



HAL
open science

Nouvelles stratégies immunosuppressives en transplantation

D. Kervella, G. Blancho

► **To cite this version:**

D. Kervella, G. Blancho. Nouvelles stratégies immunosuppressives en transplantation. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2022, 206 (4), pp.540-550. 10.1016/j.banm.2022.02.004 . hal-04697258

HAL Id: hal-04697258

<https://hal.science/hal-04697258v1>

Submitted on 13 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Reçu le 23/12/2021 accepté le 20/01/2022

Nouvelles stratégies immunosuppressives en transplantation*

New immunosuppressive strategies in transplantation

Delphine Kervella^{1,2} – Gilles Blancho^{1,2}

¹ CHU de Nantes, Nantes Université, Service de Néphrologie et Immunologie clinique, ITUN, Nantes, France

² Nantes Université, Inserm, Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie, UMR 1064, ITUN, F-44000 Nantes, France

* Séance commune de l'Académie nationale de médecine et de la Société Francophone de Transplantation du 30/11/2021 : « Avancées en transplantation d'organes »

Auteur correspondant :

Pr Gilles Blancho

Néphrologie et Immunologie Clinique

CHU de Nantes

30 Bd Jean Monnet – Immeuble Jean Monnet

44093 Nantes cedex 01

Gilles.blancho@chu-nantes.fr

Liens d'intérêt :

Delphine Kervella pas de lien d'intérêt à déclarer

Gilles Blancho : Astellas, Novartis, Sanofi

Mots clés : Transplantation ; Immunosuppression thérapeutique ; Rejet du greffon ; Tolérance immunitaire

KW : Transplantation ; Immunosuppression ; Graft Rejection ; Immune Tolerance

Résumé

Le développement d'agents immunosuppresseurs a permis l'essor de la transplantation rénale depuis 50 ans. Les inhibiteurs de calcineurine, à la base des stratégies immunosuppressives actuelles, sont associés à une néphrotoxicité importante. Ces traitements ne sont pas spécifiques de la réponse allo-immune et sont associés à un risque majoré d'infections et de cancers. Enfin, les traitements utilisés ciblent principalement les lymphocytes T et ne préviennent pas suffisamment le développement des anticorps anti-HLA, associés aux rejets médiés par les anticorps et cause majeure de perte des transplants au long cours. Le développement de nouveaux traitements immunosuppresseurs reste donc un enjeu majeur en transplantation.

Une voie prometteuse de développement de nouveaux immunosuppresseurs est le blocage de la costimulation (activation lymphocytaire). Les agents inhibant l'interaction CD40-CD40 ligands permettraient de contrôler à la fois la réponse allogénique T et B. Les anticorps anti-CD28 permettraient le développement de cellules T régulatrices. Plusieurs essais cliniques évaluant ces différents agents sont en cours.

Les traitements validés en cas de rejet médié par les anticorps sont peu nombreux (échanges plasmatiques, immunoglobulines intraveineuses). Les traitements en cours de développement reposent sur l'élimination des anticorps (Imlifidase), l'inhibition de l'activation des lymphocytes B et des plasmocytes (anti-IL-6/IL-6R, anti-CD38...), l'inhibition du complément. Leur validation est rendue difficile par l'hétérogénéité des phénotypes de ce type de rejets.

Enfin, des stratégies thérapeutiques innovantes afin d'obtenir une tolérance du transplant sont en cours de développement, basées sur la thérapie cellulaire (greffe de cellules souches, cellules mésenchymateuses, cellules régulatrices).

Abstract

Immunosuppressive agents have enabled the rise of allogenic renal transplantation in the last 50 years. However, several issues remain to be solved. Calcineurin inhibitors, the cornerstone of immunosuppressive strategies, are associated with nephrotoxicity. Immunosuppressive regimens currently used do not specifically target the allo-immune response and thus favor cancers and infections. Most immunosuppressive agents target T cell activation and are not efficient enough to prevent allo-immunization in the long term. Finally, antibody mediated rejections favored by the emergence of anti-human leukocyte antigen donor specific antibodies strongly affect allograft survival.

There are few validated treatments for antibody-mediated rejection (plasma exchange, intravenous immunoglobulin). The research of new maintenance long-term immunosuppressive agents focuses on costimulation blockade (lymphocyte activation). Agents inhibiting CD40-CD40 ligand interaction may enable a good control of both T and B cells responses. Anti-CD28 antibodies may promote regulatory T cells. Agents targeting this costimulation pathways are currently evaluated in clinical trials.

Immunosuppressive agents for ABMR treatment are scarce since anti-CD20 agent rituximab and proteasome inhibitor bortezomib have failed to demonstrate an interest in ABMR. New drugs focusing on antibodies removal (Imlifidase), B cell and plasmablasts activation (anti-IL-6/IL-6R, anti-CD38...) and complement inhibition are in the pipeline, with the challenge of their evaluation in such a heterogeneous pathology.

Lastly, innovative therapeutic strategies to enable transplant tolerance are being developed, based on stem cell transplantation, mesenchymal cells or regulatory cells.

I- Introduction

a. Eléments historiques

La transplantation d'organe allogénique entraîne en l'absence de traitement une puissante réaction du système immunitaire qui conduit au rejet de l'organe. Les premières transplantations rénales chez l'homme dans les années 50, avec comme seuls immunosuppresseurs les corticostéroïdes, se soldaient par la survenue de rejets cellulaires. La découverte et la description de plus en plus précise du système *human leukocyte antigen* (HLA) a permis de rechercher la meilleure compatibilité entre donneur et receveur mais le véritable essor de la transplantation date des années 1980 avec l'avènement de la ciclosporine A, ouvrant une voie considérable dans l'amélioration des traitements immunosuppresseurs et permettant d'augmenter significativement les survies des transplants en diminuant drastiquement l'incidence de ces rejets cellulaires. La survie des transplants au long cours reste une problématique majeure avec une médiane de survie entre 10 et 15 ans, pour des raisons d'origine multifactorielle (toxicité des anti-calcineurines, rejet chronique, récurrence de la maladie initiale)¹. Les rejets médiés par les anticorps (causés par les anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur, *donor specific antibodies*-DSA) sont une des principales causes de perte de transplant à court et long termes^{2,3}. La prévention de l'apparition des DSA par le traitement d'entretien et la prise en charge thérapeutique de ces rejets sont des enjeux majeurs pour la survie des transplants.

b. Traitements immunosuppresseurs actuels

Le traitement immunosuppresseur standard repose sur un traitement d'induction (anticorps déplétants ou anticorps anti-récepteur de l'interleukine-2 (IL-2)) puis un traitement d'entretien associant le plus souvent une molécule anti-calcineurine (ciclosporine A, tacrolimus), un anti-métabolite (acide mycophénolique) associés ou non aux corticostéroïdes. Les anti-calcineurines demeurent la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur d'entretien, mais sont associés au long cours à des complications sévères : néphrotoxicité, infections, cancers⁴. Cette immunosuppression est globale et active et ne permet pas l'induction d'une tolérance au transplant⁵. Les inhibiteurs de mTOR (sirolimus, everolimus) ont des propriétés anti-prolifératives et anti-virales intéressantes. Leur intolérance relative chez une proportion significative de patients (inflammation, retard de cicatrisation) rend leur utilisation compliquée, en période post-transplantation précoce dans des stratégies sans anti-calcineurine. Leur intérêt en prévention secondaire après survenue de cancers notamment cutanés a été démontré⁶. Leur utilisation en entretien à faible dose en association avec le tacrolimus paraît prometteuse avec un risque de rejet similaire à l'association tacrolimus-acide mycophénolique et une moindre incidence d'infections à cytomégalovirus (CMV) et à BK virus⁷. La dernière molécule mise sur le marché, le belatacept, est une protéine de fusion composée d'un

fragment Fc et du domaine extra-cellulaire de CTLA4. Elle bloque la costimulation et donc l'activation des cellules T en empêchant l'interaction CD80/86-CD28. Son utilisation en association avec l'acide mycophénolique est bénéfique en terme de fonction rénale en comparaison à la ciclosporine, avec cependant un sur-risque de rejet cellulaire⁸. Le belatacept paraît inhiber efficacement la réponse humorale, avec un risque de rejet médié par les anticorps faible et une faible incidence d'anticorps spécifique du donneur (DSA)^{9,10}. De nouvelles stratégies d'utilisation du belatacept émergent en post-transplantation immédiat ou en relai des anti-calcineurines, notamment en association à de faibles doses d'anti-calcineurines ou d'inhibiteurs de mTOR, afin de limiter le risque de rejet aigu tout en obtenant un bénéfice sur la fonction rénale^{11,12}.

Ainsi globalement, le traitement d'entretien standard après transplantation (aussi bien rénale que d'autres organes solides) repose actuellement sur l'association d'un anti-calcineurine (tacrolimus) et d'un anti-prolifératif (acide mycophénolique), associés ou non aux stéroïdes. Les inhibiteurs de mTOR sont utilisés en deuxième intention en cas de néoplasie ou d'infection virale non contrôlée, et le belatacept en cas de toxicité des anti-calcineurines.

Le développement de nouvelles thérapeutiques et stratégies immunosuppressives vise à diminuer la toxicité des immunosuppresseurs, mieux contrôler la réponse humorale, limiter la morbidité infectieuse et surtout obtenir une immunosuppression plus spécifique de la réponse allo-immune. Nous décrivons ici les thérapies immunosuppressives en cours de développement en traitement d'entretien (inhibiteurs de la costimulation) et dans la prise en charge des rejets médiés par les anticorps ainsi que les nouvelles stratégies de thérapie cellulaire, en nous concentrant sur la transplantation rénale.

II- Quelques échecs de développement

Plusieurs molécules ont vu leur développement stoppé au cours des deux dernières décennies. Le FTY-720, modulateur du récepteur sphingosine-1 phosphate, récepteur impliqué dans le trafic lymphocytaire dans les ganglions, n'a pas montré d'avantage par rapport aux anti-calcineurines et était associé à des effets indésirables graves (bradycardie, bloc atrio-ventriculaire, œdème maculaire)¹³⁻¹⁵. L'Alefacept, protéine de fusion recombinantes LFA3/IgG1 bloquant l'interaction CD2-LFA3 et réduisant le nombre de lymphocytes T mémoires a été abandonné du fait de la survenue de cancers¹⁶. Le Tofacitinib, inhibiteur de JAK3, bloque la transmission du signal de la chaîne γ c du récepteur de l'IL2 et réduit la prolifération lymphocytaire. En association avec l'acide mycophénolique (MPA), il était aussi efficace que l'association ciclosporine-MPA pour la prévention des rejets et la survie des transplants. Cependant, l'incidence des lymphomes viro-induits et d'infections sévères s'est révélée plus

importante sous Tofacitinib¹⁷⁻¹⁹. La sotrastaurine (AEB071) est une molécule qui bloque l'activation précoce du lymphocyte T via l'inhibition des protéines-kinases-C. Les essais cliniques en association au tacrolimus ou à l'everolimus n'ont pas démontré de bénéfice de cette molécule en comparaison au traitement de référence, conduisant à l'arrêt de son développement en transplantation^{20,21}.

III- Une voie prometteuse : le blocage de la costimulation

Les traitements à l'étude en traitement d'entretien ciblent les molécules de costimulation, impliquées dans l'activation des cellules T et B (2eme signal nécessaire à l'activation de ces cellules après reconnaissance de l'antigène par le TCR). Les deux principaux signaux de costimulation ciblés sont CD40-CD40 ligand et CD28-CD80/86.

a. Blocage de la voie CD40-CD40 ligand

CD40 est une molécule de la superfamille du TNF, exprimée de façon constitutive à la surface des lymphocytes B, monocytes, macrophages et cellules dendritiques²². Son expression est induite à la surface des cellules épithéliales, endothéliales et des kératinocytes activés. Son ligand CD154 (ou CD40 ligand) est exprimé à la surface des cellules T activées, des B et des plaquettes²³. L'interaction entre les lymphocytes T activés et les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques, lymphocytes B) via le signal de costimulation CD145-CD40 est essentielle pour l'activation de la réponse humorale T-dépendante, la formation des centres germinatifs et la différenciation des lymphocytes B mémoire^{24,25}. Enfin, l'interaction CD40-CD154 concourt à l'activation des lymphocytes T via l'augmentation de l'expression de CD80/86 (B7) à la surface des cellules présentatrices d'antigène²⁶. L'identification de CD40-CD154 comme une des voies de costimulation importantes dans le rejet d'allogreffe et la vasculopathie chronique du transplant a conduit au développement d'anticorps antagonistes de CD40 et de CD154²⁷. Le blocage de CD154 (CD40L) par des anticorps monoclonaux en monothérapie s'est révélé efficace pour prévenir le rejet d'allogreffe dans les modèles de primate non-humain²⁸⁻³⁰. Cependant, leur développement s'est arrêté après que des évènements thrombo-emboliques ont été rapportés par plusieurs groupes, avec des anticorps différents²⁹⁻³¹. Cet effet pro-thrombogène paraît être en lien avec l'expression de CD154 sur les plaquettes activées et la formation de complexes immuns anti-CD154-CD154 via leur fragment Fc³². De nouveaux anticorps anti-CD154 sont en cours de développement, avec un domaine Fc modifié sans liaison possible à ses récepteurs et sans domaine de fixation du complément (*Fc-silenced*). Un de ces anticorps est en développement pré-clinique, avec une étude chez le primate montrant une excellente survie des transplants rénaux sous anti-CD154 en combinaison au mycophénolate mofétil et aux stéroïdes après une induction par basiliximab, sans évènements thrombo-emboliques³³. De façon intéressante, le traitement était associé au développement de cellules T régulatrices CD4+CD25+ Foxp3+. Deux anticorps anti-CD40 ont été

développés et testés en transplantation chez l'homme. Le bleselumab (Astellas, ASPK1240) est un anticorps anti-CD40 de type IgG4 humanisé. Les premiers essais chez le primate ont montré son efficacité dans la prévention du rejet d'allogreffe rénale, en particulier en association au tacrolimus ou MMF³⁴⁻³⁶ et en monothérapie en transplantation hépatique³⁷. La tolérance du traitement chez l'homme est apparue satisfaisante, notamment sans évènements thrombo-emboliques³⁸. Un essai clinique randomisé a comparé les associations bleselumab-tacrolimus et bleselumab-MMF au traitement standard tacrolimus-MMF après une induction par basiliximab³⁹. Les auteurs rapportent une non-infériorité de l'association bleselumab-tacrolimus sur le critère de jugement principal (survenue d'un rejet à 6 mois) comparé au groupe standard, alors que l'association bleselumab-MMF était clairement défavorable. Malgré des taux résiduels cibles de tacrolimus plus bas dans le groupe bleselumab-tacrolimus, il n'y avait pas de différence entre les groupes en termes de fonction rénale. De plus, une incidence plus élevée d'infections virales (CMV, BK virus) a été observée chez les patients traités par bleselumab (non significatif). L'absence d'avantage de cette stratégie bleselumab-dose réduite de tacrolimus en termes de fonction rénale associée à une tendance à plus d'infections virales rend son utilisation future selon de tels schémas en transplantation difficile à envisager. Le deuxième anticorps monoclonal anti-CD40 en cours de développement est l'iscalimab (Novartis, CFZ533). Il s'agit d'une IgG4 humaine antagoniste de CD40, dont le fragment Fc a été modifié (*Fc-silenced*) pour que l'anticorps ne soit pas déplétant. Dans un modèle de transplantation rénale allogénique chez le primate non-humain, l'iscalimab en monothérapie bloque la réponse anticorps T-dépendante, la formation centres germinatifs et prolonge survie des transplants rénaux allogéniques⁴⁰. Un essai clinique en transplantation rénale (étude CIRRUS I), évaluant l'iscalimab à différentes doses associées au MMF et stéroïdes, comparé à l'association tacrolimus-MMF-stéroïdes vient d'être arrêté prématurément devant une moindre efficacité du traitement étudié par rapport au groupe contrôle sur l'analyse intermédiaire. Son évaluation se poursuit cependant en transplantation hépatique, dans le lupus, la maladie de Sjögren et dans l'adénite suppurative.

b. Blocage de CD28

Une autre approche prometteuse est le blocage de la costimulation par anticorps anti-CD28. CD28 est une molécule exprimée de façon constitutive par les cellules T naïves. Il s'agit d'un des premiers signaux de costimulation engagés lors de l'activation des cellules T. CD28 interagit avec B7 (CD80/CD86) à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. L'engagement de CD28 entraîne une cascade d'évènements intracellulaires, induisant différents facteurs de transcription (MAPK, NF-KB, AP1, NFAT) conduisant notamment à la transcription d'IL-2⁴¹, entraînant la prolifération, la survie, la différenciation des lymphocytes T. Bloquer uniquement CD28 permet de maintenir la possibilité de l'interaction CD80/86-CTLA-4, cruciale pour la régulation et le développement et les fonctions des

cellules T régulatrices CD4+ Foxp3+⁴². Différentes molécules anti-CD28 ont été développées. Un anticorps anti-CD28 superagoniste a montré un effet d'expansion rapide de cellules T régulatrices dans un modèle murin⁴³. Cependant, son utilisation chez l'homme a été interrompue très rapidement du fait de la survenue d'un syndrome de relargage cytokinique grave chez les participants à l'essai de phase I⁴⁴. Des anticorps conventionnels divalents sont efficaces pour la survie des transplants allogéniques chez l'animal, mais des propriétés agonistes persistent⁴⁵⁻⁴⁷. Ainsi, des anticorps monovalents anti-CD28 ont été développés, bloquant CD28 sans dimérisation⁴⁸. Deux anti-CD28 monovalents sont en cours d'évaluation dans des essais cliniques. FR104 est un anticorps monoclonal antagoniste de CD28, constitué d'un fragment Fab' monovalent pégylé. Il n'induit pas d'activation T ou de relargage cytokinique^{46,49,50}. Dans un modèle de transplantation rénale allogénique chez le primate, FR104 en association à une faible dose de tacrolimus ou de rapamycine (sans stéroïdes) était efficace pour prévenir le rejet (survie 100%) et pour prévenir l'allo-immunisation des receveurs⁵¹. De plus, on observait un enrichissement en cellules T régulatrices dans le sang et le transplant des receveurs. FR104 a été comparé au belatacept (CTLA-4-Ig) dans un modèle de transplantation rénale allogénique chez le primate, en association au tacrolimus⁵². Il n'y a eu aucune perte de greffon par rejet dans le groupe FR104 alors que 4 sur 5 receveurs du groupe belatacept ont développé un rejet cellulaire sévère résistant aux stéroïdes. Là encore, on observait une plus grande fréquence de cellules T régulatrices dans les greffons du groupe FR104. Les données histologiques, confortées par des modèles *in vitro* et *in vivo*, montrent que FR104 prévient la prolifération des cellules T follicular helper, cellules indispensables dans la mise en place des centres germinatifs. Ici encore, les receveurs ne développaient pas de DSA. L'essai de phase I chez 64 sujets sains a montré une excellente tolérance de FR104⁵⁰. Une étude de phase I/II est en cours à Nantes (FIRST Study, NCT04837092) chez des patients recevant une première transplantation rénale. Le lulizumab (BMS-931699) est aussi un anticorps monovalent pégylé anti-CD28 antagoniste avec une bonne tolérance chez l'homme^{53,54}. Un essai clinique randomisé de phase 2a est en cours en transplantation rénale aux Etats-Unis, comparant lulizumab et tacrolimus, en association au MMF et aux stéroïdes (NCT04903054). Ainsi, l'approche de blocage de CD28 semble prometteuse à plusieurs niveaux : épargne (ou minimisation) des anti-calcineurines, développement des cellules T régulatrices, inhibition des cellules T follicular helper, contrôle de la production de DSA

IV- Prise en charge des rejets médiés par les anticorps

a. Stratégies thérapeutiques actuelles

Les rejets médiés par les anticorps (*Antibody-mediated rejection- ABMR*) sont une des causes de perte de transplant à court et long termes^{2,3}. La présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre le transplant (*Donor specific antibody, DSA*) préformés (avant la transplantation) ou *de novo* est associée à la survenue d'ABMR et la perte des transplants^{55,56}. Ces dernières décennies, beaucoup de progrès ont été faits dans ce domaine : meilleure caractérisation des réponses B, développement de techniques fines de détection des anticorps anti-HLA, établissement et actualisation régulière d'une classification histologique précise⁵⁷. Cependant, les stratégies thérapeutiques restent à ce jour mal codifiées⁵⁸. Le « *standard of care* » pour les ABMR actifs repose actuellement sur les échanges plasmatiques, les IVIg et les stéroïdes⁵⁹. Les échanges plasmatiques ont pour but l'élimination des DSA circulants, corrélée à une meilleure réponse clinique chez les transplantés rénaux. Les immunoglobulines intraveineuses (IVIg) ont des effets pléiotropiques : neutralisation d'Ac, de cytokines, de fragments de complément, effets sur les cellules B, les cellules T et les Fc récepteurs⁶⁰. Les études observationnelles ont montré le bénéfice de l'association échanges plasmatiques et IVIg sur la fonction rénale et la survie du transplant en cas d'ABMR^{61,62}. Les essais cliniques évaluant le rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20, agent déplétant les lymphocytes B) dans les rejets humoraux aigus ou chroniques et le bortezomib (inhibiteur du protéasome, ciblant les plasmocytes) n'ont pas démontré d'intérêt à l'adjonction de ces molécules au traitement par échanges plasmatiques et/ou immunoglobulines intraveineuses (IVIg) sur la survie du transplant et la fonction rénale⁶³⁻⁶⁵.

Les stratégies thérapeutiques utilisées ou à l'étude associent plusieurs traitements et ont pour but d'éliminer/diminuer les DSA circulants et/ou de réduire la production de DSA. Ainsi, il peut s'agir de traitements éliminant les anticorps (échanges plasmatiques), de traitements induisant une déplétion ou l'inhibition des lymphocytes B (rituximab (anti-CD20), alemtuzumab (anti-CD52), belimumab (anti-Blys)), de traitements perturbant la formation des centres germinatifs (blocage de l'Interleukine 6 , blocage de l'IL-21, CTLA4-Ig), de traitements induisant une déplétion des plasmocytes ou agissant sur leur niche (inhibiteurs du protéasome, anti-CD38, anti-IL-5, blocage de BAFF, d'APRIL, de l'IL-6). Enfin, il peut s'agir de traitements sur les mécanismes effecteurs des rejets humoraux, empêchant la toxicité des DSA au niveau de l'endothélium du transplant (anti-C5).

b. Elimination des anticorps

L'implifidase (IdeS, endopeptidase bactérienne clivant les immunoglobulines G entre les fragments Fab et Fc) réduit rapidement le titre des anticorps anti-HLA et peut être utilisé en désensibilisation avant transplantation chez les patients hyperimmunisés⁶⁶. Son utilisation dans l'ABMR est en cours d'évaluation (essai clinique comparant une injection d'implifidase aux échanges plasmatiques, en

association aux stéroïdes, aux IVIg et au rituximab, NCT03897205). Cependant, il présente le désavantage majeur de ne pouvoir être utilisée de façon répétée, pour cause d'immunisation.

c. Inhibition du complément

L'eculizumab, anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément (inhibant la formation du complexe d'attaque membranaire) a été testé dans le traitement de l'ABMR précoce actif et en prévention du rejet chez les patients avec DSA préformés et crossmatch positif. Malgré des données intéressantes à court terme, l'incidence d'ABMR chroniques et la survie des transplants ne paraît pas améliorée sur le long terme⁶⁷⁻⁶⁹. L'inhibition du complément à la partie proximale de la cascade a aussi été testée avec les inhibiteurs de C1 estérase, Berinert et Cinryze, avec des données indiquant une possible amélioration de la fonction rénale chez les transplantés rénaux avec ABMR^{70,71}.

d. Blocage de l'Interleukine-6

Cibler l'IL-6 est une des nouvelles pistes thérapeutiques privilégiées. L'IL-6 joue un rôle dans la maturation des cellules T, dans la formation des centres germinatifs, dans la différenciation des cellules B naïves en plasmocytes et dans la production d'anticorps de haute affinité⁷². Le blocage de l'interaction IL-6/IL-6R entraîne la réduction de l'activation des cellules T follicular helper, la réduction des plasmocytes et donc la réduction de la production d'anticorps. L'interaction IL-6/IL-6R peut être bloquée par des anticorps anti-IL-6 (clazakizumab) ou par des anticorps anti-IL-6R (tocilizumab, utilisé en routine dans la polyarthrite rhumatoïde). Dans une étude rétrospective, 36 patients, présentant un ABMR avec DSA et glomérulopathie d'allogreffe réfractaire au traitement par IVIg, rituximab et échanges plasmatiques, ont été traités par tocilizumab et IVIg⁷³. Le tocilizumab conférait un bénéfice en termes de survie du transplant, de diminution des DSA et de fonction rénale en comparaison aux traitements habituels. Au contraire, dans une cohorte de neuf patients présentant un ABMR chronique rapportée par l'équipe toulousaine, l'utilisation de tocilizumab associé aux échanges plasmatiques après échec du traitement standard n'apportait pas de bénéfice pour la survie du transplant et la fonction rénale en comparaison à une cohorte historique⁷⁴. L'utilisation du tocilizumab en première ligne dans l'ABMR chronique a permis dans une petite cohorte de 15 patients une stabilisation de la fonction rénale, une réduction des DSA et des signes d'activité histologique et une stabilisation des lésions chroniques (malgré des lésions avancées de glomérulopathie d'allogreffe chez la majorité des patients)⁷⁵. Ces études sont observationnelles, plusieurs essais randomisés sont en cours évaluant le tocilizumab (NCT04561986) et le clazakizumab (NCT03380377, NCT03744910) dans l'ABMR chronique. Une première étude pilote randomisée évaluant le clazakizumab dans l'ABMR tardif (plus d'un an post-transplantation) aigu ou chronique chez 20 patients a été rapportée récemment⁷⁶. Le déclin de la fonction rénale paraît être ralenti chez les patients traités par clazakizumab, les DSA diminuent et les

paramètres histologiques d'activité à 3 mois sont améliorés. Cependant, des infections sévères ont été décrites ainsi qu'une incidence plus élevée de sigmoïdites diverticulaires. Le tocilizumab n'apparaît pas pour l'instant associé à un sur-risque infectieux⁷⁷.

e. Déplétion des plasmocytes

Le daratumumab est un anticorps monoclonal humain (IgG1 kappa) dirigé contre CD38, une molécule exprimée à la surface des plasmocytes. Le daratumumab est utilisé en première ligne dans le myélome multiple, avec un excellent profil de tolérance⁷⁸. Trois cas d'ABMR résistant au traitement standard (2) ou associé à un myélome (1) traités par daratumumab chez des patients transplantés rénaux et cardiaques ont été décrits, avec une stabilisation ou une évolution favorable, et une diminution des DSA⁷⁹⁻⁸¹. Dans un modèle de transplantation allogénique chez le primate immunisé, l'association daratumumab-plerixafor (inhibiteur de la chémokine CXCR4, afin d'augmenter la mobilisation des plasmocytes) permettait de désensibiliser les receveurs (forte réduction des DSA) et de prolonger la survie du transplant⁷⁹. Des essais cliniques sont en cours pour évaluer le daratumumab en désensibilisation, il n'y a pour l'instant pas d'essai dans le traitement des rejets.

f. Perspectives dans le traitement des rejets médiés par les anticorps

Le traitement des rejets médiés par les anticorps nécessitera des combinaisons d'agents thérapeutiques aux cibles différentes. Ainsi, la combinaison bortezomib (inhibiteur du protéasome) et belatacept (CTLA4-Ig) permettrait à la fois d'éliminer les plasmocytes produisant les DSA et d'inhiber l'activation de nouvelles cellules B et la formation de centres germinatifs^{82,83}. Dans un modèle de primates, l'association bortezomib, CTLA-4 Ig et anti-CD40 était particulièrement efficace en désensibilisation⁸³.

La conduite d'essais cliniques randomisés dans l'ABMR est difficile du fait de phénotypes hétérogènes, du faible nombre de patients dans chaque centre et de la difficulté à établir des critères de jugement cliniques (longue durée de suivi nécessaire). De plus, il apparaît à présent que les ABMR associés à des DSA préformés ou *de novo* sont différents, de même pour les ABMR aigus ou chroniques, avec des traitements qui sont probablement à adapter à chacune de ces situations^{59,84,85}.

Les stratégies préventives des ABMR reposent sur l'utilisation de protocoles immunosuppresseurs d'entretien bloquant le développement des réponses B afin d'éviter l'apparition de DSA *de novo*. La présence de DSA préformés est évitée dans la mesure du possible. Chez les patients hyperimmunisés dont l'accès à la greffe est très limité, des protocoles de désensibilisation peuvent être utilisés, avec à l'étude les traitements décrits ci-dessus (anti-IL6/IL-6R, daratumumab, anti-C5). Utiliser un anti-calcineurine, et en particulier le tacrolimus, paraît pour l'instant incontournable pour limiter le

développement de DSA^{86,87}. Le blocage de la costimulation est particulièrement intéressant pour limiter le développement de DSA de novo (moins de DSA dans les groupes Belatacept dans les études BENEFIT vs groupe ciclosporine)¹⁰. La cytokine BAFF (ou Blys) promouvant l'activation des lymphocytes B est impliquée dans le développement des DSA et associée à une augmentation du risque d'ABMR^{88,89}. Dans une étude exploratoire, l'adjonction de belimumab (un anticorps anti-Blys, utilisé dans le lupus), au traitement immunosuppresseur dès la transplantation était bien tolérée⁹⁰. Les analyses complémentaires suggèrent que le belimumab pourrait réduire le développement de DSA. En effet, les cellules B mémoires n'étaient pas modifiées, mais le nombre de cellules B transitionnelles, de cellules B mémoires activées et de plasmablastes circulants était réduit.

V- Induction de tolérance et thérapies cellulaires

Les traitements immunosuppresseurs utilisés actuellement ne permettent pas d'obtenir une tolérance du transplant et doivent donc être maintenus au long cours⁵. Ces traitements ne sont pas spécifiques de l'allo-immunité dirigée contre le transplant et il faut donc trouver un équilibre difficile entre la diminution globale des réponses immunes (associée aux risques de cancers et d'infections) et le risque de rejet et de perte du transplant⁹¹. Les stratégies utilisées pour obtenir une tolérance opérationnelle mettent à profit les mécanismes utilisés par le système immunitaire pour établir et maintenir la tolérance immunitaire physiologique. Une première approche consiste à établir un chimérisme hématopoïétique en transplantant l'organe solide et les cellules souches hématopoïétiques (CSH) du donneur au receveur^{92,93}. Trois équipes ont réalisé des études prospectives de telles transplantations simultanées rein/CSH, avec de bons résultats en termes de survie des transplants rénaux sans immunosuppression. La toxicité du conditionnement hématologique et le risque de réaction du greffon contre l'hôte restent pour le moment des limites majeures de ces protocoles. Une deuxième stratégie consiste en l'apport exogène de différents types de cellules régulatrices expandues *ex vivo* qui peuvent être ensuite injectées aux receveurs d'organes. Il s'agit d'induire une tolérance par des mécanismes périphériques en empêchant l'activation des lymphocytes T allo-réactifs⁹⁴. Différents types de cellules régulatrices ont été développées et testées dans un essai clinique en transplantation rénale (Réseau européen One Study) : cellules T régulatrices polyclonales, cellules T régulatrices spécifiques du donneur, cellules dendritiques tolérogènes, macrophages régulateurs⁹⁵. Cet essai a démontré la sécurité d'utilisation et la bonne tolérance de ces thérapies cellulaires en association à un traitement immunosuppresseur (tacrolimus et MMF) sans sur-risque de rejet ou d'infection par rapport au groupe contrôle (induction par basiliximab, tacrolimus et MMF). La capacité de chaque thérapie cellulaire à

permettre une minimisation des traitements immunosuppresseurs reste à explorer sur de plus grandes cohortes de patients.

Les cellules souches mésenchymateuses ont des propriétés immunosuppressives et jouent un rôle dans la réparation tissulaire. Des travaux expérimentaux ont démontré que ces cellules pourraient favoriser le développement des cellules T régulatrices et la tolérance⁹⁶. Elles pourraient être utilisées après la transplantation en vue d'une minimisation de l'immunosuppression, ou en traitement des rejets⁹⁷.

Enfin, la thérapie cellulaire connaît une révolution avec l'utilisation des systèmes de modification du génome de type Crispr-Cas-9, permettant de modifier les cellules *ex vivo*. Ainsi sont développées des cellules T régulatrices avec récepteur à l'antigène chimérique (*chimeric antigen receptor – CAR*)⁹⁸. Ce récepteur reconnaît un antigène en particulier (notamment un peptide HLA du donneur), et est couplé à un système de transduction du signal sélectionné. Les études *in vitro* et chez l'animal sont encourageantes notamment avec les CAR-Tregs anti-HLA-A2, paraissant diminuer spécifiquement la réponse allo-immune dans les modèles animaux^{99,100}.

VI- Conclusion

Le développement de nouveaux immunosuppresseurs n'est pas aisé au vu de la grande efficacité immunosuppressive des traitements actuels (notamment des inhibiteurs de calcineurine). Une voie prometteuse semble être le blocage de la costimulation, permettant de contrôler à la fois l'activation T et B et limitant ainsi le développement des anticorps anti-HLA. Le traitement des rejets médiés par les anticorps devrait évoluer dans les années à venir avec de nombreuses molécules en cours d'évaluation ciblant l'interleukine 6 et les plasmocytes notamment, présageant de nouvelles combinaisons thérapeutiques. L'individualisation des stratégies thérapeutiques en fonction des risques immunologiques, infectieux et néoplasique sera primordiale à l'avenir. Les thérapies cellulaires visant à établir une tolérance ou à diminuer l'immunosuppression globale sont prometteuses dans cette optique de traitement personnalisé, mais encore à un stade très expérimental.

Références

1. Coemans M, Süsal C, Döhler B, et al. Analyses of the short- and long-term graft survival after kidney transplantation in Europe between 1986 and 2015. *Kidney International*. 2018;94(5):964-973. doi:10.1016/j.kint.2018.05.018
2. 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(2):388-399. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x
3. Lefaucheur C, Loupy A, Vernerey D, et al. Antibody-mediated vascular rejection of kidney allografts: a population-based study. *The Lancet*. 2013;381(9863):313-319. doi:10.1016/S0140-6736(12)61265-3
4. Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. *Am J Transplant*. 2011;11(4):693-697. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03504.x
5. Dugast E, Souillou JP, Foucher Y, et al. Failure of Calcineurin Inhibitor (Tacrolimus) Weaning Randomized Trial in Long-Term Stable Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(11):3255-3261. doi:10.1111/ajt.13946
6. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2012;367(4):329-339. doi:10.1056/NEJMoa1204166
7. Berger SP, Sommerer C, Witzke O, et al. Two-year outcomes in de novo renal transplant recipients receiving everolimus-facilitated calcineurin inhibitor reduction regimen from the TRANSFORM study. *American Journal of Transplantation*. 2019;19(11):3018-3034. doi:10.1111/ajt.15480
8. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2016;374(4):333-343. doi:10.1056/NEJMoa1506027
9. Leibler C, Matignon M, Moktefi A, et al. Belatacept in renal transplant recipient with mild immunologic risk factor: A pilot prospective study (BELACOR). *Am J Transplant*. 2019;19(3):894-906. doi:10.1111/ajt.15229
10. Bray RA, Gebel HM, Townsend R, et al. De novo donor-specific antibodies in belatacept-treated vs cyclosporine-treated kidney-transplant recipients: Post hoc analyses of the randomized phase III BENEFIT and BENEFIT-EXT studies. *Am J Transplant*. 2018;18(7):1783-1789. doi:10.1111/ajt.14721
11. Kirk AD, Adams AB, Durrbach A, et al. Optimization of de novo belatacept-based immunosuppression administered to renal transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2021;21(5):1691-1698. doi:10.1111/ajt.16386
12. Budde K, Prashar R, Haller H, et al. Conversion from Calcineurin Inhibitor to Belatacept-based Maintenance Immunosuppression in Renal Transplant Recipients: a Randomized Phase 3b Trial. *J Am Soc Nephrol*. Published online October 27, 2021:ASN.2021050628. doi:10.1681/ASN.2021050628
13. Tedesco-Silva H, Mourad G, Kahan BD, et al. FTY720, a novel immunomodulator: efficacy and safety results from the first phase 2A study in de novo renal transplantation. *Transplantation*. 2005;79(11):1553-1560.

14. Salvadori M, Budde K, Charpentier B, et al. FTY720 versus MMF with cyclosporine in de novo renal transplantation: a 1-year, randomized controlled trial in Europe and Australasia. *Am J Transplant*. 2006;6(12):2912-2921. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01552.x
15. Tedesco-Silva H, Pescovitz MD, Cibrik D, et al. Randomized controlled trial of FTY720 versus MMF in de novo renal transplantation. *Transplantation*. 2006;82(12):1689-1697. doi:10.1097/01.tp.0000251718.95622.b3
16. Rostaing L, Charpentier B, Glyda M, et al. Alefacept Combined With Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil and Steroids in De Novo Kidney Transplantation: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(7):1724-1733. doi:10.1111/ajt.12303
17. Busque S, Leventhal J, Brennan DC, et al. Calcineurin-Inhibitor-Free Immunosuppression Based on the JAK Inhibitor CP-690,550: A Pilot Study in De Novo Kidney Allograft Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(8):1936-1945. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02720.x
18. Vincenti F, Silva HT, Busque S, et al. Randomized Phase 2b Trial of Tofacitinib (CP-690,550) in De Novo Kidney Transplant Patients: Efficacy, Renal Function and Safety at 1 Year. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(9):2446-2456. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04127.x
19. Vincenti F, Silva HT, Busque S, et al. Evaluation of the Effect of Tofacitinib Exposure on Outcomes in Kidney Transplant Patients. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(6):1644-1653. doi:10.1111/ajt.13181
20. Tedesco-Silva H, Kho MML, Hartmann A, et al. Sotrastaurin in Calcineurin Inhibitor-Free Regimen Using Everolimus in De Novo Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(7):1757-1768. doi:10.1111/ajt.12255
21. Russ GR, Tedesco-Silva H, Kuypers DR, et al. Efficacy of Sotrastaurin Plus Tacrolimus After De Novo Kidney Transplantation: Randomized, Phase II Trial Results. *American Journal of Transplantation*. 2013;13(7):1746-1756. doi:10.1111/ajt.12251
22. van Kooten C, Banchereau J. CD40-CD40 ligand. *J Leukoc Biol*. 2000;67(1):2-17. doi:10.1002/jlb.67.1.2
23. Grammer AC, Bergman MC, Miura Y, Fujita K, Davis LS, Lipsky PE. The CD40 ligand expressed by human B cells costimulates B cell responses. *J Immunol*. 1995;154(10):4996-5010.
24. Foy TM, Shepherd DM, Durie FH, Aruffo A, Ledbetter JA, Noelle RJ. In vivo CD40-gp39 interactions are essential for thymus-dependent humoral immunity. II. Prolonged suppression of the humoral immune response by an antibody to the ligand for CD40, gp39. *J Exp Med*. 1993;178(5):1567-1575. doi:10.1084/jem.178.5.1567
25. Foy TM, Laman JD, Ledbetter JA, Aruffo A, Claassen E, Noelle RJ. gp39-CD40 interactions are essential for germinal center formation and the development of B cell memory. *Journal of Experimental Medicine*. 1994;180(1):157-163. doi:10.1084/jem.180.1.157
26. Yang Y, Wilson JM. CD40 Ligand-Dependent T Cell Activation: Requirement of B7-CD28 Signaling Through CD40. *Science*. 1996;273(5283):1862-1864. doi:10.1126/science.273.5283.1862
27. Larsen CP, Elwood ET, Alexander DZ, et al. Long-term acceptance of skin and cardiac allografts after blocking CD40 and CD28 pathways. *Nature*. 1996;381(6581):434-438. doi:10.1038/381434a0

28. Kirk AD, Burkly LC, Batty DS, et al. Treatment with humanized monoclonal antibody against CD154 prevents acute renal allograft rejection in nonhuman primates. *Nat Med*. 1999;5(6):686-693. doi:10.1038/9536
29. Schuler W, Bigaud M, Brinkmann V, et al. Efficacy and safety of ABI793, a novel human anti-human CD154 monoclonal antibody, in cynomolgus monkey renal allotransplantation1. *Transplantation*. 2004;77(5):717-726. doi:10.1097/01.TP.0000116563.72763.83
30. Kanmaz T, Fechner JJH, Torrealba J, et al. Monotherapy with the novel human anti-CD154 monoclonal antibody ABI793 in rhesus monkey renal transplantation model. *Transplantation*. 2004;77(6):914-920. doi:10.1097/01.tp.0000116392.72152.75
31. Kawai T, Andrews D, Colvin RB, Sachs DH, Cosimi AB. Thromboembolic complications after treatment with monoclonal antibody against CD40 ligand. *Nat Med*. 2000;6(2):114-114. doi:10.1038/72162
32. Henn V, Slupsky JR, Gräfe M, et al. CD40 ligand on activated platelets triggers an inflammatory reaction of endothelial cells. *Nature*. 1998;391(6667):591-594. doi:10.1038/35393
33. Kim SC, Wakwe W, Higginbotham LB, et al. Fc-Silent Anti-CD154 Domain Antibody Effectively Prevents Nonhuman Primate Renal Allograft Rejection. *Am J Transplant*. 2017;17(5):1182-1192. doi:10.1111/ajt.14197
34. Imai A, Suzuki T, Sugitani A, et al. A Novel Fully Human Anti-CD40 Monoclonal Antibody, 4D11, for Kidney Transplantation in Cynomolgus Monkeys. *Transplantation*. 2007;84(8):1020-1028. doi:10.1097/01.tp.0000286058.79448.c7
35. Aoyagi T, Yamashita K, Suzuki T, et al. A human anti-CD40 monoclonal antibody, 4D11, for kidney transplantation in cynomolgus monkeys: induction and maintenance therapy. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1732-1741. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02693.x
36. Song L, Ma A, Dun H, et al. Effects of ASKP1240 Combined With Tacrolimus or Mycophenolate Mofetil on Renal Allograft Survival in Cynomolgus Monkeys. *Transplantation*. 2014;98(3):267-276. doi:10.1097/TP.0000000000000236
37. Oura T, Yamashita K, Suzuki T, et al. Long-term hepatic allograft acceptance based on CD40 blockade by ASKP1240 in nonhuman primates. *Am J Transplant*. 2012;12(7):1740-1754. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04014.x
38. Vincenti F, Klintmalm G, Yang H, et al. A randomized, phase 1b study of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of bleselumab, a fully human, anti-CD40 monoclonal antibody, in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2020;20(1):172-180. doi:10.1111/ajt.15560
39. Harland RC, Klintmalm G, Jensik S, et al. Efficacy and safety of bleselumab in kidney transplant recipients: A phase 2, randomized, open-label, noninferiority study. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(1):159-171. doi:10.1111/ajt.15591
40. Cordoba F, Wieczorek G, Audet M, et al. A Novel, Blocking, Fc-Silent Anti-CD40 Monoclonal Antibody Prolongs Nonhuman Primate Renal Allograft Survival in the Absence of B Cell Depletion. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(11):2825-2836. doi:10.1111/ajt.13377

41. Powell JD, Ragheb JA, Kitagawa-Sakakida S, Schwartz RH. Molecular regulation of interleukin-2 expression by CD28 co-stimulation and anergy. *Immunological Reviews*. 1998;165(1):287-300. doi:10.1111/j.1600-065X.1998.tb01246.x
42. Wing K, Onishi Y, Prieto-Martin P, et al. CTLA-4 control over Foxp3+ regulatory T cell function. *Science*. 2008;322(5899):271-275. doi:10.1126/science.1160062
43. Hünig T. Manipulation of regulatory T-cell number and function with CD28-specific monoclonal antibodies. *Adv Immunol*. 2007;95:111-148. doi:10.1016/S0065-2776(07)95004-X
44. Suntharalingam G, Ward S, Brunner MD. Cytokine Storm in a Phase 1 Trial of the Anti-CD28 Monoclonal Antibody TGN1412. *n engl j med*. Published online 2006:11.
45. Jang MS, Pan F, Erickson LM, et al. A Blocking Anti-CD28-Specific Antibody Induces Long-Term Heart Allograft Survival by Suppression of the PKC θ -JNK Signal Pathway. *Transplantation*. 2008;85(7):1051-1055. doi:10.1097/TP.0b013e31816846f6
46. Mary C, Coulon F, Poirier N, et al. Antagonist properties of monoclonal antibodies targeting human CD28. *mAbs*. 2013;5(1):47-55. doi:10.4161/mabs.22697
47. Poirier N, Mary C, Dilek N, et al. Preclinical Efficacy and Immunological Safety of FR104, an Antagonist Anti-CD28 Monovalent Fab' Antibody. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(10):2630-2640. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04164.x
48. Vanhove B, Laflamme G, Coulon F, et al. Selective blockade of CD28 and not CTLA-4 with a single-chain Fv-alpha1-antitrypsin fusion antibody. *Blood*. 2003;102(2):564-570. doi:10.1182/blood-2002-08-2480
49. Poirier N, Mary C, Le Bas-Bernardet S, et al. Advantages of Papio anubis for preclinical testing of immunotoxicity of candidate therapeutic antagonist antibodies targeting CD28. *MAbs*. 2014;6(3):697-707. doi:10.4161/mabs.28375
50. Poirier N, Blancho G, Hiance M, et al. First-in-Human Study in Healthy Subjects with FR104, a Pegylated Monoclonal Antibody Fragment Antagonist of CD28. *The Journal of Immunology*. 2016;197(12):4593-4602. doi:10.4049/jimmunol.1601538
51. Poirier N, Dilek N, Mary C, et al. FR104, an Antagonist Anti-CD28 Monovalent Fab' Antibody, Prevents Alloimmunization and Allows Calcineurin Inhibitor Minimization in Nonhuman Primate Renal Allograft. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(1):88-100. doi:10.1111/ajt.12964
52. Ville S, Poirier N, Branchereau J, et al. Anti-CD28 Antibody and Belatacept Exert Differential Effects on Mechanisms of Renal Allograft Rejection. *JASN*. 2016;27(12):3577-3588. doi:10.1681/ASN.2015070774
53. Suchard SJ, Davis PM, Kansal S, et al. A Monovalent Anti-Human CD28 Domain Antibody Antagonist: Preclinical Efficacy and Safety. *The Journal of Immunology*. 2013;191(9):4599-4610. doi:10.4049/jimmunol.1300470
54. Shi R, Honczarenko M, Zhang S, et al. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Safety Profile of a Novel Anti-CD28 Domain Antibody Antagonist in Healthy Subjects. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(2):161-172. doi:10.1002/jcph.791

55. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, et al. Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation. *JASN*. 2010;21(8):1398-1406. doi:10.1681/ASN.2009101065
56. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Rates and Determinants of Progression to Graft Failure in Kidney Allograft Recipients With De Novo Donor-Specific Antibody. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(11):2921-2930. doi:10.1111/ajt.13347
57. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant*. 2018;18(2):293-307. doi:10.1111/ajt.14625
58. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. Ingelfinger JR, ed. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1150-1160. doi:10.1056/NEJMra1802677
59. 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;Online First. doi:10.1097/TP.0000000000003095
60. Gelfand EW. Intravenous Immune Globulin in Autoimmune and Inflammatory Diseases. <http://dx.doi.org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1056/NEJMra1009433>. doi:10.1056/NEJMra1009433
61. 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(9):1490-1495. doi:10.1097/01.TP.0000060252.57111.AC
62. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant*. 2009;9(5):1099-1107. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02591.x
63. 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(2):391-399. doi:10.1097/TP.0000000000000958
64. 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(4):927-935. doi:10.1111/ajt.14520
65. Eskandary F, Regele H, Baumann L, et al. A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *JASN*. 2018;29(2):591-605. doi:10.1681/ASN.2017070818
66. Jordan SC, Lorant T, Choi J, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(5):442-453. doi:10.1056/NEJMoa1612567
67. Tan EK, Bentall A, Dean PG, Shaheen MF, Stegall MD, Schinstock CA. Use of Eculizumab for Active Antibody-mediated Rejection That Occurs Early Post-kidney Transplantation: A Consecutive Series of 15 Cases. *Transplantation*. 2019;103(11):2397-2404. doi:10.1097/TP.0000000000002639

68. Cornell LD, Schinstock CA, Gandhi MJ, Kremers WK, Stegall MD. Positive Crossmatch Kidney Transplant Recipients Treated With Eculizumab: Outcomes Beyond 1 Year. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(5):1293-1302. doi:10.1111/ajt.13168
69. 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. *American Journal of Transplantation*. 2019;19(6):1671-1683. doi:10.1111/ajt.15175
70. Montgomery RA, Orandi BJ, Racusen L, et al. Plasma-Derived C1 Esterase Inhibitor for Acute Antibody-Mediated Rejection Following Kidney Transplantation: Results of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(12):3468-3478. doi:10.1111/ajt.13871
71. 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(5):1596-1603. doi:10.1111/ajt.13663
72. Jordan SC, Ammerman N, Choi J, et al. Interleukin-6: An Important Mediator of Allograft Injury. *Transplantation*. 2020;104(12):2497-2506. doi:10.1097/TP.0000000000003249
73. 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. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(9):2381-2389. doi:10.1111/ajt.14228
74. Massat M, Congy-Jolivet N, Hebral AL, et al. Do anti-IL-6R blockers have a beneficial effect in the treatment of antibody-mediated rejection resistant to standard therapy after kidney transplantation? *Am J Transplant*. 2021;21(4):1641-1649. doi:10.1111/ajt.16391
75. Lavacca A, Presta R, Gai C, et al. Early effects of first-line treatment with anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab for chronic active antibody-mediated rejection in kidney transplantation. *Clinical Transplantation*. 2020;34(8):e13908. doi:10.1111/ctr.13908
76. 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. *JASN*. 2021;32(3):708-722. doi:10.1681/ASN.2020071106
77. Sethi S, Peng A, Najjar R, Vo A, Jordan SC, Huang E. Infectious Complications in Tocilizumab-treated Kidney Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021;105(8):1818-1824. doi:10.1097/TP.0000000000003512
78. Nooka AK, Kaufman JL, Hofmeister CC, et al. Daratumumab in multiple myeloma. *Cancer*. 2019;125(14):2364-2382. doi:10.1002/cncr.32065
79. Kwun J, Matignon M, Manook M, et al. Daratumumab in Sensitized Kidney Transplantation: Potentials and Limitations of Experimental and Clinical Use. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(7):1206-1219. doi:10.1681/ASN.2018121254
80. Doberer K, Kläger J, Gualdoni GA, et al. CD38 Antibody Daratumumab for the Treatment of Chronic Active Antibody-mediated Kidney Allograft Rejection. *Transplantation*. 2021;105(2):451-457. doi:10.1097/TP.0000000000003247

81. Aguilera Agudo C, Gómez Bueno M, Krsnik Castello I. Daratumumab for Antibody-mediated Rejection in Heart Transplant—A Novel Therapy: Successful Treatment of Antibody-mediated Rejection. *Transplantation*. 2021;105(3):e30. doi:10.1097/TP.0000000000003505
82. Jain D, Rajab A, Young JS, et al. Reversing donor-specific antibody responses and antibody-mediated rejection with bortezomib and belatacept in mice and kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation*. 2020;20(10):2675-2685. doi:10.1111/ajt.15881
83. Burghuber CK, Manook M, Ezekian B, et al. Dual targeting: Combining costimulation blockade and bortezomib to permit kidney transplantation in sensitized recipients. *Am J Transplant*. 2019;19(3):724-736. doi:10.1111/ajt.15067
84. Haas M, Mirocha J, Reinsmoen NL, et al. Differences in pathologic features and graft outcomes in antibody-mediated rejection of renal allografts due to persistent/recurrent versus de novo donor-specific antibodies. *Kidney International*. 2017;91(3):729-737. doi:10.1016/j.kint.2016.10.040
85. Aubert O, Loupy A, Hidalgo L, et al. Antibody-Mediated Rejection Due to Preexisting versus *De Novo* Donor-Specific Antibodies in Kidney Allograft Recipients. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(6):1912-1923. doi:10.1681/ASN.2016070797
86. Liefeldt L, Brakemeier S, Glander P, et al. Donor-Specific HLA Antibodies in a Cohort Comparing Everolimus With Cyclosporine After Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(5):1192-1198. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03961.x
87. Wiebe C, Rush DN, Nevins TE, et al. Class II Eplet Mismatch Modulates Tacrolimus Trough Levels Required to Prevent Donor-Specific Antibody Development. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(11):3353-3362. doi:10.1681/ASN.2017030287
88. Thibault-Espitia A, Foucher Y, Danger R, et al. BAFF and BAFF-R Levels Are Associated With Risk of Long-Term Kidney Graft Dysfunction and Development of Donor-Specific Antibodies. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(10):2754-2762. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04194.x
89. Banham G, Prezzi D, Harford S, et al. Elevated pretransplantation soluble BAFF is associated with an increased risk of acute antibody-mediated rejection. *Transplantation*. 2013;96(4):413-420. doi:10.1097/TP.0b013e318298dd65
90. Banham GD, Flint SM, Torpey N, et al. Belimumab in kidney transplantation: an experimental medicine, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet*. 2018;391(10140):2619-2630. doi:10.1016/S0140-6736(18)30984-X
91. Thaunat O. Finding the safe place between the hammer and the anvil: sounding the depth of therapeutic immunosuppression. *Kidney International*. 2015;88(6):1226-1228. doi:10.1038/ki.2015.268
92. Mahr B, Granofszky N, Muckenhuber M, Wekerle T. Transplantation Tolerance through Hematopoietic Chimerism: Progress and Challenges for Clinical Translation. *Front Immunol*. 2017;8. doi:10.3389/fimmu.2017.01762
93. Sasaki H, Oura T, Spitzer TR, et al. Preclinical and clinical studies for transplant tolerance via the mixed chimerism approach. *Human Immunology*. 2018;79(5):258-265. doi:10.1016/j.humimm.2017.11.008

94. Hutchinson JA, Geissler EK. Now or never? The case for cell-based immunosuppression in kidney transplantation. *Kidney International*. 2015;87(6):1116-1124. doi:10.1038/ki.2015.50
95. Sawitzki B, Harden PN, Reinke P, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *The Lancet*. 2020;395(10237):1627-1639. doi:10.1016/S0140-6736(20)30167-7
96. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2005;105(4):1815-1822. doi:10.1182/blood-2004-04-1559
97. Casiraghi F, Remuzzi G. Mesenchymal stromal cells in kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(1):40-46. doi:10.1097/MNH.0000000000000461
98. Hu M, Rogers NM, Li J, et al. Antigen Specific Regulatory T Cells in Kidney Transplantation and Other Tolerance Settings. *Front Immunol*. 2021;12:717594. doi:10.3389/fimmu.2021.717594
99. Muller YD, Ferreira LMR, Ronin E, et al. Precision Engineering of an Anti-HLA-A2 Chimeric Antigen Receptor in Regulatory T Cells for Transplant Immune Tolerance. *Front Immunol*. 2021;12:686439. doi:10.3389/fimmu.2021.686439
100. Sicard A, Lamarche C, Speck M, et al. Donor-specific chimeric antigen receptor Tregs limit rejection in naive but not sensitized allograft recipients. *Am J Transplant*. 2020;20(6):1562-1573. doi:10.1111/ajt.15787

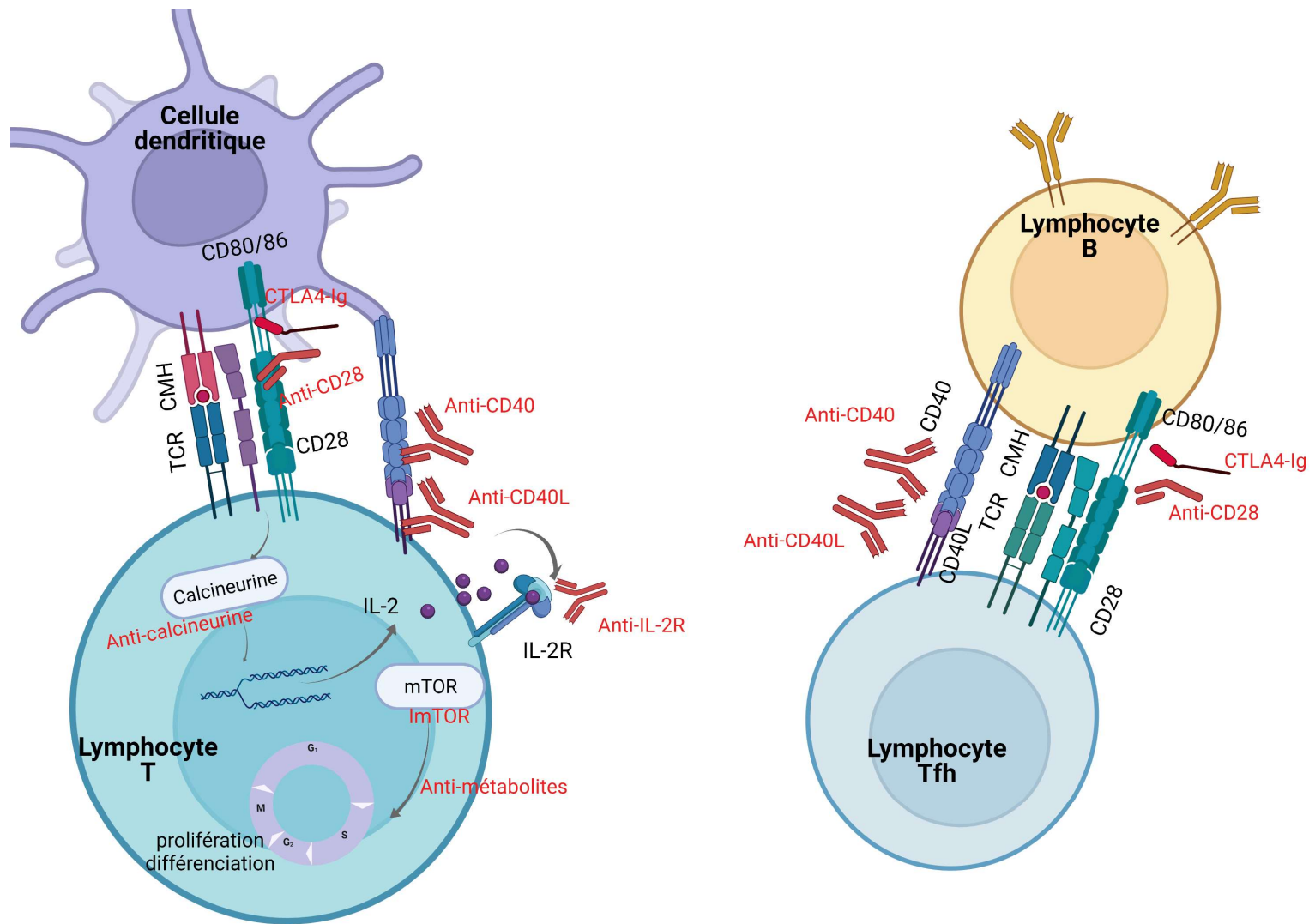


Figure 1. Immunosuppresseurs actuels et en développement en prévention des rejets.

TCR T-cell receptor, CMH Complexe majeur d'histocompatibilité, CD cluster de différenciation, Ig Immunoglobuline, IL interleukine, R Récepteur, mTOR mammalian target of rapamycin, Tfh T follicular helper

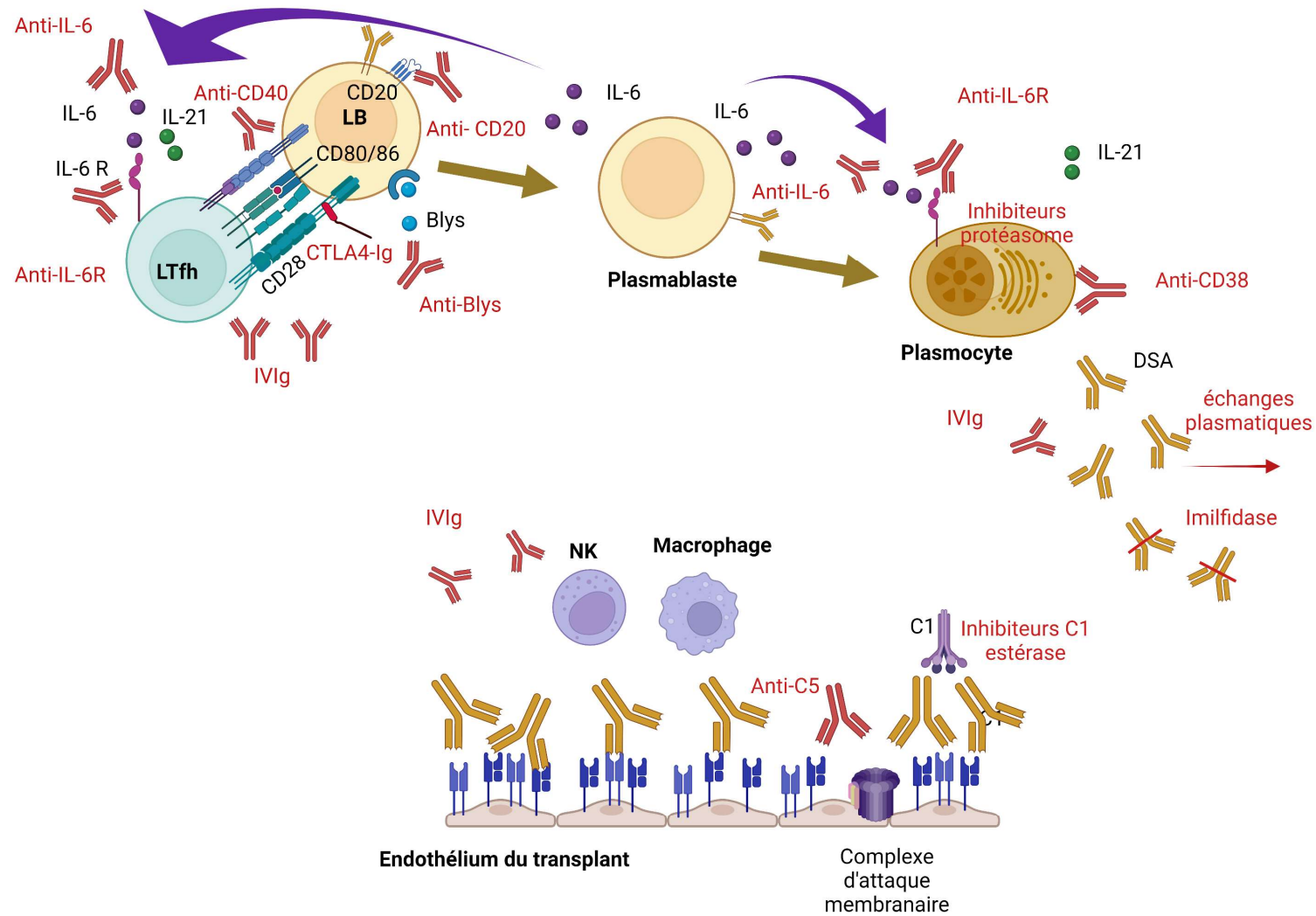


Figure 2. Traitements des rejets médiés par les anticorps.

TCR T-cell receptor, CMH Complexe majeur d'histocompatibilité, CD cluster de différenciation, Ig Immunoglobuline, IL interleukine, R Récepteur, Tfh T follicular helper, LB lymphocyte B, IVIg immunoglobulines intraveineuses, DSA donor specific antibody, NK natural killer.