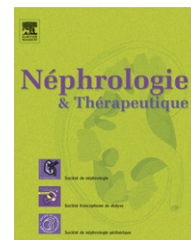




Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com



journal homepage: <http://france.elsevier.com/direct/nephro>



ARTICLE ORIGINAL

Premier épisode de rejet aigu après transplantation rénale : étude des caractéristiques histopathologiques en fonction du risque immunologique du patient

First acute rejection episode after renal transplantation: Study of the histopathological characteristics according to the immunological risk

Lidia Ghisdal^{a,*}, Guy Touchard^b, Jean-Michel Goujon^b, David Buob^c, Dominique Durand^d, Georges Mourad^e, Philippe Lang^f, Michele Kessler^g, Renaud Snanoudj^h, François Berthouxⁱ, Pierre Merville^j, Nacéra Ouali^k, Jean-Paul Squifflet^l, François Bayle^m, Bruno Bourgeonⁿ, Gérard Riflé^o, Patrick Peeters^p, Michel Delahousse^q, Christophe Legendre^r, Bernard Bourbigot^s, Christian Noël^t, Daniel Abramowicz^a

^a Service de néphrologie, hôpital académique ULB-Érasme, 808, route de Lennik, 1070 Bruxelles, Belgique

^b Service d'anatomie et de cytologie pathologiques, CHU de Poitiers, Poitiers, France

^c Service d'anatomie pathologique, CHRU de Lille, Lille, France

^d Unité de transplantation d'organes, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^e Service de néphrologie, hôpital Lapeyronie, Montpellier, France

^f Service de néphrologie, hôpital Henri-Mondor, Créteil, France

^g Service de néphrologie, CHU de Nancy, Nancy, France

^h Service de néphrologie, hôpital Bicêtre, Le-Kremlin-Bicêtre, France

ⁱ Service de néphrologie, CHU de Saint-Étienne, France

^j Service de néphrologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

^k Service de néphrologie, hôpital Tenon, Paris, France

^l Service de chirurgie abdominale et de transplantation, CHU de Liège, Liège, Belgique

^m Service de néphrologie, CHU de Grenoble, Grenoble, France

ⁿ Service de néphrologie, hôpital Félix-Guyon, Saint-Denis, Réunion

Abréviations : PN, Polynucléaire ; CPT, Capillaire péri-tubulaire ; HLA, Human leukocyte antigen ; PRA, Panel reactive antibody ; HES, Hématoxyline-éosine ; PAS, Periodic acid-Schiff.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : lghisdal@yahoo.com (L. Ghisdal).

^o Service de néphrologie et réanimation métabolique, hôpital du Bocage, Dijon, France

^p Service de néphrologie, CHU de Gand, Gand, Belgique

^q Service de néphrologie, hôpital Foch, Suresnes, France

^r Service de néphrologie, hôpital Necker, Paris, France

^s Service de néphrologie, hôpital Cavale-Blanche, CHU de Brest, Brest, France

^t Service de néphrologie, CHRU de Lille, Lille, France

Reçu le 24 janvier 2007 ; accepté le 9 février 2008

MOTS CLÉS

Biopsie rénale ;
Complément C4d ;
Immunisation ;
Rejet aigu ;
Transplantation rein

KEYWORDS

Acute rejection;
Complement C4d;
Immunization;
Kidney transplantation;
Renal biopsy

Résumé Les biopsies de greffons rénaux ($n = 34$) du premier épisode de rejet aigu présenté par deux populations de patients de risque immunologique différent (haut versus faible risque) ont été comparées rétrospectivement. La capillarite à polynucléaires des capillaires péri-tubulaires était significativement plus fréquente dans le groupe à haut risque. Le marquage au C4d était positif chez 10 % des patients à faible risque et chez 50 % des patients à haut risque ($p = 0,03$). Il y avait significativement plus de perte précoce de greffon, d'infarctus, d'hémorragie interstitielle, de glomérulite sévère, de glomérulite à polynucléaires et davantage de rejet Banff III dans le groupe C4d positif. En conclusion, la moitié des patients hyperimmunisés ont présenté un rejet considéré à médiation humorale, les patients développant un rejet aigu avec marquage au C4d positif étaient à plus haut risque de perte précoce de leur greffon et leurs biopsies montraient des lésions histologiques plus sévères.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Summary Renal allograft biopsies ($n = 34$) of two different populations of patients according to the immunological risk (high versus low-risk) have been compared retrospectively. The presence of polymorphonuclear leukocytes in peritubular capillaries was more frequent in the high-risk group. The C4d staining was positive in 10% of the low-risk patients and in 50% of the high-risk patients ($P = 0.03$). There were more early graft loss, renal infarctions, interstitial hemorrhage, severe glomerulitis, neutrophilic glomerulitis and Banff III grade rejection in the positive C4d group. In conclusion, half of the immunized patients had a humoral rejection, patients with a C4d positive rejection had more early graft loss and more severe histological lesions.

© 2008 Elsevier Masson SAS et Association Société de Néphrologie. Tous droits réservés.

Introduction

La transplantation rénale tient une place fondamentale dans la prise en charge de l'insuffisance rénale terminale, elle améliore la qualité de vie et la survie des patients comparativement à la dialyse [1]. Avec les protocoles immunosuppresseurs actuels, la survie du greffon rénal atteint 90 à 95 % et le taux d'épisodes de rejet aigu est de 10 à 20 % à un an [2]. Les facteurs de risque de développer un épisode de rejet aigu en analyse multivariée sont les suivants :

- un âge inférieur à 60 ans ;
- une immunisation anti-HLA (human leukocyte antigen) préalable ;
- le nombre d'incompatibilités HLA et en particulier, B et DR ;
- un retard de reprise de fonction du greffon ;
- une infection à cytomégalovirus et la durée de dialyse préalable [3–5].

Deux mécanismes immunopathologiques peuvent être responsables du rejet aigu : le rejet à médiation cellulaire

et le rejet à médiation humorale, les deux mécanismes pouvant être intriqués. Les alloanticorps responsables du rejet humoral sont dirigés généralement contre les antigènes HLA (de classe I et II), d'autres cibles antigéniques endothéliales potentielles ; les antigènes du système ABO (greffes ABO incompatibles) ou encore le récepteur de type I de l'angiotensine II [6] peuvent être impliqués. L'incidence rapportée du rejet humoral varie de 2,8 à 30 % [7,8], elle tend à s'accroître en raison de meilleures techniques de détection des anticorps anti-donneur spécifiques, de l'utilisation répandue du marquage C4d et d'une augmentation du nombre de patients retransplantés.

La classification de pathologie rénale d'allogreffe de Banff est actuellement reconnue et largement utilisée. Elle permet une standardisation de l'interprétation des biopsies de greffon, ce qui est nécessaire pour mieux guider les traitements et établir des critères objectifs de rejet requis dans les essais cliniques. Modifiée une première fois en 1997, pour tenir compte de l'importance pronostique des lésions vasculaires rénales associées au rejet aigu, elle le fut également en 2001 afin d'intégrer le rejet humoral [9,10]. L'identification d'un rejet aigu à composante humorale est cruciale car, associé à une survie de greffe nettement moins bonne, il devrait

bénéficier d'une prise en charge thérapeutique plus agressive pour améliorer significativement la survie de greffe. Les patients ayant un taux d'anticorps anti-lymphocytaire élevé préalablement à la greffe associé ou non à un antécédent de transplantation rénale sont plus à risque de développer un rejet aigu à médiation humorale [11].

Plusieurs travaux ont comparé les caractéristiques histologiques du rejet aigu de greffon rénal en fonction du développement de novo ou non d'anticorps sériques chez le receveur dirigé contre les antigènes HLA de classe I du donneur [12,13]. D'autres travaux ont mis en évidence les lésions histologiques les plus fréquemment associées au marquage des capillaires péri-tubulaires par le C4d [8,14,15].

À ce jour, aucune étude n'a comparé les lésions histologiques de biopsies de rejet aigu en fonction des facteurs de risque immunologiques des patients préexistants à la greffe. Le but de notre étude était de caractériser et de comparer les lésions histopathologiques du premier épisode de rejet aigu dans une population de patients à risque immunologique élevé et dans une population à faible risque immunologique.

Patients et méthodes

Critères d'inclusion

Cette revue rétrospective comparait les biopsies de greffon prouvant un premier épisode de rejet aigu traité survenant durant la première année d'une allogreffe rénale. En cas de rejets multiples, seul le premier épisode était évalué. La population à haut risque était définie par l'existence d'au moins un des critères suivants : avoir un taux d'anticorps anti-lymphocytaires (ou « PRA » ou *panel reactive antibody*) supérieur ou égal à 30 % à la dernière évaluation (PRA actuel), un taux d'anticorps anti-lymphocytaire historique maximal supérieur ou égal à 50 % (PRA maximal) quel que soit le taux mesuré lors de la dernière évaluation, bénéficier d'une deuxième greffe lorsque l'échec de la première greffe était survenu au cours des deux premières années pour cause de rejet, bénéficier d'une troisième ou d'une quatrième greffe. Tous ces patients avaient été inclus dans une étude randomisée multicentrique comparant deux schémas d'induction différents (étude TAXI). Seuls les patients de deux centres participants (CHRU de Lille et hôpital ULB-Érasme, Bruxelles) ont été inclus dans cette étude. La population à faible risque a été recrutée à l'hôpital Érasme et par définition ne répondait pas aux critères immunologiques des patients à haut risque. Tous les patients avaient un *crossmatch* T lymphocytaire (test de microlymphocytotoxicité) négatif au moment de la greffe. Un patient a été inclus successivement dans les deux groupes, dans le groupe faible risque lors de sa deuxième greffe et dans le groupe à haut risque immunologique lors de sa troisième greffe rénale. Parmi les 64 patients à haut risque greffés entre le 14/05/2001 et le 19/10/2005, 15 d'entre eux ont présenté au moins un épisode de rejet aigu traité ; parmi les 195 patients à faible risque greffés entre le 21/10/1999 et le 28/01/2005, vingt-et-un d'entre eux ont présenté au moins un épisode de rejet aigu traité, durant la première année de greffe. Deux patients (un dans chaque groupe) ont été exclus de l'analyse en raison de l'absence de matériel biopsique disponible. Les biopsies de 14 patients à

haut risque ont ainsi été comparées à celles de 20 patients à bas risque immunologique.

Immunosuppression

Tous les patients ont reçu initialement une association comprenant du tacrolimus (Prograf[®], laboratoires Astellas), du mycophénolate mofétil (Cellcept[®], laboratoires Roche) et de la prednisolone. L'induction comportait également du sérum anti-lymphocytaire, polyclonal (Thymoglobuline[®], laboratoires Sangstat) ou monoclonal anti-CD25 ; de type daclizumab (Zenapax[®], laboratoires Roche) pour les patients à haut risque et de type basiliximab (Simulect[®], laboratoires Novartis) pour les patients à bas risque. Dans le groupe faible risque, tous les patients recevaient deux doses de 20 mg de basiliximab (j0 et j4). Dans le groupe à haut risque, la Thymoglobuline[®] était administrée pendant huit jours, de j0 à j7 ; à la dose de 1,25 mg/kg par jour et l'anticorps monoclonal anti-CD25 (Zenapax[®]) était prescrit à la dose de 1 mg/kg ; cinq injections étaient réalisées au total (j0, j14, j28, j42, j56).

Données cliniques collectées

Les paramètres cliniques suivants ont été collectés rétrospectivement pour tous les patients : âge au moment de la greffe, sexe, date de la greffe, date du premier épisode de rejet aigu, origine du greffon rénal (donneur vivant ou rein de cadavre), date et cause de la reprise en dialyse ou de l'explantation (si survenu durant la première année), ordre de la greffe, taux d'anticorps anti-lymphocytaires (historique maximal et actuel), nombre d'incompatibilités HLA A, B et DR, l'existence d'une fonction retardée ou d'une perte précoce de greffon et le traitement anti-rejet administré.

Analyse des biopsies

Les 34 biopsies du premier épisode de rejet aigu ont été revues. L'évaluation histopathologique a été réalisée sur coupes fixées à l'alcool formolé acétique, incluses en paraffine et colorées par les colorations : hématoxyline-éosine (HES), *periodic acid-Schiff* (PAS) et le trichrome de Masson (au bleu d'aniline ou au vert lumière). Il n'y avait pas de coloration argentique disponible. Quatre biopsies étaient des explants. Pour chaque biopsie, le nombre de glomérules dont ceux sclérosés en « pain à cacheter » était compté. Les éléments suivants ont été évalués comme suit :

- score du rejet aigu cellulaire selon Banff [10] ;
- scores quantitatifs d'inflammation interstitielle (i), de tubulite (t), d'artérite (v) et de glomérulite aiguë d'allo-greffe (g) ;
- la présence de capillaires péri-tubulaires (CPT) dilatés par des cellules mononucléées et/ou des polynucléaires (PN) ;
- le type de cellules inflammatoires intraluminales en cas de glomérulite (cellules mononucléées et/ou PN) ;
- la présence de zones de nécrose tubulaire, d'infarctus, d'hémorragie interstitielle ;
- la présence de thrombi intra-artériel et intraglomérulaire.

Les lésions de fibrose interstitielle, d'hyalinose artériolaire ou d'atrophie tubulaire ont été également analysées selon Banff [9]. Le marquage des biopsies par le C4d a été réalisé soit d'emblée par une technique d'immunofluorescence sur coupes congelées avec un anticorps monoclonal (les biopsies en provenance de Lille, $n = 6$) soit a posteriori sur coupes déparaffinées par une technique d'immunoperoxidation avec un anticorps polyclonal (les biopsies en provenance de Bruxelles, $n = 26$), il n'a pas été réalisé chez deux patients. Le marquage des CPT par le C4d était considéré comme positif s'il était linéaire, circonférentiel, diffus (plus de 50 % des CPT marqués) et intense. Des contrôles de marquage positifs étaient réalisés pour les deux techniques.

Statistiques

L'objectif primaire de l'étude était de caractériser et de comparer les lésions histologiques du premier épisode de rejet aigu dans une population de patients à risque immunologique élevé par rapport à une population à faible risque immunologique.

Les objectifs secondaires étaient la comparaison des caractéristiques histologiques et cliniques des deux groupes de patients selon la positivité ou non du marquage C4d et la comparaison des caractéristiques cliniques dans les deux populations de risque immunologiques différentes.

Les variables cliniques sont exprimées en proportions (pourcentages), en moyenne plus ou moins la déviation standard (distributions normale) ou en médianes (distribution non-normales) avec écart interquartile (EIQ 25–75). Les scores et caractéristiques histopatologiques sont exprimés en proportion (pourcentages). Les variables continues ont été comparées par le test t de Student et les variables catégorielles par le test F de Fischer. Le test d'hypothèse nulle était défini pour un $p < 0,05$.

Résultats

L'incidence de rejet aigu traité, durant la première année de greffe était de 10,8 et de 23,4 % dans le groupe de faible

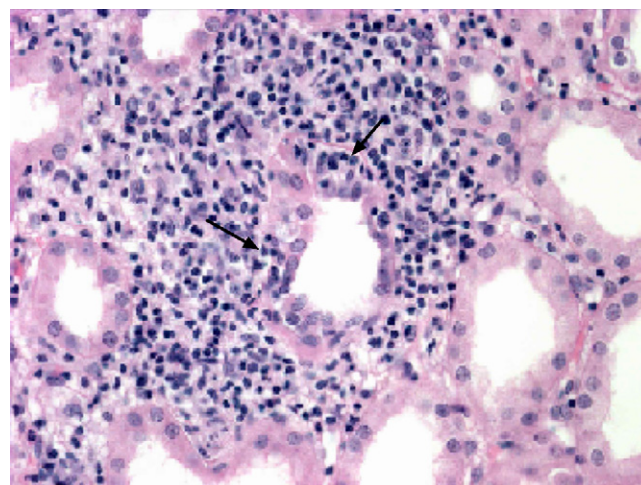


Figure 1 Rejet aigu de type cellulaire : œdème interstitiel, infiltrat interstitiel important à cellules mononucléées, lésion de tubulite sévère (t3) avec > 10 lymphocytes intraépithéliaux par section (\rightarrow) et rupture de la membrane basale tubulaire. PAS. X 400.

risque et haut risque immunologique respectivement ($p = 0,02$).

Les caractéristiques de base des patients au moment de la greffe sont résumées dans le [Tableau 1](#). L'âge et la proportion d'hommes et de femmes étaient similaires dans les deux groupes. Dans le groupe à haut risque, les taux d'anticorps anti-lymphocytaires historiques maximaux et à la dernière évaluation étaient significativement plus élevés ($p < 0,0001$). La proportion de deuxième et de troisième greffes était également significativement plus élevée dans le groupe à haut risque ($p = 0,004$). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour le nombre d'incompatibilités HLA (A/B/DR ; $p =$ non significatif (NS), B/DR ; $p =$ NS) ([Figs. 1–3](#)).

Le [Tableau 2](#) reprend les caractéristiques histologiques principales des biopsies pour les deux groupes. Le nombre de

Tableau 1 Caractéristiques de base des patients ayant présenté un épisode de rejet aigu.

	Groupe faible risque ($n = 20$)	Groupe haut risque ($n = 14$)	p
Âge moyen (années)	$49,7 \pm 11,5$	$43 \pm 7,6$	NS
Sexe (H/F) (%)	70/30	71,4/28,6	NS
PRA maximal moyen (%)	$3 \pm 8,5$	$68,2 \pm 24,7$	$< 0,0001$
PRA actuel moyen (%)	$0,6 \pm 2,7$	$36,1 \pm 30,7$	$< 0,0001$
Ordre de greffe (%)			
1 ^{re}	75	21,4	0,004
2 ^e	25	57,1	
3 ^e	0	21,4	
Incompatibilités HLA A/B/DR (moyenne)	$2,6 \pm 1,34$	$2,5 \pm 1,3$	NS
Incompatibilités HLA B/DR (moyenne)	$1,8 \pm 1$	$1,6 \pm 1,2$	NS
Rein de cadavre/donneur vivant (%)	80/20	100/0	NS

H : homme, F : femme, PRA : *panel reactive antibody*.

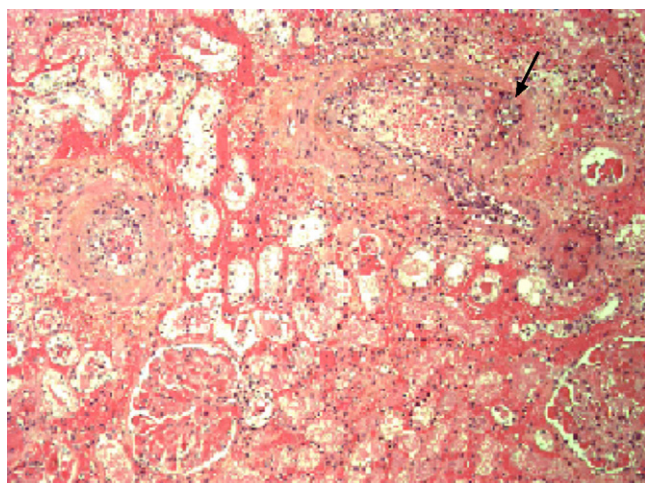


Figure 2 Pièce de transplantectomie : rejet à médiation humorale de type III : infarctus avec hémorragie interstitielle diffuse. Les deux vaisseaux visibles montrent un infiltrat lymphocytaire transmurale, accompagné d'un rétrécissement de la lumière et d'une zone de nécrose fibrinoïde (→). PAS. X 100.

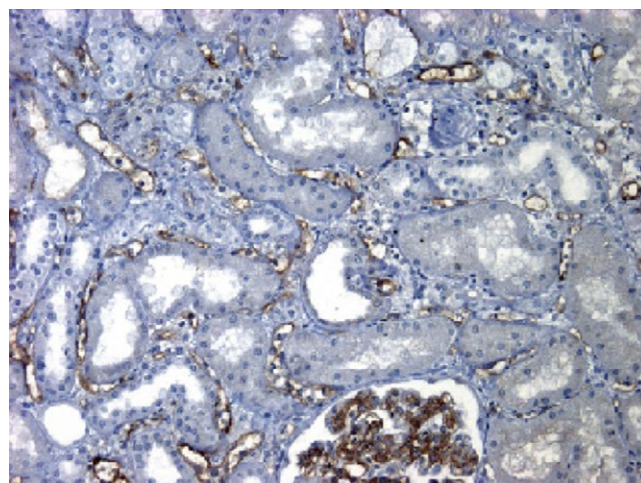


Figure 3 Marquage C4d (par anticorps polyclonal, technique d'immunoperoxidation) positif. Le marquage des capillaires péri-tubulaires est linéaire, circonférentiel, intense et diffus. Les glomérules sont également marqués par le C4d.

glomérules moyen par biopsie était de $12,9 \pm 6,7$, la proportion de biopsies avec moins de dix glomérules évaluables était de 23,5 %, le nombre moyen de glomérules sclérosés en « pain à cachéter » était de $0,5 \pm 0,8$ par biopsie pour les deux groupes confondus.

Il n'y avait pas de différence entre les groupes pour l'intensité de l'infiltrat inflammatoire interstitiel. La tubulite tendait à être plus sévère dans le groupe à faible risque (item t2 + t3 : 38,9 % versus 16,7 %, $p = \text{NS}$). La proportion d'artérite intinale (item v1 + v2) était semblable dans les deux groupes, en revanche, les lésions d'artérite sévère (item v3 ; artérite transmurale et/ou nécrose fibrinoïde de la média) tendaient à être plus fréquentes dans le groupe à haut risque (21,4 % versus 5,3 % ; $p = \text{NS}$). La proportion de score Banff III tendait à être plus élevée dans le groupe à haut risque (35,7 % versus 15,0 % ; $p = \text{NS}$). La présence d'hémorragie interstitielle, de glomérulite sévère (item g2+ g3), de

glomérulite à PN, d'infarctus et de thrombi intraglomérulaires était également plus fréquente dans le groupe à haut risque immunologique, sans atteindre le seuil de significativité pour la population étudiée. La capillarite à PN des capillaires péri-tubulaires était significativement plus fréquente dans le groupe haut risque (50,0 % versus 11,1 % ; $p = 0,02$). La biopsie d'un patient du premier groupe montrait, concomitamment, un rejet Banff IIA et les signes caractéristiques d'une néphropathie à BK polyomavirus. Les lésions d'hyalinose et de fibrose étaient très peu fréquentes dans les deux groupes.

Le marquage des CPT au C4d était positif chez 10 % des patients à faible risque et chez 50 % des patients à haut risque ($p = 0,03$). Le [Tableau 3](#) montre les caractéristiques cliniques et histologiques des patients avec un marquage C4d positif ($n = 8$) versus ceux négatifs ($n = 24$) ; de façon significative, on notait davantage de pertes précoces de greffon, d'infarc-

Tableau 2 Caractéristiques histopathologiques principales des biopsies.

Item en %	Groupe à faible risque	Groupe à haut risque	<i>p</i>
Banff : 0	5	7,1	NS
Borderline	20	14,3	
I (IA et IB)	10	0	
IIA	30	28,6	
IIB	20	14,3	
III	15	35,7	
PN intraglomérulaires	36	50	NS
Hémorragie interstitielle	15	28,6	NS
Infarctus	15	21,4	NS
Thrombi intraglomérulaires	0	14,3	0,08
Capillarite des CPT à PN	11,1	50	0,02
Capillarite des CPT à cellules mononuclées	66,7	66,7	NS
Nécrose tubulaire	10,5	28,6	NS
Marquage des CPT au C4d	10	50	0,03

PN : polynucléaires, CPT : capillaires péri-tubulaires.

Tableau 3 Marquage C4d : corrélation cliniques et histologiques.

	C4d négatif (n = 24)	C4d positif (n = 8)	p
Perte précoce du greffon (%)	4,2	50	0,009
Retard de reprise de fonction (%)	33	12,5	NS
Délai du rejet (médiane et EIQ 25–75 en jours)	10 (5,5–163)	8 (5–15)	NS
Banff III (%)	16,7	50	0,06
Artérite (v3) (%)	12,5	14,3	NS
Tubulite (t2 + t3) (%)	37,5	14,3	NS
Glomérulite sévère (g2 + g3) (%)	37,5	85,7	0,04
PN intraglomérulaires (%)	29,2	100	0,001
Capillarite des CPT à PMN (%)	21,7	40	NS
Infarctus (%)	8,3	50	0,02
Hémorragie interstitielle (%)	12,5	50	0,03
Nécrose tubulaire (%)	12,5	42,7	NS

PN : polynucléaires, CPT : capillaires péritubulaires.

tus, d'hémorragies interstitielles, de glomérulite sévère et de glomérulite à PN dans le groupe C4d positif ainsi que des rejets Banff III (50,0 % versus 16,7 % ; $p = 0,06$).

La médiane du délai du rejet aigu était de dix jours (EIQ 25–75 : six à 135 jours) postgreffe (groupe faible risque : neuf jours (EIQ 25–75 : quatre à 190 jours) ; groupe haut risque : 11,5 jours (EIQ 25–75 : huit à 19 jours) ; $p = NS$). La créatinine moyenne était de $2,1 \pm 1,1$ mg/dl (groupe faible risque : $1,9 \pm 0,7$ mg/dl ; groupe haut risque : $2,4 \pm 0,5$ mg/dl ; $p = NS$) un an après la greffe. Les proportions de fonction retardée du greffon et de perte précoce du greffon étaient respectivement de 25,0 et 10,0 % dans le groupe à faible risque et de 42,9 et 21,4 % dans le groupe haut risque ($p = NS$). Six patients sur huit ayant eu un rejet Banff III avaient, soit une fonction retardée du greffon, soit une perte précoce du greffon. Neuf patients (groupe faible risque : $n = 5$; groupe haut risque : $n = 4$; $p = NS$) ont été explantés et/ou sont retournés en hémodialyse durant la première année de suivi, six d'entre eux avaient présenté un rejet aigu Banff III.

Discussion

Cette étude rétrospective a comparé les biopsies du premier épisode de rejet aigu de deux populations très différentes en terme de risque immunologique. La population à haut risque immunologique était constituée de patients présentant un taux élevé d'anticorps anti-lymphocytaires et/ou bénéficiant d'une retransplantation (11 patients). Le taux d'anticorps anti-lymphocytaires mesuré par cytométrie en flux reflète le degré d'immunisation et le taux d'anticorps anti-HLA circulants (non recherchés dans cette étude), un taux élevé constitue un facteur de risque de rejet aigu, en particulier de rejet aigu à médiation humorale et de moins bonne survie de greffon. Plusieurs facteurs contribuent à cette immunisation, ils sont dans l'ordre d'importance (degré de stimulation de l'immunité) : une première greffe perdue par rejet, les transfusions et les grossesses [16]. Dans le groupe à faible risque immunologique, les patients avaient un taux d'anticorps anti-lymphocytaire, soit nul (16 patients), soit très bas, cinq d'entre eux étaient retransplantés mais n'avaient pas perdu leur premier greffon pour cause de rejet au cours des deux premières années. Les deux groupes étaient bien équi-

librés pour deux autres facteurs de risque de rejet aigu connus ; le nombre d'incompatibilités HLA A, B et DR, en particulier, B et DR, et l'âge.

Tous les patients recevaient un traitement d'induction ; les patients de faible risque immunologique recevaient du basiliximab et les patients du groupe haut risque étaient randomisés pour recevoir, soit du sérum anti-lymphocytaire polyclonal, soit du daclizumab. Dans une population de patients à faible risque immunologique, le traitement par anticorps monoclonal anti-récepteur à l'interleukine-2 (anti-CD25) est aussi efficace (en terme de rejet aigu) que le sérum anti-lymphocytaire polyclonal, néanmoins en cas de risque immunologique élevé, la question est encore en cours d'investigation [17]. Ce type de combinaison thérapeutique inhibe puissamment la formation d'alloanticorps en inhibant tant les lymphocytes B que T [18]. Dans la population à haut risque de notre série, tous les rejets aigus C4d+ sont survenus chez les patients recevant du daclizumab en traitement d'induction. L'étude Taxi non publiée actuellement évalue l'incidence de rejet aigu comparative sous ces deux traitements d'induction.

La nouvelle classification de pathologie rénale d'allo-greffe de Banff propose des critères diagnostics précis de rejet aigu à médiation humorale sur base, notamment des travaux de Halloran et de Trpkov. Halloran a montré que les rejets aigus associés aux anticorps anti-HLA de classe I préformés étaient plus sévères (plus de perte précoce de greffon), les biopsies montraient la présence accrue de PN dans les glomérules et/ou les CPT, des dépôts de fibrine dans les vaisseaux et les glomérules et moins de tubulite [12]. Trpkov a montré, en outre, qu'il y avait plus fréquemment de la glomérulite à cellules mononuclées, de l'artérite sévère, et des infarctus [13]. Dans notre série, parmi les caractéristiques histopathologiques évoquant un rejet aigu à médiation humorale, seule la présence de PN dans les CPT était significativement plus fréquente dans le groupe à haut risque immunologique (50 % versus 11 % ; $p = 0,02$). Il faut noter, cependant, que pour une série de caractéristiques évocatrices de rejet humoral (artérite v3, Banff III, hémorragie interstitielle, glomérulite à PN, glomérulite sévère, infarctus, thrombi glomérulaires) une tendance se dégage bien qu'elle ne soit pas statistiquement significative. D'une part, le marquage C4d était négatif chez 50 % des patients immu-

nisés, d'autre part, la puissance statistique était réduite par le nombre limité de cas observés et le nombre élevé de catégories pour certains éléments (items).

Le marquage des CPT par le C4d était significativement plus fréquent dans notre population à risque (50 % versus 10 % ; $p = 0,03$). Il est actuellement bien établi que le marquage des capillaires péri-tubulaires par le C4d est très sensible pour diagnostiquer le rejet humoral (sensibilité du C4d : 95 %, sensibilité de la détection des anticorps anti-donneur spécifique : 90 % ; pour poser le diagnostic de rejet humoral) [8], de plus, c'est un facteur de mauvais pronostic important et indépendant de survie de greffe [10]. Tous les rejets C4d positifs du groupe à haut risque présentaient des lésions histologiques compatibles avec un rejet humoral : type II, type II + III et type I + II avec également pour la plupart des lésions de rejet cellulaire associées (type I : nécrose tubulaire aiguë, type II : lésions de capillarite glomérulaire et/ou des capillaires péri-tubulaires, type III : lésions vasculaires gradée v3). Pour une majorité de patients, le marquage C4d a été réalisé a posteriori par immunoperoxidation sur coupes déparaffinées. Cette technique bien que légèrement moins sensible donne des résultats adéquats et comparables à la technique par immunofluorescence [19]. Seul un marquage diffus était considéré comme positif, certains pensent qu'un marquage focal est significatif, néanmoins, la question est sujette à controverse [20].

Nous ne disposons pas du dosage des anticorps anti-donneur spécifiques au moment du rejet, néanmoins, sur base du marquage C4d, nous pouvons estimer que 50 % de nos patients à haut risque immunologique ont présenté un rejet à composante humorale. Cette proportion est probablement sous-évaluée étant donné qu'un petit nombre de patients avec un marquage C4d négatif possèdent en réalité des anticorps anti-donneur spécifiques [9]. Ils ont présenté en majorité un rejet humoral de type II ou III combiné à un rejet cellulaire (rejet mixte). Plusieurs caractéristiques cliniques et histopathologiques étaient significativement plus fréquentes dans le groupe de patients ayant un marquage C4d positif : une perte précoce du greffon, de la glomérulite sévère, des PN intraglomérulaires, un infarctus et une hémorragie interstitielle, il y avait également une tendance pour le score Banff III. Une étude comparant des biopsies de rejet aigu C4d positives versus négatives avait montré plus de PN (intraglomérulaires ou dans les CPT), de nécrose fibroïde (artérielle ou glomérulaire), de thrombi de fibrine, de nécrose tubulaire focale et moins de tubulite dans le groupe C4d positif [8].

Dans le groupe à faible risque immunologique, la majorité des patients ont présenté un rejet aigu essentiellement cellulaire ; le marquage C4d était négatif dans 90 % des cas. Les deux rejets C4d + avaient des caractéristiques histologiques compatibles avec un rejet humoral (un montraît de la glomérulite et l'autre des lésions vasculaires gradées v3).

Trois patients avaient présenté un rejet Banff III dont un était C4d positif. L'un de ces trois rejets est probablement lié à la diminution de l'immunosuppression dans le cadre d'un lymphome post-transplantation. Le second patient a fait un rejet très précoce en l'absence d'immunisation (PRA = 0 %) et d'anticorps anti-donneur spécifique détectable, nous savons a posteriori qu'il présentait des anticorps anti-MICA (MHC Class I related gene A). Ces anticorps impliqués dans le rejet

chronique semblent également être responsables de rejets humoraux [21].

Les traitements des épisodes de rejet aigu n'ont pas fait l'objet de corrélations statistiques dans ce travail. Il est bien admis que la prévention du rejet humoral est plus efficace que son traitement, néanmoins, outre les traitements lymphocytes B déplétants (sérum anti-lymphocytaire et rituximab) d'autres options thérapeutiques visant à éliminer ou à bloquer les alloanticorps semblent très efficaces (plasmaphérèse, immunoadsorption et immunoglobulines intraveineuses) [18].

Conclusions

Ce travail comparant les biopsies du premier épisode de rejet aigu dans deux populations très différentes, quant au risque immunologique préalable, montre la présence d'un marquage des capillaires péri-tubulaires au C4d chez 50 % des patients hyperimmunisés ce qui est en faveur d'un rejet à composante humorale. À l'inverse, les patients à faible risque immunologique développent plutôt des rejets dits à composante cellulaire. Les patients développant un rejet aigu C4d positif sont à plus haut risque de perte précoce de leur greffon et leurs biopsies montrent des lésions histologiques plus sévères.

Références

- [1] Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999;341(23):1725–30.
- [2] Danovitch MD. Handbook of Kidney Transplantation. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
- [3] Pallardo Mateu LM, Sancho CA, Capdevila PL, Franco EA. Acute rejection and late renal transplant failure: risk factors and prognosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl. 3):iii38–42. iii38–iii42.
- [4] Mange KC, Joffe MM, Feldman HI. Dialysis prior to living donor kidney transplantation and rates of acute rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(1):172–7.
- [5] Wissing KM, Fomegné G, Broeders N, Ghisdal L, Abramowicz D. HLA B and DR, mismatches remain significant risk factors for acute rejection of kidney allografts in patients receiving anti-IL2 receptor antibodies, calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. [abstract]. Congrès annuel de la Société américaine de transplantation. 2006.
- [6] Dragun D, Muller DN, Brasen JH, Fritsche L, Nieminen-Kelha M, Dechend R, et al. Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med* 2005;352(6):558–69.
- [7] Bohmig GA, Regele H, Exner M, Derhartunian V, Kletzmayer J, Saemann MD, et al. C4d-positive acute humoral renal allograft rejection: effective treatment by immunoadsorption. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(11):2482–9.
- [8] Mauiyyedi S, Crespo M, Collins AB, Schneeberger EE, Pascual MA, Saidman SL, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(3):779–87.
- [9] Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55(2):713–23.
- [10] Racusen LC, Colvin RB, Solez K, Mihatsch MJ, Halloran PF, Campbell PM, et al. Antibody-mediated rejection criteria -

- an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2003;3(6):708–14.
- [11] Crespo M, Pascual M, Tolckoff-Rubin N, Mauiyyedi S, Collins AB, Fitzpatrick D, et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients: I. Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation* 2001;71(5):652–8.
 - [12] Halloran PF, Schlaut J, Solez K, Srinivasa NS. The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation* 1992;53(3):550–5.
 - [13] Trpkov K, Campbell P, Pazderka F, Cockfield S, Solez K, Halloran PF. Pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody. Analysis using the Banff grading schema. *Transplantation* 1996;61(11):1586–92.
 - [14] Regele H, Exner M, Watschinger B, Wenter C, Wahrmann M, Osterreicher C, et al. Endothelial C4d deposition is associated with inferior kidney allograft outcome independently of cellular rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(10):2058–66.
 - [15] Nickleit V, Zeiler M, Gudat F, Thiel G, Mihatsch MJ. Detection of the complement degradation product C4d in renal allografts: diagnostic and therapeutic implications. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(1):242–51.
 - [16] Hardy S, Lee SH, Terasaki PI. Sensitization 2001. *Clin Transpl* 2001;271–8:271–8.
 - [17] Mourad G, Rostaing L, Legendre C, Garrigue V, Thervet E, Durand D. Sequential protocols using basiliximab versus anti-thymocyte globulins in renal-transplant patients receiving mycophenolate mofetil and steroids. *Transplantation* 2004;78(4):584–90.
 - [18] Cai J, Terasaki PI. Humoral theory of transplantation: mechanism, prevention, and treatment. *Hum Immunol* 2005;66(4):334–42.
 - [19] Nadasdy GM, Bott C, Cowden D, Pelletier R, Ferguson R, Nadasdy T. Comparative study for the detection of peritubular capillary C4d deposition in human renal allografts using different methodologies. *Hum Pathol* 2005;36(11):1178–85.
 - [20] Feucht HE. Complement C4d in graft capillaries - the missing link in the recognition of humoral alloreactivity. *Am J Transplant* 2003;3(6):646–52.
 - [21] Mizutani K, Terasaki P, Rosen A, Esquenazi V, Miller J, Shih RN, et al. Serial ten-year follow-up of HLA and MICA antibody production prior to kidney graft failure. *Am J Transplant* 2005;5(9):2265–72.