



Insuffisance rénale aigüe et boli préemptifs de corticoïdes chez les transplantés rénaux : une étude rétrospective

Maïté Meunier

► To cite this version:

Maïté Meunier. Insuffisance rénale aigüe et boli préemptifs de corticoïdes chez les transplantés rénaux : une étude rétrospective. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-01936652

HAL Id: dumas-01936652

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01936652>

Submitted on 27 Nov 2018

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

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

**Insuffisance rénale aigüe et boli préemptifs de corticoïdes chez les
transplantés rénaux : une étude rétrospective.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 23 Mars 2018

Par Madame Maïté MEUNIER

Née le 28 décembre 1988 à Troyes (10)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de NÉPHROLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BERLAND Yvon

Madame le Professeur MOAL Valérie

Monsieur le Professeur DANIEL Laurent

Monsieur le Docteur LEGRIS Tristan

Président

Assesseur

Assesseur

Directeur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiatisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Sclarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTÉY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHIEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUBE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
 LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
 PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
 LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
 DANIEL Laurent (PU-PH)
 FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
 GARCIA Stéphane (PU-PH)
 XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
 GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
 LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
 MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
 SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
 BRUDER Nicolas (PU-PH)
 KERBAUL François (PU-PH)
 LEONE Marc (PU-PH)
 MARTIN Claude (PU-PH) *Surnombre*
 MICHEL Fabrice (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)
 VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
 GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
 VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
 DRANCOURT Michel (PU-PH)
 FENOLLAR Florence (PU-PH)
 FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
 NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
 LA SCOLA Bernard (PU-PH)
 RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
 DUBOURG Grégory (MCU-PH)
 GOURIET Frédérique (MCU-PH)
 NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
 NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
 LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
 DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
 MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
 ENJALBERT Alain (PU-PH) *Surnombre*
 GABERT Jean (PU-PH)
 GUIEU Régis (PU-PH)
 OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
 FROMONOT Julien (MCU-PH)
 MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
 SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
 KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
 LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) *Surnombre*
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAÏM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) *Surnombre*

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OUDIN Claire (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOIR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLES Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Yvon BERLAND,

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en présidant ma thèse. Vous êtes notre Maître et notre guide au cours de notre formation de néphrologue. Vous m'avez accueillie au sein de la néphrologie marseillaise et conseillée à chaque étape de mon internat, notamment lors de nos entretiens à la fin de chaque semestre. Je vous suis très reconnaissante de votre enseignement et de votre soutien au cours de ces années dans mes différents choix et projets professionnels. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Tristan LEGRIS,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse, de m'avoir conseillée et aidée tout au long de sa réalisation. Tu m'as donné le goût à la Transplantation rénale lors de mon cinquième semestre où j'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec toi, de même lors de mon passage à l'hôpital de jour. Piano footing et plongée nous avons également plusieurs centres d'intérêts communs. Merci encore pour ton investissement dans ce travail, j'espère pouvoir continuer à travailler avec toi à l'avenir.

Madame la Professeur Valérie MOAL

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. Merci pour vos enseignements au cours de mon internat, pour votre attention vigilante et positive qui m'ont guidée afin d'être plus juste, plus rigoureuse au lit du patient en plaçant l'humanité au cœur de notre pratique quotidienne. Merci pour vos conseils lors des moments de doutes.

Monsieur le Professeur Laurent DANIEL

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. L'anatomopathologie me fascine depuis mon externat et n'est pas étrangère à mon choix de spécialité. Merci pour tous les staffs anatomopathologiques dans le service où j'ai pu découvrir avec émerveillement les glomérules tubules et autres croissants sur l'écran de la salle de staff le mardi après midi et ce depuis mon premier semestre.

Écrire ces remerciements est comme un agréable voyage dans le temps. S'arrêter et regarder derrière son épaule, et se rendre compte du chemin parcouru ensemble. Poursuivons !

Chapitre 1, La Néphro 1. Entre lupus et cryoglobulinémie.

Merci aux Pr Bertrand DUSSOL et Pr Noémie JOURDE-CHICHE (Noé) ainsi qu'au Dr Bertrand GONDOUIN pour m'avoir encadrée au cours de mon tout premier choix d'interne dans l'unité de néphrologie clinique. Vous avez été pédagogues et galvanisants, et m'avez appris à structurer mon raisonnement dans la bonne humeur et l'enthousiasme. Merci de votre patience. Ce semestre a également scellé cette belle amitié qui dure avec mes chères co-internes Karine et Manon. Une pensée pour Tic et Tac Denis et Guilhem. Merci à toute l'équipe infirmière également, bienveillante drôle et compétente. Une ambiance rêvée pour débiter son internat.

Chapitre 2, les Soins Intensifs néphrologiques. Entre cathéter et calculette.

Merci au Pr Henri VACHER COPONAT et au Dr Julie MOUSSI FRANCES pour m'avoir enseigné la gestion des troubles hydro électrolytiques et des urgences néphrologiques. Vous m'avez appris à hiérarchiser ma pensée, à aller à l'essentiel, ce qui n'était pas gagné ! L'hyponatrémie abstraite est devenue un calcul appliqué. Et ça c'est chouette. Merci Henri de m'avoir guidé pour mes présentations au cours de DES, l'occasion de se plonger dans la régulation du calcium à tes cotés. Merci également à toute l'équipe infirmière, à nos fous rires, à votre soutien aussi. Une pensée aux mille trois cent vingt quatre flacons de mycohémocultures prescrits (au moins !), et à nos entrevues en dehors de l'hôpital.

Chapitre 3, Les Soins Intensifs Cardiologiques. Entre Echo et tropo.

Merci au Pr PAGANELLI, à Laurent BONELLO et Marc LAINE Jenny, Cholé... pour mon troisième semestre haut en couleurs et en altitude du haut du 10^{ème} étage de l'Hôpital Nord. Vous m'avez appris à m'autonomiser, à me faire confiance, à démystifier l'infarctus et le trouble du rythme. Mon attraction pour l'échographie transthoracique est depuis bien connue de mes cointernes, source de quolibets bien mérités. L'occasion également d'approfondir le syndrome cardio rénal et de m'affirmer lors de mes présentations orales. Merci à Laura, co interne et amie que je vais avoir la joie de retrouver à Martigues. Merci aux infirmières également, et de l'ambiance musicale du SIC. N'oubliez, pas amis cardiologues « le rein, c'est malin ».

Chapitre 4, La transplantation rénale. Bollywood party.

Merci aux Dr Tristan LEGRIS aujourd'hui directeur de thèse au Dr Raj PURGUS et au Dr Simona BONCILA pour m'avoir encadré lors de ce semestre et pour m'avoir tant donné envie d'approfondir le domaine de la transplantation rénale. Tristan c'est d'ailleurs lors de ce semestre que tu m'as proposé ce travail qui deviendra ma thèse, question pragmatique vécue au quotidien. Merci de m'avoir accordé ta confiance. Raj, merci pour ton humour, ta patience et nos discussions sur fond de musique indienne. Namaste. Simona merci de ta bonne humeur constante et de tes conseils. Merci également à mes deux co internes de choc, Mickael et Simon et à votre humour. Je me suis régalée.

Chapitre 5, La Dialyse. Une relation patient-médecin complice.

Merci au Pr Philippe BRUNET et au Dr Simona BONCILA de m'avoir accompagné lors de ce semestre. J'ai découvert une relation médecin patient forte. Merci Philippe pour ta bienveillance et ton enseignement. J'ai eu plaisir à préparer nos topos du mardi et à approfondir les différentes techniques de dialyse, des troubles phosphocalciques en passant par l'HDF. Merci Simona pour ce compagnonnage, nous nous sommes ainsi suivis 2 semestres d'affilée pour mon plus grand plaisir et je suis ravie de te rejoindre très prochainement à Martigues. A Monsieur Bouaka avec qui j'ai hâte de travailler. Dammar et Patrick que j'apprécie toujours autant. Merci à l'équipe paramédicale, présente et agréable, notamment lors des gardes de dialyse, y compris le WE. Merci Lou et Guilhem, mes top co internes, nos « pauses clopes sans cloper » sans oublier Germaine et le rituel du café du matin. Lou, notre amitié qui a perduré, et nos futures sorties kite et festivals.

Chapitre 6, La Réanimation Pr Papazian : Baila los ECMOS

Merci au Pr PAPAZIAN, et toute l'équipe pour son apprentissage dans la bonne humeur. L'occasion d'appivoiser « le 6 » et de côtoyer les greffés pulmonaires. Merci à Delphine, Jérémy Mickael, Vincent Antoine et Manon pour ces 6 mois au top. Nous nous souviendrons d'une vidéo d'anthologie.

Chapitre 7, Le Master 2. Entre paillasse et remplacements.

Merci à Pascale PAUL et au Pr Florence SABATIER, ainsi que toute l'équipe, Luc Audrey Patricia, Laurent, Laurent bis, Houssein, Stephane, Coralie, Alexandre, Frederique.... Cette année de recherche a été très riche d'enseignements, de découvertes, de belles rencontres. Vous croiser à l'hôpital de la Conception et en dehors, est toujours un plaisir. Votre présence me touche beaucoup. Merci aux Dr Jean René LARUE, Dr Christian LEGOFF et Dr Valérie MASSON pour leur accueil au sein de la Clinique des Fleurs, me permettant de financer cette année de recherche.

Chapitre 8, L'hôpital de jour, l'apprentissage de la consultation

Merci au Pr Stéphane BURTEY et au Dr LEGRIS pour ce semestre de reprise d'activité clinique. L'occasion de découvrir l'art de la consultation. Merci aux infirmières de DP Anne Marie et Isabelle et celles d'HDJ que j'espère recroiser très bientôt. Un ENORME merci à Thomas Robert, disponible toujours sympa et d'une grande aide pour ma thèse. Merci aux secrétaires, à Arlette et ses bonbons, à Nicole.

Chapitre 9 Inter CHU Transplantation rénale, dans le froid parisien.

Merci à toute l'équipe de Necker du service du Pr LEGENDRE, notamment Olivier qui m'a beaucoup aidé pour les résultats statistiques de dernière minute! Je te dois aussi la réussite de mes premières biopsies, et des futures aussi ;) mes stats à ce jour : 100%! #profparfait. Merci à Estelle également.

Mélanie, à nos « débriefing girly », à nos débuts à Necker. Pierre et tes chemises à mouches et les Jonnhypokaliémies. Anne, d'un dynamisme et d'une efficacité ahurissants ... Et avec humour ! Rebecca toujours souriante. Lucile et sa douceur naturelle... et tous les autres. Merci pour votre « positive attitude » et votre enthousiasme, votre joie de travailler. Merci à Charlotte Idris et Armance, mes trois top co internes so parisiens, vous êtes les bienvenus à Marseille vous le savez!

A mes co-internes, Plus on est de fous plus on rit !

Ma Promo tout d'abord. Manon, ma grande grande copine depuis le premier semestre, et ce n'est pas prêt de s'arrêter ! Merci d'être là, tout simplement. Florence toujours au top toujours entière toujours à fond et c'est comme ça qu'on t'aime. Anna maintenant assistante à Aix, toujours sympa. Guilhem, le cointerne parfait, et papa maintenant !!

Aux plus anciens qui nous ont soutenus lors de nos premiers pas hésitants dans le bâtiment. Clarissa, Marion, Alex, Manon, Eric ...

Et les plus jeunes ! Lucie toujours pétillante souriante et le mot pour rire, Mickael et tes papates décidément trop en canard. Alice et nos footing que j'espère reprendre ... à 4 ? Justine, un humour mordant, un air faussement débonnaire et toujours une anecdote, j'adore. Thepenier, constant, un poil râleur juste ce qu'on aime, réanimateur de passants sur le chemin de la Timone à ses heures perdues.

Les MARSUPILAMI si si ;)

Emilie, ma très chère Emilie : un sourire, un pot de nutella, 3 potins et c'est parti pour refaire le monde. So fresh. Je compte bien te rendre visite en Corse très bientôt ! Les randonnées nous attendent. Julie, de l'internat en passant par la cup, la revue, et les marsu ... tu fais totalement partie de ma petite famille marseillaise. Sportive festive et globetrotteuse, à notre amitié qui est loin d'être terminée !!!

Berangère : coup de cœur, symbiose, confiance et amitié vraie.

Laurence et Thierry : Histoire de chats ou de roue de voiture ... histoires de mobile de poissons ou de mojitos frais ... Soirées-face la mer, soirées-crêpes, soirées-nouvel an, soirées-anniversaire, soirées pour rien, soirées à refaire le monde, soirée pour être ensemble. L'accueil se conjugue au pluriel chez vous, et ça c'est top.

Emeline : ma top partenaire de Marseille-Cassis, toujours partante, toujours souriante, constante dans son agréabilité (oui oui mot inventé). Thomas, prépare toi pour le marathon de tes 40 ans !

Delphine et Xavier : Merci de nous faire rêver, voyager, sous le signe de la liberté.

Manue : nous avons tellement de choses à nous raconter !

Violette : promis on se voit plus en 2018 !!

Hélène et Louis : merci d'être venu jusqu'ici. De Paris en passant par la Thaïlande jusqu'à Marseille, le voyage à vos côtés ne fait que commencer ! A nos soirées-mousson et nos pannes d'essence dont nous nous souviendrons.

Hind et Thierry : Mes deux DJs préférés. En un mot (ou trois) : vivement cet été !

Justine et JB : Vive le chien de traîneau avec vous. Justine j'ai hâte de partir en Mongolie avec toi !

La revue 2014 : Un moment inoubliable, merci de m'avoir fait vivre ce moment de folie pure sur scène avec vous. C'était géant.

A mes amis d'enfance : Cédric évidemment, toi qui connaît chacune des petites facettes de ma vie. Merci d'être venu, merci d'être là. Notre amitié ressemble à un dinosaure et c'est chouette comme ça. Encore félicitation pour votre mariage avec Laure. Vous êtes beaux !! Et bientôt la maison !! A bientôt à Ares ☺ À Kevin Thomas les 2 inséparables, vous n'avez pas changé, ne changez pas. À nos parties de Risk interminables. A Aurelie Maelle Cyril et toute la clique d'Ares : rendez vous à la fête de l'huître 2018.

Florian, notre attraction commune pour le grand large nous réuni. Pas besoin de se parler pour se comprendre. Pas besoin d'être près pour être proches. À quand une traversée ?

A mes amis de la fac « on s'était dit rdv dans 10 ans ... »

Hannah : Ma très chère Hannah, pianiste et bientôt maman ... Bon courage pour ta thèse !

Patou : La symbiose dès que nous échangeons deux mots. De la douceur, de la sagesse, beaucoup de tendresse. Sache que notre amitié compte beaucoup pour moi.

Sarah : Quelle pianiste, Quelle chanteuse, Quelle femme !

Et toute la famille Moatti : L'accueil avec un grand « A » où musique et cuisine s'accordent en harmonie. Merci de votre générosité sans cesse renouvelée.

Anne Laure : A nos questions existentielles et notre amitié qui durera longtemps.

Nico et Delphine : Merci de votre douceur et votre sensibilité. Merci pour ce mariage sous le signe de l'émotion, un chant, une église, un éclat de rire.

Louis : A notre amitié retrouvée. On s'est perdu de vue, on s'est retrouvé, on s'est r'perdu d'vue et on s'est retrouvé, et toujours la même complicité. What else ?

Olivia : A nos jeunes années délurées, nos curry verts, nos mashmallows faits maison. A Jules et ses explications statistiques que je n'ai pas toujours compris !

Fanny et Violaine, mes 2 sous colleuses de choc !

Aux amitiés initiées lors du voyage, le début de belles histoires: Marie et Nico, mes deux instits' préférés, je veux continuer à faire des jeux de société à vos cotés !! et redevenir enfant un instant. Laura et Zim qui auraient pu être parfaits si ils ne s'étaient pas trompé de date de mariage. À Mickael et nos divergences politiques, à Guy et nos débats, passés et futurs. À Louise la randonneuse, rencontrée par delà l'océan Atlantique. Viva Argentina !

Aux marins d'eau douce et d'eau de mer. Ceux qui savent ce que le Twen veut dire.

Merci à vous d'être venu de lointains rivages pour partager ce chouette moment. Profitez ! Souquez les Artimuses. Fred, Boule, JuJu, Pierre Édith, Serge et Martine, on peut dire que vous faites partie de la famille ! Merci d'être là.

A Maryse, ma marraine de fée. Tu es l'image même de la tendresse et de la bienveillance.

Cédric et Milou, on peut clairement dire que vous m'avez vu grandir ! De la chaussure-jouet en passant par la panthère-terrible. Sophie MA sophie, toujours cette même joie d'enfant quand je te vois.

A Didier, mon « papa marseillais », mon Parrain. Merci de ton accueil lorsque je suis arrivée à Marseille, d'avoir été un repère, de m'avoir aidé dans cette vaste aventure sudiste, d'être toujours là dans mes galères, tantôt moqueur, parfois piquant, mais toujours sincère entier et naturel. Je suis ravie de t'avoir retrouvé ici. Des méandres de l'enfance jusqu'à l'âge qu'on dit adulte. (signé la Truffe). Je suis ravie de ton couple avec Brigitte, je vous souhaite qu'il dure dure dure !

A Anne et Laurent, que notre symbiose dure dure dure encore longtemps ! Merci d'être là, merci d'être vous. Merci pour ces souvenirs en Inde, chatoyants colorés et épicés.

Ode à ceux qui nous allons créer.

A P'tit Lo et Bertrane, sans oublier Maxence et Albane : la fraîcheur d'une famille épanouie.

A Anne Claire et PA sans oublier Louis ! Anne Claire, merci de tes conseils et de ce souvenir privilégié d'un midi de février. A renouveler !

Gilles et Nicole : Les premiers Berls que j'ai rencontré ! Je pense fort à vous.

A mes parents, merci de votre soutien sans faille, de votre amour, du fil invisible, toujours.

A ma grand mère : Mamie. Nous sommes complices, parfois têtues. J'annonce que connais les prénoms de presque toutes les personnes sus citées dans ces remerciements, même « mes chefs » ! Aujourd'hui tu vas enfin pouvoir mettre des visages sur tous ces noms ! Merci d'être là.

A nos absents qui sont si tendrement présents.

A Toi à qui j'ai dit oui.

Sommaire

1. INTRODUCTION.	2
1.1. Transplantation rénale et dysfonction du transplant, allo-immunité.	2
1.2. Diagnostic des différents rejets d'allogreffe.	2
1.3. Le traitement du rejet d'allogreffe.	2
1.4. Les <i>boli</i> de corticoïdes comme traitement du rejet.	3
1.5. Objectifs de l'étude.	3
2. MATERIEL ET METHODES	4
2.1. Patients.	4
2.2. Protocole d'immunosuppression.	5
2.3. Indication et réalisation d'une PBT pour analyse histologique.	5
2.4. Diagnostic de rejet.	7
2.5. Prise en charge du rejet.	7
2.6. Recueil des données.	8
2.7. Définition des groupes de patients.	9
2.8. Statistiques.	10
3. RESULTATS.	11
3.1. Organigramme, résultats histologiques et présentation des groupes.	11
3.2. Caractéristiques des patients « stratégie préemptive / avec rejet » <i>versus</i> « stratégie préemptive / sans rejet ».	12
3.3. Comparaison des patients « stratégie préemptive / avec rejet » <i>versus</i> « stratégie attente / avec rejet / avec <i>boli</i> ».	13
3.4. Etude de la tolérance.	14
3.5. Survie des patients et transplants selon les groupes.	14
3.6. Evolution des pratiques pendant la période d'inclusion.	15
3.7. Facteurs de risque associés à la survie du transplant chez les patients porteurs de rejet.	15
4. DISCUSSION	16
5. CONCLUSION	24

1. INTRODUCTION.

1.1. Transplantation rénale et dysfonction du transplant, allo-immunité.

L'insuffisance rénale chronique terminale est un problème de santé publique et son incidence augmente avec le temps (1,2). La transplantation rénale est le traitement de choix pour un patient arrivé au stade terminal d'une insuffisance rénale chronique. Il est démontré que la transplantation offre une meilleure espérance de vie et une qualité de vie supérieure (3). Les causes d'insuffisance rénale aiguë du transplant sont multiples et varient en fonction du délai post transplantation (4). La perte de fonction du transplant est responsable d'une morbi-mortalité et d'un coût importants pour la société (5)(6). Bien que le pronostic à court terme des transplants se soit amélioré avec les stratégies immunosuppressives actuelles, les taux de pertes tardives du transplant restent élevés, principalement en rapport le développement d'une réponse humorale allo-immune dirigée contre le transplant pouvant conduire au rejet médié par les anticorps (7) (8) (9).

1.2. Diagnostic des différents rejets d'allogreffe.

Les signes cliniques et les marqueurs d'évaluation de la fonction du transplant tels que la mesure de la créatininémie et de la protéinurie ne sont pas spécifiques du rejet. En l'absence de cause évidente de dysfonction du transplant (comme une cause obstructive, fonctionnelle, toxique ou infectieuse), la ponction-biopsie du transplant (ou PBT) reste l'examen *gold standard* pour poser le diagnostic de rejet et orienter le traitement (10-12). La classification des rejets d'allogreffe rénale de la conférence de Banff repose sur l'analyse méthodique des lésions histologiques élémentaires, associée aux données cliniques et biologiques (13).

1.3. Le traitement du rejet d'allogreffe.

Le traitement du rejet aigu, qu'il soit cellulaire ou humoral, est peu codifié. Les recommandations sont fondées sur un faible niveau de preuve et préconisent des thérapies ciblant le lymphocyte T pour les mécanismes cellulaires, comme les *boli* de corticoïdes et les globulines anti-thymocytes (ATG), et des thérapies ciblant les allo-anticorps ou le lymphocyte B pour les rejets à médiation humorale, comme les techniques d'aphérèse, le Rituximab, les immunoglobulines intra-veineuses (IgIV) plus ou moins associés à des *boli* de corticoïdes (14). Trop peu de données permettent de retenir un traitement efficace des rejets chroniques, qu'ils soient cellulaires ou médiés par les anticorps (11,15).

1.4. Les *boli* de corticoïdes comme traitement du rejet.

Les corticoïdes ont une action anti-inflammatoire puissante et rapide à fortes doses. En diminuant la sécrétion de cytokines, de radicaux libres de l'oxygène ou l'activation du complément, les corticoïdes limitent le recrutement de cellules inflammatoires et l'activation d'une réponse immune adaptative. Ils diminuent la réponse médiée par les lymphocytes T (16–18). Selon les recommandations des « Kidney Disease: Improving Global Outcomes » (KDIGO) de 2009, les corticostéroïdes à fortes doses sont recommandés dans le traitement initial des rejets aigus cellulaires (TCMR pour T-Cell Mediated Rejection) (recommandation de grade 1D) sans que la durée et la dose optimale puissent être définies.

La place des corticoïdes dans le traitement des rejets aigus médiés par anticorps (ABMR, pour Antibody Mediated Rejection) est moins bien définie et les KDIGO n'évoquent pas clairement leur utilisation (grade 2C) même si la plupart des équipes les utilisent (19,20).

Parfois dans le cas d'une insuffisance rénale aiguë chez un transplanté rénal faisant suspecter un rejet aigu, il arrive que des *boli* de corticoïdes soient administrés avant que le diagnostic ne soit confirmé par la PBT, selon l'appréciation du clinicien. Néanmoins, certaines études anciennes ont montré que le diagnostic fondé sur la biopsie différait de 42% du diagnostic clinique suspecté, et que dans 47% la biopsie évitait une corticothérapie qui aurait été indiquée par le clinicien (21). Ces données sont confirmées par une étude plus récente, à l'ère des inhibiteurs de la calcineurine, où la PBT modifie le diagnostic et la prise en charge qui étaient cliniquement déterminés dans 40% des cas. La biopsie conduit alors à une diminution de l'immunosuppression dans 20% des cas (22). De plus, il est admis depuis longtemps que les *boli* de corticoïdes peuvent être responsables d'une morbidité accrue (23). Les corticoïdes peuvent induire ou aggraver un diabète et/ou contribuer à l'apparition d'une hypertension artérielle (24,25). Les corticoïdes augmentent le risque d'infection, risque qui augmente avec la durée et la dose du traitement (26,27). Ils affectent également le métabolisme osseux et augmentent le risque fracturaire (28). Le sur risque d'ulcère gastrique ou duodénal chez les patients sous corticoïdes est controversé (24,29,30).

1.5. Objectifs de l'étude.

Peu d'études ont évalué le ratio bénéfice-risque de l'administration préemptive (avant le résultat de la PBT) de *boli* de corticoïdes en cas de suspicion de rejet chez les patients transplantés rénaux avec insuffisance rénale aiguë.

Le but de notre étude rétrospective était, dans un premier temps, de faire un état des lieux de nos pratiques thérapeutiques lors d'une insuffisance rénale aiguë justifiant une PBT au sein d'une cohorte de transplantés rénaux et ainsi d'évaluer la pertinence de l'administration préemptive de *boli* de corticoïdes.

Dans un deuxième temps, nous avons cherché à savoir si l'administration préemptive de *boli* de corticoïdes justifiée (*i.e.*, en cas de rejet histologiquement prouvé) pouvait avoir un intérêt par rapport à une administration postérieure au résultat histologique.

L'étude de la tolérance des patients ayant reçu des *boli* de corticoïdes représentait également un objectif secondaire de notre étude.

2. MATERIEL ET METHODES

2.1. Patients.

Nous avons mené une étude observationnelle, longitudinale, rétrospective, monocentrique de cohorte. Nous avons inclus l'ensemble des patients adultes transplantés rénaux dans le Centre de Néphrologie et Transplantation Rénale (CNTR) du Centre Hospitalo-Universitaire de Marseille ayant été hospitalisés dans l'unité de Transplantation Rénale entre le 01/01/2009 et le 31/10/2014 avec un diagnostic d'insuffisance rénale aiguë indiquant une 1^{ère} PBT. Tous les patients inclus ont bénéficié d'une greffe avec cross-match négatif pour les lymphocytes T et B (technique de lymphocytotoxicité). Les greffes à haut risque immunologique chez des patients porteurs d'anticorps anti-HLA préformés dirigés contre le donneur ne sont pas réalisées au CHU de Marseille. Une insuffisance rénale aiguë était définie par une augmentation de la créatininémie de 20% par rapport à la créatininémie habituelle. La créatininémie habituelle était déterminée par la moyenne des valeurs relevée lors des consultations de l'année précédente lorsqu'aucun problème clinique concomitant n'était rapporté. Les données de suivi ont été recueillies jusqu'au 30/04/2017. Tous les patients avec séjours hospitaliers associés aux codages d'activité Z940 (transplantation rénale), N178 (insuffisance rénale aiguë), et JAHJ006 (codage de l'acte PBT) ont été inclus. Les codages étaient réalisés par trois médecins seniors du service de Transplantation du CNTR. Le même code N178 était utilisé par ces médecins pour désigner une insuffisance rénale aiguë.

Nous n'avons pas inclus les PBT réalisées par voie chirurgicale ou sous contrôle scannographique et les biopsies motivées pour protéinurie isolée et/ou hématurie isolée ou virémie à BK virus sans insuffisance rénale aiguë associée. Nous avons également exclu les biopsies réalisées pour contrôler l'efficacité d'un traitement, de rejet par exemple.

Nous ne réalisons pas de biopsies protocolaires « réglées » de dépistage du rejet infra-clinique dans notre centre.

2.2. Protocole d'immunosuppression.

L'ensemble des patients a bénéficié d'un traitement d'induction par globulines anti-thymocytes (ATG) (THYMOGLOBULINE[®], comprenant 6 à 8 perfusions en fonction de l'immunisation HLA des patients, débuté à 1,25 mg/kg/j puis adaptée en fonction du compte quotidien des leucocytes totaux) et relayé par une trithérapie d'entretien orale comprenant des corticoïdes (CORTANCYL[®] débuté à 1 mg/kg/j, suivi d'une décroissance régulière, sans sevrage total) associés à du Tacrolimus (PROGRAF[®] débuté à 0,15 mg/kg/j dès que la créatininémie était inférieure à 300 µmol/l ou à J5) pour des tacrolémies résiduelles cibles entre 8 et 10 ng/ml les 3 premiers mois de greffe) et du Mycophénolate Mofetil (CELLCEPT[®] débuté à 2000 mg/j dès J1) ou de l'acide mycophénolique (MYFORTIC[®] débuté à 1440 mg/j) (MPA) pour les receveurs de moins de 65 ans. Pour les patients âgés de plus de 65 ans, ou porteur d'un antigène HBs ou recevant un rein d'un donneur vivant apparenté, la trithérapie comprenait de la Ciclosporine A (NEORAL[®] débuté à 6 mg/kg/j pour des ciclosporinémies résiduelles cibles entre 160 et 200 ng/ml les 3 premiers mois de greffe), de l'Azathioprine (IMUREL[®] débuté à 2 mg/kg/j)(AZA) et des corticoïdes. Un traitement par Triméthoprime-Sulfaméthoxazole 400 mg/j était administré pendant 6 mois dans le cadre de la prévention de la pneumocystose. La prophylaxie anti-Cytomégalo virus (CMV) consistait en la prescription de Valganciclovir pendant 6 mois pour les patients en mismatch CMV (donneur séropositif et receveur séronégatif) et pendant 3 mois pour les receveurs séropositifs, la dose étant adaptée à la fonction rénale. En cas de sérologies CMV négatives chez le donneur et le receveur, aucune prophylaxie n'était administrée.

2.3. Indication et réalisation d'une PBT pour analyse histologique.

Lors d'une insuffisance rénale aiguë chez un patient transplanté rénal, un interrogatoire attentif était réalisé et précisait différents points : le délai depuis la transplantation rénale, le statut immunologique HLA, les facteurs favorisant une déshydratation extracellulaire, la prise de substances néphrotoxiques, l'adhérence du patient au traitement immunosuppresseur, les pathologies associées extra-néphrologiques. Un examen clinique permettait notamment d'évaluer l'état d'hydratation du patient, de rechercher une infection en cours et des arguments pour orienter le diagnostic étiologique de l'insuffisance rénale aiguë. L'examen clinique était complété par des données biologiques comme le ionogramme sanguin et

urinaire pouvant évoquer une cause pré-rénale à l'insuffisance rénale aiguë et la recherche de protéinurie. Un dosage des taux sanguins résiduels d'inhibiteurs de la calcineurine (ICN) était réalisé, ainsi qu'une échographie doppler du transplant pour éliminer une cause urologique, vasculaire et toxique au dysfonctionnement du transplant. Les causes infectieuses étaient également évoquées par un examen cytot bactériologique des urines (ECBU) et un dépistage d'infection à BK virus par cytologie urinaire (et recherche de decoy cells) et/ou PCR sanguine. Des dosages sanguins d'anticorps anti-HLA étaient réalisés, mais les résultats n'étaient le plus souvent pas disponibles lors de la réalisation de la biopsie. Si malgré ces éléments, l'étiologie de l'insuffisance rénale aiguë n'était pas déterminée, la PBT était indiquée pour poser un diagnostic et orienter le traitement.

Le but de la PBT était de prélever un échantillon de cortex du transplant d'une taille et d'une qualité suffisante pour que la biopsie soit « adéquate » (≥ 10 glomérules et ≥ 2 artères de moyen calibre) afin de permettre une interprétation histopathologique précise, en entraînant le moins de morbidité possible (31). La procédure respectait les contre-indications absolues: hypertension artérielle sévère et non contrôlée, anomalie de l'hémostase primaire ou secondaire, pyélonéphrite du greffon et absence de consentement du patient. Dans notre centre, un traitement par antiagrégant plaquettaire contre-indique une PBT transpariétale. Les contre-indications relatives à la réalisation d'une PBT en unité de transplantation étaient : un transplant en position intrapéritonéale, la présence d'une fistule artérioveineuse iatrogène, l'obésité, l'interposition d'anses digestives.

La PBT était réalisée en hospitalisation conventionnelle, au lit du malade dans des conditions d'asepsie par un médecin sénior néphrologue expérimenté. Un repérage échographique pouvait être réalisé pour déterminer le site de ponction. Une anesthésie locale à la xylocaïne était réalisée. La PBT était réalisée avec un pistolet automatique à biopsie à usage unique, de diamètre 16 gauges x 10cm de type BARD, MONOPTY®. Trois fragments étaient prélevés dans la mesure du possible, 2 pour une analyse en microscopie optique, le dernier pour de l'immunofluorescence si besoin. Le patient était ensuite alité de manière stricte pendant 24 heures avec une surveillance clinique rapprochée.

Pour l'analyse en microscopie optique, deux fragments étaient immédiatement immergés dans des fixateurs, le formol tamponné à 4% et la glutaraldéhyde à 2,5%. La biopsie était ensuite déshydratée et incluse dans un mélange de résine ou de paraffine pour obtenir un bloc résine

et un bloc paraffine. A partir des blocs, un microtome ou un ultra-microtome permettait d'obtenir des coupes de 0,2 à 4 micromètres. La coloration la plus souvent utilisée était le trichrome de Gomori qui associe un colorant nucléaire violet (hématoxyline), un colorant cytoplasmique rouge (fuchsin ponceau) et un colorant des fibres de collagène vert (vert lumière). Cette coloration permet d'évaluer la fibrose, le réseau membranaire, dans les glomérules les membranes basales et les tiges mésangiales. Les noyaux des cellules des glomérules, des tubes et de l'interstitium apparaissent en violet marqués par l'hématoxyline. La fuchsin Ponceau permet de mettre en évidence les cytoplasmes cellulaires. Les dépôts anormaux qui peuvent être sous endothéliaux, extra-membraneux ou mésangiaux, prennent une coloration généralement plus rouge inhomogène avec parfois un aspect en flammèche. L'immunohistochimie peut également être réalisée pour rechercher des dépôts de C4d, qui signent une activation locale de la voie classique du complément, ou un marquage SV40 qui contribue au diagnostic de la néphropathie à polyomavirus. Pour l'immunofluorescence, un fragment était congelé pour rechercher des dépôts de C4d ou pour objectiver une récurrence de la néphropathie initiale (néphropathie à dépôts d'IgA par exemple).

2.4. Diagnostic de rejet.

Le diagnostic de rejet était défini par l'association d'une insuffisance rénale aiguë avec des lésions histopathologiques de rejet d'allogreffe, selon les critères de la classification internationale de Banff 2013 (13). Les patients ont été considérés comme porteurs d'un "rejet" s'ils présentaient un rejet aigu médié par les anticorps (ABMR aigu), un rejet chronique actif médié par les anticorps (ABMR chronique actif), un rejet aigu cellulaire (TCMR), mixtes (ABMR et TCMR). Deux anatomopathologistes experts en néphropathologie, Pr Laurent Daniel et Dr Julia Torrents, ont interprété l'ensemble des biopsies réalisées pour cette étude. Chaque lésion élémentaire décrite ci-après a été gradée de 0 à 3: glomérulite (g), tubulite (t), inflammation interstitielle (i), endartérite (v), glomérulopathie chronique d'allogreffe (cg), fibrose interstitielle et atrophie tubulaire (FI/AT), artériosclérose (cv), dépôts de C4d sur les capillaires péri-tubulaires (C4d), pourcentage de glomérules scléreux (% glomérules scléreux). La somme « g+cpt » représentait l'inflammation de la microcirculation et était gradée de 0 à 6.

2.5. Prise en charge du rejet.

En cas de rejet aigu, le traitement consistait en des *bolus* de corticoïdes intraveineux (Méthylprednisolone SOLUMEDROL® 10 mg/kg pendant 2 à 6 jours puis 5 mg/kg pendant 2

jours puis 2,5 mg/kg pendant 2 jours relayée par une semaine de Prednisone orale à la dose de 1 mg/kg/j) en cas de TCMR, ou des *boli* de Méthylprednisolone à 500 mg/j pendant 3 à 6 jours en cas d'ABMR aigu (19). Le traitement par *boli* de corticoïdes pouvait être préemptif, c'est à dire entrepris avant la confirmation histologique du rejet par PBT. En cas d'ABMR aigu, un traitement complémentaire par échanges plasmatiques contre Albumine et perfusion d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) pouvait être réalisé, associé à une prophylaxie infectieuse par Triméthoprim-Sulfaméthoxazole et Valganciclovir.

2.6. Recueil des données.

L'ensemble des données a été collecté à partir des compte-rendus d'hospitalisation, des dossiers médicaux (papier et informatisé) et du logiciel CRISTAL de l'Agence de la Biomédecine. Dans un premier temps, les données concernant les conclusions des résultats histologiques et la survie des patients et des transplants ont été colligées sur la population totale de l'étude. Dans un deuxième temps, nous avons restreint le recueil de données à l'ensemble des patients ayant reçu des *boli* de corticoïdes (préemptifs ou non) et à ceux ayant eu un rejet sans avoir reçu de *boli* de corticoïdes. Pour ces patients, nous avons recueilli l'ensemble des éléments disponibles concernant les caractéristiques du receveur lors de la transplantation : âge, sexe, rang de la greffe, transplantation préemptive ou non (définie par une transplantation avant le stade de dialyse), statut immunologique (immunisation HLA, nombre d'incompatibilités HLA avec le donneur), type de néphropathie, évolution post-transplantation immédiate, survenue d'une reprise retardée de fonction définie par la nécessité d'au moins une séance d'hémodialyse dans la semaine suivant la transplantation. Les caractéristiques du donneurs étaient également colligées : âge, sexe, type de donneur (décédé, vivant), antécédent d'hypertension artérielle, cause de décès, ischémie froide.

Les caractéristiques collectées des patients au moment de la biopsie étaient: le délai transplantation-biopsie en mois, l'âge du patient, un antécédent de rejet avant la période d'inclusion, un antécédent de diabète post-transplantation (DPT), un contexte de mauvaise observance (défini par un arrêt volontaire avoué et non motivé d'un ou plusieurs immunosuppresseur(s) par le patient, et/ou par un taux sanguin résiduel d'inhibiteur de la calcineurine indosable à l'admission), le traitement immunosuppresseur en cours (corticoïdes, type d'ICN, type d'antimétabolite: mycophénolate mofétil (MMF) ou acide mycophénolique (MPA) ou azathioprine (AZA); les posologies, les dosages sanguins résiduels d'ICN (t0)), la prise au long cours d'un antiagrégant plaquettaire et/ou d'un anticoagulant, la présence

d'anticorps anti-HLA plus ou moins dirigés spécifiquement contre le transplant (ou DSA pour Donor Specific Antibodies) au moment de la PBT. Les DSA analysés dans cette étude sont par définition apparus après la greffe (*de novo*) puisque les greffes HLA-incompatibles ne sont pas réalisées dans notre Centre. Les Anticorps (Ac) anti-HLA étaient détectés par technologie Luminex (One Lambda[®]), avec la mesure du panel de bille réactives (exprimé en pourcentage de billes en classe I et/ou II), et si besoin détermination des spécificités par la technique Single Antigen Bead. Etaient également colligés la créatininémie habituelle, la créatininémie au moment de la biopsie, le pourcentage d'augmentation de la créatininémie par rapport à la créatinine habituelle, la présence d'une protéinurie associée (seuil de positivité : ratio protéinurie/creatininurie= 0,5 g/g). Les données concernant le traitement relatif à l'insuffisance rénale aiguë pendant l'hospitalisation ont été également colligées, comme le délai entre le premier *bolus* de corticoïde et la PBT en jours, la réalisation d'échanges plasmatiques, ou la perfusion d'IgIV.

Les données de suivi ont été recueillies à 3 ans de la fin de période d'inclusion (04/2017) : survie du patient et du transplant, complications immédiates liées à la réalisation de la PBT (hématurie macroscopique, fistule artérioveineuse, hémorragie requérant une reprise chirurgicale ou une procédure de radiologie interventionnelle), complications liées aux *boli* de corticoïdes (diabète ou décompensation d'un diabète, ulcère ou oesophagite, hémorragie digestive, la survenue de pneumocystose, fractures). La durée de suivi était exprimée en mois. Un arrêt de fonction du transplant était défini par un retour en dialyse ou une nouvelle transplantation préemptive.

Afin étudier l'évolution chronologique de nos pratiques, la période d'inclusion a été divisée en 2 périodes de même durée de 70 mois chacune, la première période concernant les patients hospitalisés du 01/01/2009 au 31/11/2011 et la deuxième période concernant les patients hospitalisés du 01/12/2011 au 31/10/2014.

2.7. Définition des groupes de patients.

Les patients qui ont bénéficié de *boli* de corticoïdes préemptifs avant les résultats de la PBT constituaient le groupe "stratégie préemptive". Parmi eux, ceux qui avaient finalement un diagnostic de rejet confirmé histologiquement constituaient le sous-groupe « stratégie préemptive / avec rejet », alors que ceux qui n'en avaient pas constituaient le sous-groupe « stratégie préemptive / sans rejet ».

Les patients qui n'ont pas bénéficié de *boli* de corticoïdes avant les résultats de la biopsie constituaient le groupe « stratégie attente ». Parmi eux, ceux qui n'avaient pas de rejet constituaient le sous-groupe « stratégie attente / sans rejet ». Ceux qui avaient un diagnostic de rejet formaient le sous-groupe « stratégie attente / avec rejet ». Parmi eux, les patients qui ont eu des *boli* de corticoïdes indiqués après la biopsie constituent le sous-groupe « stratégie attente / avec rejet / avec *boli* ».

2.8. Statistiques.

Les variables qualitatives ont été exprimées en valeur absolue et en pourcentage. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart type ou en médiane et 25-75ème percentile selon leur distribution. Les tests de normalité ont été réalisés par le test de Shapiro. La comparaison des variables a été effectuée pour les variables quantitatives, par un t-test de Student ou par un test de Mann Withney (lorsque le nombre de patients dans chaque groupe était inférieur à 30 ou lorsque la distribution de la variable n'était pas normale) ; et par le test de Chi2 dans le cas des variables qualitatives. Les probabilités de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées selon le test du log-rank. Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme indiquant une différence statistiquement significative.

Afin de déterminer les facteurs pronostics de survie du transplant, une analyse univariée avec calcul des Hazard Ratios et de leurs intervalles de confiance à 95% a été réalisée par régression linéaire de Cox. Nous avons ensuite effectué un modèle multivarié dans lequel a été inclus l'ensemble des variables significatives en analyse univariée. En cas de variables objectivement liées, seule la variable la plus pertinente était retenue dans le modèle. Les valeurs de p inférieures à 0,1 ont été considérées comme indiquant une différence statistiquement significative. Toutes les valeurs de p déclarées sont bilatérales.

Les analyses statistiques comparatives ont été réalisées avec le logiciel GraphPad Prism et le logiciel JMP PRO version 1. Pour la réalisation du modèle de Cox c'est le logiciel SATA (version 14, Data Analysis and Statistical Software) qui a été utilisé.

3. RESULTATS

3.1. Organigramme, résultats histologiques et présentation des groupes.

Entre le 01/01/2009 et le 31/10/2014, 3661 séjours hospitaliers ont été recensés dans l'unité de transplantation rénale du CNTR, dont 1775 comportant un diagnostic d'insuffisance rénale aiguë (48%) et 334 comportant l'insuffisance rénale aiguë indiquant une PBT (9%). Parmi ces 334 séjours hospitaliers sélectionnés, 13 ne correspondaient pas aux critères d'inclusion (4 PBT annulées ou différées (erreurs de codages), un séjour a été exclu en raison d'un problème technique de conservation de l'échantillon, 8 séjours comportaient d'autres erreurs de codage) et 78 séjours hospitaliers ont été exclus car le patient avait déjà bénéficié d'une PBT antérieure pendant la période d'inclusion. Au total 243 patients correspondants à 243 séjours hospitaliers et à 243 PBT ont été inclus (**Figure 1**).

Parmi les 243 patients, 41 (17%) ont bénéficié de *boli* préemptifs et constituaient le groupe "stratégie préemptive" ; 202 (83%) ont eu un traitement initié après les résultats de la biopsie et constituaient le groupe "stratégie attente". La survie des transplants censurée sur les décès à 3 ans de suivi était statistiquement meilleure dans le groupe "stratégie attente" $p=0,004$ (**Figure 2**). Cette différence de survie semblait ne concerner que les patients avec un diagnostic de rejet, puisque la comparaison des groupes « stratégie préemptive / sans rejet » et « stratégie attente / sans rejet » montrait une survie des transplants similaire ($p=0,511$) (**Figure 3**).

Dans le groupe "stratégie attente", 19% des patients (39/202) avaient un diagnostic final de rejet, formant le groupe « stratégie attente / avec rejet » (41% un TCMR, 31% un ABMR chronique actif, 21% un rejet mixte et 8% un ABMR aigu). Parmi les 163 patients n'ayant pas de rejet et formant le groupe « stratégie attente / sans rejet », 41% étaient porteurs de lésions chroniques non spécifiques, 21% de lésions de toxicité des ICN, 7% de néphropathie à BKv, 10% de lésions tubulaires aiguës isolées et 10% de lésions minimales du transplant (**Tableau 1**).

Dans le groupe "stratégie préemptive", 49% des patients ($n=20$) avaient effectivement un rejet sur la biopsie, formant le groupe « stratégie préemptive / avec rejet » (35% un ABMR chronique actif, 30% un TCMR, 20% un rejet mixte et 15% un ABMR aigu). Vingt et un

patients (51%) n'avaient pas de rejet, et constituaient le groupe « stratégie préemptive / sans rejet », 34% présentaient des lésions chroniques non spécifiques, 19% avaient un diagnostic histologique de toxicité des ICN, 14% avaient une néphropathie à BK virus et 14% des lésions tubulaires aiguës isolées (**Tableau 1**). Les résultats histologiques n'étaient pas statistiquement différents en fonction de la stratégie choisie (**Tableau 1**). Néanmoins, les rejets cellulaires semblaient plus sévères dans le groupe «stratégie préemptive / avec rejet », bien que les effectifs soient trop faibles pour réaliser un test statistique (**Tableau 2**).

Selon le délai médian entre la transplantation et la PBT, nous avons pu établir l'ordre chronologique médian d'apparition des différents types de rejet dans notre cohorte. Ainsi l'ABMR aigu survenait à un délai médian de 19,5 mois (5,5-57,75), le TCMR à 21 mois (4,75-126,75), le rejet mixte à 40 mois (19-131), et enfin l'ABMR chronique actif à 132 mois (78-176) après la transplantation (**Figure 4**).

3.2. Caractéristiques des patients « stratégie préemptive / avec rejet » versus « stratégie préemptive / sans rejet ».

Nous avons tout d'abord comparé les caractéristiques des patients ayant un rejet prouvé histologiquement à ceux qui n'en n'avaient pas, parmi les patients ayant reçu des *boli* de corticoïdes préemptifs. Le but de cette comparaison était de rechercher d'éventuels facteurs clinico-biologiques associés à une confirmation histologique de rejet parmi des patients dont les cliniciens estimaient un traitement préemptif nécessaire. Le groupe «stratégie préemptive / avec rejet » comportait 20 patients et le groupe « stratégie préemptive / sans rejet » en comportait 21.

Les patients du groupe «stratégie préemptive / avec rejet » étaient plus jeunes au moment de la transplantation avec un âge moyen de 40+/- 18 ans versus 48+/- 13 pour les patients du groupe « stratégie préemptive / sans rejet » ($p=0,042$), ainsi que l'âge du donneur qui était respectivement de 35 +/- 4 ans versus 51+/- 4 ans ($p=0,003$). Les deux groupes étaient comparables sur la majorité des autres caractéristiques de base pré-transplantation. Le taux de reprise retardée de fonction était similaires dans les deux groupes, de respectivement 20 % et 10% pour les groupes «stratégie préemptive / avec rejet » et « stratégie préemptive / sans rejet » ($p=0,273$) (**Tableau 3**).

Concernant les caractéristiques au moment de la PBT, on note un délai transplantation-PBT significativement plus long pour les patients du «stratégie préemptive / avec rejet » avec une

médiane de 39,5 mois (17-138) versus 11 mois (1-44) ($p=0,014$) pour le groupe « stratégie préemptive / sans rejet » (**Tableau 3**). Les patients du groupe « stratégie préemptive / avec rejet » étaient plus jeunes au moment de la PBT avec un âge moyen de 35 ± 4 ans versus 51 ± 4 pour les patients du groupe « stratégie préemptive / sans rejet » ($p=0,003$).

Par ailleurs, les patients du groupe « stratégie préemptive / avec rejet » avaient un traitement immunosuppresseur moindre, avec des dosages de résiduels d'ICN plus bas (tant pour les t_0 de Tacrolimus ($p=0,041$) que pour les t_0 de Ciclosporine ($p=0,030$)), des posologies de prednisone d'entretien plus faibles ($p=0,045$) et étaient plus souvent porteurs de DSA (55% vs 5% $p=0,041$) par rapport aux patients du groupe « stratégie préemptive / sans rejet ». Les patients du groupe « stratégie préemptive / avec rejet » avaient une insuffisance rénale aiguë plus sévère lors de l'hospitalisation avec une créatininémie médiane à $295 \mu\text{mol/L}$ (197-449) versus $130 \mu\text{mol/L}$ (103-150) ($p=0,017$), un pourcentage d'augmentation de la créatininémie de 144% (56-206) versus 40% (31-75) ($p=0,002$), une protéinurie dans 35% des cas versus 10% ($p=0,039$) par rapport au groupe « stratégie préemptive / sans rejet ». Les antécédents de rejet (avant la période d'inclusion) étaient plus fréquents (30% versus 5% $p=0,032$) dans le groupe « stratégie préemptive / avec rejet » par rapport au groupe « stratégie préemptive / sans rejet » (**Tableau 3**).

3.3. Comparaison des patients « stratégie préemptive / avec rejet » versus « stratégie attente / avec rejet / avec *boli* ».

Nous avons ensuite analysé les patients avec un diagnostic de rejet confirmé ayant reçu des *boli* de corticoïdes préemptifs avant la PBT, et les avons comparé à ceux les ayant reçu après le diagnostic. Pour ce faire, nous avons comparé le groupe « stratégie préemptive / avec rejet » (20 patients) au groupe « stratégie attente / avec rejet / avec *boli* » (28 patients). Les deux groupes étaient comparables sur la majorité des caractéristiques de base et des caractéristiques au moment de la PBT (**Tableau 4**). Le nombre de patients immunisés avant la transplantation était respectivement de 10% versus 25% ($p=0,195$). le délai transplantation-PBT était de 40 mois (17-138) versus 48 mois (9-143) ($p=0,645$), le traitement immunosuppresseur était similaire, de même que la proportion de patients présentant des DSA au moment de la biopsie avec 55% versus 64% ($p=0,517$). La prise d'un traitement antiagrégant plaquettaire et/ou anticoagulant n'était pas significativement différente : 45% des patients dans le groupe « stratégie préemptive / avec rejet » versus 21% dans le groupe « stratégie attente / avec rejet / avec *boli* », ($p=0,082$). La sévérité de l'insuffisance rénale aiguë était significativement plus importante dans le groupe « stratégie préemptive / avec

rejet » par rapport au groupe « stratégie attente / avec rejet / avec *boli* » (créatininémie médiane de 294 $\mu\text{mol/L}$ (197-450) versus 201 $\mu\text{mol/L}$ (170-239) ($p=0,0136$), augmentation de la créatininémie de 144% (55,75-206) versus 52,5% (36-119) ($p=0,005$)). Les antécédents de rejet avant la période d'inclusion étaient similaires avec 30% versus 18% $p=0,324$ pour les groupes « stratégie préemptive / avec rejet » versus « stratégie attente / avec rejet / avec *boli* ». Nous avons observé plus de DPT dans le groupe « stratégie préemptive / avec rejet » (45% versus 7% $p=0,002$) que dans le groupe « stratégie attente / avec rejet / avec *boli* ». Le délai médian entre le premier bolus de corticoïdes administré et la biopsie était de 2 jours avant la biopsie (-4 ; -1) dans le groupe « stratégie préemptive / avec rejet » et de 3 jours après la biopsie (1-6) dans le groupe « stratégie attente / avec rejet / avec *boli* » (**Tableau 4**).

La comparaison des diagnostics histologiques et des lésions élémentaires selon la classification de Banff montrait significativement plus d'ABMR (incluant les ABMR aigus et ABMR chroniques actifs) dans le groupe « stratégie préemptive / avec rejet » (50% versus 18%, $p=0,018$) bien qu'il n'y ait pas de différence en terme de lésions histologiques élémentaires (**Tableau 5 et 6**).

3.4. Etude de la tolérance.

Il est à noter que la seule complication recensée dans les suites des PBT a été une fistule artério-veineuse du parenchyme rénal, responsable d'une hématurie macroscopique persistante dans le groupe « stratégie préemptive / avec rejet », aucune PBT n'a nécessité de reprise chirurgicale ou de procédure de radiologie interventionnelle.

Les événements indésirables survenus chez les patients ayant reçu des *boli* de corticoïdes, préemptifs ou non, sont décrits dans le **Tableau 7**. Des hémorragies digestives ayant nécessité une transfusion sont survenues chez 4 patients du sous-groupe « stratégie préemptive / avec rejet » et aucune dans les groupes « stratégie préemptive / sans rejet » et « stratégie attente / avec rejet / avec *boli* ». Toutes les hémorragies digestives sont survenues chez des patients sous anticoagulant et/ou antiagrégant plaquettaire. A noter que parmi les patients du groupe « stratégie préemptive / sans rejet », des pneumocystoses sont survenue dans 9,5 % et des diabètes induits dans les suites des *boli* de corticoides dans 19% des cas.

3.5. Survie des patients et transplants selon les groupes.

Durant la période de suivi, 1 décès a été recensé dans le groupe « stratégie préemptive / avec rejet », 2 décès dans le groupe « stratégie préemptive / sans rejet » et 2 dans le groupe « stratégie attente / avec rejet / avec *boli* ». La survie des patients est comparable entre le

groupe « stratégie préemptive / avec rejet » comparé au groupe « stratégie préemptive / sans rejet » ($p=0,651$), ainsi qu'entre le groupe « stratégie préemptive / avec rejet » et le groupe « stratégie attente / avec rejet / avec *boli* » ($p=0,815$) (**Figure 5 et 6**).

La survie du transplant censurée sur les décès était statistiquement meilleure dans le groupe « stratégie préemptive / sans rejet » par rapport au groupe « stratégie préemptive / avec rejet » ($p=0,038$) (**Figure 7**). La survie du transplant censurée sur les décès était statistiquement meilleure dans le groupe « stratégie attente / avec rejet / avec *boli* » par rapport au groupe « stratégie préemptive / avec rejet » ($p=0,002$) (**Figure 8**).

3.6. Evolution des pratiques pendant la période d'inclusion.

La période d'inclusion a été divisée en 2 périodes de même durée de 70 mois chacune, la première période étant du 01/01/2009 au 31/11/2011 et la deuxième période du 01/12/2011 au 31/10/2014. Les différentes stratégies thérapeutiques, correspondant à la répartition des patients dans les différents sous-groupes, n'étaient statistiquement pas différentes en fonction des 2 périodes (**Tableau 8 et 9**). Proportionnellement plus de rejets médiés par les anticorps ont été diagnostiqués sur la seconde période avec 41% d'ABMR (aigus et chronique-actifs) versus 21% sur la première période, parmi tous les rejets diagnostiqués ($p=0,043$).

3.7. Facteurs de risque associés à la survie du transplant chez les patients porteurs de rejet.

En analyse univariée (**Tableau 10**), l'administration de *boli* de corticoïdes de manière préemptive dans la population des 48 patients atteints de rejet était fortement associée à une moins bonne survie du transplant (censurée sur le décès) ($p=0,002$). Le pourcentage d'augmentation de la créatininémie au moment de la PBT, la présence d'une protéinurie significative au moment de la PBT, un défaut d'observance, une composante d'ABMR retrouvée au diagnostic histologique et une prise en charge lors de la deuxième période de l'étude étaient également associés à une moins bonne survie du transplant rénal.

En analyse multivariée (**Tableau 11**), l'administration préemptive de *boli* de corticoïdes n'était pas indépendamment associée à la survie du transplant (censurée sur le décès). Le pourcentage d'augmentation de la créatininémie au moment de la PBT (HR 2,670), une composante humorale sur le résultat histologique (HR 4,617) et une prise en charge lors de la deuxième période (HR 2,20) apparaissaient comme des facteurs pronostics indépendants de perte du greffon.

4. DISCUSSION

Lors d'un rejet d'allogreffe, les lymphocytes T induisent une réponse immune (32) après la reconnaissance d'un antigène du donneur via une cellule présentatrice d'antigènes (33). Les corticoïdes agissent à plusieurs niveaux lors du traitement d'un rejet. Ils inhibent la différenciation et la présentation antigénique des macrophages et des cellules dendritiques (34,35) et diminuent ainsi l'initiation d'une réponse immune. Les corticoïdes inhibent la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, IFN- γ et TNF α par plusieurs types cellulaires (36) ce qui diminue l'activation des lymphocytes T. Il est également décrit que les *boli* de corticoïdes induisent une apoptose des lymphocytes T (37,38). De plus, les corticoïdes entraînent une diminution de l'expression de molécules d'adhésions et de récepteurs aux chémokines qui sont habituellement surexprimées lors d'un rejet (32,39). Inhiber les mécanismes lésionnels du transplant lors d'un rejet pourrait être impliqué dans l'efficacité des corticoïdes y compris lorsque le rejet est médié par les anticorps (40). En effet, les *boli* de corticoïdes sont une composante du traitement du rejet, cellulaire ou humoral, et ce depuis plusieurs dizaines d'années (23,41). Mais bien que l'efficacité des corticoïdes dans le traitement du rejet cellulaire soit largement décrite, (42) c'est moins le cas du rejet médié par anticorps, historiquement décrit comme corticorésistant (17,43). En pratique courante, les corticoïdes font néanmoins souvent partie du « standard of care » du rejet à médiation humorale (19,20).

L'intérêt d'avancer un traitement par *boli* de corticoïdes en urgence de quelques jours n'est pas clairement établi dans la littérature mais certaines études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie tentent d'apporter des éléments de réponse. En effet, les glucocorticoïdes inhibent la réponse immune et inflammatoire par plusieurs mécanisme (44,45). La plupart des effets des corticoïdes sont médiés par les récepteurs intracellulaires aux glucocorticoïdes, mais pas tous. Schématiquement, les modes d'action peuvent être divisés en deux groupes : les mécanismes génomiques et les mécanismes non-génomiques. Les effets génomiques ont un délai d'action dû à la transcription de l'ADN en ARNm (46), puis à la traduction en protéines, pour enfin aboutir à l'effet sur les tissus ou organes, ce qui peut prendre plusieurs heures voire jours (47,48). Les effets non génomiques sont caractérisés par un délai d'action plus rapide (de moins de 15 minutes), car ils ne nécessitent ni transcription ni traduction protéique. Les effets non-génomiques peuvent être liés à des interactions directes des glucocorticoïdes avec les membranes cellulaires. Il a été suggéré que les corticoïdes lipophiles

se dissoudraient dans la membrane lipidique et modifieraient les propriétés physicochimiques de la membrane cellulaire, ce qui affecterait l'activité des protéines membranaires (49,50). Les effets non génomiques pourraient expliquer l'efficacité clinique rapide des *boli* de corticoïdes. La diminution de l'inflammation engendrée au sein du transplant par des *boli* de corticoïdes administrés quelques jours avant la biopsie n'est pas décrit dans la littérature,

Dans le cas d'une insuffisance rénale aiguë chez un transplanté rénal avec suspicion de rejet, les *boli* de corticoïdes sont parfois administrés avant que le diagnostic ne soit confirmé par la PBT, selon l'appréciation du clinicien. Dans notre cohorte rétrospective 17% des patients ont bénéficié de *boli* préemptifs de corticoïdes et parmi eux 51% n'avaient finalement pas de rejet. Ces résultats sont compatibles avec une étude de Matas et al, publiée en 1983 (51), qui montrait que le diagnostic histologique différait de 42% du diagnostic clinique suspecté, et que dans 47% l'histologie évitait une corticothérapie qui aurait été indiquée par le clinicien. Dans une étude prospective de 1985 du même auteur (52), 44 biopsies ont été réalisées chez 35 patients présentant une insuffisance rénale aiguë. Au moment de l'hospitalisation, le traitement proposé par les cliniciens était noté. Les auteurs ont montré que 46% des biopsies ont induit une modification de la prise en charge du patient par rapport à la prise en charge initiale suggérée (10/19 patients étant sous prednisone et azathioprine et 6/16 patients sous prednisone et ciclosporine). Dans les autres cas, la biopsie a conforté le traitement initialement proposé par le clinicien. Ces données sont confirmées par une étude plus récente (réalisée à l'ère des ICN), dans laquelle la biopsie a modifié dans 40% le diagnostic et la prise en charge déterminée par la clinique, et a mené à une diminution de l'immunosuppression dans 20% des cas (22). Ces données rappellent que la présentation clinique, la créatininémie et la protéinurie sont trop peu spécifiques pour poser un diagnostic de rejet en transplantation rénale et que la PBT reste un pilier diagnostique (4,10–12,53,54).

La période d'inclusion a été divisée en 2 périodes de même durée de 70 mois chacune. L'étude de l'évolution de nos pratiques montre que le choix des différentes stratégies thérapeutiques, correspondant à la répartition des patients dans les différents groupes, n'est pas statistiquement différent en fonction des 2 périodes. Néanmoins, bien que sans atteindre la significativité il semble que moins de *boli* de corticoïdes préemptifs aient été administrés sans rejet finalement diagnostiqué sur la deuxième période (17% contre 36% pour la première période). A noter que plus de rejets médiés par les anticorps ont été diagnostiqués sur la seconde période avec 41% d'ABMR (aigus et chronique-actifs) versus 21% pour la première période sur tous les rejets diagnostiqués, probablement du fait que nos patients soient plus

immunisés au moment de la biopsie sur la seconde période. Notre étude nous a permis de faire l'état des lieux sur notre pratique et les résultats d'administration préemptive de *boli* de corticoïdes lors d'une suspicion de rejet en transplantation rénale. Nous avons montré que la survie des transplants à 3 ans de suivi était statistiquement meilleure dans le groupe "stratégie attente". Cette différence de survie en fonction de la stratégie choisie semble surtout concerner les patients avec un diagnostic de rejet. En effet, la comparaison des groupes « stratégie préemptive / sans rejet » et « stratégie attente / sans rejet » retrouvait des survies de transplants similaires suggérant que l'administration « à tort » de *boli* de corticoïdes n'était pas délétère pour le pronostic global des transplants et des patients. Notre étude s'est donc attelée à déterminer le profil de chaque groupe de patients et les facteurs indépendamment associés à la survie des transplants en fonction de l'administration ou non de *boli* de corticoïdes.

Du fait de la proportion importante de patients ayant reçu des *boli* préemptifs à tort (51%), nous avons tout d'abord voulu savoir si certaines caractéristiques des patients recevant des *boli* préemptifs étaient associées à l'existence prouvée du rejet. Parmi ces patients, les principales différences significatives entre ceux avec et sans rejet étaient logiquement liées à des caractéristiques immunologiques, comme le fait d'avoir un antécédent de rejet, l'immunisation anti-HLA spécifique du donneur (DSA), l'intensité moindre du traitement immunosuppresseur, avec des dosages de résiduels d'ICN plus bas. Ces facteurs (comme les taux résiduels sanguins d'ICN bas pouvant être un indicateur d'un défaut d'observance (55) ou la présence de DSA comme facteurs de risque d'ABMR (56)) sont bien connus dans la littérature. Nous avons également constaté que les patients qui bénéficiaient de *boli* de corticoïdes justifiés étaient plus jeunes lors de la transplantation. Il est connu que les patients transplantés à un âge jeune ont une moins bonne compliance et donc un sur-risque de rejet, notamment lors de la transition de la pédiatrie à la néphrologie adulte (55). Enfin, les patients ayant bénéficié de *boli* préemptifs justifiés avaient un délai transplantation-biopsie significativement plus long. Cette donnée rappelle que le rejet, en particulier médié par anticorps *de novo*, est une cause essentielle d'insuffisance rénale aiguë après la première année de greffe et une cause de perte tardive du greffon (57).

L'étude restreinte aux patients ayant un rejet prouvé histologiquement nous a permis de comparer les patients ayant reçu les *boli* de corticoïdes avant la biopsie à ceux qui les ont reçus après. Nous avons ainsi eu la surprise de constater que les patients ayant reçu des *boli* préemptifs avaient plus souvent un antécédent de DPT. On aurait pu en effet croire que l'administration préemptive de corticoïdes eût été évitée par les cliniciens dans cette

population puisqu'il est connu que les corticoïdes sont un facteur de déséquilibre d'un diabète préexistant (24). Par ailleurs, l'insuffisance rénale aiguë était plus sévère au moment de la biopsie lorsque la stratégie préemptive était choisie ce qui suggère que la gravité clinico-biologique a poussé le clinicien à ne pas attendre le résultat de la biopsie pour tenter de « gagner » quelques jours sur l'initiation du traitement. Ceci est à mettre en relation avec le fait que les rejets cellulaires semblaient plus sévères dans le groupe « stratégie préemptive / avec rejet » que dans le groupe « stratégie attente / avec rejet / avec *boli* », bien que les effectifs soient trop faibles pour le démontrer statistiquement. Enfin, il existait plus d'ABMR dans le groupe « stratégie préemptive / rejet » que dans le groupe « stratégie attente / avec rejet / avec *boli* » (50% versus 18%) ce qui constitue un élément important expliquant le moins bon pronostic rénal de ces patients (57,58). Bien qu'en analyse univariée, l'administration de *boli* de corticoïdes de manière préemptive lors d'un rejet soit fortement associée à un moins bon pronostic rénal elle ne semble pas indépendamment associée à la survie du transplant en analyse multivariée. Parmi les facteurs pronostics indépendants de perte du greffon sont retrouvés le pourcentage d'augmentation de la créatininémie au moment de la PBT et une composante humorale histologique. Ces résultats sont cohérents avec la littérature. Ainsi l'ABMR est un facteur de risque clair de perte de fonction du greffon (59) alors même que le TCMR sans DSA n'est pas prédictif d'une moins bonne fonction (60,61). Une moins bonne fonction rénale au moment de la PBT est également connue comme étant de moins bon pronostic, notamment dans le cadre des ABMR chroniques actifs (62). Ainsi, dans notre étude, l'administration préemptive de *boli* lors d'un rejet est motivée rétrospectivement par une insuffisance rénale aiguë plus sévère et permet de gagner de l'ordre de 5 jours avant la perfusion du premier bolus. Néanmoins, cette pratique ne semble pas associée à la survie du transplant indépendamment de la gravité de la fonction rénale initiale ou du diagnostic d'ABMR, ce qui tend à suggérer une absence d'efficacité de cette pratique et à souligner la nécessité d'études, si possible prospectives, avec effectifs plus larges, pour confirmer ce résultat.

Notre étude souligne un autre point d'intérêt : bien que les diagnostics anatomopathologiques retenus diffèrent en fonction des groupes de patients (aux pronostics non-identiques), aucune différence n'a été retrouvée concernant les lésions histologiques élémentaires notamment concernant l'inflammation de la microcirculation (bien représentée par le score g+cpt) (63). Ce résultat est compatible avec des données de la littérature qui rappellent que la classification de Banff a été avant tout développée à des fins diagnostiques et reste peu

performante en termes de pronostic rénal. La recherche de facteurs pronostics qui permettraient de compléter les données histologiques, comme par exemple l'intégration de données génomiques est suggérée dans la littérature récente, mais ces éléments ne sont pas encore applicables en pratique courante et nécessitent plus d'études avec des populations plus diversifiées et à moindre risque immunologique (63). De même, notre étude n'a pas évalué l'inflammation au sein de zones de fibrose interstitielle, mise en exergue dans la dernière version de la classification de Banff de 2017, indiquant que l'inflammation dans les zones de FI/AT est corrélée à une moins bonne survie du transplant et que lorsqu'elle est associée à des lésions de tubulite modérées ou sévères, elle peut signer un rejet cellulaire chronique actif, dont le traitement n'est pas encore codifié (11). L'efficacité des *boli* de corticoïdes sur ces lésions n'est pas démontrée.

Enfin, notre étude a analysé les complications iatrogènes de la prise en charge globale de ces patients. Tout d'abord, nous avons recueilli les complications immédiates de la PBT. La seule complication recensée a été une fistule responsable d'une hématurie macroscopique persistante dans le groupe « stratégie préemptive / avec rejet », soit un taux de complication de 1,2 %. Aucune PBT n'a nécessité de reprise chirurgicale ou de procédure de radiologie interventionnelle. Le pourcentage de complications observé dans notre étude est légèrement plus faible que celui décrit dans la littérature (64,65). Les complications mineures sont l'hématurie macroscopique et la fistule artério-veineuse. Les complications graves sont l'hématurie macroscopique avec insuffisance rénale aiguë obstructive, l'hématome rétro-péritonéal, la fistule artérioveineuse à haut débit imposant l'embolisation, voire la néphrectomie d'hémostase, heureusement exceptionnelle. Les complications sont plus fréquentes lorsqu'il s'agit de biopsies pour cause. En 1990 Wilczek *et al*, (65), lors d'une étude rétrospective de 1129 biopsies, avaient décrit que 2,8% des biopsies se compliquaient d'une hématurie macroscopique requérant une hospitalisation dont 14/32 une sonde urinaire à demeure, 11/32 une cystoscopie, 3/32 une néphrostomie, et 4/32 une chirurgie. Dans cette étude 3 néphrectomies d'hémostases ont été réalisées (0,3% des cas), à chaque fois le greffon présentait un rejet sévère. Les biopsies protocolaires présentaient moins de complications que les biopsies pour cause. Dans cette étude, ni le degré d'insuffisance rénale (créatininémie <150µmol/L ou > 300 µmol/L) ni le délai entre la transplantation et la biopsie n'étaient associés à un sur-risque de complications.

Par ailleurs, nous avons recueilli les complications susceptibles d'être associées aux *boli* de corticoïdes. La seule différence concernant les effets indésirables entre les différents sous-groupes intéressait la survenue d'hémorragies digestives ayant nécessité une transfusion, avec 4 épisodes dans le groupe « stratégie préemptive / avec rejet », et aucune dans les groupes « stratégie préemptive / sans rejet » ou « stratégie attente / avec rejet / *boli* ». Ce résultat est à pondérer par le faible nombre de complications et les petits effectifs de notre étude. Il est également à noter que le sur-risque d'hémorragie induit par les corticoïdes est controversé (29,30). En effet, une étude prospective de 2009 a analysé 67 patients ayant reçu des *boli* de corticoïdes (1000 mg par jour pendant deux jours) dans le cadre de poussée de lupus érythémateux disséminé. Des endoscopies étaient réalisées avant et après les *boli*. De très fortes doses de corticoïdes ne semblaient pas induire de lésion de la muqueuse gastrique chez ces patients (66). Une revue systématique de la base de donnée Cochrane de 2500 patients inclus dans 51 essais évaluant les *boli* de corticoïdes (1000 mg par jour pendant trois jours maximum) dans le cadre de traumatismes médullaires ne montrait pas de majoration du risque de saignement gastro-intestinal (67). Il est d'ailleurs décrit que les effets indésirables des glucocorticoïdes semblent apparaître plus fréquemment lors d'un traitement au long cours, et moins souvent après un traitement de courte durée, même avec de fortes doses (68). Cette observation est compatible avec le fait que les effets génomiques des corticoïdes ne peuvent plus augmenter une fois leurs récepteurs saturés, même sous fortes doses. Ainsi les *boli* de corticoïdes sembleraient peu associés à une morbidité accrue, notamment en cas d'administration préemptive (40). Toutes les hémorragies digestives sont survenues chez des patients sous anticoagulant et/ou antiagrégant plaquettaire dans notre étude, ce qui est cohérent avec une étude de cohorte de près de 20 000 patients ambulatoires traités au long cours par corticoïdes *per os* montrant un risque significativement plus élevé d'hémorragie digestive chez les patients sous anticoagulants (69).

Par ailleurs, toujours dans le cadre de l'étude des complications susceptibles d'être associées aux *boli* de corticoïdes, nous avons mis en évidence dans le groupe « stratégie préemptive / sans rejet », qui ont donc reçu des *boli* de corticoïdes sans diagnostic de rejet in fine ou « à tort », nous avons mis en évidence la survenue de pneumocystose dans 9,5 % des cas, ainsi que l'apparition de diabète induit dans les suites des *boli* dans 19% des cas. Ces pourcentages semblaient comparables à ceux des groupes « stratégie préemptive / avec rejet » et « stratégie attente / avec rejet / avec *boli* », bien que les effectifs soient trop restreint pour appliquer des tests statistiques.

La pneumocystose est une infection opportuniste causée par l'invasion d'un champignon unicellulaire qui est redoutée en transplantation rénale. Le *Pneumocystis Jirovecii* est ubiquitaire dans l'environnement et a été initialement décrit chez les patients infectés par le VIH. Chez les patients non-VIH comme les transplantés rénaux, la pneumocystose est marquée par une évolution plus rapide et plus grave pouvant mener à une hypoxémie sévère et au décès, avec un taux de mortalité sans traitement de 90 à 100% (70). Ce taux de mortalité chute à 35% avec le traitement (71). L'incidence de la pneumocystose lorsqu'aucune prophylaxie primaire n'est administrée par triméthoprime-sulfaméthoxazole est de 5 à 15% (70). Beaucoup de centres prescrivent une prophylaxie anti-pneumocystis par triméthoprime-sulfaméthoxazole après une transplantation rénale. L'incidence de la pneumocystose en transplantation rénale varie aujourd'hui entre 0,3 et 2,6% selon les études (72,73). Les « Current European Best Practice Guidelines » préconisent au moins 4 mois de prophylaxie après la transplantation (74) tandis que les recommandations « Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work Group » propose une prophylaxie durant 3 à 6 mois (14). Les deux suggèrent la réintroduction d'une prophylaxie supplémentaire dans les suites d'un rejet, sans recommandation clairement établie (75). La question du ratio coût-efficacité d'une méta analyse publiée en 2007 suggère un intérêt de la prophylaxie lorsque l'incidence de pneumocystose est supérieure à 3,5% dans une population (76). Les facteurs de risque de pneumocystose tardive récemment décrits par E.Faure et al en 2017 sont : une induction par ATG (hazard ratio (HR) : 2,4 (1,1-5,4)), un traitement par corticoïdes au long court (HR 3,1 (1,20-7,84)), par ICN (HR 2,9 (1,28-6,38)) et une virémie CMV (6,1 (2,74-16,33)) (77). Il est intéressant de noter que le traitement d'un rejet (englobant des corticostéroïdes et/ou des échanges plasmatiques et/ou du rituximab) n'était pas associé à un surrisque de pneumocystose dans cette étude ($p=1,000$), alors même que l'incidence et la sévérité des rejets était similaire entre les patients atteints de pneumocystose et les contrôles. Ce résultat est à pondérer par les faibles effectifs de cette étude (33 cas de pneumocystose, comparés à 72 patients contrôles). Ainsi une stratégie d'administration préemptive de corticoïdes, pour un gain potentiel de 5 jours de traitement, fait courir le risque de se tromper et d'administrer à un patient des *bolus* de corticoïdes « à tort », avec un risque infectieux non négligeable, notamment de pneumocystose. Le pourcentage relativement élevé de pneumocystoses dans notre cohorte fait se poser la question de la réintroduction d'une prophylaxie antipneumocystis dans les suites d'une intensification du traitement immunosuppresseur comme lors de la perfusion de *bolus* de corticoïdes lors d'un rejet.

Notre étude possède un certain nombre de points forts. Tout d'abord, il s'agit, à notre connaissance, de la première étude ayant analysé de manière systématique l'impact de la prescription préemptive de *boli* de corticoïdes en cas de suspicion de rejet. Même si cette pratique reste finalement peu fréquente, il s'agit d'une question courante que le clinicien se pose fréquemment au lit du malade et pour laquelle aucune réponse n'est apportée clairement dans la littérature. Notre étude suggère que cette pratique préemptive, non dénuée d'effets secondaires (20% de diabètes cortico-induits après des *boli*) n'a probablement que peu d'impact sur la survie des transplants ayant un rejet, au sein d'une unité de soins dans laquelle les résultats anatomopathologiques sont rendus rapidement (en moins d'une semaine). Par ailleurs, notre étude confirme les résultats d'études de cohortes multicentriques récentes indiquant clairement le pronostic péjoratif des composantes humorales médiées par anticorps chez les patients développant pendant la greffe des DSA *de novo* (78). Cette variable est confirmée comme un facteur majeur de mauvais pronostic rénal à moyen terme, indépendamment de la sévérité de l'insuffisance rénale aigue. Ces résultats soulignent la nécessité de nouveaux outils thérapeutiques, en plus du Standard of Care représenté par les aphérèses et les IgIV, pour lutter contre les effets délétères des DSA *de novo*. Enfin, notre étude, malgré son caractère rétrospectif, possède une méthodologie robuste avec une base de données comportant peu de données manquantes et peu de patients perdus de vue.

La principale limite de notre travail est qu'il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective de petit effectif entraînant un manque de puissance. Des facteurs de confusion potentiels peuvent exister. Par exemple, notre recueil de données est fondé sur le codage d'activité qui, si il est lacunaire ou erroné, peut mener à un défaut d'inclusion de patients. Une étude contrôlée randomisée permettrait de s'en affranchir, même s'il est difficile d'obtenir un effectif suffisant pour analyser un événement relativement rare comme le rejet au sein d'une population pour laquelle la survie du transplant à un an reste bonne à environ 90% (79). Par ailleurs, l'ensemble des données cliniques et histologiques des 163 patients du groupe « stratégie attente / sans rejet » n'a pas encore été recueilli et constituerait un groupe contrôle intéressant pour comparer et analyser finement l'impact des *boli* délivrés à tort dans le groupe « stratégie *boli* / sans rejet ».

5. CONCLUSION

En conclusion, 17% des 243 patients de notre cohorte de transplantés rénaux ont bénéficié d'une « stratégie préemptive » d'administration de *boli* corticoïdes lors d'un diagnostic d'insuffisance rénale aiguë ayant conduit à une PBT. Parmi eux 51% ont reçu des *boli* mais sans diagnostic de rejet posé. L'administration préemptive de *boli* de corticoïdes n'était pas indépendamment associée à la survie du transplant parmi les patients ayant un rejet. Les facteurs pronostiques indépendamment associés à la perte du transplant chez ces patients étaient le degré de sévérité de l'insuffisance rénale aiguë au moment de la PBT ou une composante histologique d'ABMR. Ainsi, une stratégie d'administration préemptive de corticoïdes, pour un gain potentiel de 5 jours de traitement, sans amélioration de la survie du transplant dans notre étude, fait courir le risque de se tromper et d'administrer à un patient des *boli* de corticoïdes « à tort », avec un risque infectieux non négligeable, notamment de pneumocystose. La question du rapport bénéfice-risque de la « stratégie préemptive » d'administration de *boli* de corticoïdes lors d'un rejet devrait être confirmée par des études prospectives d'effectifs plus larges.

Figure 1 : Organigramme des patients et présentation des groupes.

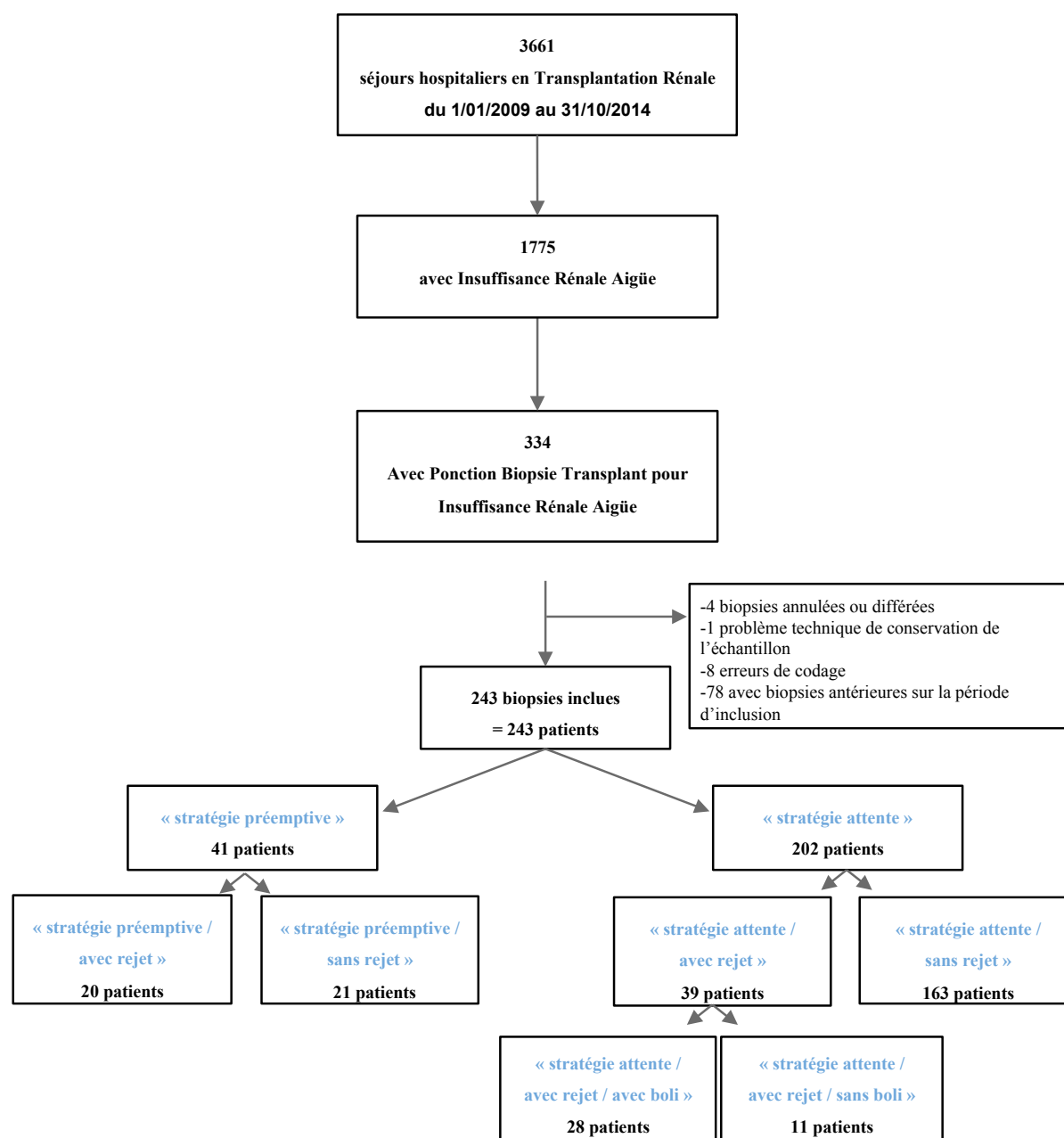


Figure 2 : Survie du transplant (censurée sur les décès) des groupes « stratégie préemptive » versus « stratégie attente ».

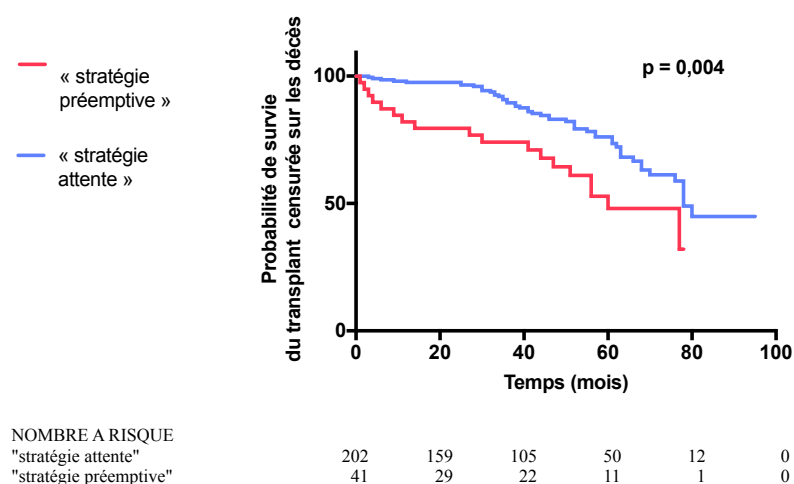
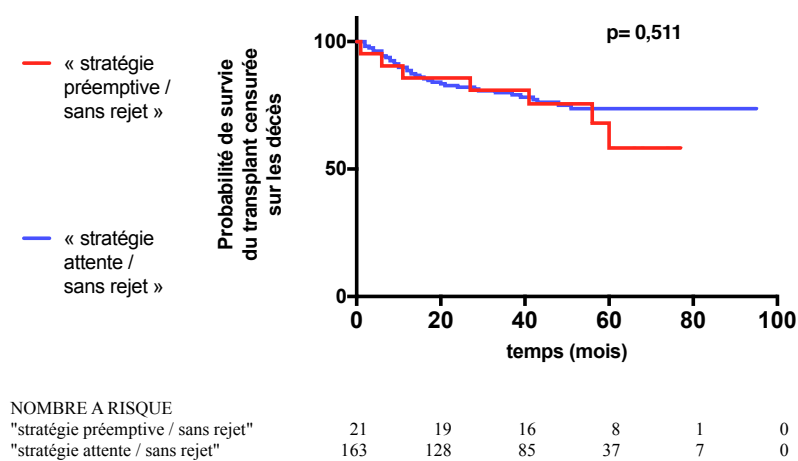


Figure 3 : Survie du transplant (censurée sur les décès) des groupes « stratégie préemptive / sans rejet » versus « stratégie attente / sans rejet ».



**Tableau 1 : Comparaison des résultats histologiques des groupes « stratégie préemptive»
versus « stratégie attente ».**

	Stratégie préemptive n=41	Stratégie attente n=202	p
Avec rejet n=59	n=20	n=39	
TCMR	30% (6)	41% (16)	0,407
ABMR aigu	15% (3)	8% (3)	0,869
ABMR chronique actif	35% (7)	31% (12)	0,742
TCMR + ABMR	20% (4)	21% (8)	0,848
Sans rejet n= 184	n=21		
Lésions Chroniques	34% (7)	41% (67)	0,481
Toxicité des ICN	19% (4)	21% (35)	0,887
Néphropathie à BK virus	14% (3)	7% (11)	0,224
Lésions tubulaires aiguës isolées	14% (3)	10% (16)	0,533
Lésions minimales du transplant	5% (1)	10% (16)	0,959
Autre	14% (3)	11% (18)	0,766

Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de pourcentages, comparaison par test Chi-2, *ABMR aigu : rejet aigu médié par anticorps*, *TCMR : rejet aigu cellulaire*, *ABMR + TCMR : rejet mixte*, *ABMR chronique actif : rejet chronique actif médié par anticorps*,

Tableau 2 : Grade des TCMR en fonction des groupes.

Grade	"stratégie préemptive / avec rejet" n=10	"stratégie attente / avec rejet" n=24
Borderline	30% (3)	61% (15)
IA	20% (2)	63% (4)
IB	50% (5)	17% (4)
IIB	0	4% (1)

Figure 4 : Délais d'apparition des différents types de rejet.

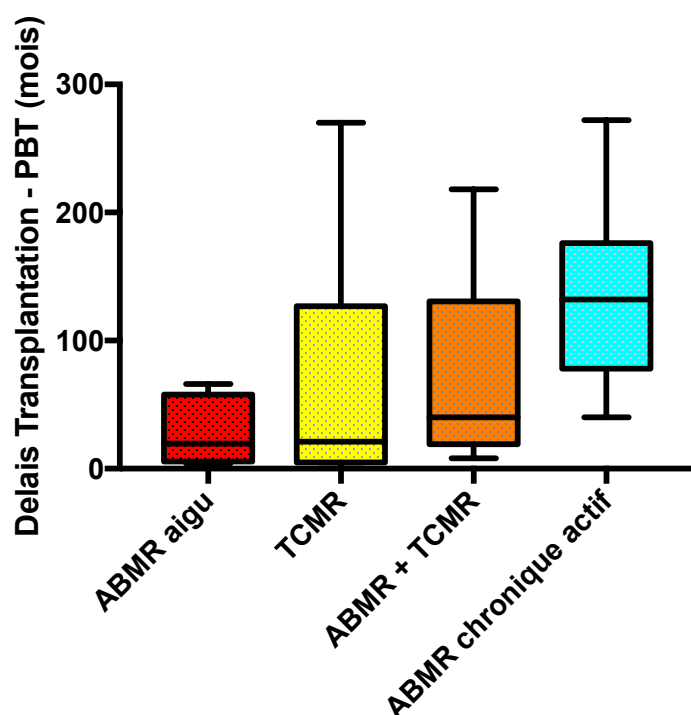


Diagramme en boîte : le rectangle constitue l'intervalle entre premier et troisième quartile et est coupé par la médiane, Les extrémités vont de la valeur minimale à la valeur maximale, PBT : ponction biopsie du transplant, ABMR aigu : rejet aigu médié par anticorps, TCMR : rejet aigu cellulaire, ABMR + TCMR : rejet mixte, ABMR chronique actif : rejet chronique actif médié par anticorps.

Tableau 3 : Caractéristiques des patients des groupes « stratégie préemptive / avec rejet » versus « stratégie préemptive / sans rejet ».

	"stratégie préemptive / avec rejet" n=20	"stratégie préemptive / sans rejet" n=21	p
Caractéristiques du receveur			
Age à la transplantation (en années)	40 +/- 18	48 +/- 13	0,042
Sexe masculin	65% (13)	48% (10)	0,262
Première transplantation rénale	75% (15)	90% (19)	0,308
Transplantation préemptive	5% (1)	14% (3)	0,370
Immunisation pré-transplantation			
Immunisation anti-HLA	20% (4)	24% (5)	0,835
Anti-HLA classe I	15% (3)	0	0,087
Anti-HLA classe II	15% (3)	0	0,087
Hyperimmunisation	10% (2)	10% (2)	0,959
Incompatibilités HLA (A,B,DR,DQ)	4 (3-5)	4 (2-4)	0,844
Néphropathie initiale			
Vasculaire	1 (5%)	0	0,300
Diabétique	0	0	-
Glomérulaire	30% (6)	23% (9)	0,393
Polykystose	20% (4)	19% (4)	0,939
Interstitielle chronique	10% (2)	10% (2)	0,959
Indéterminée	15% (3)	29% (6)	0,294
Autre	20% (4)	0	0,031
Caractéristiques du donneur			
Âge (années)	35 +/- 4	51 +/-4	0,003
Sexe masculin	35% (7)	19% (4)	0,937
Donneur vivant	5% (1)	14% (3)	0,317
Hypertension artérielle	10% (2)	5% (1)	0,522
Décès vasculaire	25% (5)	19% (4)	0,653
Ischémie froide (minutes)	795 (574-1306)	819 (710-1122)	0,951
Reprise retardée de fonction du transplant	20% (4)	10% (2)	0,273
Caractéristiques au moment de la PBT			
Délais médian transplantation-PBT (mois)	39,5 (17-138)	11 (1-44)	0,014
Age (années)	35 +/- 4	51 +/-4	0,003

Traitement immunosuppresseur				
Anticalcineurine	Aucun	0	5% (1)	0,323
	Tacrolimus	55% (11)	52% (11)	0,867
	Ciclosporine	45% (9)	43% (9)	0,890
	t0 Tacrolimus (ng/ml)	5 (3-7)	8 (6-9)	0,041
	t0 Ciclosporine (ng/ml)	60 (22-109)	112 (85-158)	0,030
Antimétabolite	Aucun	5% (1)	14% (3)	0,258
	MMF / MPA	65% (13)	52% (11)	0,648
	AZA	30% (6)	24% (5)	0,798
Prednisone	Posologie (mg)	5 (3-9)	8 (5-18)	0,045
Antiagrégant et/ou anticoagulant en cours		45% (9)	29% (6)	0,275
Immunisation HLA				
	DSA positif	55% (11)	24% (5)	0,041
	DSA classe 1 positif	25% (5)	5% (1)	0,067
	DSA classe 2 positif	45% (9)	19% (4)	0,074
Fonction du transplant				
Créatininémie habituelle (µmol/L)		130 (102-150)	130 (103-150)	0,875
Créatininémie à la PBT (µmol/L)		295 (197-449)	191 (171-265)	0,017
Pourcentage d'augmentation de la créatininémie		144 (56-206)	40 (31-75)	0,002
Protéinurie (g/j)		35% (7)	10% (2)	0,039
Antécédents				
	DPT	45% (9)	19% (4)	0,072
	Rejet	30% (6)	5% (1)	0,032
	Défaut d'observance	25% (5)	10% (2)	0,188
Délai 1^{er} bolus de corticoïdes-PBT (jours)		-2 (-4- -1-)	-1 (-3- -1)	0,106
Nombre de <i>boli</i> de corticoïdes administrés		6 (5-6)	5 (4-6)	0,243

Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de pourcentages, comparaison par test Chi-2, Les variables quantitatives de distribution normale sont exprimées sous la forme de moyenne +/- SD, comparaison par le test de Student, et sont exprimées sous la forme de médianes +/- quantiles 25% 75%, comparaison par le test de Mann Withney si la distribution n'est pas normale, Les patients hyperimmunisés sont caractérisés par un Taux de Greffons Incompatibles (TGI) supérieur à 85%, AZA : Azathioprine, DPT : Diabète post transplantation, DSA : anticorps anti-HLA spécifiquement dirigés contre le donneur, EP/IgIV : échanges plasmatiques et perfusion d'immunoglobulines intraveineuse, MMF : mycophénolate mofétil, MPA : acide mycophénolique, PBT : Ponction biopsie du transplant, t0 : taux résiduel sanguin d'inhibiteurs de la calcineurine.

Tableau 4 Comparaison des groupes « stratégie préemptive / avec rejet » versus « stratégie attente / avec rejet / avec boli ».

	"stratégie préemptive / avec rejet" n=20	"stratégie attente / avec rejet / boli" n=28	p
Caractéristiques du receveur			
Age à la transplantation (en années)	40 +/- 4	37 +/- 3	0,558
Sexe masculin	65% (13)	43% (12)	0,130
Première transplantation rénale	75% (15)	82% (23)	0,384
Transplantation préemptive	5% (1)	11% (3)	0,521
Immunisation pré transplantation			
Immunisation HLA	10% (2)	25% (7)	0,195
Anti-HLA classe I	15% (3)	14% (4)	0,890
Anti-HLA classe II	15% (3)	11% (3)	0,800
Hyperimmunisé	10% (2)	21% (6)	0,295
Incompatibilités HLA (A,B,DR, DQ)	4 (3-5)	4 (3-4)	0,682
Néphropathie initiale			
Vasculaire	5% (1)	4% (1)	0,807
Diabétique	0	0	
Glomérulaire	30% (6)	36% (10)	0,679
Polykystose	20% (4)	14% (4)	0,601
Interstitielle chronique	10% (2)	14% (4)	0,658
Indéterminée	15% (3)	18% (5)	0,793
Autre	20% (4)	14% (4)	0,601
Caractéristiques du donneur			
Âge (années)	35 +/- 20	44 +/- 16	0,163
Sexe masculin	25% (5)	43% (12)	0,637
Donneur vivant	5% (1)	21% (6)	0,112
Hypertension artérielle	10% (2)	14% (4)	0,599
Décès vasculaire	25% (5)	43% (12)	0,709
Ischémie froide (minutes)	795 (574-1306)	885 (682-1635)	0,481
Reprise retardée de fonction du transplant	20% (4)	29% (8)	0,531
Caractéristiques au moment de la PBT			
Délais médian transplantation-PBT (mois)	40 (17-138)	58 (9-143)	0,645
Age (années)	46 +/- 4	45 +/- 3	0,892

Traitement immunosuppresseur					
Anticalcineurine		aucun	0	11% (3)	0,131
	Tacrolimus		55% (11)	36% (10)	0,184
	Ciclosporine		45% (9)	46% (13)	0,922
	t0 tacrolimus (ng/ml)		4,85 (2,6-6,9)	6,6 (4,4-7,1)	0,204
	t0 ciclosporine (ng/ml)		60 (21,5-108,5)	84 (0-155)	0,759
Antimetabolite	aucun		5% (1)	25% (7)	0,059
	MMF / MPA		65% (13)	46% (13)	0,251
	AZA		30% (6)	25% (7)	0,758
Prednisone	posologie (mg)		5 (3-9)	5,5 (5-13)	0,217
Antiagrégant et/ou anticoagulant en cours			45% (9)	21% (6)	0,082
Immunisation HLA					
	DSA positif		55% (11)	64% (18)	0,517
	DSA classe 1 positif		25% (5)	29% (8)	0,784
	DSA classe 2 positif		45% (9)	50% (14)	0,733
Fonction du transplant					
	Créatininémie habituelle (µmol/L)		130 (102,5-150)	130 (102,5-149,5)	0,925
	Créatininémie à la PBT (µmol/L)		294 (197-450)	201 (170-239)	0,014
	Pourcentage d'augmentation de la créatininémie		144 (55,75-206)	52,5 (36-119)	0,005
	Protéinurie (g/j)		35% (7)	18% (5)	0,164
Antécédents					
	DPT		9 (45%)	7% (2)	0,002
	Rejet		30% (6)	18% (5)	0,324
	Défaut d'observance		25% (5)	11% (3)	0,190
Délai 1 ^{er} bolus de corticoïdes - PBT (jours)			-2 (-4 -1)	3 (1-6)	0,0003
Nombre de <i>boli</i> de corticoïdes administrés			6 (5-6)	6 (4,5-6)	0,541
EP / IgIV			35% (7)	21% (6)	0,297

Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de pourcentages, comparaison par test Chi-2, Les variables quantitatives normales sont exprimées sous la forme de moyennes +/- SD, comparaison par test de Student, Les variables non normales sont exprimées sous la forme de médianes +/- quantiles 25% 75%, comparaison par le test de Mann Withney, *Les patients hyperimmunisés sont caractérisés par un Taux de Greffons Incompatibles (TGI) supérieur à 85%, AZA : Azathioprine, DPT : Diabète post transplantation, DSA : anticorps anti-HLA spécifiquement dirigés contre le donneur, EP/IgIV : échanges plasmatiques et perfusion d'immunoglobulines intraveineuse, MMF : mycophénolate mofétil, MPA : acide mycophénolique, PBT : Ponction biopsie du transplant, t0 : taux résiduel sanguin d'inhibiteurs de la calcineurine.*

Tableau 5 Résultats histologiques des groupes « stratégie préemptive / avec rejet » versus «stratégie attente / avec rejet / avec boli».

Résultats des biopsies	« stratégie préemptive / avec rejet » n= 20	«stratégie attente / avec rejet / boli» n =28	p
ABMR	50% (10)	18% (5)	0,018
ABMR aigu	15% (3)	3% (28)	0,158
ABMR chronique actif	35% (7)	14% (28)	0,092
TCMR	30% (6)	54% (15)	0,105
Rejet mixte	20% (4)	29% (8)	0,499

Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de pourcentages et en valeur absolue, comparaison par le test Chi-2, *ABMR : rejet médié par anticorps regroupant les ABMR aigus et les ABMR chroniques actifs*, *TCMR : rejet aigu cellulaire*, *Rejet mixte : ABMR + TCMR*

Tableau 6 Lésions histologiques élémentaires des « stratégie préemptive / avec rejet » versus «stratégie attente / avec rejet / avec boli».

Lésions élémentaires	« stratégie préemptive / avec rejet » n= 20	«stratégie attente / avec rejet / avec boli» n =28	p
g	0 (0-0,75)	0 (0-1)	0,978
cpt	1 (0-2)	1 (0-2)	0,857
g + cpt	1 (0-2)	1,5 (0-2,75)	0,811
i	2 (1-2)	2 (1-2)	0,664
t	1 (0-2,75)	1 (1-2)	0,320
v	0 (0-0)	0 (0-0)	0,389
cg	0 (0-1)	0 (0-0)	0,482
FI/AT	2 (1-3)	1 (1-2)	0,285
cv	1 (1-2)	1 (1-2)	0,487
C4d	2 (0-3)	0 (0-2)	0,134
% glomérules scléreux	18 (7,5-32,35)	18 (5-33)	0,863

Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de pourcentages, comparaison par test Chi-2, Les variables quantitatives normales sont exprimées sous la forme de moyennes +/- SD, comparaison par test de Student, Les variables quantitatives non normales sont exprimées sous la forme de médianes +/- quantiles 25% 75%, comparaison par le test de Mann Withney,

g = glomérulite, cpt = capillarite péri tubulaire, g + cpt = somme du score de glomérulite et de capillarite péri tubulaire, i = inflammation interstitielle, t = tubulite, v = endartérite, cg = glomérulopathie chronique d'allogreffe, FI/AT = fibrose interstitielle et atrophie tubulaire, cv = artériosclérose, C4d = dépôts de C4d, % glomérules scléreux : pourcentage de glomérules scléreux,

Tableau 7 Evènements indésirables suivant l'administration de *boli* de corticoïdes.

	« stratégie préemptive / avec rejet » n= 20	«stratégie attente / avec rejet / avec <i>boli</i> » n =28	« stratégie préemptive / sans rejet » n=21
Durée de suivi (mois)	42 (27-69)	46 (35-71)	57 (40-72)
Ulcère, oesophagite ou gastrite sans saignement	5% (1)	10% (2)	9,5% (2)
Hémorragie digestive (et transfusion)	20% (4)	0	0
Pneumocystose	15% (3)	10% (2)	9,5% (2)
Diabète induit après la biopsie	20% (4)	19% (4)	19% (4)
Décompensation d'un diabète	10% (2)	5% (1)	5% (1)
Fractures	10% (2)	10% (2)	10% (2)

Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de pourcentages, comparaison par test Chi-2, Les variables quantitatives normales sont exprimées sous la forme de moyennes +/- SD, comparaison par test de Student, Les variables quantitatives non normales sont exprimées sous la forme de médianes +/- quantiles 25% 75%, comparaison par le test de Mann Withney.

Figure 5 : Survie des patients des groupes « stratégie préemptive / avec rejet » *versus* « stratégie préemptive / sans rejet ».

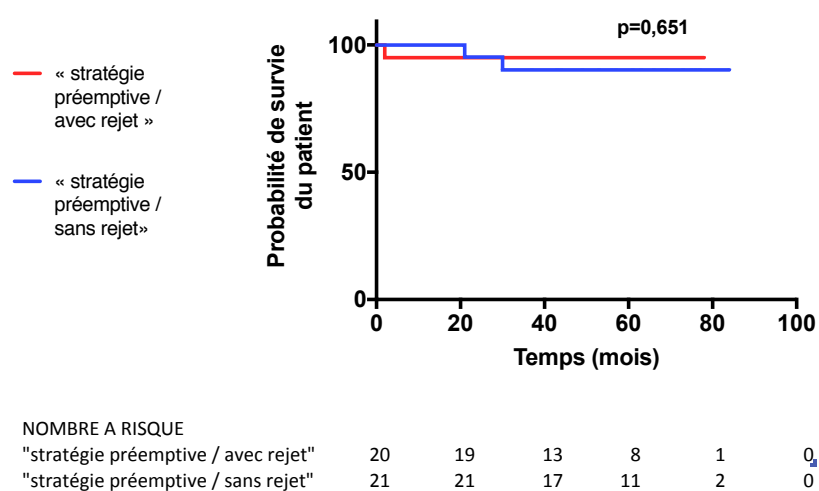


Figure 6 : Survie des patients des groupes « stratégie préemptive / avec rejet » *versus* « stratégie attente / avec rejet / avec boli ».

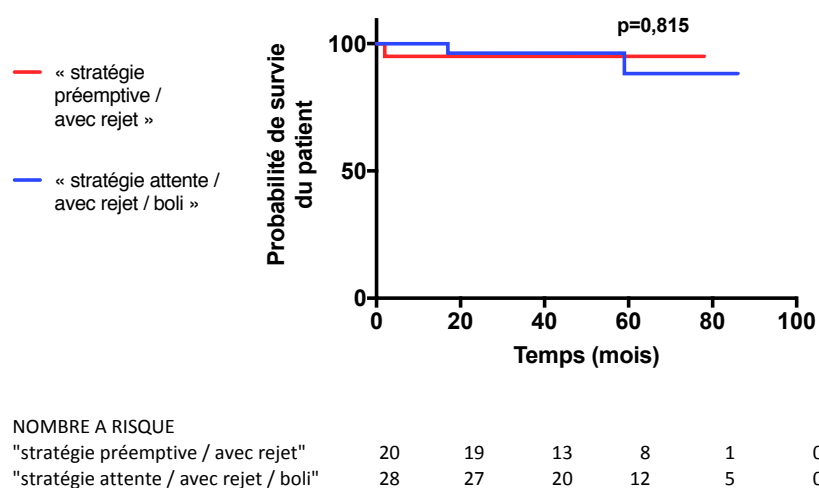


Figure 7 : Survie des transplants (censurée sur les décès) des groupes « stratégie préemptive / avec rejet » versus « stratégie préemptive / sans rejet ».

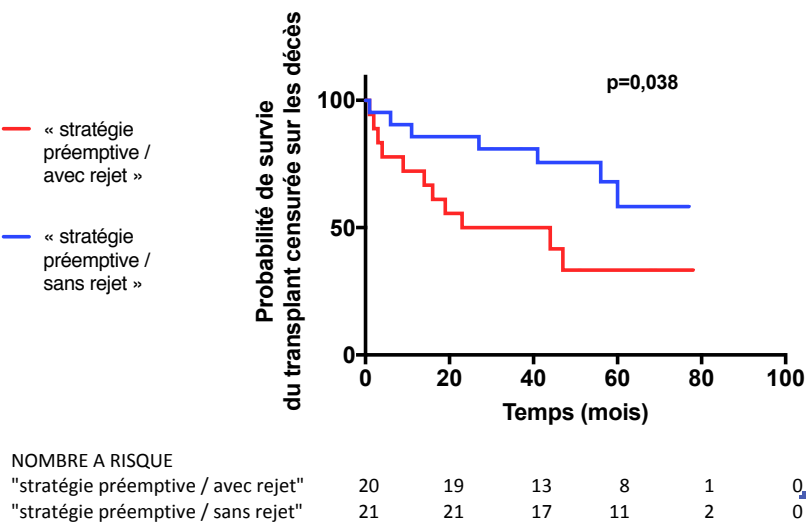


Figure 8 Survie des transplants (censurée sur les décès) des groupes « stratégie préemptive / avec rejet » versus « stratégie attente / avec rejet / avec boli ».

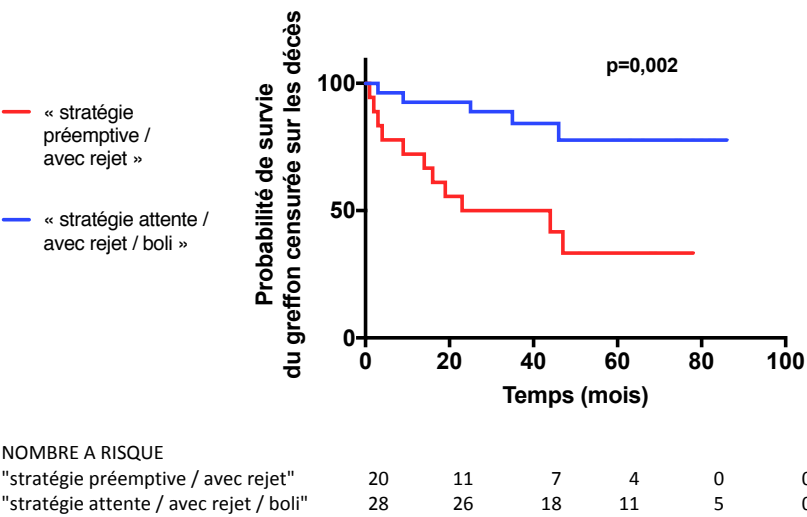


Tableau 8 : Comparaison des différentes stratégies en fonction de la période.

Groupe	Période 1 n=39	Période 2 n=41	p
« stratégie préemptive » n=41	56% (22)	46% (19)	0,368
« stratégie préemptive / sans rejet » n=21	36% (14)	17% (7)	0,056
« stratégie préemptive / avec rejet » n=20	20% (8)	29% (12)	0,366
"stratégie attente / avec rejet" n=39	44% (17)	54% (22)	0,368
"stratégie attente / avec rejet / avec boli » n=28	33% (13)	37% (15)	0,761

Variables qualitatives exprimées sous forme de pourcentages, comparaison par test Chi-2,

Tableau 9 : Comparaison des diagnostics histologiques de rejet en fonction de la période.

Résultats histologiques	Période 1 n=39	Période 2 n=41	p
Rejet	64% (25)	83% (34)	0,183
TCMR	30,5% (12)	24% (10)	0,523
ABMR	21% (8)	41% (17)	0,043
ABMR aigu	2,5% (1)	12% (5/41)	0,102
ABMR chronique actif	18% (7)	29% (12/41)	0,234
Mixte	13% (5)	17% (1/41)	0,594

Les variables qualitatives sont exprimées sous forme de pourcentages et en valeur absolue, comparaison par le test Chi-2, ABMR : rejet médié par anticorps regroupant les ABMR aigus et les ABMR chroniques actifs, ABMR aigu : rejet aigu médié par anticorps, ABMR chronique actif : rejet chronique actif médié par anticorps, TCMR : rejet aigu cellulaire, ABMR + TCMR : rejet Mixte.

Tableau 10 : Facteurs pronostiques de perte du greffon (censurée sur les décès), en analyse univariée.

	HR (IC 95%)	IC 95%	p
Boli préemptifs de corticoïdes	4,665	1,759-12,375	0,002
Caractéristiques du receveur			
Age à la transplantation (en années)	1,014	0,989-1,0389	0,278
Sexe masculin	1,432	0,576-3,565	0,440
Première transplantation rénale	0,829	0,189-3,629	0,803
Immunisation pré transplantation			
Immunisation anti HLA	1,846	0,593-5,748	0,290
Hyperimmunisé	0,890	0,259-3,065	0,854
Incompatibilités HLA (A,B,DR,DQ)	1,040	0,684-1,581	0,855
Caractéristiques du donneur			
Âge (années)	0,985	0,955-1,016	0,347
Sexe masculin	1,131	0,362-3,529	0,832
Donneur vivant	0,508	0,117-2,209	0,367
Hypertension artérielle	2,723	0,381-19,441	0,318
Décès vasculaire	0,296	0,066-1,329	0,112
Ischémie froide (minutes)	1,007	0,956-1,061	0,789
Reprise retardée de fonction du transplant	1,574	0,546-4,542	0,401
Caractéristiques au moment de la PBT			
Délais médian transplantation-PBT ≥ 12 mois	1,454	0,423-4,995	0,552
DSA positif	1,050	0,4013-2,667	0,919
Créatininémie habituelle ($\mu\text{mol/L}$)	0,999	0,989-1,010	0,922
Pourcentage d'augmentation de la créatininémie	1,740	1,159-2,613	0,008
Protéinurie (g/j)	3,532	1,398-8,924	0,008
Antécédents			
DPT	3,145	1,259-7,855	0,014
Rejet	1,949	0,737-5,152	0,119
Défaut d'observance	2,679	0,957-7,497	0,061
Composante ABMR	3,805	1,259-11,49	0,018
2 ^{ème} période de prise en charge	2,516	0,883-7,169	0,084

Les patients hyperimmunisés sont caractérisés par un Taux de Greffons Incompatibles (TGI) supérieur à 85%, Composante ABMR = ABMR aigu ou ABMR chronique actif ou Mixte, DPT : Diabète post transplantation, DSA : anticorps anti-HLA spécifiquement dirigés contre le donneur, PBT : Ponction biopsie du transplant

Tableau 11 : Facteurs pronostiques de perte du greffon (censurée sur les décès), en analyse multivariée.

	HR (IC 95%)	IC 95%	p
Pourcentage d'augmentation de la créatininémie au moment de la PBT	2,670	1,474-4,835	0,001
Composante ABMR	1,432	0,576-3,565	0,012
2 ^{ème} période	3,755	1,190-11,848	0,024

Le modèle multivarié final a été obtenu en intégrant les facteurs de risque issus de l'analyse univariée atteignant un seuil de $p < 0,01$, L'analyse multivariée finale est ajustée sur les paramètres suivant : l'administration de boli de corticoïdes de manière préemptive, la protéinurie au moment de la PBT, un antécédent de DPT, un défaut d'observance.

BIBLIOGRAPHIE

1. Garcia GG, Harden P, Chapman J, World Kidney Day Steering Committee 2012. The global role of kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* août 2013;28(8):e1-5.
2. Sicard A, Meas-Yedid V, Rabeyrin M, Koenig A, Ducreux S, Dijoud F, et al. Computer-assisted topological analysis of renal allograft inflammation adds to risk evaluation at diagnosis of humoral rejection. *Kidney Int.* 1 juill 2017;92(1):214-26.
3. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2015;15 Suppl 2:1-34.
4. Williams WW, Taheri D, Tolckoff-Rubin N, Colvin RB. Clinical role of the renal transplant biopsy. *Nat Rev Nephrol.* 10 janv 2012;8(2):110-21.
5. Nankivell BJ, Alexander SI. Rejection of the kidney allograft. *N Engl J Med.* 7 oct 2010;363(15):1451-62.
6. Montgomery RA, Lonze BE, King KE, Kraus ES, Kucirka LM, Locke JE, et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med.* 28 juill 2011;365(4):318-26.
7. Meier-Kriesche H-U, Schold JD, Srinivas TR, Kaplan B. Lack of improvement in renal allograft survival despite a marked decrease in acute rejection rates over the most recent era. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mars 2004;4(3):378-83.
8. Loupy A, Hill GS, Nochy D, Legendre C. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* avr 2010;10(4):952; author reply 953.
9. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, Karpinski M, Ho J, Storsley LJ, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* mai 2012;12(5):1157-67.
10. Kiaer H, Hansen HE, Olsen S. The predictive value of percutaneous biopsies from human renal allografts with early impaired function. *Clin Nephrol.* févr 1980;13(2):58-63.
11. Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: Current Challenges in Rejection Classification and Prospects for Adopting Molecular Pathology. *Am J Transplant.* janv 2017;17(1):28-41.
12. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med.* 23 déc 2004;351(26):2715-29.
13. Haas M, Sis B, Racusen LC, Solez K, Glotz D, Colvin RB, et al. Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* févr 2014;14(2):272-83.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2009;9 Suppl 3:S1-155.
15. Kahwaji J, Najjar R, Kancherla D, Villicana R, Peng A, Jordan S, et al. Histopathologic features of transplant glomerulopathy associated with response to therapy with intravenous immune globulin and rituximab. *Clin Transplant.* mai 2014;28(5):546-53.
16. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science.* 13 oct 1995;270(5234):286-90.
17. Roberts DM, Jiang SH, Chadban SJ. The treatment of acute antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients-a systematic review. *Transplantation.* 27 oct 2012;94(8):775-83.
18. Ashwell JD, Lu FW, Vacchio MS. Glucocorticoids in T cell development and function*. *Annu Rev Immunol.* 2000;18:309-45.
19. Sautenet B, Blancho G, Büchler M, Morelon E, Touponce O, Barrou B, et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Transplantation.* févr

2016;100(2):391-9.

20. Montgomery RA, Loupy A, Segev DL. Antibody-mediated rejection: New approaches in prevention and management. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* janv 2018;18 Suppl 3:3-17.
21. Clarke AG, Salaman JR. Methyl prednisolone in the treatment of renal transplant rejection. *Clin Nephrol.* déc 1974;2(6):230-4.
22. Pascual M, Vallhonrat H, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N, Colvin RB, Delmonico FL, et al. The clinical usefulness of the renal allograft biopsy in the cyclosporine era: a prospective study. *Transplantation.* 15 mars 1999;67(5):737-41.
23. Feduska NJ, Turcotte JG, Gikas PW, Bacon GE, Penner JA. Reversal of renal allograft rejection with intravenous methylprednisolone « pulse » therapy. *J Surg Res.* mars 1972;12(3):208-15.
24. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* oct 2002;96(1):23-43.
25. Brem AS. Insights Into Glucocorticoid-Associated Hypertension. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* janv 2001;37(1):1-10.
26. Agustí C, Rañó A, Filella X, González J, Moreno A, Xaubet A, et al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment: etiology, prognostic factors, and associated inflammatory response. *Chest.* févr 2003;123(2):488-98.
27. Porges AJ, Beattie SL, Ritchlin C, Kimberly RP, Christian CL. Patients with systemic lupus erythematosus at risk for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Rheumatol.* août 1992;19(8):1191-4.
28. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* juin 2000;15(6):993-1000.
29. Garcia Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res.* 2001;3(2):98-101.
30. Guslandi M, Tittobello A. Steroid ulcers: a myth revisited. *BMJ.* 14 mars 1992;304(6828):655-6.
31. Nicholson ML, Wheatley TJ, Doughman TM, White SA, Morgan JD, Veitch PS, et al. A prospective randomized trial of three different sizes of core-cutting needle for renal transplant biopsy. *Kidney Int.* juill 2000;58(1):390-5.
32. Segerer S, Cui Y, Eitner F, Goodpaster T, Hudkins KL, Mack M, et al. Expression of chemokines and chemokine receptors during human renal transplant rejection. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mars 2001;37(3):518-31.
33. Game DS, Lechler RI. Pathways of allorecognition: implications for transplantation tolerance. *Transpl Immunol.* août 2002;10(2-3):101-8.
34. Rea D, van Kooten C, van Meijgaarden KE, Ottenhoff TH, Melief CJ, Offringa R. Glucocorticoids transform CD40-triggering of dendritic cells into an alternative activation pathway resulting in antigen-presenting cells that secrete IL-10. *Blood.* 15 mai 2000;95(10):3162-7.
35. Pan J, Ju D, Wang Q, Zhang M, Xia D, Zhang L, et al. Dexamethasone inhibits the antigen presentation of dendritic cells in MHC class II pathway. *Immunol Lett.* 2 avr 2001;76(3):153-61.
36. Almawi WY, Lipman ML, Stevens AC, Zanker B, Hadro ET, Strom TB. Abrogation of glucocorticoid-mediated inhibition of T cell proliferation by the synergistic action of IL-1, IL-6, and IFN-gamma. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 mai 1991;146(10):3523-7.
37. August C, Schmid KW, Dietl KH, Heidenreich S. Prognostic value of lymphocyte apoptosis in acute rejection of renal allografts. *Transplantation.* 27 févr 1999;67(4):581-5.
38. Migita K, Eguchi K, Kawabe Y, Nakamura T, Shirabe S, Tsukada T, et al. Apoptosis induction in human peripheral blood T lymphocytes by high-dose steroid therapy. *Transplantation.* 27 févr 1997;63(4):583-7.
39. Park SY, Kim HW, Moon KC, Hong HK, Lee HS. mRNA expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in acute renal allograft rejection. *Transplantation.* 27 juin 2000;69(12):2554-60.

40. Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(1):61-98.
41. Goodwin WE, Kaufman JJ, Mims MM, Turner RD, Glassock R, Goldman R, et al. Human renal transplantation. I. Clinical experiences with six cases of renal homotransplantation. *J Urol.* janv 1963;89:13-24.
42. Hricik DE, Almawi WY, Strom TB. Trends in the use of glucocorticoids in renal transplantation. *Transplantation.* 15 avr 1994;57(7):979-89.
43. Crespo M, Pascual M, Tolkoff-Rubin N, Mauiyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation.* 15 mars 2001;71(5):652-8.
44. Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax.* juill 2000;55(7):603-13.
45. Buttgereit F, Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids.* mai 2002;67(6):529-34.
46. Colbert RA, Young DA. Glucocorticoid-induced messenger ribonucleic acids in rat thymic lymphocytes: rapid primary effects specific for glucocorticoids. *Endocrinology.* déc 1986
47. Jin JY, Almon RR, DuBois DC, Jusko WJ. Modeling of corticosteroid pharmacogenomics in rat liver using gene microarrays. *J Pharmacol Exp Ther.* oct 2003;307(1):93-109.
48. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M, et al. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* janv 2002;16(1):61-71.
49. Whiting KP, Restall CJ, Brain PF. Steroid hormone-induced effects on membrane fluidity and their potential roles in non-genomic mechanisms. *Life Sci.* 7 juill 2000;67(7):743-57.
50. Lamche HR, Silberstein PT, Knabe AC, Thomas DD, Jacob HS, Hammerschmidt DE. Steroids decrease granulocyte membrane fluidity, while phorbol ester increases membrane fluidity. Studies using electron paramagnetic resonance. *Inflammation.* févr 1990;14(1):61-70.
51. Matas AJ, Sibley R, Mauer M, Sutherland DE, Simmons RL, Najarian JS. The value of needle renal allograft biopsy. I. A retrospective study of biopsies performed during putative rejection episodes. *Ann Surg.* févr 1983;197(2):226-37.
52. Matas AJ, Tellis VA, Sablay L, Quinn T, Soberman R, Veith FJ. The value of needle renal allograft biopsy. III. A prospective study. *Surgery.* nov 1985;98(5):922-6.
53. Jacquemont L, Souillou J-P, Degauque N. Blood biomarkers of kidney transplant rejection, an endless search? *Expert Rev Mol Diagn.* juill 2017;17(7):687-97.
54. Cruzado JM, Melilli E. Looking for the needle in the kidney transplantation haystack. *Clin Kidney J.* févr 2017;10(1):95-6.
55. Nankivell BJ, Kuypers DRJ. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. *Lancet Lond Engl.* 15 oct 2011;378(9800):1428-37.
56. Montgomery RA, Hardy MA, Jordan SC, Racusen LC, Ratner LE, Tyan DB, et al. Consensus opinion from the antibody working group on the diagnosis, reporting, and risk assessment for antibody-mediated rejection and desensitization protocols. *Transplantation.* 27 juill 2004;78(2):181-5.
57. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* févr 2012;12(2):388-99.
58. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* nov 2009;9(11):2520-31.
59. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, Fieberg AM, Leduc R, Cosio FC, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation.* 15 juill 2010;90(1):68-74.
60. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant Off J Am*

Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. nov 2009;9(11):2520-31.

61. Loupy A, Vernerey D, Tinel C, Aubert O, Huyen J-PD van, Rabant M, et al. Subclinical Rejection Phenotypes at 1 Year Post-Transplant and Outcome of Kidney Allografts. *J Am Soc Nephrol*. 2 janv 2015;ASN.2014040399.
62. López Jiménez V, Fuentes L, Jiménez T, León M, Garcia I, Sola E, et al. Transplant glomerulopathy: clinical course and factors relating to graft survival. *Transplant Proc*. nov 2012;44(9):2599-600.
63. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Chang J, Hidalgo LG, Beuscart T, et al. Molecular microscope strategy to improve risk stratification in early antibody-mediated kidney allograft rejection. *J Am Soc Nephrol JASN*. oct 2014;25(10):2267-77.
64. Furness PN, Philpott CM, Chorbajian MT, Nicholson ML, Bosmans J-L, Corthouts BL, et al. Protocol biopsy of the stable renal transplant: a multicenter study of methods and complication rates. *Transplantation*. 27 sept 2003;76(6):969-73.
65. Wilczek HE. Percutaneous needle biopsy of the renal allograft. A clinical safety evaluation of 1129 biopsies. *Transplantation*. nov 1990;50(5):790-7.
66. Luo J-C, Chang F-Y, Chen T-S, Ng Y-Y, Lin H-C, Lu C-L, et al. Gastric mucosal injury in systemic lupus erythematosus patients receiving pulse methylprednisolone therapy. *Br J Clin Pharmacol*. août 2009;68(2):252-9.
67. Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 01 2012
68. Frauman AG. An overview of the adverse reactions to adrenal corticosteroids. *Adverse Drug React Toxicol Rev*. nov 1996;15(4):203-6.
69. Carson JL, Strom BL, Schinnar R, Duff A, Sim E. The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroids. *Am J Med*. sept 1991;91(3):223-8.
70. Hughes WT, Feldman S, Sanyal SK. Treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonitis with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Can Med Assoc J*. 14 juin 1975;112(13 Spec No):47-50.
71. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc*. janv 1996;71(1):5-13.
72. Iriart X, Bouar ML, Kamar N, Berry A. *Pneumocystis* Pneumonia in Solid-Organ Transplant Recipients. *J Fungi Basel Switz*. 28 sept 2015;1(3):293-331.
73. al IX et. Risk factors of *Pneumocystis* pneumonia in solid organ recipients in the era of the common use of posttransplantation prophylaxis. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 1 mars 2018]. Disponiblesur:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=n+the+era+of+the+common+use+of+postt+ransplantation+prophylaxis>
74. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2002;17 Suppl 4:1-67.
75. McCaughan JA, Courtney AE. *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in renal transplantation: time to review our practice? *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. janv 2012;27(1):13-5.
76. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis of *Pneumocystis* pneumonia in immunocompromised non-HIV-infected patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. sept 2007;82(9):1052-9.
77. Faure E, Lionet A, Kipnis E, Noël C, Hazzan M. Risk factors for *Pneumocystis* pneumonia after the first 6 months following renal transplantation. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc*. oct 2017;19(5).
78. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, Duong van Huyen J-P, Higgins S, Viglietti D, et al. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus De Novo Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients. *J Am Soc Nephrol JASN*. juin 2017;28(6):1912-23.
79. Lamb KE, Lodhi S, Meier-Kriesche H-U. Long-term renal allograft survival in the United States: a critical reappraisal. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. mars 2011;11(3):450-62.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABMR : Anti body Mediated Rejection : Rejet médié par les anticorps

Ac : Anticorps

ADN : Acide Desoxyribonucléique

Ag : Antigène

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ATG : globulines anti-thymocytes

AZA : Azathioprine

BKv : Virus BK

cg : glomérulopathie chronique d'allogreffe

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMV : Cytomégalovirus

Cox : La régression de Cox (modèle à risque proportionnel) est nommée ainsi d'après le statisticien britannique David Cox

cpt : capillarite péri tubulaire

cv = artériosclérose

C4d : Protéine qui appartient au système du complément. Fragment de C4. signe l'activation de la voie classique du complément. Peut se lier de manière covalente au tissu où s'est activé le complément

i : inflammation interstitielle

ICN : Inhibiteur de la Calcineurine

INF : interféron

IL : Interleukine

IRA : insuffisance rénale aiguë

CNTR : le Centre de Néphrologie et Transplantation Rénale

DPT : Diabète Post Transplantation

DSA : Donor Specific Antibody

ECBU : Examen CytoBactériologique des Urines

EP : Echanges plasmatiques

FIAT : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire

g : glomérulite

g + cpt : somme du score de glomérulite et de capillarite péri tubulaire
HLA : Human Leucocyte Antigen, complexe majeur d'histocompatibilité
HTA : Hypertension Artérielle
HR : hazard ratio
i.e. : expression latine significant c'est à dire
iIFTA : inflammation de la fibrose interstitielle et atrophie tubulaire
IgA : Immunoglobuline de type A
IgIV : immunoglobulines intra-veineuses
IF : immunofluorescence
IRA : insuffisance rénale aigüe
KDIGO : Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MMF : Mycophénolate Mofetil
MPA : Acide mycophénolique
PBT : ponction-biopsie du transplant
PCR : abréviation anglaise de Polymérase Chain Reaction, signifie réaction en chaîne par polymérase.
Pu : Protéinurie
SV40 : pour Simian virus 40, polyomavirus
t = tubulite
TCMR : T Cell Mediated Rejection : Rejet cellulaire
TGI : indicateur qui évalue la difficulté d'accès à la greffe en calculant le taux de donneurs interdits sur 5 ans, en isogroupe, en France, sur la base des spécificités interdites HLA A,B,DR et DQ saisies dans le logiciel CRISTAL.
TR : Transplantés rénaux
v = endartérite

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

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

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

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

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

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

RESUME

Introduction : La réponse allo-immune médiée par les anticorps constitue un facteur pronostic important des transplants rénaux. Les fortes doses parentérales de corticoïdes (ou *boli*) font partie de la première ligne de traitement des rejets aigus prouvés histologiquement. Peu d'études ont évalué le rationnel de l'administration préemptive (avant les résultats histologiques) de *boli* de corticoïdes en cas de suspicion de rejet chez les transplantés rénaux (TR).

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective de suivi de cohorte, incluant tous les patients TR hospitalisés au CHU de Marseille entre 2009 et 2014 et qui présentaient une insuffisance rénale aiguë (IRA), indiquant une 1^{ère} ponction biopsie du transplant (PBT). Les caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques et anatomopathologiques ont été recueillies à l'inclusion, la durée de suivi était de 3 ans. Les TR qui ont reçu des *boli* de corticoïdes préemptifs constituaient le groupe « stratégie préemptive ».

Résultats : Parmi les 243 TR de notre cohorte, 17% ont bénéficié d'une « stratégie préemptive ». Parmi eux 51% ont reçu des *boli* mais sans diagnostic de rejet posé. La survie des transplants censurée sur les décès à 3 ans de suivi était statistiquement moins bonne dans le groupe « stratégie préemptive » ($p=0,004$). Dans ce groupe, les facteurs associés à un diagnostic de rejet étaient, d'une part la sévérité de l'insuffisance rénale aiguë, et d'autre part des caractéristiques immunologiques telles qu'un antécédent de rejet, une immunisation anti-HLA contre le donneur ou un traitement immunosuppresseur moindre. Il a été observé dans les suites des *boli* de corticoïdes, 20% de diabète induit et 10% de pneumocystoses. L'administration préemptive de boli de corticoïdes, bien que très significative en analyse univariée, n'était pas indépendamment associée à la survie du transplant en multivariée. Les facteurs pronostics indépendants de perte du transplant étaient la gravité de la fonction rénale initiale, un diagnostic de rejet médié par les anticorps.

Conclusion : Le rapport bénéfice-risque défavorable de la « stratégie préemptive » d'administration de *boli* de corticoïdes lors d'un rejet devrait être confirmé par des études prospectives d'effectifs plus larges.

Mots Clefs : Transplantation rénale , Biopsie , Rejet , *Boli* de corticoïdes