

## Intérêt des biopsies (tardives et précoces) systématiques

Coordinateur : E. Morelon,  
hôpital Necker, 75015 Paris.

✓ **Importance et utilité des biopsies protocolaires en transplantation rénale** - C. Girardin, E. Morelon, M.N. Péraldi, L.H. Noël, H. Kreis

● **La ponction-biopsie hépatique systématique a-t-elle un intérêt pour le suivi à long terme des transplantés hépatiques ?** - Y. Calmus

● **Intérêt des biopsies pulmonaires transbronchiques systématiques après transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire** - A. Haloun

● **Biopsie endomyocardique et transplantation cardiaque** - P. Chevalier

### Importance et utilité des biopsies protocolaires en transplantation rénale

● C. Girardin\*, E. Morelon\*, M.N. Péraldi\*, L.H. Noël\*\*, H. Kreis\*



Malgré l'amélioration de la demie-vie des greffons rénaux depuis une dizaine d'années, la première cause de perte de fonction des greffons à long terme demeure la néphropathie chronique du greffon, conséquence de processus immunologiques et non immunologiques multiples. La biopsie du greffon est un outil irremplaçable pour diagnostiquer le rejet aigu et les autres causes de dysfonctionnement du greffon en l'absence de technique diagnostique alternative non agressive fiable et validée. Les biopsies protocolaires sont, par définition, effectuées à intervalles réguliers et prédéfinis après la transplantation indépendamment de la fonction rénale à ce moment. Elles constituent, à notre avis, un outil précieux qui permet d'évaluer l'incidence et la prévalence des lésions infracliniques de rejet, de même que le retentissement histologique des nouveaux traitements immunosuppresseurs à long terme.

**Mots-clés :** Biopsies protocolaires - Néphropathie chronique du greffon - Histologie.

La première cause de perte de fonction des greffons rénaux à long terme est la néphropathie chronique du greffon, conséquence de processus immunologiques ("rejet chronique") et non immunologiques nombreux et intri-

qués. La deuxième cause est le décès du receveur avec un greffon fonctionnel, attribuable en premier lieu à une pathologie cardiovasculaire. L'étude des manifestations histologiques précoces de la néphropathie chronique du greffon avant l'apparition de son retentissement clinique est donc un des piliers de la prévention de la dysfonction tardive du greffon rénal.

La biopsie du greffon est un outil irremplaçable pour diagnostiquer le rejet aigu

\* Service de transplantation-réanimation, hôpital Necker, 75743 Paris Cedex 15.

\*\* Laboratoire d'anatomopathologie, hôpital Necker, 75743 Paris Cedex 15.

et les autres causes de dysfonctionnement du greffon en l'absence de technique diagnostique alternative non agressive fiable et validée. Les biopsies protocolaires sont, par définition, effectuées à intervalles réguliers et prédéfinis après la transplantation, indépendamment de la fonction rénale à ce moment. Leur utilité demeure encore mal établie dans la littérature, mais de nombreuses études commencent à soutenir leur intérêt dans le diagnostic des lésions infracliniques, qu'elles soient secondaires à un processus alloréactif (rejet), toxique, ou secondaires à la récurrence de la maladie rénale de base ou autre. Elles sont aussi utilisées pour établir l'incidence et la prévalence de la néphropathie chronique du greffon.

Avec le nouvel arsenal thérapeutique disponible, les signes et les symptômes de rejet sont de plus en plus discrets, d'où l'importance de développer des outils permettant un diagnostic précoce.

### DÉPISTAGE ET INTÉRÊT DES INFILTRATS INFLAMMATOIRES INFRACLINIQUES

La présence de lésions histologiques identiques à celles du rejet aigu en l'absence de manifestations cliniques, déjà entrevue par l'équipe de transplantation

rénale de l'hôpital Necker (Paris) dans les années 70 (1), a été rapportée récemment lors d'études systématiques de biopsies protocolaires répétitives chez 30 % des patients sous triple immunosuppression (photo 1a) (2-4). Le suivi de ces greffons avec des lésions infracliniques précoces a par la suite montré que leur fonction rénale évoluait moins bien à long terme (3, 5). Dans notre institution, des biopsies systématiques sont effectuées chez tous les receveurs de greffons rénaux depuis le début du programme de transplantation, il y a plus de 40 ans (6). Legendre et al. (7) ont ainsi démontré que des lésions histologiques typiques de néphropathie chronique du greffon, associées ou non à une infiltration cellulaire interstitielle, étaient présentes sur 25 % des biopsies protocolaires faites à 3 mois et sur 50 % des biopsies protocolaires faites à 2 ans chez des patients ayant une fonction rénale normale, alors qu'elles étaient absentes à ces mêmes périodes chez les receveurs de reins HLA-identiques. Plus récemment, nous avons montré que la présence d'infiltrats cellulaires mononucléés sur les biopsies précoces (3-6 mois) était associée à davantage de fibrose interstitielle, de sclérose glomérulaire et d'atrophie tubulaire sur les biopsies à 10 ans et à une moins bonne fonction rénale à très long terme (8).

Une des premières études sur les infiltrats infracliniques, en provenance du groupe de transplantation rénale de Winnipeg, a montré que l'absence d'inflammation infraclinique sur les biopsies des 6 premiers mois était associée à de meilleures fonctions rénales à 12 mois (5). Par la suite, la même équipe a démontré, dans une étude randomisée et contrôlée (en groupe "biopsie" et groupe "sans biopsie"), que les patients ayant été biopsiés et traités, s'ils avaient des infiltrats sur la biopsie précoce, à l'aide de corticostéroïdes avaient une diminution de l'incidence des épisodes de rejet aigu à court terme (2-3 mois) et à long terme (7-12 mois), une diminution du score chronique de lésions tubulo-interstitielles de Banff à 6 mois et une meilleure fonction rénale par rapport au groupe non biopsié (3). Toutefois, une étude pilote du même groupe a démontré par la suite que le passage à une immunosuppression de base jugée plus importante (mycophénolate mofétil [MMF], Néoral®, corticostéroïdes versus azathioprine, Sandimmun® et corticostéroïdes) n'avait pas modifié la prévalence des lésions histologiques infracliniques de rejet entre 0 et 3 mois, alors que le même traitement réduisait le nombre d'épisodes cliniques de rejet aigu précoce (3, 9).

Aspect histologique de néphropathie chronique de greffons sur des biopsies protocolaires réalisées 2 ans et 10 ans après la transplantation.

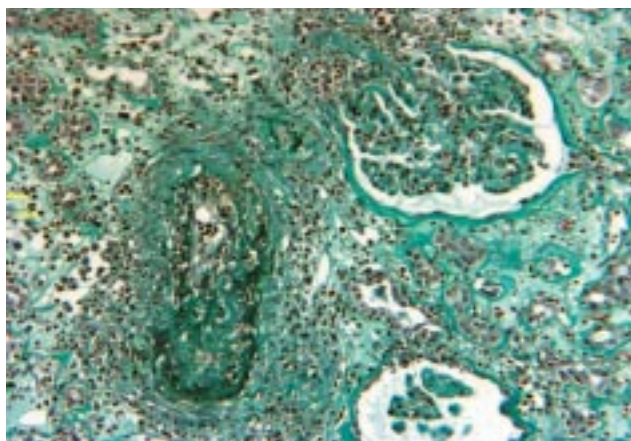


Photo 1a. Cette coloration au trichrome de Masson met en évidence la fibrose interstitielle contenant des cellules mononucléées inflammatoires (flèches) 2 ans après la greffe.

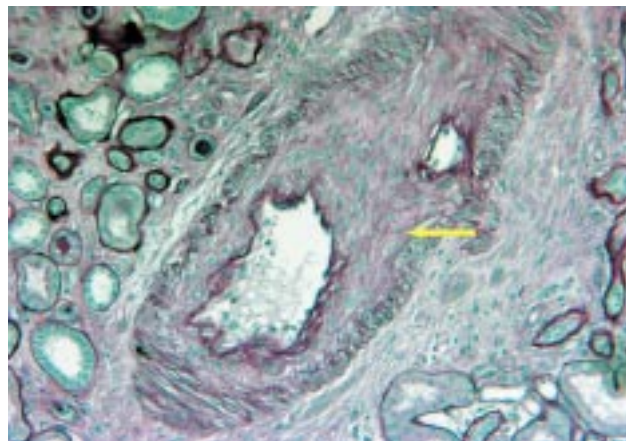


Photo 1b. Endartérite oblitérante sévère témoignant d'une néphropathie chronique évoluée 10 ans après la transplantation. La flèche montre l'épaississement sous-intimal de la paroi artérielle.

Il existe peu d'études qui décrivent la composition des infiltrats et qui permettent de caractériser leur potentiel agressif. Les infiltrats diffus de cellules CD8+, de cellules T activées, et l'invasion tubulaire par les cellules CD57+ semblent être des processus plus agressifs (10). Lipman et al. ont montré l'expression de certaines cytokines pro-inflammatoires sur des biopsies protocolaires de patients n'ayant pas d'altération de la fonction rénale (11). Ces études apportent des arguments évocateurs du rôle délétère des infiltrats infracliniques, et soulignent l'importance de mieux les caractériser, pour éventuellement mieux ajuster le traitement immunosuppresseur et diminuer l'incidence de la néphropathie chronique du greffon.

Toutefois, il semble que les infiltrats ne soient pas tous nuisibles, et que certains pourraient être associés au développement de la tolérance. Ainsi, certains animaux qui développent une tolérance envers leur greffon ont des infiltrats précoces qui contiennent moins de cellules T CD25+ et CD3+, démontrent moins d'apoptose et n'ont pas d'effet négatif sur l'évolution à long terme de ces greffons (12). Certains infiltrats précoces pourraient donc être composés de cellules immunorégulatrices qui seraient essentielles dans le développement du processus de tolérance.

### NÉPHROPATHIE CHRONIQUE DU GREFFON (REJET CHRONIQUE)

La néphropathie chronique du greffon est un phénomène multifactoriel impliquant à la fois des processus immunologiques allo-antigène-dépendants ("rejet chronique") ou non allo-antigène-dépendants (auto-immunité) et des processus non immunologiques (rôle de l'ischémie-reperfusion, de l'hypertension, de l'athérosclérose, du tabagisme, de l'hyperfiltration, etc.). Elle se définit cliniquement comme l'altération de la fonction du greffon rénal devenue permanente après le troisième mois suivant la transplantation et indépendante d'épisodes concomitants de rejet aigu ou de maladie rénale récurrente. Ses lésions histologiques se caractérisent par des lésions vasculaires sclérosantes,

une endartérite oblitérante, une glomérulopathie et une fibrose interstitielle non spécifique (photo 1b). Le diagnostic différentiel des lésions de "rejet chronique" avec les lésions de toxicité secondaires aux médicaments inhibiteurs de la calcineurine est souvent difficile (13-15). L'intérêt de la biopsie protocolaire répétée du greffon rénal est de permettre le dépistage et le diagnostic précoce des lésions de néphropathie chronique, qui ont souvent un retentissement clinique tardif.

Malheureusement, il n'y a pas d'outil clinique ou histologique fiable pour faire la part de ce qui est attribuable au "rejet chronique" et de ce qui découle des autres causes multiples de néphropathie chronique du greffon. Les lésions inflammatoires infracliniques à 3 mois chez des patients n'ayant jamais eu de rejet clinique étaient un facteur de risque de néphropathie chronique du greffon à 2 ans dans l'étude de Legendre et al. (7). Récemment, Abrass et al. ont suggéré que la fibrose interstitielle attribuée à la toxicité secondaire à la ciclosporine se caractérisait par une augmentation du collagène de type I et de type III dans l'interstitium, alors que, dans le rejet chronique, il y avait plutôt expression du collagène de type IV (16). Des études de biopsies effectuées de façon systématique ont permis d'identifier des facteurs pronostiques de dysfonction du greffon à long terme. Dans l'étude de Nickerson et al., la présence de lésions histologiques de rejet infraclinique tardif (à 6 mois) était un facteur prédictif indépendant d'une fonction rénale altérée à 2 ans (17). Isoniemi et al. ont démontré que le score de CADI (*Chronic Allograft Damage Index*), qui tient compte de la fibrose, de l'inflammation interstitielle, de l'expansion mésangiale, de la sclérose glomérulaire, de l'atrophie tubulaire et de la prolifération intima, évalué sur des biopsies protocolaires effectuées à 2 ans, prédisait très bien la fonction des greffons 6 ans après la transplantation (18). Finalement, Nicholson et al. ont montré, lors d'études morphométriques, que l'intensité du marquage pour le collagène de type III sur les biopsies à 6 mois était directement corrélée à la diminution de la fonction

rénale et du taux de filtration glomérulaire 2 ans après la greffe (19).

Plusieurs classifications (score chronique de Banff, score CADI, CCTT, etc.) ont été utilisées dans des études effectuées à divers moments (6 mois, 24 mois) après la greffe (20). Leurs sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive n'ont pas toujours été évaluées, et leur reproductibilité inter-centre n'a pas été établie de façon uniforme. À cet égard, le score de Banff (21) est actuellement le plus couramment employé. Sa reproductibilité inter-centre a été établie dans le cadre de protocoles de recherche, et son utilisation plus systématique permettra peut-être de répondre plus clairement à ces questions dans les prochaines années (20-24).

### CONCLUSION

Les biopsies protocolaires itératives sont, à notre avis, un outil précieux qui seul permet, dans le cadre d'études randomisées, d'évaluer l'importance des lésions infracliniques de rejet, le retentissement histologique des nouveaux traitements immunosuppresseurs à long terme, de même que l'incidence et la prévalence des lésions de néphropathie chronique du greffon. Il devient de plus en plus évident que des lésions histologiques d'infiltrats interstitiels et de néphropathie chronique peuvent ne pas avoir de retentissement clinique à court et moyen terme, mais qu'elles témoignent d'un processus souvent évolutif et peuvent aider à prédire le devenir de ces greffons, voire à l'améliorer. En attendant le développement de techniques de dépistage non invasives fiables, leur utilisation peut aider à améliorer le suivi post-transplantation. ■

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Crosnier J, Leski M, Kreis H, Hinglais N. Crises histologiques latentes chez les malades transplantés. Société française de transplantation, Paris, nov. 1972.
2. Rush DN, Henry SF, Jeffery JR et al. Histological findings in early routine biopsies of stable renal allograft recipients. *Transplantation* 1994 ; 57, 2 : 208-11.

.../...





.../...

3. Rush D, Nickerson P, Gough J et al. Beneficial effects of treatment of early subclinical rejection : a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9, 11 : 2129-34.
4. Rush DN, Karpinski ME, Nickerson P et al. Does subclinical rejection contribute to chronic rejection in renal transplant patients ? *Clin Transplant* 1999 ; 13, 6 : 441-6.
5. Rush DN, Jeffery JR, Gough J. Sequential protocol biopsies in renal transplant patients. Clinico-pathological correlations using the Banff schema. *Transplantation* 1995 ; 59, 4 : 511-4.
6. Hamburger J, Crosnier J, Dormont J et al. Result of kidney transplantation in man. In : *Renal transplantation. Theory and practice*. The Williams and Wilkins Company. Baltimore 1972 ; 160-224.
7. Legendre C, Thervet E, Skhiri H et al. Histologic features of chronic allograft nephropathy revealed by protocol biopsies in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998 ; 65, 11 : 1506-9.
8. Girardin C, Mihatsch MJ, Peraldi MN et al. Histologic findings from 3-6 month, 2-year and 10-year protocol biopsies in kidney transplant recipients [abstract]. *Am J Trans* 2001 ; 1 (suppl.) : 253.
9. Nickerson P, Jeffery J, Gough J et al. Effect of increasing baseline immunosuppression on the prevalence of clinical and subclinical rejection : a pilot study. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10, 8 : 1801-5.
10. Ibrahim S, Dawson DV, Sanfilippo F. Predominant infiltration of rejecting human renal allografts with T cells expressing CD8 and CD45RO. *Transplantation* 1995 ; 59, 5 : 724-8.
11. Lipman ML, Shen Y, Jeffery JR et al. Immune-activation gene expression in clinically stable renal allograft biopsies : molecular evidence for subclinical rejection. *Transplantation* 1998 ; 66, 12 : 1673-81.
12. Shimizu A, Yamada K, Meehan SM et al. Intra-graft cellular events associated with tolerance in pig allografts : the "acceptance reaction". *Transplant Proc* 1997 ; 29, 1-2 : 1155.
13. Mihatsch MJ, Morozumi K, Strom EH et al. Renal transplant morphology after long-term therapy with cyclosporine. *Transplant Proc* 1995 ; 27, 1 : 39-42.
14. Mihatsch MJ, Nিকেleit V, Gudat F. Morphologic criteria of chronic renal allograft rejection. *Transplant Proc* 1999 ; 31, 1-2 : 1295-7.
15. Mihatsch MJ, Ryffel B, Gudat F. Morphological criteria of chronic rejection : differential diagnosis, including cyclosporin nephropathy. *Transplant Proc* 1993 ; 25, 2 : 2031-7.
16. Abrass CK, Berfield AK, Stehman-Breen C et al. Unique changes in interstitial extracellular matrix composition are associated with rejection and cyclosporin toxicity in human renal allograft biopsies. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33, 1 : 11-20.
17. Nickerson P, Jeffery J, Gough J et al. Identification of clinical and histopathologic risk factors for diminished renal function 2 years posttransplant. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9, 3 : 482-7.
18. Isoniemi H, Taskinen E, Häyry P. Histological chronic allograft damage index accurately predicts chronic renal allograft rejection. *Transplantation* 1994 ; 58, 11 : 1195-8.
19. Nicholson ML, Bailey E, Williams S et al. Computerized histomorphometric assessment of protocol renal transplant biopsy specimens for surrogate markers of chronic rejection. *Transplantation* 1999 ; 68, 2 : 236-41.
20. Colvin RB, Cohen AH, Saiontz C et al. Evaluation of pathologic criteria for acute renal allograft rejection : reproducibility, sensitivity, and clinical correlation. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8, 12 : 1930-41.
21. Racusen LC, Solez K, Colvin RB et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999 ; 55, 2 : 713-23.
22. Furness PN, Kirkpatrick U, Taub N et al. A UK-wide trial of the Banff classification of renal transplant pathology in routine diagnostic practice. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12, 5 : 995-1000.
23. Grimm PC, Nickerson P, Gough J et al. Quantitation of allograft fibrosis and chronic allograft nephropathy. *Pediatr Transplant* 1999 ; 3, 4 : 257-70.
24. Mueller A, Schnuelle P, Waldherr R, van der Woude FJ. Impact of the Banff 97 classification for histological diagnosis of rejection on clinical outcome and renal function parameters after kidney transplantation. *Transplantation* 2000 ; 69, 6 : 1123-7.

Les articles publiés dans *Le Courrier de la Transplantation* le sont sous la seule responsabilité de leurs auteurs.

Tous droits de reproduction, d'adaptation et de traduction par tous procédés réservés pour tous pays.

© juin 2001 - Da Te Be Éditions - SR Teleperformance Média Santé.

Imprimé en France - ÉDIPS, Quétingny - Dépôt légal 2<sup>e</sup> trimestre 2001