

DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU REJET EN TRANSPLANTATION RÉNALE

ERPICUM P (1, 2), BONVOISIN C (1), GROSCH S (1), BOVY C (1), PINTO COELHO P (2), DETRY O (2, 3),
JOURET F (1, 2), WEEKERS L (1), BOUQUEGNEAU A (1)

RÉSUMÉ : Le rejet du greffon rénal fait intervenir de nombreux mécanismes de l'immunité innée et adaptative, responsables de lésions inflammatoires parenchymateuses impactant négativement le devenir au long cours du greffon rénal. La grande hétérogénéité dans la présentation clinique, biologique et histologique des rejets de greffe en fait des entités difficiles à prendre en charge en pratique clinique quotidienne. En effet, les stratégies thérapeutiques actuelles montrent des résultats assez décevants pour le traitement des rejets, ce qui a comme conséquence une diminution significative de la survie des greffons. Nous aborderons dans cet article les principaux mécanismes effecteurs des rejets, leur classification histologique ainsi que les traitements existants et en cours de validation.

MOTS-CLÉS : *Immunité - Inflammation - Traitement - Transplantation rénale - Rejet*

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF RENAL ALLOGRAFT REJECTION

SUMMARY : Renal allograft rejection involves many mechanisms of innate and adaptive immunity, responsible for parenchymal inflammatory lesions that negatively impact the long-term outcomes of the renal allograft. The heterogeneous presentations of rejections in terms of clinical, biological and histological aspects make them difficult to manage in daily clinical practice. Indeed, current therapeutic strategies are disappointing in term of long-term outcomes, including graft survival. In this article, we will discuss the main effector mechanisms of rejection and their histological classification, as well as the existing treatments and those currently under evaluation.

KEYWORDS : *Immunity - Inflammation - Therapy - Kidney transplantation - Rejection*

INTRODUCTION

La transplantation rénale, traitement de choix des patients présentant une insuffisance rénale chronique terminale, est responsable d'une stimulation allogénique du système immunitaire, secondaire à la rencontre entre des cellules et des tissus d'individus différents.

La perception de cet organe étranger comme un signal de danger par le receveur va mettre en jeu des réponses immunes effectrices, pouvant finalement conduire à différents types de rejet, qu'ils soient cellulaires ou humoraux, dont le risque est essentiellement déterminé par le degré de compatibilité entre donneur et receveur, ainsi que l'adéquation du traitement immunosupresseur (1).

Le rejet, notamment médié par anticorps (ABMR pour «Antibody Mediated Rejection»), est l'une des causes les plus fréquentes de perte de greffon (2, 3).

PRINCIPAUX MÉCANISMES IMMUNOLOGIQUES DES REJETS DE GREFFE

La transplantation rénale s'accompagne d'une réponse allo-immune stimulant l'immunité innée, exacerbée par l'ischémie/reperfusion rénale (IRI) accompagnant inévitablement le prélèvement d'organes et l'implantation du greffon (1). En réponse à l'IRI, les cellules lésées du greffon rénal vont libérer leur contenu intracellulaire, incluant notamment la présence de DAMPs (pour «Damage-Associated Molecular Patterns/proteins»). Ceux-ci vont interagir avec les PRR (pour «Pattern Recognition Receptors») dont les «Toll-Like Receptors» (TLR) exprimés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), pour :

- (i) initier la réponse inflammatoire innée;
- (ii) engendrer de nombreux médiateurs pro-inflammatoires non allo-spécifiques;
- (iii) favoriser la réponse immunitaire T anti-donneur (1).

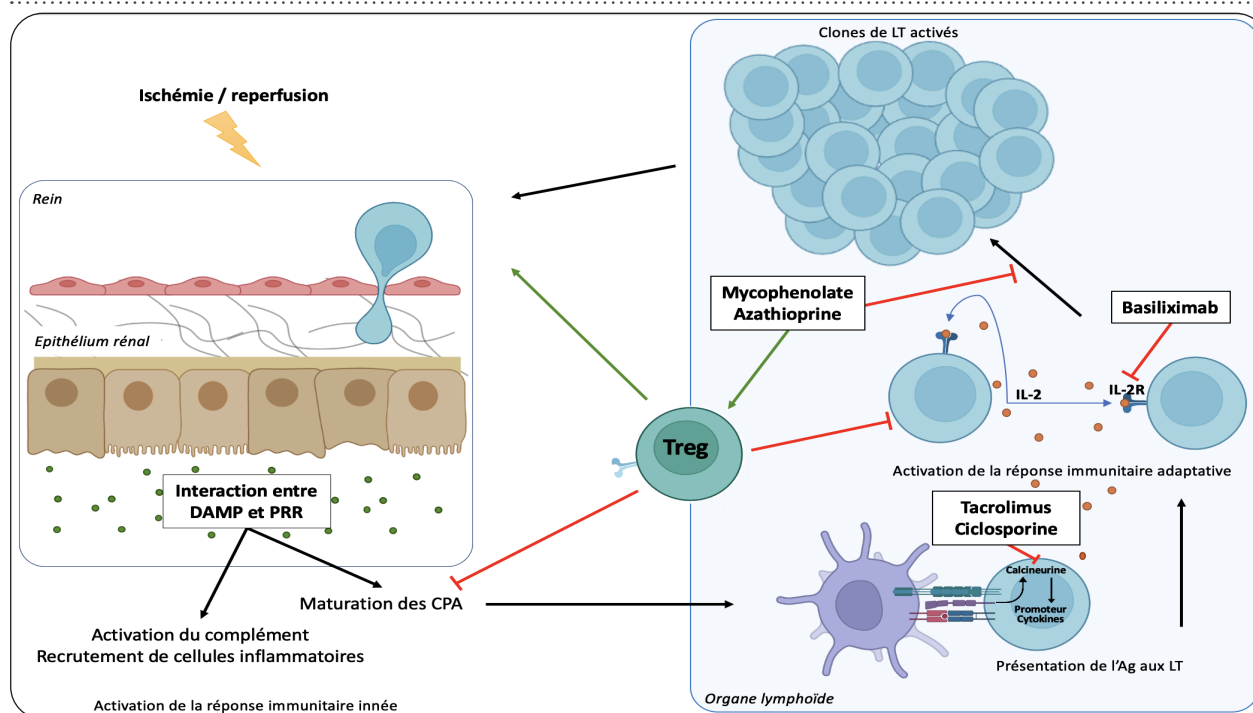
Cette interaction est responsable de la production de cytokines/chémokines chimiotactiques, avec recrutement des cellules inflammatoires dans le greffon, et de l'activation des CPA qui vont migrer dans les organes lymphoïdes secondaires. Deux étapes principales provoquent, ensuite, la réponse immunitaire spécifique (4) :

(1) Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation CHU Liège, Belgique.

(2) Groupe Interdisciplinaire de Génomique Appliquée (GIGA), Unité de Recherche Cardio-Vasculaire, ULiège, Belgique.

(3) Service de Chirurgie Abdominale et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Représentation schématique de la réponse immunitaire après transplantation rénale. Site d'action des principales drogues immunosuppressives (d'après réf 32)



Adapté d'après McKay et coll. (32). Ag: antigène; CPA: cellules présentatrices d'antigènes; DAMP: «Damage-Associated Molecular Patterns/proteins»; LT: lymphocyte T; PRR: «Pattern Recognition Receptors»; Treg: lymphocyte T régulateur.

- (i) la présentation des antigènes du donneur aux lymphocytes T du receveur, qui vont alors être activés, proliférer et se différencier;
- (ii) le recrutement des leucocytes effecteurs dans le greffon, responsables de lésions parenchymateuses variables (Figure 1).

Outre cette réaction inflammatoire causée par l'IRI, la réponse allo-immune va principalement se développer contre les peptides du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) (également appelé HLA pour «*Human Leukocyte Antigens*»), qui diffèrent entre le donneur et le receveur de reins (= mismatch). Pour mémoire, d'autres antigènes non-HLA peuvent également être responsables d'un rejet comme les antigènes mineurs d'histocompatibilité et les auto-antigènes. Un haut degré de mismatch HLA entre le donneur et le receveur d'organe solide va donc résulter en une stimulation plus importante de la réponse immune et donc inflammatoire, et reste un facteur indépendant de prédiction du devenir du greffon dans de nombreuses études (5). La prévention de l'apparition d'anticorps dirigés contre le HLA du donneur (DSA pour «*Donors Specific Antibody*») est essentielle (6). Les molécules allogéniques du CMH du greffon peuvent être reconnues par les lymphocytes T du receveur selon trois modes, non mutuellement exclusifs :

- (i) *l'allo-reconnaissance directe*, correspondant à l'interaction des antigènes du CMH des CPA du donneur, migrant du greffon vers les ganglions, et le récepteur à l'antigène du lymphocyte T (TCR) naïf du receveur;
- (ii) *l'allo-reconnaissance indirecte*, dans laquelle les peptides antigéniques, essentiellement dérivés du CMH du donneur, sont captés, apprêtés et présentés par les CPA du receveur aux lymphocytes T;
- (iii) *l'allo-reconnaissance semi-directe*, se référant au transfert de molécules intactes du CMH du donneur à une CPA du receveur lors de la circulation dans le greffon, les rendant alors capables d'activer, de façon simultanée, les voies directe et indirecte de la reconnaissance (4).

Deux signaux essentiels sont requis pour l'activation des lymphocytes T au niveau de la synapse immunologique :

- (i) l'interaction entre les peptides étrangers présentés par le CMH des CPA et le TCR;
- (ii) l'interaction entre les molécules de co-stimulation à la surface des CPA et à la surface des lymphocytes T (principalement CD80/CD86 avec CD28 et CD40 avec CD40L) (1, 4).

Cette étape correspond à la cible de la majorité des traitements immunosuppresseurs de

maintenance à l'heure actuelle (**Figure 1**) (1). Plusieurs étapes se succèdent, ensuite, pour déclencher la réponse immune spécifique conduisant à l'expansion clonale des lymphocytes T activés, hautement spécifiques du complexe peptide/HLA, et au rejet de greffe, en l'absence de traitement immunosuppresseur adéquat.

L'immunosuppression classique des patients après transplantation rénale se déroule en deux phases successives : la phase d'induction et la phase de maintenance. Ces traitements interagissent avec différentes voies de la réponse immunitaire pour bloquer l'activation et la prolifération lymphocytaire (**Figure 1**).

Le traitement d'induction comporte habituellement deux approches :

- (i) des corticoïdes, ayant un impact multiple comprenant la diminution des cytokines inflammatoires, une réduction de la production de prostaglandines et leucotriènes et l'induction d'une apoptose des lymphocytes;
- (ii) des anticorps monoclonaux anti-CD25 (qui fait partie du récepteur de l'interleukine-2 (IL-2)). Ce traitement ne déplete pas les lymphocytes T, mais inhibe principalement l'activation des lymphocytes naïfs.

Le traitement de maintenance comporte, quant à lui, trois approches :

- (i) les inhibiteurs de calcineurines (tacrolimus, ciclosporine) qui interagissent avec les protéines déphosphorylantes enlevant le phosphate de la protéine NFAT (pour «Nuclear Factor of Activated T-cells»), ce qui lui permet alors d'entrer dans le noyau et d'induire la production d'IL-2;
- (ii) les anti-métabolites (mycophénolate mofétil, azathioprine) qui sont des inhibiteurs de la réplication des lymphocytes T, et enfin,
- (iii) les corticoïdes.

Une appréciation générale des processus immunologiques complexes menant à la production d'anticorps par les patients naïfs et/ou pré-sensibilisés est essentielle pour comprendre les diverses présentations cliniques et histologiques du rejet humoral ainsi que les potentielles options de traitement.

CLASSIFICATION DES REJETS DE GREFFE RÉNALE

Actuellement, le rejet de greffe de rein est classé en deux groupes principaux :

- (i) le rejet médié par les cellules T (TCMR pour «*T-Cell Mediated Rejection*»), se référant à l'inflammation tubulo-interstitielle suite à l'acti-

vation et à la migration des lymphocytes T vers le greffon;

- (ii) le rejet médié par les anticorps (ABMR), se référant à l'inflammation microvasculaire après l'activation des lymphocytes B, la différenciation des plasmocytes et la production d'anticorps.

Ces deux rejets sont associés à des caractéristiques histologiques différentes; ils peuvent cependant coexister. La technique de référence pour le diagnostic de rejet aigu reste actuellement la biopsie du greffon rénal, bien que d'autres techniques non invasives soient en cours d'évaluation (7-10). La caractérisation des lésions de rejet sur les biopsies rénales fait appel à la classification de Banff, régulièrement actualisée, reposant sur l'analyse et la cotation des lésions glomérulaires, tubulaires, vasculaires et interstitielles, pour permettre une standardisation et une reproductibilité des catégories diagnostiques (11) (**Tableau I** et **Figure 2**).

REJET CELLULAIRE

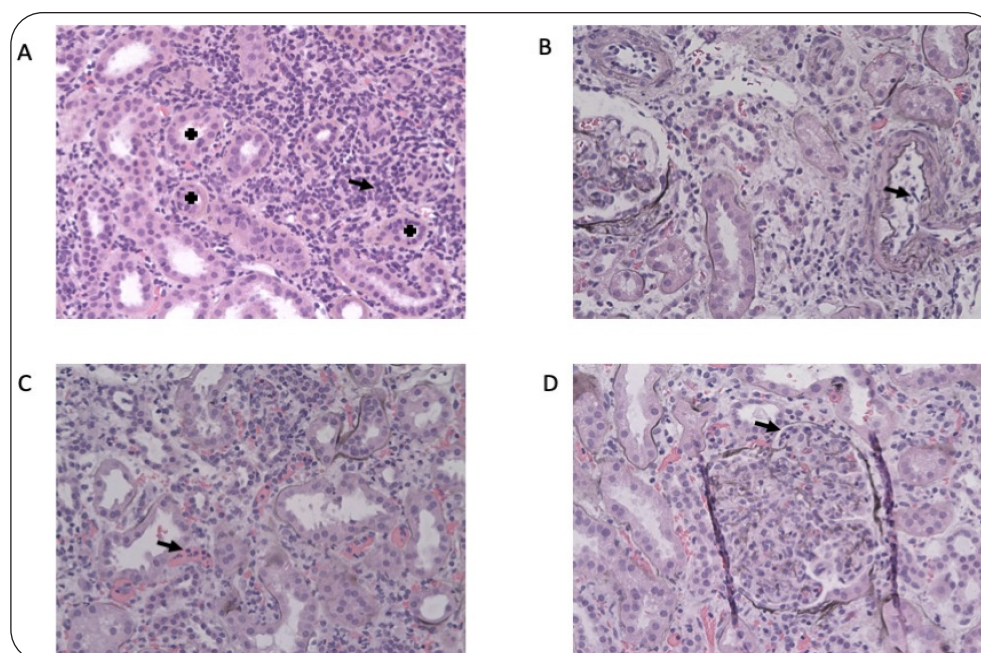
Le rejet cellulaire actif se définit histologiquement par la présence d'un infiltrat cellulaire interstitiel associé à une tubulite (infiltration des tubules rénaux par des cellules mononucléées, lymphocytes T et macrophages) ou une artérite intinale (infiltration de la paroi artérielle par des cellules inflammatoires) (**Figure 2**).

REJET MÉDIÉ PAR LES ANTICORPS

Le rejet médié par les anticorps (ABMR) présente des phénotypes très variables, dépendant surtout du moment d'apparition des anticorps contre le receveur. L'incidence du rejet humoral varie dans la plupart des séries entre 3-12 % (12). On distingue deux formes :

- (i) une forme précoce, survenant dans les 30 jours après transplantation, observée chez des patients préalablement immunisés (grossesse, transfusion sanguine, transplantation d'organe solide,...) et présentant des DSA au moment de la transplantation, qui, si elle n'est pas reconnue et traitée rapidement, peut entraîner la perte de l'allogreffe en quelques jours;
- (ii) une forme tardive, survenant plus de 30 jours après la transplantation, généralement associée à la survenue de DSA *de novo* (13).

Les DSA *de novo* correspondent à des DSA détectés plus de 3 mois après la greffe, dans un contexte d'immunosuppression inadéquate (défaut d'observance thérapeutique, variations dans le métabolisme des drogues immunosuppressives,...) (13). Ces formes tardives de rejet se développent le plus souvent sous une forme indolente et progressive, qui est généra-

Figure 2. Images représentatives des principales lésions histologiques lors d'un rejet de greffe

- A. Inflammation interstitielle «i» (→ : infiltration de l'interstitium par des cellules mononucléées) et tubulite «t» + : infiltration des tubules rénaux par des cellules mononucléées. Coloration à l'hématoxyline et éosine, X10.
 B. Artérite de grade v_1 selon la classification de Banff. Coloration argentique de Jones's, X20.
 C. Capillarite péri-tubulaire «cpt». Coloration argentique de Jones's, X20.
 D. Glomérulite «g». Coloration argentique Jones's, X20.

Tableau I. Classification de Banff pour les rejets de greffon rénal (11)

Rejet médié par les anticorps
1. Actif 2. Chronique actif 3. Chronique inactif 4. C4d isolé (sans signe morphologique de rejet)
Rejet cellulaire
1. Aigu Ia : $i_2-i_3 + t_2 + v_0$ Ib : $i_2-i_3 + t_3 + v_0$ IIa : $i_x + t_x + v_1$ IIb : $i_x + t_x + v_2$ III : $i_x + t_x + v_3$ 2. Chronique actif
Rejet borderline
$t_x + i_1$ $t_1 + i_2-i_3$

i : inflammation interstitielle avec infiltrat sur (i_2) 26 à 50 % et (i_3) > 50 % du parenchyme non fibreux ; t : tubulite avec foyers de (t_1) 1 à 4 cellules, (t_2) 5 à 10 cellules et (t_3) > 10 cellules, par section tubulaire transversale ; v : artérite intima avec (v_1) intensité discrète à modérée, (v_2) intensité sévère, (v_3) inflammation transmurale.

lement initialement détectée sur une biopsie de surveillance (biopsie réalisée avec une fonction rénale stable) ou sur une biopsie réalisée pour une cause précise (dysfonctionnement de l'allogreffe avec élévation de la créatininémie, protéinurie ou mise en évidence d'un DSA lors du dépistage systématique). La survie des greffons en cas de rejet humoral est fort impactée (56 % de survie du greffon à 8 ans contre 90 % si la biopsie rénale est normale) (14).

Au cours de l'ABMR, le fragment Fc des anticorps anti-HLA est responsable de la plupart des mécanismes effecteurs via :

- (i) la fixation à l'antigène cible sur l'endothélium vasculaire;
- (ii) l'activation de la voie classique du complément;
- (iii) la lyse des cellules endothéliales suite à la cytotoxicité dépendante des anticorps (4).

Ces lésions endothéliales peuvent secondairement conduire à la formation de thrombus. Cette complication résulte d'une activation de la coagulation, d'une prolifération des cellules endothéliales, et de lésions parenchymateuses secondaires au recrutement de cellules inflammatoires via, notamment, la libération de certains produits de clivage des protéines du

complément (C3a, C5a) (4). Le rôle central du système du complément, avec notamment la détection de DSA anti-HLA capable d'activer le complément (C1q, sous classe d'Ig), a été démontré comme étant un facteur prédictif indépendant de la perte du greffon, aussi bien en transplantation rénale (14) que pour d'autres greffes d'organes solides (15).

L'ABMR actif se traduit donc, histologiquement, par la présence d'une inflammation de la microcirculation, à savoir la présence de cellules inflammatoires circulantes responsables d'une occlusion partielle ou complète des capillaires glomérulaires (glomérulite) ou péri-tubulaires (capillarite péri-tubulaire) (Figure 2). Les autres patterns lésionnels incluent une artérite, une nécrose tubulaire aiguë ou des lésions de microangiopathie thrombotique. Ces lésions histologiques doivent être associées à la mise en évidence d'une interaction des anticorps actuels ou récents avec l'endothélium, à savoir la présence d'au moins un des trois critères suivants : des dépôts linéaires de C4d dans les capillaires péri-tubulaires, une inflammation micro-vasculaire significative ou une expression augmentée des transcrits témoignant d'une activation endothéliale, ainsi que la mise en évidence de DSA dirigés contre les HLA ou d'autres antigènes du donneur (11, 16).

TRAITEMENTS ACTUELS ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

L'incidence de rejet aigu durant la première année post-transplantation varie entre 10 à 15 % (17). Par la suite, l'ABMR représente 30 % des causes de perte de greffon (18). La prévention de tout rejet reste la meilleure stratégie pour améliorer la survie du greffon rénal, via notamment une exposition adéquate et ininterrompue au traitement immunosuppresseur.

Le traitement du rejet est fonction du type de rejet et peut être d'autant plus agressif que les lésions sont sévères. Le traitement du TCR repose sur des bolus de méthylprednisolone, à la dose de 250-500 mg par jour pour une durée de 3 à 5 jours. En cas d'atteinte vasculaire, de rejet cellulaire récurrent ou résistant aux corticoïdes, un traitement par des anticorps polyclonaux (anti-thymoglobuline, ATG) sera privilégié (19, 20).

En ce qui concerne l'ABMR, bien que des thérapies spécifiques, telles que l'élimination des anticorps, l'inhibition du complément, la déplétion des lymphocytes B et l'inhibition des plasmocytes, se soient avérées efficaces pour

améliorer les résultats à court terme, aucune option thérapeutique n'a montré de résultat significatif pour l'amélioration à long terme de la survie du greffon. Cela pourrait, en partie, être attribué à une hétérogénéité importante parmi les essais cliniques en termes de diagnostic histologique, de dosage de médicaments immunosuppresseurs, de combinaison et de durée du traitement, mais également être lié à des critères d'inclusion variables, avec, le plus souvent, des petits effectifs de population.

Le **Tableau II** résume les différents traitements disponibles pour la prise en charge de l'ABMR. Il n'y a cependant pas, à l'heure actuelle, d'approche thérapeutique standardisée. La majorité des traitements ont été développés pour éviter l'apparition d'un rejet humoral précoce chez les patients présentant des DSA pré-existants. Peu de traitements ont toutefois démontré leur impact sur la progression et l'activité du rejet humoral chronique. Les objectifs principaux du traitement sont essentiellement (20) :

- (i) d'épurer le sang de la présence de DSA via la réalisation d'échanges plasmatiques et l'administration d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV), comme recommandé par les guidelines KDIGO («*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*») 2009 (19);
- (ii) de cibler la production active de nouveaux anticorps.

Dans cette optique, le rituximab (MabThera®), un anticorps monoclonal chimérique ciblant les lymphocytes B CD20+, fréquemment utilisé, est suggéré en traitement optionnel par les guidelines KDIGO (19), bien qu'aucun bénéfice clair n'ait été prouvé dans les essais cliniques randomisés jusqu'à présent (13). Les résultats concernant les inhibiteurs du protéasome (bortézomib, Velcade®) capables d'induire l'apoptose des lymphocytes B, sont actuellement négatifs (21, 22). Plusieurs études se sont enfin intéressées à l'utilisation d'inhibiteurs du système du complément, compte tenu de son rôle central dans la pathogenèse des dommages liés aux DSA anti-HLA. L'écilizumab (Soliris®) a montré un effet protecteur sur la prévention de la survenue de l'ABMR actif précoce chez des patients présentant des DSA pré-existants (23, 24). Les données après 7 ans de suivi ne démontrent, cependant, pas de réduction d'incidence des ABMR chroniques ni une amélioration significative de la survie du greffon par rapport à une population contrôle (25). Le blocage du système de complément via l'utilisation d'inhibiteur de la C1 estérase s'est d'abord montré prometteur dans le traitement de l'ABMR actif ne répondant pas aux traitements classiques (26). Ces résul-

Tableau II. Traitements étudiés/utilisés dans la prise en charge du rejet humoral

Traitements	Mécanismes d'action	Résultats d'études
Échanges plasmatiques	Élimination des anticorps (anti-HLA) par échange plasmatique	Traitement recommandé par les sociétés savantes mais sans étude convaincante démontrant leur efficacité
IgIV	Effets pléiotropes, y compris la neutralisation des anticorps/ cytokines/ composants activés du complément	Étude randomisée contrôlée ne démontrant pas d'impact positif sur la progression de rejet chronique (33)
Rituximab (MabThera®)	Déplétion des lymphocytes B CD20+	Pas d'effet bénéfique additionnel du rituximab en termes de fonction du greffon rénal ou de l'intensité des DSA (34)
Inhibiteurs du protéasome	Bortézomib (Velcade®) = ciblant directement les plasmocytes producteurs d'anticorps	Résultats décevants chez des patients avec ABMR tardif, avec davantage de toxicité et absence d'effet bénéfique sur la fonction du greffon rénal ou la réduction du taux de DSA (21)
Inhibiteurs du complément	Éculizumab (Soliris®): Anticorps monoclonal ciblant le C5 et entraîne un blocage de l'activation de la voie finale du complément Inhibiteur plasmatique de la C1 estérase	Pas de prévention à long terme de l'incidence du rejet humoral chronique. Survie des allogreffes comparable aux contrôles (35) Arrêt d'une étude récente sur l'efficacité en association aux IgIV chez les patients avec rejet humoral chronique résistant par défaut de recrutement
Inhibiteurs de l'interleukine 6	Cytokine multifonctionnelle impliquée de manière critique dans l'homéostasie tissulaire, l'inflammation et l'immunité	Réduction significative des DSA, réduction de l'activité moléculaire de l'ABMR (40 %) et disparition des dépôts capillaires de C4d chez 25 % d'entre eux. 22 % des patients n'avaient plus de signe morphologique d'ABMR en histologie. Réduction de la pente de décroissance de la fonction rénale sous traitement (30)

ABMR : "AntiBody-Mediated Rejection"; DSA : "Donor-Specific Antibodies"; HLA : "Human Leucocyte Antigen"; IgIV : immunoglobulines intra-veineuses.

tats n'ont pas été confirmés par des études plus récentes (27).

L'implimidase, est un enzyme dérivé de la bactérie *Streptococcus pyogenes*, qui décompose les IgG. Cette molécule provoque une destruction rapide des DSA pré-existants, et permet ainsi de greffer des patients fortement immunisés. Ce traitement est actuellement à l'étude dans les ABMR chroniques. Cependant, au vu de son mécanisme d'action portant uniquement sur les immunoglobulines, sans impact sur les lymphocytes B, et de sa demi-vie courte, il ne semble pas être un traitement de choix sans association avec d'autres thérapeutiques (28).

Des traitements visant à bloquer la cytokine pro-inflammatoire IL-6 et ses effets pléiotropes, notamment impliqués dans de nombreuses facettes de l'immunité innée et adaptative, sont également à l'étude, avec des premiers résultats encourageants (29). Les données d'une étude randomisée publiée en 2021 chez des patients atteints de rejet humoral chronique traités par clazakizumab, ont permis de confirmer les résultats antérieurs (30).

À noter, finalement, des données intéressantes concernant le bélatacept (inhibiteur de la co-stimulation) se liant au CD80/CD86 à la surface des CPA, bloquant la co-stimulation des lymphocytes T et inhibant l'activation des lymphocytes T cytotoxiques. Une étude récente a

démonstré chez des patients avec ABMR chronique, une amélioration de la pente de décroissance de la fonction rénale, avec l'absence d'aggravation des signes inflammatoires au niveau de la biopsie rénale lorsque les patients greffés étaient placés sous bélatacept à la place du tacrolimus (31). Ces données préliminaires, sur un faible nombre de patients, doivent, bien évidemment, être confirmées.

CONCLUSIONS

Le rejet d'un rein greffé fait intervenir des phénomènes immunologiques et inflammatoires complexes. La prise en charge adaptée des patients avec rejet est essentielle pour optimiser au mieux la survie des greffons. Le diagnostic invasif par biopsie rénale reste l'examen de choix pour le diagnostic, mais il existe un besoin important de développement de biomarqueurs et d'icône-marqueurs non invasifs pour améliorer le suivi des patients sans devoir recourir à la biopsie.

Le développement de nouveaux traitements, davantage axés sur la présentation phénotypique et les mécanismes immunologiques responsables du rejet, est également essentiel pour améliorer la survie des greffons et des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Blancho G. Immunologie de la transplantation rénale. Dans: Legendre Christophe Editeur. *La transplantation rénale*. 1^{ère} ed. Paris: Lavoisier;2011. p.25-113.
2. Gaston RS, Cecka JM, Kasiske BL, et al. Evidence for antibody-mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation* 2010;**90**:68-74.
3. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012;**12**:388-99.
4. Candon S. Transplantation rénale : aspects immunologiques. *EMC-Néphrologie* 2006;**1**:1-15.
5. Shi X, Liu R, Xie X, et al. Effect of human leukocyte antigen mismatching on the outcomes of pediatric kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017;**32**:1939-48.
6. Tambur AR, Kosmoliaptsis V, Claas FHJ, et al. Significance of HLA-DQ in kidney transplantation: time to reevaluate human leukocyte antigen-matching priorities to improve transplant outcomes? An expert review and recommendations. *Kidney Int* 2021;**100**:1012-22.
7. Lovinfosse P, Weekers L, Bonvoisin C, et al. Fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography coupled with computed tomography in suspected acute renal allograft rejection. *Am J Transplant* 2016;**16**:310-6.
8. Hanssen O, Weekers L, Lovinfosse P, et al. Diagnostic yield of 18 F-FDG PET/CT imaging and urinary CXCL9/creatinine levels in kidney allograft subclinical rejection. *Am J Transplant* 2020;**20**:1402-9.
9. Hanssen O, Erpicum P, Lovinfosse P, et al. Non-invasive approaches in the diagnosis of acute rejection in kidney transplant recipients. Part I. In vivo imaging methods. *Clin Kidney J* 2017;**10**:97-105.
10. Erpicum P, Hanssen O, Weekers L, et al. Non-invasive approaches in the diagnosis of acute rejection in kidney transplant recipients, part II: omics analyses of urine and blood samples. *Clin Kidney J* 2017;**10**:106-15.
11. Loupy A, Haas M, Roufosse C, 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;**20**:2318-31.
12. Hart A, Singh D, Brown SJ, et al. Incidence, risk factors, treatment, and consequences of antibody-mediated kidney transplant rejection: A systematic review. *Clin Transplant* 2021;**35**:e14320.
13. Schinstock CA, Mannon RB, Budde K, et al. Recommended treatment for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: The 2019 Expert Consensus from the Transplantation Society Working Group. *Transplantation* 2020;**104**:911-22.
14. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, et al. Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med* 2013;**369**:1215-26.
15. Bouqueneau A, Loheac C, Aubert O, et al. Complement-activating donor-specific anti-HLA antibodies and solid organ transplant survival: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2018;**15**:e1002572.
16. Cornell LD. Histopathologic features of antibody mediated rejection: the BANFF classification and beyond. *Front Immunol* 2021;**12**:718122.
17. Hariharan S, Israni AK, Danovitch G. Long-term survival after kidney transplantation. *N Engl J Med* 2021;**385**:729-43.
18. Naesens M, Kuypers DRJ, De Vusser K, et al. The histology of kidney transplant failure: a long-term follow-up study. *Transplantation* 2014;**98**:427-35.
19. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work Group). KDIGO Clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;**9**(Suppl 1):155.
20. Cooper JE. Evaluation and treatment of acute rejection in kidney allografts. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;**15**:430-8.
21. Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. A randomized trial of bortezomib in late antibody-mediated kidney transplant rejection. *J Am Soc Nephrol* 2018;**29**:591-605.
22. Slatinska J, Slavcev A, Honsova E, et al. Efficacy and safety of BORTEZOMIB treatment for refractory acute antibody-mediated rejection-a pilot study. *HLA* 2018;**92** (Suppl 2):47-50.
23. Glotz D, Russ G, Rostaing L, et al. Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 2019;**19**:2865-75.
24. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S, et al. Terminal complement inhibition decreases antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2011;**11**:2405-13.
25. Schinstock CA, Bentall AJ, Smith BH, et al. Long-term outcomes of eculizumab-treated positive crossmatch recipients: allograft survival, histologic findings, and natural history of the donor-specific antibodies. *Am J Transplant* 2019;**19**:1671-83.
26. Viglietti D, Gosset C, Loupy A, et al. C1 inhibitor in acute antibody-mediated rejection nonresponsive to conventional therapy in kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant* 2016;**16**:1596-603.
27. Viklicky O, Slatinska J, Novotny M, Hrubá P. Developments in immunosuppression. *Curr Opin Organ Transplant* 2021;**26**:91-6.
28. Jordan SC, Lorant T, Choi J, et al. IgG endopeptidase in highly sensitized patients undergoing transplantation. *N Engl J Med* 2017;**377**:442-53.
29. Choi J, Aubert O, Vo A, 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;**17**:2381-9.
30. Doberer K, Duerr M, Halloran PF, et al. A randomized clinical trial of anti-IL-6 antibody clazakizumab in late antibody-mediated kidney transplant rejection. *J Am Soc Nephrol* 2021;**32**:708-22.
31. Kumar D, Raynaud M, Chang J, et al. Impact of belatacept conversion on renal function, histology, and gene expression in kidney transplant patients with chronic active antibody-mediated rejection. *Transplantation* 2021;**105**:660-7.
32. McKay DB, Park K, Perkins D. What is transplant immunology and why are allografts rejected? In *Kidney Transplantation : a guide to care kidney transpl recipients*. Boston: Springer US; 2010. p. 25-39.
33. Moreso F, Crespo M, Ruiz JC, 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;**18**:927-35.
34. Sautenet B, Blancho G, Büchler M, 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;**100**:391-9.
35. Cornell LD, Schinstock CA, Gandhi MJ, et al. Positive cross-match kidney transplant recipients treated with eculizumab: outcomes beyond 1 year. *Am J Transplant* 2015;**15**:1293-302.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Bouqueneau A, Service de Néphrologie, Dialyse, Transplantation, CHU Liège, Belgique.
Email : antoine.bouqueneau@chuliege.be