

Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N° 3191

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le **22 octobre 2020**

Par Etienne Cogné

Né(e) le **5 juillet 1989** à Poitiers

**Rejet Borderline infraclinique , quelle prise en charge et quel impact
sur le devenir des patients transplantés rénaux ?**

Thèse dirigée par Madame le Professeur Fatouma TOURE et M. le Dr. Jean-Philippe
REROLLE

Examineurs :

Mme. le Pr Marie-Odile JAUBERTEAU

Mme Le Pr. Fatouma TOURE

M. le Dr Jean-Philippe REROLLE

M. le Pr Antoine THIERRY

M. le Pr Jean-Claude Aldigier



Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le **22 octobre 2020**

Par Etienne Cogné

Né(e) le **5 juillet 1989** à Poitiers

Rejet Borderline infraclinique, quelle prise en charge et quel impact sur le devenir des patients transplantés rénaux ?

Thèse dirigée par Madame le Professeur Fatouma TOURE et M. le Dr. Jean-Philippe REROLLE

Examineurs :

Mme. le Pr Marie-Odile JAUBERTEAU

Mme Le Pr. Fatouma TOURE

M. le Dr Jean-Philippe REROLLE

M. le Pr Antoine THIERRY

M. le Pr Jean-Claude Aldigier



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 7 septembre 2020

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE

OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE
MOREAU Stéphane	EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
LIA Anne-Sophie	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
RIZZO David	HEMATOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
WOILLARD Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES ASSOCIES A MI-TEMPS

SALLE Laurence	ENDOCRINOLOGIE (du 01-09-2020 au 31-08-2021)
-----------------------	---

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)
---------------------------	---

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 01-09-2019 au 31-08-2022)
LAUCHET Nadège	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 01-09-2018 au 31-12-2020)
SEVE Léa	(du 01-09-2020 au 31-08-2023)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01-09-2017 au 31-08-2021
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2018 au 31.08.2020
BESSEDE Jean-Pierre	du 01-09-2018 au 31-08-2020

BUCHON Daniel	du 01-09-2019 au 31-08-2021
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2020
MOREAU Jean-Jacques	du 01-09-2019 au 31-08-2021
TREVES Richard	du 01-09-2020 au 31-08-2021
TUBIANA-MATHIEU Nicole	du 01-09-2018 au 31-08-2021
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2019 au 31.08.2022
VIROT Patrice	du 01.09.2018 au 31.08.2021

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 12 juin 2020

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GUYOT Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
SANSON Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE

BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CHASSANG-BRUZEAU Anne-Hélène	RADIOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
EL OUAFI Zhour	NEPHROLOGIE
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GHANEM Khaled	ORL
GILBERT Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
GUTTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HANGARD Pauline	PEDIATRIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE

MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE
SURGE Jules	NEUROLOGIE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

Néant

Dédicace (à supprimer si non utilisé)

Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver
Pierre Dac

Remerciements

A ma directrice de thèse et chef de service, Madame le Professeur Fatouma TOURE,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail, pour votre accompagnement, vos encouragements et votre patience.

A Monsieur le Docteur Jean-Philippe REROLLE,

Merci de m'avoir confié ce travail et merci pour tout ce que tu m'as appris en pratique clinique.

A Monsieur le Professeur Jean-Claude ALDIGIER,

Merci pour ta constante gentillesse et tes encouragements.

A Madame le Professeur Marie-Odile JAUBERTEAU,

Merci pour votre encadrement à l'occasion de mon stage en Immunologie et de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Antoine Thierry,

Merci de me faire l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail.

A l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale du service de néphrologie du CHU de Limoges,

Merci pour votre accompagnement tout au long de mon internat.

A mon père,

Merci pour ton aide à la rédaction et mise en forme de cette thèse.

A Caroline,

Merci pour ton soutien inébranlable au quotidien. Les derniers mois ont été difficiles et j'espère que l'avenir sera meilleur.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

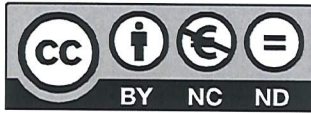


Table des matières

Introduction	19
I. La transplantation rénale	19
I.1.1. Maladie rénale chronique, épidémiologie et enjeux.....	19
I.1.2. Bénéfices de la transplantation rénale.....	20
I.2. Rationnel du traitement immunosuppresseur en transplantation	22
I.2.1. La réponse humorale contre le greffon	22
I.2.2. Les outils de l'immunosuppression	22
I.2.2.1. Les outils spécifiques de l'immunosuppression	23
I.2.2.1.1. Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires.....	23
I.2.2.1.2. Les antagonistes des récepteurs à l'I-2	23
I.2.2.1.3. Les glucocorticoïdes	23
I.2.2.1.4. Les inhibiteurs de la calcineurine (CNI).....	24
I.2.2.1.5. Le mycophénolate mofétil et l'acide mycophénolique	24
I.2.2.1.6. Les inhibiteurs de mTOR (<i>mammalian Target Of Rapamycin</i>) : sirolimus et éverolimus	25
I.3. Le rejet.....	25
I.3.1. Classification de Banff	25
I.3.2. Rejet cellulaire	27
I.3.3. Rejet humoral.....	27
I.3.4. Rejet borderline.....	27
I.4. Objectifs.....	28
II. Matériel et méthode	29
II.1. Population étudiée.....	29
II.2. Données recueillies	29
II.3. Analyse statistique.....	29
III. Résultats	30
III.1. Sélection de la population	30
III.2. Caractéristiques de la population	31
III.3. Caractéristiques de la population selon l'attitude thérapeutique	33
III.4. Évolution de la fonction rénale	38
III.5. Complications immunologiques.....	43
III.6. Complications du traitement	44
IV. Discussion	47
IV.1. Constat global	47
IV.2. Caractéristiques de la population.....	47
IV.2.1. Choix de l'attitude thérapeutique	48
IV.2.2. Évolution de la fonction rénale	48
IV.3. Limitations	49
Conclusion	50
Références bibliographiques.....	50
Serment d'Hippocrate	54

Table des illustrations

Figure 1 : Évolution de la mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire en fonction de la fonction rénale.....	19
Figure 2 : Espérance de vie par classe d'âge chez les patients de sexe masculin en fonction des modalités de suppléance de l'IRCT.....	20
Figure 3 Diagramme de flux de la population étudiée.....	30
Figure 4 : Répartition de l'attitude thérapeutique selon le score i	35
Figure 5 : Répartition de l'attitude thérapeutique selon le score t.....	36
Figure 6 : Répartition de l'attitude thérapeutique selon les scores de fibrose.....	36
Figure 7 : Évolution de l'attitude thérapeutique dans le temps	37
Figure 8 : Évolution de la sévérité des scores histologiques dans le temps	37
Figure 9 : Évolution de la fonction rénale en fonction du traitement	38
Figure 10 : Évolution de la fonction rénale en fonction de la sévérité du score de Banff.....	39
Figure 11: Évolution de la fonction rénale en fonction du traitement au sein des patients présentant un score i égale à 1	40
Figure 12 Évolution de la fonction rénale en fonction du traitement au sein des patients présentant une tubulite isolée	41
Figure 13: Évolution de la fonction rénale au sein du groupe des patients non traités.....	42
Figure 14: Courbe de survie sans hospitalisation en fonction de la prise en charge thérapeutique.	44
Figure 15 : Courbe de survie sans infection sévère en fonction de la prise en charge thérapeutique.	45

Table des tableaux

Tableau 1: Fréquence des causes d'insuffisance rénale terminale (IRCT) chez les patients incidents en France	19
Tableau 2 : Items du score de Banff 2017	26
Tableau 3 : Classification de Banff 2017.....	26
Tableau 4: Néphropathie initiale	31
Tableau 5: Caractéristiques de la population étudiée Les variables sont exprimées en nombre (pourcentage) ou moyenne $\pm$ déviation standard.	32
Tableau 6 Comparaison des caractéristiques des patients en fonction du traitement entrepris	34
Tableau 7 : Tableau récapitulatif des patients ayant présenté un DSA de novo (MM HLA mismatch HLA ; Ac anti-HLA immunisation anti-HLA précédant la transplantation ; ATG anti-thymoglobulines, CNI anticalcineurine).....	43
Tableau 8 : Tableau récapitulatif des patients ayant présenté un rejet cellulaire (MM HLA mismatch HLA ; Ac anti-HLA immunisation anti-HLA précédant la transplantation ; ATG anti-thymoglobulines, CNI anticalcineurine).....	43

Introduction

. La transplantation rénale

I.1.1. Maladie rénale chronique, épidémiologie et enjeux

La maladie rénale chronique (MRC) est définie comme une diminution du débit de filtration glomérulaire estimée (DFGe) en dessous de 60 mL/min/m² et/ou la présence d'une anomalie structurelle et/ou fonctionnelle rénale pour une durée supérieure à 3 mois. Elle toucherait environ 10% de la population mondiale¹ avec une nette association à l'âge et au sexe féminin. Il existe de nombreuses causes de MRC (Tableau 1). L'insuffisance rénale est responsable d'un large éventail de complications, au premier rang desquelles figurent l'altération de la qualité de vie, ainsi qu'un sur-risque de mortalité et d'évènements cardiovasculaires² (Figure 1).

Tableau 1: Fréquence des causes d'insuffisance rénale terminale (IRCT) chez les patients incidents en France

Hypertension artérielle	23,7%
Diabète	22,7%
Inconnue	17,1%
Autre	14,2%
Glomérulonéphrite primitive	10,8%
Polykystose	6,2%
Pyélonéphrite	4,4%
Vasculaire	0,9%

Source : Rapport REIN 2017

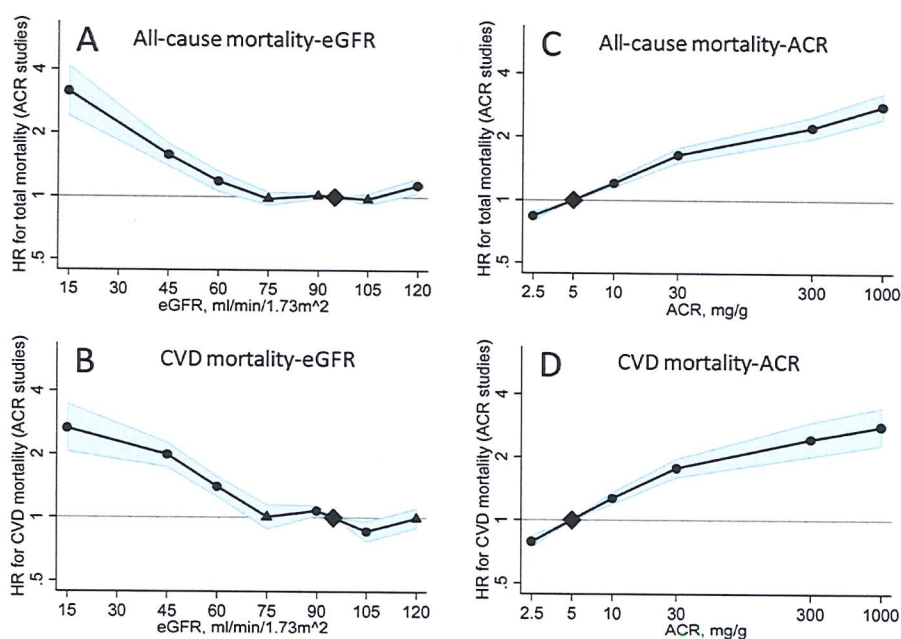


Figure 1 : Évolution de la mortalité toutes causes confondues et cardiovasculaire en fonction de la fonction rénale

Son évolution naturelle se fait vers l'insuffisance rénale terminale dans environ 1% des cas avec un impact sanitaire et économique majeur. Ainsi, en France selon le rapport de la CNAM, la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale chez 0,11% des assurés est à l'origine de 2,5% des dépenses de santé, ce qui représente le coût moyen par patient le plus élevé de l'ensemble des pathologies considérées.

I.1.2. Bénéfices de la transplantation rénale

Quel que soit l'âge des patients insuffisants rénaux, il existe à l'évidence une différence majeure de qualité de vie entre les options thérapeutiques qui se présentent à eux. Alors que la dialyse va maintenir ces patients dans un contexte médicalisé permanent et impacter fortement leurs activités, leur mobilité et leur cadre de vie, la transplantation rénale, lorsqu'elle est possible constitue un retour à une relative autonomie physiologique proche de la normalité.

Sur le plan médical, la transplantation présente aussi de nombreux bénéfices et c'est clairement l'option thérapeutique qui présente le moins de risques pour les patients en ce qui concerne la morbidité et la mortalité⁴. Cette différence est en outre d'autant plus importante s'il existe des comorbidités telles qu'un diabète ou une pathologie cardiovasculaire. Elle permet un meilleur contrôle de la MRC, diminue le risque cardiovasculaire⁵ et optimise le traitement du diabète⁶. Ainsi, à 30 ans, l'espérance de vie d'un patient dialysé est de 23 ans alors qu'elle passe à 41 ans s'il est transplanté. Le différentiel s'estompe progressivement mais reste significatif à 75 ans (REIN 2017, voir Figure 2). Cependant, ces chiffres sont à considérer avec précaution du fait de l'important biais de sélection existant entre les patients accédant ou non à la transplantation.

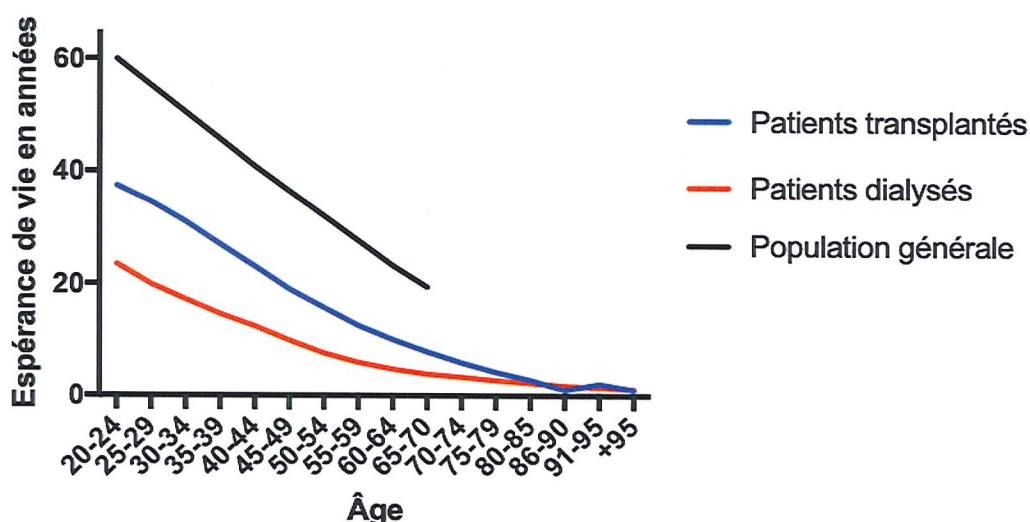


Figure 2 : Espérance de vie par classe d'âge chez les patients de sexe masculin en fonction des modalités de suppléance de l'IRCT

Source : Registre REIN 2017 et INSEE

Au cours des dernières décennies, la transplantation est devenue un enjeu de santé publique du fait du nombre important de patients susceptibles d'en bénéficier. Avec un coût annuel moyen après la première année estimé à 14 060€ contre 63 218€ pour les patients dialysés, l'accès à la transplantation est aussi devenu une priorité économique. Malheureusement, en France, elle se heurte à la pénurie d'organes nous poussant à recourir de plus en plus souvent à des donneurs dit « marginaux » présentant de nombreuses comorbidités.

La pénurie d'organes, les impératifs sanitaires autant qu'économiques et l'utilisation de transplant « marginaux » nous imposent de modifier nos pratiques pour améliorer le suivi et la prise en charge des patients transplantés. Transplanter plus et restreindre les possibilités de choix des greffons expose en même temps à une fréquence accrue de rejets d'organe, puisque ces rejets dépendent non seulement de paramètres immunologiques, mais aussi d'aspects liés à la qualité du greffon, à son conditionnement ou encore au temps d'ischémie froide ayant précédé la greffe⁷. Malgré l'immunosuppression thérapeutique, le rejet est en effet une complication redoutée de la transplantation rénale, traduisant un ciblage par le système immunitaire du receveur d'antigènes du greffon identifiés comme étrangers (antigènes du système HLA, des groupes sanguins ABO, ou plus rarement antigènes mineurs d'histocompatibilité). Il met en jeu à des degrés divers les acteurs de l'immunité (anticorps, cytokines, cellules T cytotoxiques, auxiliaires ou au contraire régulatrices...). Malgré cette diversité, on catégorise souvent le rejet selon sa composante principale (cellulaire ou humorale) mais aussi surtout selon ses manifestations cliniques, son délai post-greffe et le type de lésions frappant le transplant (**rejet suraigu** survenant quelques heures post-greffe, lié à des anticorps préformés ; **rejet aigu** survenant au-delà du 4^{ème} jour et massivement d'origine « cellulaire » avec infiltration du greffon par des cellules immunes et risque de perte de fonction du greffon; **rejet chronique**, de survenue beaucoup plus tardive avec détérioration progressive de la fonction tandis que l'organe greffé est envahi par la fibrose...).

Des biopsies protocolaires pratiquées 3 mois après greffe permettent de dépister d'éventuels signes histologiques objectifs de rejet et de guider alors une attitude thérapeutique préventive visant à éviter une détérioration de la fonction du greffon et la survenue de signes cliniques de rejet. Cependant à ce stade précoce où peut encore persister un certain degré d'inflammation liée à la souffrance de l'organe au moment de la greffe, les praticiens se heurtent aussi parfois à des tableaux histologiques ambigus (les modalités d'interprétation des critères histologiques seront détaillées plus bas, et sont catégorisées dans les Tableaux 2 et 3). Cette situation définit le « rejet borderline infraclinique », devant lequel l'attitude thérapeutique n'est pas clairement définie et où la décision de traiter comme un rejet vrai ou de temporiser relève souvent de l'appréciation subjective du médecin néphrologue.

Notre objectif à travers cette thèse est ainsi de comparer le devenir du greffon et des patients de façon rétrospective sur une série de patients répondant aux critères de rejet « borderline infraclinique » et chez lesquels 3 types de prise en charge ont pu être mis en place (abstention, traitement similaire à celui d'un rejet, ou encore simple renforcement de l'immunosuppression).

Nous chercherons donc à préciser la signification clinique du rejet borderline infraclinique et à analyser l'impact de la prise en charge thérapeutique sur son évolution.

I.2. Rationnel du traitement immunosuppresseur en transplantation

I.2.1. La réponse humorale contre le greffon

En dehors même du cadre de la transplantation rénale, rein et système immunitaire sont très liés, en physiologie comme en pathologie. Les reins contribuent à l'homéostasie immune et le système immunitaire est impliqué dans de nombreuses pathologies rénales, qu'elles soient auto-immunes ou immuno-allergiques, en particulier liées à la formation de complexes immuns ou à l'activation intempestive du complément. Un recrutement incontrôlé et chronique de cellules immunes au niveau du rein ou encore une dérégulation des mécanismes de réparation tissulaire peuvent alors contribuer de façon chronique à des altérations de l'organe liées à l'inflammation ou à la fibrose, jusqu'à aboutir à une inflammation rénale.

Après une transplantation, le greffon rénal va également être exposé à ce type de risques, d'une façon d'autant plus exacerbée que cet organe exprimera toujours un certain nombre de spécificités reconnues par le système immunitaire comme « allogéniques », et dans un contexte où le geste chirurgical lui-même sera inévitablement inducteur d'inflammation (et où d'autres problèmes intercurrents, en particulier de nature infectieuse, pourront aussi apporter des éléments pro-inflammatoires additionnels). La tolérance du greffon dans la phase aiguë qui suit la transplantation, puis au long cours, impose donc de parfaitement maîtriser tous les ressorts de la réponse immune par un traitement immunosuppresseur a priori destiné à être poursuivi à vie...

Au fil des années de nombreuses stratégies ont été élaborées pour juguler la réponse immunitaire contre le greffon, en ciblant principalement les réponses adaptatives T et B, tout en considérant que l'immunité innée et les « signaux de danger » liés à l'inflammation jouent également un rôle majeur (impliquant alors un grand nombre d'autres acteurs de l'immunité tels que cellules dendritiques, monocytes, macrophages, neutrophiles, cellules NK...), après une transplantation rénale⁸. Pendant la période immédiatement consécutive à la greffe, l'immunité innée est activée au niveau du greffon par les lésions d'ischémie-reperfusion et par tout problème d'ordre infectieux, avec alors un risque de rejet aigu⁷. Dans une phase plus tardive, le greffon peut être le siège d'une réponse immunitaire toujours complexe. Celle-ci va en effet associer à des degrés divers un microenvironnement inflammatoire recrutant des cellules de l'immunité innée à des stimuli variés des cellules de l'immunité adaptative B ou T. Ces phénomènes contribueront ensemble à altérer la structure et la fonction du tissu rénal.

I.2.2. Les outils de l'immunosuppression

Le traitement immunosuppresseur, pour être efficace, doit tempérer l'ensemble des aspects de la réponse immune, aux différentes phases de son activation par la transplantation, telles qu'évoquées au paragraphe précédent. On distinguera donc d'une part des outils de l'immunosuppression à la phase d'induction, là où surviennent le maximum de « signaux de danger » liés à l'immunité innée et à l'inflammation inhérente au geste chirurgical, et des outils de l'immunosuppression à la phase de maintien à long terme du greffon, qui visent donc à l'établissement d'un état de tolérance immunitaire prolongée.

I.2.2.1. Les outils spécifiques de l'immunosuppression

I.2.2.1.1. Anticorps polyclonaux anti-lymphocytaires

Les anticorps polyclonaux antilymphocytaires ou Sérum Anti-Lymphocytaire (SAL) sont des solutions purifiées de gamma-globulines xénogéniques, obtenues généralement par immunisation de lapins avec des thymocytes humains. Leurs actions immunosuppressives découlent principalement d'une déplétion rapide (en quelques heures) et profonde des lymphocytes circulants. De par leur caractère polyclonal, ils reconnaissent de nombreux antigènes de surfaces permettant à la fois l'élimination des lymphocytes T, médiée principalement par le complément, mais aussi une altération fonctionnelle via leur capacité à reconnaître de nombreuses molécules d'adhésion.

I.2.2.1.2. Les antagonistes des récepteurs à l'IL-2

L'IL-2 est la cytokine critique de l'activation du lymphocyte T. Elle finalise et conclue le « deuxième signal » et permet au lymphocyte T activé d'initier l'expansion clonale nécessaire à l'initiation d'une réponse allogénique.

Les anticorps anti-récepteur de l'IL-2 sont dirigés contre la chaîne α du récepteur de l'IL-2 (ou CD 25). Le CD 25 confère une haute affinité de binding de l'IL-2 et est surexprimé à la surface du lymphocyte T activé. Ainsi, les anticorps anti-IL-2-R inhibent la poursuite de l'activation et la prolifération des lymphocytes T en voie d'activation tout en épargnant les lymphocytes T naïfs. L'immunosuppression ainsi obtenue est donc moins profonde et plus spécifique que celle obtenue avec les SAL.

Ces anticorps constituent actuellement le « Gold standard » de l'induction du patient à risque immunologique faible où ils permettent de prévenir aussi efficacement le rejet aigu que le SAL, en minimisant le risque de complications telles que les cytopénies et les infections à CMV

I.2.2.1.3. Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes (GCs) sont des anti-inflammatoires « historiques » et puissants, qui ont un intérêt à la fois pendant les phases d'induction et de maintenance de l'immunosuppression en transplantation rénale. Ils inhibent l'inflammation de façon globale en diminuant notamment l'infiltration lymphoïde des tissus enflammés. Ils accélèrent aussi la résolution de l'inflammation en agissant sur la perméabilité vasculaire et le trafic leucocytaire ainsi qu'en influençant la différenciation de ces cellules et leur survie⁹. Ils inhibent les facteurs qui régulent des gènes codant les cytokines pro-inflammatoires (NF κ B, AP-1...) et agissent plus globalement sur des réseaux de gènes qui aboutissent à l'induction de gènes anti-inflammatoires parmi lesquels l'IL-10¹⁰. Leurs effets concernent beaucoup l'inflammation et l'immunité innée, puisqu'ils diminuent l'expression de TNF- α , IL-1 β , and IL-12 et celle récepteurs activateurs des monocytes, comme CD80, CD83, CD86 et TLR4, diminuant notamment la capacité de ces cellules à présenter l'antigène, et celle à produire les enzymes NADPH oxydase, iNOS et COX-2⁸.

I.2.2.1.4. Les inhibiteurs de la calcineurine (CNI)

Le tacrolimus (TAC, FK-506) et la cyclosporine A (CsA), dont l'utilisation en transplantation a été très précoce, continuent à représenter les principaux outils de l'immunosuppression en transplantation rénale. Ce sont des inhibiteurs de la phosphorylation du *Nuclear Factor of Activated T-cells* (NFAT), qui réduisent ainsi tout particulièrement l'activation et la prolifération T interleukine-dépendante¹¹, mais ont aussi des effets bien plus larges, notamment sur la lignée lymphoïde B et sur les cellules de l'immunité innée. Les CNI inhibent aussi la sécrétion de cytokines et la présentation des antigènes, réduisant donc l'activation initiale (le « priming ») des lymphocytes T. Par leurs effets globaux, ils ont aussi des effets plus tardifs sur l'activation des cellules NK et en particulier sur leur cytotoxicité induite par les anticorps^{8,12}. La CsA bloque également la liaison de NFAT au promoteur du gène d'iNOS (*inducible NO synthase*), réduisant son expression et la production de nitrites par les macrophages¹³. La CsA inhibe également l'enzyme *cyclooxygenase-2* (COX-2) dans le rein, diminuant ainsi la production locale de *prostaglandine E2* (PGE2) (un médiateur pro-inflammatoire qui module la perméabilité vasculaire et augmente le recrutement de cellules immunes¹⁴). La CsA possède globalement un effet très anti-inflammatoire en réduisant la sécrétion de plusieurs cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-12, tout en augmentant celle de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10, ces effets étant encore augmentés chez les patients sous SAL⁸. Les CNI inhibent aussi l'activation TLR et la production d'IL6 que celle-ci peut induire dans les monocytes/macrophages¹⁵. Alors que l'effet du TAC sur les cellules T et leur activation semble supérieur à celui de la CsA, au contraire, l'effet de la CsA est supérieur à celui du TAC sur les réponses B et sur l'activation des cellules innées, en particulier en ce qui concerne l'activation TLR¹⁶. Le switch d'un type de drogue à l'autre peut donc avoir un intérêt selon le type de réponse immunitaire en jeu.

Il est aussi à noter que les CNI peuvent inhiber des voies mitochondriales d'activation de l'inflammasome, une autre voie selon laquelle ils pourraient réduire la sécrétion cytokinique¹⁷. Ils inhibent aussi la génération des ROS par les neutrophiles, ce qui peut être à l'origine de complications infectieuses de l'immunosuppression en exposant particulièrement les patients aux infections bactériennes et fongiques (candidoses, aspergilloses...), et ceci est l'un des points de vigilance au cours de tout traitement immunosuppresseur par les CNI, car il existe chez les patients greffés rénaux traités par les CNI un taux élevé de mortalité liée aux infections fongiques^{18,19}.

I.2.2.1.5. Le mycophénolate mofétil et l'acide mycophénolique

Le mycophénolate mofétil (MMF) et son métabolite l'acide mycophénolique (MPA), sont actuellement les drogues les plus utilisées en transplantation et sont considérées comme spécifiquement « anti-lymphocytes », car elles réduisent la synthèse de novo du nucléoside guanosine en inhibant l'enzyme *inosine monophosphate deshydrogenase* (IMPDH), qui est principalement exprimée par les lymphocytes T et B^{20,21}. Ils ont en fait aussi des effets au-delà de cellules lymphoïdes, en particulier sur les monocytes dont ils diminuent la production de TNF- α , d'IL12, d'IL18 et d'IL-1 β , des cytokines pro-inflammatoires et diminuent l'expression membranaire de marqueurs d'activation, ainsi que les capacités de présentation des antigènes et de stimulation des lymphocytes T allo-réactifs^{8,22}. MMF/MPA modulent aussi la prolifération, la cytotoxicité et l'activité globale des NK, comme les inhibiteurs de mTORs (et plus que la CsA)²³.

I.2.2.1.6. Les inhibiteurs de mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) : sirolimus et éverolimus

mTOR participe à 2 complexes, mTORC1 et mTORC2 appartenant à divers réseaux de signalisation. mTORC1 promeut un métabolisme cellulaire anabolique, de synthèse protéique, lipidique et nucléotidique, tout en inhibant des processus cataboliques lysosomaux ou d'autophagie. mTORC2 contrôle la survie cellulaire, l'organisation du cytosquelette et la gluconéogenèse²⁴. En transplantation rénale, le sirolimus et l'éverolimus, ont surtout un intérêt par l'inhibition préférentielle de mTORC1, avec un effet très sensible sur la synthèse protéique nécessaire à la prolifération lymphocytaire T. Ils ont cependant clairement des effets au-delà, notamment sur les cellules de l'immunité innée, diminuant l'expression de récepteurs de co-stimulation, diminuant la présentation de l'Ag, et la production de cytokines, tout en inhibant la maturation des cellules dendritiques et leur expression du HLA de classe II. Leur effet va ainsi à la fois être diminuer l'activation des cellules T allogéniques et d'augmenter la présence de cellules T de phénotype TREG, favorisant la tolérance^{25,26}. En libérant le processus d'autophagie, qui a tendance à favoriser les processus immunorégulateurs, les inhibiteurs de mTOR vont notamment avoir un effet bénéfique en transplantation. Les inhibiteurs de mTOR inhibent partiellement l'activité NK en diminuant l'expression des cytokines et la fonction cytotoxique, de même que la prolifération de la sous-population NK CD56^{bright} (associées à la synthèse accrue de cytokines) mais sans affecter les CD56^{dim} (les plus cytotoxiques).

Dans les monocytes, les inhibiteurs de mTOR réduisent plusieurs chimiokines pro-inflammatoires, comme MCP-1, RANTES, IL-8, and MIP-1 et augmentent la production de TGF- β ²⁷. Il est à noter que l'administration concomitante d'inhibiteurs de mTOR et de stéroïdes peut créer un état d'hyper-réponse immune, les premiers inhibant l'effet des stéroïdes sur les cellules myéloïdes²⁸. On notera aussi qu'il y a des données controversées sur l'effet éventuellement délétère de ces molécules vis-à-vis des lésions liées à l'ischémie/reperfusion, du fait d'un effet anti-prolifératif sur les cellules tubulaires²⁹.

I.3. Le rejet

I.3.1. Classification de Banff

Longtemps soumise à la subjectivité du néphrologue et de l'anatomopathologiste, l'interprétation d'une ponction biopsie de transplant rénal repose maintenant sur la classification de Banff. Elle fut créée en 1991 dans la ville de Banff au Canada, et est mise à jour au cours de réunions internationales biennales depuis. Cette classification a permis d'harmoniser la lecture des biopsies et de caractériser les différents types de rejet selon une grille de lecture claire. En cas de dégradation de la fonction du transplant, c'est elle qui permettra d'orienter l'attitude thérapeutique.

L'anatomopathologiste attribue un score aux lésions actives et chroniques de chaque compartiment du rein selon un mode semi-quantitatif de 0 à 3 en fonction de la gravité des lésions (Tableau 2). Les résultats sont classés dans les 6 catégories suivantes (Tableau 3) :

- Rein normal ou lésions non spécifiques
- Rejet humoral médié par les anticorps
- « Suspicion » de rejet aigu cellulaire (rejet dit « borderline »)
- Rejet cellulaire médié par les lymphocytes T
- Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire
- Autres lésions, sans lien avec un rejet

Tableau 2 : Items du score de Banff 2017

Lésions actives		Lésions chroniques	
Lésions glomérulaires			
G	Glomérulite	Cg	Doubles contours
		Mm	Epaississement mésangial
Lésions tubulo-interstitielles			
I	Inflammation dans le cortex non fibreux	Ci	Fibrose interstitielle
i-IFTA	Inflammation dans le cortex fibreux	Ct	Atrophie tubulaire
T	Tubulite		
Lésions vasculaires			
V	Artérite intinale	cv	Fibrose intinale
cpt	Capillarite péritubulaire	ah/aah	Hyalinose artériolaire

Tableau 3 : Classification de Banff 2017

Catégorie 1. Rein normal ou lésions non spécifiques
Catégorie 2. Rejet humoral médié par les anticorps
Positivité du C4d sans lésion morphologique
Rejet humoral aigu
Rejet humoral chronique actif
Rejet humoral chronique
Catégorie 3. Suspicion de rejet aigu cellulaire (rejet borderline)
Foyer de tubulite d'intensité variable ($t > 0$) avec infiltrat interstitiel minime ($i \leq 1$) ou Foyer de tubulite discrète ($t1$) avec inflammation significative ($i \geq 2$)
Catégorie 4. Rejet cellulaire médié par les lymphocytes T
Rejet aigu cellulaire
Grade IA : inflammation significative ($i \geq 2$) et tubulite modérée ($t2$)
Grade IB : inflammation significative ($i \geq 2$) et tubulite sévère ($t3$)
Grade IIA : artérite intinale faible à modérée ($v1$)
Grade IIB : artérite intinale sévère ($v2$)
Grade III : artérite transmurale et/ou nécrose fibrinoïde et inflammation ($v3$)
Rejet chronique actif cellulaire
Grade IA : inflammation significative ($ti \geq 2$, dont i-IFTA ≥ 2) avec tubulite modérée ($t2$)
Grade IB : inflammation significative ($ti \geq 2$, dont i-IFTA ≥ 2) avec tubulite sévère ($t3$)
Grade II : artériopathie chronique du transplant
Catégorie 5. Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire
Grade I : légère
Grade II : modérée
Grade III : sévère
Catégorie 6. Autres lésions, sans lien avec un rejet

I.3.2. Rejet cellulaire

Longtemps considéré comme la principale complication de la transplantation rénale du fait de sa fréquence et de son retentissement, le rejet cellulaire a progressivement perdu de sa gravité aux yeux du clinicien. En effet, avec l'apparition des nouvelles drogues immunosuppressives telles le tacrolimus et l'acide mycophénolique, sa fréquence a drastiquement diminué³⁰. En parallèle, sa prise en charge est de plus en plus efficace au point qu'il n'est quasiment plus responsable de défaillance de transplant³¹.

Généralement, il survient au cours de la première année et plus particulièrement au cours des 6 premiers mois lorsque l'immunogénicité du transplant est la plus forte. Classiquement décrit comme le résultat de la présentation dite « directe » d'un épitope par une cellule présentatrice d'antigène (CPA) du donneur à un lymphocyte T (LyT) du receveur, il se traduit histologiquement par l'infiltration de l'interstitium (i), et l'envahissement des tubes (t) par des cellules mononuclées (préférentiellement des LyT CD4 et CD8). Dans ses formes graves, il existe une atteinte vasculaire allant de l'infiltration isolée de l'intima à l'artérite nécrosante.

Son traitement repose sur l'administration de corticoïdes à forte dose et parfois à l'administration de sérum anti-lymphocytaire en cas de cortico-résistance.

I.3.3. Rejet humoral

Malgré tous les progrès diagnostiques et thérapeutiques réalisés ces dernières années, le rejet humoral reste la première cause de perte de transplant et de retour en dialyse³¹. Il est dû à la présence d'anticorps dirigés contre le donneur, généralement de spécificité anti-HLA (DSA).

Il se caractérise par des lésions inflammatoires de la microcirculation ou « endothélite ». A sa phase aiguë, il se traduit par de la capillarite (ptc), de la glomérulite (g) et parfois, en cas de lésion sévère par une artérite transmurale nécrosante. La présence de dépôts de C4d dans les capillaires péri-tubulaires est assez spécifique et témoigne de l'activation de la voie classique du complément. A la phase chronique, il s'y associe des lésions dites de « glomérulopathie d'allogreffe » comportant une hyperplasie mésangiale avec un aspect en double contour de la membrane basale (cg).

La survenue d'un rejet humoral reste un évènement critique dans l'histoire d'une transplantation rénale. En effet, même si nous sommes actuellement aptes à proposer un traitement efficace face à un rejet humoral aigu, ce dernier évoluera quasi systématiquement vers le rejet humoral chronique ainsi que vers une dégradation accélérée de la fonction rénale. De plus, le traitement n'est pas dépourvu de risques en termes d'immunodépression et de complications métaboliques puisque reposant habituellement sur le recours aux échanges plasmatiques, aux cures d'immunoglobulines polyvalentes et aux corticoïdes à fortes dose.

L'existence d'un DSA pré-formé constitue un facteur de risque de ce type de rejet.

I.3.4. Rejet borderline

Le rejet borderline est défini par un tableau histologique intermédiaire, ne correspondant pas à la normalité, mais sans pour autant atteindre les scores de sévérité qui définissent histologiquement un rejet franc. Il pourrait donc s'apparenter à un rejet cellulaire a minima, sans signes de gravité, et avec une évolution incertaine pouvant notamment consister en une normalisation histologique.

Sa signification clinique reste indéterminée et la conduite à tenir n'est pas standardisée. Les options thérapeutiques discutées sont : surveillance ; renforcement du traitement immunosuppresseur ; traitement comme un rejet avec mise en place d'une corticothérapie^{32,33}.

Cependant, il existe une distinction nette entre les rejets borderlines mis en évidence sur une biopsie indiquée lors d'un épisode de dégradation de la fonction rénale et ceux mis en évidence au cours d'une biopsie protocolaire. En effet, il est maintenant globalement admis que les premiers sont fréquemment annonceurs d'un rejet cellulaire vrai et nécessitent un traitement³⁴. Les seconds pourraient être le résultat d'une inflammation séquellaire consécutive aux gestes chirurgicaux de la transplantation et aux agressions diverses qui lui sont concomitantes.

Pour ajouter à la confusion, la classification de Banff 2005 en élargissant ses critères diagnostics (qui maintenant incluent les biopsies comprenant de la tubulite isolée) semble être à l'origine d'une insatisfaction au sein de la population des néphro-pathologistes. Une étude récente menée au sein de centres experts rapportait un taux d'application la nouvelle classification inférieur à 50%³⁵. Il en résulte une inhomogénéité au sein des publications que la dernière classification de Banff 2017 n'a pu que constater sans trancher³⁶. Dernièrement, une étude portant sur une vaste cohorte de biopsies de transplants rénaux semble conforter l'absence de signification pathologique claire de la tubulite isolée et prône le retour au critère de rejet borderline défini par la conférence de Banff 1997

I.4. Objectifs

Ce travail est une étude de cohorte rétrospective et monocentrique courant sur 10 ans. Son objectif primaire est de décrire la population des patients présentant un rejet borderline infraclinique (découvert à la biopsie protocolaire de M3) et leur prise en charge. Dans un second temps, nous avons cherché à définir l'impact des différentes prises en charge thérapeutiques sur l'évolution de la fonction du transplant rénal et cela au sein de la population satisfaisant les critères de Banff 2005 puisque c'est la classification actuellement utilisée par les néphro-pathologistes du CHU de Limoges

Ce travail étant une étude des pratiques au sein de notre centre de transplantation, l'un des objectifs secondaires était de définir s'il existait des critères influençant le choix entre les différentes attitudes thérapeutiques.

Les autres objectifs secondaires sont de déterminer la présence ou non d'un sur-risque de complication associé au traitement du rejet borderline et la recherche d'une différence dans le devenir des patients présentant une tubulite isolée et ceux répondant aux critères de Banff 1997.

II. Matériel et méthode

II.1. Population étudiée

Nous avons mené une étude rétrospective à partir de l'ensemble des patients transplantés rénaux du CHU de Limoges entre 2008 et 2018. Le critère d'inclusion était la présence d'un rejet borderline sur une biopsie rénale systématique réalisée entre M2 et M6 après transplantation.

Les critères d'exclusion étaient la mise en évidence d'une récurrence de la néphropathie initiale, la présence d'une néphropathie à BKV, la survenue d'un épisode de rejet cellulaire ou humoral antérieur à la biopsie systématique

II.2. Données recueillies

Les variables recueillies concernant les patients transplantés comprenaient : le sexe, l'âge, le poids, la taille, les facteurs de risque d'insuffisance rénale (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète) et la néphropathie initiale.

Les variables recueillies concernant la transplantation comprenaient : la date de la transplantation, l'utilisation d'un transplant dit à « critères élargis », la durée d'ischémie totale, le nombre de mismatches HLA et en particulier en HLA DR, la présence d'anticorps anti-HLA pré-existant à la transplantation, la présence de DSA préformés, le type de donneur (vivant ou cadavérique), le caractère immédiat ou retardé de la reprise de fonction rénale, ainsi que le nadir de créatinine plasmatique.

Les résultats de la biopsie rénale protocolaire avec les items du score de Banff et le traitement réalisé ont été répartis en 3 groupes : (1) pas de modification du traitement, (2) renforcement de l'immunosuppression, (3) traitement du rejet cellulaire.

Les variables recueillies concernant le traitement initial étaient : l'utilisation de SAL ou d'anti-récepteurs IL-2, le type d'inhibiteurs de la calcineurine utilisé (avec l'AUC à M3), l'utilisation de mycophénolate mofétil (avec AUC à J7, M1 et M3), d'azathioprine ou inhibiteur de la voie mTOR.

Les variables recueillies pour le suivi de la transplantation étaient les valeurs de créatinine plasmatique, du DFGe selon MDRD et la protéinurie à M1, M3, M6, M12, M24 et M36. Les complications liées au traitement et le risque immunologique, quant à eux, furent appréciés selon l'apparition d'un DSA de novo, la survenue d'un épisode de rejet humoral (ABMR) ou cellulaire (TCMR), d'un arrêt de fonction du transplant, d'une hospitalisation en rapport avec une complication de la transplantation (événement cardiovasculaire, insuffisance rénale aiguë, déséquilibre de diabète, altération de l'état général...), la survenue d'une infection sévère définie par la nécessité d'une hospitalisation, d'une réplique significative de BK virus ou de CMV, de la survenue d'un diabète, ou le décès entre la biopsie protocolaire et les 3 ans de transplantation.

II.3. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été analysées à l'aide de tests de Fisher-Freeman-Halton ou de tests de Fisher et les variables quantitatives avec des tests d'ANOVA. L'analyse de la survenue de complications immunologiques ou liées au traitement a été réalisée avec des courbes de survie. Les analyses ont été réalisées sur le logiciel Prism.

III. Résultats

III.1. Sélection de la population

Nous avons effectué un screening de l'ensemble des 486 patients transplantés rénaux au CHU de Limoges entre 2008 et 2018 à partir des bases de données du service de néphrologie.

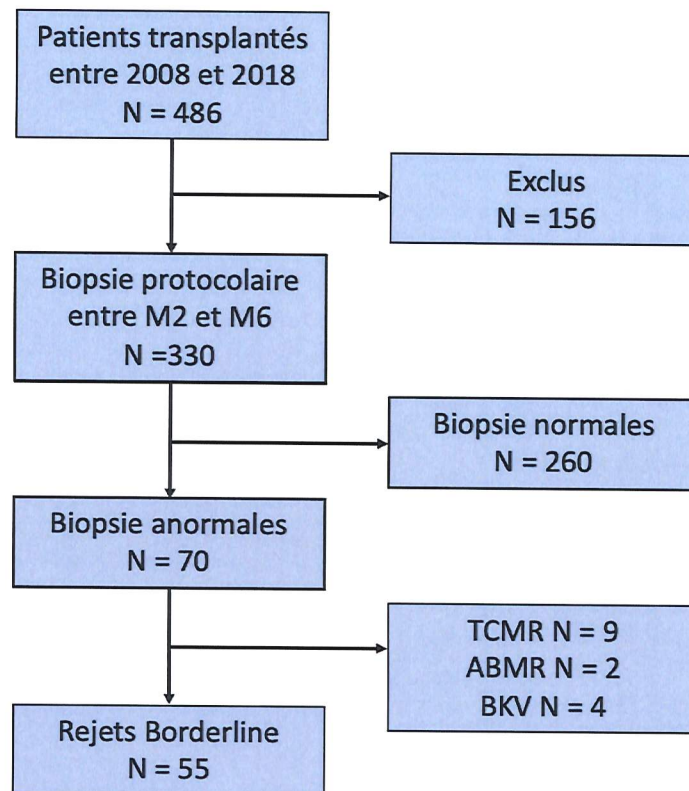


Figure 3 Diagramme de flux de la population étudiée

Parmi les 156 patients exclus, on dénombre 34 patients avec une PBG hors critères, 29 décès ou arrêt de fonction avant la biopsie protocolaire, 24 PBG non réalisées pour trouble de l'hémostase et 8 pour des problèmes urologiques (dilatation pyélo-calicielle ou pyélonéphrite), 5 récurrences précoces de la néphropathie initiale, 8 rejets cellulaires et 10 rejets humoraux précoces, 11 biopsies non contributives, 23 PBG non réalisées pour une raison indéterminée et 4 refus.

Au sein des 330 biopsies protocolaires disponibles, 260 se sont avérées être normales, 9 mettaient en évidence un rejet cellulaire infra-clinique, 2 un rejet humoral et 4 une néphropathie à BKV.

Nous sommes arrivés à un contingent de 55 rejets borderline, soit une prévalence de 11,32% au sein de la population greffée et 16,42% des biopsies protocolaires au cours de la période étudiée. Au sein de cette population, 39 individus ont complété un suivi de 36 mois. Parmi ceux n'ayant pas complété ce suivi, on dénombre 5 décès, 2 arrêts de fonction sur néphropathie d'allogreffe, 4 « perdus de vue » et 5 patients greffés depuis moins de 36 mois.

III.2. Caractéristiques de la population

Les données caractérisant la population des patients présentant un rejet borderline infraclinique sont résumées dans les tableaux 4 et 5. Dans l'ensemble de la population étudiée, la plupart étaient de sexe masculin (65.5%), avec un âge moyen de 51.5 ans. La moyenne de l'IMC était de 24.1 kg/m². La prévalence de l'HTA est de 83.6%, de 5.5% pour le diabète et de 20% pour la dyslipidémie.

Sur le plan de la greffe, l'ischémie moyenne était de 14h36 +/- 6h06. Le donneur était à critères élargis pour 20 (36,4%) des greffes. La reprise était différée pour 13 (23,6%) des receveurs. Le nadir de créatinine plasmatique était de 109,8μM (+/- 32,3)

Sur le plan immunologique, 21 patients (38.2%) présentaient une immunisation anti-HLA dont 9 (16.36%) avec un TGI > 50%. C'était une deuxième greffe pour 7 receveurs (12.7%). Le nombre moyen de mismatches HLA était de 4,91 +/- 1,58 et de 1,13 +/- 0,70 en HLA DR. Tous les patients ont reçu un traitement d'induction dont 12 (21,6%) par sérum anti-lymphocytaire. Le schéma d'immunosuppression initiale a été relativement peu diversifié avec 54 patients recevant des anticalcineurines (tacrolimus 38 (69,1%) ; ciclosporine 16 (29,1%), 52 mycophénolate mofétil (94,5%)). Seuls deux patients ont bénéficié d'un traitement par inhibiteur de mTOR dans les 3 mois suivant la greffe et ce dans le cadre de deux protocoles distincts (1 associant tacrolimus-évérolimus, l'autre associant évérolimus-mycophénolate mofétil). L'azathioprine fut utilisée en association avec le tacrolimus pour 2 patients ayant un antécédent de granulomatose avec polyangéite (GPA) pour l'un et de maladie inflammatoire chronique (MICI) de l'intestin pour le second.

Il n'y a pas de différence significative entre les groupes de patients sur les critères démographiques, les caractéristiques de la transplantation, l'immunosuppression initiale et le risque immunologique entre la population satisfaisant les critères Borderline de Banff 2005, ceux de Banff 1997 ou ceux présentant une tubulite isolée.

Tableau 4: Néphropathie initiale

Glomérulonéphrite primitive	18 (32,73%)
Autre	13 (23,4%)
Inconnue	9 (16,36%)
Hypertension artérielle	6 (10,91%)
Uropathie	5 (9,09%)
Polykystose	5 (9,09%)
Diabète	1 (1,82%)

Tableau 5: Caractéristiques de la population étudiée Les variables sont exprimées en nombre (pourcentage) ou moyenne $\pm$ déviation standard.

	Banff 2005 (n = 55)	Banff 1997 (n = 31)	Tubulite isolée (n = 24)	P
Sexe (masculin)	36 (65.5%)	19 (61.3%)	12 (80.0%)	0.761
Age	51.5 $\pm$ 14.6	51.1 $\pm$ 15.2	52,0	0.975
IMC	24.1 $\pm$ 4.7	23.3 $\pm$ 4.6	25,0	0,418
Hypertension artérielle	46 (83.6%)	25 (80.6%)	21 (87.5%)	0.793
Diabète	3 (5.5%)	2 (6.5%)	1 (4,2%)	0.934
Dyslipidémie	11 (20.0%)	6 (19.4%)	5 (20%)	0.991
Deuxième transplantation	7 (12.7%)	3 (9.7%)	4 (16,7%)	0.743
Critères élargis	20 (36.4%)	11 (35.5%)	4 (26.7%)	0.778
Durée d'ischémie totale (heures)	14.6 $\pm$ 6.1	14.5 $\pm$ 5.5	14,7 $\pm$ 6.94	0.993
Mismatch HLA	4.91 $\pm$ 1.58	5.13 $\pm$ 1.18	4,63 $\pm$ 1.97	0.508
Mismatch DR	1.13 $\pm$ 0.70	1.23 $\pm$ 0.67	1.00 $\pm$ 0.72	0.478
Anticorps anti-HLA	21 (38.2%)	11 (35.5%)	10 (41,7%)	0.896
Reprise différée	13 (23.6%)	6 (19.4%)	7 (29,2%)	0.687
Nadir créatininémie	109.8 $\pm$ 32.3	112.7 $\pm$ 34.6	106,1 $\pm$ 29,3.5	0.659
Sérum anti-lymphocytaire	12 (21.8%)	5 (16.1%)	7 (13.3%)	0.510
Tacrolimus	38 (69.1%)	19 (61.3%)	19 (79.2%)	0.363
MMF	52 (94.5%)	29 (93.5%)	23 (95,6%)	0.938

III.3. Caractéristiques de la population selon l'attitude thérapeutique

III.3.1. Caractéristiques démographiques selon l'attitude thérapeutique (Tableau 6)

Au sein de la population étudiée, 24 patients n'ont eu aucune modification de leur immunosuppression, 17 ont bénéficié d'un renforcement sous la forme d'un maintien prolongé d'une corticothérapie faible dose et / ou d'un relai de la ciclosporine vers le tacrolimus et 14 patients furent traités comme des rejets cellulaires par corticothérapie forte dose.

Les principales caractéristiques démographiques en rapport avec la transplantation sont résumées dans le tableau 6. Il ne semble pas y avoir de différence significative sur les principales comorbidités et l'IMC. Avec une moyenne de $56,0 \pm 12,8$, l'âge tend à être plus élevé chez les patients non traités, sans que ce soit significatif ($p = 0,108$).

L'étude des paramètres de la transplantation et de l'évaluation du risque immunologique met en évidence des différences significatives au niveau de la proportion de greffe rénale à critères élargis ($p=0,037$) et du nombre de mismatches HLA ($p=0,040$). Le nombre de patients présentant une immunisation précédant la greffe tend à plus être plus élevé dans le groupe non traité, mais sans être significativement différent ($p = 0,059$). Il n'y a pas de différence significative sur la durée d'ischémie totale ($p = 0,594$), la proportion de reprises différées ($p = 0,581$) et le nadir de créatinine plasmatique ($p = 0,935$).

Si l'on compare les groupes un à un, la proportion de « rein à critères élargis » est significativement plus élevée dans le groupe non traité que dans le groupe « traitement » ($p = 0,0153$). La tendance est similaire entre « non traité » et « renforcement » ($p = 0,0578$). Il n'y a pas de différence significative entre le groupe « renforcement » et « traitement » ($p=0,3162$).

Le nombre de mismatches est significativement plus important dans le groupe « traitement du rejet » que dans les groupes « non traité » ($p = 0,0235$) et « renforcement » ($p = 0,0395$). Il n'y a pas de différence significative entre les groupes « non traité » et « renforcement » ($p=0,3162$).

L'immunosuppression initiale est significativement différente pour ce qui est du recours au Sérum Anti-Lymphocytaire (SAL) ($p = 0,044$) et à l'utilisation du tacrolimus ($p=0,020$). La proportion de patients non traités ayant reçu une induction par SAL est significativement plus importante que dans les groupes « renforcement » ($p = 0,0335$) et « traitement » ($p = 0,0404$) ce qui n'est pas le cas entre les groupes « renforcement » et « traitement » ($p=0,6649$). Il en est de même avec l'utilisation du tacrolimus qui est significativement plus importante dans le groupe « non traité » que dans le groupe « renforcement » ($p=0,005$) et « traitement » ($p=0,025$). Cette différence n'est pas retrouvée entre les groupes « renforcement » et « traitement » ($p=0,3375$).

Les items cellulaires aigus du score de Banff sont eux aussi significativement distincts entre les groupes (score i : $p=0,0002$; score t : $p=0,017$). Le score i est significativement plus faible dans le groupe non traité que dans les groupes « renforcement » ($p=0,016$) et « traitement » ($p<0,0001$). Cette différence n'est pas retrouvée entre les groupes « renforcement » et « traitement » ($p=0,121$). Le score t est quant à lui significativement plus élevé dans le groupe « traitement » que dans les groupe « non traité » ($p=0,049$) et « renforcement » ($p=0,006$). La différence entre les groupe « non traité » et « renforcement » n'est pas significative ($p=0,304$).



Tableau 6 Comparaison des caractéristiques des patients en fonction du traitement entrepris
Les variables sont exprimées en nombre (pourcentage) ou moyenne $\pm$ déviation standard.

	Pas de traitement (n = 24, 43.6%)	Renforcement (n = 17 , 30.9%)	Traitement du rejet (n = 14, 25.5%)	P
Sexe (masculin)	15 (62.5%)	12 (70.6%)	9 (64.3%)	0.861
Age	56,0 $\pm$ 12,8	47,7 $\pm$ 16.2	48.1 $\pm$ 14.1	0.108
IMC	24.2 $\pm$ 5.2	23.5 $\pm$ 4.9	24.5 $\pm$ 3.9	0.807
Hypertension artérielle	20 (83.3%)	15 (88.2%)	11 (78.6%)	0.768
Diabète	1 (4.2%)	0	2 (14.3%)	0.503
Deuxième transplantation	5 (20.8%)	1 (5.9%)	1 (7.1%)	0.282
Critères élargis	13 (54.2%)	5 (29.4%)	2 (14.3%)	0.037
Durée d'ischémie totale (heures)	15.1 $\pm$ 6.7	15.0 $\pm$ 6.6	13.1 $\pm$ 4.2	0.594
Mismatch HLA	4,42 $\pm$ 1,86	4,92 $\pm$ 1,25	5,71 $\pm$ 1,07	0.040
Mismatch DR	1,00 $\pm$ 0,72	1,12 $\pm$ 0,60	1,36 $\pm$ 0,74	0.311
Anticorps anti-HLA	13 (54.2%)	3 (17.6%)	5 (35.7%)	0.059
Reprise différée	7 (29.2%)	4 (23.5%)	2 (14.3%)	0.581
Nadir créatininémie	110.2 $\pm$ 32.4	107.0 $\pm$ 32.6	111.8 $\pm$ 33.9	0.935
ATG	9 (37.5%)	2 (11.8%)	1 (7.1%)	0.044
Tacrolimus	21 (87,5%)	8 (47.1%)	9 (64.3%)	0.020
MMF	23 (95,8%)	17 (100%)	12 (85,7%)	0.204
Score i	0,29 $\pm$ 0,46	0,71 $\pm$ 0,58	1 $\pm$ 0,39	0,0002
Score t	1,25 $\pm$ 0,44	1,12 $\pm$ 0,33	1,57 $\pm$ 0,51	0,017

III.3.2 Score de Banff selon l'attitude thérapeutique

III.3.2.1. Score i

L'item i du score de Banff varie significativement entre les différentes attitudes thérapeutiques ($p = 0,0034$) (Figure 4). Le score i est significativement plus bas pour le groupe non traité que dans le groupe « renforcement du traitement » ($p = 0,0028$) et « corticothérapie forte dose » ($p = 0,0006$). La différence entre les groupes « renforcement du traitement » et « corticothérapie forte dose » n'est pas significative ($p = 0,1742$).

On rapporte une très forte prévalence de tubulite isolée dans le groupe non traité (70,1%) comparé aux autres groupes de traitement (« renforcement du traitement » 35, 3% et « corticothérapie forte dose » 7,1%).

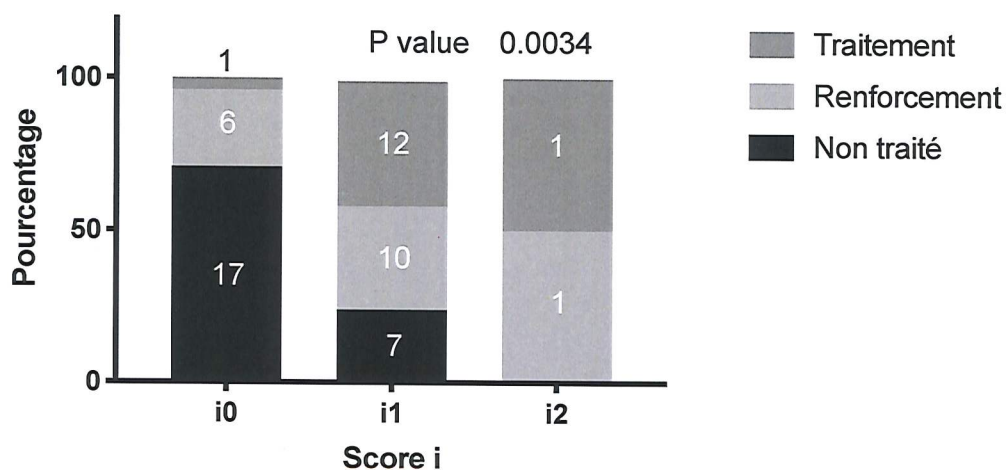


Figure 4 : Répartition de l'attitude thérapeutique selon le score i

III.3.2.2. Score t

L'item t du score de Banff varie significativement entre les différentes attitudes thérapeutiques ($p=0,0182$) (Figure 5). Le score t est significativement plus bas dans le groupe non traité que dans le groupe « corticothérapie forte dose » ($p=0,0475$) mais pas dans le groupe « renforcement du traitement » ($p = 0,2921$). La différence entre le groupe « renforcement du traitement » et « corticothérapie forte dose » est très significative ($p=0,0072$). Aucun patient de la cohorte n'atteint le score t3.

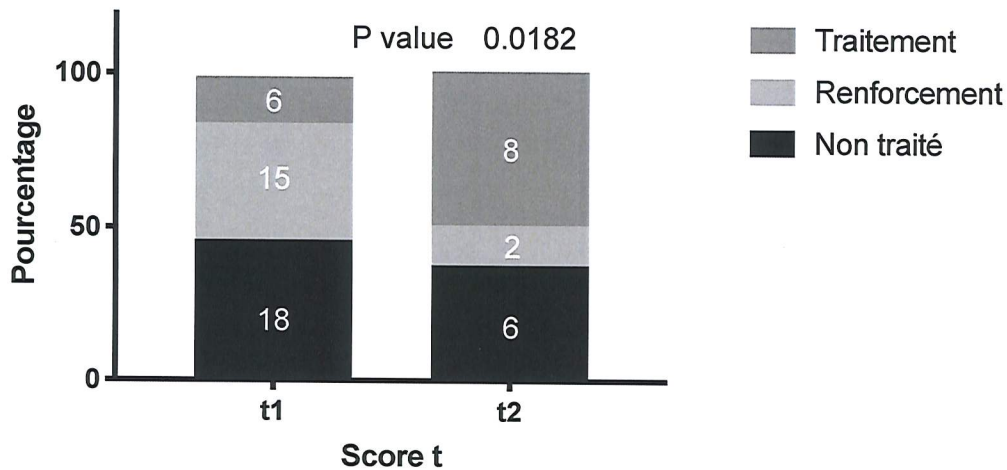


Figure 5 : Répartition de l'attitude thérapeutique selon le score t

III.3.2.3. Score rejet humoral et chronique

Les scores de rejet humoral g et ptc ne varient pas significativement entre les 3 groupes de traitement avec respectivement pour le score g et ptc des valeurs p à 0,7578 et ptc à 0,4243 (Figure 6). Aucune des biopsies ne présentait de marquage péri-tubulaire par le c4d.

Le constat est similaire pour les scores chroniques. Les score cg et mm ne sont pas représentés, l'ensemble des biopsies étant cotées cg0 mm0.

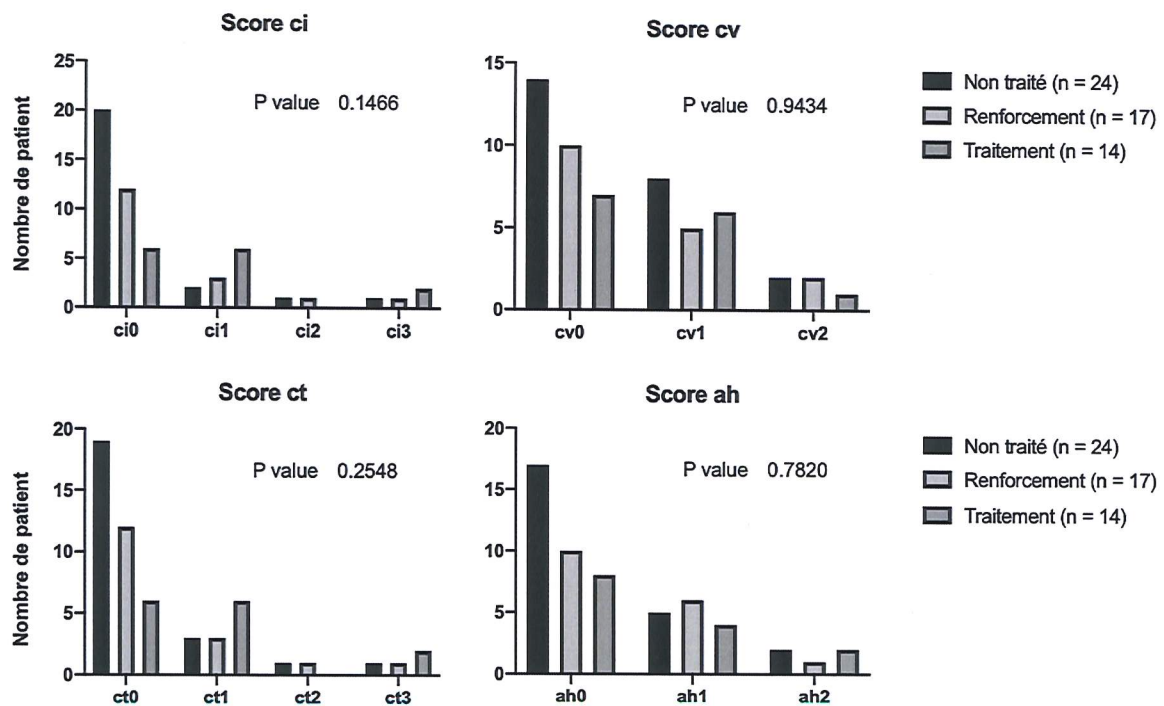


Figure 6 : Répartition de l'attitude thérapeutique selon les scores de fibrose

III.3. Évolution de l'attitude thérapeutique dans le temps

On remarque une « désescalade thérapeutique » au cours du temps (avec une proportion de patients non traités qui est passée de 30,7% dans l'intervalle 2008-2013 à 55,2% dans l'intervalle 2014-2018). Le choix d'une corticothérapie forte dose diminue également, il passe de 46,2% sur la période 2008-2013 à 6,9% sur la période 2014-2018.

Pour ce qui est du choix du renforcement de l'immunosuppression, cette attitude thérapeutique semble stable dans le temps, passant de 20,7% sur la période 2008-2010 à 37,9% sur la période 2017-2018 (Figure 7).

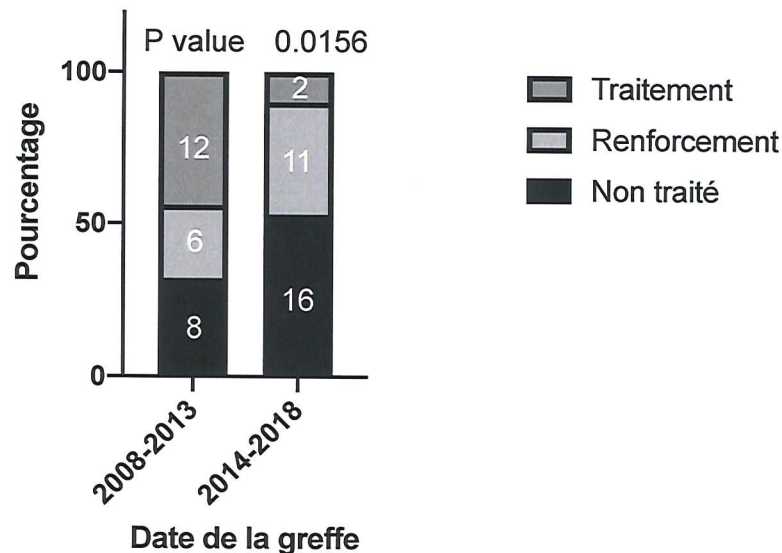


Figure 7 : Évolution de l'attitude thérapeutique dans le temps

Cette variation semble être indépendante de la sévérité du score de Banff puisqu'il n'y a pas de différence significative dans la répartition des scores i ($p = 0,2803$) et t ($p = 0,3031$) entre ces deux périodes (Figure 8).

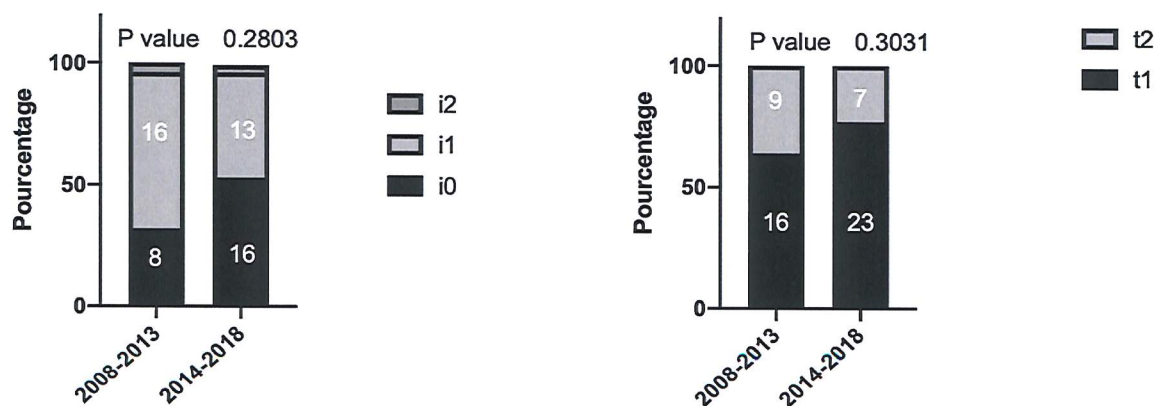


Figure 8 : Évolution de la sévérité des scores histologiques dans le temps

III.4 Évolution de la fonction rénale

III.4. 1 En fonction du traitement

Dans un premier temps, nous avons comparé l'évolution de la fonction rénale et de la protéinurie en fonction du traitement reçu dans l'ensemble des patients présentant un rejet borderline selon la définition de Banff 2005 (Figure 9). Le temps initial est défini comme la transplantation.

Dans une comparaison globale des 3 groupes, l'évolution de la protéinurie est significativement différente ($p = 0,0299$). Cependant, si l'on compare les groupes deux à deux, seuls les groupes « renforcement » et « traitement » sont significativement distincts ($p = 0,0220$). Pour les autres paramètres, il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur l'évolution de la créatinine plasmatique ($p = 0,5831$) et le DFGe ($p = 0,4961$).

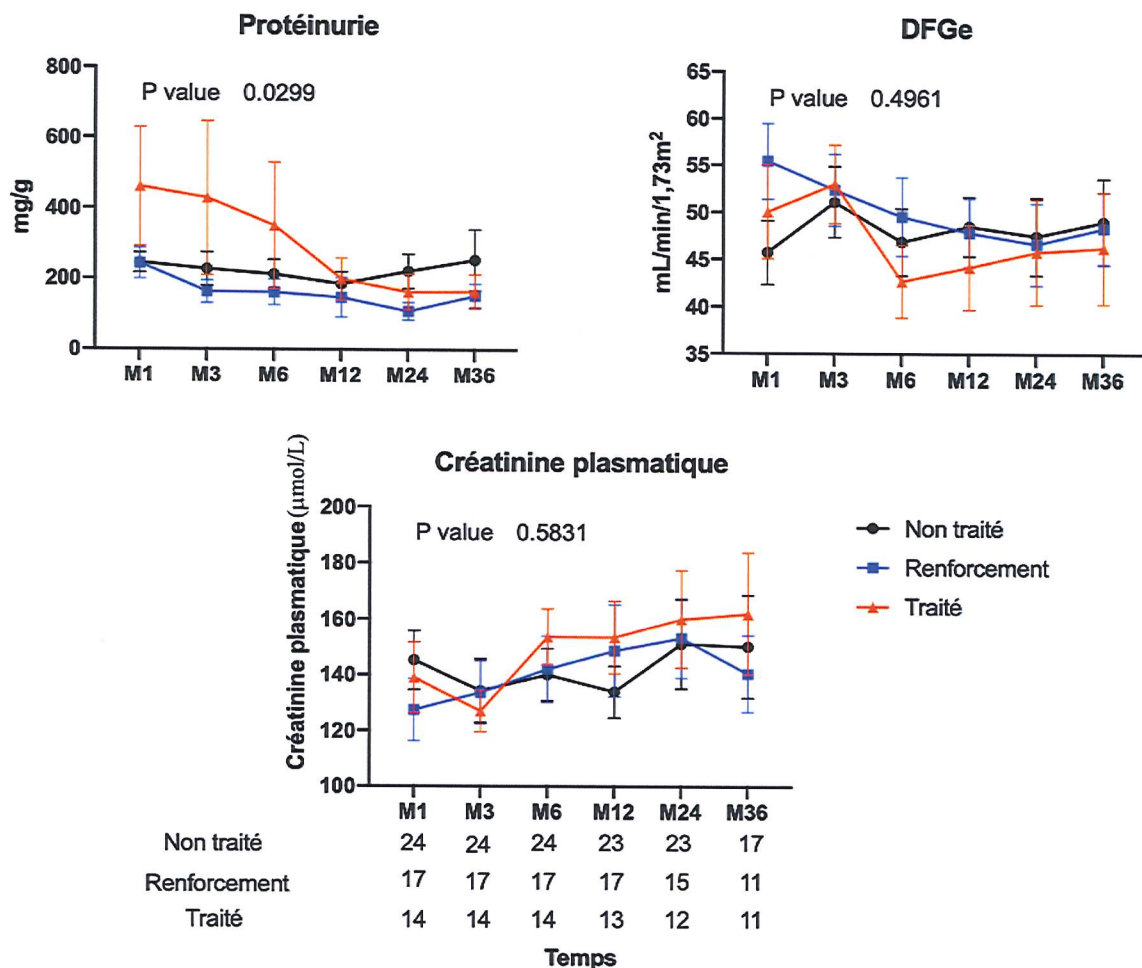


Figure 9 : Évolution de la fonction rénale en fonction du traitement

III.4.2 En fonction de la gravité du score de Banff

Dans un second temps nous avons comparé différentes cohortes et les distinguant en fonction de la sévérité du score de Banff. Nous avons distingué un groupe tubulite isolée comprenant 24 patients, un groupe i1t1 comprenant 16 patients et un groupe >i1t1 comprenant 15 patients.

On constate l'existence d'une différence significative entre l'évolution de la créatinine plasmatique ($p = 0,0467$) et des DFGe ($p = 0,0250$) entre les différents groupes. Il n'est pas retrouvé de différence significative sur la protéinurie (Figure 10).

La fonction rénale semble meilleure au sein du groupe tubulite isolée, puisque la créatinine plasmatique tend à y être plus basse que dans le groupe i1t1 ($p = 0,0890$) et l'est significativement par rapport au groupe >i1t1 ($p = 0,0376$). Le DFGe suit une variation similaire, il est significativement plus haut dans le groupe tubulite isolée que dans le groupe i1t1 ($p = 0,0160$) et dans le groupe >i1t1 ($p = 0,0363$). La différence entre les groupes i1t1 et >i1t1 n'est pas significative pour la créatinine plasmatique ($p = 0,7374$) et pour le DFGe ($p = 0,7639$).

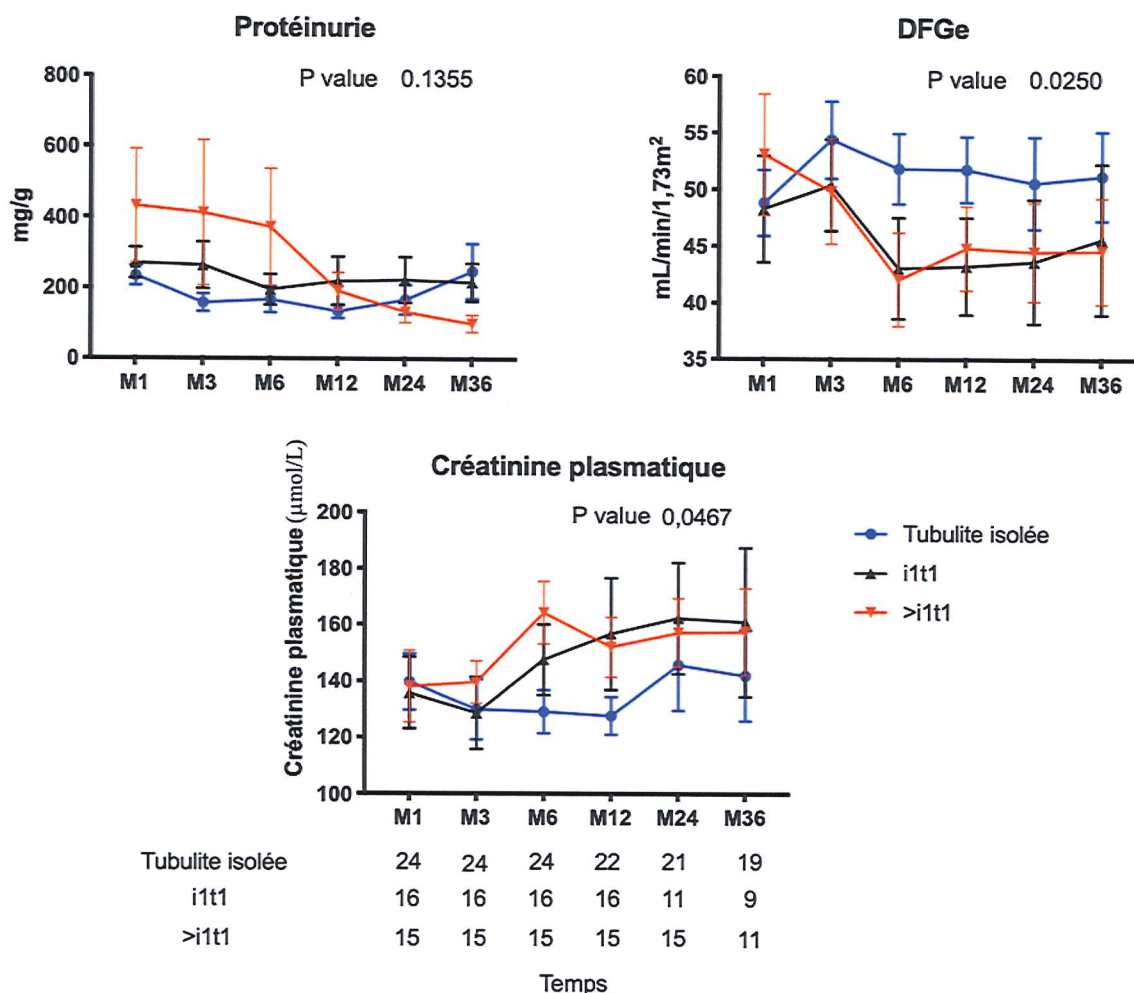


Figure 10 : Évolution de la fonction rénale en fonction de la sévérité du score de Banff

III.4. 3 Évolution en fonction du traitement au sein d'une population homogène

III.4. 3. 1 Au sein de la population présentant un score i égale à 1

Après avoir constaté l'évolution distincte de la population « tubulite isolée », nous nous sommes intéressés à l'évolution de la fonction rénale au sein d'une population au score histologique homogène. Pour des raisons pratiques de diversité de traitement et de nombre de patients, nous nous sommes tout particulièrement attachés à l'étude des patients présentant un score i égal à 1 (Figure 11).

Au sein de cette population, nous avons dénombré 7 patients « non traités », 10 ayant bénéficié d'un « renforcement de l'immunosuppression » et 12 qui furent « traités » comme des rejets.

Au sein de cette population choisie, nous n'avons pas mis en évidence une différence significative que ce soit sur l'évolution de la créatinine plasmatique ($p = 0,6657$), le DFGe ($p = 0,0512$) et la protéinurie ($p = 0,1229$). On note des valeurs en limites de significativité pour le DFGe, cependant cette différence semble exister dès le premier mois de greffe et rester stable tout au long du suivi.

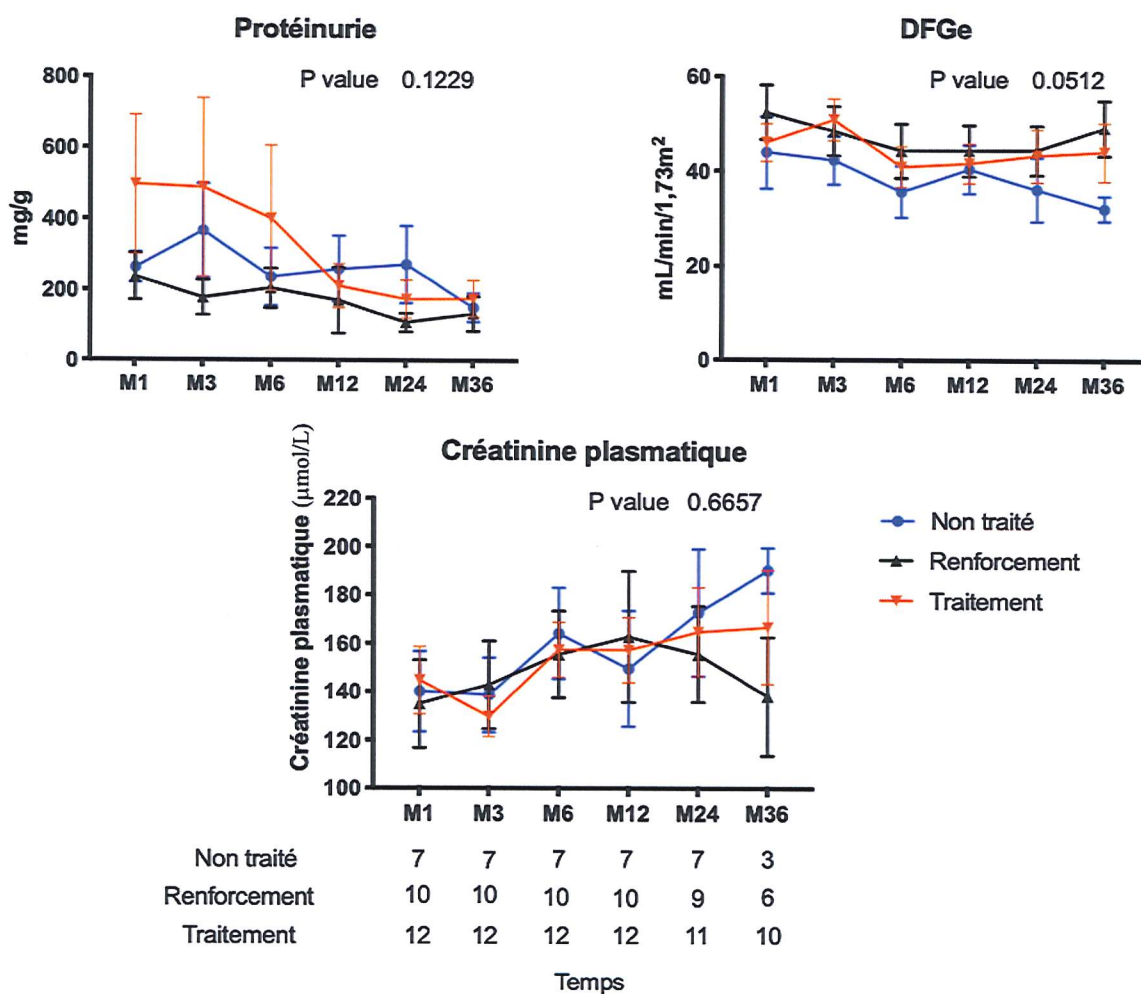


Figure 11: Évolution de la fonction rénale en fonction du traitement au sein des patients présentant un score i égale à 1

III.4. 3. 2 Au sein de la population des tubulites isolées

Nous sommes par la suite plus particulièrement intéressés au groupe des patients présentant une tubulite isolée (Figure 12).

Au sein de cette population nous avons pu dénombrer 17 patients non traités et 7 ayant bénéficié d'une modification de leur prise en charge dont 6 par renforcement de l'immunosuppression et 1 par traitement du rejet.

On note une différence tout juste significative sur la protéinurie ($p = 0,0426$). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative quant à l'évolution de la créatinine plasmatique ($p = 0,8058$) ni quant au DFGe ($p = 0,7953$).

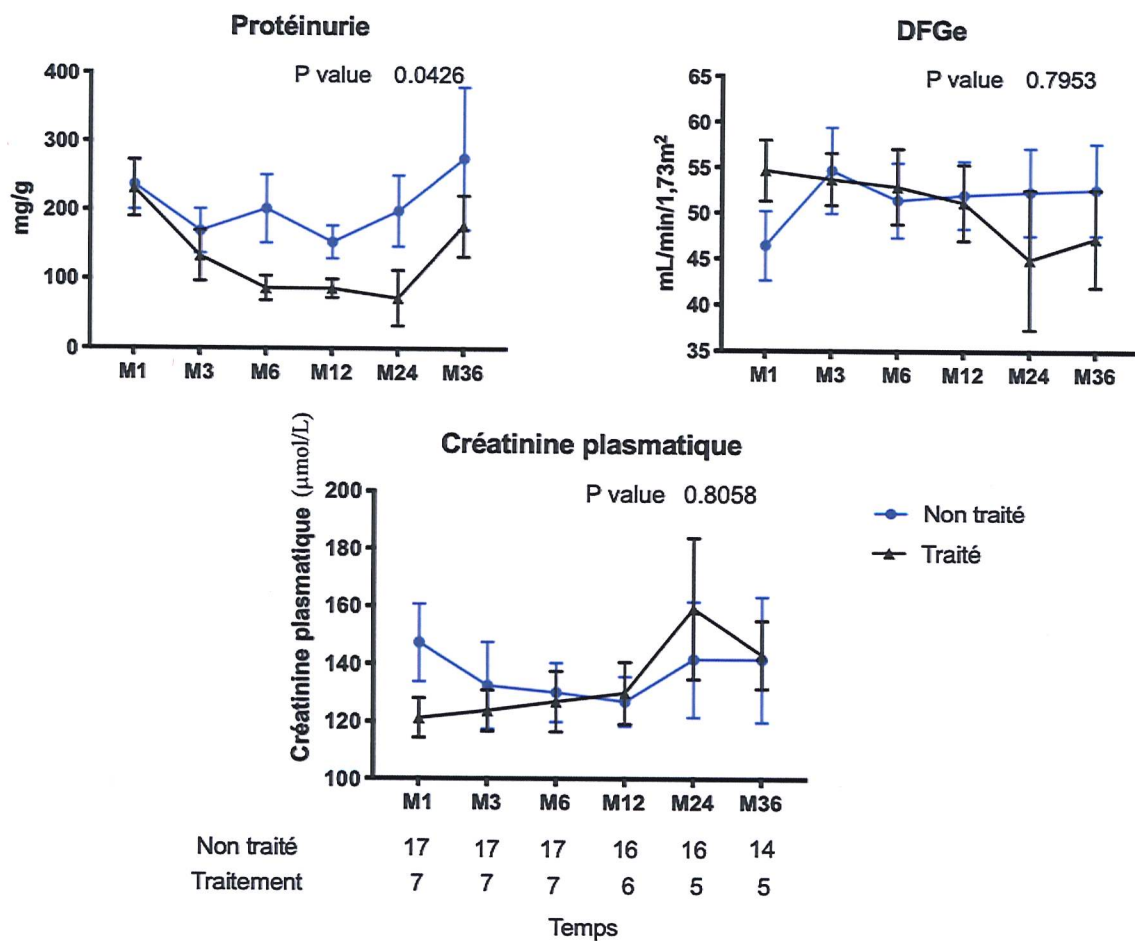


Figure 12 Évolution de la fonction rénale en fonction du traitement au sein des patients présentant une tubulite isolée

III.4. 3. 3 Au sein de la population des patients non traité

Pour définir si les patients présentant une tubulite isolée évoluaient plus favorablement et pour nous affranchir de l'effet traitement, nous avons étudié l'évolution des différents paramètres de la fonction rénale au sein des patients « non traité ». Au sein des 24 patients non traité, nous comptons 14 patients présentant une tubulite isolée et 7 présentant un score i égale à 1 (Figure 13).

On constate une évolution significativement meilleure au sein de la population des tubulite isolée sur une créatinine plasmatique ($p = 0,0559$) et le DFGe ($p = 0,0002$). Il ne semble pas y avoir de différence significative sur la protéinurie.

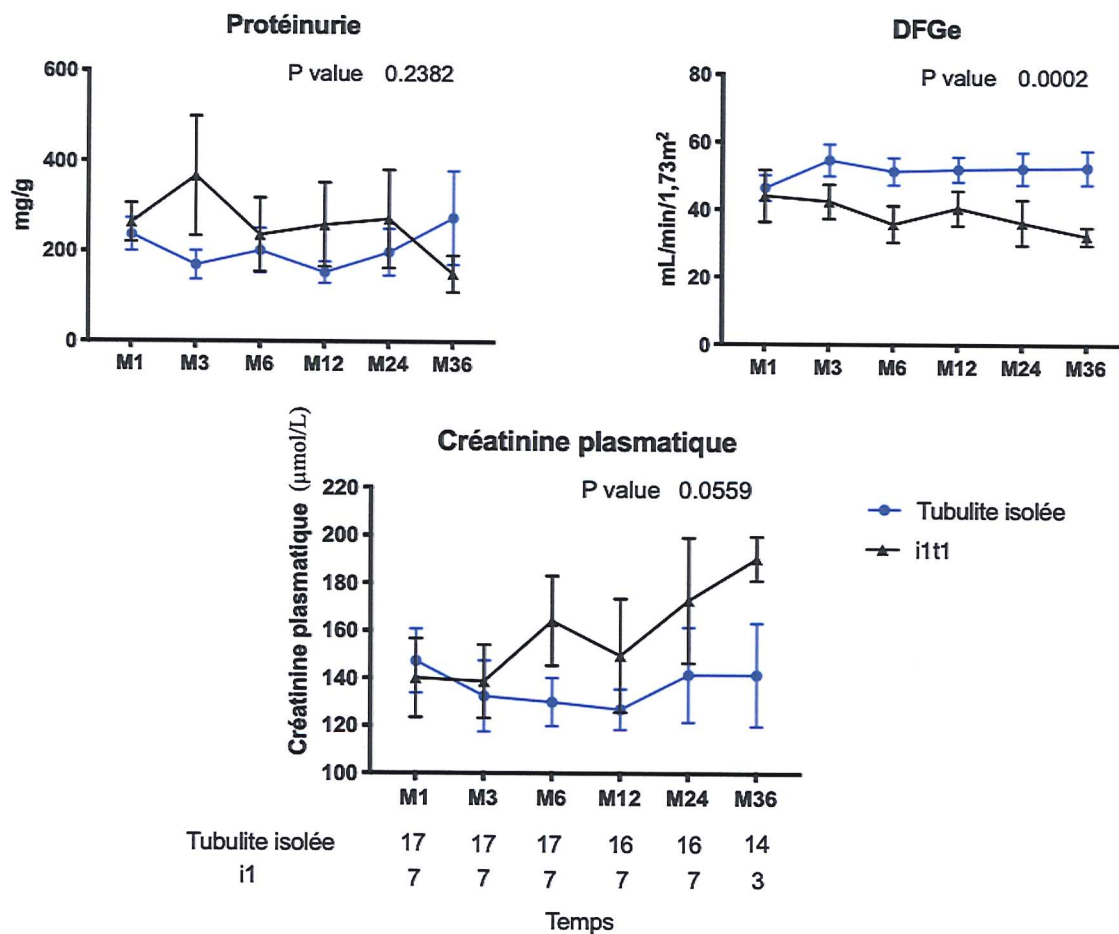


Figure 13: Évolution de la fonction rénale au sein du groupe des patients non traités

III.5 Complications immunologiques

III.5. 1 Apparition de DSA de novo

Sur la durée du suivi, 8 patients ont présenté un DSA de novo. Quatre d'entre eux étaient dans le groupe « non traité », et 2 dans les groupes « renforcement » et traitement. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative en fonction du traitement reçu ($p = 0,9084$). On note la présence de 3 patients présentant une tubulite isolée. Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des patients ayant présenté un DSA de novo (MM HLA mismatch HLA ; Ac anti-HLA immunisation anti-HLA précédant la transplantation ; ATG anti-thymoglobulines, CNI anticalcineurine)

Traitement entrepris	i	t	MM HLA	Ac anti-HLA	ATG	CNI	Durée avant apparition d'un DSA (mois)
non traité	1	2	5	Oui	Oui	Tacro	2,6
non traité	0	1	3	Non	Non	Tacro	17,3
non traité	1	1	7	Oui	Oui	Ciclo	17,3
non traité	0	1	6	Oui	Non	Tacro	23,1
Renforcement	1	1	6	Non	Non	Ciclo	9,2
Renforcement	0	1	5	Non	Non	Ciclo	17,3
Traité	1	2	5	Non	Non	Tacro	34,9
Traité	1	2	4	Non	Non	Tacro	33,2

III.5. 2 Survenue d'un rejet cellulaire

Seulement 4 patients ont présenté un rejet cellulaire aigüe au cours du suivi dont un dans le groupe « non traité » et un dans le groupe « renforcement ».

Parmi les deux patients qui ont présenté un rejet au sein du groupe « traité », on note un rejet cortico-résistant et un rejet secondaire à une minimisation dans un contexte de néphropathie à BK virus (Tableau 8).

Tableau 8 : Tableau récapitulatif des patients ayant présenté un rejet cellulaire (MM HLA mismatch HLA ; Ac anti-HLA immunisation anti-HLA précédant la transplantation ; ATG anti-thymoglobulines, CNI anticalcineurine)

Traitement entrepris	i	t	MM HLA	Ac anti-HLA	ATG	CNI	Durée avant la survenue du rejet (mois)
non traité	0	1	6	Non	Non	Tacro	4,6
Renforcement	0	1	7	Non	Non	Ciclo	4,9
Traité	1	2	5	Non	Non	Ciclo	10,2
Traité	1	1	6	Oui	Non	Tacro	5,2

III.6 Complications du traitement

Pour conclure ce travail, nous nous sommes intéressés au sur-risque induit au non par les différents traitements entrepris pour en évaluer le rapport bénéfice/risque au plus juste. Vu le faible nombre d'événements, le faible effectif, les comparaisons sont faites entre un groupe « non traité » et un groupe « traitement » comprenant les patients bénéficiant d'un « renforcement de l'immunosuppression » et « d'un traitement du rejet ».

III.6. 1 Hospitalisation

Au sein de la cohorte, au cours du suivi, il y a eu 10 hospitalisations pour l'ensemble des patients traités ou bénéficiant d'un renforcement (dont : 3 insuffisances rénales aiguës fonctionnelles, 2 décompensations cardiaques, 2 SCA ST+, 1 bilan de fièvre nue et 2 pour ostéonécrose aseptique de la tête fémorale) *versus* 4 dans le groupe « non traité » dont 1 pour bilan d'altération de l'état général et 3 pour insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.

Bien que ce risque semble plus important au sein des groupes de patients ayant bénéficié d'une prise en charge du rejet, quelle qu'elle soit, cette différence n'atteint pas de significativité statistique sur tel petit effectif ($p = 0,1262$).

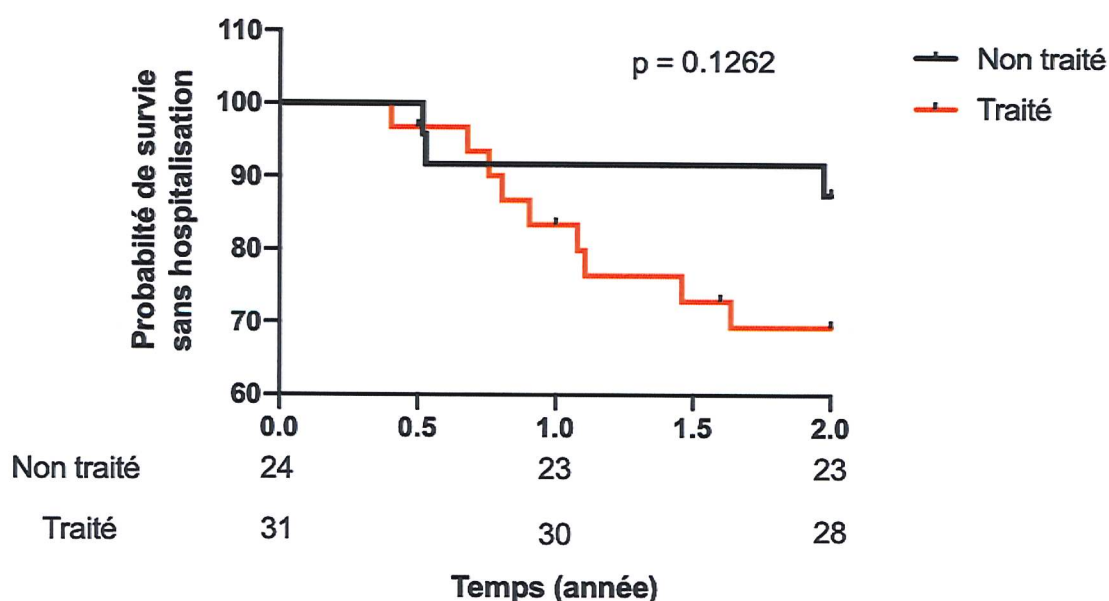


Figure 14: Courbe de survie sans hospitalisation en fonction de la prise en charge thérapeutique.

III.6. 2 Infections sévères

Dans ce travail, fut défini comme « infection sévère » tout épisode infectieux ayant nécessité une hospitalisation (en dehors des infections à BKV et CMV, qui justifient d'être considérées à part ci-dessous). Au sein du groupe de patients qui bénéficiaient d'un traitement de leur rejet borderline (« renforcement » et « traitement »), on dénombre 4 pneumopathies, 1 érysipèle, 4 pyélonéphrites et 1 zona ophtalmique contre 1 pneumopathie et 3 pyélonéphrites dans le groupe non traité.

Bien que ce risque semble plus important au sein de groupe de patient ayant bénéficié d'un « traitement quel qu'il soit, nous n'atteignons à nouveau pas une différence significative sur cet effectif ($p = 0,1588$).

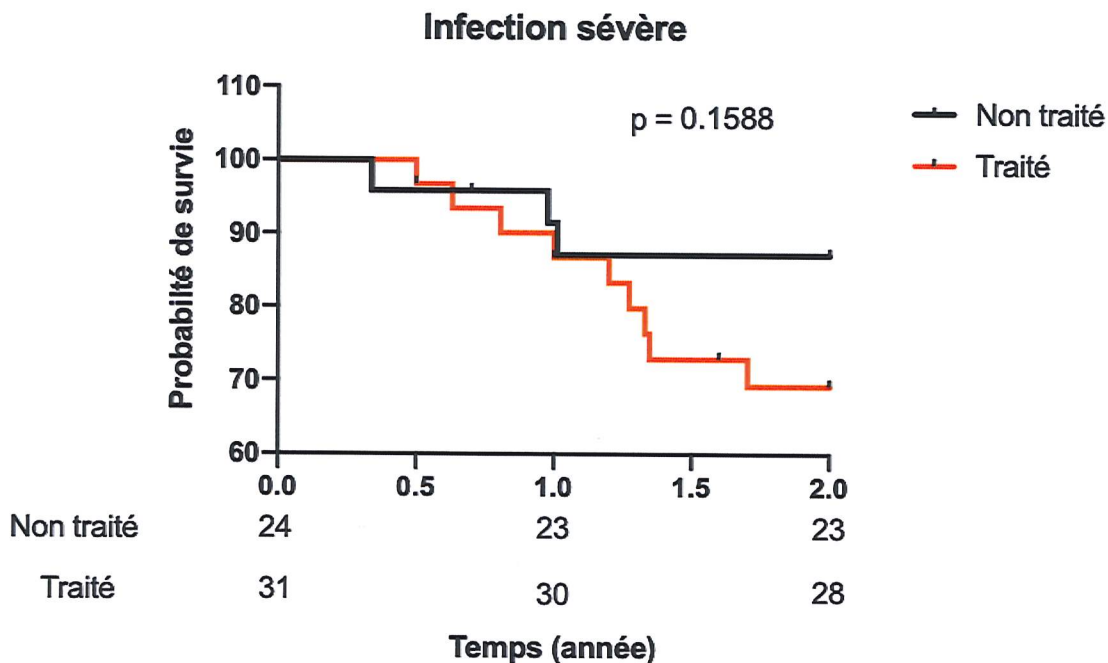


Figure 15 : Courbe de survie sans infection sévère en fonction de la prise en charge thérapeutique.

III.6. 3 Infections virales

Nous avons considéré comme infection à BK virus tout épisode de BK virémie ou dégradation de la fonction rénale associée, à la PBG, à des effets cytopathogènes évocateurs ou une PCR BKV positive sur la PBG. Pour le CMV, nous avons pris en considération toute répllication virale à plus de 3000 copies/mL ou avec atteinte d'organe.

Au sein du groupe des patients « non traités », nous avons dénombré 3 BKV et 5 CMV dont 1 symptomatique. Au sein des patients « traités » nous avons dénombré 2 BKV et 7 CMV dont 3 symptomatique (2 néphrites et une colite à CMV).

Il ne semble pas y avoir de différence significative sur la survenue de complication virale en fonction de l'attitude thérapeutique adoptée et cela aussi bien pour le BKV ($p = 0,4392$) que pour le CMV ($p = 0,9553$).

IV. Discussion

IV.1. Constat global

Nous avons pu constater une grande hétérogénéité de prise en charge au sein de notre cohorte avec 24 patients n'ayant eu aucune modification de leur traitement, 17 bénéficiant d'un renforcement de leur immunosuppression et 14 d'une corticothérapie forte dose. Les principaux facteurs semblant pondérer la prise en charge étaient la sévérité des scores i et t. De même il semble que l'attitude thérapeutique se soit modifiée au fur et mesure du temps en faveur d'une attitude plus attentiste.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur l'évolution des différents paramètres de la fonction rénale selon la prise en charge thérapeutique réalisé, hormis sur la protéinurie. Cependant, cette dernière restait dans des seuils physiologiques. Les patients présentant une tubulite isolée semble réaliser un groupe à part avec une évolution significativement meilleure.

De même il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la survenue de complication immunologique (TCMR et DSA de novo) en fonction du traitement reçu.

Pour ce qui est de la survenue de complication liée au traitement là encore, aucune différence significative ne fut mise en évidence dans les différents groupes. Cependant, on constate une fréquence accrue d'hospitalisation et d'infection sévère chez les patients bénéficiant d'un traitement par rapport au patients non traité.

IV.2. Caractéristiques de la population

Le pourcentage de rejet borderline retrouvé sur biopsie protocolaire (16.12%) dans notre cohorte est plus élevé que celui habituellement rapporté dans la littérature. Cependant, la définition du rejet borderline ne fait pas l'unanimité. Si nous nous limitons à la définition de Banff 1997 qui est la plus fréquemment utilisé dans la littérature, ce pourcentage chute à 9,39% des biopsies protocolaires et 6,38% de l'ensemble des patients transplantés, ce qui est en accord avec les données de la littérature.

Toute analyse d'image histologique ou anatomo-pathologique est de fait inévitablement soumise à une variabilité qui tient aux habitudes et aux modalités individuelles selon lesquelles l'observateur d'une lame va interpréter les critères. Les scores anatomo-pathologiques établis en microscopie sont donc forcément au mieux semi-quantitatifs. En effet, une enquête de pratique auprès de centres expert avait mis en évidence l'insatisfaction d'une majorité d'anatomo-pathologistes (60%) vis-à-vis du consensus sur les critères actuels d'évaluation des PBG, les amenant donc à continuer d'employer, pour beaucoup, l'ancienne version de la classification de Banff, de 1997³⁵.

Dans les caractéristiques inattendues de la population que nous avons étudiée, on peut noter la faible prévalence du diabète (5.5%) et de la néphropathie diabétique (1 seul patient), ce qui l'éloigne de la population générale des patients transplantés rénaux.

IV.3. Choix de l'attitude thérapeutique

Le rejet borderline constituant par définition une « zone grise », qui sort des recommandations standardisées, c'est par essence un terrain où les praticiens peuvent (ou doivent) improviser et trouver l'opportunité de choix thérapeutiques personnalisés et conformes à la fois à leur expérience passée de situations similaires, à leur pondération des autres données cliniques, et peut-être plus globalement à leur « feeling ». Il n'est ainsi pas possible simplement de déterminer *a posteriori* l'arbre décisionnel bien codifié qui aurait amené les cliniciens à traiter ou ne pas traiter les rejets borderline dans notre série.

Cependant, il semble que le principal facteur de pondération dans la prise en charge thérapeutique soit les scores histologiques d'inflammation et de tubulite. En effet, le score d'inflammation est significativement plus bas dans la population non traitée que dans les groupes « renforcement » et « traitement » avec comme corollaire une propension à ne pas traiter les tubulites isolées. Le score *t* quant à lui, est significativement plus élevé dans le groupe « traitement ».

Nous avons pu mettre en évidence d'autres différences significatives distinguant le groupe « non traité », au premier lieu desquelles une immunosuppression initiale plus intense avec un recours significativement plus important au SAL et au tacrolimus. Cette différence semble s'expliquer par une proportion plus importante de transplants à « critère élargi », de deuxième transplantations et d'immunisations anti-HLA antérieures à la greffe.

Enfin, lorsque l'on replace la série des malades étudiés selon sa chronologie, il semble que les attitudes thérapeutiques aient progressivement évolué et qu'au fil du temps, une désescalade thérapeutique a eu lieu. La taille limitée de notre cohorte se prête mal à faire ce type d'analyse année après année, car peu de patients sont inclus chaque année et les variations ne sont pas significatives, par contre un regard global sur la tendance qui semble se dessiner entre les périodes 2008-2013 et 2014-2018 avec une nette diminution des patients traité par corticothérapie en faveur d'une attitude plus attentiste.

IV.4. Évolution de la fonction rénale

Nous n'avons pas retrouvé de bénéfice évident à traiter le rejet borderline. En effet, la fonction rénale semble évoluer systématiquement de la même façon quel que soit le traitement entrepris, à l'exception cependant d'un impact isolé sur la protéinurie qui reste malgré tout dans des seuils physiologiques.

Cependant, on peut noter le fait qu'une population semble s'individualiser clairement. Ainsi, les tubulites isolées semblent avoir une évolution significativement meilleure et cela indépendamment du traitement entrepris. Cette donnée trouve un écho particulier dans le contexte actuel. En effet, un certain nombre d'articles récents ont proposé avec succès de réviser la classification de Banff pour exclure la tubulite isolée de la définition du rejet Borderline. En effet, la classification de Banff 2019 a réintroduit la nécessité d'un score d'inflammation au moins égale à 1 pour définir un rejet Borderline.

Pour autant, on peut noter qu'au sein de la cohorte des tubulites isolées, nous dénombrons 2 rejets cellulaires aigus et l'apparition de 3 DSA de novo. Ainsi, dans ce cas de figure, si un traitement d'emblais ne semble pas nécessaire, une surveillance accrue avec la réalisation d'une seconde PBG à 6 mois de la greffe pourrait être utile.

IV.5. Limitations

Cette étude comporte plusieurs limites :

- Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique
- elle porte sur un faible échantillon de patients
- Il n'y a pas de groupe contrôle de patients « non borderline »
- son échelle de temps est assez longue pour que la prise en charge des patients ait pu évoluer et que des facteurs nouveaux aient ainsi pu venir moduler l'évolution clinique.

Cette longue échelle de temps nous donne par contre l'avantage de bénéficier d'un suivi de l'évolution des patients à long terme dans le cadre de notre étude rétrospective. Dans l'avenir, il sera clairement intéressant de pouvoir comparer en détail l'évolution de cette population de patients avec rejet Borderline avec une population contrôle sans rejet (celle à laquelle on tend de plus en plus à assimiler les rejets « borderline » !).

Un autre point important pour des analyses futures sera de comparer la population des rejets borderline de Limoges aux cohortes d'autres centres, sous réserve de pouvoir valider que des critères de classement identiques aient été utilisés. Une telle analyse multi-centrique ou une méta-analyse reprenant l'ensemble des séries publiées, permettrait clairement de renforcer la significativité des analyses et la force des conclusions qui en résultent.

Conclusion

Le rejet « borderline infraclinique » constitue encore une zone floue pour les transplantateurs et il est donc important d'étudier le devenir des patients concernés sur le long terme. L'étude monocentrique qui a été réalisée ici au CHU de Limoges met en évidence le fait qu'au sein de cette zone grise, les praticiens ont en réalité très logiquement cherché à adapter leur attitude plus finement, en prenant en compte la sévérité des lésions histologiques même si celles-ci restaient modérées.

Sur le plan du devenir du greffon, nous n'avons pas pu mettre en évidence de bénéfice significatif résultant d'une attitude thérapeutique plus « agressive » vis-à-vis du groupe non traité.

Cette notion semble déjà prévaloir implicitement, et il apparaît à l'analyse de notre série une désescalade thérapeutique soit en cours devient de plus en plus la règle au fil du temps, et en particulier depuis 2014.

Les traitements immunosuppresseurs ne cessent d'évoluer, de même que la finesse des moyens dont nous disposons pour suivre leur bonne adaptation et leur efficacité, et on peut bien sûr imaginer que ces traitements deviennent au fil du temps de plus en plus aptes à contenir des manifestations mineures de rejet, ramenant le rejet « borderline » dans le cadre standard des patients tolérant leur greffon. Le type d'analyse qui a été conduit ici sera donc important à poursuivre dans le temps, avec des séries de patients plus conséquentes numériquement (donc forcément multicentriques), et pouvant alors être stratifiées avec plus de finesse en fonction du traitement immunosuppresseur dont ils bénéficient.

Références bibliographiques

1. Mills, K. T. *et al.* A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int.* **88**, 950–957 (2015).
2. Bello, A. K. *et al.* Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl* (2011) **7**, 122–129 (2017).
3. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *The Lancet* **375**, 2073–2081 (2010).
4. Tonelli, M. *et al.* Systematic Review: Kidney Transplantation Compared With Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *American Journal of Transplantation* **11**, 2093–2109 (2011).
5. Rangaswami, J. *et al.* Cardiovascular disease in the kidney transplant recipient: epidemiology, diagnosis and management strategies. *Nephrol. Dial. Transplant.* **34**, 760–773 (2019).
6. Knoll, G. A. Dialysis, Kidney Transplantation, or Pancreas Transplantation for Patients with Diabetes Mellitus and Renal Failure: A Decision Analysis of Treatment Options. *Journal of the American Society of Nephrology* **14**, 500–515 (2003).
7. Yarlagadda, S. G., Coca, S. G., Formica, R. N., Poggio, E. D. & Parikh, C. R. Association between delayed graft function and allograft and patient survival: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* **24**, 1039–1047 (2009).
8. Tecklenborg, J., Clayton, D., Siebert, S. & Coley, S. M. The role of the immune system in kidney disease. *Clin Exp Immunol* **192**, 142–150 (2018).
9. Steiner, R. W. & Awdishu, L. Steroids in kidney transplant patients. *Semin Immunopathol* **33**, 157–167 (2011).
10. Xavier, A. M., Anunciato, A. K. O., Rosenstock, T. R. & Glezer, I. Gene Expression Control by Glucocorticoid Receptors during Innate Immune Responses. *Front Endocrinol (Lausanne)* **7**, 31 (2016).
11. Fruman, D. A., Klee, C. B., Bierer, B. E. & Burakoff, S. J. Calcineurin phosphatase activity in T lymphocytes is inhibited by FK 506 and cyclosporin A. *Proc Natl Acad Sci U S A* **89**, 3686–3690 (1992).
12. Zhang, Y. *et al.* Down regulation of TRAIL and FasL on NK cells by Cyclosporin A in renal transplantation patients. *Immunol. Lett.* **152**, 1–7 (2013).
13. Fric, J. *et al.* NFAT control of innate immunity. *Blood* **120**, 1380–1389 (2012).
14. Kirkby, N. S. *et al.* Systematic study of constitutive cyclooxygenase-2 expression: Role of NF- κ B and NFAT transcriptional pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**, 434–439 (2016).
15. Howell, J. *et al.* Cyclosporine and tacrolimus have inhibitory effects on toll-like receptor signaling after liver transplantation. *Liver Transpl.* **19**, 1099–1107 (2013).
16. Weimer, R. *et al.* Switch from cyclosporine A to tacrolimus in renal transplant recipients: impact on Th1, Th2, and monokine responses. *Hum. Immunol.* **61**, 884–897 (2000).
17. Iyer, S. S. *et al.* Mitochondrial cardiolipin is required for Nlrp3 inflammasome activation. *Immunity* **39**, 311–323 (2013).
18. Imbert, S. *et al.* Calcineurin inhibitors impair neutrophil activity against *Aspergillus fumigatus* in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *J. Allergy Clin. Immunol.* **138**, 860–868 (2016).
19. Khan, A., El-Charabaty, E. & El-Sayegh, S. Fungal infections in renal transplant

- patients. *J Clin Med Res* **7**, 371–378 (2015).
20. Allison, A. C. & Eugui, E. M. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* **47**, 85–118 (2000).
 21. Eickenberg, S. *et al.* Mycophenolic acid counteracts B cell proliferation and plasmablast formation in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.* **14**, R110 (2012).
 22. Colic, M., Stojic-Vukanic, Z., Pavlovic, B., Jandric, D. & Stefanoska, I. Mycophenolate mofetil inhibits differentiation, maturation and allostimulatory function of human monocyte-derived dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.* **134**, 63–69 (2003).
 23. Eissens, D. N., Van Der Meer, A., Van Cranenbroek, B., Preijers, F. W. M. B. & Joosten, I. Rapamycin and MPA, but not CsA, impair human NK cell cytotoxicity due to differential effects on NK cell phenotype. *Am. J. Transplant.* **10**, 1981–1990 (2010).
 24. Zaza, G. *et al.* mTOR Inhibition Role in Cellular Mechanisms. *Transplantation* **102**, S3–S16 (2018).
 25. Hackstein, H. *et al.* Rapamycin inhibits IL-4--induced dendritic cell maturation in vitro and dendritic cell mobilization and function in vivo. *Blood* **101**, 4457–4463 (2003).
 26. Turnquist, H. R. *et al.* Rapamycin-conditioned dendritic cells are poor stimulators of allogeneic CD4+ T cells, but enrich for antigen-specific Foxp3+ T regulatory cells and promote organ transplant tolerance. *J. Immunol.* **178**, 7018–7031 (2007).
 27. Sordi, V. *et al.* Differential effects of immunosuppressive drugs on chemokine receptor CCR7 in human monocyte-derived dendritic cells: selective upregulation by rapamycin. *Transplantation* **82**, 826–834 (2006).
 28. Weichhart, T. *et al.* Inhibition of mTOR blocks the anti-inflammatory effects of glucocorticoids in myeloid immune cells. *Blood* **117**, 4273–4283 (2011).
 29. Goncalves, P. *et al.* Antibody-coated microbiota in nasopharynx of healthy individuals and IVIg-treated patients with hypogammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2020) doi:10.1016/j.jaci.2020.01.002.
 30. Hart, A. *et al.* OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Kidney. *American Journal of Transplantation* **17**, 21–116 (2017).
 31. Sellarés, J. *et al.* Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am. J. Transplant.* **12**, 388–399 (2012).
 32. Beimler, J. & Zeier, M. Borderline rejection after renal transplantation – to treat or not to treat. *Clinical Transplantation* **23**, 19–25 (2009).
 33. Németh, D. *et al.* Does borderline kidney allograft rejection always require treatment? *Transplantation* **90**, 427–432 (2010).
 34. Nankivell, B. J. *et al.* The clinical and pathological significance of borderline T cell-mediated rejection. *Am J Transplant* **19**, 1452–1463 (2019).
 35. Becker, J. U., Chang, A., Nickleit, V., Randhawa, P. & Roufosse, C. Banff Borderline Changes Suspicious for Acute T Cell-Mediated Rejection: Where Do We Stand? *Am J Transplant* **16**, 2654–2660 (2016).
 36. Haas, M. *et al.* The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant* **18**, 293–307 (2018).
 37. Nankivell, B. J., P'Ng, C. H. & Chapman, J. R. Does tubulitis without interstitial inflammation represent borderline acute T cell mediated rejection? *Am J Transplant* **19**, 132–144 (2019).

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Rejet Borderline infraclinique , quelle prise en charge et quel impact sur le devenir des patients transplantés rénaux ?

Nous avons pu constater une grande hétérogénéité de prise en charge au sein de notre cohorte avec 24 patients n'ayant eu aucune modification de leur traitement, 17 bénéficiant d'un renforcement de leur immunosuppression et 14 d'une corticothérapie forte dose. Les principaux facteurs semblant pondérer la prise en charge étaient la sévérité des scores i et t. De même il semble que l'attitude thérapeutique se soit modifiée au fur et mesure du temps en faveur d'une attitude plus attentiste.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur l'évolution des différents paramètres de la fonction rénale selon la prise en charge thérapeutique réalisé, hormis sur la protéinurie. Cependant, cette dernière restait dans des seuils physiologiques. Les patients présentant une tubulite isolée semble réaliser un groupe à part avec une évolution significativement meilleure.

De même il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur la survenue de complication immunologique (TCMR et DSA de novo) en fonction du traitement reçu.

Pour ce qui est de la survenue de complication liée au traitement là encore, aucune différence significative ne fut mise en évidence dans les différents groupes. Cependant, on constate une fréquence accrue d'hospitalisation et d'infection sévère chez les patients bénéficiant d'un traitement par rapport au patients non traité.

Mots-clés : Rejet borderline, transplantation rénale

Subclinical borderline rejection, what treatment and what impact on the future of renal transplant patients?

We were able to observe a great heterogeneity of management within our cohort with 24 patients having had no modification of their treatment, 17 benefiting from a reinforcement of their immunosuppression and 14 from a high dose corticosteroid therapy. The main factors that seemed to weigh on management were the severity of the i and t scores. Likewise, it seems that the therapeutic attitude has changed over time in favor of a more wait-and-see attitude.

No significant difference was found in the evolution of the various parameters of renal function according to the therapeutic management carried out, except for proteinuria. However, the latter remained within physiological thresholds. Patients with isolated tubulitis seem to achieve a separate group with a significantly better outcome.

Likewise, there was no significant difference in the occurrence of immunological complications (TCMR and DSA de novo) depending on the treatment received.

Regarding the occurrence of treatment-related complications, again, no significant difference was demonstrated in the different groups. However, there is an increased frequency of hospitalization and severe infection in patients receiving treatment compared to untreated patients.

Keywords : Borderline rejection, kidney transplantation

