

Mémoire de Maîtrise en médecine No 3401

Le rejet humoral aigu en transplantation rénale pédiatrique

(Acute humoral rejection in pediatric kidney
transplantation)

Etudiant

Tagan Géraldine

Tuteur

Dr. Hassib Chehade, PD & MER
Unité de Néphrologie Pédiatrique, CHUV

Co-tuteur

Prof. Manuel Pascual
Centre de transplantation d'organes, CHUV

Expert

Prof. John-David Aubert
Service de Pneumologie, CHUV

Lausanne, décembre 2016

Abstract

Description : Le rejet humoral aigu (RHA) est une complication menaçante concernant la survie des greffons. Il est médié par des anticorps dirigés contre le système d'histocompatibilité HLA exprimés au niveau du greffon. Il est important de reconnaître son mode de présentation et les différentes cibles thérapeutiques actuelles avec les progrès effectués jusqu'à ce jour dans ce domaine. L'objectif de ce travail est d'effectuer une revue de la littérature en transplantation rénale pédiatrique en étudiant le mode de présentation clinique, sérologique, histologique et moléculaire ainsi que les traitements du rejet humoral aigu.

Matériel et méthode : Revue de la littérature effectuée sur Medline, EMBASE et CINHAL avec comme mots-clés utilisés pour la recherche : « humoral rejection infant », « humoral rejection child », « humoral rejection pediatrics », « antibody-mediated pediatrics », « antibody-mediated child », « antibody-mediated infant ».

Les critères d'inclusion sont les suivants : Enfants ≤ 18 ans, rejet humoral aigu et rejet humoral mixte (cellulaire et humoral).

Les critères d'exclusion sont : La xénotransplantation, les rejets humoraux chroniques, les rejets cellulaires purs, rejets infectieux, greffe de moelle osseuse, de foie, de cœur, de poumons et d'intestins, la transplantation de cellules souches et les rejets dans les greffes ABO-incompatibles.

Résultats : 54 articles ont été sélectionnés sur 377 dont 15 études rétrospectives, 13 revues de la littérature, 13 cas rapportés, 8 études prospectives, 4 études de consensus et un commentaire éditorial.

La moyenne d'âge des patients avec rejet humoral aigu est de 13.8 ans et la médiane est de 15.9 ans. Les adolescents sont plus à risque d'une mauvaise compliance et en conséquence d'un rejet humoral aigu. La période entre la transplantation et le rejet humoral aigu est très variable et peut aller de quelques jours voire mois à des années.

Sur le plan sérologique, l'augmentation de la créatinine et le développement ou l'augmentation des DSA (anticorps donneurs spécifiques) restent la pierre angulaire diagnostique. Les DSA les plus représentés au cours de rejets humoraux aigus sont dirigés contre les HLA de la classe II, plus particulièrement DQ. Les DSA liant la composante C1q du complément sont associés avec une augmentation du risque de rejet. Une étude novatrice présente une technique diagnostique moléculaire prometteuse.

Sur le plan histologique, les dépôts de C4d restent un bon indicateur de rejet humoral aigu. Cependant, il est dorénavant possible de le diagnostiquer en son absence si d'autres lésions histologiques sont présentes. L'artérite intimale est nouvellement reconnue dans les critères histologiques de rejet humoral aigu.

Pour ce qui est des traitements, 16 articles détaillent les protocoles appliqués. 4/16 articles utilisent les protocoles usuels à base de Thymoglobuline et/ou Méthylprednisone, d'IVIg et de PP. Un seul rapporte un traitement avec succès, les trois autres ayant eu recours à des traitements de 2^{ème} ligne. Le Rituximab, de plus en plus utilisé en 1^{ère} ligne, a montré des résultats intéressants. 4/16 articles rapportent les bénéfices de son association. Quelques études portant sur l'utilisation du Bortezomib et de l'Eculizumab présentent des résultats préliminaires encourageants. 6/16 articles décrivent des traitements avec le Bortezomib dont 5 succès et un échec et 2/16 articles démontrent l'efficacité de l'Eculizumab.

Conclusion : Les techniques diagnostiques et les traitements du rejet humoral aigu sont en pleine évolution. Cette revue permet de prendre connaissance des nouvelles caractéristiques diagnostiques tant sur le plan sérologique qu'histologique. Les anticorps monoclonaux commencent à prendre une place importante pour ce qui est du traitement du rejet humoral aigu. Cependant, il faudrait plus d'études pour leur permettre de se faire une place dans les recommandations thérapeutiques.

Mots-clés : Rejet humoral ; transplantation pédiatrique ; DSA (anticorps donneur spécifiques)

1. Introduction	5
2. Méthodologie	7
3. Résultats	7
3.1. Âge des enfants au moment du diagnostic de rejet humoral aigu	8
4. Critères du rejet humoral aigu	8
4.1. Critères cliniques	8
4.1.1 Temps entre la greffe et la survenue du RHA	9
4.2. Critères biologiques	9
4.3. Critères immunologiques	9
4.3. Critères histologiques	10
4.4. Diagnostic moléculaire	12
5. Survie des greffons et des patients	13
6. Traitements	15
6.1. Traitement de désensibilisation	15
6.1.1. Les Immunoglobulines Intraveineuses	15
6.1.2. Le Rituximab	15
6.1.3. Le Bortezomib	15
6.2. Traitement d'induction	16
6.3. Traitement de maintenance	16
6.3.1. Protocoles « standards »	16
6.3.2. Protocoles en étude	17
6.4. Traitement du rejet humoral aigu	17
6.4.1. La Plasmaphérèse	17
6.4.2. Les Immunoglobulines intraveineuses.....	18
6.4.3. Les protocoles usuels	18
6.4.4. Le Rituximab	19
6.4.5. Le Bortezomib	20
6.4.6. L'Ecilizumab.....	22
7. Conclusion	22
8. Références	23

Abréviations :

AECAs : Anticorps anti-cellules endothéliales
AT1 : Anticorps contre le récepteur de l'angiotensine I
AZA : Azathioprine
BRTZ : Bortezomib
CsA : Ciclosporine A
Cg : Glomérulopathie chronique
DSA : Anticorps spécifique du donneur
G : Glomérulite
IF/TA : Fibrose interstitielle/ Atrophie tubulaire
IF : Immunofluorescence
IP : Immunoperoxydase
IVIg : Immunoglobulines intraveineuses
MAT: Microangiopathie thrombotique
MFI : Mean fluorescent intensity
MICA : MHC class I chain-related Antigen
MMF : Mycophénolate Mofétil
MP : Méthylprednisone
NDSA : Anticorps non spécifique du donneur
PP : Plasmaphérèse
PRA : Panel d'anticorps réactifs
PTC: Capillaires péri-tubulaires
RCA : Rejet cellulaire aigu
RHA : Rejet humoral aigu
RTX : Rituximab
TAC : Tacrolimus
TFG : Taux de filtration glomérulaire
TTT : Traitement
V : Vasculite

1. Introduction

La transplantation représente le traitement de choix dans la plupart des insuffisances d'organe terminales chez l'enfant. Le rejet humoral aigu, une des complications de la transplantation, est en cause dans un nombre non négligeable de pertes d'allogreffes et reste un grand défi pour la médecine de transplantation. Malgré un intérêt grandissant pour ce type de rejet, les études sont encore insuffisantes en pédiatrie.

Le rejet humoral aigu a des critères bien définis. Sa présentation clinique reste variable, pouvant même être silencieuse, d'où l'importance d'un suivi régulier des patients greffés.

Le rejet humoral aigu après une transplantation rénale occupe une importante place dans la littérature. En effet, la transplantation rénale a considérablement changé le pronostic des enfants atteints d'une insuffisance rénale terminale. Les enfants bénéficiant d'une transplantation ont une meilleure survie et une meilleure qualité de vie comparativement à ceux en dialyse (1). En transplantation rénale, la créatinine est un des paramètres les plus fréquemment surveillés comme indicateur de la fonction du greffon. Les anticorps anti-HLA sont également un paramètre à suivre. Si les anticorps anti-HLA sont positifs, on regarde s'ils sont donneurs-spécifiques (DSA) ou non (NDSA). L'apparition de DSA de novo ou une augmentation des DSA préformés orientent vers le risque de développer un rejet humoral aigu.

Les facteurs prédisposant à une sensibilisation (= anticorps préformés) sont les transfusions sanguines, les transplantations antérieures et les infections bactériennes ou virales. Les facteurs prédisposant à la formation d'anticorps de novo sont la non-adhérence au traitement immunosuppresseur et également les infections car elles demandent une diminution de l'immunosuppression qui permet aux anticorps de se former. Récemment il a été démontré qu'un épisode de rejet cellulaire antérieur peut prédisposer à la formation d'anticorps de novo chez des patients non-sensibilisés. Pour permettre cette formation d'anticorps il faut que les lymphocytes B puissent avoir l'aide des lymphocytes T CD4 médié par l'interaction du récepteur CD40 des cellules B avec le CD40L des cellules T. Pour ce faire, les lymphocytes T doivent être activés par une cellule présentatrice d'antigène. Ce qui permet par la suite au lymphocyte T de sécréter de l'IL2 et de permettre au lymphocytes B de se différencier en lymphocytes B mémoire ou en plasmocytes qui peuvent alors sécréter des DSA(2-4).

Ces dernières années, il y a eu un intérêt nouveau porté **sur les anticorps non anti-HLA** et leur potentielle implication dans le rejet humoral. Il reste encore à prouver leur association causale avec le rejet humoral. Les anticorps anti-cellules endothéliales (AECAs) et contre le « MHC class I chain-related antigen » (MICA) par exemple ont récemment été associés avec le rejet humoral et une mauvaise évolution de la greffe en transplantation rénale(2,4-7).

Pour une meilleure définition histologique du rejet, différentes directives sont à disposition en fonction de l'organe concerné : Les critères Banff pour le rein et ceux de l'International Society For Heart and Lung Transplantation pour le cœur et les poumons (8,9). Il n'y en a pas pour le foie et les intestins.

Le rejet humoral aigu peut être prévenu par un traitement de **désensibilisation** dans les cas indiqués et par la suite par un traitement d'induction et de maintien.

Les patients dit sensibilisés sont définis comme ayant un haut PRA, $\geq 20\%$. Un traitement de désensibilisation pour l'allocation d'une greffe chez de tels patients est primordial.

Ce traitement est, la plupart du temps, à base d'Immunoglobulines intraveineuses (IVIg) avec parfois adjonction de Rituximab (RTX), plasmaphérèse (PP), Mycophénolate Mofétil (MMF), Bortezomib (BRTZ), Cyclophosphamide ou encore Alemtuzumab(2,4,5,10).

Pour sa greffe, le receveur reçoit un **traitement d'induction** qui est le plus souvent un anticorps polyclonal ou monoclonal dirigé contre les lymphocytes T (en général l'ATG) ou contre le récepteur de l'IL-2 (Basiliximab ou Daclizumab). Ce traitement d'induction est utilisé pour deux buts cliniques :

- Augmenter l'efficacité de l'immunosuppression initiale chez les patients à haut risque immunologique (11).
- Pouvoir introduire un protocole de minimisation dans le but de réduire l'exposition aux inhibiteurs de la calcineurine ou encore aux stéroïdes ou aux deux(5,12-14).

Cependant, ce traitement d'induction est aussi associé à une augmentation des risques de complications comme les infections et la maladie lympho-proliférative post-transplantation (surtout pour les agents polyclonaux) (15).

Le protocole de maintenance en pédiatrie comprend un inhibiteur de la calcineurine comme le Tacrolimus (TAC) ou la Ciclosporine (CsA), un anti-métabolite comme le MMF ou l'Azathioprine (AZA) et parfois des stéroïdes.

Tous ces traitements ont des effets secondaires non négligeables, qui demandent parfois de devoir changer de protocole en cours de traitement. La CsA est un inhibiteur de la cyclophiline qui agit préférentiellement sur les lymphocytes CD4+ en inhibant leur production de cytokine. Le TAC est un macrolide immunosuppresseur qui se lie au récepteur intracellulaire FKBP-12 et qui, comme la CsA, inhibe la synthèse des cytokines par son action anti-calcineurine (16). La CsA et le TAC sont donnés en association avec un agent anti-métabolique comme le MMF ou l'Azathioprine. Le MMF est inhibiteur de la synthèse des purines. Il induit l'apoptose des lymphocytes T activés et la réduction de l'expression des molécules d'adhésion telle que VCAM-1 et VLA-4. L'AZA est un dérivé imidazolé de la 6-mercaptopurine (analogue des purines). Il joue le rôle d'inhibiteur compétitif de l'hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase. Les stéroïdes sont également ajoutés durant les premiers mois.

En ce qui concerne **le traitement du rejet humoral aigu**, il est en pleine évolution avec de nouvelles thérapies arrivant sur le marché. Il cible trois mécanismes propres au rejet humoral (2,17):

- L'élimination des anticorps circulants, particulièrement des DSA qui, comme nous le verrons plus loin, sont associés à la dysfonction du greffon et sont également un indice de mauvais pronostic.
- Une immunomodulation dans le but d'éliminer les cellules productrices d'anticorps et à nouveau, viser une diminution des taux de DSA.
- Une inhibition du complément au vu de la présence des dépôts de C4d et C5b-9 sur les biopsies des greffons avec un rejet humoral aigu.

Le traitement usuel du rejet humoral aigu comprend une augmentation de l'immunosuppression de maintenance, des IVIg et des plasmaphèreses (2,18). Souvent, on y associe un anticorps anti-lymphocyte ou des pulses de stéroïdes car les rejets humoraux sont souvent associés à un rejet cellulaire. Récemment des protocoles incluant des perfusions de Rituximab en première ligne sont utilisés. Le Rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 visant principalement à la déplétion des lymphocytes B.

D'autres traitements font également leur apparition comme le Bortezomib. Il s'agit d'un inhibiteur du protéasome qui a l'avantage, contrairement aux autres thérapies, d'éliminer les plasmocytes producteurs d'anticorps. Le Bortezomib se lie de manière réversible à la sous-unité $\beta 5$ de l'unité 20S du protéasome 26S et empêche ainsi la dégradation de ces protéines. Leur accumulation peut alors entraîner l'apoptose des plasmocytes (19).

L'Eculizumab est également utilisé dans certaines situations. Il s'agit d'un anticorps monoclonal dirigé contre la composante C5 de la voie terminale du complément. En se liant au facteur C5, il

empêche alors son clivage en C5a et C5b, ce qui prévient la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC) et l'activité pro-inflammatoire de C5a.

Cependant, il est important de relever que tous ces médicaments (RTX, BRTZ, ECU) ne sont pas approuvés pour ces indications par les autorités sanitaires. Vu leurs coûts élevés, cela pose parfois de sérieux problème de remboursement, surtout lors d'administration ambulatoire.

2. Méthodologie

Il s'agit d'une revue de la littérature concernant le rejet humoral aigu en transplantation rénale pédiatrique.

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Enfants de ≤ 18 ans
- Rejet humoral aigu
- Rejet mixte (association d'un rejet humoral avec un rejet cellulaire)

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Adultes > 18 ans
- Etudes incluant à la fois des enfants et des adultes sans pouvoir les départager
- Les xénotransplantations
- Les rejets humoraux chroniques
- Les greffes de la moelle osseuse, de poumon, de cœur, de foie et d'intestin
- Les transplantations de cellules souches
- Les rejets dans les greffes ABO-incompatibles
- Les rejets cellulaires purs
- Les rejets hyperaigus

Les mots-clés utilisés pour la recherche de la littérature étaient : « humoral rejection pediatrics », « humoral rejection child », « humoral rejection infant », « antibody-mediated pediatrics », « antibody-mediated child », « antibody-mediated infant » sur la base de données Pubmed entre janvier 2015 et mai 2016.

Nous avons étudié les variables suivantes :

- Les critères diagnostiques : cliniques, biologiques, immunologiques et histologiques
- Le type de rejet
- La survie des greffons et des patients
- Le temps entre la greffe et le rejet
- L'âge au moment du rejet
- Les traitements et leurs complications comprenant : la désensibilisation, l'induction, l'immunosuppression de maintenance et le traitement du rejet humoral aigu

3. Résultats

323 articles ont été exclus sur la base des critères d'inclusion et d'exclusion précédemment cités et 54 articles ont été sélectionnés dont 15 études rétrospectives, 13 revues de la littérature, 13 cas rapportés, 8 études prospectives, 4 études de consensus et un commentaire éditorial.

3.1. Âge des enfants au moment du diagnostic de rejet humoral aigu

La moyenne d'âge des patients avec rejet humoral aigu est de 13.8 ans et la médiane est de 15.9 ans. L'âge du receveur peut influencer le développement du RHA. Les enfants plus jeunes, qui ont un système immunitaire plus naïf avec moins de cellules mémoires et de plasmocytes, sont alors plus susceptibles de former des anticorps dirigés contre leurs greffons (2). L'âge au moment de la transplantation peut également être un facteur de risque de rejet avec un risque augmenté pour les plus jeunes (2,20). La non-adhérence, influencée par l'âge, est aussi un facteur important à prendre en compte. **Les adolescents** sont plus susceptibles d'en être victimes avec une plus grande difficulté à gérer leur maladie par le fait de vouloir s'intégrer sans être différent. Les contraintes d'un traitement régulier, de plus en plus difficile à faire coïncider avec la vie quotidienne, font qu'ils sont à risque de ne plus le prendre régulièrement.

Dobbels et al. rapportent un risque de non observance chez les patients adolescents augmenté de 30% par rapport aux plus jeunes. 44% de pertes de greffons et 23% de rejets seraient attribuables à la non-observance. Ainsi, plusieurs pertes de greffons sont imputables à la mauvaise observance des patients à leur traitement immunosuppresseur.

Ryckewaert et al. rapportent le cas d'un patient de 17 ans ayant présenté un rejet mixte tardif dans le cadre d'une mauvaise adhérence à son traitement immunosuppresseur. Les mesures des taux sanguins de TAC étaient indétectables. Son rejet n'a pas pu être contrôlé et le greffon a été perdu (21).

Roberti et al. ont décrit le cas d'un patient de 17 ans qui a présenté un rejet humoral aigu 4 ans post transplantation à cause d'une mauvaise compliance à son traitement (22). L'adolescence est donc une période à risque chez les patients transplantés à cause du risque de rejet induit par la non compliance. La vulnérabilité de cette tranche d'âge s'exprime particulièrement au moment de la **transition** entre le service de soins pédiatriques et adultes. Pour faciliter ce changement, des « équipes de transition » devraient être mises en place pour favoriser la l'observance thérapeutique de l'adolescent (23,24).

4. Critères du rejet humoral aigu

4.1. Critères cliniques

La présentation clinique du rejet humoral aigu est majoritairement représentée par l'hypertension (25,26), l'oligurie ou l'anurie (6,26-28) , la fièvre (6,25) , l'hématurie (27) , les douleurs (21,27) ou encore l'altération de l'état général (asthénie, anorexie et amaigrissement) (21). (Voir Tableau 1).

Tableau 1 : Présentation clinique du rejet humoral aigu

Auteurs	Nombre de patients	Clinique
Narayan et al (6), 2011	1	Fièvre, anurie
Roberti et al (25), 2012	1	Fièvre, HTA
Kranz et al (26), 2013	3	Oligurie+ HTA
Winnicki et al (27), 2014	1	Oligurie, douleur, hématurie
Chehade et al (28), 2015	1	Oligurie
Ryckewaert et al (21), 2013	1	Douleur, altération de l'état général

4.1.1 Temps entre la greffe et la survenue du RHA

La période entre la transplantation et le rejet humoral aigu est très **variable** et peut aller de quelques jours voire mois (6,11-13,21,22,25-31) à plusieurs années (11,13,21,22,31). La moyenne se situe à 24 mois et la médiane à 14.5 mois. Ce délai est influencé par différents facteurs, comme par exemple la compliance pour les rejets tardifs comme nous l'avons décrit précédemment.

4.2. Critères biologiques

L'augmentation de la créatinine comme paramètre biologique est majoritairement représentée dans la littérature comme indicateur de rejet et motivant les biopsies(6,11-14,21,22,25-35).

Deux articles sur les 18 détaillant la présentation biologique du rejet rapportent d'autres modifications de paramètres biologiques. Ces deux articles décrivent aussi l'apparition d'une protéinurie. Chehade et al. rapportent le cas d'un enfant de 7 ans avec une protéinurie de 10g/jour (28) et Winnicki et al. décrivent un enfant avec une protéinurie de 300g/dl également accompagnée d'une hématurie (sans caractérisation de la forme des érythrocytes) et d'une leucocyturie (27). Nous pouvons relever que peu de cas sont rapportés dans la littérature concernant une modification des marqueurs biologiques durant le rejet humoral aigu autre que l'augmentation de la créatinine.

4.3. Critères immunologiques

La détection des anticorps anti-HLA peut se faire par deux méthodes, la première basée sur des cellules (expression des antigènes sur les membranes des lymphocytes T et B) et la seconde, la plus spécifique, sur une phase solide (les antigènes étant isolés et attachés sur un support artificiel). Cette dernière est moins influencée par les thérapies à anticorps, les médicaments immunosuppresseurs ou encore les auto-anticorps et les anticorps non-HLA. Une combinaison de ces différentes techniques offre une meilleure évaluation du status immunologique du patient (17,36). La détection des DSA se fait le plus souvent par phase solide avec **la méthode Luminex^R** par laquelle on mesure de l'intensité de fluorescence moyenne (MFI). Le Luminex est la méthode la plus sensible pour détecter les anti-HLA comparé à la méthode ELISA (4). 50% des articles traités dans cette revue présente un MFI entre 2612 (Q1) et 20'312 (Q3) avec un MFI médian de 9'000. L'écart interquartile démontre une forte dispersion, de l'ordre de 17'700.

Les patients sont normalement testés pour la présence d'anticorps anti-HLA-A, -B, -C et DQ, DR et DP. Certains centres s'intéressent également à la mesure d'anticorps non-HLA comme les anticorps anti-MICA (5,6). Notre revue montre que la grande majorité des DSA est dirigée contre les HLA de classe II plus particulièrement **DQ**(12,13,22,27-30,32,33,37-39). Le polymorphisme des chaînes alpha et bêta des antigènes DQ, contrairement aux antigènes de la classe I ou DR dont seule la chaîne bêta est polymorphique, peut être à l'origine de la plus haute prévalence des anticorps contre DQ (37).

Le développement de DSA de novo (5,11,20,21,26,29) ou l'augmentation de DSA préformés (28,30) comme indicateurs de rejet aigu et de dysfonction du greffon sont rapportés dans la littérature. Cependant, certains auteurs ont montré que la fonction rénale était inchangée entre des patients avec ou sans DSA. Miettinen et al. ont étudié la relation entre l'apparition de DSA post-transplantation et l'évolution de la fonction rénale en mesurant rétrospectivement l'apparition de DSA dans des sérums d'enfants transplantés durant les deux ans suivant la

transplantation. Ces analyses comparatives ne montraient pas de différence dans la fonction rénale des enfants avec ou sans DSA (38). Mais les DSA sont considérés comme un facteur de mauvais pronostic (11,40).

Leur réduction voire leur élimination complète reste un des buts primordiaux dans le traitement du rejet humoral aigu.

En plus des DSA, un intérêt particulier est également porté aux **NDSA** et aux anticorps non dirigés contre le HLA comme l'anticorps dirigé contre MICA (4-7), les AECAs (4,10) et les anticorps contre le récepteur de l'angiotensine 1 (AT-1) (26). MICA est un antigène très polymorphe et exprimé, entre autres, par les cellules endothéliales ce qui pourrait faire de lui une cible pour les anticorps (10). Toutefois, son imputation dans le rejet humoral aigu reste encore incertaine. La possibilité qu'il puisse être induit par l'inflammation de la transplantation plutôt que d'être un anticorps pathogène est plausible étant donné son expression accrue chez la plupart des patients greffés, même sans rejet (7). Néanmoins certaines études suggèrent que les patients transplantés avec la présence d'anticorps MICA auraient un greffon avec plus de risque de dysfonction (7) et plus de tendance à faire des rejets (5). Selon Li et al., les anticorps MICA ont tendance à augmenter après une transplantation rénale même en l'absence de rejet. Cependant, les taux de ces derniers sont augmentés en cas de dépôts de C4d+ et sont corrélés avec les DSA de classe II (7). Narayan et al. présentent un cas de rejet humoral aigu avec MICA comme seul anticorps détecté (6). Concernant l'anticorps AT-1, un cas est rapporté dans la littérature par Kranz et al. Leur patiente présente des anticorps DSA et AT-1. Son RHA est accompagné d'une hypertension sévère (26).

Récemment des études s'intéressent aux **DSA fixant le complément C1q** comme possible facteur discriminant de la pathogénicité de ces derniers. Effectivement, la liaison des DSA au C1q pourrait activer celui-ci qui activerait alors la voie classique du complément pour finir par l'activation du complexe MAC qui induirait une lyse cellulaire. Une étude pédiatrique rétrospective de Sutherland et al. compare l'évolution de patients DSA C1q (+) avec des patients DSA C1q (-). Sur 193 transplantations rénales, 35 (18%) ont développé des DSA de novo dont 15 (43%) étaient C1q(+). Sur ces 15, 10 ont été biopsiés et 5 étaient C4d (+). Leurs résultats démontrent une sensibilité pour les dépôts de C4d des DSA C1q(+) de l'ordre de 83%, une spécificité de 69%, une valeur prédictive positive (VPP) de 50% et une valeur prédictive négative (VPN) de 92%. Les patients qui avaient des DSA C1q(+) avaient plus de risque de développer un rejet que les C1q(-). Ils ont également mis en évidence des MFI plus élevés de manière significative chez les patients C1q(+). 83.3% des patients avec un rejet humoral aigu avaient des DSA C1q(+) comparé à 16.7% des patients avec des DSA C1q(-). Les patients DSA C1q(+) avaient donc significativement plus de risque de développer un rejet aigu que les patients avec des DSA C1q(-) (41).

4.3. Critères histologiques

La biopsie rénale est indispensable pour pouvoir caractériser le rejet et le définir. Les biopsies sont effectuées devant une suspicion de rejet à travers des symptômes cliniques ou, plus souvent, une hausse de la créatinine. De plus en plus fréquemment, des biopsies selon protocole à intervalles précis sont réalisées pour pouvoir également détecter des rejets sub-cliniques (5,12,13,21,32,39,42).

Les composantes histologiques les plus communes des rejets humoraux aigus sont les suivantes : Une capillarite (6,11-13,21,22,25-28,30,42), des lésions tubulaires (6,11,12,21,22,26-28,30,33,42), des dilatations de capillaires péri-tubulaires (PTC) (10,25), une artérite intimale (6,27,28,33) ou transmurale (25), un infiltrat lympho/plasmocytaire

(6,11,21,25,30,31,33,42), une glomérulite (12,22,26,28,33), un œdème interstitiel (6,27,29,33,42), une hémorragie (25,29) et des dépôts de C4d dans les capillaires péri-tubulaires (6,11-13,21,22,26,28-33).

Dans certaines études, des marqueurs moins classiques sont étudiés, Chehade et al. par exemple, étudient la présence de dépôts de C5b-C9 dans le cadre d'un traitement avec l'Eculizumab (28), Ghirardo et al. s'intéressent à la présence de cellules CD19 (30) et Zarkhin et al. s'intéressent à la présence des **cellules CD20** dans le cadre d'un traitement avec le Rituximab (43). Muorah et al. ont recherché une association entre la présence des cellules CD20 et les dépôts de C4d mais ceci n'a pas été statistiquement significatif (44). Par contre, leur étude démontre une association entre la présence des cellules CD20 et les dysfonctions de greffe confirmée par Tsai et al. (44,45). Cependant, Tsai et al. ont montré que les antigènes CD20 n'étaient statistiquement associés qu'aux rejets cellulaires aigus (RCA). Il n'y a pas d'association qui ait été démontrée avec le rejet humoral (45). Le marqueur CD20 devrait être utilisé pour le pronostic du greffon plutôt que pour le type de rejet (20,44,45).

Le C4d est le marqueur immunohistochimique qui oriente le plus fréquemment vers un rejet médié par les anticorps. Toutefois, il n'est pas toujours positif (12,25,27) mais reste un bon indicateur et peut être également un facteur de risque de perte de greffe et de rejets (40,46). Herman et al. comparent l'évolution de la greffe chez des patients avec ou sans dépôts de C4d. Plus de pertes de greffons étaient observées dans le groupe C4d(+) (40). Vargha et al. ont également observé une différence concernant les pertes de greffons chez des patients présentant des rejets résistants aux stéroïdes C4d (+) et C4d(-) : 75% des rejets C4d (+) ont perdu leur greffon contre 12.5% des rejets C4d(-) à 36 mois d'observation (46).

Dans la **classification de Banff 2013**, le rejet humoral peut à présent être diagnostiqué en l'absence de dépôts de C4d si d'autres lésions sont présentes et l'artérite intimale peut être le seul marqueur de ce dernier (8). Concernant l'artérite intimale, Brown et al. ont étudié rétrospectivement 89 biopsies rénales suspectent de rejet aigu ou chronique en se focalisant sur les lésions vasculaires isolées dans le but d'évaluer leur impact. 60 biopsies présentaient une artère assez large sur l'échantillon, sur celles-ci 11 (18%) avaient une artérite gradée rejet cellulaire aigu de grade II. Six (55%) n'avait pas d'inflammation interstitielle associée dont cinq étaient accompagnée de DSA et une (16%) de dépôt de C4d. Ils ont mis en évidence que les lésions de la microcirculation sont plus fréquemment associées avec des DSA que les dépôts de C4d. Ils ont également rapporté que les patients qui avaient des biopsies sans vaisseaux avaient une plus grande détérioration de la fonction rénale probablement en lien avec un traitement trop tardif d'un potentiel rejet manqué (47). (Voir Tableau 2).

Tableau 2- Critères histologiques

Auteurs	Nombre de patients	Histologie
Narayan et al (6) 2011	1	Capillarite, lésions tubulaires, dépôts de C4d PTC
Kranz et al (26) 2011	3	Patients 1, 2 et 3: Capillarite, lésions tubulaires aiguës, glomérulite, dépôts de C4d PTC
Butani et al (13) 2012	23 dont 4 RHA	Patients 1 et 2 : Capillarite péri-tubulaire et dépôts de C4d. Patient 3 : Dépôts de C4d sans autre signe. Patient 4 : Dépôts de C4d
Roberti et al (25) 2012	1	Infiltrat lympho-plasmocytaire, lésions ATN-like, hémorragie
Ryckewaert et al (21) 2013	1	Capillarite, infiltrat lympho-plasmocytaire, des dépôts de C4d PTC
Twombly et al (31) 2013	3	Patients 1, 2 et 3: Lésions ATN-like avec dépôts de C4d
Nguyen et al (12) 2014	2	Patient 1 <u>1er RHA:</u> Dépôts de C4d sans autre signe de rejet <u>2ème RHA:</u> Tubulite, infiltrat interstitiel, fibrose, glomérulite chronique et dépôts de C4d Patient 2 <u>1er RHA:</u> Tubulite, glomérulite, infiltrat interstitiel, fibrose, pas de dépôts de C4d <u>2ème RHA:</u> Tubulite, infiltrat interstitiel, dépôts de C4d
Winnicki et al (27) 2014	1	Capillarite, lésions tubulaires, artérite intimale, œdème interstitiel
Ghirardo et al (30) 2014	1	Capillarite, lésions tubulaires, infiltrat lympho-plasmocytaire, dépôts de C4d PTC
Claes et al (29) 2014	1	Œdème interstitiel, hémorragie, dépôts de C4d PTC
Filler et al (33) 2014	1	Glomérulite, tubulite, infiltrat interstitiel, artérite intimale, C4d+
Roberti et al (22) 2015	2	Capillarite, glomérulite, dépôts de C4d PTC
Chehade et al (28) 2015	1	Capillarite, lésions tubulaires, artérite intimale, glomérulite, dépôts de C4d
Pearl et al (32) 2016	7	Concernant les biopsies des rejets résistants: Patients 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7: C4d + RHA avec 4/7 mixte

4.4. Diagnostic moléculaire

De nouvelles tentatives de diagnostics moléculaires sont utilisées comme par exemple celle de Li et al. qui présentent la mesure de l'expression de 5 gènes dans le sang périphérique comme indicateurs de rejet avec une association significative. Ils ont pris des paires d'échantillons de sang périphérique couplé à des biopsies de greffons rénaux et les ont séparées en «rejet aigu», «normales» ou «lésions sans rejet» dans les cas où d'autres lésions étaient observées sur la biopsie comme des rejets borderline, une toxicité des inhibiteurs de la calcineurine ou une

néphropathie chronique d'allogreffe. Ils ont d'abord analysé ces échantillons (122) avec des puces à ADN pour détecter un profil d'expression qu'ils ont vérifié par la suite par qPCR (34 échantillons). Il y avait 15 gènes qui étaient exprimés différemment entre les lésions du rejet aigu et les biopsies normales. Ils ont pu identifier **5 gènes** discriminants : DUSP1, MAPK9, NKTR, PBEF1 et PSEN1 et ont remarqué que ces gènes changeaient d'expression de manière significative seulement avec la présence de DSA. La présence de ces gènes étaient significativement associées au rejet aigu mais il n'y avait pas d'association avec les dépôts de C4d ou le grade histologique. Le rejet était diagnostiqués selon les critères de Banff 2011 (48). Leur modèle permet de mettre en évidence le rejet aigu sans en préciser sa nature (humoral ou cellulaire). La régulation de l'expression de ces gènes a été validée dans une deuxième cohorte avec 198 échantillons collectés dans 12 centres différents (SNSO1 cohorte) qui démontrait que les 5 gènes avaient une sensibilité de 91%, une spécificité de 94%, une VPP de 83%, une VPN de 97% et 92% de précision pour différencier le rejet aigu d'une biopsie stable et 91% de sensibilité, 90% de spécificité et 90% de précision pour distinguer le rejet aigu d'une biopsie avec d'autres lésions (34).

Peu d'articles rapportent la présentation clinique des rejets humoraux aigus qui est relativement aspécifique. Le rejet humoral est le plus souvent mis en évidence par une hausse de la créatinine, l'apparition ou l'augmentation des DSA et prouvé par la suite par l'histologie. De nouvelles méthodes de diagnostics moléculaires sont encore en étude. Pour affirmer l'atteinte du greffon par un rejet humoral aigu, les critères de Banff 2013 sont les directives reconnues actuellement. (Voir Annexe 1)

5. Survie des greffons et des patients

Les études montrent que la présence des DSA et/ou des dépôts de C4d et/ou des cellules CD20+ et/ou encore la non-compliance constituent des facteurs de risque pour la perte d'un greffon suite à un rejet humoral aigu (5,21,22,31,32,43,44). Sutherland et al. rapportent une perte de greffe augmentée pour les patients avec des DSA C1q(+) comparé aux patients ayant des DSA C1q(-) (46.7% vs 15%) (41).

Dix-sept articles sur les 54 articles analysés détaillent la survie de leur patient et des greffons. Concernant **la survie des patients** transplantés présentant des RHA, elle est majoritairement de 100%. Cependant, Lau et al. rapportent le cas d'un patient présentant un rejet résistant aux stéroïdes qui est décédé d'une détresse respiratoire mais ce dernier avait un greffon fonctionnel (14).

Concernant **la survie des greffons**, elle est de 80-90% grâce au diagnostic et aux traitements précoces. Toutefois, des pertes de greffe sont rapportées dans la littérature. Dans les articles de Kaan et al. à cause de rejets résistants (11), de Ryckewaert et al., Zarkhin et al. et de Pearl et al. à cause d'une probable non-adhérence (21,32,43) et de Jordan et al. qui rapportent également 7 pertes de greffes sur 18 rejets C4d(+) dont 5 à cause de rejets résistants et 2 à cause de non-adhérence (49). (Voir Tableau 3).

Tableau 3: Temps greffe-rejet/ Survie des patients et des greffons

Auteurs	Nombre de patients	Temps greffe-rejet	Survie des patients et des greffons
Zarkhin et al (43) 2008	20	N/A	100% dans les 2 groupes à 2 ans. Perte de greffons chez 2 patients dans chaque groupe.
Lau et al (14) 2010	1	N/A	Décédé de détresse respiratoire à 1 mois avec un greffon fonctionnel
Kranz et al (26) 2011	3	1 - 5 jours	100% entre 18 mois et 2 ans
Butani et al (13) 2012	23 dont 4 RHA	18 mois	100% à 1 an
Roberti et al (25) 2012	1	8 jours	100% à 1 an
Twombly et al (31) 2013	3	7.9 mois - 5 ans	100% à 2 ans
Ryckewaert et al (21) 2013	1	18 mois	Survie patient 100% à 6 mois. Survie greffon 0% à 6 mois.
Kaan et al (11) 2013	86 dont 7 avec RHA	16+/- 13.5 mois	Survie de patients 100% à 1 an. Survie des greffons 71.4% à 1 an.
Nguyen et al (12) 2014	2	14 jours - 13 mois	100% et 100% à 6 mois.
Winnicki et al (27) 2014	1	4 ans	100%
Ghirardo et al (30) 2014	1	30 jours	100% à 2 ans
Claes et al (29) 2014	1	190 jours	100% à 3.5 ans
Filler et al (33) 2014	1	20 mois	100% à 1 an
Roberti et al (22) 2015	2	8 jours - 4 ans	100% à 4 et 5 ans
Cehade et al (28) 2015	1	4 jours	100% à 9 mois
Pearl et al (32) 2016	7	0 - 11 ans	100% mais 1 perte de greffe à 1 an.

6. Traitements

6.1. Traitement de désensibilisation

Sept articles sur les 54 sélectionnés détaillent leur protocole de désensibilisation.

6.1.1. Les Immunoglobulines Intraveineuses

Les 7 articles rapportent tous l'utilisation d'IVIg dans le cadre d'un traitement de désensibilisation (6,25,28,30,49-51). Trois articles les utilisent sans association à d'autres molécules.

Jordan et al. utilisent le protocole Cedars-Sinai qui propose de faire un **test in vitro** avant d'administrer les IVIg au patient. Ils ont permis à 50 patients hautement sensibilisés d'être éligible pour une transplantation. Presque tous les patients présentaient des DSA qui ont disparus après ses cures d'IVIg. L'incidence de rejet aigu était de 25% (49).

Valentini et al. se sont basé sur le protocole de Jordan et al. et ont permis à leur deux patients à hauts risques d'être éligibles pour une transplantation (51).

Cehade et al. présentent le cas d'un patient sensibilisé qui bénéficie d'une désensibilisation avec uniquement des IVIg qui a permis de diminuer le MFI de ses DSA préformés (28).

6.1.2. Le Rituximab

Quatre articles associe le RTX (6,25,30,50).

Ghirardo et al.(30) rapporte un cas pour lequel la désensibilisation consiste en des séances de plasmaphèrese, des IVIg et du Rituximab. Ce protocole n'a pas montré de réduction significative du PRA.

Narayan et al. (6) présentent un cas avec un PRA élevé et des anticorps anti-HLA préformés. Le protocole de désensibilisation consiste en de hautes doses d'IVIg et du Rituximab. Post-désensibilisation, le patient avait une cytométrie de flux et un « crossmatch » négatifs et n'avait plus d'anticorps préformés.

Le cas rapporté par Roberti et al. montre également une baisse du PRA chez leur patient de 91% à 80% en utilisant un protocole à base d'IVIg et de Rituximab (25).

Pirojsakul et al. utilisent également du RTX mais en association avec du BRTZ (voir ci-dessous) (50).

6.1.3. Le Bortezomib

Un article rapporte l'association à du BRTZ.

Pirojsakul et al. (50) présentent deux protocoles différents avec le Bortezomib. Un pour les patients sensibilisés en attente d'un rein d'un donneur vivant et un autre pour des patients sensibilisés sur liste d'attente pour un rein de donneur décédé. Les deux patients sensibilisés avec des donneurs vivants ont reçu un traitement de désensibilisation à base de Bortezomib, Rituximab, IVIg et PP et les patients sensibilisés en attente d'un rein de donneur décédé ont reçu le même mais sans la séance de PP.

Les PRA du premier patient avec donneur vivant sont passés de 100% à 98% pour les antigènes de la classe I et de 86% à 66% pour la classe II avec en plus une diminution des DSA préformés pour le premier patient. Concernant le deuxième patient, ses PRA ont diminué de 98% à 84% et de 17% à 13% pour les DSA de classe I et II respectivement. Ce patient n'avait pas de DSA pré-transplantation mais en a développé de novo.

Les PRA du premier patient en attente d'un rein de donneur décédé sont passés de 100% à 96% pour les antigènes de la classe I et de 89% à 65% pour la classe II. Le PRA du deuxième patient est passé de 23% à 25% pour la classe I et de 90% à 84% pour la classe II avec une diminution de ses anti-HLA préformés.

Les receveurs ont tous bien tolérés ce protocole. Il n'a pas été associé avec des épisodes de rejet ou de complications dues à l'immunosuppression jusqu'à 4.5 ans après son initiation.

6.2. Traitement d'induction

21 articles sur les 54 sélectionnés rapportent l'utilisation d'un traitement d'induction (5,6,11-14,20-22,25,28-33,38-41,46).

Douze ont utilisé de la Thymoglobuline ou de l'ATG (6,12-14,22,25,30-32,40,46). Elle est préférentiellement utilisée chez les patients à haut risque.

Neuf ont utilisé du Basiliximab (11,14,20-22,28,29,38,39) et cinq du Daclizumab (5,11,32,33,41). Les inhibiteurs de l'IL-2 sont préférés chez les patients à bas risque.

6.3. Traitement de maintenance

Nous présentons ici les traitements les plus utilisés en régime de maintenance dans le cadre des transplantations rénales.

6.3.1. Protocoles « standards »

Le protocole de maintenance le plus fréquemment utilisés dans les articles rapportant des rejets humoraux aigus est celui incluant le Tacrolimus, le MMF et la Prednisone (5,6,11,14,22,28-33). D'autres traitements usuels sont également associés avec des rejets humoraux aigus. Miettinen et al. ont analysé 294 sérums de 123 patients sous leur protocole de CsA, AZA et Prednisone. 64% de patients ont développé des anticorps anti-HLA dans au moins un de leur échantillon dont 44% étaient des DSA (38). Dans l'étude prospective de Kim et al. nous pouvons également observé l'apparition de DSA chez des patients sous un régime de maintenance de TAC, AZA ou MMF et Prednisone (20). Kranz et al. rapportent les cas de 3 patients qui ont présenté des rejets humoraux sous CsA, MMF et Prednisone.

Des protocoles épargnant les stéroïdes sont parfois utilisés et rapportent des cas de rejet aigus médiés par les anticorps.

Lau et al. présentent une étude rétrospective comparant des patients avec un protocole de minimisation des stéroïdes et d'autres sous un protocole standard. Le groupe 1 recevant le protocole basé sur les stéroïdes a reçu une dose intra-opératoire de Méthylprednisone, une induction avec du Basiliximab puis du TAC, du MMF et de la Prednisone comme régime de maintenance. Le groupe 2 qui recevait le protocole sans stéroïde était induit avec de la Thymoglobuline IV suivi de 3 doses de Méthylprednisone dans les 3 jours suivant l'opération et recevait le même protocole de maintenance que le groupe 1 sans stéroïde. Ils n'ont pas remarqué de différence dans la fréquence des rejets (cellulaires et humoraux) entre les deux groupes (mais un patient a développé un rejet humoral et il se trouvait dans le groupe sans stéroïde). Il n'y avait pas de non plus de bénéfice dans le groupe sans stéroïdes en terme de croissance staturo-pondérale (14).

Chaudhuri et al. ont étudié prospectivement 2 populations de patients pédiatriques greffés. Un groupe ayant un régime basé sur des stéroïdes (SB) avec comme traitement une induction avec le Daclizumab pendant 2 mois suivi par du TAC, du MMF et de la Prednisone et l'autre sans (SF) comprenant une induction avec le Daclizumab pour 6 mois suivi du même régime de maintenance sans stéroïde. Ils se sont particulièrement intéressés au développement des anticorps anti-HLA et ont pu rapporter qu'il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes dans la fréquence ou la rapidité d'apparition des DSA, des NDSA ou même des anti-MICA. Seule l'intensité MFI des anti-MICA était plus élevée pour le groupe SB. De plus, cette étude rapporte moins de morbidités dont celle liée aux effets secondaires et un moindre impact négatif sur le long terme (5).

Butani et al. ont étudié rétrospectivement le rejet humoral chez les patients sans stéroïde dans leur traitement de maintenance à base de TAC et MMF. Les patients présentant un rejet humoral aigu étaient plus enclins à avoir des doses subthérapeutiques de TAC et de MMF comparés au groupe qui ne présentait pas de rejet. Ils avaient des doses de MMF plus faibles malgré des taux de MPA sériques plus élevés comparé aux patients sans rejet. Effectivement, les doses de MMF avaient été réduites à cause de taux de MPA sanguins élevés. Ces résultats nous amènent à être plus prudents et réactifs quant à viser une baisse des taux sanguins de TAC quelle qu'en soit la cause et également à ne pas seulement nous baser sur les taux de MPA pour diminuer les doses de MMF (13). Aussi, une analyse Cochrane concernant les adultes rapporte que le retrait des stéroïdes ne montre pas d'effet sur la mortalité ou la perte du greffon malgré une augmentation des rejets aigus (35,52).

Plusieurs cas rapportés décrivent l'utilisation de protocole d'épargne des stéroïdes associé avec des rejets humoraux aigus. Ryckewaert et al. et Nguyen et al. présentent des cas de rejets humoraux aigus sous des traitements de maintenance de TAC et MMF (12,21).

Les effets secondaires rapportés concernent principalement le MMF et étaient les suivants: Une leucopénie (neutropénie (21,29)) et des effets gastro-intestinaux (29,30). Ryckewaert et al. ont dû arrêter le MMF pour cause de neutropénie chez une de leur patiente qui a par la suite développé une neutropénie fébrile accompagnée d'une angine ulcérate. Cette patiente a pu rentrer à domicile après 2 semaines et le MMF être repris 1 mois plus tard (21). Ghirardo et al. ont été contraint de remplacer le MMF par son analogue, l'acide Mycophénolique, avec enrobage gastrique à J7 post-transplantation pour cause d'effets secondaires gastro-intestinaux (30). Claes et al. ont changé le MMF pour de l'AZA car leur patient a présenté des diarrhées, une neutropénie et le BK virus (29).

6.3.2. Protocoles en étude

De nouveaux protocoles de maintenance sont également en étude et s'intéressent particulièrement aux **inhibiteurs de mTOR** pour remplacer les inhibiteurs de la calcineurine. Dans l'étude prospective de Ferrareso et al. (39), ils présentent un traitement de maintenance à base d'Everolimus et d'une faible dose de CsA. Ils ont mesuré l'incidence des DSA sur 3 ans qui étaient de 5%, 11% et 22% à 1, 2 et 3 ans respectivement. Il y a eu 2 rejets humoraux aigus pour 30 patients. Dans leur étude rétrospective, Lau et al. ont échangé les inhibiteurs de la calcineurine contre le Sirolimus chez 8 patients et aucun de ces patients n'a développé de rejet humoral aigu (14).

6.4. Traitement du rejet humoral aigu

Seize articles sur les 54 sélectionnés rapportent en détail les protocoles de traitement de ce dernier.

Le traitement de première ligne comprend dans la grande majorité des cas des pulses de Methylprednisone et/ou de la Thymoglobuline, des perfusions d'IVIg, des séances de plasmaphérèse et de plus en plus fréquemment des perfusions de Rituximab(6,11,21,25-33,43).

6.4.1. La Plasmaphérèse

Concernant la PP, 13 articles rapportent son utilisation en combinaison avec différents traitements (6,12,13,21,22,25-31,33) . Seulement 3 articles traitent leur patient sans PP : Zarkhin et al. dans leur étude prospective comparant des patients recevant un traitement de Rituximab associé à de la MP et ou de la Thymoglobuline aux patients recevant seulement la MP et ou la Thymoglobuline. Cette étude démontrait une faible déplétion des DSA ce qui pourrait

indiquer le besoin de méthode complémentaire comme la PP pour un meilleur résultat (43). Kaan et al. (11) et Pearl et al.(32) ne l'utilisent pas chez certains types de patients dont nous parlons par la suite.

6.4.2. Les Immunoglobulines intraveineuses

Les IVIg sont également présentent en association avec ces mêmes molécules dans 15 articles. 1 article ne rapporte pas l'utilisation d'IVIg. Roberti et al. ont utilisé le protocole modifié de Woodle et al. qui ne comprend pas de perfusion d'IVIg (22). Deux articles les utilisent seules ou avec d'autres combinaisons : Pearl et al. comme protocole standard pour le traitement des patients avec des DSA isolés (avec biopsie normale) en mettant en place une surveillance rapprochée et en administrant de hautes doses d'IVIg (2g/kg) sur 2 jours pour des DSA avec des MFI à >2000 (32). Dans l'étude rétrospective de Kaan et al. chez 3 patients avec une biopsie ayant les critères de RHA mais sans présence de DSA que nous détaillons plus bas (11).

6.4.3. Les protocoles usuels

Concernant les protocoles usuels (MP et/ou Thymoglobuline, PP et IVIg), 1 article rapporte un traitement réussi sur 4 articles l'utilisant. Dans l'étude rétrospective de Kaan et al., les cas de 7 patients avec des RHA sont présentés : 3 patients présentaient des RHA prouvés par biopsie mais sans DSA qu'ils ont pu traiter uniquement avec de hautes doses de MP IV (30mg/kg/j) pendant 3 jours consécutifs suivi par des 4 cycle d'IVIg 2g/kg. Les 4 patients restant étaient également atteints d'un RHA mais avaient des DSA. Le traitement a consisté en de hautes doses de MP IV, des IVIg supportées par 5 sessions de PP. Un seul patient a pu normaliser sa fonction rénale. Les 3 autres ont alors reçu de hautes doses de MP IV, des IVIg, de la PP avec des perfusions de RTX. Un patient a pu normaliser sa fonction rénale tandis que les autres présentaient un RHA réfractaire et ont perdu leur greffon (11).

Trois articles ayant utilisé le protocole standard comme traitement de première ligne, rapportent le recours à des **traitements de deuxième ligne** afin d'améliorer la fonction rénale. Roberti et al. présentent le cas d'un patient avec un rejet humoral qu'ils traitent avec des pulses de Méthylprednisone, de la Thymoglobuline (dose totale de 7mg/kg), des IVIg (2g/kg) et de la plasmaphérese quotidienne. Au vue de la non-amélioration de la fonction rénale chez ce patient qui présentait une oligurie persistance 14 jours après le début du traitement, une splénectomie a dû être réalisée et a permis une amélioration complète de la fonction rénale. Selon l'hypothèse de Kaplan et al., l'effet bénéfique de la splénectomie peut être expliqué par l'activité inhabituelle de la rate chez un patient avec un rejet humoral aigu. Ils ont comparé la rate d'un adulte atteint d'un RHA sévère à celle de sujets sains. La rate du patient atteint par le RHA montrait une augmentation des cellules CD138+ accompagnée d'une inflammation marquée. Ceci suggère qu'en cas de stress antigénique la rate capture ce type de cellules ou augmente la rapidité de différenciation des cellules B en en cellules sécrétrices d'antigènes CD138+ (25,53).

Kranz et al. ont également traité un de leur patient présentant un rejet humoral aigu avec des pulses de MP, des IVIg 2 g/kg (une fois, à J6 post-transplantation) suivie par un total de 10 séances de PP. A 10 jours la fonction rénale ne montrait pas d'amélioration. La patiente a alors bénéficié d'une dose de Rituximab 375mg/m² (J14). Sa fonction rénale s'est améliorée avec une disparition des DSA et des anticorps AT-1. A deux ans, la fonction du greffon reste stable avec des DSA négatifs malgré des AT-1 à nouveau positifs (26).

Filler et al. rapportent le cas d'un patient présentant un rejet humoral avec des DSA de classe I contre A30 et de la classe II contre DR53, DQ4 et DQ2. Ils ont traité ce rejet avec des pulses de MP (5mg/kg), des IVIg (100mg/kg) et des séances journalière de PP (échange de 1 volume plasmatique). Une partie des DSA ont répondu accompagné d'une baisse de la créatinine tandis que les autres DSA n'ont répondu qu'après une augmentation des échanges plasmatiques à 2.5 volumes de plasma. Malgré cela, la créatinine a ré-augmenté et une biopsie démontrait une péjoration du rejet. Ils ont alors administré deux perfusions de RTX (375mg/m²) en addition des

séances de PP. Tous les DSA ont chuté sauf le DSA DR53 qui est resté inchangé et le DSA DQ4 qui a fait un rebond à des taux élevés. La créatinine s'est également améliorée(33).

6.4.4. Le Rituximab

Comme dit précédemment, le Rituximab est fréquemment utilisé pour traiter le rejet humoral aigu en première ligne. Etant donné que les anticorps sont produits par les plasmocytes, l'action de Rituximab sur ceux-ci dépendra alors du niveau de CD20 exprimé par les plasmocytes qui est variable (54).

Quatre articles présentent les bénéfices d'une association du RTX au protocole standard pour un **traitement de première ligne**.

Zarkhin et al. (43) présentent une étude prospective sur le Rituximab dans le traitement du rejet en comparant une population pédiatrique traitée par une immunosuppression standard consistant en un anticorps anti-lymphocytes (Thymoglobuline) et/ou des pulses de Méthylprednisone chez des patients traités de la même manière avec rajout du Rituximab. Les patients sélectionnés devaient avoir une biopsie montrant un rejet aigu avec 1 infiltrat ou plus de cellules B avec un compte absolu de 100 cellules CD20+/ hpf. Vingt patients ont été sélectionnés avec un répartition de 1 :1 dans les 2 groupes. Ils ont comparé les deux possibilités de traitement au niveau clinique (survie des patients, évolution des rejets, fonction rénale, impact sur les DSA, pertes de greffes), au niveau immunologique (déplétion et repopulation des cellules B et T, taux sériques d'IgG et IgM, formation d'anticorps humains anti-chimériques) et les complications infectieuses. Les résultats montrent une élimination complète des lymphocyte B tissulaires et périphériques avec le rétablissement des cellules CD19+ à environ 12 mois post-Rituximab. En ce qui concerne plus précisément le rejet humoral, il n'y pas eu de réapparition de dépôts de C4d après le traitement chez les patients traités avec le RTX tandis qu'ils sont réapparues chez 30% des patients contrôles. Le groupe recevant le Rituximab avait tendance à avoir une meilleure fonction rénale. Par contre, il n'y avait pas de différence dans les titres de DSA entre les deux groupes. Claes et al. rapportent le cas d'un patient qui présente un rejet humoral aigu avec la présence d'un seul DSA de novo qu'ils traitent en première ligne avec 16 séance de plasmaphérèse, 8 perfusions d'Immunoglobulines CMV (100mg/kg/dose) et 2 perfusions de RTX (375mg/m²). La créatinine s'est améliorée accompagnée d'une disparition du DSA. Cependant, le DSA s'est repositivité quelques mois plus tard et la créatinine a réaugmenté (29).

Narayan et al. rapportent le cas d'une jeune patiente chez laquelle ils suspectent un rejet humoral aigu pour lequel elle bénéficie d'un traitement de pulse de Solumedrol sur 3 jours (10mg/kg), d'IVIg pendant 2 jours (2g/kg), de RTX (750mg/m²) et des séances de plasmaphérèse. La biopsie révélant un rejet mixte avec des anticorps MICA, la patiente a reçu de l'ATG pour traiter la composante cellulaire du rejet et elle a continué les séances de plasmaphérèse suivie de perfusions d'IVIg. La fonction rénale s'est normalisée et les anticorps ont diminué après l'introduction des IVIg et de la PP (6).

Twombly et al. traitent chez un patient un rejet mixte avec 5 pulses de MP (30mg/kg/dose avec une dose maximum de 100mg), des IVIg (2g/kg au total) et 2 doses de RTX (375mg/m²/dose) plus 5 séances de PP (volume 1.5). Sa fonction rénale s'est améliorée et il a baissé ses DSA (31). Butani et al. mentionnent les cas de 4 patients qui ont développé des rejets humoraux aigus dans leur étude se basant sur minimisation des stéroïdes en protocole de maintenance dont nous parlons plus haut. Ces 4 rejets ont pu être traité avec succès avec des perfusions d'IVIg (chez les 4 patients), des séances de PP (chez 3 patients) et des perfusions de RTX (chez 3 patients)(13).

Les effets secondaires du Rituximab rapportés dans différents articles sont les suivants :

- Réactions allergiques aux perfusions (13).
- Hypotension et bronchospasmes qui ont répondu au ralentissement de la perfusion (31,43).

- Un patient avec des taux bas d'IgG et d'IgM a développé des ulcérations buccales et gastriques. Une dose d'IVIg a pu normaliser ses IgM puis l'épisode a pu se résoudre en 3 semaines (43).

Des rejets dit « **cortico-résistants** » sont rapportés dans la littérature. Selon Filler et al., la composante humorale se retrouve le plus souvent dans les cas de rejets aigus tardifs (35,52). Vargha et al. ont étudié les dépôts de C4d dans ce type de rejet et ont démontré que ces derniers sont de mauvais pronostic sans que d'autres lésions histologiques soient évocatrices d'un rejet humoral (46).

Muorah et al. analysent les infiltrats cellulaires de CD20+ à la biopsie et ont démontré que ces infiltrats étaient plus denses dans les rejets résistants ce qui pourrait expliquer la potentielle utilité du Rituximab dans ces cas-là (44).

Il est important de prendre note des nouveaux traitements qui font leur apparition tels que :

6.4.5. Le Bortezomib

Il est administré à une dose de 1.3mg/m² et se donne en 4 doses espacées de 3-4 jours pour un cycle. Les cycles peuvent se répéter avec des intervalles d'une ou deux semaine(s) (19). Egalement utilisé pour la désensibilisation des patients (voir ci-dessus), le Bortezomib a montré une certaine efficacité contre le rejet humoral aigu (12,22,27,29,31).

Cependant, un article rapporte le cas d'un patient ayant reçu du Bortezomib sans succès. Ryckewaert et al.(21) décrivent le cas d'un jeune patient de 17.5 ans qui s'est avéré résistant à ce traitement. Ce patient présentait un rejet mixte qui a été initialement traité avec de la Méthylprednisone relayée par de la Prednisone PO, des IVIg et de la PP. Le patient a reçu un total de 10 séances de PP durant la première cure associée avec 0.1g/kg d'IVIg après chaque séance et 1g/kg après la cinquième et la dixième séance de PP. Au vu de la non réponse à ce protocole, le Bortezomib (1.3mg/m² en 4 doses à J1, J4, J8 et J11) a été ajouté 3 jours plus tard. La fonction rénale restait altérée et la biopsie faite à la fin de la première cure de Bortezomib montrait toujours une tubulite sévère et une capillarite (Banff 2007: g1,i1,t3, v1,ptc2,cg0,ci0,ct0,cv0,ah0,mm0,ti1) malgré une régression de l'infiltrat inflammatoire interstitiel. Il a par la suite reçu une deuxième cure de Bortezomib associé avec 5 sessions de PP et IVIg (0.1g/kg après chaque PP et 1g/kg à la fin de la deuxième cure). Dix jours après, la biopsie montrait un RCA persistant, des dépôts de C4d positifs, une progression de l'IF/TA et pas d'amélioration de la fonction rénale. Une explantation a dû être effectuée 6 mois après le rejet à cause de douleur et de fièvre.

Le Bortezomib a tendance à être le plus souvent utilisé en 2^{ème} ligne, comme nous l'avons vu dans le cas précédemment décrit quand les rejets sont alors résistants aux thérapies standards (22,27,29,32).

Cinq articles rapportent **des succès** de cette molécule dans le traitement du rejet humoral aigu. Winnicki et al. présentent une patiente avec des suites post transplantation compliquées de RHA à répétition et apparition de DSA de novo. Ils avaient traité cette dernière avec des sessions de PP, des IVIg, du RTX (375mg/m²) et du BRTZ. 15 mois plus tard, elle a développé un rejet mixte. Ils ont pu la traiter avec de la MP IV, de la Thymoglobuline, 5 sessions de PP, des IVIg 100mg/kg/dose, du RTX (375mg/m²) et 4 doses de BRTZ (27).

Roberti et al. rapportent également des cas de rejets humoraux traités avec succès par le BRTZ. Un de leur patient avait un RHA accompagné de DSA qu'ils ont d'abord essayé de traiter avec de la MP IV, de la Thymoglobuline, des IVIg (2g/kg) et 10 sessions de PP mais le rejet persistait cliniquement, immunologiquement et histologiquement. Ils ont alors décidé d'appliquer le protocole de Woodle et al. dont nous parleront plus loin qui a été un succès malgré un DSA

persistant. Une autre de leur patient a également présenté un rejet résistant à leur thérapie standard qui a pu être traité avec le protocole de Woodle et al (22).

Pearl et al. ont étudié rétrospectivement 7 patients résistants au traitement standard avec un RHA C4d+ traités en 2^{ème} ligne avec le BRTZ. Leur protocole consiste en l'administration de PP à J1, 4, 8, 15, 17, 19, et 22 immédiatement avant BRTZ, de RTX 375 mg/m² à J1, 4 doses de BRTZ 1.3 mg/m²/dose à J1, 4, 8, 15 et d'IVIg 1 g/kg le dernier jour de traitement (J22). Le RTX était premièrement donné au premier cycle de traitement et n'était pas ré-administré chez les patients en ayant reçu avant. Trois sur sept (43 %) patients avec des biopsies qui montraient des dépôts de C4d+ diffus avaient soit une résolution partielle soit complète sur les biopsies post-BRTZ. Seul le patient qui présentait un RHA précoce avait une résolution complète de son RHA. Le protocole BRTZ a été significativement associé avec une amélioration du taux de filtration glomérulaire immédiatement post-traitement pour 6/7 (86 %) patients avec un RHA réfractaire C4d +. Un seul patient, qui avait présenté une détérioration sévère du TFG avant traitement et qui était non adhérent, a perdu son greffon et est retourné dialyse immédiatement post-traitement. Le TFG est stable pour les autres patients à 1 an. Concernant les DSA, 4/7 (57%) des patients présentaient des DSA de classe I. Sur ces derniers, 75% avaient une diminution significative du MFI des iDSA post-traitement avec une résolution maintenue chez 50% des patients à 1 an. Deux sur sept (29%) patients avec des DSA de classe II avaient également une amélioration significative du MFI post traitement. Seulement 1 patient (14%) avait une résolution maintenue des iDSA de classe 2 post traitement à 1 an (32).

Claes et al. traitent un patient résistant à leur protocole de première ligne incluant du RTX avec 1 cycle de Bortezomib (1.3mg/m²/dose x 4 doses), 4 séances de PP et 4 perfusions d'Immunoglobulines CMV (100mg/kg/dose). Les DSA ont disparu, la fonction rénale s'est normalisée et la biopsie réalisée quelques mois plus tard ne révélait plus de signe de rejet (29).

Quelques centres explorent l'administration du BRTZ en **1^{ère} ligne** (12,31). Effectivement, Woodle et al. expérimentent un protocole à base d'inhibiteur du protéasome comme traitement de 1^{ère} ligne dans le rejet humoral aigu. Le Bortezomib est administré avec du Rituximab (375mg/m²) et des sessions de PP sans adjonction d'IVIg. L'association avec le Rituximab (donné en dose unique immédiatement avant la dose de Bortezomib) vise à réduire le nombre de nouveaux plasmocytes venant des lymphocytes B mémoires (19).

Nguyen et al. ont utilisé le Bortezomib dans le but de diminuer les DSA de leurs patients. En effet, ils ont remarqué une diminution significative de leurs iDSA. Concernant leur premier patient avec des DSA élevés, ils l'ont traité, pour commencer, avec de la MP IV, 5 sessions de PP suivies de 2g/kg d'IVIg sur 2 jours et une dose de Rituximab (650mg/m²) ce qui a permis de diminuer ses iDSA de 27.6% à 9 jours puis de 92.3% à 9 mois. Un an post-Rituximab, un rebond des DSA est mis en évidence et motive un traitement par de la MP IV et 4 doses de Bortezomib, ce qui permet une diminution de 42.1% des iDSA du patient à 5 mois. Concernant leur deuxième patient, ils ont traité son deuxième rejet avec de la MP IV, 5 sessions de PP alternant avec des IVIg. Ce traitement est immédiatement suivi par 4 doses de Bortezomib puis par du Rituximab (350mg/m²) deux semaines plus tard. Ce traitement a permis une réduction des iDSA de 87.3% immédiatement post-traitement et de 96.6% à 6 mois (12).

Ils illustrent par ces deux cas l'efficacité et la sécurité d'utilisation du Bortezomib permettant une déplétion rapide des DSA.

En raison de l'absence de spécificité cellulaire du Bortezomib et comme le protéasome est une unité fonctionnelle nécessaire au fonctionnement cellulaire, il n'est pas surprenant que des effets secondaires systémiques soient observés. Les **premières cibles de toxicité** du Bortezomib sont hématologiques (anémie, leucopénie, thrombopénie), gastro-intestinales (anorexie, nausées, vomissement, diarrhée et constipation) et neurologiques (neuropathie périphérique). Cette neuropathie périphérique peut se présenter de novo ou être pré-existante puis exacerbée par le traitement de Bortezomib chez des patients déjà à risque car souvent touchés par le diabète, l'urémie ou autre (19).

Roberti et al. (22) rapportent le cas d'une patiente qui a développé des infections après avoir été traitée avec du Bortezomib. Cette patiente a contracté angine herpétique, une maladie à CMV aigüe avec une leucopénie, des ulcères vaginaux et oraux à bactéries atypiques. Toutes ces infections ont répondu à leurs traitements respectifs et la patiente a pu se rétablir complètement.

Pearl et al. rapportent les effets secondaires suivants suite à leur protocole à base de Bortezomib: Un patient a développé une bactériémie à staphylocoque coagulase-négative qui a répondu à l'antibiothérapie (à noter que ce patient avait également reçu de l'ATG). Deux patients ont présenté des diarrhées. Un autre patient a développé une sinusite qui a pu être traitée avec de l'Azithromycine (32).

6.4.6. L'Eculizumab

Deux cas traités par Eculizumab avec succès sont rapportés dans la littérature pédiatrique. Chehade et al. (28) présentent un patient de 7 ans hyper-sensibilisé avec un RHA précoce à J4 post-transplantation traité avec l'Eculizumab en 1^{ère} ligne précédé d'une session de PP. La réponse au traitement a été **spectaculaire** avec la reprise de la fonction du greffon très rapide. C'est pourquoi ils ont décidé d'administrer une 2^{ème} perfusion (aussi précédée par une session de PP) 7 jours plus tard. La résolution clinique et histologique du rejet humoral était complète. Cependant, les DSA restaient élevés ce qui a motivé des perfusions d'IVIg avec réponse favorable. Ghirardo et al. (30) rapporte le cas d'un jeune patient de 17 ans ayant un rejet humoral qu'ils ont d'abord essayé de traiter en administrant des pulses de Méthylprednisone, 45 sessions de PP et des IVIg après chaque session de PP sans réponse clinique ni histologique. Ils ont alors administré 4 perfusions consécutives d'Eculizumab (600 mg chacune à J168, J175, J189 et J203). La PP a été arrêtée à J163 post-transplantation. La biopsie après ces 4 doses d'Eculizumab montrait une nette amélioration avec une diminution de l'infiltrat interstitiel, la résolution des lésions tubulaires mais des dépôts de C4d toujours positifs et des DSA qui avaient augmenté après l'arrêt des sessions de PP. Ils ont continué les perfusions d'Eculizumab de manière mensuelle au vu des améliorations pour 8 doses. Un an post transplantation, le patient s'était amélioré sur le plan clinique et avait une biopsie avec une résolution complète du RHA. Ils ont alors espacé les perfusions tous les 45 jours puis les ont arrêtés complètement après un total de 15 doses, 18 mois post-transplantation.

Ces deux cas montrent l'efficacité de l'Eculizumab dans le traitement du rejet humoral. Toutefois, on remarque comme attendu qu'il n'a pas d'efficacité en ce qui concerne l'élimination des anticorps anti-HLA.

7. Conclusion

En transplantation rénale pédiatrique, tant les critères diagnostiques que les traitements sont en constante évolution dans le but d'obtenir une meilleure efficacité et une meilleure tolérance.

Les critères de consensus les plus récents permettent de diagnostiquer des rejets humoraux aigus avec dépôts de C4d, ou sans leur présence lorsque d'autres lésions histologiques sont présentes. L'artérite intimale peut être considérée comme un indicateur de rejet humoral aigu.

Les techniques diagnostiques moléculaires, en plus des techniques sérologiques standards, progressent rapidement et sont prometteuses.

De nos jours, la survie des patients et des greffons en pédiatrie est bonne. Mais il est important de trouver des traitements avec une efficacité encore meilleure pour la prise en charge du rejet

humoral aigu. Le défi quotidien des médecins en transplantation pédiatrique est de trouver un compromis entre une bonne immunosuppression et un moindre risque iatrogénique.

Le recours aux protocoles standards pour le traitement du rejet humoral aigu en première ligne est remis en question avec de nouveaux traitements qui arrivent sur le marché. Le Rituximab a montré des résultats intéressants d'où son association de plus en plus fréquente aux traitements standards. D'autres traitements plus récemment testés dans le cadre de la transplantation pédiatrique commencent à être prescrits tels que le Bortezomib et l'Eculizumab. Ces anticorps donnent des résultats préliminaires encourageants. Ils restent cependant insuffisamment étudiés à l'heure actuelle pour que leur utilisation puisse être incorporée dans des recommandations thérapeutiques.

8. Références

1. USRDS. 2015 USRDS Annual Data Report Volume 2: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. United States Ren Data Syst. 2016;2:1–274.
2. Ng YW, Singh M, Sarwal MM. Antibody-Mediated Rejection in Pediatric Kidney Transplantation: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. *Drugs*. 2015;75(5):455–72.
3. Chemouny J-M, Suberbielle C, Rabant M, Zuber J, Alyanakian M-A, Lebreton X, et al. De Novo Donor-Specific Human Leukocyte Antigen Antibodies in Nonsensitized Kidney Transplant Recipients After T Cell-Mediated Rejection. *Transplantation*. 2015;99(5):965–72.
4. Jordan SC, Reinsmoen N, Peng A, Lai C-H, Cao K, Villicana R, et al. Advances in diagnosing and managing antibody-mediated rejection. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(10):2035–48.
5. Chaudhuri A, Ozawa M, Everly MJ, Ettenger R, Dharnidharka V, Benfield M, et al. The Clinical Impact of Humoral Immunity in Pediatric Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(4):655–64.
6. Narayan S, Tsai EW, Zhang Q, Wallace WD, Reed EF, Ettenger RB. Acute rejection associated with donor-specific anti-MICA antibody in a highly sensitized pediatric renal transplant recipient. *Pediatr Transplant*. 2011;15(1):E1–7.
7. Li L, Chen A, Chaudhuri A, Kambham N, Sigdel T, Chen R, et al. Compartmental Localization and Clinical Relevance of MICA Antibodies after Renal Transplantation. *Transplantation*. 2010;89(3):312.
8. 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*. 2014;14(2):272–83.
9. Berry GJ, Burke MM, Andersen C, Bruneval P, Fedrigo M, Fishbein MC, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Working Formulation for the standardization of nomenclature in the pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation. *J Hear Lung Transplant*. 2013;32(12):1147–62.
10. Dragun D, Philippe A, Catar R. Role of non-HLA antibodies in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17(4):440–5.
11. Department of Pediatric Nephrology Ankara, Turkey BU, Gulleroglu K, Baskin E, Bayrakci US, Turan M, Ozdemir BH, et al. Antibody-Mediated Rejection and Treatment in Pediatric Patients: One Center's Experience. *Exp Clin Transplant*. 2013;11(5):404–7.
12. Nguyen S, Gallay B, Butani L. Efficacy of bortezomib for reducing donor-specific antibodies in children and adolescents on a steroid minimization regimen. *Pediatr Transplant*. 2014;18(5):463–8.
13. Butani L, Gallay BJ. Acute humoral rejection in pediatric renal transplant recipients receiving steroid minimization immunosuppression. *Pediatr Transplant*. 2012;16(3):269–73.

14. Lau KK, Berg GM, Schjoneman YG, Perez R V, Butani L. Extended experience with a steroid minimization immunosuppression protocol in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2010;14(4):488–95.
15. Grenda R. Biologics in renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2014;1–12.
16. Lebranchu Y, Dantal J, Blancho G, Taupin JL. Les cibles et mécanismes d' action des immunosuppresseurs. :1–19.
17. Lipshultz SE, Chandar JJ, Rusconi PG, Fornoni A, Abitbol CL, Burke GW, et al. Issues in solid-organ transplantation in children: translational research from bench to bedside. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69 Suppl 1:55–72.
18. La plasmaphérèse : technique, complications et indications - revmed [Internet]. Available from: <http://www.revmed.ch/rms/2008/RMS-147/La-plasmapherese-technique-complications-et-indications>
19. Woodle ES, Walsh RC, Alloway RR, Girnita A, Brailey P. Proteasome inhibitor therapy for antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant*. 2011;15(6):548–56.
20. Kim JJ, Balasubramanian R, Michaelides G, Wittenhagen P, Sebire NJ, Mamode N, et al. The Clinical Spectrum of De Novo Donor-Specific Antibodies in Pediatric Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2014;14(10):2350–8.
21. Ryckewaert A, Allain-Launay E, Moreau A, Blancho G, Cesbron A, Blin N, et al. Failure of bortezomib to cure acute antibody-mediated rejection in a non-compliant renal transplant patient. *Pediatr Transplant*. 2013;17(6):E131-136.
22. Roberti I, Vyas S. Successful treatment of severe acute antibody-mediated rejection of renal allografts with bortezomib – a report of two pediatric cases. *Pediatr Transplant*. 2015;19(8):E189–92.
23. Transition en transplantation rénale. *Rev Med Suisse*. 2015;(456–460).
24. Dobbels F, Ruppert T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine R n. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: A systematic review. *Pediatr Transplant*. 2010;14(5):603–13.
25. Roberti I, Geffner S, Vyas S. Successful rescue of refractory acute antibody-mediated renal allograft rejection with splenectomy – A case report. *Pediatr Transplant*. 2012;16(2):E49–52.
26. Kranz B, Kelsch R, Kuwertz-Bröking E, Bröcker V, Wolters HH, Konrad M. Acute antibody-mediated rejection in paediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(7):1149–56.
27. Winnicki E, Nguyen S, Butani L. Gross hematuria as a sign of acute rejection. *Pediatr Transplant*. 2014;18(4):E106–8.
28. Chehade H, Rotman S, Matter M, Girardin E, Aubert V, Pascual M. Eculizumab to Treat Antibody-Mediated Rejection in a 7-Year-Old Kidney Transplant Recipient. *Pediatrics*. 2015;135(2):e551–5.
29. Claes DJ, Yin H, Goebel J. Protective immunity and use of bortezomib for antibody-mediated rejection in a pediatric kidney transplant recipient. *Pediatr Transplant*. 2014;18(4):E100–5.
30. Ghirardo G, Benetti E, Poli F, Vidal E, Della Vella M, Cozzi E, et al. Plasmapheresis-resistant acute humoral rejection successfully treated with anti-C5 antibody. *Pediatr Transplant*. 2014;18(1):E1–5.
31. Twombly K, Thach L, Ribeiro A, Joseph C, Seikaly M. Acute antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplants: A single center experience. *Pediatr Transplant*. 2013;17(7):E149–55.
32. Pearl MH, Nayak AB, Ettenger RB, Puliyaanda D, Fernando M, Diaz P, et al. Bortezomib may stabilize pediatric renal transplant recipients with antibody-mediated rejection. 2016;1341–8.
33. Filler G, Grimmer J, Ball E, Sharma AP, Huang SHS. Using individual DSA titers to assess for accommodation after late humoral rejection. *Pediatr Transplant*. 2014;18(4):109–13.
34. Li L, Khatri P, Sigdel TK, Tran T, Ying L, Vitalone MJ, et al. A Peripheral Blood Diagnostic Test for Acute Rejection in Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(10):2710–8.
35. Filler G, Huang S-HS, Sharma AP. Steroid-resistant acute allograft rejection in renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2011;26(5):651–3.
36. Girnita AL, Webber SA, Zeevi A. Anti-HLA alloantibodies in pediatric solid organ transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006;10(2):146–53.

37. Tagliamacco A, Cioni M, Comoli P, Ramondetta M, Brambilla C, Trivelli A, et al. DQ molecules are the principal stimulators of de novo donor-specific antibodies in nonsensitized pediatric recipients receiving a first kidney transplant. *Transpl Int*. 2014;27(7):667–73.
38. Miettinen J, Peräsaari J, Lauronen J, Qvist E, Valta H, Pakarinen M, et al. Donor-specific HLA antibodies and graft function in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(6):1011–9.
39. Ferrareso M, Belingheri M, Ginevri F, Murer L, Dello Strologo L, Cardillo M, et al. Three-yr safety and efficacy of everolimus and low-dose cyclosporine in de novo pediatric kidney transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2014;18(4):350–6.
40. Herman J, Lerut E, Van Damme-Lombaerts R, Emonds M-P, Van Damme B. Capillary deposition of complement C4d and C3d in pediatric renal allograft biopsies. *Transplantation*. 2005;79(10):1435–40.
41. Sutherland SM, Chen G, Sequeira FA, Lou CD, Alexander SR, Tyan DB. Complement-fixing donor-specific antibodies identified by a novel C1q assay are associated with allograft loss. *Pediatr Transplant*. 2012;16(1):12–7.
42. Troxell ML, Weintraub LA, Higgins JP, Kambham N. Comparison of C4d Immunostaining Methods in Renal Allograft Biopsies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(3):583–91.
43. Zarkhin V, Li L, Kambham N, Sigdel T, Salvatierra O, Sarwal MM. A Randomized, Prospective Trial of Rituximab for Acute Rejection in Pediatric Renal Transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(12):2607–17.
44. Muorah MR, Brogan PA, Sebire NJ, Trompeter RS, Marks SD. Dense B cell infiltrates in paediatric renal transplant biopsies are predictive of allograft loss. *Pediatr Transplant*. 2009;13(2):217–22.
45. Tsai EW, Rianthavorn P, Gjertson DW, Wallace WD, Reed EF, Ettenger RB. CD20+ lymphocytes in renal allografts are associated with poor graft survival in pediatric patients. *Transplantation*. 2006;82(12):1769–73.
46. Vargha R, Mueller T, Arbeiter K, Regele H, Exner M, Csaicsich D, et al. C4d in pediatric renal allograft biopsies: A marker for negative outcome in steroid-resistant rejection. *Pediatr Transplant*. 2006;10(4):449–53.
47. Brown CC, Sebire NJ, Wittenhagen P, Shaw O, Marks SD. Clinical significance of isolated v lesions in paediatric renal transplant biopsies: Muscular arteries required to refute the diagnosis of acute rejection. *Transpl Int*. 2014;27(2):170–5.
48. Mengela M, Sisa B, Haasc R, Colvind P, Halloranb L, Racusene K, Soleza L, Cendalesf A, Demetrisg C, Drachenbergh C, Farver E, Rodriguez WD, Wallacej D, Glotzk and as the B meeting report writing committee. Banff 2011 Meeting Report: New Concepts in Antibody-Mediated Rejection. 2013;12(3):563–70.
49. Jordan SC, Vo AA, Toyoda M, Tyan D, Nast CC. Post-transplant therapy with high-dose intravenous gammaglobulin: Applications to treatment of antibody-mediated rejection. *Pediatr Transplant*. 2005;9(2):155–61.
50. Pirojsakul K, Desai D, Lacelle C, Seikaly MG. Management of sensitized pediatric patients prior to renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 2016;1–8.
51. Valentini RP, Nehlsen-Cannarella SL, Gruber SA, Mattoo TK, West MS, Lang C, et al. Intravenous immunoglobulin, HLA allele typing and HLAMatchmaker facilitate successful transplantation in highly sensitized pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Transplant*. 2007;11(1):77–81.
52. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, et al. Antibody-mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant*. 2009;9(11):2520–31.
53. Kaplan B, Jie T, Diana R, Renz J, Whinery A, Stubbs N, et al. Histopathology and immunophenotype of the spleen during acute antibody-mediated rejection: Case report. *Am J Transplant*. 2010;10(5):1316–20.
54. Pescovitz MD. The use of rituximab, anti-CD20 monoclonal antibody, in pediatric transplantation. *Pediatr Transplant*. 2004;8(1):9–21.

Annexe 1. Traduite selon la référence (8)

Critères diagnostiques de Banff (modifiés en 2013) pour le rejet humoral aigu rénal :

Ces 3 critères doivent être présents pour le diagnostic :

1. Lésions histologiques tissulaires comprenant ≥ 1 des caractéristiques suivantes :

- Inflammation de la microcirculation ($g > 0$ et/ou $ptc > 0$)
- Artérite intimale ou transmurale ($v > 0$)
- Microangiopathie thrombotique aigüe (MAT)
- Lésions tubulaires aigües en l'absence d'autres causes.

2. Interaction d'anticorps avec l'endothélium vasculaire comprenant ≥ 1 des caractéristiques suivantes :

- Dépôts de C4d linéaires dans les capillaires péri-tubulaires (C4d2 ou C4d3 à l'immunofluorescence ou C4d > 0 à l'immunohistochimie).
- Au moins une inflammation modérée de la microcirculation ($g+ptc \geq 2$).
- Augmentation de l'expression de gènes indiquant des lésions endothéliales sur la biopsie, s'ils sont parfaitement validés.

3. Une sérologie avec des anticorps spécifiques du donneur (DSA) (HLA ou un autre antigène).

Concernant les dépôts de C4d isolés sans autres caractéristiques de rejet ; ces 3 critères doivent être présents pour le diagnostic :

- Dépôts de C4d dans les capillaires péri-tubulaires (C4d2 ou C4d3 à l'IF, ou C4d >0 à l'IHC).
- $g=0$, $ptc=0$, $cg=0$ (au microscope optique ou électronique), $v > 0$; pas de MAT, pas de membrane basale péri-tubulaire multicouches, pas de lésions tubulaires aigües (en l'absence d'une autre cause pour ces lésions).
- Pas de rejet cellulaire aigu (Banff 97 type 1A ou plus) ou de modifications borderline.

Inclusion des rejets humoraux aigus C4d négatifs :

1. Le rejet humoral (aigu/chronique, actif) peut être diagnostiqué en l'absence de dépôts de C4d. Toutefois, en l'absence de C4d, des évidences récentes ou actives d'interaction d'anticorps avec l'endothélium vasculaire doivent être présentes : morphologiquement ou sous la forme d'une inflammation modérée de la microvasculature ou moléculaire.

2. Comme les critères précédemment cités sont utiles pour les biopsies faites tant pour une suspicion de rejet que pour les biopsies de protocole et parce que des caractéristiques similaires peuvent être vues dans des lésions aigües ou indolentes de rejet humoral aigu, le terme aigu/actif est utilisé plutôt que simplement aigu. Mais il faut encore plus d'étude pour comparer

directement le pronostic des greffons chez les patients diagnostiqués avec un rejet humoral aigu actif tout comme chez les patients avec des DSA préformés ou de novo. Si approprié le pathologue peut indiquer si les lésions semblent plutôt aiguës ou indolentes en fonction de son analyse histologique et de la clinique. Tout comme un commentaire peut être fait concernant l'activité relative ou la chronicité dans les cas de rejet humoral chronique.

3. L'artérite intinale (v1 et v2) devrait être incluse dans les lésions satisfaisant les critères histologiques pour le rejet humoral. L'artérite intinale dans le rejet humoral aigu est associée avec un moins bon pronostic ; toutefois, ces lésions sont plus souvent associées avec des rejets mixtes plutôt que purement humoral et peuvent également être observées dans des rejets cellulaires pures en l'absence de DSA. L'artérite intinale peut être la seule manifestation d'un rejet humoral, même si cela est peu commun.

4. Des dépôts diffus (C4d3) et focaux (C4d2) dans les capillaires péri-tubulaires de C4d en IF et IP tout comme des dépôts minimes (C4d1) en IP doivent être considérés comme C4d(+), cette dernière à cause de la faible sensibilité de l'IP sur les sections de paraffine et l'évidence que le C4d1 en IP est associé avec une inflammation de la microvasculature. Il y avait une mésentente concernant C4d1 sur les sections congelées comme C4d positif.

Annexe 2

Articles en relation avec le rejet humoral aigu

Auteurs	Nombre de patients	Status immunologique	Type rejet	Age	Traitement du RHA	Evolution	
						Immunologique	Fonction du greffon
Zarkhin et al (43) 2008	20	N/A	N/A	14 ans	ATG et/ ou MP +/- RTX	DSA de classe 1 avaient plus tendance à diminuer dans le groupe RTX mais réaugmentaient après 3 mois. Pas de différence pour les classe 2	Amélioration de la fonction rénale pour le groupe RTX
Narayan et al (6) 2011	1	DSA MICA préformé	Mixte	14 ans	MP+PP+IVIG+RTX	Diminution des taux de MICA puis augmentation	Normalisation
Kranz et al (26) 2011	3	<u>Anticorps préformés:</u> 2 patients <u>DSA de novo:</u> - 2 patients <u>Anticorps AT-1:</u> - 1 patient	RHA chez les 3 patients	9-12 ans	MP+IVIG +PP +/- RTX	Négativisation des DSA, des anticorps anti-HLA sauf l'anticorps anti-DR11. Réapparition des anti-AT1	Normalisation: 3 patients
Kaan et al (11) 2013	7	DSA de novo	7 RHA	12 ans	MP+IVIG +/- PP +/- RTX	N/A	Normalisation: 5 patients Perte du greffon: 2 patients
Ryckewaert et al (21) 2013	1	DSA de novo: Classe I: anti-A2 Classe II: anti-DQ2	Rejet mixte	17.5 ans	MP+IVIG+PP+BRTZ	Anti-DQ2 sont restés élevés et les anti-A2 ont un peu diminués	Pas d'amélioration
Twombly et al (31) 2013	3	<u>DSA de novo</u> Classe I: anti-Cw02, -A11 et -Cw07 Classe II: anti-DQ0501 et - DRB3	2 rejets mixtes et 1 RHA	12.5 ans (N=3)	MP+IVIG+PP+/-RTX +/-BRTZ	Il y a une baisse de certains DSA mais d'autres sont restés élevés	Amélioration pour tous les patients
Nguyen et al (12) 2014	2	<u>DSA préformés:</u> Classe II: anti-DQ2,-DQ6 et -DR52 <u>DSA de novo:</u> Classe I: anti-A2, -B13 et -Cw9 Classe II: anti-DR7, -DR53 et DQ6	RHA	3 mois-17 ans	MP+PP+IVIG+/-RTX+/-BRTZ	<u>Post-RTX:</u> Réduction de 92.3% après 9 mois mais réaugmentation à 1 an. <u>Post-BRTZ:</u> Diminution de 42.1% et de 87.3% des iDSA.	Fonction rénale inchangée: 1 patient Amélioration: 1 patient

ATG/THYMO: Thymoglobuline , BRTZ: Bortezomib, DSA: Anticorps donneur-spécifique, ECU: Eculizumab, IVIG: Immunoglobulines intraveineuses, MP: Méthylprednisone, PP: Plasmaphérèse, RHA: Rejet humoral aigu, RTX: Rituximab

Suite :

Auteurs	Nombre de patients	Status immunologique	Type rejet	Age	Traitement du RHA	Evolution	
						Immunologique	Fonction du greffon
Winnicki et al (27) 2014	1	<u>DSA de novo:</u> Classe II: anti-Cw7 et -DQ2	Mixte	18 ans	MP+ATG+PP+IVIG+RTX +BRTZ	N/A	Légère amélioration
Ghirardo et al (30) 2014	1	<u>DSA préformés:</u> Classe II: anti-DQ	RHA	17 ans	MP+PP+IVIG+ECU	Augmentation des taux de DSA à l'arrêt de PP.	Normalisation
Claes et al (29) 2014	1	<u>DSA de novo:</u> Classe II: anti-DQ9	RHA	12 ans	PP+CMVIg+PP+RTX+BRTZ	Elimination des DSA	Normalisation
Filler et al (33) 2014	1	<u>DSA</u> Classe I: anti-A30 Classe II: anti-DR53 (DRB4*01:01 et DRB4*01:03), -DQ4 et -DQ2	RHA type III	13 ans	MP +PP +IVIG +RTX	Tous les DSA ont diminués sauf DR53 qui est resté inchangé, tandis que les anticorps DQ ont fait un rebond à un haut taux. DSA DQ toujours très élevé à 12 mois.	Amélioration
Cehade et al (28) 2015	1	<u>DSA préformés:</u> Classe I: anti-B62 Classe II: anti-DR13 et -DQ6	Mixte	7 ans	IVIG+PP+THYMO+ECU	DSA toujours détectables après Eculizumab et ont diminué après les perfusions d'IVIG	Normalisation
Roberti et al (22) 2015	2	<u>DSA de novo:</u> Classe I: 4 (iDSA anti-B53) Classe II: 5 (iDSA anti-DQ5)	2 RHA de stade II	17-18 ans	MP+THYMO+IVIG+PP+BRTZ	Elimination des DSA sauf persistance de DQ5 avec MFI = 5335	Normalisation
Pearl et al (32) 2016	7	<u>DSA pré-ttt BRTZ:</u> Classe I (iDSA): anti-A (3 patients) et -Cw (4 patients) Classe II (iDSA): anti-DQ (5 patients) et -DR (2 patients)	4 rejets mixtes et 3 RHA	5-18 ans	IVIG +/- MP +/- PP +/- RTX +/- BRTZ	<u>DSA de classe 1:</u> - 3 patients ont eu une diminution du MFI des iDSA dont 50% à 1an - 1 a développé des DSA de novo <u>DSA classe 2</u> - 1 patient a eu une amélioration significative - 5 patients pas de diminution	6/7: Amélioration de la fonction rénale 1/7: Perte du greffon

ATG/THYMO: Thymoglobuline , BRTZ: Bortezomib, DSA: Anticorps donneur-spécifique, ECU: Eculizumab, IVIG: Immunoglobulines intraveineuses, MP: Méthylprednisone, PP: Plasmaphérèse, RHA: Rejet humoral aigu, RTX: Rituximab

Remerciements

- Le Dr. Hassib Chehade, chef de l'Unité de Néphrologie Pédiatrique au CHUV ainsi que le Professeur Manuel Pascual, Médecin chef de service du Centre de transplantation d'organes au CHUV, qui m'ont guidée et permis d'avancer dans ce travail en tant que tuteur et co-tuteur de travail de Master.
- Le Professeur John-David Aubert, médecin adjoint de l'unité de Pneumologie au CHUV, pour son rôle d'expert.