

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prise en charge des rejets chroniques humoraux actifs en
transplantation rénale : revue de la littérature et évaluation des
pratiques au CHRU de Lille entre 2010 et 2019**

Présentée et soutenue publiquement le 23 juin 2021
au Pôle Formation

par Victor FAGES

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François GLOWACKI

Madame le Docteur Viviane GNEMMI

Monsieur le Docteur Arnaud LIONET

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur François PROVÔT

Liste des abréviations

DFG	Débit de filtration glomérulaire
DSA	Donor Specific Antibody
EP	Echanges plasmatiques
GNMP	Glomérulonéphrite membrano-proliférative
HLA	Human Leucocytes Antigen
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses
IL6	Interleukine 6
IRT	Insuffisance rénale terminale
MAT	Microangiopathie thrombotique
MFI	Mean Fluorescence Intensity
MICA	MHC Class I Polypeptide-Related Sequence A
MICB	MHC Class I Polypeptide-Related Sequence B
MMF	Mycophenolate mofetil
MRC	Maladie rénale chronique
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NK	Cellules Natural Killers
PBG	Ponction biopsie de greffon
PBR	Ponction biopsie rénale
PGNMID	Glomérulonéphrites à dépôts non organisés d'immunoglobuline monoclonale
RCHA	Rejet chronique humoral actif
TCMR	Rejet à médiation cellulaire
Tfh	Lymphocyte T folliculaire helper
Th	Lymphocyte T helper
Treg	Lymphocyte T régulateur
UV-A	Ultraviolet – A
VHC	Virus de l'hépatite C

Table des matières

RESUME.....	4
INTRODUCTION	4
I – Données épidémiologiques	5
II – Le rejet chronique humoral actif	7
a) Une définition qui a évolué au fil des années – la classification de Banff.....	7
b) Manifestations cliniques du rejet chronique humoral actif.....	10
c) Physiopathologie et rôle des DSA dans le RCHA.....	11
d) DSA et activation du complément.....	12
e) Rôle des DSA non-HLA.....	12
f) Glomérulopathie d’allogreffe	13
g) Rôle des cellules NK.....	15
III – L’avènement de la transcriptomique ?	16
a) Les limites de l’histologie standard	16
b) Les principes de la transcriptomique.....	17
c) La transcriptomique en transplantation rénale.....	17
IV – Les traitements du rejet chronique humoral actif (et leurs effets secondaires)	20
a) Quelles sont les recommandations internationales ?	20
b) Le traitement par IgIV, échanges plasmatiques, corticoïdes et Rituximab.....	21
c) Le Bortezomib	22
d) Eculizumab et anticorps anti-C1.....	22
e) Le Daratumumab.....	23
f) Le Tocilizumab	23
V – Quelle place pour la photophérèse extra-corporelle (PEC) en transplantation rénale ?	24
a) Généralités et physiopathologie	24
b) Historique en transplantation.....	25
c) Utilisation en pratique en transplantation rénale.....	25
MATERIEL ET METHODES.....	27
Design de l’étude et patients	27
Collecte des données	27
Définition du RCHA	28
Analyse statistique	28
RESULTATS.....	29
Caractéristiques des patients inclus	29
Caractéristiques de la transplantation	31
Caractéristiques du rejet	34
Comparaison des lésions histologiques selon Banff	34
DISCUSSION	39
CONCLUSION	44
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	45
ANNEXES	51

RESUME

Contexte : En transplantation rénale, le rejet chronique humoral actif (RCHA) est apparu depuis plusieurs années comme une des principales causes de perte de greffon au long terme chez les patients transplantés rénaux. Cependant, aucun traitement n'a encore fait preuve de son efficacité dans la prise en charge de ce rejet.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude monocentrique rétrospective en étudiant les patients transplantés rénaux ayant présenté un RCHA entre janvier 2010 et décembre 2019 au CHU de Lille.

Résultats : Nous avons inclus 53 patients dont la biopsie de greffon correspondait au diagnostic de RCHA selon la dernière classification de Banff de 2019. Parmi ces 53 patients, 30(56.6%) n'ont reçu aucun traitement spécifique, 16(30.2%) ont été traités par IgIV/EP/corticoïdes, 5(9.4%) par photophérèse extra-corporelle (PEC) et 2(3.8%) par bolus de corticoïdes. L'âge moyen au moment du rejet était de 46.5 ans et le délai médian de survenue du rejet était de 88.2 [38.2 ; 148.9] mois. Les survies de greffon censurées, dans le groupe non traité et dans le groupe traité par IgIV/EP/corticoïdes n'étaient pas significativement différentes. Les scores médians g et ptc étaient significativement plus importants chez les patients traités par IgIV/EP/corticoïdes par rapport aux patients n'ayant reçu aucun traitement, respectivement $g=2$ vs $g=1$ ($p=0.009$) et $ptc=2$ vs $ptc=0$ ($p=0.005$).

Conclusion : Au sein du CHU de Lille, les patients étiquetés RCHA présentaient des tableaux cliniques et histologiques variés qui ont motivé l'utilisation de différents traitements, sans qu'il n'existe à l'heure actuelle de traitement standardisé. La place de la PEC dans la prise en charge du RCHA reste encore à définir. Le RCHA est une entité complexe ; la transcriptomique semble prometteuse pour préciser ce diagnostic et guider une démarche thérapeutique personnalisée mais son interprétation reste encore très limitée en pratique clinique.

INTRODUCTION

I – Données épidémiologiques

La maladie rénale chronique représente un poids important pour les systèmes de santé du monde entier. Selon les données du dernier rapport de la Cour des Comptes sur l'insuffisance rénale terminale (IRT), les dépenses en lien avec l'IRT en France ont atteint 4,18 milliards d'euros en 2017 (+2,4% par an en moyenne depuis 2013), la dialyse représentant 80% des dépenses. Il a également été montré que la maladie rénale chronique est un facteur de risque indépendant de maladie cardio-vasculaire et que tous les stades de la maladie rénale chronique sont associés à une augmentation de la morbidité cardiovasculaire, à un risque plus élevé de mortalité prématurée et à une altération de la qualité de vie(1,2).

Selon les données du registre REIN de 2018, l'incidence globale de l'insuffisance rénale terminale était de 168 par million d'habitants en France en 2018(3). Depuis plusieurs années, on observe une augmentation du nombre de cas incidents et prévalents en dialyse et en greffe (Figure A) qui est notamment liée à l'augmentation de l'incidence de la maladie rénale chronique et au délai d'attente sur liste de greffe.

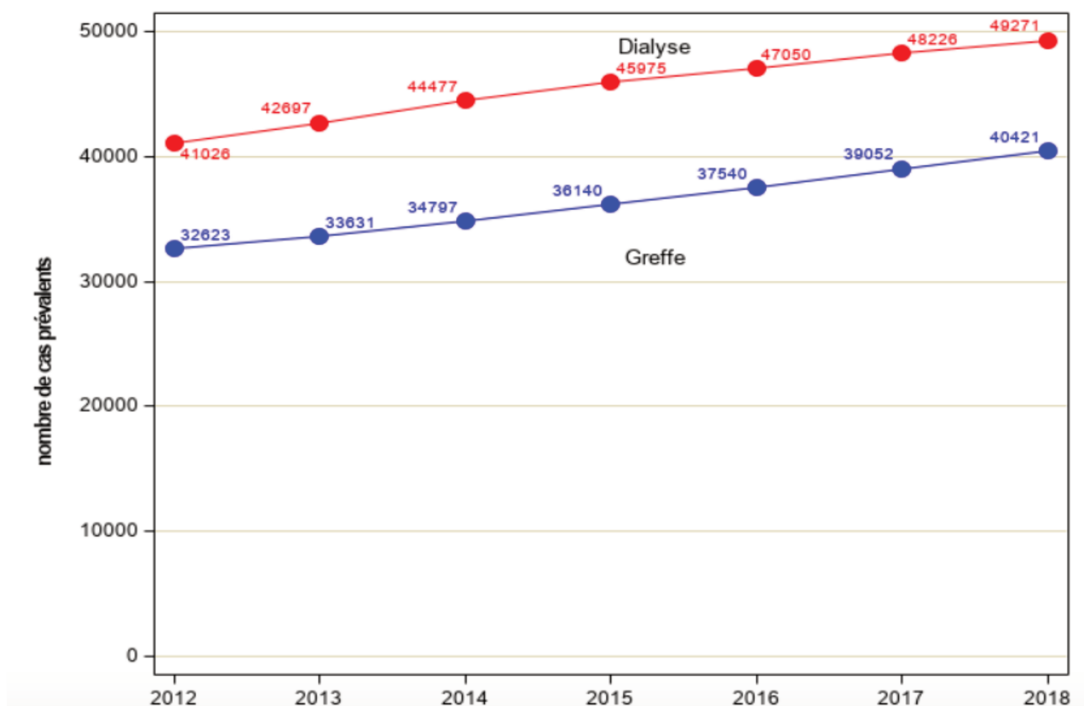


Figure A : Évolution du nombre de patients avec une insuffisance rénale terminale traitée par dialyse ou greffe entre 2012 et 2018 (Rapport Annuel Registre REIN 2018)

La transplantation rénale reste la meilleure option thérapeutique pour les patients en insuffisance rénale terminale, avec à la fois une meilleure espérance de vie et une meilleure qualité de vie(4,5). Toujours selon les données de la Cour des comptes, la greffe présente un meilleur bénéfice médico-économique que la dialyse, le coût annuel moyen d'un patient greffé (après la 1^{ère} année de greffe) est 4,5 fois moins élevé que celui d'un patient dialysé.

Le nombre total de patients porteurs d'un greffon fonctionnel a augmenté de 24 % en France entre 2012 et 2018. En 2018, 3567 greffes rénales ont été réalisées en France (53 par million d'habitants) dont 145 au CHU de Lille(3). Malgré de nombreux progrès en transplantation rénale, notamment sur la survie à court terme du greffon; la survie du greffon rénal à long terme reste une des principales limites (Figure B) et n'aurait pas progressé entre 2000 et 2015(6). En France entre 2007 et 2018, les taux de survie de greffon à 5 ans et à 10 ans étaient respectivement de 78.4% et 59.1% selon les données de l'Agence de la Biomédecine (ABM).

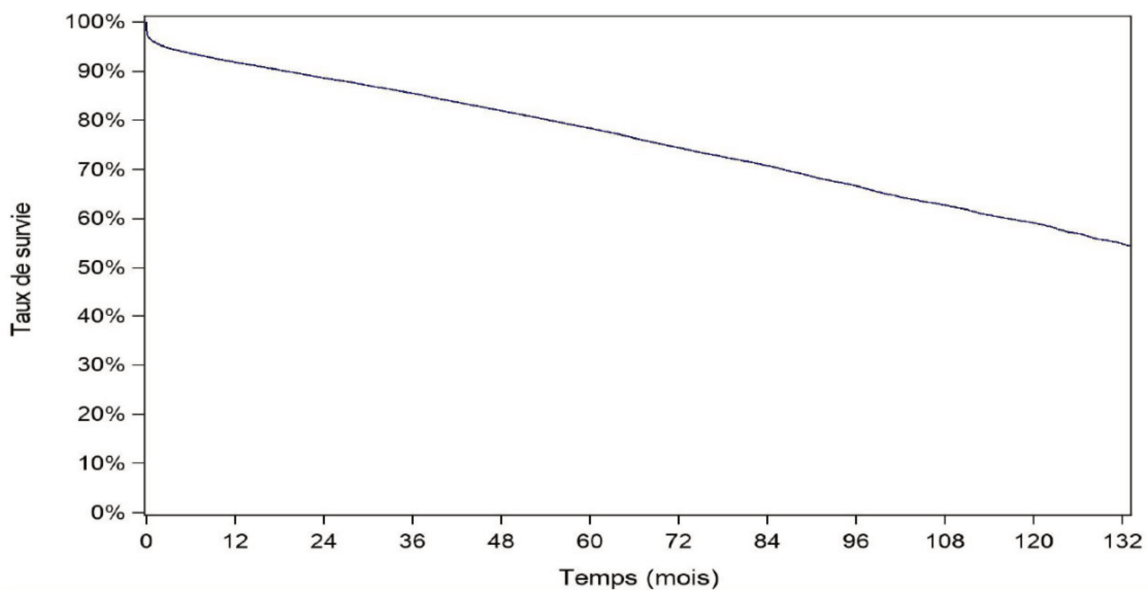


Figure B : Survie globale du greffon rénal entre 2007 et 2018 (données ABM)

Les causes de perte de greffon sont multiples mais le rejet chronique humoral actif (RCHA) est apparu depuis plusieurs années comme une des principales causes de perte de greffon au long terme chez les patients transplantés rénaux(6,7). Le RCHA est une forme de rejet médiée par la production d'anticorps dirigés principalement contre les cellules HLA du donneur (non-soi) et qui survient en particulier chez les patients immunisés ou en cas d'inobservance thérapeutique.

II – Le rejet chronique humoral actif

a) Une définition qui a évolué au fil des années – la classification de Banff

La classification de Banff est une classification internationale qui définit les analyses et résultats de biopsies en transplantation d'organe solide. Depuis la 1^{ère} conférence en 1991, celle-ci est revue tous les 2 ans et a permis d'obtenir des définitions consensuelles qui facilitent la comparaison entre études, permettant d'améliorer les thérapeutiques et la survie de greffon. Depuis la classification de Banff de 1991 qui définissait la néphropathie chronique d'allogreffe, la définition du RCHA a évolué (Tableau A). Jusqu'en 2013, le RCHA se caractérisait par une inflammation microvasculaire (lésions de capillarite péri-tubulaire (ptc) et de glomérulite (g)), présence de double-contours glomérulaires (cg), présence de DSA et de dépôts de C4d. Malgré des techniques de détection des anticorps anti HLA de plus en plus sensibles, un nombre important de patients présentent des tableaux histologiques de rejets humoraux sans avoir d'anticorps anti-HLA circulants(8). Dans la révision de la classification de BANFF en 2017, la présence d'anticorps anti-HLA n'est plus une condition sine qua non au diagnostic de rejet humoral(9). En effet, les dépôts de C4d dans les capillaires péri-tubulaires, la présence d'anticorps non-HLA et la présence de transcrits intra-rénaux associés au RCHA sont autant de critères alternatifs qui peuvent désormais contribuer au diagnostic de rejet humoral en l'absence de DSA positifs.

Banff	2007	2013	2017	2019
Critère 1	Au moins 1 parmi : Glomérulopathie d'allogreffe (cg ≥1) et/ou lamellement des capillaires péri-tubulaires et/ou fibrose interstitielle et atrophie tubulaire et/ou épaissement intimal artérielle	Critère cg1a en microscopie électronique permet de remplir le critère histologique. Fibrose interstitielle et atrophie tubulaire ne font plus partie des critères.	idem	idem
Critère 2	Au moins 1 parmi : Dépôts diffus de C4d le long des capillaires péri-tubulaires en IF sur coupes congelées ou dépôts diffus ou focaux de C4d le long des capillaires péri-tubulaires en IHC sur les coupes incluses en paraffine.	Preuve d'une interaction récente entre anticorps et endothélium vasculaire, au moins 1 parmi : 1) dépôts linéaires de C4d le long des capillaires péri-tubulaires, 2) inflammation microvasculaire [g + ptc] ≥ 2, 3) marqueurs moléculaires si validés	Confirmation de la place des marqueurs moléculaires retrouvés sur la biopsie et fortement associés au rejet humoral	idem
Critère 3	Preuve sérologique de DSA circulants (anti HLA ou non)	idem	Le C4d ou l'expression de marqueurs moléculaires définis tels que ci-dessus peuvent se substituer aux DSA.	Les biopsies remplissant le critère 1 mais pas le critère 2 avec présence de DSA peuvent être étiquetés RCHA.

Tableau A : Principales évolutions des classifications de Banff entre 2007 et 2019

Actuellement, la définition du RCHA repose sur 3 critères (les 3 devant être présents pour affirmer le diagnostic) selon la dernière classification de Banff 2019(10) :

1) Preuve morphologique de lésions tissulaires chroniques, au moins 1 parmi :

- Glomérulopathie d'allogreffe ($cg > 0$) en l'absence de MAT chronique ou de glomérulonéphrite récidivante ou de novo, y compris les anomalies objectivées uniquement en microscopie électronique ($cg1a$)
- Lamellement de la membrane basale capillaire peritubulaire ($ptcml1$, en microscopie électronique)
- Fibrose intimale artérielle après exclusion d'autres causes, la présence de leucocytes dans l'intima sclérotique est en faveur du RCHA (en l'absence d'antécédent de rejet cellulaire) mais n'est pas indispensable

2) Preuve d'une interaction récente entre anticorps et endothélium vasculaire, au moins 1 parmi :

- Dépôts linéaires de C4d le long des capillaires péri-tubulaires ou des vasa recta médullaires
- Inflammation microvasculaire modérée avec ($g+ptc \geq 2$) en l'absence de glomérulonéphrite récidivante ou de novo (avec $g \geq 1$ en cas de rejet aigu cellulaire, d'infiltrat borderline ou d'infection associée)
- Augmentation de l'expression de transcrits tissulaires connus comme étant associés au rejet humoral

3) Preuve sérologique de DSA circulants (anti-HLA ou dirigés contre d'autres antigènes non HLA). Les dépôts de C4d ou l'expression de transcrits validés peuvent se substituer à la présence de DSA. La recherche de DSA reste recommandée en première intention. Les biopsies remplissant le critère 1 mais pas le critère 2 avec présence de DSA peuvent être étiquetées RCHA.

La classification de Banff distingue le rejet humoral actif du rejet humoral chronique actif et chronique inactif (Figure C)(10). On constate que les définitions du rejet humoral actif et du rejet humoral chronique actif sont relativement similaires ; la présence d'une inflammation microvasculaire ($g > 0$ et/ou $cpt > 0$), de lésions vasculaires ($v > 0$) ou de microangiopathie

thrombotique ou de lésions tubulaires aigus étant plutôt en faveur du caractère aigu alors que les lésions de glomérulopathie d'allogreffe (cg>0) orientent vers le caractère chronique.

Category 1: Normal biopsy or nonspecific changes	Chronic active ABMR; all 3 criteria must be met for diagnosis
Category 2: Antibody-mediated changes	1. Morphologic evidence of chronic tissue injury, including 1 or more of the following: Transplant glomerulopathy (cg > 0) if no evidence of chronic TMA or chronic recurrent/de novo glomerulonephritis; includes changes evident by electron microscopy (EM) alone (cg1a) Severe peritubular capillary basement membrane multilayering (ptcml1; requires EM) Arterial intimal fibrosis of new onset, excluding other causes; leukocytes within the sclerotic intima favor chronic ABMR if there is no prior history of TCMR, but are not required
Active ABMR; all 3 criteria must be met for diagnosis	2. Identical to criterion 2 for active ABMR, above
1. Histologic evidence of acute tissue injury, including 1 or more of the following: • Microvascular inflammation (g > 0 and/or ptc > 0), in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis, although in the presence of acute TCMR, borderline infiltrate, or infection, ptc ≥ 1 alone is not sufficient and g must be ≥ 1 • Intimal or transmural arteritis (v > 0) ^b • Acute thrombotic microangiopathy, in the absence of any other cause • Acute tubular injury, in the absence of any other apparent cause	3. Identical to criterion 3 for active ABMR, above, including strong recommendation for DSA testing whenever criteria 1 and 2 are met. Biopsies meeting criterion 1 but not criterion 2 with current or prior evidence of DSA (posttransplant) may be stated as showing chronic ABMR, however remote DSA should not be considered for diagnosis of chronic active or active ABMR
2. Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including 1 or more of the following: • Linear C4d staining in peritubular capillaries or medullary vasa recta (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d > 0 by IHC on paraffin sections) • At least moderate microvascular inflammation ((g + ptc) ≥ 2) in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis, although in the presence of acute TCMR, borderline infiltrate, or infection, ptc ≥ 2 alone is not sufficient and g must be ≥ 1 • Increased expression of gene transcripts/classifiers in the biopsy tissue strongly associated with ABMR, if thoroughly validated	Chronic (inactive) ABMR
3. Serologic evidence of circulating donor-specific antibodies (DSA to HLA or other antigens). C4d staining or expression of validated transcripts/classifiers as noted above in criterion 2 may substitute for DSA; however thorough DSA testing, including testing for non-HLA antibodies if HLA antibody testing is negative, is strongly advised whenever criteria 1 and 2 are met	1. cg > 0 and/or severe ptcml (ptcml1) 2. Absence of criterion 2 of current/recent antibody interaction with the endothelium 3. Prior documented diagnosis of active or chronic active ABMR and/or documented prior evidence of DSA
	C4d staining without evidence of rejection; all 4 features must be present for diagnosis ^c
	1. Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d > 0 by IHC on paraffin sections) 2. Criterion 1 for active or chronic active ABMR not met 3. No molecular evidence for ABMR as in criterion 2 for active and chronic active ABMR 4. No acute or chronic active TCMR, or borderline changes

Figure C : Définition du rejet humoral actif, du rejet chronique humoral actif et du rejet chronique humoral inactif selon la classification de Banff 2019(10)

Il est important de noter qu'aucune des lésions histologiques décrites n'est spécifique du RCHA. L'entité anatomopathologique du rejet humoral reflète donc probablement plusieurs sous-types distincts en termes de physiopathologie mais également de pronostic.

b) Manifestations cliniques du rejet chronique humoral actif

Le RCHA correspond à un spectre de maladies associées à des phénotypes qui sont très hétérogènes. Cliniquement, le RCHA peut être silencieux, détecté sur une biopsie systématique ou s'accompagner de signes clinico-biologiques tels que l'apparition d'une protéinurie, une hypertension, une insuffisance rénale ou l'apparition d'anticorps spécifiques du donneur (DSA)(11). Les altérations microvasculaires peuvent survenir sans dégrader de manière aiguë la fonction du greffon ; c'est un processus pouvant débuter à n'importe quel moment après la transplantation et évoluant à des niveaux d'intensités variés conduisant au développement de lésions chroniques d'allogreffe pouvant aller jusqu'à la perte de greffon (Figure D)(12).

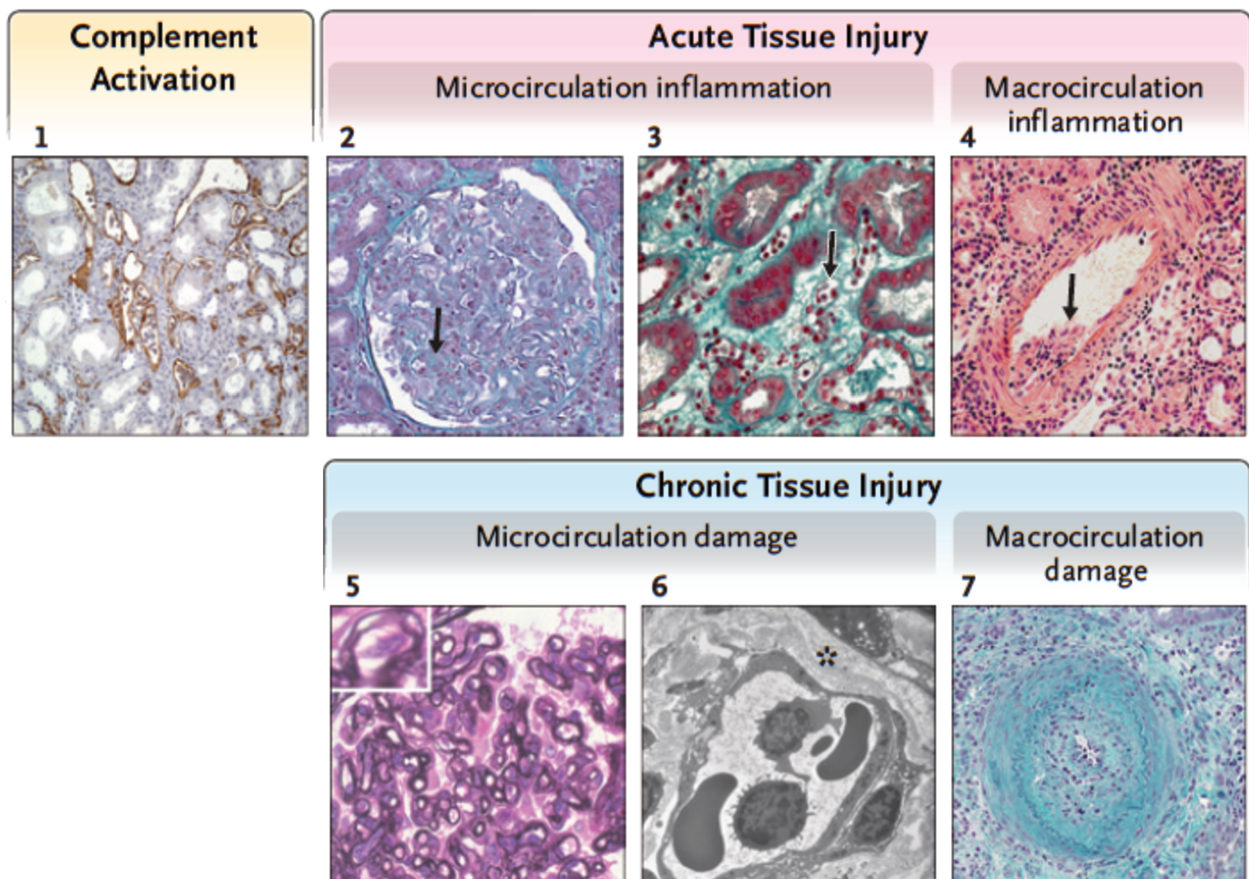


Figure D : Lésions histologiques du rejet humoral - d'après Loupy et al(12).

Panel 1 : dépôts linéaires de C4d le long des capillaires péri-tubulaires. Panel 2 (Trichrome de Masson) : glomérulite caractérisée par une inflammation microvasculaire des capillaires glomérulaires (flèche). Panel 3 (Trichrome de Masson) : inflammation microvasculaire des capillaires péri-tubulaires avec présence de cellules inflammatoires (flèche). Panel 4 (HE) : endartérite avec inflammation intimale dans une artère interlobulaire (flèche). Panel 5 (Grocott) : glomérulopathie d'allogreffe avec doubles contours de la membrane basale glomérulaire en microscopie optique. Panel 6 : lamellement de la membrane basale capillaire péri-tubulaire (astérisque) en microscopie électronique. Panel 7 (trichrome de Masson) : artériosclérose dans une artère interlobulaire avec épaissement intimal.

c) Physiopathologie et rôle des DSA dans le RCHA

Au cours d'une transplantation les antigènes HLA du donneur, présents sur le greffon peuvent être reconnus par les anticorps du receveur, on parle alors d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur ou DSA. La présence de DSA sous-tend à priori la physiopathologie du rejet humoral. De nombreuses avancées thérapeutiques ont permis le développement de techniques de plus en plus précises pour détecter les anticorps anti-HLA et mieux comprendre la physiopathologie du RCHA(12). Les anticorps anti-HLA peuvent préexister avant la greffe (secondaires à une grossesse, une transfusion, un antécédent de transplantation ou parfois sans cause évidente identifiée) ou apparaître plus tard après transplantation (DSA *de novo*). Tous les DSA ne sont pas égaux en termes de pathogénicité. Dans une étude observationnelle multicentrique, Aubert et al.(13) ont notamment comparé les patients ayant un rejet humoral avec des DSA préexistants à des patients avec un rejet humoral associé à des DSA *de novo*. Chez les patients ayant des DSA préexistants, les rejets humoraux étaient diagnostiqués plus précocément et traités de manière plus agressive et ils présentaient une meilleure survie de greffon.

Les raisons principales de la formation de DSA *de novo* seraient une immunosuppression inadéquate et une activation des lymphocytes B et T mémoires liés à des stimuli inflammatoires. En se liant à l'endothélium, les DSA activeraient une cascade moléculaire conduisant à une activation endothéliale et une inflammation de la microcirculation avec un risque de lésions tissulaires irréversibles. La liaison des DSA à l'endothélium peut avoir des conséquences variées, ils peuvent activer la voie classique du complément (souvent via les IgG et l'activation du C1q) mais peuvent également stimuler la prolifération cellulaire et la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) avec sécrétion d'IFN-gamma(14). Ce dernier mécanisme pourrait expliquer certains rejets chroniques humoraux dépendants des cellules NK plutôt que de l'activation du complément. Nous verrons plus loin que les cellules NK peuvent également être activées indépendamment des DSA. Les lésions créées par ces différents mécanismes peuvent entraîner une lamellation des capillaires péri-tubulaires et des lésions de glomérulopathie d'allogreffe qui peuvent devenir irréversibles et compromettre la survie du greffon.

d) DSA et activation du complément

Comme nous venons de le décrire, en se liant à l'endothélium du greffon, les anticorps anti-HLA peuvent activer la voie classique du complément, ce qui aggrave les lésions de rejet. En effet, il a été montré que la voie classique du complément joue un rôle essentiel d'intermédiaire pathogénique dans le rejet humoral, en entraînant des lésions endothéliales du greffon via la production de divers fragments biologiquement actifs(12). Les phénotypes cliniques des rejets humoraux dépendent des caractéristiques complexes des DSA, leur spécificité, leur taux, leur sous-classe d'IgG et leur capacité à fixer le complément. Certaines sous-classes d'IgG ont une capacité à activer le complément et à recruter des cellules effectrices via le récepteur Fc. En effet, les IgG sont décrits comme étant les isotypes les plus fréquemment retrouvés dans les rejets humoraux(15). Certaines études ont montré un lien entre la sous-classe d'IgG des DSA et le phénotype et l'évolution des lésions du greffon avec une forte association entre présence d'IgG3 fixant le complément et perte de greffon(16). Tous les DSA n'ont donc pas la même pathogénicité. Les DSA IgG3 fixant le C1q sont associés à des phénotypes de rejet aigu avec perte de greffon précoce alors que les DSA IgG4 ne fixant pas le C1q sont plutôt associés à des phénotypes de rejet chronique, infra-clinique(17). Cette activation du complément se traduit par la présence de dépôts linéaires de C4d le long des capillaires péri-tubulaires, qui est un critère qui peut désormais remplacer la présence de DSA dans la classification de Banff. Cependant, ce marqueur est peu sensible, environ 50% des patients présentant un rejet humoral n'ont pas de dépôts de C4d(12). Il a été montré que ces dépôts de C4d sont prédictifs d'un déclin plus rapide du DFG et d'un risque plus important de perte de greffon(18). De même, la présence de DSA fixant le C3d au moment du rejet est corrélée à un risque plus important de perte de greffon(19) et les DSA fixant le C1q entraînent également un sur-risque de rejet et de perte de greffon(20).

e) Rôle des DSA non-HLA

Le développement de la recherche sur les anticorps non-HLA démontre leur rôle important mais encore méconnu dans la physiopathologie du RCHA. Les antigènes non HLA peuvent être polymorphiques ou être des auto-antigènes cryptiques, exposés secondairement à une lésion cellulaire. Les antigènes polymorphiques les plus décrits sont les MICA et MICB bien que leur effet sur le devenir du greffon reste méconnu(11). Betjes et al.(21) ont montré que les auto-anticorps dirigés contre ARHGDI2 (Rho GDP dissociation inhibitor 2) étaient augmentés au

moment de la biopsie chez les patients présentant un RCHA. Les auto-anticorps dirigés contre AT1R (Récepteur type 1 de l'Angiotensine II) et PECR (peroxisomal trans-2-enoyl-CoA reductase) étaient associés à la présence de fibrose interstitielle sur la biopsie et les anti-AT1R étaient également associés à la survie du greffon. En 2019, Lefaucheur et al. ont montré que les anticorps anti-AT1R étaient significativement associés à une augmentation du risque de perte de greffon et que les patients avec des anticorps anti-AT1R avaient une incidence plus élevée de rejet humoral (22). Le phénotype du rejet avec des anticorps anti-AT1R était différent de celui du rejet humoral médié par les DSA, avec une prévalence plus importante d'hypertension, d'atteinte microvasculaire et des taux plus élevés de transcrits associés aux lésions endothéliales, sans dépôt de C4d au niveau des capillaires péri-tubulaires. Cependant, certains auteurs remettent en question le rôle pathogène de ces auto-anticorps et de leur phénotype qui altérerait seulement le greffon en épargnant toutes les autres cellules du corps(23). De nouvelles études seront nécessaires pour étudier leur rôle et leur impact sur le devenir du greffon. Finalement, il existe de nombreux anticorps non-HLA, avec probablement une grande variabilité inter-individuelle qui complique leur dépistage et l'interprétation de leurs seuils d'intensité de fluorescence moyenne (MFI)(24) mais la présence de DSA non-HLA est actuellement validée dans la classification de Banff comme 3^{ème} critère pour faire le diagnostic de RCHA.

f) Glomérulopathie d'allogreffe

En transplantation, la glomérulopathie d'allogreffe est une lésion glomérulaire, décrite initialement par Porter en 1967(25) et caractérisée par une duplication de la membrane glomérulaire (double contours) en microscopie optique ou électronique, en l'absence de dépôts de complexes immuns(11). Par définition, la glomérulopathie d'allogreffe est une description morphologique d'une lésion histologique qui ne correspond pas à une atteinte clinico-pathologique spécifique(11). Ces doubles contours sont la conséquence de phénomènes de réparation ou de remodelage qui peuvent survenir dans différentes pathologies notamment les glomérulonéphrites membrano-prolifératives (GNMP) médiées par des complexes immuns (VHC, lupus) ou médiées par le complément, les micro-angiopathies thrombotiques (MAT) ainsi que les rejets cellulaires (TCMR)(26). Le rejet chronique humoral reste une des principales causes de glomérulopathie d'allogreffe.

La prévalence de la glomérulopathie d'allogreffe a été surtout évaluée sur des séries de patients à faibles effectifs, elle semble être de 5 à 20% à 5 ans après transplantation rénale(26). C'est une conséquence de la positivité persistante de DSA qui peut rapidement aboutir à une dysfonction de greffon, il a également été montré que la glomérulopathie d'allogreffe est associée à une moins bonne survie du greffon(14). Les doubles contours résultent d'une souffrance endothéliale chronique, récurrente qui peut être médiée par des anticorps anti-HLA ou par d'autres auto-anticorps. Au cours des dernières années, l'amélioration des techniques de dépistage des anticorps anti-HLA et leur forte association avec ces lésions de doubles contours ont fait de la glomérulopathie d'allogreffe une atteinte histologique associée aux lésions du RCHA.

La glomérulopathie d'allogreffe est définie par un score semi quantitatif, le score cg de la classification de Banff(10) qui minimise une réalité phénotypique bien plus variée et complexe. En effet, Aubert et al.(26) ont retrouvé que les lésions de cg pouvaient correspondre à des phénotypes cliniques et histologiques différents, et à des survies de greffons différentes. Il est important de noter que ce score histologique cg occupe une place importante dans la définition du RCHA alors qu'il peut avoir des origines très variées et qu'il est gradé en fonction du pourcentage de membrane basale glomérulaire affectée dans le glomérule le plus atteint (10). La fluctuation d'échantillonnage rend donc difficile cette interprétation du cg en pratique. L'analyse est différente pour le score histologique g qui est gradé en fonction du pourcentage de glomérules atteints sur la biopsie.

Certaines études ont retrouvé une survenue de glomérulopathie d'allogreffe secondairement à des lésions de glomérulonéphrite(27) faisant évoquer l'hypothèse d'un continuum de lésions aiguës vers des lésions chroniques. Le plus souvent ces lésions sont retrouvées sur la même biopsie, traduisant des phénomènes aigus et chroniques, évocateurs de rejet humoral chronique actif. Chez la majorité des patients, la découverte de lésions de glomérulopathie d'allogreffe survient au moins 1 an après transplantation(27). Il paraît essentiel de cibler ces patients à risque et de dépister le RCHA plus précocément avant l'apparition de ces lésions chroniques. La microscopie électronique permet de dépister des lésions avant qu'elles ne soient visibles en microscopie optique : des doubles contours avec turgescence endothéliale ou espace-clair sous endothélial qui correspondent au stade cg1a de la classification de Banff(10). Haas et al. ont étudié la survenue d'une glomérulopathie d'allogreffe chez des patients DSA+ avec une biopsie pour cause au cours des 3 premiers mois

de greffe retrouvant une inflammation microvasculaire et des lésions cg1a. Les patients non traités initialement ont développé une glomérulopathie d'allogreffe dans les 18 mois suivants, alors que 60% de ceux qui ont reçu un traitement par Ig IV Ritux +/- plasmaphèreses n'avaient pas de glomérulopathie d'allogreffe jusque 4 ans après la biopsie(28). Bien que les effectifs soient très limités (n=10 vs n=8), on constate que ces lésions de cg1a peuvent survenir dès les premiers mois de greffe et pourraient représenter une forme précoce potentiellement réversible de glomérulopathie d'allogreffe(28).

g) Rôle des cellules NK

Les cellules NK sont des cellules lymphocytaires impliquées dans la réponse immunitaire innée qui jouent un rôle important en transplantation rénale ; certaines cellules NK induisant une tolérance vis-à-vis du greffon alors que d'autres cellules NK allo-réactives sont responsables de lésions de RCHA pouvant conduire à la perte du greffon(29). Les cellules NK ont une activité cytolytique via 2 principaux mécanismes(29) :

- 1) Lyse directe : la reconnaissance des molécules HLA de classe I par des récepteurs inhibiteurs les KIRs (killer-cell Ig-like receptors) à la surface des cellules NK inhibe leur activité cytotoxique. L'absence de ces molécules HLA lève cette inhibition (théorie du « missing self ») stimulant la cytotoxicité des cellules NK.
- 2) Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps : l'interaction entre le récepteur Fc (Fc γ RIII (CD16)) exprimé sur les cellules NK et le fragment Fc d'un anticorps reconnaissant un antigène sur des cellules cibles entraîne une lyse de ces cellules.

En effet, les données de la littérature concernant la physiopathologie du rejet humoral retrouvent une activation des cellules exprimant le récepteur Fc en particulier les monocytes et les cellules NK qui conduisent à la production de médiateurs inflammatoires notamment l'IL-6(12,30). Concernant la lyse directe médiée par les cellules NK, Koenig et al. ont montré que l'inflammation microvasculaire retrouvée sur la biopsie de greffon n'était pas toujours médiée par les anticorps mais pouvait dans certains cas être la conséquence de l'activation directe des cellules NK(31). Comme décrit ci-dessus, en situation physiologique, l'activation des cellules NK est notamment inhibée par des récepteurs de surface tels que les KIRs (killer-cell Ig-like receptors) via leur interaction avec les molécules HLA I du « soi ». Les cellules endothéliales du greffon provenant du donneur et n'exprimant pas ce HLA I du « soi », il n'y a

plus ce signal inhibiteur ce qui entraîne une activation des cellules NK. C'est la théorie du « soi-manquant » ou missing-self(19). Il a été montré que cette activation des cellules NK conduit à une inflammation microvasculaire et un mécanisme de rejet indépendant des DSA(31).

Ces mécanismes de lyse directe et d'activation via les anticorps pourraient être imbriqués. Dans une étude récente, il a été montré qu'il existait en effet une synergie avec les DSA ; la présence de DSA renforçait cette activation des cellules NK et aggravait les lésions de rejet. Les patients présentant un rejet humoral chronique avec à la fois un mécanisme lié au « soi-manquant » et la présence de DSA (même à des taux faibles) avaient des survies de greffon limitées, comparables à celles des patients présentant un rejet aigu humoral médié par le complément(19). De même, dans un modèle murin, il a été montré que l'infiltration et l'activation des cellules NK au sein du greffon était corrélé aux taux de DSA ce qui suggère également une synergie entre cellules NK et DSA dans la physiopathologie du rejet humoral(32). En l'absence de cellules NK activées, le profil de rejet était différent, les DSA n'induisaient pas de lésions de rejet aigu mais entraînaient plutôt des lésions chroniques.

III – L'avènement de la transcriptomique ?

a) Les limites de l'histologie standard

L'analyse histologique des biopsies rénales a joué un rôle primordial dans l'évolution de la transplantation rénale mais présente des limites notamment par le caractère subjectif de l'interprétation de la biopsie par un anatomopathologiste. La reproductibilité entre 2 analyses n'est pas toujours évidente, particulièrement dans l'analyse de lésions rénales spécifiques. Par exemple pour le rejet cellulaire, Reeve et al. ont montré que sur 74 biopsies étiquetées rejet aigu cellulaire, les trois anatomopathologistes lisant les biopsies avaient un diagnostic concordant dans seulement 16% des cas(33). Devant ces limites, des techniques d'analyse moléculaire se sont développées avec l'aide d'algorithmes de machine-learning. Le phénotype moléculaire tissulaire, utilisé initialement en oncologie, permet d'augmenter la précision diagnostique, l'objectivité et la possibilité de répéter des mesures quantitatives permettant de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques et guider le développement de nouveaux traitements(34).

b) Les principes de la transcriptomique

La transcriptomique est l'étude de l'ensemble des transcrits exprimés dans un tissu. Le principal transcrit étudié étant l'ARN messager qui sera ensuite traduit en protéines(35). Une limite de cette analyse est le niveau d'étude à l'échelle des transcrits, sans avoir d'informations à l'échelle des protéines(36). Il existe différentes techniques pour analyser et quantifier les transcrits : l'analyse par PCR quantitative, l'analyse par microarray (ou micropuce) pouvant analyser plusieurs milliers de gènes (sélectionnés à l'avance) et qui permet une détection semi-quantitative ou encore l'analyse par séquençage haut-débit où l'ARN est séquençé dans son intégralité, indépendamment des gènes cibles que l'on veut étudier, nécessitant une capacité d'analyse et de stockage des données. La technologie développée par Nanostring repose quant à elle sur l'utilisation de sondes qui vont venir se fixer directement sur les transcrits-cibles(37). Le marquage des différents transcrits va servir de codes-barres pour pouvoir les identifier. Cette technique s'affranchit de l'amplification et de la transcription inverse et présente l'avantage de pouvoir être réalisée sur du tissu congelé ou sur paraffine.

c) La transcriptomique en transplantation rénale

A l'heure actuelle, les outils moléculaires du diagnostic du RCHA sont basés sur des transcrits associés au RCHA mais la validation des différents outils de séquençage sur des données de cohortes indépendantes reste limitée. En 2016, Halloran et al.; critiquant l'utilisation de seuils pour le score histologique, ont étudié l'intérêt de scores moléculaires établis à l'aide de micropuces pour faire le diagnostic de RCHA(38). 703 biopsies ont été analysées selon la classification de Banff de 2013 et un échantillon de chaque biopsie a été conservé dans un ARN-later puis congelé. En utilisant des équations de régression basées sur les scores moléculaires, les diagnostics de RCHA étaient plus précis qu'avec l'histologie « standard », et l'absence de DSA ne remettait pas en cause le diagnostic moléculaire de RCHA. L'analyse des transcrits reste complexe puisque le phénotype moléculaire dépend à la fois de modifications liées à la maladie, liées à la réponse à l'agression par la maladie et liées aux anciennes lésions et au vieillissement tissulaire. L'interprétation des résultats d'analyse transcriptomique en eux même est également compliquée. Pour cette raison, Halloran et al. ont développé une analyse standardisée en utilisant la technologie MMDx (Molecular Microscope Diagnostic System) qui utilise un ensemble d'algorithmes pour rendre les résultats

sous forme de probabilités de lésions et de rejet basées uniquement sur les résultats moléculaires rendant ces résultats facilement accessibles et interprétables(39). Le tissu biopsié doit être conservé dans un RNAlater pour stabiliser l'ARN ; les prélèvements peuvent être de plus petite taille que pour une analyse histologique et sont analysés plus rapidement. Les différentes étapes d'analyse moléculaire de biopsie rénale ont été décrites par Halloran et al. en 2016(34) :

- Réception de l'échantillon
 - Stabilisation dans un RNAlater
 - Envoi au laboratoire centralisé
 - Réception de l'échantillon et des données cliniques, histologiques et DSA si disponible
 - Enregistrement dans la base de données
- Analyse par micropuce
 - Extraction de l'ARN, contrôle qualité et étiquetage
 - Hybridation, marquage et analyse
 - Analyse brute des données
- Extraction des données et analyse
 - Extraction des données depuis la base de données vers le logiciel d'analyse
 - Analyse des données brutes en utilisant un set de référence
 - Application d'algorithmes diagnostiques et « méthodes des plus proches voisins » pour identifier les phénotypes moléculaires d'intérêt
- Génération du rapport d'analyse
 - Création et analyse du rapport, en intégrant l'histologie, les DSA et l'analyse moléculaire
- Entretien de la base de données
 - Intégrer les données de suivi dans la base de données
 - Tracer le devenir des patients transplantés

L'identification de variants pathogènes (Figure E), par exemple ceux exprimés par les cellules T effectrices ou ceux induits par l'IFN γ permet d'essayer de mieux identifier les voies biologiques en cause dans les mécanismes de rejet.

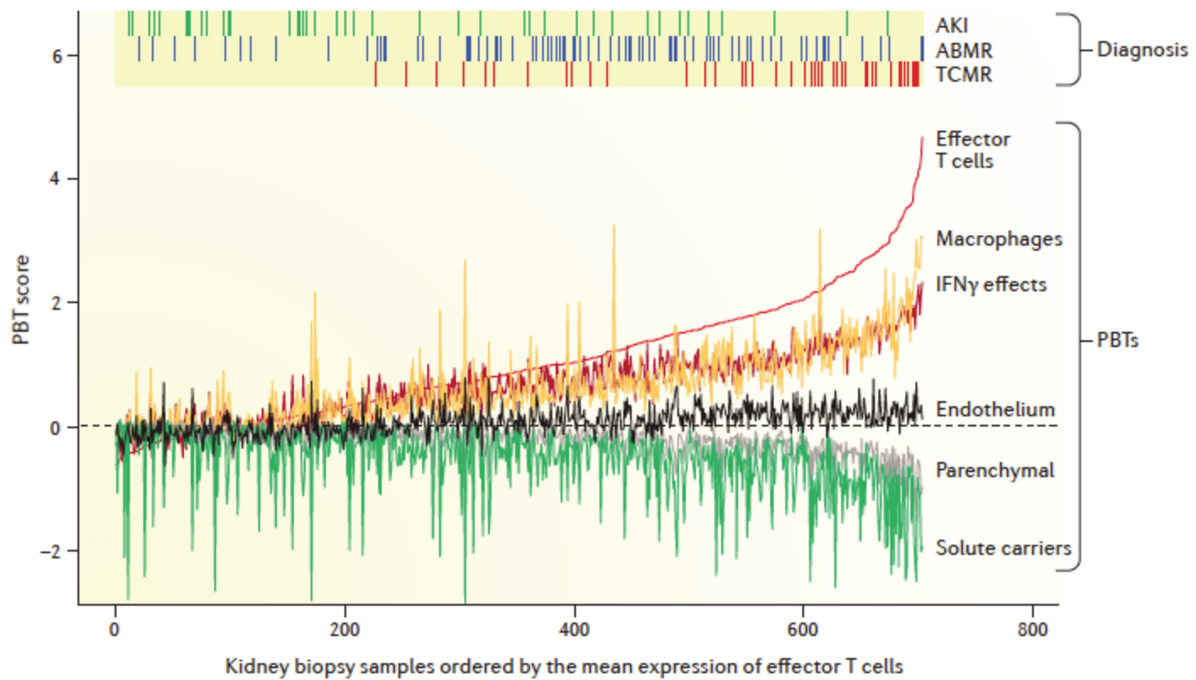


Figure E : Représentation des scores d'analyse des variants pathogènes (PBT), révélant des différences moléculaires importantes selon les différents diagnostics et montrant des anomalies communes entre les différentes pathologies, d'après Halloran et al. (34)

Le profil phénotypique des rejets humoraux est dominé par des transcrits associés aux cellules NK (ex : GNLY), à l'endothélium de la microcirculation (ex : ACKR1) et à des transcrits induits par IFN γ (ex : CXCL11). Ce profil pourrait évoquer un rôle des récepteurs Fc gamma IIIA (CD16a) sur les cellules NK (Figure F) qui pourraient être stimulés par les fragments Fc des anticorps IgG liés à l'endothélium comme nous l'avons décrit ci-dessus(34). L'activation des récepteurs 16a induirait un relargage d'IFN γ et autres cytokines et pourrait activer le potentiel cytotoxique des NK via le relargage de granulysines, granzymes ou FGF2.

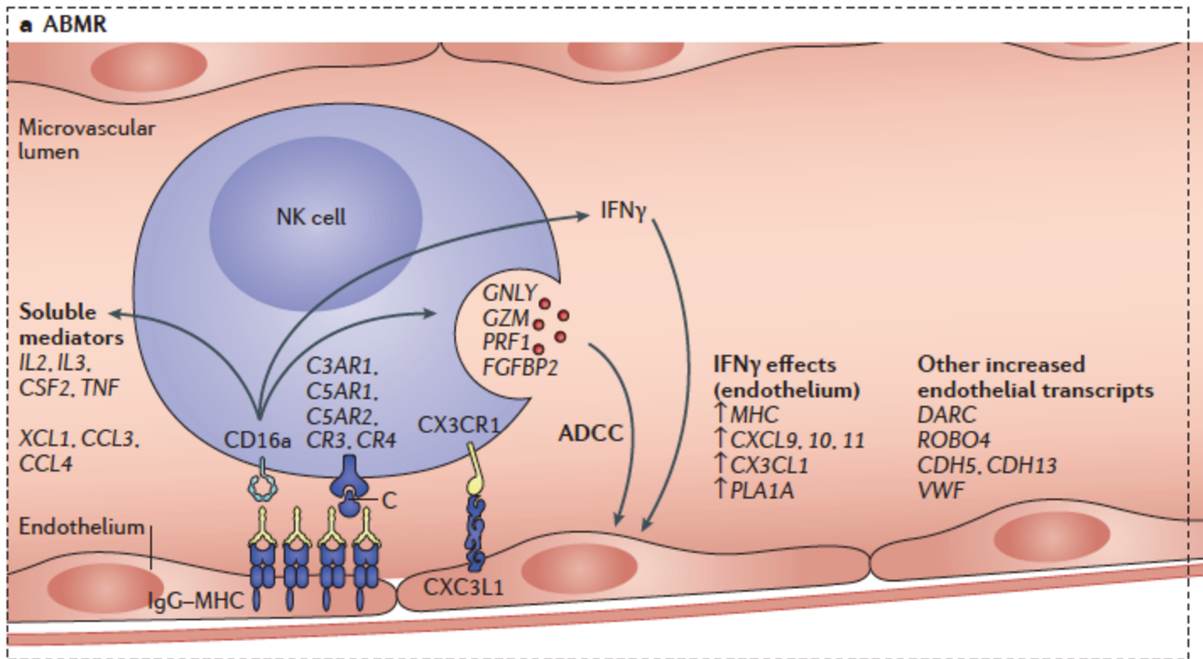


Figure F : Physiopathologie du rejet humoral. Dans le RCHA, les cellules NK se lient à l'endothélium via CD16a (FcGammaRIII) qui reconnaît le fragment Fc des anticorps liés à l'endothélium. L'activation de CD16a entraîne le relargage d'IFNgamma et active la cytotoxicité des cellules NK médiée par les anticorps. Une interaction entre les cellules NK et l'endothélium pourrait également se faire via les récepteurs du complément exprimés par les cellules NK. D'après Halloran et al. (34)

IV – Les traitements du rejet chronique humoral actif (et leurs effets secondaires)

a) Quelles sont les recommandations internationales ?

A l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandation concernant la prise en charge des RCHA, aucun traitement n'ayant fait preuve d'une franche efficacité sur la survie du greffon. Le traitement par IgIV, plasmaphérèses et corticoïdes (+/- anti-CD20) est le traitement utilisé en pratique courante en traitement du rejet humoral avec des lésions actives(40). Il n'y a pas de consensus concernant la prise en charge du rejet chronique humoral. Le timing pour instaurer le traitement est également problématique ; en cas de fibrose interstitielle ou d'atrophie tubulaire, les lésions sont parfois trop avancées et chronicisées pour espérer une récupération. En 2019, la société de transplantation a réuni un panel d'experts internationaux pour définir une prise en charge consensuelle dans le rejet humoral(41). L'association IgIV, plasmaphérèses et corticoïdes était décrite comme le gold standard dans la prise en charge

des rejets humoraux actifs. Concernant le RCHA, aucun traitement spécifique n'a été retenu, le traitement consensuel reposait sur l'optimisation de l'immunosuppression avec réintroduction de corticoïdes (chez les patients sans corticoïdes), le maintien des taux de tacrolimus >5ng/mL et sur la prise en charge médicale globale, en particulier tension artérielle, glycémie et contrôle lipidique.

Dans la suite de cette 3^{ème} partie, nous allons détailler les différentes études et les différents traitements testés dans la prise en charge du RCHA.

b) Le traitement par IgIV, échanges plasmatiques, corticoïdes et Rituximab

Les IgIV ont montré une efficacité dans la prise en charge des rejets aigus humoraux, en association ou non avec les échanges plasmatiques, principalement pour viser les DSA et les éliminer(42,43). En 2009, Lefaucheur et al. ont montré que le traitement par IgIV, échanges plasmatiques et anti-CD20 était plus efficace que le traitement par IgIV seules dans le rejet humoral(44). Un essai clinique en 2016 a montré qu'il n'y avait pas d'effet du Rituximab sur la perte de greffon chez les patients présentant un rejet aigu humoral et traités par plasmaphérèses, IgIV et corticoïdes(45). Le protocole par IgIV, corticoïdes, plasmaphérèses +/- Rituximab est actuellement le traitement de référence dans la prise en charge du rejet aigu humoral et certains centres l'utilisent également en traitement du RCHA bien que son efficacité n'ait jamais été démontrée. En 2017, un essai clinique randomisé en double aveugle a étudié 25 patients avec une glomérulopathie d'allogreffe et des DSA traités soit par IgIV et Rituximab soit par placebo (sérum salé isotonique) ; après un an de suivi, il n'y avait pas de différence sur le DFG, la protéinurie, les DSA ni sur les scores histologiques de Banff(46).

De plus, ce traitement immunosuppresseur reste à haut risque de complications infectieuses ; il est primordial de ne pas le sous-estimer et de le prendre en compte dans la balance bénéfices-risques avant d'instaurer un tel traitement. Une étude cohorte rétrospective portant sur 62 patients étiquetés RCHA n'avait pas mis en évidence d'efficacité du traitement par IgIV, plasmaphérèses et Rituximab et avait retrouvé 2 fois plus d'infections nécessitant une hospitalisation dans le groupe traité par rapport au groupe contrôle(47). De même, en 2020, Joachim et al ont étudié 49 patients présentant un RCHA traités par IgIV, corticoïdes +/- Rituximab en les comparant à un groupe contrôle sans signe de rejet ; sur le suivi de 2 ans, le risque de pneumopathie était significativement plus important dans le groupe traité(48).

c) Le Bortezomib

L'effet du Bortezomib, un inhibiteur du protéasome, a été étudié pour son action anti-plasmocytaire. En 2018, Eskandary et al. ont publié le premier essai contrôlé randomisé évaluant le Bortezomib dans le RCHA contre placebo(49). Le traitement par 2 cycles de Bortezomib n'a pas montré d'effet sur la pente du DFG au cours des 2 ans de suivi et était associé à des effets secondaires en particulier hématologiques et gastro-intestinaux. Cette étude reste limitée par son nombre de patients (21 dans le groupe Bortezomib et 23 dans le groupe placebo) et par l'absence de traitement dans le groupe contrôle. Il est intéressant de noter que l'évolution des patients du groupe placebo était plutôt bonne avec seulement une perte de greffon au cours des 2 années de suivi. Une autre équipe, Ding et al. ont étudié l'intérêt du Bortezomib dans le rejet chronique, en complément d'un traitement par Rituximab, plasmaphérèses et corticoïdes, et ont retrouvé une survie de greffon de 84% à 50 mois de suivi sans groupe contrôle(50).

d) Eculizumab et anticorps anti-C1

Comme nous l'avons décrit précédemment, la liaison de certains anticorps aux HLA du donneur active la voie classique du complément, contribuant à majorer l'inflammation et à entraîner des réponses immunes adaptatives(51). Cette activation du complément par des allo-anticorps est étayée par 2 observations cliniques : les dépôts de C4d intra-capillaires sont un marqueur prédictif de survie du greffon(18) et les DSA fixant le C1q entraînent un sur-risque de rejet et de perte de greffon par rapport aux DSA ne fixant pas le C1q(20). L'Eculizumab (anti-C5) pendant 6 mois a montré chez 15 patients (5 contrôles, 10 traités) présentant un RCHA une stabilisation clinique sans modifications de l'expression moléculaire des transcrits associés aux cellules endothéliales(52). En 2018, un essai de phase 1b a évalué un anticorps monoclonal anti-C1 chez 10 patients ayant un RCHA et a retrouvé une diminution de l'intensité des dépôts de C4d mais sans modification des marqueurs moléculaires de rejet humoral(53). Ce traitement était bien toléré, aucun effet secondaire sévère n'étant rapporté au cours des 50 jours de suivi. Ces données devront être confirmées dans des essais cliniques de plus grande taille.

e) Le Daratumumab

Les principales cibles du traitement du RCHA sont les plasmocytes et les cellules NK qui expriment toutes les deux fortement le CD38. Le Daratumumab est un anticorps monoclonal anti-CD38 qui a fait preuve de son efficacité dans le traitement du myélome et qui pourrait être efficace dans la prise en charge du RCHA. Doberer et al(54) ont étudié l'effet du Daratumumab chez un patient transplanté rénal qui présentait un myélome indolent et un RCHA. Chez ce patient, à 2 ans de suivi, la fonction rénale et la protéinurie étaient stabilisées ; les biopsies de contrôles retrouvaient une diminution de l'inflammation microvasculaire et une diminution de la densité de cellules NK. Ces résultats sont encourageants mais les données restent très limitées quant à l'intérêt du Daratumumab dans le RCHA.

f) Le Tocilizumab

Les cytokines sont des médiateurs solubles, favorisant la communication entre les cellules au cours des réponses immunes. En cas d'inflammation ou de lésions tissulaires, la synthèse d'IL6 est stimulée pour favoriser la défense immunitaire. L'IL6 est une cytokine clé qui régule le développement, la maturation et l'activation des lymphocytes T, B et plasmocytes(55). Cependant, la synthèse continue d'IL6 sans régulation appropriée a été associée au développement de maladies auto-immunes, de maladies inflammatoires chroniques et de cancer. C'est pour cette raison que des anticorps monoclonaux dirigés contre le récepteur de l'IL6 ont été développés. Le Tocilizumab (anti-IL6) a montré une efficacité dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de l'arthrite juvénile idiopathique et de la maladie de Castleman. Le blocage du récepteur de l'IL6 entraîne une diminution de la production d'anticorps par la rate et les plasmocytes, une induction de Treg et une inhibition des Tfh. Le Tocilizumab limiterait la production de cellules B de manière non spécifique, permettant une diminution des IgG totales, des IgG1 et également des IgG totales anti-HLA et IgG3 anti-HLA chez les patients traités pour un RCHA(56). Choi et al ont évalué le Tocilizumab en traitement de rattrapage après échec du traitement standard (IgIV + Rituximab +/- EP) chez 36 patients avec un RCHA(57). La survie de greffon était de 60% à 6 ans avec une diminution des DSA et une stabilisation de la fonction rénale à 2 ans, sans effet secondaire sévère associé. Ce traitement pourrait s'avérer prometteur et nécessite de faire ses preuves via un essai clinique. Le Clazakizumab, un autre anticorps monoclonal anti-IL6, a été étudié dans un essai pilote randomisé de phase 2 ; les données étaient prometteuses sur le déclin du DFG et en termes

d'amélioration histologique et moléculaire mais les complications infectieuses sévères étaient fréquentes (5 patients sur 20 traités), justifiant une utilisation prudente avec une surveillance étroite chez des patients sélectionnés(58).

V – Quelle place pour la photophérèse extra-corporelle (PEC) en transplantation rénale ?

a) Généralités et physiopathologie

La PEC est une technique d'aphérèse qui permet de collecter les cellules mononuclées du patient et de les irradier par un rayonnement UV-A en présence d'un agent photosensibilisant, le 8-methoxypsoralène (8-MOP). Les cellules irradiées sont immédiatement réinjectées au patient et vont entrer en apoptose. Ces cellules apoptotiques vont stimuler un réseau complexe de cytokines anti-inflammatoires par l'intermédiaire de l'action des cellules présentatrices d'antigènes (CPA). Cette réaction va aboutir à une augmentation du taux de lymphocytes T régulateurs et à une diminution des cellules T effectrices. On observe notamment un switch d'une réponse Th1 vers une réponse Th2, un relargage de cytokines anti-inflammatoires (Interleukine 10 et TGF- β), une diminution des cytokines pro-inflammatoires (Interleukine-1 α , Interleukine-1 β , Interleukine-6 et TNF- α), un maintien des cellules dendritiques dans leur état immature et la prolifération de cellules régulatrices(59).

Cet effet immunomodulateur de la PEC entraîne une diminution de l'inflammation. La prise en charge par PEC est bien tolérée et les patients traités par PEC présentent peu d'effets secondaires liés à cette thérapie(60) contrairement aux traitements immunosuppresseurs utilisés dans le RCHA, qui n'ont pas prouvé leur efficacité dans cette indication et qui augmentent notamment le risque infectieux(61).

La photophérèse extra-corporelle a été utilisée pour la première fois en 1987 par Edelson à visée antitumorale en traitement d'un lymphome cutané à cellules T puis comme traitement immunomodulateur dans les rejets de greffe cardiaque, les GVHd aiguës et chroniques, les rejets de greffe pulmonaires(62). La photophérèse extra-corporelle a principalement fait preuve de son efficacité dans la prise en charge des GVHd (graft versus host diseases) dans le cadre des greffes de cellules souches(60). D'autres indications ont été recherchées au cours du temps, notamment la colite auto-immune induite par les inhibiteurs de checkpoint, associée chez un patient à une réponse complète concomitante d'une expansion des cellules NK(63). Le mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé ; la PEC est capable à la fois de

supprimer les cellules T clonales (comme dans les lymphomes T cutanés) et de moduler les cellules B et T auto-réactives (dans les GVHD ou les rejets de greffon(62).

b) Historique en transplantation

L'utilisation de la photophérèse en transplantation rénale remonte à de nombreuses années. En 1998, une équipe italienne a publié une série de 4 patients présentant un rejet aigu persistant et traités par photophérèse extra-corporelle(64). Ils ont observé une diminution des infiltrats sur les biopsies de contrôle et avaient pu diminuer la corticothérapie orale chez 3 des 4 patients. Malheureusement, outre le faible effectif, l'évolution des thérapeutiques et surtout de la précision des diagnostics histologiques ne permet pas la comparaison avec les études actuelles quant à la place de la PEC en transplantation rénale. Quelques années plus tard, une nouvelle étude sur 160 transplantés dont 30 transplantés rénaux, décrit l'efficacité de la PEC dans la prise en charge des rejets, d'autant plus que son utilisation est précoce(65). L'absence d'effets secondaires sévères semble alors être un atout important comparé aux alternatives de traitement anti-rejet. En transplantation pulmonaire, la PEC ne semble pas pouvoir améliorer les lésions histologiques mais a un impact positif sur la stabilisation de la fonction de l'organe(66).

c) Utilisation en pratique en transplantation rénale

Quelques séries de cas ont évalué l'impact de la PEC dans la prise en charge du RCHA, retrouvant une amélioration clinique et histologique bien que la fibrose n'était que partiellement contrôlée(64,67). Il existe peu de données sur les changements cellulaires et humoraux au cours du traitement par PEC.

Une étude multicentrique, menée par Tamain et al. a étudié 33 patients transplantés rénaux traités pour un rejet (23 rejets aigus, 2 RCHA et 8 rejets aigus cellulaires) qui étaient soit résistants aux traitements standards soit contre-indiqués en raison d'une infection ou d'une néoplasie(68). A 1 an, un tiers des patients avaient stabilisé leur fonction rénale et le score g+ptc+v était un facteur de risque de perte de greffon à 1 an. 2 clusters semblaient se dégager, les patients avec un greffon fonctionnel à 1 an qui avaient plutôt un rejet chronique et/ou cellulaire et les patients ayant perdu leur greffon à 1an qui avaient plutôt un rejet aigu, une créatinine plus élevée, des DSA et des scores histologiques plus élevés et un délai plus important entre rejet et initiation de la PEC.

Au vu de ces données et des avancées sur la physiopathologie du RCHA et la précision des diagnostics histologiques, on peut penser qu'une utilisation précoce de la PEC dans le RCHA pourrait limiter l'évolution des lésions du greffon. Les avancées en connaissance génomique en transplantation rénale pourraient aussi contribuer à affiner le diagnostic de RCHA pour pouvoir sélectionner les patients les plus susceptibles de pouvoir bénéficier de la PEC.

Le rôle des cellules NK paraît particulièrement intéressant. En effet, les profils génomiques des patients ayant un rejet humoral ont montré la présence de transcrits associés aux cellules NK et à leur activation au sein du greffon(69). Une autre étude avait retrouvé un changement de phénotype des cellules NK, avec une diminution de l'expression de NKp46 et une diminution des cellules NK productrices d'IFN-gamma chez des patients transplantés rénaux avec un diagnostic de néoplasie, qui entraînait chez eux un risque plus important de rejet aigu(70).

Dans le traitement de la GVHd, la PEC permet de diminuer le taux de cellules NK CD56 bright CD16⁻ permettant de passer d'un profil cytotoxique à un profil régulateur avec des cellules matures CD56^{dim} via la surexpression de CD57(71). D'autres études ont retrouvé cette augmentation des cellules NK avec un phénotype immunomodulateur dans le cadre de traitement par PEC(63,72) mais l'effet de cette thérapeutique sur les cellules NK en contexte de rejet humoral n'a pas été étudié.

A Lille comme dans toutes les autres équipes, nous avons été confrontés depuis une dizaine d'années à la découverte de lésions de RCHA sur des biopsies réalisées pour cause et sur des biopsies systématiques. Notre prise en charge thérapeutique de ces RCHA a évolué au cours de ces dix dernières années et l'efficacité des traitements proposés est en question. A la veille de nouveautés diagnostiques ou thérapeutiques, nous avons voulu effectuer une relecture de notre expérience des RCHA. A travers cette étude, nous avons donc voulu décrire les profils cliniques et histologiques des patients transplantés rénaux ayant eu un RCHA diagnostiqué entre 2010 et 2019 au CHRU de Lille ainsi que les différents traitements réalisés et les survies de greffon, en décrivant également les perspectives futures en termes de diagnostic et de thérapeutique.

MATERIEL ET METHODES

Design de l'étude et patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique, en étudiant tous les patients transplantés rénaux présentant un RCHA selon le compte-rendu anatomopathologique de leur biopsie de greffon, entre janvier 2010 et décembre 2019 au CHU de Lille. L'objectif principal était de décrire l'indication de la biopsie et les caractéristiques des patients RCHA et les différents traitements entrepris. Les objectifs secondaires étaient de comparer les groupes de patients en fonction de leurs traitements et d'analyser la survie de greffon.

Collecte des données

Les dossiers médicaux des patients et leurs données démographiques ont été récupérées à partir des données hospitalières. Les données suivantes ont été récupérées sur le receveur : âge, sexe, cause de la maladie rénale chronique, temps passé en dialyse, groupe sanguin. Les données sur le donneur ont également été récupérées : âge, sexe et type de donneur (mort encéphalique, à cœur arrêté ou vivant). Concernant la transplantation, nous avons récupéré le temps d'ischémie froide, le nombre de mismatches (HLA A/B/DR), le traitement immunosuppresseur d'induction et d'entretien initial ainsi que la créatinine en post-greffe. Concernant le rejet, nous avons récupéré le délai de survenue après transplantation, la créatinine au moment du rejet et les indications de la biopsie de greffon ayant conduit au diagnostic de rejet : biopsie pour DSA et/ou pour protéinurie et/ou pour augmentation de la créatinine. Les scores histologiques de la classification de Banff 2019 ont été utilisés pour décrire le rejet (scores semi-quantitatifs de 0 à 3) : glomérulite (g), capillarite péri-tubulaire (ptc), inflammation (i), tubulite (t), artérite intimale (v), hyalinose artériolaire (ah), les atteintes chroniques (cg, ci, ct, cv) et les dépôts de C4d. L'inflammation microvasculaire était évaluée par le score g+ptc. Les traitements réalisés secondairement à ces résultats de biopsies ont été décidés de manière collégiale, au cas par cas, en fonction des données clinico-biologiques et histologiques. Ces traitements ont été classés en 4 catégories : aucun traitement spécifique, traitement par IgIV/EP/corticoïdes, PEC ou bolus de corticoïdes seuls. Les données sur la survie du patient et la survie du greffon ont également été récupérées.

Définition du RCHA

Tous nos patients inclus étaient étiquetés RCHA sur le compte-rendu anatomopathologique de leur biopsie de greffon (n=96) réalisée entre 2010 et 2019. Nous avons réévalué chaque biopsie selon les critères de la dernière classification de Banff 2019 avec présence des 3 critères suivants : (1) une preuve morphologique de lésions tissulaires chroniques ; (2) une preuve d'une interaction récente entre anticorps et endothélium vasculaire ; (3) une preuve sérologique de DSA circulants (anti-HLA ou dirigés contre d'autres antigènes non HLA), les dépôts de C4d ou l'expression de transcrits validés pouvant se substituer à la présence de DSA. Les patients mineurs au moment de la biopsie ont été exclus (n=2). Après relecture des compte-rendu, 4 patients ont été exclus en raison d'un diagnostic alternatif retenu. Nous avons exclu tous les patients dont l'histologie et l'immunologie ne correspondait pas aux critères de la dernière classification de Banff de 2019 (n=37). 53 patients ont été inclus dans notre étude.

Analyse statistique

Nous avons tout d'abord décrit les caractéristiques initiales des patients au moment de la greffe et au moment du rejet, exprimées en pourcentages, moyennes et écart-types ou médianes et intervalle interquartile (IQR) selon leur distribution. Nous avons ensuite présenté les résultats des scores histologiques semi-quantitatifs de la classification de Banff, en comparant les médianes des groupes « Aucun traitement » et « IgIV/EP/corticoïdes » à l'aide d'un test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Les survies de greffon après rejet, censurées sur le décès, pour les patients non traités et les patients traités par « IgIV/EP/corticoïdes » ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Les comparaisons entre les groupes ont été réalisées à l'aide du test du Log-Rank.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel R, version 3.6.1.

RESULTATS

Caractéristiques des patients inclus

Parmi les patients suivis au CHRU de Lille pour une transplantation rénale, nous avons identifié 96 patients ayant eu une biopsie étiquetée RCHA entre janvier 2010 et décembre 2019. 2 patients mineurs et 4 patients ayant finalement un diagnostic alternatif ont été exclus (Figure 1). Après relecture des biopsies selon la classification de Banff 2019, 16 patients avec $cg=0$, 7 patients avec $C4d=0$ et $g+ptc<2$ et 14 patients avec $C4d=0$ et sans DSA au moment de la biopsie ont été exclus. Les traitements délivrés à ces patients exclus sont présentés en annexe 1. Parmi les 53 patients inclus, 30 (56.6%) n'ont reçu aucun traitement spécifique, 16 (30.2%) ont été traités par IgIV/EP/corticoïdes, 5 (9.4%) par PEC et 2(3.8%) par bolus de corticoïdes. 20 RCHA ont été diagnostiqués sur la période 2010-2014 et 33 sur la période 2015-2019. Les pourcentages de patients traités étaient plus importants sur la période 2015-2019 que sur la période 2010-2014, respectivement 42.4% vs 10% pour le traitement par IgIV/EP/corticoïdes et 15.2% vs 0% pour la PEC (Figure 2).

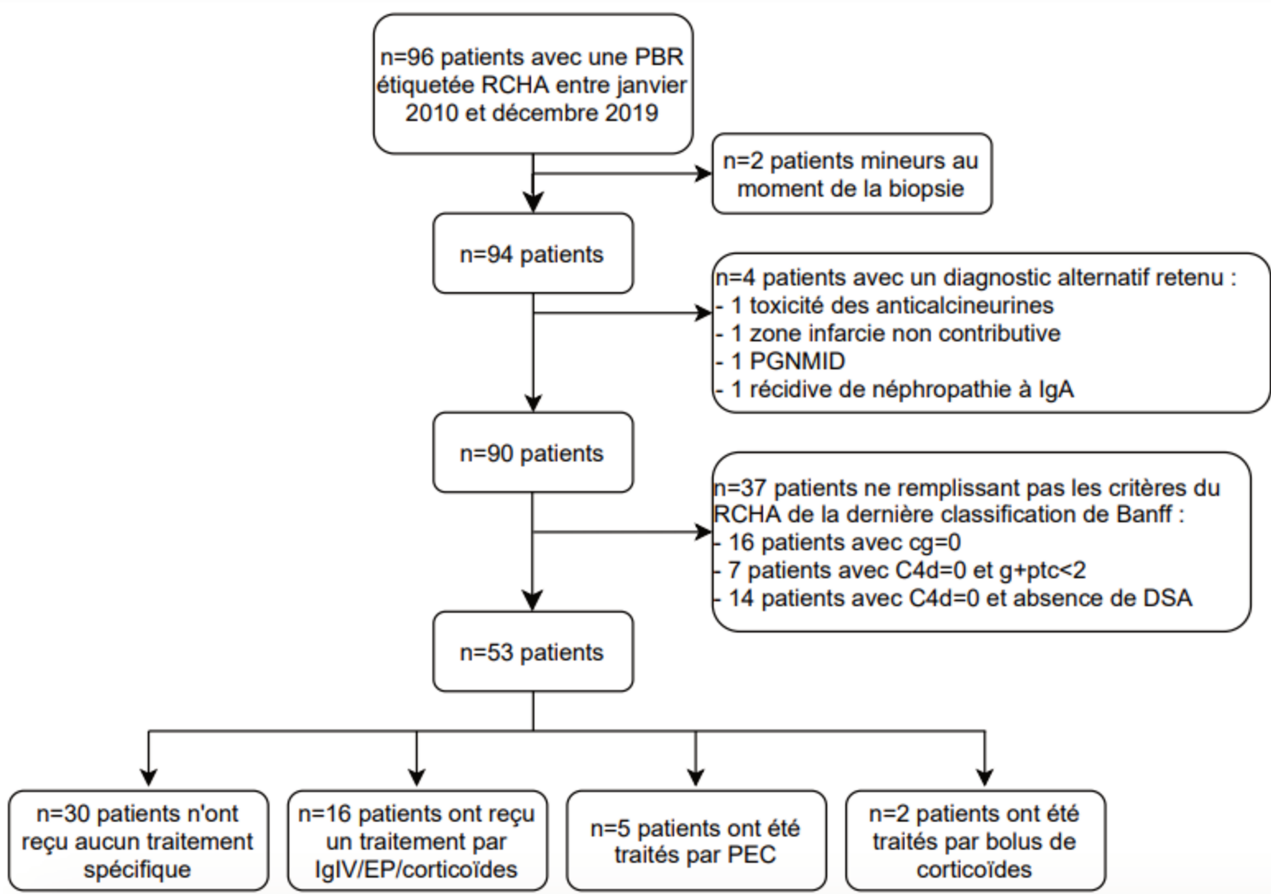


Figure 1. Diagramme de flux des patients

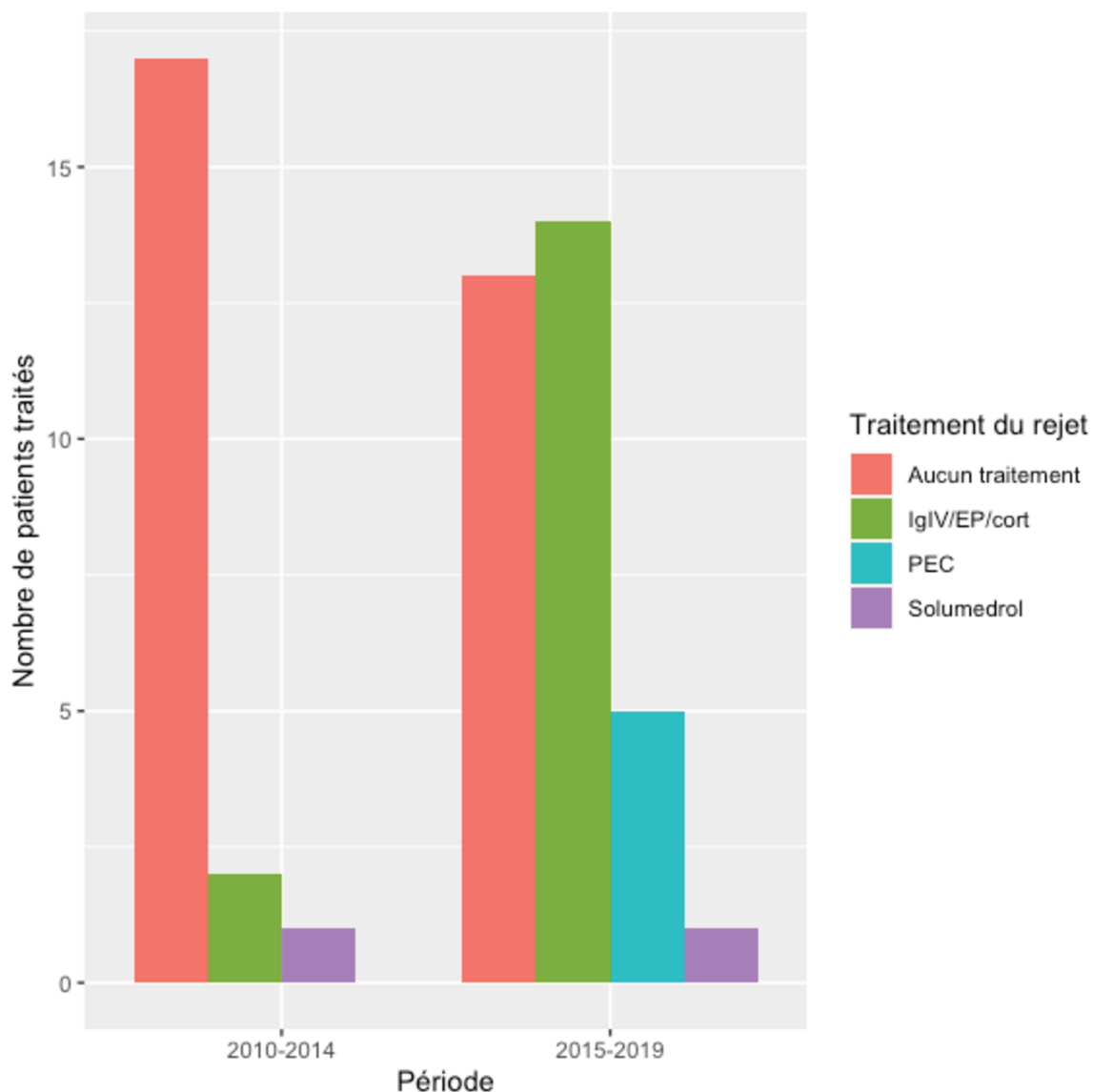


Figure 2. Traitements du rejet réalisés en fonction des années (période 2010-2014 et 2015-2019)

Parmi les 53 patients inclus, l'âge moyen au moment de la transplantation était de 38 ans, les patients étaient majoritairement de sexe masculin. La cause de la MRC était une glomérulopathie dans 25% des cas et le temps médian passé en dialyse était de 26.5 mois [14.9 ; 51.7] (Tableau 1).

Tableau 1. Caractéristiques initiales des patients

	Tous (n=53)
Caractéristiques du receveur	
Âge au moment de la greffe (années), moy(sd)	37.8 (17.7)
Sexe masculin, n(%)	39 (73.6%)
Cause de la MRC, n(%)	
Glomerulopathie	13 (24.5%)
Diabète	4 (7.5%)
Polykystose	3 (5.7%)
Tubulo-interstitiel	6 (11.3%)
Vasculaire	2 (3.77%)
Autre	13 (24.5%)
Inconnue	12 (22.7%)
Temps passé en dialyse (mois), med[Q1;Q3]	26.5[14.9 ; 51.7]
Groupe sanguin, n(%)	
A	15 (28.3%)
AB	2 (3.77%)
B	5 (9.43%)
O	23 (43.4%)
« Manquant »	8 (15.1%)

moy(sd) : moyenne et écart-type ; med[Q1 ;Q3] : médiane et intervalle interquartile

Caractéristiques de la transplantation

L'âge moyen des donneurs était de 43.7 ans, principalement des donneurs en état de mort encéphalique. Le temps moyen d'ischémie froide était de 20h. Le nombre médian de mismatches en classe I était de 3 pour les patients traités par IgIV/EP/corticoïdes vs 2 et 2.5 pour les patients non traités et traités par PEC respectivement. Le nombre médian de mismatches en classe II était de 2 pour le groupe traité par PEC vs 1 pour les autres groupes. Le traitement d'induction le plus fréquemment utilisé était la Thymoglobuline et le traitement d'entretien comportait plus souvent du Tacrolimus que de la Ciclosporine. Parmi les 53 patients étudiés, la créatinine moyenne post-greffe était de 191 µmol/L (Tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques du donneur et de la transplantation en fonction des différents groupes de traitement

	Tous n=53	Aucun traitement n=30	IgIV/EP/corticoïdes n=16	PEC n=5	Bolus Solumedrol n=2
Caractéristiques du donneur					
Âge du donneur (années), moy(sd)	43.7 (17.9)	42.4 (18.4)	40.7 (15.4)	52.4 (21.2)	61.0 (.)
Sexe masculin, n(%)	25 (47.2%)	15 (50.0%)	8 (50.0%)	2 (40.0%)	.
Type de donneur, n(%)					
Etat de mort encéphalique	37 (69.8%)	23 (76.7%)	8 (50.0%)	5 (100%)	1 (50.0%)
Donneur vivant	4 (7.55%)	1 (3.33%)	3 (18.8%)	.	.
Donneur à cœur arrêté	2 (3.77%)	0 (0.00%)	2 (12.5%)	.	.
« Manquant »	10 (18.9%)	6 (20.0%)	3 (18.8%)	.	1 (50.0%)
Caractéristiques de la transplantation					
Temps ischémie froide (h), moy(sd)	19.8 (8.94)	21.9 (10.4)	16.9 (4.22)	15.6 (7.45)	22.7 (.)
Nombre de mismatch classe I, med[Q1;Q3]	3 [2 ;3]	2 [2 ;3]	3 [2 ;4]	2.5 [1.75 ; 3.25]	.
Nombre de mismatch classe II, med[Q1;Q3]	1 [1 ;2]	1 [1 ;2]	1 [1 ;1.75]	2 [1.75 ;2]	.
Traitement d'induction, n(%)					
anti-IL2	11 (20.8%)	6 (20.0%)	4 (25.0%)	1 (20.0%)	.
Thymoglobulines	31 (58.5%)	16 (53.3%)	11 (68.8%)	4 (80.0%)	.
« Manquant »	11 (20.8%)	8 (26.7%)	1 (6.25%)	.	2 (100%)
Traitement d'entretien initial, n(%)					
Ciclosporine	14 (26.4%)	10 (33.3%)	4 (25.0%)	.	.
Tacrolimus	27 (50.9%)	11 (36.7%)	11 (68.8%)	5 (100%)	.
« Manquant »	12 (22.6%)	9 (30.0%)	1 (6.25%)	.	2 (100%)
Créatinine en post-greffe (en µmol/L) en sortie d'hospitalisation, moy(sd)	191 (100)	184 (76.0)	163 (107)	295 (131)	212 (.)

dm : donnée manquante ; moy(sd) : moyenne et écart-type ; med[Q1 ;Q3] : médiane et intervalle interquartile

Tableau 3. Caractéristiques du rejet en fonction des différents groupes de traitement

	Tous n=53	Aucun traitement n=30	IgIV/EP/corticoïdes n=16	PEC n=5	Bolus Solumedrol n=2
Caractéristiques du rejet					
Âge au moment du rejet (années), moy(sd)	46.5 (16.2)	50.5 (15.0)	42.4 (15.2)	46.9 (19.5)	19.1 (1.06)
Délai de survenue après transplantation (mois), med[Q1;Q3]	88.2[38.2;148.9]	125[76.2;195.2]	70.8[37;93.7]	15.6[6.2;81.7]	91.4[59.8;123.1]
Créatinine (µmol/L), au moment du rejet, moy(sd)	193 (86.3)	186 (66.2)	190 (91.4)	149 (50.6)	429 (43.8)
Indications de la biopsie de greffon (PBG), n(%)*					
PBG pour DSA	30 (56.6%)	15 (50.0%)	14 (87.5%)	1 (20.0%)	.
PBG pour protéinurie	36 (67.9%)	22 (73.3%)	10 (62.5%)	3 (60.0%)	1 (50.0%)
PBG pour augmentation de créatinine	32 (60.4%)	19 (63.3%)	10 (62.5%)	1 (20.0%)	2 (100%)
Traitement d'entretien au moment du rejet, n(%)*					
Tacrolimus	37 (69.8%)	17 (56.7%)	13 (81.2%)	5 (100%)	2 (100%)
Ciclosporine	11 (20.8%)	10 (33.3%)	1 (6.25%)	.	.
MMF	40 (75.5%)	21 (70.0%)	13 (81.2%)	4 (80.0%)	2 (100%)
Corticoïdes	42 (79.2%)	25 (83.3%)	11 (68.8%)	4 (80.0%)	2 (100%)
Azathioprine	6 (11.3%)	6 (20.0%)	.	.	.
Inhibiteur de mTor	3 (5.66%)	1 (3.33%)	2 (12.5%)	.	.

* plusieurs modalités possibles pour un même patient

moy(sd) : moyenne et écart-type ; med[Q1 ;Q3] : médiane et intervalle interquartile

Caractéristiques du rejet

L'âge moyen au moment du rejet était de 46.5 ans. Les patients non traités étaient légèrement plus âgés que ceux traités par IgIV/EP/corticoïdes et par PEC. Les 2 patients traités par bolus de corticoïdes étaient 2 patients jeunes de 18 et 19 ans. Le délai médian de survenue du rejet était de 88.2 [38.2 ; 148.9] mois ; les patients traités par IgIV/EP/corticoïdes présentaient un rejet survenu plus précocement que les patients n'ayant reçu aucun traitement (Tableau 3). Les 5 patients traités par PEC avaient le délai médian de survenue du rejet le plus faible parmi les différents groupes. La créatinine moyenne au moment du rejet semblait similaire entre les groupes « Aucun traitement » et « IgIV/EP/corticoïdes », respectivement 186 et 190 $\mu\text{mol/L}$. La créatinine moyenne des patients traités par PEC était plus basse (146 $\mu\text{mol/L}$) alors que celle des patients traités par bolus de corticoïdes était la plus élevée (429 $\mu\text{mol/L}$).

Concernant les indications de biopsie, 14 patients sur les 16 (87.5%) traités par IgIV/EP/corticoïdes ont été biopsiés en raison de l'apparition de DSA (+/- protéinurie +/- insuffisance rénale), contre seulement 15 patients sur les 30 (50%) n'ayant reçu aucun traitement. Parmi les 5 patients traités par PEC, seul 1 a été biopsié en raison de l'apparition de DSA. Le pourcentage de patients biopsiés en raison d'une augmentation de la créatinine était similaire entre les patients non traités et les patients traités par IgIV/EP/corticoïdes, respectivement 63.3% et 62.5%.

Concernant le traitement immunosuppresseur d'entretien, le pourcentage de patients traités par Ciclosporine en traitement d'entretien au moment du rejet était le plus important dans le groupe de patients n'ayant reçu aucun traitement pour leur rejet (33.3%).

Les survies de greffon censurées, dans le groupe non traité et dans le groupe traité par IgIV/EP/corticoïdes n'étaient pas significativement différentes (Figure 3).

Comparaison des lésions histologiques selon Banff

Les scores médians g et ptc étaient significativement plus importants chez les patients traités par IgIV/EP/corticoïdes par rapport aux patients n'ayant reçu aucun traitement, respectivement g=1 vs g=2 et ptc=0 vs ptc=2 (Figure 4A). Il n'y avait pas de différence significative entre ces deux groupes concernant les dépôts de C4d ni les scores t et v. Le score i médian était significativement plus important dans le groupe traité par IgIV (i=1) par rapport au groupe non traité (i=0). Concernant les lésions chroniques, nous n'avons pas mis en

évidence de différence significative entre ces deux groupes en termes de cg, mm, ci, ct, cv (Figure 4B). Le score médian ah était significativement différent entre les deux groupes, ah=3 dans le groupe non traité vs ah=2 dans le groupe traité par IgIV/EP/corticoïdes.

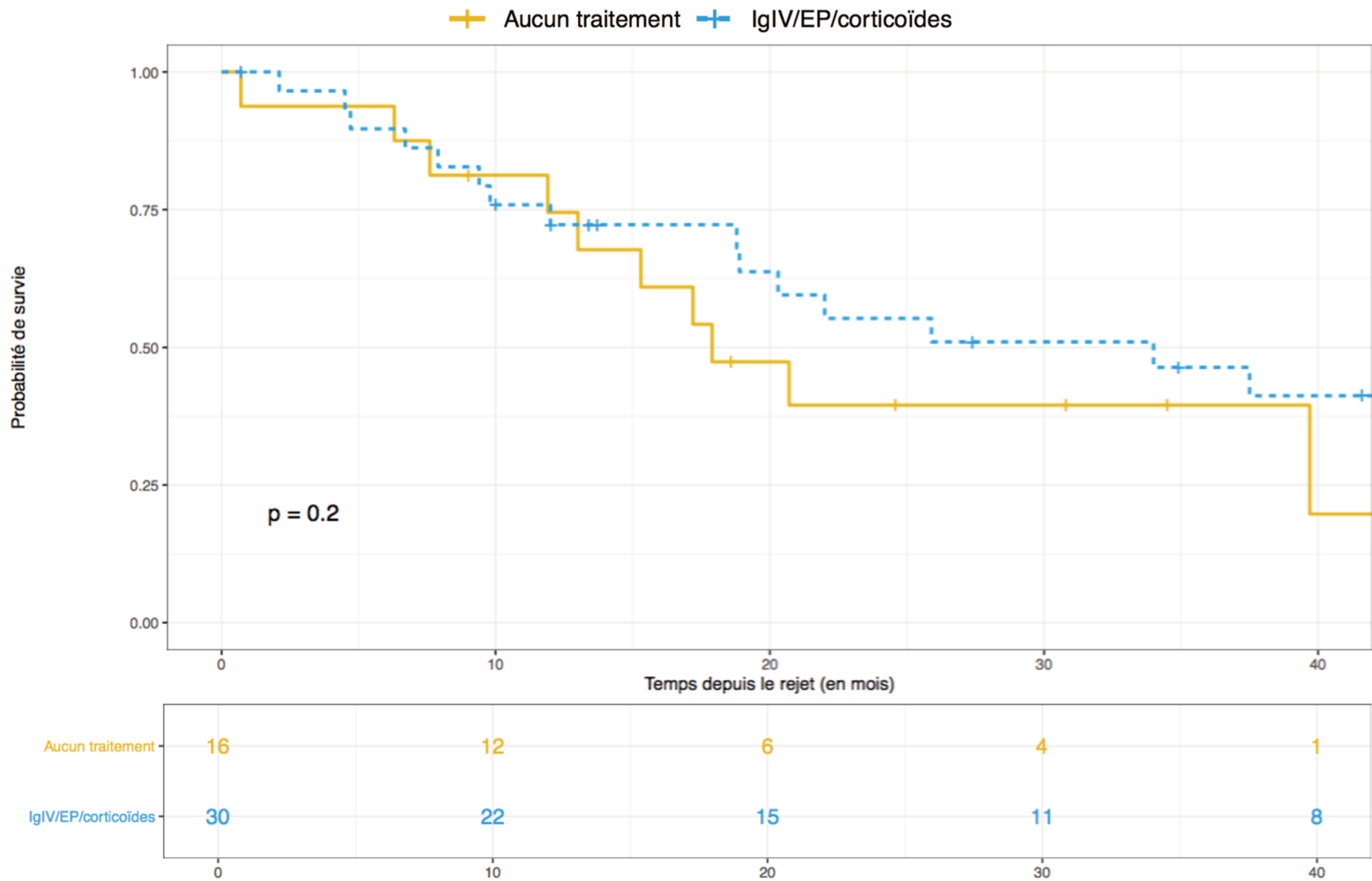


Figure 3. Courbes de survie de greffon, censurée sur le décès, entre le groupe « Aucun traitement » et le groupe « IgIV/EP/corticoïdes »

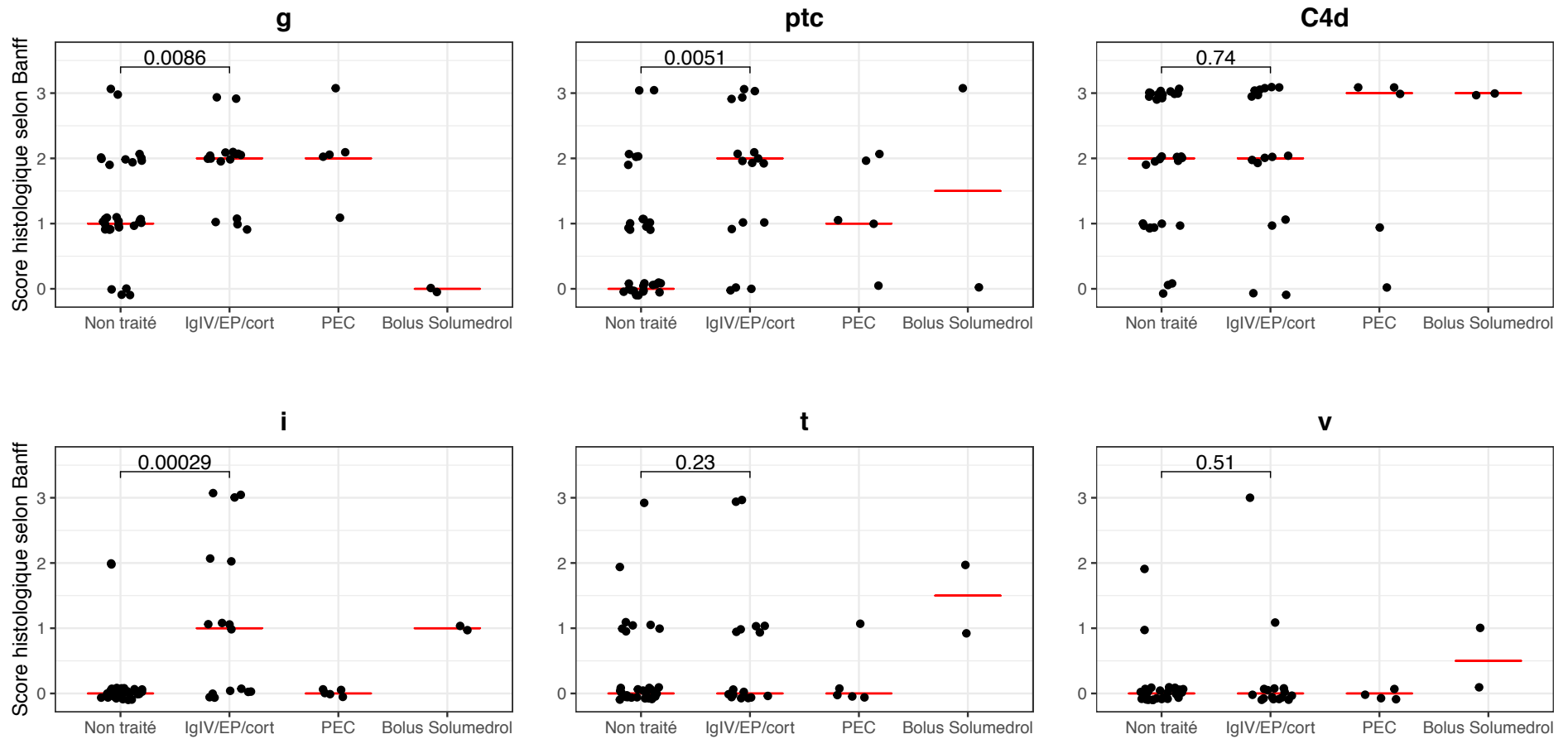


Figure 4.A Distribution des scores histologiques semi-quantitatifs selon Banff en fonction des différents traitements avec représentation de la médiane en rouge et comparaison des médianes entre le groupe non traité et le groupe traité par IgIV/EP/corticoïdes (p-value indiqué sur chaque graphique)

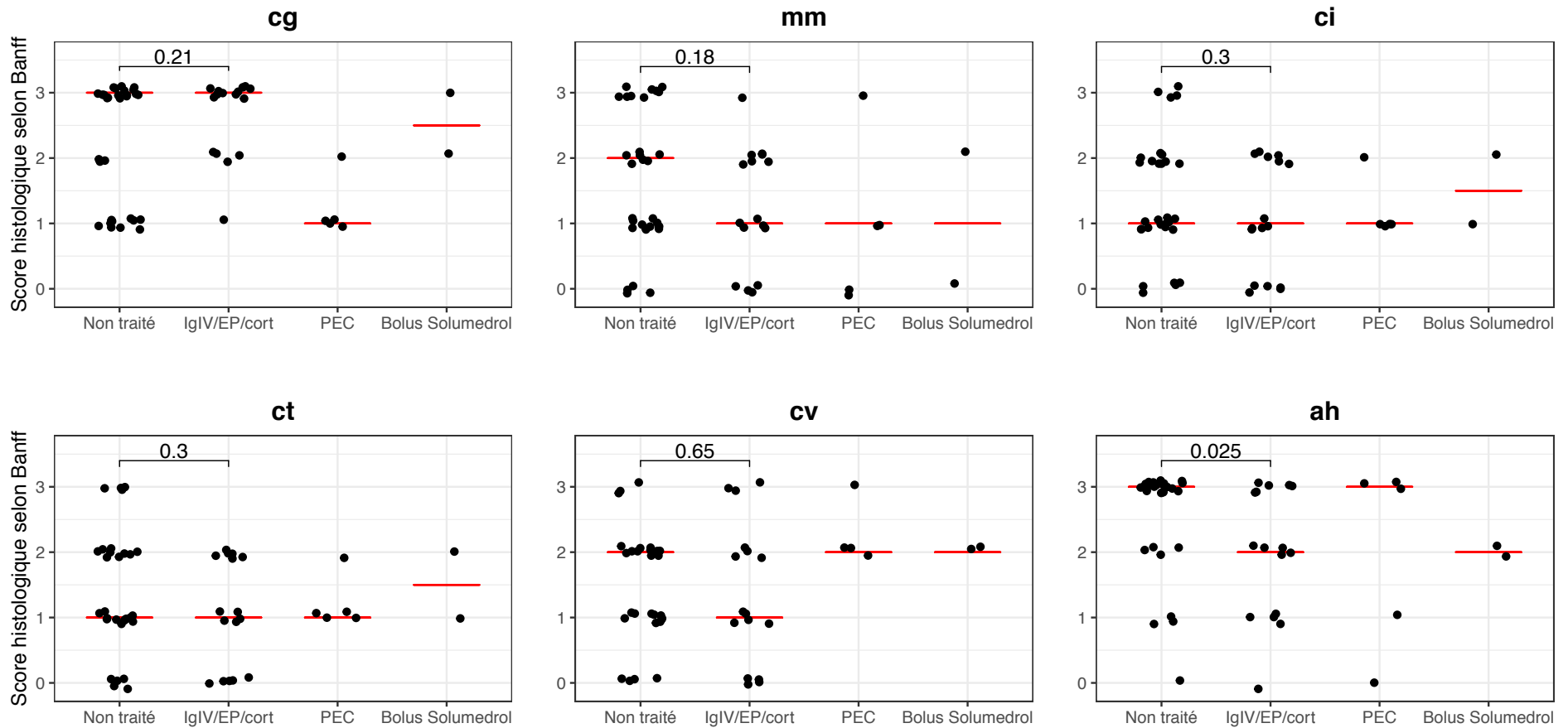


Figure 4.B Distribution des scores histologiques semi-quantitatifs selon Banff en fonction des différents traitements avec représentation de la médiane en rouge et comparaison des médianes entre le groupe non traité et le groupe traité par IgIV/EP/corticoïdes (p-value indiqué sur chaque graphique (suite)

DISCUSSION

A travers ce travail, nous avons voulu illustrer l'hétérogénéité de l'entité RCHA et la complexité de prise en charge de ces rejets, en décrivant notre expérience locale au CHU de Lille entre janvier 2010 et décembre 2019. Nous avons également décrit les données de littérature sur ce sujet ainsi que les différentes thérapeutiques utilisées et les perspectives futures en particulier grâce à l'avènement de la transcriptomique.

Comme nous avons pu le décrire, la définition du RCHA est une définition complexe. Nous n'avons pas pu comparer tous les groupes de traitement entre eux en raison du faible effectif mais nous avons comparé les caractères histologiques des patients n'ayant reçu aucun traitement à ceux traités par IgIV/EP/corticoïdes. Ces patients avaient notamment des scores médians g et ptc significativement différents, plus importants chez les patients traités. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature, le rejet chronique actif peut correspondre à des phénotypes très différents avec des lésions actives et peu de chronicité (ex : g3 ptc3 cg1 ci0 ct0 C4d3) ou des lésions peu actives mais avec une chronicité importante (ex : g1 ptc1 cg3 ci3 ct3 C4d0) et des situations intermédiaires. Le diagnostic de RCHA en lui-même donne donc finalement peu d'indications sur la démarche thérapeutique. Il a été proposé que les résultats soient rendus sous forme de « rejet chronique humoral actif avec une activité [faible/modérée/sévère] et une chronicité [faible/modérée/sévère](10). Cependant les définitions et les seuils pour définir faible, modéré ou sévère doivent être validés par des études et leur interprétation reste à la charge de l'anatomopathologiste qui peut utiliser cette terminologie ou simplement rendre les scores des différentes lésions. Cette diversité de présentation pourrait être le reflet d'un continuum entre les lésions de rejet humoral actif, s'exprimant cliniquement ou non, et les lésions de RCHA. Cette hétérogénéité des RCHA est particulièrement complexe, raison pour laquelle Halloran et al. avaient proposé une sous-classification en plusieurs sous-phénotypes, notamment le pgABMR de survenue précoce (médiane < 2 ans) souvent associé à un rejet cellulaire et à une mauvaise observance, le cgABMR de survenue tardive (médiane 9 ans) et le sous-phénotype mixte pgcgABMR(73) mais cette classification n'est pas utilisée en pratique à l'heure actuelle.

Comme nous avons pu le retrouver dans d'autres études, les 53 patients inclus présentaient des profils variés, parfois avec des RCHA presque frustrés, sans protéinurie ni insuffisance rénale et parfois avec des formes plus sévères. Dans notre travail, les décisions thérapeutiques ont été validées de manière collégiale en se basant à la fois sur la classification

de Banff et sur des arguments cliniques. La variabilité des décisions (pas de traitement, protocole IgIV/EP/corticoïdes, PEC, bolus de corticoïdes seuls) reflète l'absence de recommandation dans la littérature et la grande diversité des traitements testés dans cette pathologie. L'analyse par période (2010-2014 et 2015-2019) a montré l'apparition ces dernières années de nouveaux traitements comme la PEC et l'augmentation de la fréquence de traitement par IgIV/EP/corticoïdes. La proportion plus importante de patients traités par Ciclosporine dans le groupe non traité reflète un changement de pratique avec la prescription de Tacrolimus en entretien depuis 2005 ; les patients sous Ciclosporine étaient des patients greffés depuis plus longtemps et donc potentiellement avec plus de fibrose.

Si certaines tendances semblent se dégager, notamment un score de glomérulite et de capillarite péri-tubulaire plus faible chez les patients non traités par rapport à ceux ayant reçu un traitement par IgIV/EP/corticoïdes, nous n'avons pas identifié de profil histologique « type » ayant motivé une décision thérapeutique plutôt qu'une autre. Cette variabilité des RCHA est en accord avec les données de la littérature ; Patri et al. ont étudié 92 patients avec une glomérulopathie d'allogreffe et ont développé un score pronostique basé sur un score d'inflammation chronique (combinant les scores ci, ct et ti de la classification de Banff), sur la créatinine et sur la protéinurie au moment de la biopsie(74). Ils ont ainsi pu identifier 3 groupes, à faible risque (survie de greffon médiane 60 mois après le diagnostic), moyen risque (25 mois) ou haut risque (survie de greffon médiane 3.7 mois), illustrant l'hétérogénéité des analyses histologiques et des survies greffon face un à diagnostic de glomérulopathie d'allogreffe. Concernant la prise en charge de ces rejets, en 2019, Schinstock et al ont envoyé un sondage avec différents cas cliniques auprès de 95 cliniciens et 79 anatomopathologistes pour évaluer les pratiques en lien avec le rejet humoral(75). Les diagnostics des anatomopathologistes différaient des diagnostics de référence (selon la classification de Banff) dans 26.1% des cas, ceux des cliniciens différaient de 34.5%. Ces résultats confirment que la compréhension et la standardisation de la classification de Banff peuvent encore être améliorées pour une meilleure applicabilité pratique. Dans cette même étude, les traitements proposés étaient très hétérogènes, en particulier dans la prise en charge des RCHA, avec une place importante pour le traitement par plasmaphérèses, IgIV +/- Rituximab, les autres traitements utilisés étant IgIV +/- corticoïdes, corticoïdes seuls ou aucun traitement. Le traitement par IgIV/EP/corticoïdes était plus fréquemment utilisé en cas de lésions actives, ce

qui est en accord avec les recommandations internationales pour la prise en charge du rejet humoral actif.

Le traitement par PEC a été testé au CHU de Lille et pourrait être prometteur dans la prise en charge des rejets humoraux, en particulier des RCHA, par ses effets immunomodulateurs. Les 5 patients traités par PEC semblent présenter des caractéristiques différentes de ceux traités par IgIV/EP/corticoïdes, notamment le faible % de DSA chez ces patients et le délai de survenue du rejet qui était le plus faible. Ce délai de survenue précoce pourrait être expliqué par le fait que 2 de ces 5 patients traités par PEC ont été biopsiés de manière systématique dans les suites d'un premier rejet humoral actif traité initialement par IgIV/EP/corticoïdes. La créatinine moyenne au moment du rejet était la plus basse chez les patients traités par PEC, ceci est probablement le reflet d'une utilisation de la PEC chez les patients dont le retentissement clinique restait modéré (élévation de créatinine minime, faible protéinurie).

Les 2 patients traités par bolus de Solumedrol se détachaient des autres groupes de traitement, ces 2 jeunes patients étaient suivis en pédiatrie et présentaient également des stigmates de rejet cellulaire associés au RCHA, ce qui explique leur profil et leur prise en charge différente.

Bien que les durées de suivi soient variables dans notre étude rétrospective et que les groupes soient difficilement comparables, la survie entre les groupes traités par IgIV/EP/corticoïdes et non traités n'était pas significativement différente. Le groupe de patients non traités était probablement assez hétérogène, la décision de ne pas traiter un patient pouvant être motivée par la sévérité de son atteinte et le risque d'insuffisance rénale terminale à court terme ou au contraire par le faible retentissement clinique du RCHA.

Cette étude présente plusieurs limites, à commencer par son caractère rétrospectif. De plus, la relecture des biopsies au vu de la dernière classification de Banff nous a fait exclure des patients pour lesquels le compte-rendu concluait à un RCHA au moment de la biopsie ce qui a pu influencer la décision thérapeutique au moment du rejet. Cependant, cette relecture nous a permis de comparer des patients dont l'histologie correspondait à cette dernière définition. Les autres principales limites sont l'absence de comparabilité entre les différents groupes de traitement et le faible effectif, notamment dans certains groupes (PEC, bolus de corticoïdes) qui nous a conduit à comparer seulement le groupe non traité avec le groupe IgIV/EP/corticoïdes.

Face à cette grande variabilité histologique pour une même entité, et l'apparition de nouvelles technologies pour analyser les biopsies, l'histologie standard a été critiquée. En 2017, Halloran et al ont étudié 519 biopsies en comparant leur analyse en histologie « conventionnelle » à l'analyse moléculaire, la concordance entre l'histologie et l'analyse moléculaire était de 77% pour les rejets humoraux, et l'analyse moléculaire était plus fréquemment concordante avec la décision clinique (87%) par rapport au diagnostic histologique (80%)(76). Dans une autre étude, l'histologie standard était discordante avec l'analyse par MMDX dans 37% des 1679 biopsies analysées avec des implications thérapeutiques pour 315 de ces biopsies discordantes(77). Cette analyse moléculaire présente l'avantage d'être standardisée et pourrait être utilisée dans un premier temps en parallèle de l'histologie standard.

Dans ce contexte de développement de la transcriptomique, un groupe de travail sur les diagnostics moléculaires a établi un panel de gènes utilisables en transplantation au cours de la conférence de Banff 2019, pour encourager la collaboration multicentrique et développer une base de données en « open-source » pour faciliter la validation clinique de ces outils moléculaires(78). La technologie utilisée était celle de Nanostring, qui permet de détecter des expressions géniques particulières en détectant l'ARN source sur du tissu fixé dans le formol et inclus en paraffine ; cet outil utilise 770 gènes cibles. Ces données ont été comparées au profil transcriptomique de biopsies basée sur la micropuce pour évaluer l'impact de la modélisation de ces données de transcriptomique sur leur interprétation. Le panel de gènes établi au cours de la conférence de Banff retrouvait les transcrits attendus sur les greffons rénaux humains. En revanche, les différents modèles diagnostiques utilisés présentaient une hétérogénéité importante avec un risque de mauvaise classification pouvant compliquer la décision clinique. L'utilisation de modèles différents ou de bases de données légèrement différentes pourrait conduire à des discordances de diagnostics. Pour améliorer la performance de cet outil, l'utilisations de données supplémentaires telles que les paramètres histologiques, la présence d'allo-anticorps, de C4d, la cinétique de créatinine, la protéinurie, les précédents diagnostics ou le temps depuis la transplantation, pourrait renforcer l'analyse par expression génique pour arriver à un diagnostic clinico-pathologique complet(79).

En pratique, malgré les premiers résultats très prometteurs de la transcriptomique, son interprétation nécessite des algorithmes et des bases de données auxquels n'ont accès

que quelques centres spécialisés. Contrairement à l'analyse en MMDx qui permettait de rendre des résultats déjà interprétés, l'analyse par Nanostring révèle seulement la surexpression ou non de certains transcrits parmi les centaines de transcrits étudiés en fonction du contexte du patient, sans interprétation plus précise pour le moment. Dans notre service de néphrologie à Lille, nous avons étudié la transcriptomique par Nanostring sur des biopsies de patients ayant présenté un RCHA, avant et après traitement par PEC. Bien que ces résultats soient encore au stade préliminaire, nous ne retrouvons pas de profil type de RCHA en terme d'expression génique. L'homogénéité des diagnostics histologiques de ces patients étiquetés RCHA ne se reflétait pas en analyse transcriptomique, traduisant encore une fois les multiples facettes de cette entité. L'analyse après traitement par PEC a retrouvé une surexpression de certains facteurs antifibrosants et une baisse de certains marqueurs inflammatoires. L'analyse de la transcriptomique pourrait permettre de comprendre le mécanisme d'action de certains traitements et de découvrir des marqueurs prédictifs de réponse thérapeutique. Ces analyses portant sur un faible nombre de patients ne pourront être interprétées avec précision qu'avec l'aide d'algorithmes développés sur de plus grands effectifs, ce qui devrait encourager la collaboration inter-centres. Dans ce contexte, notre service de néphrologie à Lille a pour projet de s'associer avec l'hôpital Necker pour tester à nouveau le Nanostring dans le RCHA.

En attendant une interprétation précise basée sur la transcriptomique, on en revient pour l'instant à ce que l'on sait interpréter : l'histologie standard et les autres critères qui peuvent guider l'instauration d'un traitement, la cinétique de créatininémie, la protéinurie, l'apparition de DSA ou encore le délai de survenue du rejet qui n'apparaissent pas dans la classification de Banff et qui semblent pourtant essentiels quant aux décisions en pratique clinique. Le développement de la transcriptomique en s'appuyant sur des bases de données et des algorithmes d'interprétation lui donnera sûrement une place centrale dans le futur et elle pourrait être particulièrement intéressante pour guider les choix thérapeutiques et monitorer la réponse à un traitement, probablement en parallèle de l'histologie et des données clinico-biologiques.

Comme nous l'avons évoqué, le RCHA semble être un continuum d'un rejet humoral actif cliniquement parlant ou infra-clinique. A la lumière de ce travail, il nous semble dorénavant important de dépister ces RCHA dans les suites d'un traitement de rejet humoral actif pour proposer le cas échéant un traitement en relais de type PEC. Nous proposerions

donc volontiers de refaire une PBR systématique aux patients traités dans le service pour un rejet humoral actif, à M3 par exemple avec une surveillance des DSA en parallèle. Enfin, dans le cadre particulier de l'expérience du Dr Lionet dans la prise en charge des RCHA en PEC, une étude pilote est à l'étude dans le but de préciser l'intérêt de la PEC et de la transcriptomique. Cette étude inclurait des patients RCHA avec analyse en Nanostring ou en MMDx avant PEC puis après 6 mois de PEC. Cette étude permettrait de mieux préciser le profil des patients RCHA en analyse moléculaire ainsi que les effets de la PEC sur le RCHA.

CONCLUSION :

Notre travail renforce l'idée que le RCHA est une entité complexe qui se traduit par des tableaux cliniques et histologiques variés qui motivent ou non l'instauration d'un traitement par les néphrologues, sans qu'il n'existe à l'heure actuelle de traitement standardisé ni de recommandation de prise en charge. La place de la PEC dans la prise en charge du RCHA reste encore à définir mais son action immunomodulatrice pourrait être intéressante. La transcriptomique semble prometteuse pour préciser ce diagnostic et guider une démarche thérapeutique personnalisée mais son interprétation reste encore très limitée en pratique clinique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Remuzzi G, editor. PLoS ONE. 2016 Jul 6;11(7):e0158765.
2. Perlman RL, Finkelstein FO, Liu L, Roys E, Kiser M, Eisele G, et al. Quality of life in Chronic Kidney Disease (CKD): A cross-sectional analysis in the Renal Research Institute-CKD study. American Journal of Kidney Diseases. 2005 Apr;45(4):658–66.
3. Rapport Annuel 2018, Registre REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie).
4. Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. Kidney International. 1996 Jun;50(1):235–42.
5. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LYC, 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.
6. Coemans M, Süsal C, Döhler B, Anglicheau D, Giral M, Bestard O, et al. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. Kidney International. 2018 Nov;94(5):964–73.
7. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence: Attributing Causes of Kidney Transplant Loss. American Journal of Transplantation. 2012 Feb;12(2):388–99.
8. Senev A, Coemans M, Lerut E, Van Sandt V, Daniëls L, Kuypers D, et al. Histological picture of antibody-mediated rejection without donor-specific anti-HLA antibodies: Clinical presentation and implications for outcome. Am J Transplant. 2019 Mar;19(3):763–80.
9. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, Roufosse C, Glotz D, Seron D, 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 Feb;18(2):293–307.
10. Loupy A, Haas M, Roufosse C, Naesens M, Adam B, Afrouzian M, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. Am J Transplant. 2020 Sep;20(9):2318–31.
11. Filippone EJ, McCue PA, Farber JL. Transplant glomerulopathy. Mod Pathol. 2018 Feb;31(2):235–52.
12. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. Ingelfinger JR, editor. N Engl J Med. 2018 Sep 20;379(12):1150–60.
13. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, Duong van Huyen J-P, Higgins S, Viglietti D, et al. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus *De Novo* Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients. JASN. 2017 Jun;28(6):1912–23.
14. Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. Nat Rev Nephrol. 2012 Jun;8(6):348–57.
15. Thomas KA, Valenzuela NM, Reed EF. The perfect storm: HLA antibodies, complement, FcγRs, and endothelium in transplant rejection. Trends in Molecular Medicine. 2015 May;21(5):319–29.
16. Lefaucheur C, Viglietti D, Bentelejewski C, Duong van Huyen J-P, Vernerey D, Aubert O, et al. IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. JASN. 2016 Jan;27(1):293–304.

17. Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *CJASN*. 2018 Jan 6;13(1):182–92.
18. Kikić Ž, Kainz A, Kozakowski N, Oberbauer R, Regele H, Bond G, et al. Capillary C4d and Kidney Allograft Outcome in Relation to Morphologic Lesions Suggestive of Antibody-Mediated Rejection. *CJASN*. 2015 Aug 7;10(8):1435–43.
19. Koenig A, Mezaache S, Callemeyn J, Barba T, Mathias V, Sicard A, et al. Missing Self-Induced Activation of NK Cells Combines with Non-Complement-Fixing Donor-Specific Antibodies to Accelerate Kidney Transplant Loss in Chronic Antibody-Mediated Rejection. *JASN*. 2020 Nov 25;ASN.2020040433.
20. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, van Huyen J-PD, Mooney N, et al. Complement-Binding Anti-HLA Antibodies and Kidney-Allograft Survival. *N Engl J Med*. 2013 Sep 26;369(13):1215–26.
21. Betjes MGH, Sablik KA, Litjens NHR, Otten HG, de Weerd AE. ARHGDI5 and AT1R autoantibodies are differentially related to the development and presence of chronic antibody-mediated rejection and fibrosis in kidney allografts. *Human Immunology*. 2021 Jan;S0198885920304377.
22. Lefaucheur C, Viglietti D, Bouatou Y, Philippe A, Pievani D, Aubert O, et al. Non-HLA agonistic anti-angiotensin II type 1 receptor antibodies induce a distinctive phenotype of antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients. *Kidney International*. 2019 Jul;96(1):189–201.
23. Halloran PF. Autoantibodies—epiphenomena or biological clues. *Nat Rev Nephrol*. 2013 Dec;9(12):705–6.
24. Dragun D, Müller DN, Bräsen JH, Fritsche L, Nieminen-Kelhä M, Dechend R, et al. Angiotensin II Type 1–Receptor Activating Antibodies in Renal-Allograft Rejection. *N Engl J Med*. 2005 Feb 10;352(6):558–69.
25. Porter KA, Dossetor JB, Marchioro TL, Peart WS, Rendall JM, Starzl TE, et al. Human renal transplants. I. Glomerular changes. *Lab Invest*. 1967 Jan;16(1):153–81.
26. Aubert O, Higgins S, Bouatou Y, Yoo D, Raynaud M, Viglietti D, et al. Archetype Analysis Identifies Distinct Profiles in Renal Transplant Recipients with Transplant Glomerulopathy Associated with Allograft Survival. *JASN*. 2019 Apr;30(4):625–39.
27. Haas M. The relationship between pathologic lesions of active and chronic antibody-mediated rejection in renal allografts. *Am J Transplant*. 2018 Dec;18(12):2849–56.
28. Haas M, Mirocha J. Early Ultrastructural Changes in Renal Allografts: Correlation With Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy: Early Ultrastructural Changes in AMR. *American Journal of Transplantation*. 2011 Oct;11(10):2123–31.
29. Pontrelli P, Rascio F, Castellano G, Grandaliano G, Gesualdo L, Stallone G. The Role of Natural Killer Cells in the Immune Response in Kidney Transplantation. *Front Immunol*. 2020 Jul 23;11:1454.
30. Kohei N, Tanaka T, Tanabe K, Masumori N, Dvorina N, Valujskikh A, et al. Natural killer cells play a critical role in mediating inflammation and graft failure during antibody-mediated rejection of kidney allografts. *Kidney International*. 2016 Jun;89(6):1293–306.
31. Koenig A, Chen C-C, Marçais A, Barba T, Mathias V, Sicard A, et al. Missing self triggers NK cell-mediated chronic vascular rejection of solid organ transplants. *Nat Commun*. 2019 Dec;10(1):5350.
32. Yagisawa T, Tanaka T, Miyairi S, Tanabe K, Dvorina N, Yokoyama WM, et al. In the absence of natural killer cell activation donor-specific antibody mediates chronic, but not acute, kidney allograft rejection. *Kidney International*. 2019 Feb;95(2):350–62.

33. Reeve J, Sellarés J, Mengel M, Sis B, Skene A, Hidalgo L, et al. Molecular Diagnosis of T Cell-Mediated Rejection in Human Kidney Transplant Biopsies: Molecular Diagnosis of TCMR. *American Journal of Transplantation*. 2013 Mar;13(3):645–55.
34. Halloran PF, Famulski KS, Reeve J. Molecular assessment of disease states in kidney transplant biopsy samples. *Nat Rev Nephrol*. 2016 Sep;12(9):534–48.
35. Bouatou, Yassine H Karine. *Rev Med Suisse* 2017; volume 13. 457-461.
36. Bontha SV, Maluf DG, Mueller TF, Mas VR. Systems Biology in Kidney Transplantation: The Application of Multi-Omics to a Complex Model. *Am J Transplant*. 2017 Jan;17(1):11–21.
37. Nanostring. Site internet Nanostring Technologies, <https://www.nanostring.com/scientific-content/technology-overview/ncountertechnology>.
38. Halloran PF, Famulski KS, Chang J. A Probabilistic Approach to Histologic Diagnosis of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplant Biopsies. *Am J Transplant*. 2017 Jan;17(1):129–39.
39. Reeve J, Böhmig GA, Eskandary F, Einecke G, Gupta G, Madill-Thomsen K, et al. Generating automated kidney transplant biopsy reports combining molecular measurements with ensembles of machine learning classifiers. *Am J Transplant*. 2019 Oct;19(10):2719–31.
40. Archdeacon P, Chan M, Neuland C, Velidedeoglu E, Meyer J, Tracy L, et al. Summary of FDA Antibody-Mediated Rejection Workshop: FDA Workshop. *American Journal of Transplantation*. 2011 May;11(5):896–906.
41. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, Chong AS, Haas M, Knechtle S, et al. Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation: The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation*. 2020 May;104(5):911–22.
42. Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A, Reddan DN, Tuttle-Newhall J, Collins BH, et al. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation*. 2003 May 15;75(9):1490–5.
43. Jordan SC. Evaluation of Intravenous Immunoglobulin as an Agent to Lower Allo-sensitization and Improve Transplantation in Highly Sensitized Adult Patients with End-Stage Renal Disease: Report of the NIH IG02 Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004 Dec 1;15(12):3256–62.
44. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, et al. Comparison of Combination Plasmapheresis/IVIg/Anti-CD20 Versus High-Dose IVIg in the Treatment of Antibody-Mediated Rejection. *American Journal of Transplantation*. 2009 May;9(5):1099–107.
45. Sautenet B, Blancho G, Büchler M, Morelon E, Toupance O, Barrou B, et al. One-year Results of the Effects of Rituximab on Acute Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation: RITUX ERAH, a Multicenter Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial. *Transplantation*. 2016 Feb;100(2):391–9.
46. Moreso F, Crespo M, Ruiz JC, Torres A, Gutierrez-Dalmau A, Osuna A, et al. Treatment of chronic antibody mediated rejection with intravenous immunoglobulins and rituximab: A multicenter, prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Am J Transplant*. 2018 Apr;18(4):927–35.
47. Piñeiro GJ, De Sousa-Amorim E, Solé M, Ríos J, Lozano M, Cofán F, et al. Rituximab, plasma exchange and immunoglobulins: an ineffective treatment for chronic active antibody-mediated rejection. *BMC Nephrol*. 2018 Dec;19(1):261.
48. Joachim E, Parajuli S, Swanson KJ, Aziz F, Garg N, Mohamed M, et al. Treatment of

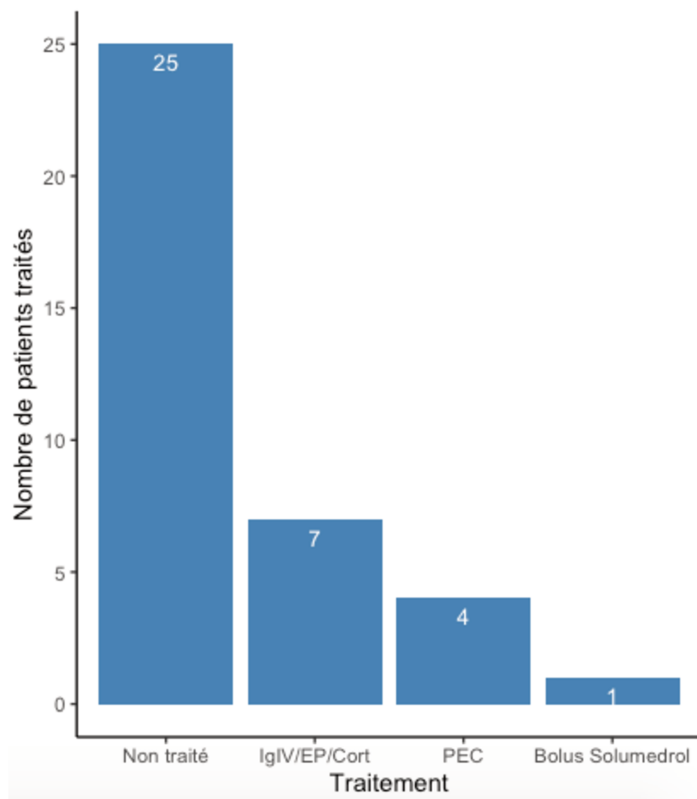
- Chronic Active Antibody-mediated Rejection With Pulse Steroids, IVIG, With or Without Rituximab is Associated With Increased Risk of Pneumonia. *Transplant Direct*. 2021 Jan;7(1):e644.
49. Eskandary F, Regele H, Baumann L, Bond G, Kozakowski N, Wahrmann M, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *JASN*. 2018 Feb;29(2):591–605.
 50. Ding Y, Francis J, Gautam A, Pelletier L, Sanchorawala V, Quillen K. Durable renal response after combination of bortezomib, corticosteroids, rituximab, and plasmapheresis for late antibody-mediated renal transplant rejection. *CN*. 2018 Apr 1;89(4):252–9.
 51. Stegall MD, Chedid MF, Cornell LD. The role of complement in antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Nov;8(11):670–8.
 52. Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, Formica RN, Moeckel G, Broecker V, et al. Eculizumab Therapy for Chronic Antibody-Mediated Injury in Kidney Transplant Recipients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2017 Mar;17(3):682–91.
 53. Eskandary F, Jilma B, Mühlbacher J, Wahrmann M, Regele H, Kozakowski N, et al. Anti-C1s monoclonal antibody BIVV009 in late antibody-mediated kidney allograft rejection—results from a first-in-patient phase 1 trial. *Am J Transplant*. 2018 Apr;18(4):916–26.
 54. Doberer K, Kläger J, Gualdoni GA, Mayer KA, Eskandary F, Farkash EA, et al. CD38 Antibody Daratumumab for the Treatment of Chronic Active Antibody-mediated Kidney Allograft Rejection. *Transplantation [Internet]*. 2020 Mar 30 [cited 2021 Jan 11]; Publish Ahead of Print. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/TP.0000000000003247>
 55. Tanaka T, Kishimoto T. The Biology and Medical Implications of Interleukin-6. *Cancer Immunol Res*. 2014 Apr;2(4):288–94.
 56. Shin B-H, Everly MJ, Zhang H, Choi J, Vo A, Zhang X, et al. Impact of Tocilizumab (Anti-IL-6R) Treatment on Immunoglobulins and Anti-HLA Antibodies in Kidney Transplant Patients With Chronic Antibody-mediated Rejection: *Transplantation*. 2020 Apr;104(4):856–63.
 57. Choi J, Aubert O, Vo A, Loupy A, Haas M, Puliyaanda D, et al. Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients. *Am J Transplant*. 2017 Sep;17(9):2381–9.
 58. Doberer K, Duerr M, Halloran PF, Eskandary F, Budde K, Regele H, et al. A Randomized Clinical Trial of Anti-IL-6 Antibody Clazakizumab in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *JASN*. 2021 Mar;32(3):708–22.
 59. Heshmati F. Updating ECP action mechanisms. *Transfusion and Apheresis Science*. 2014 Jun;50(3):330–9.
 60. Del Fante C, Scudeller L, Viarengo G, Bernasconi P, Perotti C. Response and survival of patients with chronic graft-versus-host disease treated by extracorporeal photochemotherapy: a retrospective study according to classical and National Institutes of Health classifications: ECP IN cGVHD. *Transfusion*. 2012 Sep;52(9):2007–15.
 61. Kim M-G, Kim YJ, Kwon HY, Park HC, Koo TY, Jeong JC, et al. Outcomes of combination therapy for chronic antibody-mediated rejection in renal transplantation: Therapy for chronic AMR. *Nephrology*. 2013 Dec;18(12):820–6.
 62. Del Fante C, Seghatchian J, Perotti C. Reflections on the usefulness of extracorporeal photopheresis in renal transplant rejection: A concise review of the involved mechanisms and therapeutic perspectives. *Transfusion and Apheresis Science*. 2018 Feb;57(1):115–7.
 63. Apostolova P, Unger S, von Bubnoff D, Meiss F, Becher B, Zeiser R. Extracorporeal

- Photopheresis for Colitis Induced by Checkpoint-Inhibitor Therapy. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16;382(3):294–6.
64. Dall’Amico R, Murer L, Montini G, Andreetta B, Zanon GF, Zacchello G, et al. Successful treatment of recurrent rejection in renal transplant patients with photopheresis. *J Am Soc Nephrol*. 1998 Jan;9(1):121–7.
 65. Dall’Amico R, Murer L. Extracorporeal photochemotherapy: a new therapeutic approach for allograft rejection. *Transfusion and Apheresis Science*. 2002 Jun;26(3):197–204.
 66. Del Fante C, Scudeller L, Oggionni T, Viarengo G, Cemmi F, Morosini M, et al. Long-Term Off-Line Extracorporeal Photochemotherapy in Patients with Chronic Lung Allograft Rejection Not Responsive to Conventional Treatment: A 10-Year Single-Centre Analysis. *Respiration*. 2015;90(2):118–28.
 67. Sunder-Plassman G, Druml W, Steininger R, Hönigsmann H, Knobler R. Renal allograft rejection controlled by photopheresis. *The Lancet*. 1995 Aug;346(8973):506.
 68. Tamain M, Sayegh J, Lionet A, Grimbert P, Philipponnet C, Hazzan M, et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of graft rejection in 33 adult kidney transplant recipients. *Transfusion and Apheresis Science*. 2019 Aug;58(4):515–24.
 69. Baldwin WM, Valujskikh A, Fairchild RL. Mechanisms of antibody-mediated acute and chronic rejection of kidney allografts: Current Opinion in Organ Transplantation. 2016 Feb;21(1):7–14.
 70. Peraldi M-N, Berrou J, Venot M, Chardiny V, Durrbach A, Vieillard V, et al. Natural Killer Lymphocytes Are Dysfunctional in Kidney Transplant Recipients on Diagnosis of Cancer. *Transplantation*. 2015 Nov;99(11):2422–30.
 71. Ni M, Wang L, Yang M, Neuber B, Sellner L, Hüchelhoven-Krauss A, et al. Shaping of CD56^{bri} Natural Killer Cells in Patients With Steroid-Refractory/Resistant Acute Graft-vs.-Host Disease via Extracorporeal Photopheresis. *Front Immunol*. 2019 Mar 20;10:547.
 72. Zhu L, Couriel DR, Chang C-H. The effect of extracorporeal photopheresis on T cell response in chronic graft-versus-host disease. *Leukemia & Lymphoma*. 2016 Feb;57(2):376–84.
 73. Halloran PF, Merino Lopez M, Barreto Pereira A. Identifying Subphenotypes of Antibody-Mediated Rejection in Kidney Transplants: Subphenotypes of Antibody-Mediated Rejection. *Am J Transplant*. 2016 Mar;16(3):908–20.
 74. Patri P, Seshan SV, Matignon M, Desvaux D, Lee JR, Lee J, et al. Development and validation of a prognostic index for allograft outcome in kidney recipients with transplant glomerulopathy. *Kidney International*. 2016 Feb;89(2):450–8.
 75. Schinstock CA, Sapir-Pichhadze R, Naesens M, Batal I, Bagnasco S, Bow L, et al. Banff survey on antibody-mediated rejection clinical practices in kidney transplantation: Diagnostic misinterpretation has potential therapeutic implications. *Am J Transplant*. 2019 Jan;19(1):123–31.
 76. Halloran PF, Reeve J, Akalin E, Aubert O, Bohmig GA, Brennan D, et al. Real Time Central Assessment of Kidney Transplant Indication Biopsies by Microarrays: The INTERCOMEX Study. *Am J Transplant*. 2017 Nov;17(11):2851–62.
 77. Madill-Thomsen K, Perkowska-Ptasińska A, Böhmig GA, Eskandary F, Einecke G, Gupta G, et al. Discrepancy analysis comparing molecular and histology diagnoses in kidney transplant biopsies. *Am J Transplant*. 2020 May;20(5):1341–50.
 78. Mengel M, Loupy A, Haas M, Roufousse C, Naesens M, Akalin E, et al. Banff 2019 Meeting Report: Molecular diagnostics in solid organ transplantation—Consensus for the Banff Human Organ Transplant (B-HOT) gene panel and open source multicenter validation.

Am J Transplant. 2020 Sep;20(9):2305–17.

79. Smith RN. In-silico performance, validation, and modeling of the Nanostring Banff Human Organ transplant gene panel using archival data from human kidney transplants. BMC Med Genomics. 2021 Dec;14(1):86.

ANNEXES



Annexe 1. Traitements réalisés chez les patients exclus après relecture de la biopsie selon la dernière classification de Banff (n=37 patients)

AUTEUR : Nom : FAGES

Prénom : VICTOR

Date de soutenance : 23 juin 2021

Titre de la thèse : Prise en charge des rejets chroniques humoraux actifs en transplantation rénale : revue de la littérature et évaluation des pratiques au CHRU de Lille entre 2010 et 2019

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Néphrologie – Transplantation Rénale

DES + spécialité : Néphrologie

Mots-clés : Transplantation rénale, Ponction biopsie rénale, Rejet chronique humoral actif

Résumé :

Contexte : En transplantation rénale, le rejet chronique humoral actif (RCHA) est apparu depuis plusieurs années comme une des principales causes de perte de greffon au long terme chez les patients transplantés rénaux. Cependant, aucun traitement n'a encore fait preuve de son efficacité dans la prise en charge de ce rejet.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude monocentrique rétrospective en étudiant les patients transplantés rénaux ayant présenté un RCHA entre janvier 2010 et décembre 2019 au CHU de Lille.

Résultats : Nous avons inclus 53 patients dont la biopsie de greffon correspondait au diagnostic de RCHA selon la dernière classification de Banff de 2019. Parmi ces 53 patients, 30(56.6%) n'ont reçu aucun traitement spécifique, 16(30.2%) ont été traités par IgIV/EP/corticoïdes, 5 (9.4%) par photophérèse extra-corporelle (PEC) et 2(3.8%) par bolus de corticoïdes. L'âge moyen au moment du rejet était de 46.5 ans et le délai médian de survenue du rejet était de 88.2 [38.2 ; 148.9] mois. Les survies de greffon censurées, dans le groupe non traité et dans le groupe traité par IgIV/EP/corticoïdes n'étaient pas significativement différentes. Les scores médians g et ptc étaient significativement plus importants chez les patients traités par IgIV/EP/corticoïdes par rapport aux patients n'ayant reçu aucun traitement, respectivement g=2 vs g=1 (p=0.009) et ptc=2 vs ptc=0 (p=0.005).

Conclusion : Au sein du CHU de Lille, les patients étiquetés RCHA présentaient des tableaux cliniques et histologiques variés qui ont motivé l'utilisation de différents traitements, sans qu'il n'existe à l'heure actuelle de traitement standardisé. La place de la PEC dans la prise en charge du RCHA reste encore à définir. Le RCHA est une entité complexe ; la transcriptomique semble prometteuse pour préciser ce diagnostic et guider une démarche thérapeutique personnalisée mais son interprétation reste encore très limitée en pratique clinique.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur François GLOWACKI

Madame le Docteur Viviane GNEMMI

Monsieur le Docteur Arnaud LIONET

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur François PROVÔT

