

REJET HUMORAL DANS LES ALLOGREFFES D'ORGANES

par

S. MOLL*, J.-P. VENETZ**, *** et M. PASCUAL**, ***

L'effet délétère des anticorps détectés dans le sérum du receveur lors d'une transplantation d'organe et dirigés spécifiquement contre le donneur a été identifié à la fin des années 1960. Cependant, le rôle pathogénique des anticorps produits *de novo* après une transplantation est resté sujet de controverses pendant de nombreuses années [1]. Ce n'est qu'au début des années 1990 qu'Halloran et coll. [2] suggèrent que le rejet aigu, associé à la production *de novo* d'anticorps spécifiques dirigés contre le donneur, constitue une entité clinico-pathologique de mauvais pronostic [2, 3]. Ces auteurs émettent l'hypothèse que le principal mécanisme physiopathologique mis en jeu dans le développement des lésions médiées par les anticorps est l'activation du système du complément et le recrutement in situ de neutrophiles [4]. Simultanément, Feucht et coll. [5] détectent la présence de C4d dans les capillaires de biopsies prélevées chez des patients « à haut risque immunologique » et postulent que ces dépôts de C4d sont le reflet d'un « état d'alloréactivité humorale » contre le greffon [5, 6]. Une étape décisive est franchie en 1999 par Collins et coll. [7] qui démontrent pour la première fois une corrélation entre les dépôts de C4d détectés dans les capillaires péritubulaires du greffon rénal et la présence *de novo* d'anticorps anti-HLA spécifiques dirigés contre le donneur (dans le sérum du receveur). Enfin, dans une étude parue en 2002 et portant sur un plus grand nombre de patients, Böhmig et coll. [8] confirment la spécificité du C4d comme marqueur du rejet humoral.

LE C4d, MARQUEUR DU REJET HUMORAL

Le C4d, fraction stable du C4, est produit lors de l'activation de la voie classique du système du complément. L'activation du C4, générée par exemple suite à l'activation du C1q par des allo-anticorps dirigés contre le donneur, entraîne la

* Instituts de Pathologie clinique, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG) et Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) ; ** Centre de Transplantation, CHUV, et Faculté de Biologie et de Médecine, Lausanne ; *** Réseau Romand de Transplantation (HUG-CHUV).

formation du C4b qui, à son tour, est clivé en C4c et C4d. Alors que le premier reste en solution, le C4d, d'un poids moléculaire d'environ 42 kDa, reste lié in situ de façon covalente par un composant thio-ester interne aux molécules cibles, et ce, pour plusieurs jours voire plusieurs semaines [9].

Dans le rein normal, le C4d peut être détecté dans le mésangium et au pôle vasculaire du glomérule, ainsi que dans les artérioles et les artères du parenchyme cortical. Ces dépôts « normaux » de C4d reflètent possiblement un processus physiologique, telle une dégradation de complexes immuns formés à bas bruit ou éventuellement un remaniement physiologique des parois vasculaires.

Dans le rejet humoral d'un greffon rénal, les dépôts de C4d se localisent en plus, et de façon spécifique, dans les capillaires péritubulaires interstitiels du cortex (fig. 1 ; voir Planche en couleurs p. 294), au niveau des cellules endothéliales et/ou des membranes basales de ces capillaires [5-7, 10]. Le marquage C4d des capillaires péritubulaires peut être diffus (chaque capillaire péritubulaire est marqué) ou focal (quelques capillaires péritubulaires seulement sont marqués), reflétant possiblement la dynamique du processus pathologique [11]. Ainsi, un marquage focal peut être indicatif d'un état transitionnel, tels les stades précoces d'un rejet humoral, avec « diffusion » ultérieure, ou tardifs, avec disparition partielle du C4d, [10, 12]. La signification clinique des dépôts focaux de C4d reste cependant actuellement controversée, certains auteurs considérant ce marquage comme significatif [6, 12-14], d'autres estimant que seul un marquage diffus des capillaires péritubulaires pose le diagnostic définitif d'un rejet humoral [15].

Haas et coll. [16] ont démontré que les dépôts de C4d peuvent être détectés dans les capillaires péritubulaires dans l'heure qui suit la transplantation et, dans cette situation, sont associés à la présence d'anticorps anti-donneurs, même à des taux peu élevés avant la transplantation (*cross-match* discrètement positif). Nickleit et coll. [12] ont montré, en analysant des biopsies successives prélevées dans un contexte de dysfonction précoce du greffon, que les biopsies négatives pour le C4d pouvaient se positiver en 4 jours seulement, et, à l'inverse, que les biopsies positives pour le C4d pouvaient se négativer en 8 jours déjà. Ces données indiquent d'une part qu'une activation *de novo* de la voie classique du complément peut survenir rapidement après la transplantation, et donnent d'autre part des informations sur la « demi-vie » des dépôts de C4d in situ au niveau des capillaires rénaux.

Par ailleurs, il faut noter que les lésions tubulaires aiguës d'origine ischémique ou infectieuse (exemple : infections virales à CMV ou à BK virus) n'induisent pas de déposition de C4d dans les capillaires péritubulaires [11, 12] ; ainsi, dans ces circonstances, une possible positivité du C4d suggérerait un rejet humoral surajouté. Il est également à relever qu'un marquage positif pour le C4d est parfois détecté au niveau de tubes atrophiques, marquage cependant considéré comme non significatif [12].

Au vu des progrès réalisés dans la compréhension du rejet humoral, une définition précise des critères de positivité du C4d a été proposée lors de la réunion à Banff en 2001 sur la Pathologie du Transplant rénal (« 2001 *Banff Meeting on Renal Allograft Pathology* ») [17] : en particulier, seul le marquage C4d des capillaires péritubulaires est considéré comme significatif, et non le marquage des capillaires glomérulaires, des artérioles et des artères. De même, un marquage C4d positif est défini comme « un marquage linéaire et contrasté des membranes basales des capillaires péritubulaires concernant plus de la moitié des capillaires échantillonnés » [17].

Deux méthodes immunohistochimiques sont actuellement disponibles pour la détection du C4d dans les biopsies de transplant : a) une méthode d'immunofluorescence indirecte réalisée sur du tissu frais congelé utilisant un anticorps monoclonal murin anti-C4d humain [7] ; b) une méthode d'immunomarquage à la peroxydase réalisé sur du tissu fixé enrobé en paraffine utilisant un anticorps polyclonal de lapin anti-C4d humain, méthode introduite plus récemment [10]. Les deux anticorps sont commercialisés. Des différences dans la sensibilité des deux techniques semblent exister, des études supplémentaires de validation des résultats sont donc nécessaires avant de donner des recommandations définitives quant à la méthode de choix.

REJET HUMORAL AIGU EN TRANSPLANTATION RÉNALE CLINIQUE

D'un point de vue clinique, le rejet humoral aigu (rejet aigu médié par des anticorps) se présente le plus souvent comme une dysfonction sévère du greffon [18], nécessitant un diagnostic rapide et un traitement optimal. De nombreuses études ont, en outre, montré une diminution de la survie du greffon rénal en cas de dépôts de C4d [6, 8, 13, 14, 19, 20]. En 1993 déjà, Feucht et coll. [6] rapportaient une survie du greffon rénal à 1 an de 57 p. 100 en cas de dépôts diffus de C4d, de 63 p. 100 en cas de dépôts focaux de C4d, et de 90 p. 100 en l'absence de dépôts de C4d. Cette association entre C4d et survie inférieure a été confirmée récemment [7, 19, 20]. De même, les dépôts de C4d dans les capillaires péritubulaires ont été démontrés comme étant un facteur de mauvais pronostic à long terme, avec une valeur prédictive négative indépendante de nombreux autres facteurs tant morphologiques que cliniques lors d'une analyse récente multivariée [14].

Le diagnostic de rejet humoral aigu ne repose pas sur la seule analyse histopathologique. En effet, bien que l'identification de certains caractères morphologiques du rejet humoral aigu puisse être une aide diagnostique, aucun n'est suffisamment spécifique ou sensible de cette entité. Ainsi, l'accumulation de polymorphonucléaires neutrophiles (PMN) dans les capillaires péritubulaires, la glomérulite avec infiltration intracapillaire de PMN et/ou de monocytes/macrophages, les microthrombi glomérulaires et artériolaires de fibrine et la vasculite sévère avec nécrose fibrinoïde sont des éléments qui suggèrent tous un rejet humoral aigu [4, 7] et sont corrélés avec la présence d'anticorps anti-classe I chez le receveur [4]. Cependant, selon Mauyyedi et coll. [20], ces signes histopathologiques, contrairement à l'immunomarquage du C4d, ne sont ni suffisamment sensibles ni suffisamment spécifiques. En revanche, ces auteurs ont démontré, dans une étude portant sur 67 biopsies de rejet aigu survenant dans les 3 premiers mois de greffe, une sensibilité et une spécificité du C4d pour les anticorps dirigés contre le donneur respectivement de 95 p. 100 et 96 p. 100 [20].

Aussi, la classification de Banff revue en 2001 propose une sous-division du rejet aigu en « rejet aigu humoral » et « rejet aigu cellulaire », sous-division basée sur l'immunomarquage de C4d [17]. Les critères diagnostiques (Banff) d'un rejet aigu humoral incluent 3 signes cardinaux :

- morphologiques (lésions tissulaires aiguës) ;
- immunopathologiques (dépôts de C4d dans les capillaires péritubulaires) ;
- sérologiques (présence d'anticorps circulants anti-HLA ou anti-cellules endothéliales dirigés contre le donneur) [17].

L'incidence du rejet aigu humoral est d'environ 3 à 10 p. 100, selon diverses estimations récentes [12, 14, 18, 20, 21]. Ceci signifie donc qu'environ 20 à 30 p. 100 de tous les épisodes de rejets aigus ont une composante humorale. Ce chiffre a été confirmé dans une grande étude rétrospective analysant 398 biopsies prélevées dans un contexte de dysfonction précoce du greffon [12] : 30 p. 100 des biopsies étaient C4d positives, positivité définie comme diffuse (18 p. 100) ou focale (12 p. 100).

Le rejet humoral aigu survient le plus fréquemment chez des patients hyperimmunisés, par exemple chez des patients avec des antécédents de perte de greffon(s). Les anticorps développés sont dirigés, pour la plupart d'entre eux, contre les antigènes HLA. Chez l'homme, les cellules endothéliales expriment toutes, de façon constitutive, les antigènes HLA de classe I. Les cellules endothéliales des capillaires, mais non celles des artères, peuvent exprimer les antigènes HLA de classe I et II (DR). Il faut souligner que les anticorps dirigés contre les antigènes HLA de classe II ne sont parfois pas systématiquement détectés par les tests conventionnels de microtoxicité. Leur détection peut parfois nécessiter des techniques plus sophistiquées, comme le *cross-match* avec cytométrie de flux ou l'utilisation de microparticules fluorescentes recouvertes d'antigènes HLA [22]. Deux études récentes ont ainsi montré que des allo-anticorps, dirigés contre les antigènes HLA de classe I et II et détectés avant transplantation par des méthodes sensibles, pouvaient être associés, même à des taux faibles, à un rejet humoral aigu sévère chez des patients hyperimmunisés [21, 23]. Il faut également mentionner comme cause possible de rejet humoral aigu, même si cela est probablement très rare, les anticorps dirigés contre des antigènes endothéliaux non-HLA [24].

L'identification d'une composante humorale à un épisode de rejet aigu a des implications cliniques et thérapeutiques importantes. Pascual et coll. [25] ont en effet démontré, dans le milieu des années 1990, que « l'épuration » par un protocole de plasmaphérèse des anticorps anti-donneur, associé à un contrôle de la production de ces allo-anticorps par une immunosuppression efficace à base de tacrolimus et mycophénolate, permettait un contrôle adéquat du rejet. Ces résultats initiaux ont été confirmés récemment par différents groupes utilisant des stratégies thérapeutiques similaires, c'est-à-dire associant plasmaphérèse (ou immunosorption), mycophénolate mofétil, tacrolimus et/ou immunoglobulines intraveineuses comme traitement de rejets humoraux aigus « réfractaires » (rejets humoraux aigus résistants à un traitement de stéroïdes et d'anticorps anti-lymphocytaires) [18, 21, 26-29]. Les anticorps monoclonaux anti-CD20 ont aussi été administrés dans quelques rares cas comme thérapie de sauvetage. Cette approche thérapeutique, visant à dépléter les cellules B dans le but de supprimer la production d'anticorps anti-donneur, reste cependant à valider. Enfin, il est aussi intéressant de relever que les plasmaphérèses et/ou les immunoglobulines intraveineuses ont été utilisées pour désensibiliser les patients hyperimmunisés avant transplantation [26, 27]. Ces « traitements préemptifs » ont permis une allogreffe chez des individus hautement sensibilisés, soit avec *cross-match* positif contre leur donneur vivant potentiel, soit en attente d'un donneur décédé compatible depuis une longue période [26-31].

Nous aimerions illustrer ci-dessous, le traitement et l'évolution du rejet humoral aigu par le cas d'une patiente transplantée rénale suivie au Centre de Transplantation du CHUV à Lausanne (fig. 2).

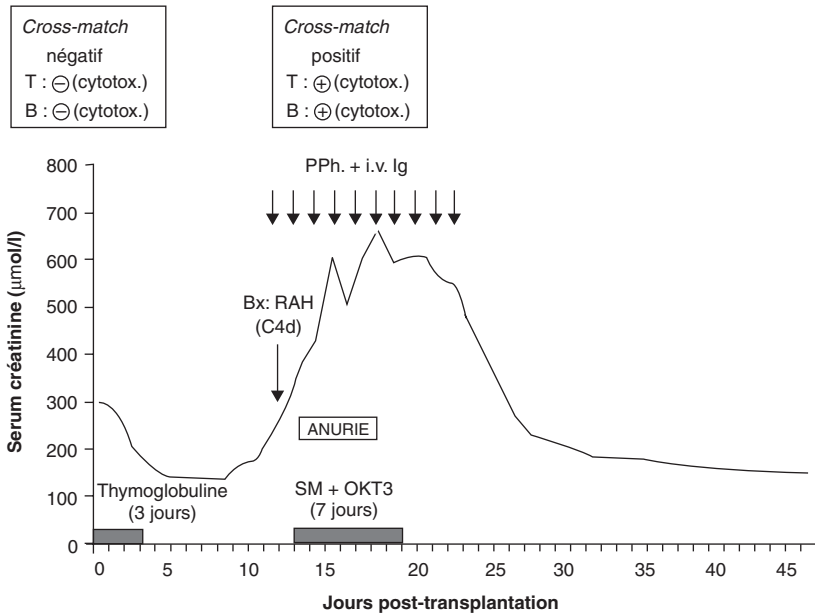


FIG. 2. — Évolution de la fonction rénale depuis le premier jour de la greffe. Après une évolution initiale satisfaisante, la fonction rénale se dégrade très rapidement dès le jour 9, avec anurie dès le jour 11. Un rejet humoral aigu, C4d+, sans rejet cellulaire associé, est diagnostiqué par une PBR pratiquée au jour 11. Le *cross-match*, négatif par cytotoxicité et faiblement positif par cytofluorométrie sur le sérum du jour 0, se positive aussi bien par cytotoxicité que par cytofluorométrie sur le sérum du jour 11. Après traitement par plasmaphérèses, immunoglobulines intraveineuses et OKT3, la récupération de la fonction rénale est complète.

EXEMPLE CLINIQUE DE REJET HUMORAL AIGU EN TRANSPLANTATION RÉNALE

Une patiente de 44 ans développe, dans le contexte d'un lupus érythémateux disséminé (LED) diagnostiqué en 1976, une insuffisance rénale terminale conduisant à une première greffe rénale de donneur cadavérique en 1984. La fonction de greffon est bonne pendant plusieurs années, puis se dégrade progressivement en raison d'une néphropathie chronique d'allogreffe aboutissant à une reprise de l'hémodialyse dès 1999. Une néphrectomie du greffon est effectuée en 2002. La patiente devient alors hyperimmunisée : le sérum pic d'avril 2003 contient 86 p. 100 d'anticorps lymphocytotoxiques (PRA) de classe I et 85 p. 100 de classe II.

Une deuxième greffe rénale est réalisée le 5 septembre 2003 à nouveau à partir d'un donneur cadavérique. Les *cross-match* B et T par cytotoxicité sont négatifs sur le sérum pic (avril 2003) et le sérum du jour, bien qu'un anticorps anti-A11 soit détecté (par cytotoxicité) dans le sérum de la patiente et que l'antigène A11 soit présent chez les 2 donneurs successifs. L'immunosuppression initiale consiste en une induction par des Thymoglobulines® (1,5 mg/kg/j pendant 3 jours), du

tacrolimus (0,1 mg/kg/j), du mycophénolate mofétil (2 g/j) et des stéroïdes. Après 3 doses de Thymoglobulines®, une excellente déplétion des lymphocytes T est obtenue ($CD3+ < 20$ cellules/mm³).

L'évolution initiale de la fonction rénale est favorable avec, au jour 8 après transplantation, une créatinine de 129 µmol/l. Au jour 9, la créatinine monte à 155 µmol/l et la diurèse diminue. La dégradation de la fonction rénale est alors rapide et une anurie s'installe dès le jour 11. Une ponction biopsie rénale, effectuée au jour 11 met en évidence une positivité C4d diffuse des capillaires péri-tubulaires dont les lumières sont comblées par de nombreux polymorphonucléaires neutrophiles. Le diagnostic de rejet humoral aigu est confirmé par le dosage des anticorps lymphocytotoxiques sur le sérum du jour 11, avec des taux de 100 p. 100 en classe I et II. De même, le *cross-match* B et T par cytotoxicité avec le sérum du jour 11 et les cellules sanguines mononuclées périphériques (PBMC) du donneur est positif. À noter que les *cross-matches* B et T par cytotoxicité, effectués avec les mêmes PBMC et les séra pic (avril 2003) et du jour de la transplantation (5 septembre 2004), étaient négatifs, alors que les *cross-matches* B et T par cytofluorométrie, effectués rétrospectivement sur le sérum du jour de la transplantation, ne se sont révélés que faiblement positifs (*borderline*).

Un traitement associant plasmaphères quotidiennes (au total 9 plasmaphères), immunoglobulines intra-veineuses 0,4 g/kg/j (au total 5 doses), OKT3, stéroïdes, tacrolimus et MMF est initié. Un support par hémodialyse est nécessaire (3 séances) avant que la fonction rénale ne s'améliore progressivement dès le jour 18.

L'évolution clinique de la patiente, depuis l'épisode de rejet humoral aigu, est très satisfaisante : la fonction rénale est bonne (créatinine de 123 µmol/l en octobre 2004), la tension artérielle est normale sous un double traitement antihypertenseur (aténolol 25 mg/j et amlodipine 2,5 mg/j) et aucune anomalie n'est détectée à l'examen des urines (absence de protéinurie et d'hématurie). L'immunosuppression actuelle consiste en du tacrolimus 5 mg/j (taux résiduels : 6-8 ng/ml), MMF 1,5 g/j et prednisonne 7,5 mg/j.

REJET HUMORAL CHRONIQUE EN TRANSPLANTATION RÉNALE

La néphropathie chronique d'allogreffe est une cause importante de dysfonction tardive du greffon [32, 33]. Des facteurs immunologiques mais aussi non immunologiques sont responsables de cette pathologie. Il est cependant souvent difficile de déterminer la contribution relative des différents mécanismes en cause dans le développement des lésions pathologiques vasculaires, glomérulaires et tubulo-interstitielles [32-34].

Le terme de « rejet chronique » ne devrait être utilisé que dans les cas de néphropathie chronique d'allogreffe avec mécanisme allo-immun identifiable (cellulaire et/ou humoral). Les caractères morphologiques classiques du rejet chronique de l'allogreffe rénale sont :

- une fibrose intimale artérielle avec présence de cellules mononuclées intima-les (« artériopathie chronique d'allogreffe ») ;
- une duplication des membranes basales glomérulaires (« glomérulopathie chronique d'allogreffe ») (fig. 3 ; voir Planche en couleurs p. 295) ;

– une multiplication et lamellation des membranes basales des capillaires périrubulaires corticaux [35] (fig. 4 ; voir Planche en couleurs p. 295).

Des données récentes suggèrent que l'immunité humorale dirigée contre les antigènes du donneur contribue directement, et dans un nombre significatif de cas, au rejet chronique. La prévalence de la positivité du C4d dans les biopsies de patients avec dysfonction chronique du greffon rénal a été initialement estimée à environ 15 p. 100 [34, 36, 37]. D'autre part, Mauiyyeddi et coll. [38] ont démontré la présence de dépôts capillaires de C4d (« rejet humorale chronique ») dans 61 p. 100 des cas de rejet chronique « morphologiquement typique » (biopsies avec lésions artérielles et/ou glomérulaires de rejet chronique). D'autres études ont confirmé ces données [10, 13]. Une importante étude rétrospective, menée par Regele et coll. [10], analysant 213 biopsies prélevées pour dysfonction chronique d'allogreffe, a démontré une positivité capillaire du C4d dans 34 p. 100 des biopsies ; de plus, une corrélation entre la positivité C4d et l'image histopathologique de glomérulopathie chronique de transplantation, de lamellation des membranes basales des capillaires périrubulaires et de congestion des capillaires périrubulaires par des cellules mononucléées a été retrouvée. Par ailleurs, et de façon intéressante, l'analyse de biopsies successives prélevées chez les mêmes patients a permis de montrer que la déposition de C4d précède le développement de la glomérulopathie chronique de transplantation, suggérant un rôle important des mécanismes humoraux et en particulier de l'activation locale du complément dans le développement de cette lésion [10].

Le rôle pathogénique des allo-anticorps dirigés contre le donneur dans les lésions de rejet chronique avait été évoqué dans les années 1970 déjà par Jeannet et coll. [39]. Récemment, Mauiyyedi et coll. [38] ont démontré la présence d'anticorps circulants dirigés contre les antigènes HLA du donneur chez 90 p. 100 des patients avec rejet chronique et dépôts capillaires de C4d. De même, Lee et coll. [40] ont observé que la présence d'anticorps circulants anti-HLA formés *de novo* précédait de 6 mois à 8 ans la perte du greffon chez des patients avec rejet chronique. À l'avenir, des études prospectives, incluant dans leur protocole des biopsies de « contrôle », seront nécessaires pour définir précisément la contribution des mécanismes humoraux à la pathologie tardive des allogreffes rénales (pathologie survenant après les 6 à 12 premiers mois de transplantation).

De même, des études cliniques contrôlées seront indispensables pour apprécier l'efficacité de nouveaux agents immunosuppresseurs comme le tacrolimus, le mycophénolate mofétil et le sirolimus, utilisés seuls ou en combinaison, dans le contrôle de la réponse humorale dans les cas de dysfonction chronique du greffon. À ce jour, les données obtenues en transplantation rénale indiquent que la combinaison tacrolimus-mycophénolate mofétil semble supprimer efficacement la production d'anticorps dirigés contre le donneur chez les receveurs avec rejet aigu ou chronique [25, 36]. Des régimes thérapeutiques associant des agents contrôlant à la fois les réponses immunitaires T et B pourraient améliorer la survie à long terme du greffon, sous réserve de la survenue de possibles complications secondaires infectieuses, néoplasiques ou cardiovasculaires. De plus, ces traitements immunomodulateurs devraient, idéalement, être administrés avant que ne se développent les lésions de rejet chronique [34, 36]. Aussi, des études prospectives avec biopsies de « contrôle », détection séquentielle des dépôts de C4d et mesure concomitante des anticorps sériques dirigés contre le donneur pourraient aider à identifier les patients à haut risque de rejet chronique [41].

REJET HUMORAL DANS LES TRANSPLANTATIONS D'ORGANES SOLIDES AUTRES QUE LE REIN

Le rejet humoral n'est pas propre aux allogreffes rénales. D'autres organes solides transplantés sont également atteints. Ainsi, en transplantation cardiaque, les manifestations cliniques et morphologiques du rejet humoral sont connues depuis plusieurs années déjà [42]. Cependant, la déposition de C4d dans les biopsies cardiaques n'a été évaluée que récemment et dans un petit nombre d'études seulement. Behr et coll. [43] ont montré, dans une série de 56 receveurs de greffe cardiaque, une corrélation entre les dépôts de C4d et le décès précoce des patients après transplantation. Michaels et coll. [44], dans une étude récente analysant plus de 300 biopsies cardiaques, ont observé une mortalité significative (14 p. 100) chez les patients avec rejet humoral aigu et dépôts de C4d. De plus, ces auteurs ont démontré que 86 p. 100 des patients avec épisode de rejet humoral aigu précoce ont développé par la suite un rejet chronique se manifestant par une vasculopathie chronique d'allogreffe. Ces résultats, s'ils sont confirmés, auront des implications thérapeutiques importantes, puisque le rejet chronique reste l'obstacle principal à un succès à long terme d'une transplantation cardiaque. Aussi, des études prospectives avec corrélation histologique, immunopathologique et sérologique sont nécessaires pour apprécier l'importance diagnostique et pronostique des mécanismes humoraux du rejet chez les patients receveurs de greffe cardiaque.

En ce qui concerne les greffes pulmonaires, le rôle possible des dépôts de C4d a aussi été évalué et rapporté récemment dans une étude analysant 52 biopsies transbronchiques provenant de 23 receveurs avec rejets aigus récidivants (16 patients) et chroniques (7 patients) [45]. Dans le rejet aigu, une corrélation positive et significative a été démontrée entre la quantité des dépôts de C4d, le degré d'atteinte parenchymateuse (nécrose capillaire septale) et l'état clinique du patient. Dans le rejet chronique, qui se manifeste par un syndrome de bronchiolite oblitérante, les dépôts de C4d ont été détectés dans la paroi bronchique. Cependant, seuls les dépôts de C1q, et non les dépôts de C4d, ont été démontrés comme étant un facteur prédictif significatif du syndrome de bronchiolite oblitérante. Enfin, il faut souligner que les auteurs n'ont trouvé aucune association entre le C4d et la présence d'anticorps anti-HLA, tant dans les cas de rejet aigu que de rejet chronique. Cette première étude suggère un intérêt diagnostique potentiel du C4d dans la transplantation pulmonaire, mais qui sera probablement plus difficile à définir que pour le rein ou le cœur. D'autres études sont cependant nécessaires pour définir la valeur pronostique des dépôts de C4d ainsi que le rôle des anticorps anti-HLA dans la pathogenèse du syndrome de bronchiolite oblitérante, rôle potentiellement important au vu des résultats intéressants d'une étude *in vitro* démontrant la capacité de ces anticorps à stimuler la prolifération de cellules épithéliales pulmonaires [46]. Par ailleurs, le problème de la qualité des échantillons biopsiés reste, en transplantation pulmonaire, majeur, les échantillons étant techniquement plus difficiles à analyser, notamment en immuno-histochimie.

Les allogreffes hépatiques, contrairement aux autres organes solides, sont, quant à elles, relativement résistantes au rejet humoral. Cependant, à ce jour, aucune étude n'a analysé de façon systématique la déposition du C4d dans les biopsies d'allogreffes hépatiques ; l'utilité de cet immunomarquage dans la transplantation hépatique reste donc à déterminer.

CONCLUSION

L'identification et l'analyse du C4d dans les biopsies d'allogreffes rénales sont devenus un outil important dans le diagnostic du rejet humoral aigu et chronique. L'immunomarquage du C4d devrait donc être inclus dans l'analyse de routine de toute biopsie après transplantation rénale. L'analyse des dépôts de C4d dans les capillaires péritubulaires et la corrélation avec le dosage des anticorps dirigés contre le donneur devraient être systématiques et permettre ainsi de mieux comprendre la contribution de l'immunité humorale à la pathogenèse du rejet d'allogreffe. D'autres études sont cependant encore nécessaires, d'une part pour élucider le rôle des mécanismes humoraux de rejet notamment dans la dysfonction tardive des greffons, et d'autre part pour établir de nouvelles stratégies thérapeutiques avec *monitoring* précis. Dans les greffes d'organes solides autres que le rein, il s'agit encore de déterminer si l'analyse du C4d est aussi utile au diagnostic de rejet humoral. Des résultats préliminaires indiquent que l'immunomarquage du C4d, en tout cas dans les biopsies de transplantation cardiaque, pourrait être un outil diagnostique important permettant d'identifier les épisodes de rejet humoral aigu, c'est-à-dire des rejets sévères menaçant la vie du patient greffé.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient Madame P. Gindre, Madame D. Payan, Monsieur P. Henchoz et Monsieur J.C. Rumbeli pour leur excellente assistance technique, et Mme M. Arslan pour son aide dans la préparation du manuscrit.

BIBLIOGRAPHIE

1. CRESPO M, DELMONICO F, SAIDMAN S et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation. *Graft*, 2000, **3**, 12-17.
2. HALLORAN PF, WADGYMAR A, RITCHIE S et al. The significance of anti-class I antibody response. Clinical and pathologic features of anti-class I mediated rejection. *Transplantation*, 1990, **49**, 85-91.
3. HALLORAN PF, SCHLAUT J, SOLEZ K, SRINIVASA NS. The significance of anti-class I antibody response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation*, 1992, **53**, 550-555.
4. TRPKOV K, CAMPBELL P, PAZDERKA F et al. Pathologic features of acute renal allograft rejection associated with donor-specific antibody. *Transplantation*, 1996, **61**, 1586-1592.
5. FEUCHT HE, FELBER E, GOKEL MJ et al. Vascular deposition of complement-split products in kidney allografts with cell-mediated rejection. *Clin Exp Immunol*, 1991, **86**, 464-470.
6. FEUCHT HE, SCHNEEBERGER H, HILLEBRAND G et al. Capillary deposition of C4d complement fragment and early graft loss. *Kidney Int*, 1993, **43**, 1333-1338.
7. COLLINS AB, SCHNEEBERGER E, PASCUAL M et al. Complement activation in acute humoral renal allograft rejection : diagnostic significance of C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol*, 1999, **10**, 2208-2214.
8. BOHMIG GA, EXNER M, HABICHT A et al. Capillary C4d deposition in kidney allografts : a specific marker of alloantibody-dependent graft injury. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 1091-1009.

9. VAN DEN ELSEN JM, MARTIN A et al. X-ray crystal structure of the C4d fragment of human complement component C4. *J Mol Biol*, 2002, **322** (5), 1103-1115.
10. REGELE H, BÖHMIG GA, HABICHT A et al. Capillary deposition of complement split product C4d in renal allograft is associated with basement membrane injury in peritubular and glomerular capillaries : a contribution of humoral immunity to chronic allograft rejection. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13** (9), 2371-2380.
11. FEUCHT HE. Complement C4d in graft capillaries – the missing link in the recognition of humoral alloreactivity. *Am J Transplant*, 2003, **3** (6), 646-652.
12. NICKELEIT V, ZEILER M, GUDAT F et al. Detection of the complement degradation product C4d in renal allografts : diagnostic and therapeutic implications. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 242-251.
13. LEDERER SR, KLUTH-PEPPER B, SCHNEEBERGER H et al. Impact of humoral alloreactivity early after transplantation on the long-term survival of renal allografts. *Kidney Int*, 2001, **59**, 334-341.
14. HERZENBERG AM, GILL JS, DJURDJEV O, MAGIL AB. C4d deposition in acute rejection : an independent long-term prognostic factor. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 234-241.
15. MAUIYYEDI S, COLVIN RB. Humoral rejection in kidney transplantation : new concepts in diagnosis and treatment. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2002, **11** (6), 609-618.
16. HAAS M, RATNER LE, MONTGOMERY RA. C4d staining of perioperative renal transplant biopsies. *Transplantation*, 2002, **74** (5), 711-717.
17. RACUSEN LC, COLVIN RB, SOLEZ K et al. Antibody-mediated rejection criteria – an addition to the Banff 97 classification of renal allograft rejection. *Am J Transplant*, 2003, **3** (6), 708-714.
18. CRESPO M, PASCUAL M, TOLKOFF-RUBIN N et al. Acute humoral rejection in renal allograft recipients : Incidence, serology and clinical characteristics. *Transplantation*, 2001, **71**, 652-658.
19. REGELE H, EXNER M, WATSCHINGER B et al. Endothelial C4d deposition is associated with inferior kidney allograft outcome independently of cellular rejection. *Nephrol Dial Transplant*, 2001, **16**, 2058-2066.
20. MAUIYYEDI S, CRESPO M, COLLINS AB et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation : II. Morphology, immunopathology and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**, 779-787.
21. BOHMIG GA, REGELE H, EXNER M et al. C4d-positive acute humoral renal allograft rejection : effective treatment by immunoadsorption. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 2482-2489.
22. FEUCHT HE, OPELZ G. The humoral immune response towards HLA class II determinants in renal transplantation. *Kidney Int*, 1996, **50**(5), 1464-1475.
23. KARPINSKI M, RUSH D, JEFFERY J et al. Flow cytometric crossmatching in primary renal transplant recipients with a negative anti-human globulin enhanced cytotoxicity crossmatch. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 2807-2814.
24. SUMITRAN S. Clinical importance of HLA-specific and non-HLA specific antibodies in allogeneic kidney transplantation. *Adv Nephrol Necker Hosp*, 2000, **30**, 29-39.
25. PASCUAL M, SAIDMAN S, TOLKOFF-RUBIN N et al. Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation*, 1998, **66**, 1460-1464.
26. MONTGOMERY RA, ZACHARY AA, RACUSEN LC et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match positive recipients. *Transplantation*, 2000, **70**, 887-895.
27. SCHWEITZER EJ, WILSON JS, FERNANDEZ-VINA M et al. A high panel-reactive antibody rescue protocol for cross-match-positive live donor kidney transplants. *Transplantation*, 2000, **70**, 1531-1536.
28. ROCHA PN, BUTTERLY DW, GREENBERG A et al. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation* 2003, **75**, 1490-1495.
29. JORDAN SC, VO A, BUNNAPRADIST S et al. Intravenous immune globulin treatment inhibits cross-match positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients. *Transplantation*, 2003, **76**, 631-636.
30. BAID S, SAIDMAN SL, TOLKOFF-RUBIN N et al. Managing the highly sensitized transplant recipient and B cell tolerance. *Curr Op Immunol*, 2001, **13**, 577-581.
31. GLOTZ D, ANTOINE C, JULIA P et al. Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg). *Am J Transplant*, 2002, **2**(8), 758-760.

32. PASCUAL M, THERUVATH T, KAWAI T et al. Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 580-590.
33. PASCUAL M, SWINFORD RD, INGELFINGER JR et al. Chronic rejection and chronic cyclosporine toxicity in renal allografts. *Immunol Today*, 1998, **19**, 514-519.
34. CARDARELLI F, SAIDMAN S, THERUVATH T et al. The problem of late allograft loss in kidney transplantation. *Minerva Urol Nefrol*, 2003 Mar, **55**(1), 1-11.
35. IVANYI B, FAHMY H, BROWN H et al. Peritubular capillaries in chronic renal allograft rejection : a quantitative ultrastructural study. *Hum Pathol*, 2000, **31**(9), 1129-1138.
36. THERUVATH TP, SAIDMAN SL, MAUIYYEDI S et al. Control of antidonor antibody production with tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients with chronic rejection. *Transplantation*, 2001, **72**, 77-83.
37. THERUVATH TP, SAIDMAN S, MAUIYYEDI M et al. Prevalence of chronic humoral rejection in chronic renal allograft dysfunction. *Am J Transplant*, 2001, **1** (Suppl 1), 360A.
38. MAUIYYEDI S, PELLE P, SAIDMAN S et al. Chronic humoral rejection : Identification of antibody mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol*, 2001, **12**, 574-582.
39. JEANNET M, PINN VW, FLAX MH et al. Humoral antibodies in renal allotransplantation in man. *N Engl J Med*, 1970, **282**, 111-117.
40. LEE PC, TERASAKI PI, TAKEMOTO SK et al. All chronic rejection failures of kidney transplants were preceded by the development of HLA antibodies. *Transplantation*, 2002, **74**, 1192-1194.
41. WATSCHINGER B, PASCUAL M. Capillary C4d deposition as a marker of humoral immunity in renal allograft rejection. *J Am Soc Nephrol* 2002, **13**, 2420-2423.
42. HAMMOND EH, YOWELL RL, NUNODA S et al. Vascular (humoral) rejection in heart transplantation : pathologic observations and clinical implications. *J Heart Transplant*, 1989, **8**(6), 430-443.
43. BEHR TM, FEUCHT HE, RICHTER K et al. Detection of humoral rejection in human cardiac allografts by assessing the capillary deposition of complement fragment C4d in endomyocardial biopsies. *J Heart Lung Transplant*, 1999, **18**(9), 904-912.
44. MICHAELS PJ, ESPEJO MJ, KOBASHIGAWA J et al. Humoral rejection in cardiac transplantation : risk factors hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant*, 2003, **22**(1), 58-69.
45. MAGRO CM, HARMAN AP, KLINGER D et al. Use of C4d as a diagnostic adjunct in lung allograft biopsies. *Am J Transplant*, 2003, **3**, 1143-1154.
46. REZNIK SI, JARAMILLO A, ZHANG L et al. Anti-HLA antibody binding to HLA class I molecules induces proliferation of airway epithelial cells : a potential mechanism for bronchiolitis obliterans syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000, **119**(1), 39-45.