

Mémoire de Maîtrise en médecine No 7638

Place du Rituximab dans la prise en charge des anticorps anti- donneurs *de novo* en transplantation rénale: Revue de la littérature et expérience genevoise

Etudiant

Antonia Schäfer

Tuteur

PD. Dre Karine Hadaya

Services de néphrologie et de transplantation, HUG

Expert

Prof. Jean Villard

Unité d'Immunologie de transplantation, HUG

Lausanne, le 29.04.2019

ABSTRACT

Contexte

La présence d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur qui se développent après une transplantation (DSA *de novo*) est associée à une incidence accrue de rejets humoraux médié par les anticorps, représentant une entrave majeure à la survie du greffon rénal. Aucun consensus thérapeutique n'existe à l'heure actuelle pour les patients transplantés rénaux présentant des DSA *de novo* sans répercussion histologique et clinique. Aux HUG, le Rituximab, un anticorps anti-CD20, a été utilisé en tant que monothérapie pour ces patients.

Objectifs

- Synthétiser les principales approches thérapeutiques actuelles face à l'apparition isolée de *dnDSA*
- Déterminer une potentielle association significative entre le Rituximab et la réduction/disparition des *dnDSA*
- Analyser l'effet du Rituximab sur la liaison des *dnDSA* fixant le C1q
- Étudier l'effet du Rituximab sur la fonction rénale
- Examiner l'influence du Rituximab sur les lésions histopathologiques selon les critères de Banff
- Évaluer la survie des patients et des greffons rénaux

Méthode

Il s'agit d'une étude observationnelle monocentrique analysant de manière rétrospective une cohorte (n=25) de patients adultes transplantés rénaux ayant bénéficié d'une/plusieurs perfusions intraveineuses de Rituximab entre 2014 et 2017 suite à la détection isolée de *dnDSA*.

Résultats

On objective une déplétion significative des *dnDSA* de classe II à 6 et 12 mois après l'administration du Rituximab. Les *dnDSA* de classe II avec un MFI initial à > 10'000, les *dnDSA* C1q+ et les *dnDSA* de classe I ont montré une résistance au traitement par Rituximab. A long terme, 24 et 36 mois post-RTX, aucune réduction significative des *dnDSA* n'a pas été observée. Le Rituximab n'a pas montré d'effet significatif sur la capacité à fixer le complément C1q des *dnDSA*. Durant toute la durée du suivi sur 4,5 ans, la fonction rénale a été stable et aucune progression histologique significative n'a été notée. A la fin du suivi, on rapporte une survie des greffons rénaux à 88% et des patients à 100%.

Conclusion

Cette étude rétrospective est la première à analyser l'effet d'une monothérapie par Rituximab sur l'évolution des *dnDSA* de patients transplantés rénaux. Le Rituximab semble être potentiellement un agent immunomodulateur efficace dans la suppression de certains types de *dnDSA* à court terme et permet ainsi de retarder la survenue d'un rejet humoral chronique médié par les anticorps. La résistance au traitement peut potentiellement être mise sur le compte d'une pathogénicité intrinsèque spécifique des *dnDSA*. L'administration de plusieurs doses de Rituximab pourrait induire un effet bénéfique sur la réduction des *dnDSA* à long terme.

Mots-clés

DSA *de novo*, Rituximab, rejet humoral médié par les anticorps, transplantation rénale

Table des matières

Lexique	4
Introduction	5
Méthodologie	8
Collecte de données.....	8
Population étudiée.....	8
Données démographiques	8
Données immunologiques.....	9
Traitement par Rituximab	9
Données biologiques.....	9
Données histologiques	10
Survie des patients et des greffons.....	10
Analyses statistiques	10
Résultats	11
Caractéristiques démographiques	12
Traitement par Rituximab	12
DSA <i>de novo</i>	14
Liaison au C1q	18
Fonction rénale	19
Créatinine et TFG	19
Protéinurie.....	20
Données histologiques	21
Survie des patients et des greffons rénaux	22
Discussion	23
Conclusion	28
Références	29

LEXIQUE

ATG = anticorps polyclonaux anti – thymocytes

BAFF = *B-cell activating factor* (facteur d'activation des lymphocytes B)

ADCC = *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante)

CDC = *complement-dependent cytotoxicity* (lyse cellulaire complément-dépendante)

DPI = dossier des patients intégrés

DSA = *donor specific antibody* (anticorps anti-HLA spécifique du donneur)

*dn*DSA = *de novo donor specific antibody* (anticorps anti-HLA spécifique du donneur *de novo*)

FcR = récepteur avec fragment cristallisable

HLA = *human leucocyte antigen* (antigènes à la surface des leucocytes humains)

HUG = Hôpitaux Universitaires de Genève

g = glomérulite

cg = glomérulopathie de transplantation

IRT = insuffisance rénale terminale

IgIV = immunoglobulines polyvalentes intraveineuses

MHC = *major histocompatibility complex* (complexe majeur d'histocompatibilité)

MFI = *mean fluorescence intensity* (intensité moyenne de fluorescence)

MMF = Mycophénolate Sodique/Mofetil (= Cellcept[®]/Myfortic[®])

PBR = ponction biopsie rénale

PP = plasmaphérèses

cpt = capillarite péritubulaire

RHCA = rejet humoral chronique actif

RTX = Rituximab (=Mabthera[®])

TFG = taux de filtration glomérulaire

INTRODUCTION

La transplantation rénale est considérée le traitement de choix des patients en insuffisance rénale terminale. En comparaison avec la dialyse, elle possède des bénéfices considérables en termes de survie et de qualité de vie des patients ^(1,2). De nombreuses avancées médicales ont permis d'améliorer significativement le pronostic des greffons rénaux à court terme. En effet, la mise au point de protocoles standardisés d'immunosuppression a remarquablement réduit l'incidence des rejets humoraux médiés par les anticorps et cellulaires aigus durant la première année, augmentant le taux de survie à 91% à ce stade ⁽³⁾. Estimé à 20% après 10 ans, la perte de fonction des greffons rénaux à long terme représente actuellement la problématique dominante ⁽³⁾. Une des causes reconnues contribuant à cette dysfonction chronique du greffon est le rejet humoral chronique actif (RHCA), médié par les anticorps anti-HLA. Ces anticorps anti-HLA sont spécifiquement dirigés contre le donneur (DSA) et peuvent être soit préformés et présents le jour de la transplantation, soit se développer après la greffe, DSA *de novo* ^(4,5). Devant une croissante pénurie d'organes, l'intérêt scientifique à prévenir l'évolution vers un rejet humoral chronique actif en présence de DSA afin de maintenir un greffon rénal fonctionnel aussi longtemps que possible devient crucial.

Le système immunologique joue un rôle essentiel dans la greffe d'organes : tout tissu viable transplanté d'un individu à l'autre provoque une réponse immune rapide et intense, aboutissant au rejet de l'organe greffé. Au centre des phénomènes du maintien de la tolérance du soi et des rejets se trouve le système HLA, ensemble d'antigènes à la surface des leucocytes humains. Ce système, subdivisé en complexes majeurs HLA de classe I et II, est hautement polymorphique. Son polymorphisme est tel qu'il est extrêmement rare que deux individus non apparentés possèdent les mêmes formes alléliques. Cette variété allélique mène à ce que lors d'événements immunisants, tels qu'une grossesse, une transfusion sanguine ou une transplantation antérieure, une production réactionnelle massive d'allo-anticorps ait lieu. Lors d'une greffe suivante et en présence des mêmes antigènes HLA, ces anticorps préformés ou mémoire pourront mener à l'activation de la cascade du complément et à un rejet humoral aigu ou chronique. Ainsi, outre garantir l'absence d'incompatibilité HLA entre donneur et receveur, la détection des DSA en phase pré-greffe est devenu une étape incontournable afin d'éviter au mieux ou d'évaluer le plus précisément possible ce risque immunologique ⁽⁶⁾.

Après la compréhension des mécanismes de rejets humoraux dus aux DSA préformés, l'importance de la réponse des DSA *de novo* (*dnDSA*) dans la progression des lésions chroniques du greffon n'a été que récemment intégrée dans la communauté médicale. En effet, plusieurs études ont identifié l'apparition des *dnDSA* comme étant un facteur de risque du développement d'un rejet humoral chronique actif. Ils sont également fortement associés à une évolution défavorable sur le greffon rénal avec une survie des patients porteurs de *dnDSA* à 10 ans nettement inférieure à celle des patients sans *dnDSA* ^(5, 9-12).

Les facteurs contribuant au développement de ces *dnDSA* ne sont pas encore totalement élucidés. Selon Wieber et al, ayant analysé une cohorte de 315 patients avec des *dnDSA*, l'apparition de ces anticorps serait fortement en lien avec une non-adhérence au traitement immunosuppresseur ⁽⁵⁾. Dans une autre étude de Willicombe et al, la présence des *dnDSA* était plus augmentée chez les patients présentant des mismatches épitopiques en DR et en DQ ⁽²¹⁾.

La physiopathologie d'un rejet humoral est une cascade d'évènements successifs et complexes : Wiebe et al⁽⁵⁾ sont les premiers à avoir proposé un modèle qui considère le rejet humoral aigu/chronique actif comme un continuum qui s'opère selon quatre modes (voir figure 1): L'interaction entre lymphocytes T CD4+ et lymphocytes B conduit à la sélection de clones B alloréactifs, se différenciant par la suite en lymphocytes B mémoires ou plasmocytes. Ces derniers sont responsables de la production des anticorps, les *dn*DSA. L'unique présence de ces *dn*DSA circulants définit le rejet humoral latent et représente la première étape indispensable mais pas suffisante au continuum menant au rejet humoral. Il s'ensuit l'apparition de lésions histologiques, constituant avec la présence de *dn*DSA circulants, le rejet humoral infraclinique. Ces lésions à médiation humorale, visibles en microscopie optique et à l'examen en immunofluorescence, incluent : le dépôt du produit de dégradation du complément C4d, l'atteinte de la microcirculation rénale de type capillarite péri-tubulaire (cpt) et glomérulite (g) ainsi que la glomérulopathie chronique de transplantation (cg), qui sont regroupées dans la classification de Banff de 2017⁽⁸⁾. Les dépôts de C4d, se liant de façon covalente aux membranes basales des capillaires péri-tubulaires, avaient été considérés être un biomarqueur très sensible. On a cependant constaté qu'ils ne soient présents que dans environ 50% des cas de rejets humoraux aigus/chroniques actifs avec des fluctuations dans le temps^(35,36). Par conséquent, leur présence n'apparaît plus comme indispensable au diagnostic. Les lésions à médiation humorale aiguë, la glomérulite et la capillarite péri-tubulaire, découlent de l'activation endothéliale des *dn*DSA et favorisent la survenue d'un rejet humoral chronique via le remodelage vasculaire chronique. La glomérulopathie du greffon représente la lésion la plus spécifique du rejet humoral chronique, caractérisée par le doublement de la membrane basale glomérulaire et/ou la lamellation des capillaires péri-tubulaires. La dernière étape de cette progression naturelle est le retentissement sur la fonction rénale. Cette dysfonction rénale qui pourrait en résulter se définit par une élévation de la créatinine sérique à >25% en > 2 mois ou une majoration de la protéinurie à > 0,5g/jour. L'association de ces caractéristiques, donc la présence de *dn*DSA, les lésions histologiques et la dysfonction rénale constitue le rejet humoral médié par les anticorps. Toutefois, la vitesse d'installation de la dysfonction du greffon rénal (insuffisance rénale et protéinurie) est variable selon les patients. Les mécanismes expliquant la relative indolence de certains *dn*DSA sont en grande partie non élucidés, et pourraient faire intervenir un phénomène d'accommodation⁽³⁴⁾.

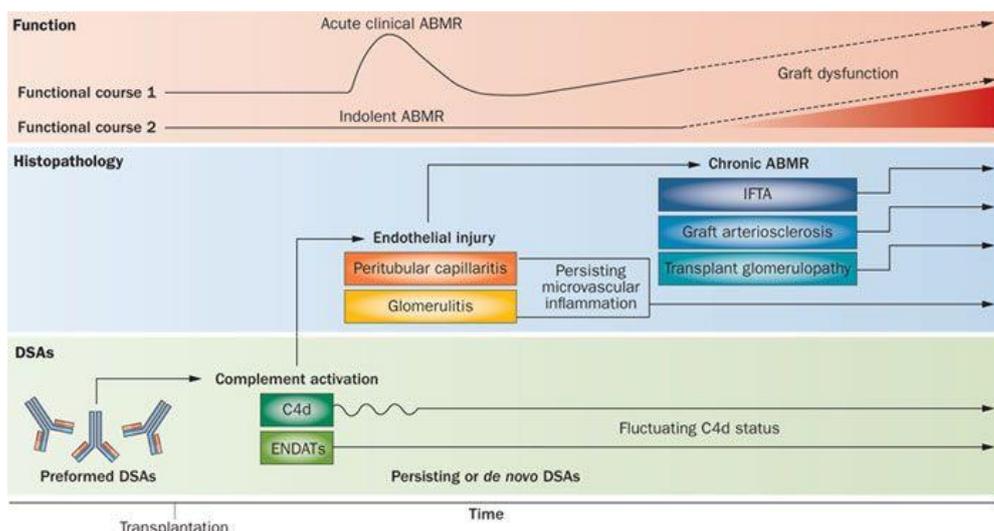


Figure 1 : Proposition de modèle de la progression naturelle du rejet humoral médié par les anticorps⁽⁸⁾.

Ainsi les phénotypes cliniques de patients développant des *dn*DSA après la greffe varient significativement, allant d'un rejet humoral latent avec l'unique présence de *dn*DSA à un rejet humoral aigu/chronique actif. Alors que plusieurs stratégies thérapeutiques ont été mises en place afin de traiter un rejet humoral aigu/chronique actif, la prise en charge d'un rejet humoral latent n'est à l'heure actuelle très peu décrite dans la littérature.

Seules trois études se sont intéressées au traitement du rejet humoral latent par une monothérapie d'Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV). Il n'existe toutefois pas de mécanisme univoque susceptible d'expliquer l'efficacité thérapeutique des IgIV. Ces molécules exercent un effet immunorégulateur par plusieurs voies : Interaction avec les récepteurs FcR, neutralisation des anticorps pathogènes circulants et modulation du système du complément⁽¹⁶⁾.

Une première étude prospective de DeVos et al a traité une cohorte d'une douzaine de patients, diagnostiqués avec un rejet humoral latent, avec 6 doses mensuelles d'IgIV (1 g/kg) sur une durée totale de 6 mois. En comparaison avec un groupe contrôle, aucune réduction significative du MFI des *dn*DSA suite à la thérapie n'a pu être objectivée⁽¹⁵⁾. Matignon et al rejoint ces observations, ne rapportant aucun effet significatif des IgIV sur la baisse de l'intensité des *dn*DSA des 11 patients traités par trois doses IgIV (2 g/kg) dans l'année suivant la détection des *dn*DSA. Il est à souligner que dans cette étude prospective 20 % des patients ont développé un rejet humoral aigu dans l'année suivant le traitement⁽¹³⁾. L'étude de Muhammad et al, par contre, présente des résultats positifs avec une disparition complète des *dn*DSA chez 3 des 6 patients, suite à l'administration de 6 doses d'IgIV (1 g/kg) sur une durée totale de trois mois⁽¹⁴⁾. En conclusion, les résultats sont discordants quant à la prise en charge du rejet humoral latent par des IgIV. La tendance semble cependant être en faveur d'une inefficacité des IgIV dans la prise en charge thérapeutiques des *dn*DSA.

Le Rituximab (RTX), est une immunoglobuline monoclonale chimérique, constituée de domaines constants d'origine humaine et de domaines variables d'origine murine. Sa cible moléculaire, l'antigène CD20, est une phosphoprotéine membranaire qu'elle lie avec haute affinité. Le CD20 est exprimée à la surface des cellules B matures, uniquement ; il n'est pas retrouvé à la surface des cellules pro-B ni sur les plasmocytes. Le Rituximab induit une déplétion des lymphocytes B circulants naïfs, sans posséder d'influence sur les cellules productrices d'anticorps. L'effet du Rituximab sur les lymphocytes B mémoires n'est à l'heure actuelle pas encore compris dans sa totalité. Trois mécanismes principaux sont à l'origine de la destruction des lymphocytes B: l'induction d'apoptose, la lyse cellulaire complément-dépendante (CDC) et la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante (ADCC). La cinétique de déplétion des lymphocytes B varie entre un individu à l'autre pour une dose équivalente de Rituximab. Elle débute dans les 24 heures suivant la perfusion et peut maintenir en moyenne 9 à 12 mois post-perfusion, avant que n'apparaisse une reconstitution progressive des cellules B. Le Rituximab est approuvé dans le traitement standard des lymphomes diffus à grandes cellules, des lymphomes folliculaires et de certaines maladies auto-immunes. Depuis 2003, il a remplacé la splénectomie lors de transplantations ABO incompatibles et peut faire partie du protocole des traitements de rejets humoraux dans certains centres de transplantation⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

MÉTHODOLOGIE

L'objectif de cette étude observationnelle rétrospective monocentrique est d'analyser l'effet d'une monothérapie par Rituximab sur les DSA *de novo*, apparus chez des patients adultes transplantés rénaux et suivis aux HUG, entre janvier 2014 et septembre 2018.

Collecte de données

Les données cliniques en phase pré-transplantation et des suivis annuels post-transplantation ont été collectées à partir des dossiers médicaux de la plateforme informatique DPI et des dossiers médicaux papiers (flow-sheet) des services de néphrologie et de transplantation des HUG. Pour les quelques patients ayant leur domicile loin de Genève, la récolte de données s'est faite en correspondance avec leur néphrologues traitants, qui assurent le suivi post-transplantation. Le protocole de l'étude a été soumis à la Commission d'Ethique Genevoise et accepté en date du 20.02.2019.

Population étudiée

Cette étude analyse de manière rétrospective les données cliniques, biologiques et histopathologiques d'un collectif de 25 patients adultes transplantés rénaux ayant nécessité d'une ou plusieurs perfusions intraveineuses de Rituximab aux Hôpitaux Universitaires de Genève suite à l'apparition isolée de *dn*DSA. Les patients ayant reçu une transplantation combinée hépato-rénale et pancréatico-rénale et les re-transplantations rénales ont été inclus. Les critères d'exclusion ont été la présence de DSA avant la greffe et les patients présentant un diagnostic de rejet humoral infraclinique ou clinique (aigu ou chronique actif) lors de l'administration du Rituximab.

Données démographiques et immunosuppressives

Dans un premier temps, nous avons collecté les caractéristiques démographiques des patients tels que l'âge, le genre, la cause de l'insuffisance rénale terminale, le nombre de transplantation rénale, le type de donneur (vivant/décédé) et la présence d'une transplantation combinée.

Les informations relatives aux traitements immunosuppresseurs d'induction et de maintien ont été saisies au temps de la greffe, un an après et lors de la détection des *dn*DSA. Le protocole standard des traitements immunosuppresseurs des HUG après une transplantation se présente comme suit :

- Un traitement d'induction est administré en intraveineux au patient consistant soit en du Basiliximab (Simulect®) ou du Daclizumab, anticorps monoclonal anti-récepteur d'IL2, à J0 et J4 lors de risque immunologique faible, soit en des Thymoglobulines (ATG de lapin), anticorps polyclonal anti-thymocyte, lors de risque immunologique augmenté et/ou de retard de reprise de fonction dès J0. Pour les transplantations rénales ABO incompatibles, une perfusion de Rituximab à doses de 375 mg/m² est administrée à J-30.
- Un traitement de maintien à base d'inhibiteurs des anticalcineurines, Ciclosporine (Néoral®) ou Tacrolimus (Prograf®), un inhibiteur sélectif de la synthèse des purines ou un anti-métabolite, Mycophénolate Sodique/Mofétil (CellCept® ou Myfortic®) et des corticostéroïdes à doses dégressives représente le traitement d'entretien à longue durée, débutant à J0 ou à J-7 lors de transplantation ABO incompatible.

Données immunologiques

Le dépistage systématique des anticorps anti-HLA a été effectué chez tous les patients à J0 et à 1, 3, 6, 9, 12 mois après la transplantation et par la suite de façon annuelle. Les seras ont été analysés par la technique Luminex° (test en phase solide par immunofluorimétrie quantitative en flux) via les kits LABScreen° MIX. Chez les patients présentant un dépistage positif, la spécificité des anticorps est réalisée grâce aux kits LABScreen° PRA (*panel reactive antigen*) et LABScreen° SAB (*single antigen binding*) classe I et classe II. L'intensité moyenne de fluorescence (*mean fluorescence intensity*, MFI) permet d'assigner la positivité ou la négativité d'un anticorps. En détection *single antigen*, un seuil de MFI supérieur ou égal à 500 a été retenu pour définir la présence d'un anticorps anti-HLA. Un seuil de positivité supérieur à 1'000 permet de définir la significativité clinique.

La capacité des *dnDSA* à activer la voie classique du complément via la fixation au C1q était analysée grâce au Luminex° avec l'ajout de l'agent C1q et d'un anticorps C1q marqué.

La technologie du Luminex utilise la cytométrie en flux, couplée à l'utilisation de microbilles de fluorescence différente (2 fluorochromes en proportion calibrée sur chaque bille). Chaque microbille est recouverte d'antigènes HLA différents. Le sérum du patient est incubé avec les microbilles, puis la réaction est révélée en Luminex par un anticorps secondaire anti IgG humaine (donc dirigé contre les anticorps anti-HLA du patient). L'acquisition se fait sur un lecteur possédant 2 lasers, le premier identifiant la microbille et le second détectant la fixation d'un anticorps dirigé contre l'antigène qu'elle porte. Cette technique peut être réalisée en configuration de dépistage (présence ou non d'anticorps anti HLA de classe I ou II), de panel de réactivité (exprimé en pourcentage de positivité dans le panel) ou d'identification haute définition. La stratégie classique consiste à effectuer un dépistage, puis en cas de positivité à identifier les spécificités anticorps du sérum ; il s'agit alors de la technique Luminex Single Antigen. Un seul antigène HLA est fixé sur chaque microbille à des X exemplaires. Cette technique permet une identification plus spécifique des anticorps anti-HLA présents chez le receveur.

Traitement par Rituximab

Les patients de la cohorte ont bénéficié du traitement de Rituximab entre janvier 2014 et février 2017. La dose de Rituximab (RTX) administré à chaque perfusion intraveineuse était de 375 mg/m² avec un nombre de doses variant de un à trois par patient au cours du suivi sur 36 mois. Un dosage des CD19 a été effectué dans les trois mois suivant le traitement par Rituximab et de façon annuelle par la suite afin d'objectiver la réponse et la durée de l'anti-CD20.

Une réponse complète des *dnDSA* au Rituximab était considéré comme une réduction du MFI en dessous des valeurs de significativité clinique (MFI : <1'000). Une réponse incomplète était défini comme une réduction partielle, avec des taux MFI restant à > 1'000. Pour les analyses statistiques, les *dnDSA* ont été catégorisés selon l'intensité MFI initial au temps T0 en amont du traitement par RTX : MFI >10'000, MFI compris entre 5'000 et 10'000 et MFI < 5'000.

Données biologiques

La fonction rénale est représentée par le taux de créatinine, le taux de filtration glomérulaire (TFG) et la protéinurie. Ces paramètres ont été récoltés avant le traitement et à 6 mois, 12, 24 et 36 mois post-RTX. Le TFG a été estimé par la formule CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*). La protéinurie a été mesurée sur échantillon et calculée selon la formule des HUG : Uprotéinurie [g/L] x 8.84/ Ucréatinurie [mmol/L] ⁽³⁴⁾.

Données histologiques

Tous les patients ayant développé des DSA *de novo* ont eu une biopsie du greffon rénal en amont du traitement par Rituximab. Chaque biopsie a fait l'objet d'une analyse en microscopie optique (colorations de Masson et PAS (= *Periodic Acid Schiff*)), en immunofluorescence (marquage C4d) et en microscopie électronique. L'interprétation anatomopathologique des biopsies était basée sur la classification de Banff 2017⁽⁸⁾. Les données histopathologiques des biopsies après le traitement ont également été récoltées afin d'évaluer les changements histopathologiques.

Survie des greffons et des patients

Les données ont été collectées des dossiers informatisés du DPI des HUG.

Analyses statistiques

Toutes les données cliniques ont été rassemblées dans une base de données de Microsoft Office Excel avant d'être simplifié et regroupé en catégories à l'aide d'un code spécifique à l'étude. Dans un premier temps, des statistiques descriptives ont été réalisées. Les valeurs continues sont présentées par la moyenne/médian (\pm la déviation standard) et les valeurs catégoriales par des nombres et des pourcentages. Dans un deuxième temps, les valeurs continues ont été comparées à l'aide du test t de Student. Les tests de corrélation ont été effectués par un test de Pearson. Une valeur de p à $< 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel informatique XLSTAT.

RÉSULTATS

Sur l'ensemble des patients transplantés rénaux suivis aux HUG, 30 patients, ayant reçu des perfusions de Rituximab entre janvier 2014 et février 2017, ont été initialement inclus. 5 patients ont été secondairement exclus en raison de DSA déjà présents avant la greffe (n=2), d'anticorps anti-HLA *de novo* mais non spécifique du donneur (n=2) et d'un rejet humoral chronique actif présent lors du traitement par Rituximab (n=1).

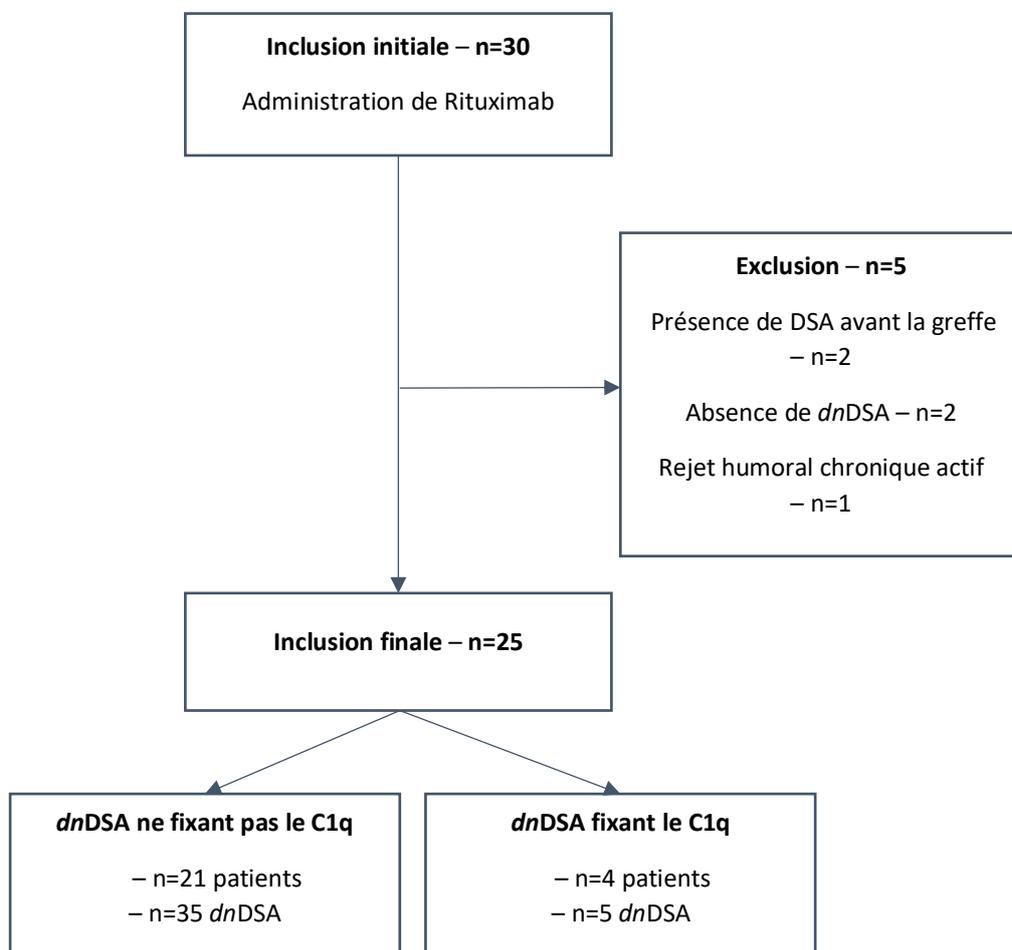


Figure 2 : Diagramme de flux des patients

Données démographiques des patients et de la transplantation

Les données démographiques du collectif final de 25 patients sont résumées dans le tableau 1. La moyenne d'âge des receveurs lors de la transplantation était de 42 ± 14 ans, avec une prédominance masculine s'élevant à 80%. Il s'agissait pour la grande majorité des patients (96%) d'une première transplantation et dans un cas (4%) d'une greffe ABO incompatible. 44% des patients ont reçu un rein en provenance d'un donneur vivant et 16% des patients ont bénéficié d'une transplantation combinée, hépato-rénale ou pancréatico-rénale.

Les causes de l'insuffisance rénale terminale ayant mené à la transplantation chez les patients sont mentionnées dans la figure 3 : la néphropathie à IgA, la polykystose hépato-rénale autosomique dominante ainsi que la néphroangiosclérose et le diabète comptent parmi les indications principales.

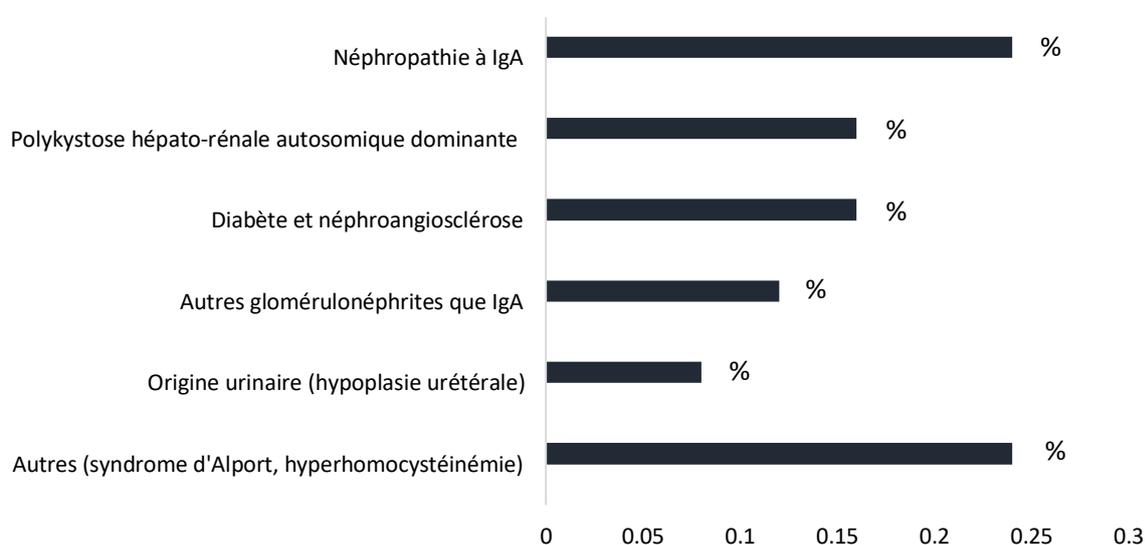


Figure 3 : Étiologies principales de l'insuffisance rénale terminale

Les caractéristiques principales concernant les traitements immunosuppresseurs d'induction et de base sont détaillées dans le tableau 2. Le traitement d'induction a consisté en du Basilixumab chez 52% des patients, en du Daclizumab chez une patiente et des Thymoglobulines chez 24% des patients. Une perfusion de Rituximab a été administrée en amont de la greffe chez un receveur dans le cadre d'une transplantation ABO incompatible. Les données cliniques des thérapies d'induction étaient manquantes pour 5 patients de la cohorte en raison de transplantations effectuées à l'étranger ou en raison de greffe effectuée il y a 25 ans. Une triple immunosuppression de maintien a été instaurée dès le début de la prise en charge, composée de Tacrolimus chez 60 % des patients ou de Ciclosporine chez 40% des patients, du Mycophénolate Sodique/Mofétil ainsi que des corticostéroïdes à dose dégradative. Lors de la détection des DSA *de novo*, 48% des patients étaient sous bithérapie immunosuppressive.

Tableau 1 : Caractéristiques de base des patients et de la transplantation

		n=25
Sexe masculin (n, %)		20 (80)
Âge du receveur lors de la greffe (moyenne \pm DS)		42,48 \pm 14,72
Type de donneur (n, %)	Donneur vivant	11 (44)
	Donneur cadavérique	14 (56)
Première transplantation (n, %)		24 (96)
Transplantation combinée (n, %)		4 (16)
Transplantation ABO incompatible (n, %)		1 (4)
Thérapie d'induction (n, %)	Basilixumab	13 (52)
	Thymoglobuline	6 (24)
	Daclizumab	1 (4)
	Pas de données	5 (20)
	Rituximab	1 (4)
Thérapie de base (n, %)	Tacrolimus	14 (56)
	Ciclosporine	10 (40)
	Pas de données	1 (4)
Triple immunosuppression lors de la détection des <i>dnDSA</i> (n, %)		12 (48)
Triple immunosuppression à 1 an post-RTX (n, %)		20 (80)

DS= déviation standard, DC= donneur cadavérique, DV= donneur vivant, RTX= Rituximab, n= nombre

Traitement par Rituximab

Le délai médian d'administration du Rituximab par rapport à la détection des *dnDSA* était de 18 mois (Intervalle : 2 - 96). 36% des patients ont bénéficié d'une perfusion de Rituximab dans un intervalle de moins de six mois après l'apparition des *dnDSA*. 2 patients (8%) ont nécessité entre 1 à 2 doses de Rituximab supplémentaires à la dose initiale, en raison d'une augmentation significative, en moyenne de $5'381,5 \pm 2'633,5$, mais isolée de leur taux de MFI (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Administration du Rituximab

		n=25
Délai entre <i>dnDSA</i> et RTX (médian, intervalle)		18 (2 - 96)
Patients avec des doses de RTX après la dose principale (n, %)		2 (8)
N° de doses après la dose principale de RTX (moyenne \pm DS)		1,5 \pm 0,5
Patients avec $< 5 \mu\text{l}$ CD19 3 mois post-RTX (n, %)		22 (88)
Taux de μl CD19 12 mois post-RTX (moyenne \pm DS)		23,78 \pm 25
Taux de CD19/ μl 24 mois post-RTX (moyenne \pm DS)		32,88 \pm 34,87
Taux de CD19/ μl 24 mois post-RTX (moyenne \pm DS)		37,92 \pm 42,37

RTX= Rituximab, DS= déviation standard, n= nombre

Une déplétion sévère des lymphocytes B CD19+ circulants était obtenue chez la majorité des patients trois mois après le traitement : 88% des patients présentaient moins de 5/ μ l CD19 (en nombre absolu) à ce stade. Les trois autres patients avaient un taux moyen à 31 ± 11 / μ l CD19, restant toutefois sous le seuil minimal de normalité, soit 90/ μ l. Le dosage des CD19+ en phase post-Rituximab était absent chez un patient à 3 mois. À 12 mois, on objective une augmentation des taux de CD19, avec une moyenne à $23,78 \pm 25$ / μ l CD19. À 24 mois et 36 mois post-RTX, cette tendance s'accroît légèrement avec des valeurs à $32,88 \pm 34,87$ / μ l CD19 et $37,92 \pm 42,37$ / μ l CD19 respectivement. À 36 mois, le taux de CD19 était resté sous le seuil minimal de normalité chez 96% des patients et seul un patient présentait une normalisation des taux de CD19 à 148/ μ l CD19.

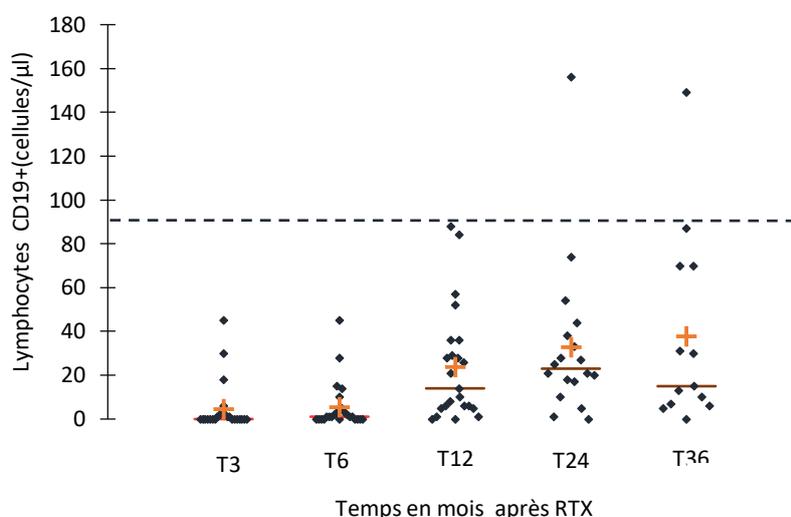


Figure 4 : Evolution au cours du suivi des taux de lymphocytes CD19+ en nombre absolu (μ l) : La ligne traitillée représente le seuil minimal de normalité des lymphocytes B (90/ μ l). Les croix représentent les moyennes.

DSA *de novo*

Le tableau 3 décrit les principales caractéristiques des DSA *de novo*. Un total de 40 *dn*DSA a été identifié chez les 25 patients, avec un délai médian de détection de 7 ans (Intervalle : 2,5 mois-25 ans) après la transplantation. Avec un taux de 80%, on rapporte une nette prédominance des *dn*DSA dirigés contre le MHC de classe II, contre 20% de classe I. 8 % des patients présentaient des anticorps de classe I et II. Le type de *dn*DSA principalement retrouvé, était l'anti-DQ (50%), suivi de l'anti-DR (25%) (Figure 5). Avant l'administration du Rituximab, on objective un MFI moyen des *dn*DSA de classe II à $6'204 \pm 3'501$ avec un MFI maximum s'élevant à 17'429. Les anticorps de classe I présentaient un MFI moyen légèrement plus bas, à $4'416 \pm 1'823$, avec aucun anticorps ayant des valeurs MFI > 10'000.

16% des patients présentaient des *dn*DSA (n=5) fixant le complément C1q. Avec un MFI moyen à $8'579 \pm 1'633$, celui-ci est nettement supérieur au MFI moyen des *dn*DSA ne fixant pas le C1q ($5'456 \pm 3'197$). Il est à noter que tous les 5 *dn*DSA C1q+ sont des anticorps de type DQ. 2 patients présentant des anticorps liant le C1q avaient eu un rejet cellulaire aigu en amont du traitement par Rituximab.

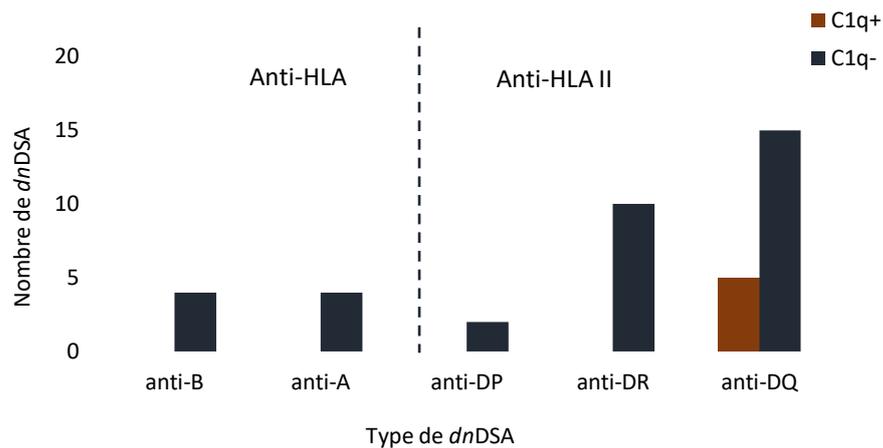


Figure 5 : Répartition des types de *dnDSA* et de la liaison au C1q des *dnDSA*.

Tableau 3 : Caractéristiques des DSA *de novo*

n=40	
Temps de la greffe jusqu'à l'apparition des <i>dnDSA</i> en années (médian, intervalle)	7 (2,5-25)
N° médian de <i>dnDSA</i> par patient (médian, intervalle)	1 (1-3)
<i>dnDSA</i>	
<i>dnDSA</i> classe II (n, %)	32 (80)
Anti-DR/-DQ/-DP (n)	10/20/2
MFI moyen (moyenne ± DS)	6 204 ± 3 501
<i>dnDSA</i> classe I (n, %)	8 (20)
Anti-A/-B	4/4
MFI moyen (moyenne ± DS)	4 416 ± 1 823
MFI max.	17 429
MFI min.	1 298
<i>dnDSA</i> fixant le C1q	
<i>dnDSA</i> liant le complément C1q (n, %)	5 (12,5)
MFI moyen des <i>dnDSA</i> fixant le C1q (moyenne ± DS)	8 579 ± 1 633

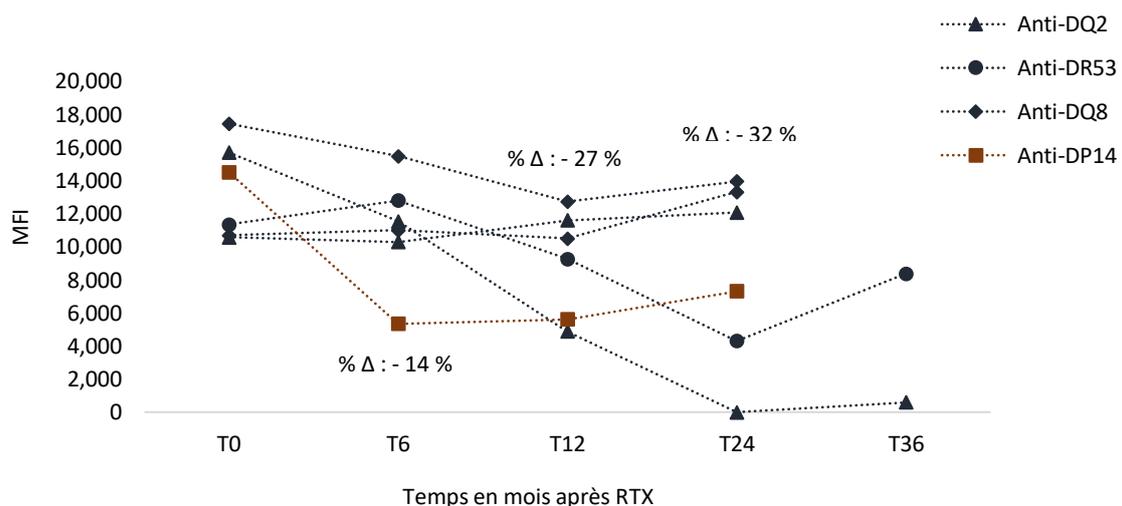
RTX= Rituximab, MFI= intensité moyenne de fluorescence, DS= déviation standard nombre

n=

En se focalisant sur les anticorps de classe II, on rapporte une corrélation statistiquement significative entre la baisse des valeurs MFI des *dn*DSA et le traitement par Rituximab à 6 mois (T6) et 12 mois (T12) avec des valeurs de $p < 0,001$. A ce stade, la négativation des *dn*DSA la plus significative (valeur $p = 0,00084$ et $0,029$) s'observe chez les anticorps présentant une valeur MFI initiale entre 5'000 et 10'000. On constate une réduction moyenne atteignant $44 \pm 26 \%$ à 6 mois et $26 \pm 29 \%$ à 12 mois. Il est à mentionner qu'entre T6 et T12, le taux de MFI de ces *dn*DSA augmente significativement de $47 \pm 59 \%$. Un effet significatif du Rituximab se note également chez les *dn*DSA avec une valeur MFI à $< 5'000$ avant le traitement (valeur $p = 0,00718$ à 6 mois, $p=0,0477$ à 12 mois). On observe une diminution légèrement inférieure avec des moyennes de $28 \pm 37 \%$ à 6 mois et $31,8 \pm 40 \%$ à 12 mois. 18,75 % des *dn*DSA sont passés sous le seuil de significativité clinique ($MFI < 1'000$), traduisant une réponse complète au Rituximab. On se concentrant sur les *dn*DSA avec un MFI initial $> 10'000$, on constate une réduction moyenne de $14 \pm 24 \%$ à 6 mois et $27 \pm 30 \%$ à 12 mois. Ces diminutions ne sont cependant pas significatives (valeur $p > 0,05$).

A 24 mois du traitement, les anticorps de classe II indépendamment de leur valeur MFI de départ, diminuent mais de manière moins puissante qu'au stade précoce, restant à la limite de la significativité (valeur de $p=0,047$). A ce stade, 20% des *dn*DSA ne sont plus décelables dans le sérum, traduisant l'absence d'anticorps. Entre 12 et 24 mois, on assiste à un rebond des *dn*DSA chez 43 % avec une augmentation moyenne du MFI de $> 50 \%$. A 36 mois, aucune baisse significative en comparaison avec les *dn*DSA au temps T0 ne se laisse objectiver (valeur $p=0,20195$). Entre T24 et T36, 46 % des anticorps montrent une évolution défavorable avec une élévation du taux de MFI de $> 50\%$. 3 des 6 *dn*DSA n'étant plus décelables dans le sérum à T24 réapparaissent à ce stade. L'évolution individuelle de chaque anticorps est visualisée dans la Figure 6 A-C, divisée selon leur taux MFI initial pré-RTX.

A



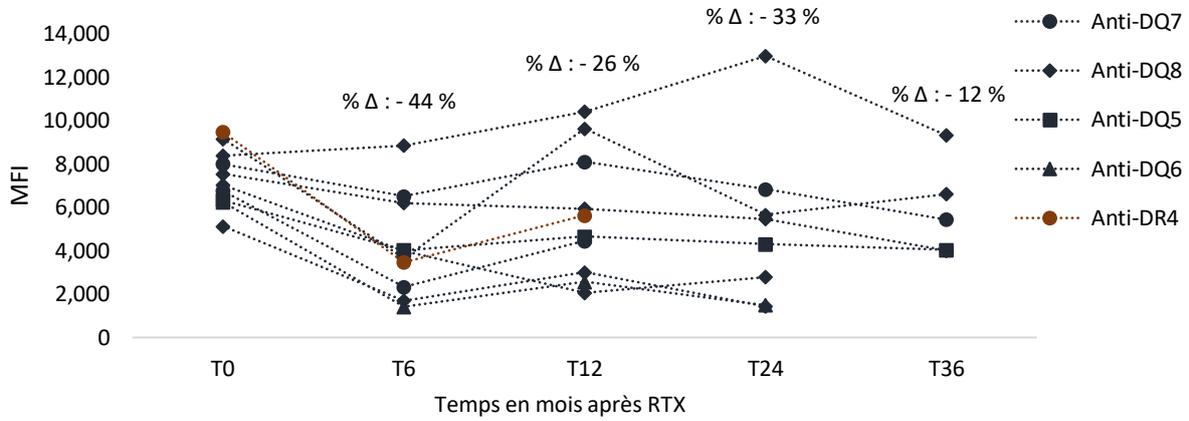
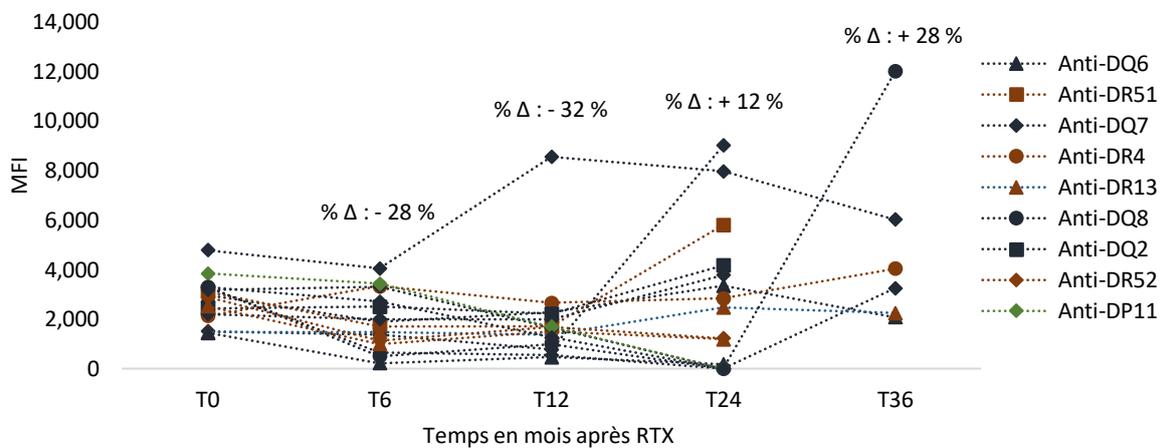
B**C**

Figure 6 : Evolution individuelle des valeurs MFI des *dn*DSA de classe II sur une durée de 36 mois (A) *dn*DSA de classe II > 10'000 MFI pré-RTX (B) *dn*DSA de classe II 5'000 – 10'000 MFI pré-RTX (C) *dn*DSA de classe II < 5'000 MFI pré-RTX.

Au contraire des taux de MFI des *dn*DSA de classe II, les anticorps anti-HLA de classe I ne montrent aucune modification significative du taux des MFI au cours du suivi de 6 à 36 mois après administration du Rituximab (voir Figure 7). On rapporte une réduction moyenne initiale des taux de MFI de $13 \pm 38\%$ à 6 mois, suivit d'une tendance à l'augmentation à partir du 12^{ème} mois de > de 50%.

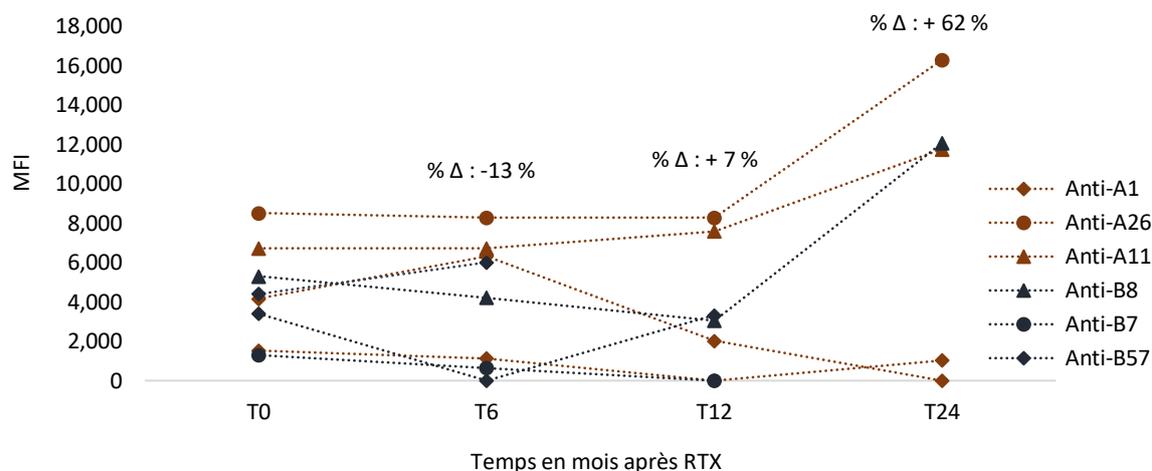


Figure 7 : Evolution individuelle des valeurs MFI des *dn*DSA de classe I sur une durée de 24 mois.

A la fin suivi et considérant l'ensemble des *dn*DSA de classe I et II (n=40), on rapporte une réponse complète au RTX avec un MFI qui passe sous le seuil de significativité clinique chez 17,5% (n=7) des anticorps. Une réponse partielle au RTX a été atteinte chez 45% (n=18) des *dn*DSA dont 15% avec une réduction du taux de MFI de > 50%. 5% (n=2) des *dn*DSA sont restés stables après l'administration du RTX et 32,25 % (n=13) des *dn*DSA ont été réfractaires au traitement.

Liaison au C1q

On n'observe pas d'effet significatif du Rituximab sur la liaison des *dn*DSA au C1q, avec une persistance de la capacité à fixer le C1q chez 60% des *dn*DSA. Les deux *dn*DSA, ayant perdu la fixation au C1q suite au traitement, présentent une évolution favorable des valeurs MFI avec une réduction moyenne significative de $68 \pm 8 \%$ sur une durée de 24 mois. Chez les 3 *dn*DSA, avec persistance du phénotype C1q + après le Rituximab, les taux de MFI ont augmenté en moyenne de $31 \pm 15,7 \%$ à 24 mois.

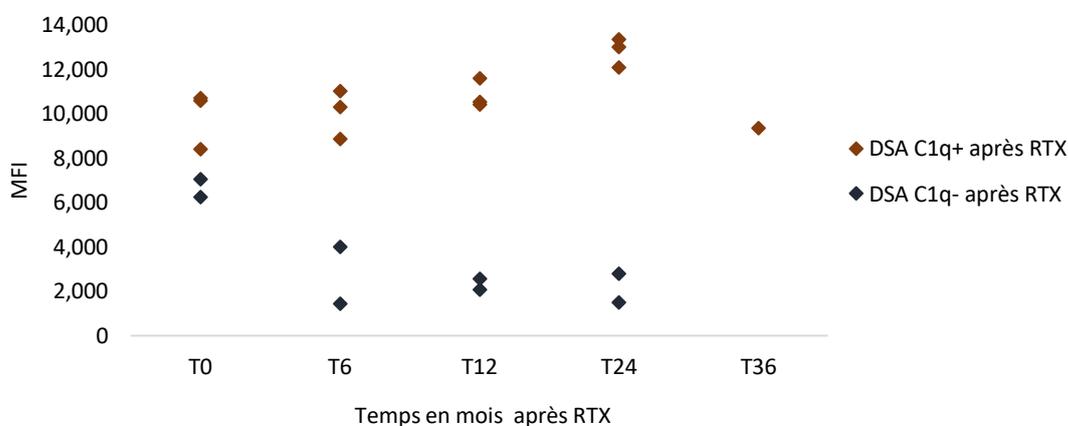


Figure 8 : Evolution individuelle des valeurs MFI des *dn*DSA C1q + et de la capacité à lier le C1q après le traitement par RTX

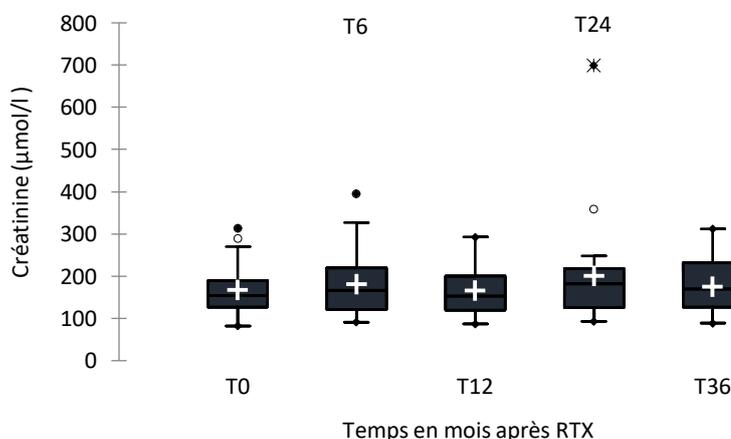
Fonction rénale

Créatinine et taux de filtration glomérulaire

Au temps T0 avant le traitement par Rituximab, la créatininémie moyenne est de $167,6 \pm 59,6 \mu\text{mol/l}$ et le taux de filtration glomérulaire (TFG) moyen estimé par la formule CKD-EPI est de $43,7 \pm 17,4 \text{ ml/min/1.73m}^2$. A 6 mois du traitement, on constate une légère péjoration de la fonction rénale avec une augmentation de la créatininémie à $182 \pm 76,2 \mu\text{mol/l}$ et une baisse du TFG à $41,6 \pm 18,7 \text{ ml/min/1.73m}^2$, avec une différence statistiquement significative uniquement pour la créatinine (valeur $p = 0,017$). A ce stade, 12% des patients ont présenté une augmentation significative de leur créatininémie de $> 25 \%$ par rapport leur valeur initiale. Une patiente a présenté une augmentation de la créatininémie de 36% avec une évolution vers une perte de fonction de son greffon rénal.

A 12 mois du RTX, une stabilisation de la fonction rénale s'installe dans l'ensemble de la cohorte avec une moyenne de la créatininémie équivalente à T0, de $166,4 \pm 58,2 \mu\text{mol/l}$ et une moyenne du TFG similaire à la valeur initiale également, de $44,83 \pm 19,38 \text{ ml/min per } 1.73\text{m}^2$. Dans la phase tardive du suivi, à 24 mois et 36 mois, on note une légère tendance à l'augmentation des moyennes de créatininémie et une dégradation des moyennes du TFG chez les patients : Les valeurs s'élèvent à $176,4 \pm 63 \mu\text{mol/l}$ et $41,4 \pm 17,2 \text{ ml/min/1.73m}^2$ à 24 mois et $176,3 \pm 66 \mu\text{mol/l}$ et $43,5 \pm 21,1 \text{ ml/min/1.73m}^2$ à 36 mois. Malgré cette tendance, on rapporte durant le suivi sur 36 mois une stabilisation de la fonction rénale avec un t-test qui ne démontre aucune différence statistiquement significative entre T0 et T12, T24 et T36 (valeur $p > 0,5$). L'évolution de la créatinine et du TFG sont visualisés dans la Figure 9. Il est à noter qu'un patient a été exclu des analyses statistiques à 24 mois, en raison d'une perte de fonction du greffon, s'inscrivant dans le cadre d'un rejet humoral débutant pour cause de non-compliance médicamenteuse (créatinine = $700 \mu\text{mol/l}$, TFG = 7 ml/min/1.73m^2). On constate qu'à l'intérieur de chaque classe de stade d'insuffisance rénale chronique (selon KDIGO) le nombre de patients ne change pas significativement. En phase pré-RTX, la majorité des patients (56%) se trouvait en insuffisance rénale chronique de stade III, avec un TFG entre 30 et $59 \text{ ml/min/1.73m}^2$. L'autre moitié des patients se répartit équivalent entre les stades II (TFG entre 60 et $89 \text{ ml/min/1.73m}^2$) et IV (15 et $29 \text{ ml/min/1.73m}^2$) de l'IRT. Cette répartition reste la même en phase post-RTX. Deux patients ont évolué vers une insuffisance rénale terminale, TFG à 7 et $14 \text{ ml/min/1,73m}^2$ à 24 mois, avec un retour en dialyse par la suite.

A



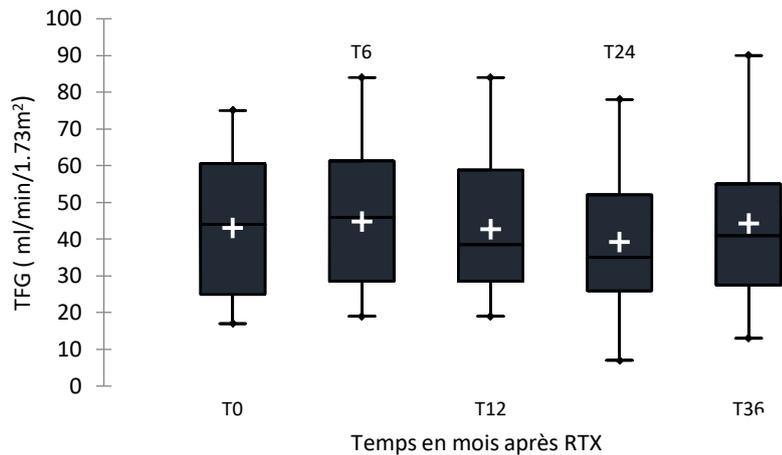
B

Figure 9 : Evolution du taux de créatinine (A) et du taux de filtration glomérulaire (CKD-EPI) (B) en pré-RTX (T0) et en post-RTX (T6-T36). Les croix blanches représentent les moyennes.

Protéinurie

Une microalbuminurie (< 0,3 g/24h) avec un taux moyen de $0,188 \pm 0,075$ g/24h est présente chez 72% de la cohorte au temps T0 avant le RTX. Une minorité des patients (20%) présentait une protéinurie supérieure à 0,3 g/24h avec un taux moyen de $0,75 \pm 0,28$ g/24h et 8% des patients avaient une protéinurie à > 1g/24h. Cette répartition au sein des différentes classes de protéinurie reste similaire après l'administration du Rituximab (voir Figure 10). En effet, aucune différence significative n'est objectivée avant et après le traitement à T6, T12 et T24 (valeur $p > 0,05$). Seul 3 patients ont majorés leur protéinurie à plus de 0,7 g/24h concomitant avec une dégradation de leur créatinine et de leur TFG.

En raison d'un nombre trop faible de patients à 36 mois (arrêt de suivi/données cliniques manquantes), la protéinurie n'a pas été analysée à ce stade.

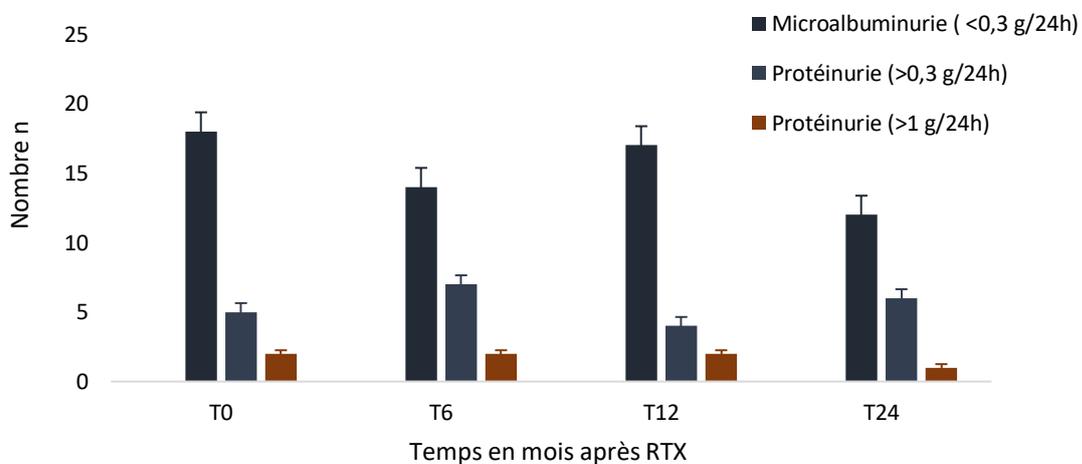


Figure 10 : Répartition des patients selon leur taux de protéinurie et variabilité sur une durée de 24 mois

Données histologiques

Tous les patients de notre cohorte (n=25) ont bénéficié d'une biopsie du greffon rénal en amont de la thérapie par Rituximab. Le délai médian entre la détection des *dnDSA* et la biopsie initiale était de 12 mois (Intervalle : 12 mois avant *dnDSA* – 60 mois après *dnDSA*). Lors du traitement, tous nos patients présentaient un rejet humoral latent, se traduisant par l'unique présence de *dnDSA* circulants et une biopsie sans argument pour un rejet humoral selon la classification de Banff de 2017. 64 % des patients ne présentaient à ce stade aucune lésion histologique, cependant chez 36% des patients des lésions histologiques non spécifiques étaient présentes : Chez une patiente, une inflammation de la microcirculation (cpt=1, g=1) a été objectivée lors de la biopsie pré-Rituximab. Les autres lésions inflammatoires aiguës étaient majoritairement la présence d'une glomérulite isolée (g=1), retrouvée chez 20% des patients. L'examen à l'immunofluorescence du C4d des capillaires péri-tubulaires était négatif chez tous les patients, à l'exception d'un patient présentant à la biopsie un C4d positif. Une glomérulopathie chronique de transplantation a été retrouvée chez 16 % des patients, en relation soit avec des séquelles d'une microangiopathie thrombotique (syndrome des anticorps antiphospholipides) ou soit avec une toxicité des inhibiteurs de la Calcineurine.

Tableau 4: Données histologiques initiales et post-RTX des patients

	Biopsies initiales n=25	
Délai entre <i>dnDSA</i> et biopsie pré-RTX en mois (médian, intervalle)	12 (-12-60)	
Glomérulite, g ≥ 1 (n, %)	5 (20)	
Capillarite péri-tubulaire, cpt ≥ 1 (n, %)	2 (8)	
g + cpt ≥ 2 (n, %)	1 (4)	
C4d ≥ 1 (n, %)	1 (4)	
Glomérulopathie chronique de transplantation, cg ≥ 1 (n, %)	4 (16)	
Absence de lésions histologiques : g=0, cpt=0, cg=0, C4d=0 (n, %)	16 (64)	
Délai entre RTX et biopsie post-RTX en mois (médian, intervalle)	36 (12-54)	
	Biopsie pré-RTX n=12	Biopsie post-RTX n=12
Glomérulite (moyenne ± DS)	0,083 ± 0,2763	0,33 ± 0,623
Capillarite péri-tubulaire (moyenne ± DS)	0	0,083
C4d (moyenne ± DS)	0	0
Glomérulopathie chronique de transplantation (moyenne ± DS)	0,083 ± 0,2763	0,083 ± 0,2763

g= glomérulite, cpt= capillarite péri-tubulaire, cg= glomérulopathie de transplantation, RTX= Rituximab, DS= déviation standard, n= nombre

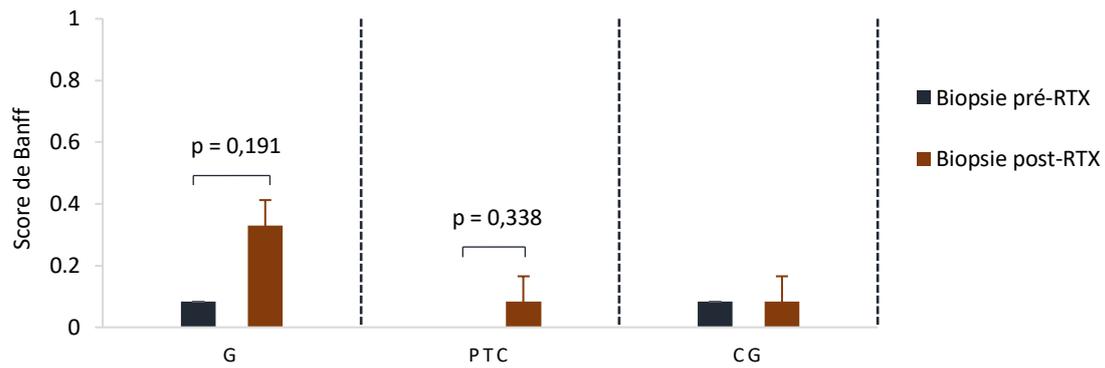


Figure 11 : Evolution de la moyenne des lésions histologiques des patients (n=12) avant et après le traitement par RTX (g = glomérulite, cpt = capillarite péri tubulaire, cg = glomérulopathie de transplantation).

48% des patients ont eu une biopsie du greffon rénal après l'administration du Rituximab dans le cadre d'un suivi de manière élective. Le délai médian entre le traitement et la biopsie post-RTX était de 36 mois (Intervalle : 12-54).

Dans le groupe ayant bénéficié d'une biopsie post-Rituximab, 8 % des patients ont développé une glomérulite (g=1) et un patient une capillarite péri tubulaire (cpt=1) sans modification du C4d initial. Ainsi on observe une stabilisation des lésions histologiques avec un t-test ne démontrant aucune différence significative avant et après le traitement par Rituximab (g : valeur de $p = 0,191$, cpt : valeur de $p = 0,338$). Les moyennes pour chaque composante du score de Banff sont présentées dans le tableau 4.

Survie des patients et des greffons

La survie des patients à 1 an et à la fin du suivi, à 4,5 ans, était de 100%. À 1 an du traitement par Rituximab, la survie des greffons rénaux s'élève à 96 % avec la perte de greffon chez une patiente qui bénéficiera d'une deuxième transplantation par la suite. La survie à 2 ans diminue à 88% avec le retour en dialyse de deux patients en raison d'un manque de compliance médicamenteuse et de l'ancienneté du greffon rénal (32 ans). À la fin du suivi, la survie des greffons rénaux est restée la même (88%).

DISCUSSION

Cette étude rétrospective a analysé l'effet d'une monothérapie à base de Rituximab sur des paramètres cliniques, immunologiques et histologiques de patients présentant un rejet humoral latent et suivis aux HUG.

Les caractéristiques de la population étudiée sont similaires à celles rapportées dans la littérature, notamment concernant l'âge médian au moment de la greffe et la prédominance des *dn*DSA anti-HLA de classe II^(5,22). Dans l'étude de Wieber et al, portant sur une cohorte de 315 transplantés rénaux, le délai moyen de survenue des *dn*DSA était à 4,6 ans post- greffe⁽⁵⁾. Dans une autre concernant 638 patients, 12% d'entre eux développaient un DSA *de novo*, dans un délai moyen de 3,8 ans ⁽²²⁾. Dans notre cohorte, le délai moyen de survenue des *dn*DSA dans cette étude est légèrement au-dessus de ces moyennes, notamment à 7 ans post-greffe.

La prédominance des anticorps dirigés contre les antigènes de classe II dans le RHCA pourrait s'expliquer par le fait que les antigènes de classe II sont fortement exprimés à la surface des cellules endothéliales activées et des capillaires péri-tubulaires, entraînant au long cours des modifications de structures des vaisseaux des glomérules et des capillaires péri-tubulaires et menant à la glomérulopathie chronique de transplantation. Le phénotype d'anticorps prédominant retrouvé dans ce travail était l'anti-DQ, ce qui concorde avec les publications récentes s'intéressant à l'impact des anti-DQ sur le greffon rénal. En effet, ces anticorps sont les anticorps *de novo* les plus fréquents et sont associés à une augmentation du risque de survenue d'un rejet humoral, de glomérulopathie du transplant et de perte de greffon^(21,23).

Dans ce travail, 52% des patients avaient eu une induction par du Basilixumab et 24 % par ATG. Une étude incluant 114 patients porteurs de *dn*DSA a démontré que l'utilisation du Basilixumab versus l'ATG est associée avec un risque significativement plus élevée de développer des *dn*DSA⁽²⁴⁾. Lors de la détection des *dn*DSA, 48 % des patients étaient sous trithérapie immunosuppressive. Une étude rétrospective analysant l'évolution clinique et histologique des *dn*DSA rapporte un taux plus faible à 22,7 % de patients sous trithérapie immunosuppressive lors de l'apparition des *dn*DSA⁽³⁹⁾. Le lien entre une immunosuppression insuffisante et la formation de *dn*DSA fait l'objet de controverse. Selon une étude de 2016, le retrait précoce des stéroïdes avec maintien d'une bithérapie immunosuppressive après une thérapie d'induction ne semble pas être un facteur de risque de l'apparition de *dn*DSA. La non-adhérence aux traitements immunosuppresseurs, notamment les anti-calcineurines, et les mismatch HLA sont, selon Wieber et al, des facteurs de risque significatifs du développement des *dn*DSA. Dans ce travail, un monitoring des taux d'immunosuppression et des ces facteurs de risque n'a pas été conduit mais souligne l'intérêt d'une surveillance active de la médication immunosuppressive de la part des patients et des médecins⁽³⁵⁾.

Notre étude est la première à analyser l'impact d'une monothérapie par Rituximab sur l'évolution des *dn*DSA chez des patients présentant une fonction rénale stable et une biopsie sans lésions de rejet humoral aigu/chronique actif. Les autres publications s'intéressant à la prise en charge des *dn*DSA par du Rituximab, ont analysé des patients présentant un profil histologique plus sévère, allant du rejet infraclinique au rejet humoral aigu/chronique actif. Au-delà, ces patients ont bénéficié de traitements

combinés associant des IgIV, des Plasmaphérèses et du Rituximab. Un lien causal entre le Rituximab et l'évolution des *dn*DSA est dans ce contexte difficile à établir.

Récemment, Muller et al ont publié une étude rétrospective observationnelle analysant l'effet d'une monothérapie par Rituximab sur l'évolution des *dn*DSA et des lésions histopathologiques de 12 patients diagnostiqués avec un rejet humoral chronique actif. Ils ont mis en évidence une réduction significative de > 75% des taux de MFI des *dn*DSA à 12 mois ⁽²⁶⁾. Une autre étude rétrospective en transplantation pédiatrique objective un même profil avec une réduction significative des *dn*DSA de près de 76% suite à un traitement protocolé d'IgIV, Rituximab et Plasmaphérèses⁽²⁵⁾. Ces bons résultats pourraient être en partie attribués à la précocité de l'intervention thérapeutique après la détection des *dn*DSA, en moyenne 2 mois après. Ce type de traitement combiné représente une approche plus agressive de la prise en charge des *dn*DSA qu'une monothérapie de Rituximab.

Une étude de Yamato et al s'intéressant au traitement combinée de Plasmaphérèses et de Rituximab (200mg/m²) lors de rejet humoral infraclinique a montré une réduction de >50% des anticorps chez 33,3% des patients. Ces résultats sont semblables aux observations de notre étude : A savoir, une diminution significative des taux de MFI de 65 % des *dn*DSA avec une baisse moyenne de 32%. 25% des *dn*DSA montrant une réduction moyenne de 44 % jusqu'à 12 mois post-traitement. Il est à souligner que les résultats de notre étude, au contraire de celle de Yamato et al, ont été atteints avec une thérapie uniquement sur la base du Rituximab⁽¹²⁾.

Une hypothèse de la variation de nos résultats pourrait être mise sur le compte d'une spécificité intrinsèque des *dn*DSA. Une sensibilité différente au traitement par Rituximab a été rapportée lors de MFI > 10'000 initialement. Cioni et al, ont élucidé sur les facteurs de résistance des *dn*DSA au traitement d' IgIV, Plasmaphérese et RTX de 24 patients avec un rejet humoral chronique actif ; Ils ont démontré par analyse univariée un échec de suppression des *dn*DSA, dont le MFI à > 10'000 ⁽²⁸⁾. Il est intéressant de noter les *dn*DSA de classe I ne semble également pas être sensible aux perfusions de Rituximab dans notre étude. Une hypothèse potentielle serait que la cellule productrice d'anticorps dirigés contre les antigènes de classe I est différente de celle productrice d'anticorps dirigés contre les antigènes de classe II. Ceci n'est cependant pas en accord avec les résultats des études mentionnées ci-dessus, présentant des diminutions significatives voir des réductions complètes des *dn*DSA de classe I^(26,27).

Dans notre étude, on ne constate aucune diminution significative des taux de MFI des *dn*DSA post-traitement par Rituximab à long terme. Une explication potentielle est que le Rituximab ne cible pas les plasmocytes à longue demi-vie, ayant un phénotype CD20-, résultant en une efficacité limitée dans le temps avec reconstitution des populations lymphocytaires ⁽³⁰⁾. Les taux de CD19, traduisant l'efficacité de cette molécule, sont restés chez 96% des patients sous le seuil de normalité clinique. Il existe donc une discordance entre les taux bas de lymphocytes CD19 et l'inefficacité thérapeutique du Rituximab chez les patients non-répondeurs. Ceci amène au questionnement de l'existence d'un marqueur de l'efficacité clinique du Rituximab plus représentatif que le taux de lymphocytes CD19 +.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus clair sur les paramètres prédictifs d'une repopulation des lymphocytes B. Thauat et al ont été les premiers à documenter le rôle du BAFF en transplantation rénale en postulant l'hypothèse que la résistance au traitement par Rituximab, en dépit d'une déplétion efficace des lymphocytes B, pourrait s'expliquer par des taux de BAFF (*B-cell activating factor*) post-RTX élevés⁽³⁶⁾. Le BAFF, une cytokine de la famille du facteur de nécrose tumorale, joue un rôle primordial dans l'activation et la survie des lymphocytes B. Le BAFF fournit donc un signal de survie aux lymphocytes B, leur permettant de s'échapper du mécanisme d'apoptose induit par le Rituximab⁽⁴¹⁾. Cette piste a été récemment investiguée en traitant des modèles animaux avec de l'Ataccept⁽³⁷⁾, protéine de fusion recombinante entre le récepteur soluble TACI - qui se lie aux cytokines BAFF et APRIL et le fragment Fc d'une IgG1 humaine, cette dernière étant destinée à inhiber l'activité de ces cytokines. Les 8 singes avec un rejet humoral aigu traités avec des doses d'Ataccept sur une durée de 4 semaines en plus de leur traitement immunosuppresseur de base. Une suppression précoce et significative des *dnDSA* à 2-4 semaines du traitement en comparaison avec le groupe contrôle a été objectivée. Une tolérance humorale à long terme n'a cependant pas été atteinte, avec une hausse des *dnDSA* vers la 8^{ème} semaine. Un traitement avec Ataccept sur une durée prolongée sera envisageable. Des études chez l'homme sont à réaliser afin de confirmer ces résultats.

Un des objectifs de ce travail était l'étude de l'influence du Rituximab sur la liaison des *dnDSA* au C1q. Les *dnDSA* de classe II liant le C1q avaient un MFI moyen plus élevé (> 8'000) que ceux ne le fixant pas. Ceci confirme d'autres études, montrant une corrélation semblable entre la positivité du test C1q et l'importance des MFI en Luminex avec un seuil d'avantage plus haut (> 10' 000)^(31,32).

Aucun effet significatif sur la capacité de fixation au C1q des *dnDSA* n'a été mis en évidence, avec la persistance de la liaison C1q+ dans 60% des cas. Dans la série Cioni et al ayant analysé un effectif de plus grande taille (n=24), un résultat similaire a été observé, avec une minorité des *dnDSA* reversant leur capacité à lier le C1q après un traitement combiné d'IVIg, Plasmaphèreses et Rituximab⁽²⁸⁾. Un résultat remarquable à mettre en avant dans notre étude est l'association entre la perte de la liaison du C1q et l'évolution favorable des taux de MFI des *dnDSA*, montrant une réduction de 68%. Au contraire la persistance de la liaison au C1q est associée avec une résistance au traitement par Rituximab. Ces résultats sont à considérer avec précaution tenu compte du faible effectif (n=5). Ceci pose la question de savoir si la quantité d'anticorps pourrait être responsable de l'activation du complément plutôt que leur spécificité intrinsèque.

L'association entre la présence de *dnDSA* C1q+ et la perte de fonction du greffon a fait l'objet d'études discordantes. Wieber et al, analysant une cohorte de 70 patients présentant un rejet humoral infraclinique et aigu, rapporte un taux de perte de greffons à 10 ans de 71% chez des patients avec des *dnDSA* C1q+ versus 28% avec des *dnDSA* C1q-. Ces patients ont été traités avec des doses d'IgIV et des corticostéroïdes pour un rejet humoral aigu⁽⁴⁷⁾. Aucune perte de greffon n'a pu être mise en évidence chez les patients *dnDSA* C1q+ à trois ans follow-up et à 9,5 ans post-transplantation dans notre cohorte. Un suivi à plus long terme serait nécessaire afin de pouvoir émettre des conclusions sur la corrélation entre le traitement par Rituximab et l'effet sur la survie du greffon chez des patients avec des *dnDSA* C1q+.

Actuellement, une étude a postulé l'hypothèse que la liaison des *dn*DSA au C3d, un produit de l'activation de la voie alterne du complément, représentait un meilleur indicateur de stratification du risque de développer un rejet humoral et de perte du greffon que la liaison au C1q⁽³³⁾ et au-delà montrait une résistance marquée au traitement immunomodulateur. Cette étude pourrait donc potentiellement être complétée par la réalisation d'une analyse de la fixation du C3d aux *dn*DSA dépistés. Un traitement par du Eculizumab, anticorps monoclonal bloquant le complément C5, sera dans ce contexte intéressant d'étudier⁽¹⁷⁾.

Concernant la fonction rénale, une stabilisation des paramètres cliniques a été objectivée durant le suivi. La série de Muller et al rejoint les résultats de ce travail n'observant aucune différence significative de la créatinine et de la protéinurie avant et après le Rituximab⁽²⁶⁾. Dans la série de Yamato et al, s'intéressant au traitement du rejet humoral infraclinique avec des patients ne présentant pas de dysfonction rénale, 60% ont une fonction rénale stable à deux ans du suivi post-RTX. D'autre part, il semble exister une dissociation entre l'évolution des MFI des *dn*DSA et la fonction rénale, une augmentation de la MFI n'entraîne pas forcément d'aggravation de la créatininémie et inversement une négativation des *dn*DSA n'évite pas la perte de greffon. Ceci avait déjà été constaté dans des études précédentes⁽³⁸⁾.

Plusieurs études ont démontré l'impact négatif de la protéinurie sur le pronostic du greffon rénal, en dépit d'une cure immunomodulatrice par Rituximab. Certains auteurs considèrent qu'une protéinurie élevée constitue un facteur de non réponse au RTX⁽²⁹⁾, alors que d'autres retrouvent un bénéfice clinique même pour des protéinuries de haut rang⁽³⁰⁾. Dans notre travail, la majorité des patients présentaient une micro-albuminurie lors du traitement et sans changement au courant du suivi sur trois ans. La microalbuminurie représente un marqueur plus précoce que la protéinurie totale pour détecter une atteinte glomérulaire chronique débutante, bien que ceci n'ait jamais été démontré de manière prospective dans le cadre du rejet humoral et de la glomérulopathie d'allogreffe. Elle possède l'avantage d'être un outil d'évaluation non invasif, et son rôle pronostique mérite d'être évalué.

Au niveau histologique, on n'objective aucune progression significative des lésions aiguës et chroniques suite à la monothérapie par Rituximab. Au vu du faible nombre de patients analysés et du manque de randomisation, ce résultat est à considérer avec prudence. Cependant Matignon et al⁽²⁵⁾ ayant analysé l'effet d'immunoglobulines intraveineuses chez des patients avec un rejet humoral latent sans anomalies histologiques rapporte un taux de 20% de rejets humoraux aigus suite au traitement. La série de Yamato et al rejoint les résultats ici trouvés, ne constatant aucune détérioration des lésions histologiques suite au traitement combinée avec des Plasmaphèreses et du Rituximab⁽¹²⁾. L'étude Muller et al rapporte une diminution significative du score d'inflammation microvasculaire cependant aucun effet n'a pu être observé sur les lésions chroniques⁽²⁶⁾. Les données actuelles concernant l'effet du Rituximab sur l'évolution des lésions histologiques chroniques actives restent lacunaires.

A l'heure actuelle, aucun consensus quant à la conduite à tenir devant l'apparition des *dn*DSA, en terme de réalisation d'une ponction biopsie rénale, n'a été établi. La présence d'un rejet humoral infraclinique, avec des lésions aiguës/chroniques sans dysfonction rénale, a été identifiée être un facteur prédictif d'une évolution défavorable du greffon rénal. Dans ce contexte, il serait crucial d'investiguer l'intérêt d'une biopsie rénale versus d'une simple surveillance biologique chez des patients avec la présence isolée de *dn*DSA⁽⁴⁰⁾.

Dans notre travail, on objective une excellente survie des patients et des greffons rénaux jusqu'à la fin du suivi. Ces résultats prometteurs pourraient être en lien avec le fait que les patients ne présentent pas de progression défavorable sur un plan histologique et biologique au cours du suivi.

D'autres études ayant analysé l'effet du Rituximab rapportent des taux de survie inférieure, en notant que l'administration du traitement a été réalisée à un stade plus avancé du rejet. Dans la série de Chung et al ⁽⁴²⁾ portant sur des patients avec rejet humoral chronique actif, la survie du greffon était de 70% à 3 ans dans le groupe traité par RTX (associé à des bolus de corticoïdes et d'IgIV), versus 40% dans le groupe historique traité par corticoïdes. La série de Smith et al ⁽⁴⁵⁾ retrouve chez des patients présentant également un rejet chronique actif une survie du greffon de 29% à 5 ans dans le groupe de patients traités par RTX versus 0% dans le groupe historique non traité. L'étude de Bachelet et al a conclu au fait que le Rituximab n'altérerait pas l'histoire naturelle de la glomérulopathie de transplantation avec une survie du greffon équivalente entre un groupe de 21 patients avec glomérulopathie d'allogreffe traités par association RTX + IgIV et un groupe historique non traité de 10 patients, respectivement 47% versus 38% de survie à 2 ans, soit une durée plus courte de suivi. Une autre publication, Kaposztas et al a comparé deux groupes de patients avec un rejet humoral aigu ayant bénéficié de plasmaphérèses et Rituximab versus uniquement des plasmaphérèses. Le groupe ayant bénéficié du Rituximab présente une meilleure survie du greffon rénal à deux ans du traitement (90%) contre 60% avec uniquement des PP ⁽⁴⁴⁾.

Notre travail présente plusieurs limitations : La première limite concerne l'échantillonnage avec un effectif ne comptant que 25 patients et étant en étroit lien avec la monocentricité de l'étude. La petite taille a pour conséquence statistique que seule une exactitude de 20% des résultats peut être admise.

La seconde limite concerne les erreurs systématiques et notamment le design de l'étude, qui ne comporte pas de groupe contrôle de patients transplantés rénaux avec des *dnDSA* non traités par du Rituximab. Ainsi on ne peut pas affirmer que l'évolution des *dnDSA*, la survenue/progression des lésions histologiques aiguës et chroniques et la dégradation de la fonction rénale soient ralenties par rapport à un groupe n'ayant pas bénéficié du Rituximab et de ce fait la présence du bénéfice clinique du traitement par Rituximab ne peut être formellement conclu. En raison du caractère rétrospectif du travail, des données cliniques concernant la fonction rénale étaient lacunaires dans certains cas. L'évolution des lésions histologiques suite au traitement n'a pu être analysée que chez la moitié des patients en raison du manque de standardisation des protocoles de biopsies suite à la détection de *dnDSA*. Enfin, tous les patients ont bénéficié du traitement par Rituximab à des temps variables après la détection des *dnDSA* résultant en un suivi non homogène.

Nous rapportons ici la première étude analysant l'effet d'une monothérapie par Rituximab dans la prise en charge des *dnDSA* de patients transplantés rénaux avec un rejet humoral latent. La comparaison de nos résultats avec les données de la littérature sont par conséquent difficile : La grande majorité des patients des autres publications présentaient un profil clinique et histopathologique plus sévère, ayant motivé à administrer des traitements combinés avec des Immunoglobulines intraveineuses et/ou des plasmaphérèses associés au Rituximab.

CONCLUSION

En dépit de ces limitations, notre étude démontre qu'une monothérapie par Rituximab possède une efficacité significative sur la réduction des taux de *dn*DSA à court terme. Au-delà, nous observons une réponse différente des *dn*DSA au Rituximab, selon leur taux de MFI initial, leur liaison au complément C1q et leur classe anti-HLA. Afin de cibler au mieux les *dn*DSA répondeurs au traitement, une analyse multivariée de la pathogénicité intrinsèque des *dn*DSA associée à une potentielle résistance/réponse thérapeutique serait utile à conduire. A plus long terme, nous n'avons pas mis en évidence de bénéfice significatif du Rituximab sur la baisse des *dn*DSA. Il serait dans ce contexte crucial d'évaluer si l'administration du Rituximab à doses répétées ou l'association avec d'autres agents immunomodulateur posséderait une efficacité thérapeutique sur une longue durée.

Sur toute la durée du suivi, les patients de notre cohorte ont présenté une fonction rénale stable et aucune progression histologique significative n'a été objectivée. Ces résultats soulèvent l'importance de traiter les patients avec l'unique présence de *dn*DSA circulants afin de prévenir la survenue de répercussions histologiques et cliniques, résultant en un rejet humoral aigu/chronique actif. La standardisation des protocoles de biopsies après la détection de *dn*DSA serait dans ce contexte important afin de pouvoir déceler précocement la progression vers un rejet humoral infraclinique.

Des études prospectives multicentriques randomisées sont indispensables afin de conforter les résultats de ce travail à plus grande échelle et sur une plus longue durée. Ceci permettrait d'établir un consensus thérapeutique face à la présence isolée des DSA *de novo* en pratique clinique.

RÉFÉRENCES

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999 Dec 2; 341(23):1725–30.
2. Sook Hee Oh, Eun Kwang Yoo, Comparison of Quality of Life between Kidney Transplant and Hemodialysis Patients, *J Korean Acad Nurs*. 2006 Dec; 36(7):1145-1153.
3. Gondos A, Dohler B, Brenner H, Opelz G. Kidney graft survival in Europe and the United States: strikingly different long-term outcomes. *Transplantation*. 2013; 95(2):267–74.
4. Einecke G, Sis B, Reeve J, Mengel M, Campbell PM, Hidalgo LG, et al. Antibody mediated microcirculation injury is the major cause of late kidney transplant failure. *Am J Transplant*. 2009 Nov; 9(11):2520–31.
5. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post-kidney transplant. *Am J Transplant* 2012; 12: 1157-67.
6. Nguyen H, Williams R, Wong G, Lim W. The Evolution of HLA-Matching in Kidney Transplantation, Current Issues and Future Direction in Kidney Transplantation, Thomas Rath, Intech 2013; DOI: 10.5772/54747.
7. Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol*. 2012; 8(6):348-57.
8. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant*. 2018; 18:293-307.
9. Lionaki S, Panagiotellis K, Iniotaki A, et al. Incidence and Clinical Significance of De Novo Donor Specific Antibodies after Kidney Transplantation. *Clin Dev Immunol*. 2013; 2013: 849835.
10. Hidalgo LG, Campbell PM, Sis B, Einecke G, Mengel M, Chang J, et al. De novo donor-specific antibody at the time of kidney transplant biopsy associates with microvascular pathology and late graft failure. *Am J Transplant*. 2009 Nov; 9(11):2532–41.
11. Jung H, Kim S, Seo M et al. Characteristics and clinical significance of de novo donor specific anti-HLA antibodies after kidney transplantation. *Journal Korean Medicine Science*. 2018 Aug; 33(34): e217.
12. Yamamoto T. De Novo Anti-HLA DSA Characteristics and Subclinical Antibody-Mediated Kidney Allograft Injury. *Transplantation*. 2016 Oct;100(10): 2194-202.
13. Matignon M, Pilon C, Commereuc M, Grondin C, Leibler C, Kofman T, et al. (2017) Intravenous immunoglobulin therapy in kidney transplant recipients with de novo DSA: Results of an observational study. *PLoS ONE* 2017 Jun 27; 12(6):e0178572.
14. Muhammad A, Gamilla-Crudo A, Aleter O, Noriega R, Ramirez R. Treatment of post-transplant de novo HLA donor specific antibodies in kidney transplant recipient in the absence of rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Oct; 31(10):1738-45.
15. De Vos J, Gaber A, Patel S et al. Treatment of De Novo Donor Specific Antibodies after Renal Transplant with IVIG. *Transplantation* 2014 July; 98(1):138.
16. Shehata N, Palda VA, Meyer RM et al. The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ. *Transfus Med Rev*. 2010 Jan; 24(1):7-27.

17. Montgomery RA, Loupy A, Segev DL. Antibody-mediated rejection: New approaches in prevention and management. *Am J Transplant.* 2018; 18(3):3-17.
18. Barnett A, Hadjianastassiou V., Mamode N., Rituximab in renal transplantation. *Transplant international.* *Transpl Int.* 2013 Jun; 26(6):563-75.
19. Puneet S, Sundaram H, Anti-CD20 Blocker Rituximab in kidney transplantation. *Transplantation* 2018 January; 102; 44–58.
20. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med.* 2013; 369:1215–1226.
21. Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, Santos-Nunez E, Steggar C, Galliford J, et al. De Novo DQ Donor-Specific Antibodies Are Associated With a Significant Risk of Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy. *Transplantation.* 2012; 94(2):172-7.
22. De Kort H, Willicombe M, Brookes P, Dominy KM, Santos-Nunez E, Galliford JW, et al. Microcirculation Inflammation Associates With Outcome in Renal Transplant Patients With De Novo Donor-Specific Antibodies: Microcirculation and De Novo DSA. *Am J Transplant.* 2013 Feb; 13(2):485–92.
23. Devos JM, Gaber AO, Knight RJ, Land GA, Suki WN, Gaber LW, et al. Donor-specific HLA-DQ antibodies may contribute to poor graft outcome after renal transplantation. *Kidney Int.* 2012 sept; 82(5):598-604.
24. Brokhof MM, Sollinger HW, Hager DR, Muth BL, Pirsch JD, Fernandez LA, et al. Antithymocyte Globulin is Associated with a Lower Incidence of De Novo Donor-Specific Antibodies in Moderately Sensitized Renal Transplant Recipients. *Transplantation.* 2014 Mar; 97(6):612–7.
25. Charnaya O, Tuchman S, Moudgil A. Results of early treatment for de novo donor-specific antibodies in pediatric kidney transplant recipients in a cross-sectional and longitudinal cohort. *Pediatric Transplant.* 2018 Mar; 22(2).
26. Muller Y, Ghaleb N, Rotman S, Vionnet J et al. Rituximab as monotherapy for the treatment of chronic active antibody rejection after kidney transplantation. *Transpl Int.* 2018 Apr; 31(4):451-455.
27. Bocré O, Hussein Aly AA, Guignier F, Funes de la Vega M, Rifle G, Mousson C, et al. Distribution of donor-specific antibodies in the cortex and the medulla of renal transplants with chronic allograft nephropathy. *Transpl. Immunol.* 2007 avr; 17(3):227-9.
28. Cioni et al. Failure to remove de novo donor-specific HLA antibodies is influenced by antibody properties and identifies kidney recipients with late antibody-mediated rejection destined to graft loss – a retrospective study. *Transplant International* 2019; 32: 38–48
29. Immenschuh S and al. Indicators of Treatment Responsiveness to Rituximab and Plasmapheresis in Antibody-Mediated Rejection After Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2015 Jan; 99(1):56-62.
30. Chung B and al. Clinical outcome in patients with chronic antibody-mediated rejection treated with and without rituximab and intravenous immunoglobulin combination therapy. *Transpl Immunol.* 2014 Sep; 31(3):140-4.
31. Lee H, Han E, Choi A-R, Ban TH, Chung BH, Yang CW, et al. (2018) Clinical impact of complement (C1q, C3d) binding De Novo donor specific HLA antibody in kidney transplant recipients. *PLoS One.* 2018 Nov 14; 13(11):e0207434.
32. Messina M, Ariaudo C, Praticò Barbato L, et al. Relationship among C1q-fixing de novo donor specific antibodies, C4d deposition and renal outcome in transplant glomerulopathy. *Transpl Immunol.* 2015 Sep; 33(1):7-12.

33. Sicard A, Ducreux S, Rabeyrin M, Couzi L, McGregor B, Badet L, et al. Detection of C3d-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies at Diagnosis of Humoral Rejection Predicts Renal Graft Loss. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Feb 1; 26(2):457–67.
34. Bourquin V: Protéinurie, 1re partie. *Physiopathologie, détection et quantification.* *Forum Med Suisse.* 2007; 07(35):708-712.
35. O'Leary J, Samaniego M, Barrio M.C et al. The Influence of Immunosuppressive Agents on the Risk of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Production in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation* 2016; 100: 39–53.
36. Zarkhin V, Li L, Sarwal MM. BAFF may modulate the rate of B-cell repopulation after rituximab therapy for acute renal transplant rejection. *Transplantation* 2009; 88: 1229–1230.
37. Kwun J, Page E, Hong J.J et al. Neutralizing BAFF/APRIL With Atacicept Prevents Early DSA Formation and AMR Development in T Cell Depletion Induced Nonhuman Primate AMR Model. *Am J Transplant* 2015; 15:815–822.
38. Sberro-Soussan R, Zuber J, Suberbielle-Boissel C, Candon S, Martinez F, Snanoudj R, et al. Bortezomib as the sole post-renal transplantation desensitization agent does not decrease donor-specific anti-HLA antibodies. *Am J Transplant.* 2010 mars; 10(3):681-6.
39. Bouatou Y et al. Clinical and histological evolution after de novo donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies: a single centre retrospective study. *BMC Nephrol.* 2018; 19(1):86.
40. Parajuli S, Reville P, Ellis T.M, Djamali A, Mandelbrot D.A. Utility of protocol kidney biopsies for de novo donor-specific antibodies. *Am J Transplant.* 2017 Dec; 17(12):3210-3218.
41. Thauat O., Patey N., Gautreau C., et al. B cell survival in intragraft tertiary lymphoid organs after rituximab therapy. *Transplantation.* 2008; 85(11):1648–1653.
42. Chung B and al. Clinical outcome in patients with chronic antibody-mediated rejection treated with and without rituximab and intravenous immunoglobulin combination therapy. *Transpl Immunol.* 2014; Sep 31(3):140-4.
43. Lefaucheur C and al. Comparison of combination plasmapheresis / IVIg / anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2009 May; 9(5):1099-1107.
44. Kaposztas Z and al. Impact of Rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin Transplant.* 2009 Jan-Feb; 23(1):63-73.
45. Smith R and al. Partial therapeutic response to Rituximab for the treatment of chronic alloantibody mediated rejection of kidney allografts. *Transpl Immunol.* 2012 Oct; 27(2- 3):107-13.
46. Wiebe et al. Rates and Determinants of Progression to Graft Failure in Kidney Allograft Recipients with De Novo Donor-Specific Antibody. *Am J Transplant* 2015; 15: 2921–2930.
47. Wiebe, C, Gareau, AJ, Pochinco, D, et al. Evaluation of C1q status and titer of de novo donor-specific antibodies as predictors of allograft survival. *Am J Transplant* 2017; 17: 703.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier la Doctoresse Karine Hadaya et le Professeur Jean Villard pour leurs disponibilités et leurs conseils précieux dans l'élaboration et la réalisation du travail, la Doctoresse Sylvie Ferrari-Lacraz pour sa contribution expérimentale dans ce travail ainsi que Marion Schäfer pour son soutien dans la réalisation des analyses statistiques.