isolée, 2) un nombre d'arrêt du Tacrolimus et du MPA, dans la première année, plus important dans les groupes FI/AT inflammatoire et lésions d'alloimmunité, cette association de traitement étant reconnue comme la plus efficace pour prévenir l'apparition des lésions de SCR (8) (28) et 3) l'absence de démarche thérapeutique clairement établie aux vues des résultats histologiques à 1 an, étant donné l'absence de résultats convaincants publiés à ce sujet.

L'analyse histologique est primordiale afin de prédire l'évolution ultérieure des transplantations. Pour autant elle paraît insuffisante car certains patients ayant un diagnostic histologique dit « normal » ou de FI/AT isolée se dégradent après la réalisation de la PBR et à moyen terme. Ceci peut venir du fait que nos experts anatomopathologistes se basent sur la classification de Banff pour établir ces diagnostics, classification ayant été conçue initialement pour définir les entités de rejets aigus et autres diagnostics mis en évidence sur des PBR réalisées devant une dégradation de la fonction rénale et non sur des PBR systématiques. Ainsi cette classification ne prend pas en compte l'inflammation au sein de la fibrose qui est maintenant un paramètre reconnu comme étant prédictif du devenir des greffons. Ceci est un argument pour adapter l'interprétation des diverses lésions élémentaires observées sur les histologies des biopsies protocolaires. Ainsi certaines équipes commencent

à proposer de nouveaux clusters histologiques. A ces nouveaux clusters pourraient également être ajoutés certains paramètres reconnus comme étant associés à une moins bonne évolution comme les DSA (29) ou le C4d. Sis et al. ont réalisé un clustering sur 234 biopsies réalisées devant une dégradation de la fonction rénale, et ont identifiés 3 groupes : les lésions micro-vasculaires (regroupant les items g, ptc, cg, mm, v de Banff, le C4d et les DSA) reflétant une infiltration vasculaire glomérulaire, les lésions tubulo-interstitielles (t et i), et la FI/AT (ci, ct, cv, ah, ptcml) (30). Ces classes s'associent avec une évolution différente et permettent d'avancer des hypothèses physiopathologiques (lésions micro-vasculaires en rapport avec une réaction via les DSA et apparentées à des RHCA). La DEKAF study réalisait également un autre clustering sur les critères de Banff en ajoutant l'inflammation au sein de la fibrose (iatr) et la tubulite au sein de l'atrophie tubulaire (tatr), sur des biopsies pour cause. Certains clusters étaient également associés à un pronostic plus défavorable (ceux avec de l'inflammation (i et t), ceux avec les paramètres iatr et tatr) (15).

Les limites de notre étude sont le faible nombre de deuxième et troisième greffe rénale, le faible nombre de patients immunisés et la large proportion de patient ayant reçu une greffe combinée rénale et pancréatique dont les paramètres démographiques sont de fait différents de ceux des greffes de reins isolés. L'histologie à J0 de la transplantation n'était pas systématiquement réalisée et nous n'avons pu la prendre en compte dans nos paramètres, ce qui implique un biais dans notre analyse et notamment dans l'interprétation des résultats concernant le groupe FI/AT. Notre analyse s'arrête à 36 mois ce qui constitue un suivi à moyen terme, qui explique probablement la différence d'évolution de la fonction rénale et la survie des greffons avec les autres études dont le suivi est de 5 ans voire 10 ans.

## CONCLUSION

Ainsi cette étude préliminaire nous a permis de montrer que les FI/AT inflammatoire avaient un profil de facteurs de risque et une évolution à moyen terme plus proche des lésions dites « alloimmunes » que des lésions de FIAT isolée. Devant la limitation imposée par le diagnostic histologique de la classification de Banff et ce malgré sa grande utilité en pratique de routine, nos perspectives sont d'essayer de définir des profils de risque de patients sur un clustering histologiques des lésions élémentaires observées sur la biopsie à un an et si possible de proposer un score utile pour le clinicien dans sa pratique de routine.

## REFERENCES

1. Suthanthiran M, Strom TB. Renal transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1994 Aug. 11;331(6):365–376.
2. Perico N, Cattaneo D, Sayegh MH, Remuzzi G. Delayed graft function in kidney transplantation. *Lancet.* 2004 Oct.;364(9447):1814–1827.
3. Süsal C, Opelz G. Good kidney transplant outcome in recipients with presensitization against HLA class II but not HLA class I. *Hum. Immunol.* 2004 Aug.;65(8):810–816.
4. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Allen RDM, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2003 Dec. 11;349(24):2326–2333.
5. Seron D. Protocol biopsies as predictors of chronic allograft nephropathy. *Transplant. Proc.* 2003 Sep.;35(6):2131–2132.
6. Sis B, Mengel M, Haas M, Colvin RB, Halloran PF, Racusen LC, et al. Banff '09 meeting report: antibody mediated graft deterioration and implementation of Banff working groups. In: *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2010. p. 464–471.
7. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Sis B, Hidalgo LG, Matas AJ, et al. Inflammation lesions in kidney transplant biopsies: association with survival is due to the underlying diseases. *Am. J. Transplant.* 2011 Mar.;11(3):489–499.

8. Moreso F, Ibernón M, Gomà M, Carrera M, Fulladosa X, Hueso M, et al. Subclinical rejection associated with chronic allograft nephropathy in protocol biopsies as a risk factor for late graft loss. *Am. J. Transplant.* 2006 Apr.;6(4):747–752.
9. Shishido S, Asanuma H, Nakai H, Mori Y, Satoh H, Kamimaki I, et al. The impact of repeated subclinical acute rejection on the progression of chronic allograft nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003 Apr.;14(4):1046–1052.
10. Cosio FG, Grande JP, Wadei H, Larson TS, Griffin MD, Stegall MD. Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies. *Am. J. Transplant.* 2005 Oct.;5(10):2464–2472.
11. Gourishankar S, Leduc R, Connett J, Cecka JM, Cosio F, Fieberg A, et al. Pathological and clinical characterization of the “troubled transplant”: data from the DeKAF study. *Am. J. Transplant.* 2010 Feb.;10(2):324–330.
12. Mengel M, Gwinner W, Schwarz A, Bajeski R, Franz I, Bröcker V, et al. Infiltrates in protocol biopsies from renal allografts. *Am. J. Transplant.* 2007 Feb.;7(2):356–365.
13. Mengel M, Reeve J, Bunnag S, Einecke G, Jhangri GS, Sis B, et al. Scoring total inflammation is superior to the current Banff inflammation score in predicting outcome and the degree of molecular disturbance in renal allografts. *Am. J. Transplant.* 2009 Aug.;9(8):1859–1867.
14. Park WD, Griffin MD, Cornell LD, Cosio FG, Stegall MD. Fibrosis with inflammation at one year predicts transplant functional decline. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010 Nov.;21(11):1987–1997.
15. Matas AJ, Leduc R, Rush D, Cecka JM, Connett J, Fieberg A, et al. Histopathologic clusters differentiate subgroups within the nonspecific diagnoses of CAN or CR: preliminary data from the DeKAF study. *Am. J. Transplant.* 2010 Feb.;10(2):315–323.
16. Nankivell BJ, Fenton-Lee CA, Kuypers DR, Cheung E, Allen RD, O'Connell PJ, et al. Effect of histological damage on long-term kidney transplant outcome. *Transplantation.* 2001 Feb. 27;71(4):515–523.
17. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL-S, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RDM. Delta analysis of posttransplantation tubulointerstitial damage. *Transplantation.* 2004 Aug. 15;78(3):434–441.
18. Servais A, Meas-Yedid V, Noël LH, Martinez F, Panterne C, Kreis H, et al. Interstitial fibrosis evolution on early sequential screening renal allograft biopsies using quantitative image analysis. *Am. J. Transplant.* 2011 Jul.;11(7):1456–1463.
19. Heilman RL, Devarapalli Y, Chakkera HA, Mekeel KL, Moss AA, Mulligan DC, et al. Impact of subclinical inflammation on the development of interstitial fibrosis and tubular atrophy in kidney transplant recipients. *Am. J. Transplant.* 2010 Mar.;10(3):563–570.
20. Seron D, Moreso F. Protocol biopsies in renal transplantation: prognostic value of structural monitoring. *Kidney Int.* 2007 Sep.;72(6):690–697.

21. Seron D. Interstitial fibrosis and tubular atrophy in renal allograft protocol biopsies as a surrogate of graft survival. *Transplant. Proc.* 2009 Mar.;41(2):769–770.
22. El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am. J. Transplant.* 2009 Mar.;9(3):527–535.
23. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am. J. Transplant.* 2009 Nov.;9(11):2520–2531.
24. Flechner SM, Kurian SM, Solez K, Cook DJ, Burke JT, Rollin H, et al. De novo kidney transplantation without use of calcineurin inhibitors preserves renal structure and function at two years. *Am. J. Transplant.* 2004 Nov.;4(11):1776–1785.
25. Merville P, Bergé F, Deminière C, Morel D, Chong G, Durand D, et al. Lower incidence of chronic allograft nephropathy at 1 year post-transplantation in patients treated with mycophenolate mofetil. *Am. J. Transplant.* 2004 Nov.;4(11):1769–1775.
26. Larson TS, Dean PG, Stegall MD, Griffin MD, Textor SC, Schwab TR, et al. Complete avoidance of calcineurin inhibitors in renal transplantation: a randomized trial comparing sirolimus and tacrolimus. *Am. J. Transplant.* 2006 Mar.;6(3):514–522.
27. Lebranchu Y, Thierry A, Thervet E, Buchler M, Etienne I, Westeel PF, et al. Efficacy and safety of early cyclosporine conversion to sirolimus with continued MMF-four-year results of the Postconcept study. *Am. J. Transplant.* 2011 Aug.;11(8):1665–1675.
28. de Fijter JW. Rejection and function and chronic allograft dysfunction. *Kidney Int. Suppl.* 2010 Dec.;(119):S38–41.
29. Mao Q, Terasaki PI, Cai J, Briley K, Catrou P, Haisch C, et al. Extremely high association between appearance of HLA antibodies and failure of kidney grafts in a five-year longitudinal study. *Am. J. Transplant.* 2007 Apr.;7(4):864–871.
30. Sis B, Einecke G, Chang J, Hidalgo LG, Mengel M, Kaplan B, et al. Cluster analysis of lesions in nonselected kidney transplant biopsies: microcirculation changes, tubulointerstitial inflammation and scarring. *Am. J. Transplant.* 2010 Feb.;10(2):421–430.

## RESUME

Le terme de « Néphropathies Chroniques d'Allo-greffe » (CAN) a longtemps été utilisé pour caractériser les différentes lésions histologiques associées à une dégradation chronique de la fonction rénale et la perte des greffons rénaux. Aujourd'hui cette entité trop généraliste a été abandonnée au profit d'une description plus élémentaire des lésions (Banff 09). Les lésions inflammatoires au sein de la FI/AT, et les lésions de rejet infra-cliniques persistantes paraissent être les plus pourvoyeuses de dégradation de fonction rénale et de perte de greffon. Le but de notre étude était d'analyser à partir d'une cohorte de patients transplantés rénaux, ayant bénéficié d'une ponction-biopsie de greffon à 1 an, les différents facteurs de risque associés à ces diagnostics anatomo-pathologiques et d'évaluer le retentissement de ces différents diagnostics sur la fonction rénale à 3 ans.

Nous avons étudié une série prospective de 276 patients ayant reçu une transplantation de rein ou combinée rénale et pancréatique. Nous avons arbitrairement regrouper les diagnostics histologiques en 4 groupes principaux : 1) Biopsie Normale/ 2) FI/AT isolée/ 3) FI/AT inflammatoire/ 4) lésions de rejet aigu ou chronique, définies comme « alloimmunes ». Les paramètres cliniques ont été extraits de la base de données prospective DIVAT et l'évolution rénale a été évaluée à 18 mois, 24 mois et 36 mois.

Les âges avancés des donneurs (>55 ans) et des receveurs (> 55 ans), une ischémie froide prolongée (>24h) et un retard au démarrage du greffon sont statiquement différents entre les 4 groupes histologiques (respectivement  $p=0.0131$ ,  $p= 0.0057$ ,  $p= 0.0476$ ,  $p=0.0229$ ) avec une proportion sensiblement plus importante dans le groupe des FIAT non inflammatoires. Le nombre d'incompatibilités HLA-A-B-DR est en moyenne plus élevé dans le groupe « allo-immunité » et est significativement différent entre les 4 groupes ( $p= 0.037$ ). De plus, les proportions de rejets aigus survenant durant la première année de greffe et d'infection à CMV sont les plus élevées également dans le groupe « allo-immunité ». La créatininémie moyenne et l'e-DFG sont altérés dans les 3 groupes comparativement au groupe à histologie normale. Le nombre total de patients ayant dégradé leur fonction rénale est de 68 soit 33,3%. 52% des patients ayant eu des lésions d'alloimmunité ont dégradé leur fonction rénale contre 46,5% des patients « FI/AT inflammatoire », 38% des patients « FI/AT » isolée, et 16% des patients ayant une histologie normale.

Nous avons montré que les covariables corrélées avec les lésions d'allo-immunité à 1 an étaient proportionnellement similaires à celles retrouvées dans les lésions de FI/AT inflammatoires. Nous avons pu donc isoler un certain nombre de facteurs associés à chaque profil histologique. Les FI/AT inflammatoire avaient un profil de facteurs de risque et une évolution à moyen terme plus proche des lésions dites « alloimmunes » que des lésions de FIAT isolée. L'analyse histologique est primordiale afin de prédire l'évolution ultérieure des transplantations, pour autant elle paraît insuffisante. Nos perspectives sont d'essayer de définir des profils de risque de patients sur un clustering histologiques des lésions élémentaires observées sur la biopsie à un an et si possible de proposer un score utile pour le clinicien dans sa pratique de routine.