

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1582

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Maéva MASSAT

le 23 septembre 2020

**Évaluation de l'efficacité du tocilizumab dans le traitement
du rejet anticorps médié résistant au traitement standard**

Directeur de thèse : Dr Arnaud DEL BELLO

JURY

Monsieur le Professeur Dominique CHAUVEAU

Monsieur le Professeur Nassim KAMAR

Monsieur le Professeur Stanislas FAGUER

Monsieur le Docteur Nicolas CONGY-JOLIVET

Monsieur le Docteur Arnaud DEL BELLO

Madame le Docteur BELLIERE Julie

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant

Invitée



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur MURAT
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques
Professeur JOFFRE Francis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVIALLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. CHAUCHEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVALD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie

P.U. - P.H. 2^{ème} classe

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophtalmologie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÔWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophtalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

M. STILLMUNKES André

Professeur Associé en Pédiatrie

Mme CLAUDET Isabelle

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leila

REMERCIEMENTS

Au Pr Dominique CHAUEAU : Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Merci pour votre encadrement et votre enseignement de la néphrologie tout au long de ma formation. Merci également pour vos conseils dans mes choix de maquettes et aussi pour mes choix futurs.

Au Pr Nassim KAMAR : Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse, et d'avoir initié ce travail. J'admire ton efficacité, ta capacité à gérer admirablement à la fois l'ensemble du service, tout en continuant à conserver ton rôle de médecin, et d'être toujours réactif et disponible. Merci également de m'avoir fait découvrir la greffe sous tous ses aspects.

Au Pr Stanislas FAGUER : Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse, et d'avoir été mon directeur mémoire. Merci également pour la formation réanimatrice et néphrologique que tu m'as transmise, tant sur le plan clinique que pratique. J'admire tes qualités à la fois dans le domaine médical, de la recherche et aussi de l'enseignement, avec ta remarquable pédagogie.

Au Dr Nicolas CONGY-JOLIVET : Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury. Merci pour ta contribution à la rédaction de ce travail, ton implication et ta patience. Merci également d'avoir pris le temps de m'initier à l'immunologie HLA.

Au Dr Arnaud DEL BELLO : Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse. Merci également pour ta patience et ton encadrement tout au long de ce travail, mais aussi depuis le début de ma formation. Merci pour tout l'enseignement que tu m'as transmis en greffe. J'admire ta disponibilité et ton investissement auprès des patients, la pertinence de tes prises en charge médicales, et également ton engagement dans la recherche.

Au Dr Julie BELLIERE : Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury. Merci pour ta grande pédagogie, les connaissances que tu m'as transmises, la rigueur dans ton travail. Merci pour ta bienveillance, ta disponibilité et ton soutien permanent.

A l'ensemble des chefs toulousains pour votre encadrement, enseignement tout au long de ma formation :

A Anne-Laure, pour ton encadrement à mes débuts en transplantation, ton efficacité remarquable.

A Antoine, pour ta présence et bienveillance quotidienne, ton enseignement en néphrologie mais aussi en hématologie.

A David, pour ton soutien, ton savoir que tu m'as transmis depuis mon externat, ta pertinence et ton expertise dans les prises en charge médicales.

A Joëlle, pour ta bienveillance, ton soutien et ta présence, j'ai été ravie de pouvoir travailler encore un peu avec toi ce dernier semestre.

A Laure, pour les connaissances en transplantation pancréatique que tu m'as transmises.

A Laurence, pour ta présence, ton encadrement en réanimation et pour tes performances théâtrales.

A Marie-B, pour ton enseignement tant en réanimation qu'en dialyse péritonéale, ainsi que ta sagesse.

A Olivier C, pour les connaissances que tu m'as transmises à la fois en réanimation et en dialyse, ta sérénité et simplicité.

A mes chefs de clinique, pour votre indéfectible soutien et votre enseignement :

A Amandine, à la fois pour ton encadrement, ta réassurance, ta patience et aussi ta bonne humeur permanente, tes robes « Desigual », et les repas passés chez toi.

A Damien, pour tout ce que tu m'as appris en réanimation tant sur les connaissances que sur la partie technique via ta présence pour l'encadrement des gestes. Tes moqueries vont me manquer.

A Inès, pour ta présence et ton enseignement dès mes débuts en tant qu'externe (c'est en partie grâce à toi que je suis venue) et par la suite en tant qu'interne.

A Olivier M, pour ta rigueur et ton efficacité dans le travail, ta présence en garde.

A Olivier R, pour ton encadrement à mes débuts, les connaissances en transplantation que tu m'as transmises, ta pertinence dans les prises en charge médicales.

A Pierre Yves, pour ton accueil, la formation lithiasique lors de mon stage aux EFR, ta bienveillance, ton soutien et nos échanges.

A mes anciens co-internes qui ont grandi et sont devenus de merveilleux chefs maintenant :

A Aliénor, pour ta bienveillance et ton aide lors de mes débuts en transplantation, et ton soutien encore actuellement en tant que chef.

A Chloé, pour ta bonne humeur, ton optimisme et ton soutien lors de nos après-midis passés à l'UTO1 sur le fameux syndrome cardio-rénal et les « écho veine cave ».

A Éloïse, pour ton soutien permanent, ton encadrement, ta disponibilité, ta patience, ta bonne humeur.

A Mathilde, pour les moments passés au DIU à Paris, et aux salons de thés lors de ton dernier semestre.

A Morgane, pour ta présence, ton aide, notamment lors des remplacements.

A Nelly, pour ta bonne humeur et à la fois ta force de caractère, ainsi que ta classe vestimentaire : l'intubation en talon « Sézanne » à la 31 restera ancrée dans mes souvenirs pour un moment. J'ai vraiment été ravie d'avoir pu travailler encore un peu avec toi.

A Hélène et Jimmy, pour m'avoir aidée dans mes choix futurs, votre bonne humeur, votre soutien à mes débuts, à **Ruben** pour tes prouesses culinaires, à **Nicolas** pour avoir fait une partie du chemin ensemble, à **Julien**, pour ton aide à mes débuts du recueil.

A l'ensemble de mes co-internes, pour votre soutien, tous les moments passés ensemble, les bons comme parfois les mauvais, merci d'avoir été là et d'avoir rendu cet internat plus agréable. N'hésitez pas à venir me voir sur Lyon !

***A mes co-internes de la Team « Bisounours » : Clotilde, Anna et Joseph** : merci d'avoir été un soutien indéfectible pendant ses 4 années. Vous allez grandement me manquer !

- **A Anna**, pour nos débuts épiques en transplantation, le DIU à Strasbourg.

- **A Joseph**, pour ton courage remarquable, et merci aussi à ton papa pour sa gentillesse lors du CUEN à Paris.

- **A Clotilde** pour tous ces DIU ensemble qui n'auraient pas été les mêmes sans toi (et peut être aux futurs à venir, j'espère), à tous nos débriefings, ton soutien permanent, nos échanges.

***Aux plus grands**

A Clément, j'ai été ravie de travailler avec toi pour ce dernier semestre, marqué par la naissance de ton fils.

A Alexis P, pour ton aide, et notamment pour les statistiques de mon mémoire.

***Aux plus jeunes**

A Sofiane, pour ta motivation, ton implication, ta présence permanente et surtout pour ton soutien lors de ce dernier semestre, dont on se rappellera tous les deux.

A Alexis C, au souvenir de notre semestre passé en 31 à tes débuts, avec ces moments difficiles mais aussi heureux.

A Pierre G, pour avoir été disponible lors de mes poses de cathéter.

A Asma, pour ton premier semestre quand j'étais en réanimation, avec ta naïveté, ta bonne humeur, les fous rires, et le sang sur mes chaussures de ton premier cathéter artériel qui resteront collector.

A Charlotte, pour avoir réussi avec Pierre G, en tant que Toulousain, à vous être perdus et à devoir prendre un Uber pour rentrer chez vous, alors que vous étiez à 5 minutes à pied de l'appartement.

A Rémy, pour ton incroyable personnalité.

Aux plus jeunes **Thomas, Sarah, Lucas, Vincent** (encore désolé pour le « vent »), je n'ai pas trop eu le temps de vous connaître, mais vous vous débrouillez très bien.

***A mes co-internes du SMIT** et que j'ai pu retrouver en Néphro pour certains : à Xavier, Léo, Marine, et Etienne : c'était génial d'avoir pu travailler avec vous, ne changez pas. Et puis, vous êtes les bienvenus sur Lyon aussi : ce sera l'occasion de ne pas faire une garde pour cause de fête des lumières !

***A mes co-internes libanais** : A Kim (pour la qualité de ton travail, ta rigueur, ta perspicacité, mais aussi pour m'avoir accueillie dans ton spacieux appartement à Paris) ; à Ghattas pour tes attentions, à Nicole pour ce dernier semestre passé ensemble où tu as découvert la néphrologie 31 sous tous ses aspects, et les PCR COVID ; à Fouad pour la Toupie.. !!

*** A mes autres co-internes :**

A Marie, pour ce dernier semestre ensemble, où je n'aurais pas été une très bonne co-interne de soirée mais j'ai quand même fini par réussir à y arriver... !! Merci pour ton soutien.

A Pierre T, merci de m'avoir appris les mesures d'hygiène et notamment à mettre un masque (ça été très utile en plus avec le COVID). Plus sérieusement, vraiment merci pour ce semestre en réa, pour ta patience, ton soutien à mon égard.

Merci à l'ensemble de mes autres co-internes, notamment en périphérie pour votre soutien, tous les bons moments passés ensemble.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales que ce soit en périphérie ou au CHU qui ont été présents tout au long de ma formation : Merci pour votre présence et soutien permanent, vos attentions tout particulièrement en garde, les connaissances que vous m'avez transmises.

- **Merci à l'équipe de Rodez** et surtout à Kedna et l'équipe de Dialyse, pour votre soutien, votre accompagnement lors de mon premier semestre.

- **Merci à l'ensemble de l'équipe du SMIT**, pour votre accueil, bienveillance, sagesse et rigueur dans le travail.

- **Merci aux équipes de l'UTO 1/3 et Néphrologie 31**: merci à vous tous que ce soit les plus anciens pour toute l'aide, le soutien que vous m'avez apporté à mes débuts et aux nouvelles équipes pour ces nuits de garde agitées passées ensemble, et ce dernier semestre plus difficile avec la thèse et le mémoire .

- **Merci à l'équipe de l'UTO2**, pour le semestre passé en réa, qui n'aurait pas été le même sans vous ; pour votre patience, votre soutien permanent et votre bienveillance, les gâteaux et les repas en garde.

- **Merci à l'équipe de dialyse aiguë**, pour avoir été toujours disponible et aidant lors de mes gardes quelle que soit l'heure.

- **Merci à l'équipe de dialyse chronique**, pour votre accueil lors de ces soirées et samedis passés ensemble.

- **Merci à l'équipe de l'AAIR**, pour m'avoir intégrée dans votre équipe, pour votre accueil, votre bienveillance, pour l'équipe soudée que vous formez, et tout ce que vous m'avez appris.

A Estelle, pour ta patience et bienveillance auprès des patients, à **Claire** merci pour ton apprentissage à l'écho-doppler de FAV, à **Florence** pour ta bonne humeur permanente, et l'implication dans la prise en charge de tes patients, à **Adèle**, merci pour ton enseignement théorique mais aussi sur le plan personnel.

- **Merci à l'équipe des EFR**, pour vos attentions, la rigueur dans votre travail. Merci pour ce stage qui a été très formateur à la fois médicalement et humainement.

Au Pr Yvan TACK, pour l'enseignement théorique et pratique de la physiologie rénale, ainsi que le temps que vous m'avez consacré pour y parvenir.

A Marion Vallet, merci à la fois pour tes compétences médicales, ton enseignement de la physiologie rénale, la pertinence dans ton travail, mais aussi pour tes compétences humaines avec ta bienveillance, ton soutien, tes conseils avisés permanents.

A ma famille, et surtout à mes parents et à mon frère pour leur soutien indéfectible pendant tout ce long parcours. Merci d'avoir été présents à chaque moment, les plus difficiles comme les plus heureux. Merci pour votre bienveillance, réassurance, écoute permanente. Merci d'avoir su également me rappeler par moment ce qui était essentiel.

A l'ensemble de mes amis, je ne peux pas tous vous citer mais, et bien que je vous ai déjà remercié personnellement, encore MERCI ! Merci pour votre soutien permanent, votre présence pour certaines dès mon plus jeune âge-**Katy**, puis **Rachel, Sabrina**. Merci à celles qui sont restées sur Toulouse pour avoir été présentes et aux sorties et échanges qui m'ont permis de me changer les idées, **Charlotte P, Laura, Charlotte K.** et merci aussi à ceux qui sont partis de Toulouse mais qui ont été toujours disponibles, particulièrement à **Audrey et Pauline**, pour la colocation à NYC : merci pour tous ces merveilleux souvenirs, et aux week-end passés et futurs à venir, à **Stéphanie** pour ton indéfectible soutien, à **Coline** pour les sous colles qui m'ont permises de pouvoir faire cette spécialité, à **Nicolas M**, pour ton soutien dès le début de la 1^{ère} année. A **Lucie**, ma colocatrice de ces derniers mois : merci pour ton soutien, ta bienveillance, ton écoute, ta cuisine, nos échanges, les soirées, nos moments de doute, de déception, de joie, tout ce que nous avons partagé. Cette période a été difficile pour nous deux et je te remercie d'avoir été là.

SOMMAIRE

Liste des abréviations

INTRODUCTION.....	16
A) Enjeux de l'AMR.....	16
B) Définition de l'AMR.....	16
1) Caractéristiques histologiques.....	16
2) Caractéristiques immunologiques.....	17
C) Physiopathologie de l'AMR.....	19
D) Traitements de l'AMR.....	21
1) Traitements actuels de l'AMR.....	21
2) Problématiques du traitement de l'AMR.....	23
E) IL-6 et tocilizumab.....	24
1) IL-6 : une cytokine multifonction.....	24
2) IL-6 : son implication dans l'AMR.....	25
3) Tocilizumab : inhibiteur de l'action d'IL-6 dans l'AMR.....	25
F) Rationnel du travail.....	26
MATERIELS ET METHODES.....	27
A) Schéma de l'étude.....	27
B) Traitements administrés.....	28
C) Monitoring biologique.....	29
D) Détection et identifications des DSAs.....	29
E) Analyse anatomopathologique.....	30
F) Analyse statistique.....	30
RESULTATS.....	31
A) Caractéristiques initiales des deux groupes lors de la transplantation.....	31
B) Caractéristiques initiales des deux groupes lors du diagnostic d'AMR résistant.....	32
1) Statut de la fonction rénale lors du diagnostic d'AMR résistant.....	32
2) Données histologiques lors du diagnostic d'AMR résistant.....	33
3) Données immunologiques lors du diagnostic d'AMR résistant.....	34
C) Évolution au cours de la première année suivant le diagnostic d'AMR résistant.....	34
1) Survie à 1 an du diagnostic d'AMR résistant.....	34
2) Évolution de la fonction rénale au cours de la première année suivant le diagnostic d'AMR résistant.....	35
3) Évolution des lésions histologiques au cours de la première année suivant le diagnostic d'AMR résistant.....	36
4) Évolution des DSAs au cours de la première année suivant le diagnostic d'AMR résistant.....	40
5) Complications infectieuses au cours de la première année suivant le diagnostic d'AMR résistant.....	41
DISCUSSION.....	42
CONCLUSION.....	48
ANNEXES.....	49
BIBLIOGRAPHIE.....	54

ABREVIATIONS

ADCC : Cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante

AMR : Rejet anticorps médié

C1INH: Inhibiteurs de la C1 estérase

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

DFG : Débit de filtration glomérulaire

DFPP : Plasmaphérèse en double filtration

DSA : Anticorps spécifique du donneur

ECZ : Eculizumab

EP : Échange plasmatique

gp: Glycoprotéine

HLA : Antigènes des leucocytes humains

IdeS : Enzyme dégradant les IgG issue du *Streptococcus pyogenes*

Ig : Immunoglobuline

IgIV : Immunoglobulines intraveineuse

IL : Interleukine

LB : Lymphocytes B

LT : Lymphocytes T

MDRD : Modified diet in renal disease

MFI: Intensité de la fluorescence moyenne

NK : Natural killer

RTX : Rituximab

SNP: Polymorphisme d'un nucléotide unique

TCZ : Tocilizumab

Th17 : Lymphocytes T *helper* sécréteurs d'IL-17

Tfh: Lymphocytes T folliculaires *helper*

Trég : Lymphocytes T régulateurs

INTRODUCTION

A) Enjeux de l'AMR.

Le rejet anticorps médié (AMR) est un des enjeux majeurs en transplantation, puisqu'il est la principale cause conduisant à la perte du greffon. Ce constat a entre autre été fait par (Sellarés et al., 2012), au décours d'une étude prospective menée dans 3 centres, où 315 biopsies de patients transplantés ont été analysées. L'apparition d'anticorps spécifiques du donneur (DSA) s'accompagne d'une diminution de la survie du greffon : elle est réduite de 40% à 10 ans dans l'étude de (Wiebe et al., 2012).

B) Définition de l'AMR.

L'AMR est reconnu comme une entité clinico-pathologique à part entière depuis 1997. Sa définition a connu de nombreux changements au cours de ces dernières années, de par l'amélioration des connaissances (Loupy & Lefaucheur, 2018).

1) Caractéristiques histologiques.

Actuellement, trois critères sont requis pour poser le diagnostic d'AMR : la présence de lésions histologiques caractéristiques, la preuve d'une interaction entre l'endothélium vasculaire et l'anticorps, et la présence de DSA ou d'équivalents. Trois catégories d'AMR sont également distinguées : l'AMR aigu, chronique-actif, et chronique (Classification de Banff réactualisée, Roufosse et al., 2018).

Lésions histologiques caractéristiques

L'inflammation microvasculaire, caractéristique de l'AMR aigu, se traduit par des lésions histologiques de glomérulite (g) et de capillarite péri-tubulaire (ptc). Elles résultent de l'infiltration par les cellules du système innée des structures microvasculaires. Une atteinte macrovasculaire peut y être associée, avec une artérite en regard de l'intima (v), une infiltration lymphocytaire et monocytaire de l'intima, avec ou sans nécrose transmurale. Des lésions tubulaires aiguës ou de micro-angiopathie thrombotique, en l'absence d'autres causes évidentes témoignent également de l'activité de l'AMR. Des lésions chroniques peuvent apparaître avec le temps, en l'absence de traitement, et se manifestent par un aspect en double

contours des capillaires glomérulaires (cg), une réduction de la lumière artérielle par l'épaississement fibreux de l'intima (cv) (Classification de Banff réactualisée, Roufosse et al., 2018).

Interaction entre l'endothélium vasculaire et l'anticorps

Le marquage de la fraction du C4d en regard des capillaires péri-tubulaires (C4d > 0 en immunohistochimie ou C4d > 1 en immunofluorescence) témoigne de l'interaction entre l'anticorps et la structure microvasculaire du greffon. Cependant, la détection du C4d manque de sensibilité et peut être faussement négatif. Il convient alors de rechercher dans la biopsie du greffon l'expression spécifique de gènes reconnu comme impliqués dans l'AMR (Classification de Banff réactualisée, Roufosse et al., 2018).

Présence d'anticorps spécifiques du donneur ou d'équivalents

Jusqu'à récemment, la présence de DSA était nécessaire pour poser le diagnostic d'AMR. Actuellement, le diagnostic d'AMR peut tout de même être retenu en leur absence, sous réserve que des marqueurs témoignant de leur présence soient retrouvés (C4d positif ou expression spécifique de gènes reconnu comme impliqués dans l'AMR). (Classification de Banff réactualisée, Roufosse et al., 2018), (Loupy & Lefaucheur, 2018).

2) Caractéristiques immunologiques.

Présentation des DSAs

Les DSAs, détectés dans la circulation sanguine, sont dans la majorité des cas dirigés contre le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), à savoir le système HLA (Antigènes des leucocytes humains). Toutefois, ils peuvent cibler d'autres antigènes, qui sont le plus souvent exprimés par les cellules endothéliales. Les anticorps non-HLA les plus fréquemment rencontrés sont les anticorps anti-MIC, anti-récepteurs de type 1 de l'angiotensine 2, anti-récepteur de type A de l'endothéline-1 (Anglicheau et al., 2019).

Les DSAs peuvent être déjà présents avant la transplantation (DSAs préformés), ou apparaître secondairement. Dans ce cas, on parle de DSA *de novo* (Loupy & Lefaucheur, 2018).

La prévalence des DSAs *de novo* est habituellement estimée entre 5-10% à 1 an après la transplantation, et autour de 20% à 5 ans. Toutefois, ces chiffres ne sont pas tout à fait exacts. En effet, de nouvelles méthodes de détection des DSAs sont apparues et sont actuellement plus performantes. Aussi, certains DSAs, déjà présents avant la transplantation, ont pu ne pas

être détectés et donc qualifiés à tort de DSA *de novo*. De plus, même si la recherche de DSA préformés s'avère négative, leur présence n'est pas pour autant exclu, puisqu'ils peuvent être produit par les lymphocytes B mémoires (Thaunat et al., 2016)

Facteurs de risque d'immunisation

Avant la transplantation, la survenue d'une immunisation dépend de trois facteurs : une transplantation préexistante, une grossesse et un antécédent transfusionnel (Stanley C. Jordan et al., 2016).

Après la transplantation, de nouveaux facteurs entrent en jeu, impliquant à la fois le système immunitaire du receveur, et l'immunogénicité du greffon. Cette dernière dépend du nombre et de la nature des épitopes exprimés par le greffon. Elle peut être également favorisée par une inflammation préexistante du greffon (ischémie-reperfusion, donneur à critères élargis). La survenue d'un rejet cellulaire aigu et l'inobservance sont les facteurs de risque en rapport avec le receveur, les plus fréquemment rapportés (Thaunat et al., 2016), (Wiebe et al., 2012).

D'autres facteurs de risque indépendant sont rapportés tels que la présence d'une incompatibilité HLA-DRb1 (Wiebe et al., 2012), la survenue d'une transfusion sanguine dans l'année suivant la transplantation (Ferrandiz et al., 2016).

Pathogénicité des DSAs

La présence de DSA s'accompagne donc d'un risque de perte du greffon (Wiebe et al., 2012). Toutefois, les DSAs ne sont pas tous équitablement pathogènes. Aussi, leur simple détection est insuffisante, et il est nécessaire de préciser leurs caractéristiques : type, nombre et persistance dans le temps des DSAs, force et spécificité de liaison des DSAs par mesure de l'intensité de fluorescence moyenne (MFI), spécificité et isotype de l'immunoglobuline mise en jeu, caractéristiques de l'épitope (Montgomery et al., 2018), (Loupy & Lefaucheur, 2018). Les DSAs préformés sont associés à un meilleur pronostic que ceux *de novo* (Stanley C. Jordan et al., 2019), alors que la présence de la sous-classe IgG3, et/ou de DSA fixant le complément (liaison du C1q) est de plus mauvais pronostic (Viglietti et al., 2017), (Lefaucheur et al., 2016). Les DSAs dirigés contre les molécules HLA DQ/DR sont également davantage pathogènes pour le greffon (Everly et al., 2014).

La présence de DSA fait d'IgM ne permet pas de conclure sur le risque de perte du greffon, toutefois elle conduirait à des rejets aigus plus sévères, et serait une des premières étapes dans l'apparition de DSA de type IgG. L'association d'IgG3 et d'IgM serait la plus délétère pour la

survie du greffon (Everly et al., 2014). La sous-classe IgG3 est associée aux formes inflammatoires d'AMR, alors que celle IgG4 aux formes chroniques (Everly et al., 2014). Les DSAs fixant le C1q conduisent à une perte plus rapide du greffon. Cependant, la persistance de DSA ne fixant pas le C1q s'accompagne aussi d'une survie inférieure du greffon (Everly et al., 2014).

Par ailleurs, l'allo-immunité non HLA joue également un rôle essentiel dans la survie du greffon. Un nouveau marqueur d'intérêt, impliqué dans la synthèse de protéines transmembranaires ou sécrétées, est apparu : le polymorphisme nucléotidique ou polymorphisme d'un nucléotide unique (SNP). Le nombre d'incompatibilité SNP a été décrit comme un facteur de risque de perte du greffon indépendamment de l'incompatibilité HLA dans l'étude de (Reindl-Schwaighofer et al., 2019).

Formation des DSAs

Les lésions d'AMR sont médiées par les anticorps et dépendent en partie d'une réponse B thymo-dépendante. Cette production d'anticorps se déroule dans un organe lymphoïde secondaire (rate ou ganglions lymphatiques). Elle débute par la capture d'un antigène du donneur par une cellule présentatrice d'antigène du receveur présent dans le sinus sous-capsulaire. Cet antigène est alors présenté aux récepteurs de surface BCR des lymphocytes B (LB). Le LB est ainsi activé, ce qui correspond au 1^{er} signal. Cette interaction aboutit à l'internalisation de l'antigène, qui est ensuite exposé à la surface du LB via les molécules du CMH. Le LB activé migre alors de la zone B à la zone T. Il rencontre une sous-population particulière de lymphocytes T (LT), les lymphocytes T folliculaires *helper* (Tfh).

L'interaction entre les deux lymphocytes se fait via le récepteur de surface des LT (le TCR) et le CMH. La présence de molécules de costimulation, telles que CD80/86-CD28 ; CD40-CD154 est également indispensable, ainsi que la mise en jeu de certaines cytokines comme l'IL-21. Ainsi apparaît le 2^{ème} signal. Le LB progresse alors vers le centre germinale où il prolifère, ce qui aboutit à la formation de plasmocytes ou de LB mémoires (Thaunat et al., 2016), (**Annexe 1**).

C) Physiopathologie de l'AMR.

Plusieurs mécanismes coexistent dans la constitution des lésions d'AMR. La plupart nécessitent l'interaction préalable entre le DSA et l'antigène HLA présent sur la cellule endothéliale.

Interaction entre les DSAs et l'endothélium

La mise en jeu du complément est un des premiers mécanismes impliqués dans la formation des lésions d'AMR. Elle repose sur la présence des isotypes IgG1 et 3, qui sont des effecteurs de la voie classique du complément. Via leur fragment Fc, ils établissent des lésions non covalentes entre eux, à l'origine de la formation d'hexamères. Ainsi, le recrutement et l'activation du C1q sont facilités, aboutissant souvent à la perte rapide du greffon (Loupy et al., 2012), (Valenzuela et al., 2014), (Thaunat et al., 2016).

Les anticorps peuvent également lier les cellules Natural Killer (NK), entraînant une lyse cellulaire. C'est la cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante (ADCC), non médiée par le complément (Valenzuela & Reed, 2013). L'activation des cellules NK se fait via le FcγR (CD16). Du fait d'un polymorphisme dans le fragment Fc des IgG, rendant son identification difficile, son implication dans la pathogénicité des DSAs est restée longtemps inaperçue (Loupy et al., 2012). Les lésions chroniques d'AMR semblent plutôt médiées par les cellules de l'immunité innée et donc NK que par l'activation du complément (Thaunat et al., 2016).

Les anticorps peuvent également à eux seuls activer les cellules endothéliales, qui exposent ainsi des molécules d'adhésions et chémoattractives entraînant un recrutement lymphocytaire (Phillips et al., 2016). Des lésions tissulaires se surajoutent de par l'activation de cellules pro-inflammatoires tels que les polynucléaires neutrophiles, les macrophages, ainsi que par la libération de cytokines pro-inflammatoires (Valenzuela et al., 2014). Les anticorps lors de leur fixation à l'antigène induisent un signal intracellulaire dans les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses, aboutissant à la prolifération et migration cellulaire. Plusieurs protéines jouent un rôle majeur et notamment la métalloprotéinase MMP2, et la sphingomyélasase nSMase2. Cette migration et prolifération cellulaire dépend également d'un réarrangement du cytosquelette, via ERK1/2 (Valenzuela et al., 2014).

Interaction entre les cellules NK et l'endothélium

La constitution des lésions d'AMR n'est pas uniquement médiée par les anticorps. Elle peut être secondaire à l'activation des cellules endothéliales directement par les cellules NK. En effet, certaines cellules endothéliales sont incapables de délivrer un signal inhibiteur aux cellules NK du receveur, du fait d'une incompatibilité entre les molécules HLA I. Ces molécules apparaissent alors comme des molécules du non soi, d'où la mise en jeu des cellules NK. Il en résulte la formation de lésions microvasculaires, médiées en partie par la voie des mTOR, sur laquelle pourrait agir les inhibiteurs des mTOR (Thaunat et al., 2016).

Ainsi, les lésions médiées par les DSA résultent d'un mécanisme complexe impliquant à la fois l'immunité innée et adaptative (**Annexe 2**).

Continuité de l'histoire naturelle de l'AMR

Trois catégories d'AMR sont distinguées (aigu, chronique, chronique-actif), avec une prise en charge et une évolution habituellement distincte. Toutefois, il semble exister en fait une continuité dans l'histoire naturelle de l'AMR. Les lésions du greffon ne résulteraient pas d'un seul épisode aigu d'AMR mais plutôt d'un processus dynamique, persistant tout au long de l'évolution, à des degrés variables. Le taux de DSA, les dépôts de C4d, et l'inflammation microvasculaire seraient ainsi fluctuant au cours du temps (Loupy et al., 2012). La distinction entre AMR aigu et chronique dépendrait finalement plutôt du moment où la biopsie est réalisée que du processus sous-jacent (Schinstock et al., 2020).

D) Traitements de l'AMR.

1) Traitements actuels de l'AMR.

Les traitements utilisés dans l'AMR ont d'abord été étudiés chez les patients hyperimmunisés en vue d'obtenir une désensibilisation. En effet, davantage de patients sont actuellement immunisés, avec une meilleure survie après transplantation, par rapport à ceux qui restent en dialyse (Montgomery et al., 2011).

Épuration des anticorps

Certaines thérapeutiques portent sur l'élimination des anticorps, comme les techniques d'épuration extracorporelle (échanges plasmatiques (EP), plasmaphérèse, immunoadsorption). L'administration intraveineuse d'immunoglobulines (IgIV) peut être concomitante, afin d'une

part de prévenir les complications infectieuses en reconstituant le taux d'IgG, et d'autre part, via la mise en jeu de leurs propriétés immunomodulatrices (Schinstock et al., 2020).

L'association EP/IgIV est le traitement de référence de l'AMR aigu, retenu par les consensus d'expert (FDA Antibody-Mediated Rejection Workshop-2017, KDIGO-2010), et reconduit à nouveau en 2019, en association avec les corticoïdes (Schinstock et al., 2020). Toutefois, il ne repose pas sur des « preuves solides », et le recours à des traitements adjuvants, selon le contexte clinique, est nécessaire d'après les auteurs (Schinstock et al., 2020).

Blocage de la synthèse des anticorps

D'autres traitements essaient de bloquer la synthèse de ces anticorps. C'est par exemple le cas du rituximab (RTX) et plus largement des anticorps anti-CD20. Le RTX est un anticorps monoclonal chimérique, dirigé contre l'antigène CD 20 présent sur les lymphocytes pré-B, B matures, B mémoires. Il n'agit pas directement sur les plasmocytes sécréteurs d'anticorps. Le bénéfice du RTX dans l'AMR chronique est discordant selon les études rétrospectives. Une meilleure survie du greffon à 3 ans est rapportée dans l'étude de (Chung et al., 2014), mais n'est pas retrouvée à 1 an dans celle de (Bachelet et al., 2015). L'étude prospective de (Moreso et al., 2018), a dû être arrêtée plus précocement que prévue du fait d'une restriction budgétaire et d'un taux d'inclusion faible, ne permettant de conclure. L'efficacité du RTX dans le traitement de l'AMR aigu n'a pu être confirmée dans une étude de phase III, contrôlée, randomisée, en double aveugle, le RITUX ERAH Trial (Sautenet et al., 2016). Le bortezomib, qui est un inhibiteur du protéasome, cible directement les plasmocytes et donc la production des anticorps. Il apparaissait comme une alternative thérapeutique intéressante au RTX, et son efficacité a été rapportée dans l'étude rétrospective de (Kolonko et al., 2020) pour traiter l'AMR aigu. Toutefois, cet effet bénéfique n'a pas été retrouvé dans l'étude prospective randomisée portant sur l'AMR chronique de (Farsad Eskandary et al., 2018), le BORTEJECT Trial.

Dégradation des anticorps

La dégradation des anticorps est une autre alternative pour inhiber leur mise en jeu. C'est le rôle des IdeS (IgG-degrading enzyme derived from *Streptococcus pyogenes*). Les IdeS sont des protéases à cystéine recombinantes du *Streptocoque pyogenes*, produites dans *Escherichia coli*, qui dégradent les IgG. Elles sont capables de cliver les quatre sous classes d'IgG en fragments F(ab')₂ et Fc, inhibant ainsi la cytotoxicité médiée par le complément et l'ADCC. Elles ont seulement été étudiées dans la désensibilisation chez les patients hyperimmunisés.

Une réduction significative du taux d'IgG, dont des anticorps anti-HLA dans les heures suivant leur administration, a été rapportée. Toutefois, un effet rebond est présent en l'absence d'administration systématique de RTX (Stanley C. Jordan, Lorant, et al., 2017), (Jordan and al, NEJM, 2017).

Inhibition du complément

De nouveaux traitements qui visent le complément, au vu de son rôle majeur dans la pathogénicité de l'AMR, sont apparus. L'éculizumab (ECZ) est un anticorps monoclonal anti-C5 qui inhibe la voie terminale du complément. Il est le premier à avoir été étudié dans l'AMR. Cependant, son efficacité n'a pu être démontrée pour traiter l'AMR chronique dans l'étude randomisée de (Kulkarni et al., 2017). Actuellement, les essais portent sur les inhibiteurs de la C1 estérase (C1INH), qui ciblent la partie proximale du complément.

2) Problématiques du traitement de l'AMR.

Il n'existe donc pas de traitement ayant réussi à faire preuve de son efficacité dans l'AMR. La difficulté à mener des études bien conduites peut en partie expliquer ce constat. En effet, les études réalisées jusqu'à présent portent généralement sur une population hétérogène de patients, de petite taille. Elles ne distinguent pas les patients avec DSAs *de novo* et ceux avec DSAs préformés. Par ailleurs, plusieurs thérapeutiques sont souvent administrées dans le même temps au sein d'une même étude, ne permettant pas de préciser l'efficacité de chacune d'entre elles. Les posologies des traitements, ou leurs modalités d'administrations diffèrent également selon les études. Il est donc difficile de généraliser les résultats (Schinstock et al., 2020)

D'autres problématiques sont également présentes :

- de quel traitement sont redevables les AMRs avec un C4d négatif, ou une manifestation sub-clinique (Loupy et al., 2012) ?
- quand et comment traiter l'AMR chronique ? En effet, les lésions présentes sont souvent très avancées et constituées, il est donc souvent trop tard pour espérer obtenir une récupération ou du moins arrêter leur progression. Les lésions sévères de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire sont probablement non redevables d'un traitement. Il semblerait que la présence

d'une inflammation microvasculaire soit le facteur à prendre en considération afin d'introduire un traitement (Loupy et al., 2012).

Afin de remédier à cette absence de thérapeutique efficace dans le traitement de l'AMR, de nouvelles molécules sont apparues, dont le tocilizumab.

E) IL-6 et tocilizumab.

1) IL-6 : une cytokine multifonction.

L'interleukine 6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire prépondérante. Elle possède une action hormone-like, et intervient également dans l'immunité innée et adaptative. Son récepteur (IL-6R) est constitué de deux sous-unités : gp80 (glycoprotéine 80), qui permet la liaison à l'IL-6 et gp130 responsable de la transmission du signal. gp80 existe sous deux formes : une forme membranaire (mIL-6R) dont l'expression est limitée à un nombre restreint de cellules, et une forme soluble (sIL-6R). Cette dernière permet à l'IL-6 d'étendre son champ d'action, puisque le complexe IL6/sIL-6R se lie à gp130, dont l'expression est ubiquitaire. Plusieurs voies de signalisation peuvent être mises en jeu, la plus connue est celle médiée par JAK (Janus kinase)- STAT3 (Signal transducers and activators of transcription 3) (Mosharmovahed et al., 2020), (Hunter & Jones, 2015).

L'IL-6 est donc impliquée dans la réponse adaptative, à la fois au niveau humoral et cellulaire.

Tout d'abord, elle participe à la réponse humorale, en favorisant la prolifération, maturation, survie des LB, et la production d'anticorps (Hunter & Jones, 2015). Elle permet notamment l'activation des Tfh dans les centres germinaux, qui à leur tour activent les LB naïfs. Ceux-ci vont alors proliférer et se développer pour aboutir à la formation de plasmocytes, sécréteurs d'anticorps. Inversement, la sécrétion d'IL-6 par les plasmablastes, en présence d'IL-21 entraîne la production de Tfh et d'un plus grand nombre de centres germinaux (Stanley C. Jordan, Choi, et al., 2017), (Hunter & Jones, 2015).

L'IL-6 est également impliquée dans l'immunité cellulaire : elle favorise la prolifération, la survie des lymphocytes T (LT) et la production de cytokines (Hunter & Jones, 2015). L'IL-6 permet notamment la formation des LT *helper* sécréteurs d'IL-17 (Th17) à partir des LT naïfs, et inhibe leur conversion en LT régulateurs (Treg) (Stanley C. Jordan, Choi, et al., 2017).

Le phénotype Th17 est plus fréquemment retrouvé chez les patients avec des lésions chroniques du greffon (Chung et al., 2015). En effet, l'élévation du taux de cellules Th17 s'accompagne d'une augmentation de l'expression de gènes pro-fibrotiques *in vitro* (Chung et al., 2015).

2) IL-6 : son implication dans l'AMR.

Plusieurs études ont rapporté une élévation des taux plasmatiques et urinaires d'IL-6 chez des patients avec un AMR, qui régressent lorsque le traitement s'avère efficace. Une surexpression des gènes codant pour l'IL-6 et l'IL-6R a également été constatée dans les biopsies de transplant avec un AMR. Là aussi, après traitement efficace, l'expression génique se normalise (Mosharmovahed et al., 2020).

Des modèles animaux ont également suggéré le rôle de l'IL-6 dans l'AMR.

Des lésions chroniques du greffon ont été reproduites chez la souris dans l'étude de (Tse et al., 2015). Les auteurs constatent qu'elles résultent de la production d'IL-6 par les LB du greffon. La déplétion en LB s'accompagne d'une diminution des taux d'IL-6, de chémokines et ainsi d'une régression des lésions chroniques, notamment de l'atrophie tubulaire et de la fibrose interstitielle. L'utilisation d'un anticorps monoclonal anti IL-6 chez des souris hyperimmunisées s'accompagne non seulement d'une régression du taux de DSA, mais également des cellules productrices de ces anticorps (Kim et al., 2014). Ainsi, le blocage de l'action de l'IL-6 paraît être intéressant dans le traitement de l'AMR.

3) Tocilizumab : inhibiteur de l'action d'IL-6 dans l'AMR.

Le tocilizumab (TCZ) est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur à l'IL-6 à la fois sous sa forme soluble et membranaire (Choi et al., 2017). Chez l'homme, la suppression de la production d'anticorps en présence du TCZ est rapportée par (Shin et al., 2019). Les auteurs constatent une diminution du taux total d'IgG et des sous-classes : IgG1-3, d'IgG et IgG3 anti-HLA, après TCZ, chez 12 patients porteur d'un AMR chronique traités par RTX, IgIV, plus ou moins EP. Une amélioration des lésions histologiques, à savoir une diminution de la réactivité du C4d, de l'infiltrat inflammatoire, après traitement par TCZ chez des patients avec un AMR a été rapportée par (Stanley C. Jordan, Choi, et al., 2017). Enfin, la sécurité du TCZ dans la désensibilisation de patients hyperimmunisés, réfractaire à un

traitement préalable par RTX et IgIV, a été confirmée dans une étude ouverte de phase I/II (Vo, Choi, et al., 2015) . Le TCZ a permis de faciliter l'accès à la greffe, avec l'absence de rejet sur les biopsies protocolaires à 6 mois chez les patients transplantés. Le taux de DSA était également réduit (Vo, Choi, et al., 2015). Ainsi, son effet semble prometteur.

F) Rationnel du travail.

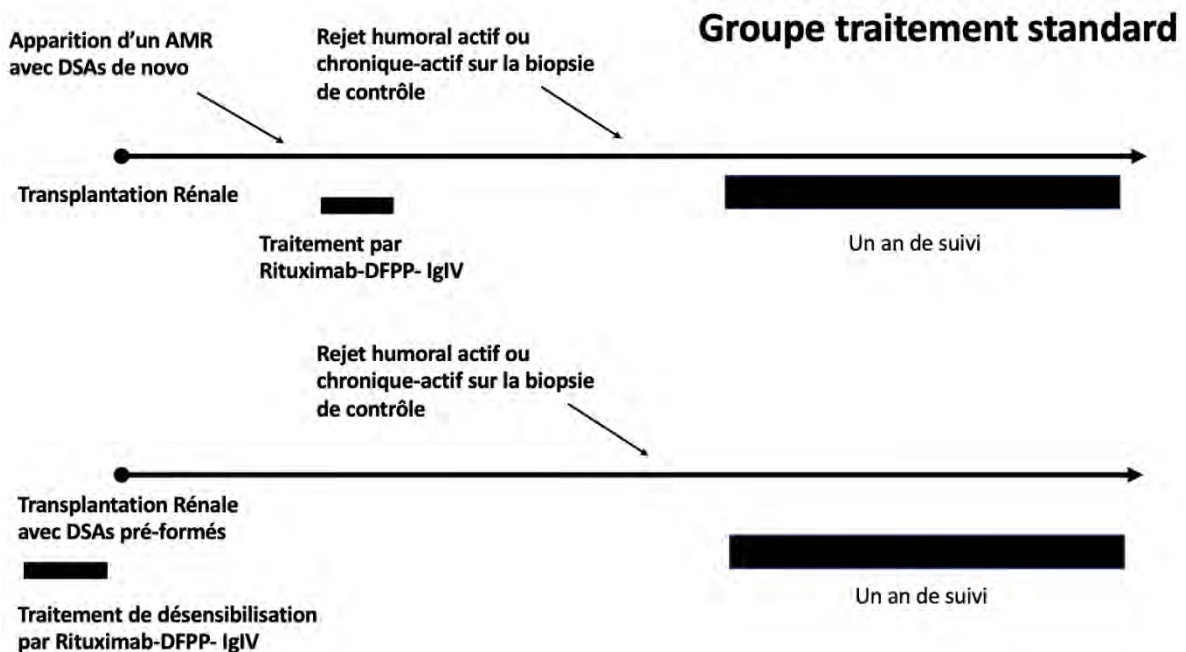
Nous avons donc cherché à confirmer l'efficacité du TCZ dans le traitement de l'AMR, et plus particulièrement chez des patients avec un AMR résistant au traitement de référence. Ces patients traités par TCZ ont été comparés à une cohorte historique présentant également un AMR résistant au traitement de référence mais n'ayant pas reçu de traitement adjuvant. Nous avons étudié la survie des greffons, l'évolution de la fonction rénale, des lésions histologiques, et des DSAs, ainsi que la survenue de complications.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, comparative avec une cohorte historique, monocentrique, menée au CHU de Toulouse (Département de Néphrologie et de Transplantation d'Organes).

A) Schéma de l'étude.

Nous avons inclus les patients présentant un AMR actif ou chronique-actif persistant sur la biopsie de contrôle, après avoir reçu un traitement standard initial chez ceux avec DSA *de novo*, ou après désensibilisation chez ceux avec DSA préformés. L'inclusion a eu lieu entre février 2008 et décembre 2019. Entre février 2008 et mars 2018, les patients n'ont pas reçu de traitement complémentaire en plus du traitement standard. A partir d'avril 2018, les patients ont été traités secondairement par TCZ et plasmaphérèse en double filtration (DFPP). Les deux stratégies de traitement sont représentées dans la **Figure 1**.



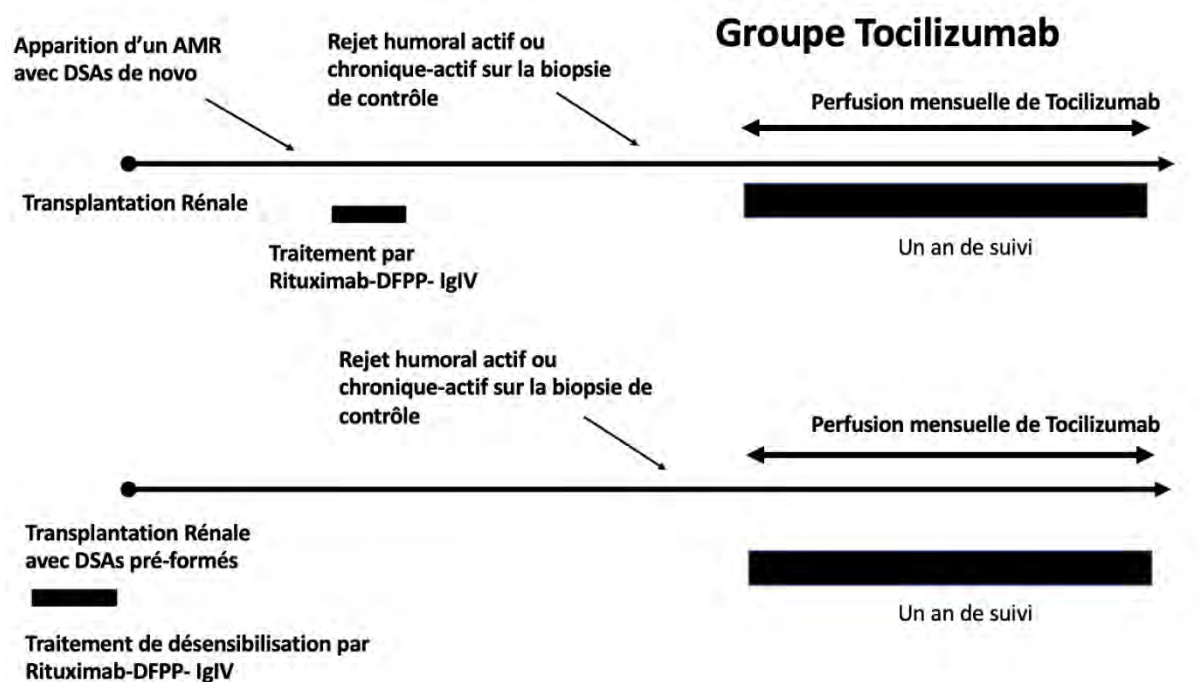


Figure 1 : Schéma de l'étude comparant les deux stratégies de prise en charge thérapeutique de l'AMR résistant au traitement standard.

La résistance au traitement standard a été définie comme la persistance d'un AMR actif ou chronique-actif sur la biopsie de contrôle, selon la classification de Banff 2017 (**Annexe 3**). Un délai d'au moins deux mois était nécessaire entre la fin du traitement standard et la biopsie de réévaluation pour apprécier son efficacité.

B) Traitements administrés.

Le traitement standard comprenait l'administration de RTX (Mabthera®), (375 mg/m², 2 injections à 1 semaine d'intervalle), d'IgIV (0.5 g/Kg, 4 injections) et la réalisation de 6 séances de DFPP. 3 séances de DFPP quotidiennes étaient réalisées, suivies de l'administration d'une première perfusion de RTX. A distance du RTX (48-72 heures), 3 nouvelles séances de DFPP étaient effectuées. Puis, la deuxième perfusion de RTX était administrée, suivie de la cure d'IgIV.

Les patients traités par TCZ ont au préalable réalisé 6 séances de DFPP. Puis, ils ont reçu une perfusion mensuelle de TCZ pendant 12 mois, à la posologie de 8 mg/Kg (avec une dose maximale de 800 mg). Le traitement a été réévalué au bout de 6 mois, et arrêté en cas d'inefficacité. L'évaluation de son efficacité reposait sur des critères biologiques

(amélioration du débit de filtration glomérulaire (DFG)), et histologiques (régression des signes d'activité de l'AMR).

Avant de débiter le TCZ, la présence d'une tuberculose a été recherchée par le test IDR tuberculine (Intra Dermo Réaction à la tuberculine) et le Quantiferon-TB test. Après le début du traitement, un monitoring des répliquations virales a été effectué par PCR sanguine pour le cytomégalovirus (CMV), le virus Epstein-Barr (EBV), et le polyomavirus (BK), et également par PCR urinaire pour le BK virus. Un traitement prophylactique pour la pneumocystose a systématiquement été introduit, et pour le CMV chez tous les patients sauf chez ceux dont le receveur et le donneur étaient non immunisés. Ces prophylaxies anti-infectieuses ont été poursuivies jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement par TCZ. La posologie du valganciclovir (Rovalcyte®) était adaptée à la fonction rénale. Celle du sulfaméthoxazole-triméthoprim 800mg/160 mg (Bactrim®) était fixe : un demi comprimé, trois fois par semaine.

Le traitement immunosuppresseur d'entretien lors du diagnostic d'AMR résistant comprenait du tacrolimus, de la prednisone, et du mycophénolate mofétil ou de l'évérolimus. Les cibles de tacrolimus étaient comprises entre 8-10 ng/L pendant les 12 mois suivant la transplantation, puis entre 5-7 ng/L. Les cibles d'évérolimus étaient maintenues entre 3-5 ng/L. Le mycophénolate mofétil était administré à la posologie de 1000 mg, deux fois par jour, pendant 15 jours après la transplantation, puis 500 mg deux fois par jour.

C) Monitoring biologique.

Le DFG a été estimé par la formule MDRD (Modified diet in renal disease) ($175 \times \text{créatinémie}^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.263}$) [$\times 0.742$ si sexe féminin] ml/min/1.73m²).

La microalbuminurie a été mesurée sur échantillon (rapport micro albuminurie/créatininurie, exprimé en mg/g).

D) Détection et identification des DSAs.

Les sérums ont été analysés par technique Luminex (test en phase solide par immunofluorimétrie quantitative en flux). La présence d'un DSA a été retenue pour un seuil de MFI supérieur ou égal à 500 en détection single antigen par Immucor. Le terme de DSA immunodominant (iDSA) fait référence au DSA qui présente la somme ou moyenne de MFI

la plus élevée en Luminex. Nous avons utilisé la technique One lambda pour les patients ayant reçu le traitement standard et celle Immuncor chez les patients traités par TCZ.

E) Analyse anatomopathologique.

Tous les patients ont eu une biopsie de greffon lors du diagnostic d'AMR et d'AMR résistant. Deux analyses ont été effectuées : une en microscopie optique (colorations de Masson et Periodic Acid Schiff) et une en immunofluorescence (marquage C4d, IgG, IgA, IgM, C3, C1q). L'interprétation anatomopathologique était basée sur la classification de Banff 2017.

F) Analyse statistique.

Les résultats ont été présentés sous forme de moyenne ($\pm$ écart-type) ou de médiane (minimum-maximum). Les variables continues ont été comparées en utilisant le test non paramétrique de Mann-Whitney. Les variables nominales ont été comparées par le test chi2. Les analyses de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan Meier. Un $p \leq 0.05$ est considéré comme statistiquement significatif.

RESULTATS

A) Caractéristiques initiales des deux groupes lors de la transplantation.

37 patients ont été inclus dans le groupe historique, qui a reçu le traitement standard seul et 9 patients ont été inclus dans le groupe traité par TCZ/DFPP en plus du traitement standard. Il n'y avait pas de différence significative concernant les caractéristiques initiales des patients entre les deux groupes au moment de la transplantation. Les résultats sont représentés dans le **tableau 1.**

Variables	Traitement standard (n=37)	TCZ/DFPP et traitement standard (n=9)	p-value
Caractéristiques du receveur			
Age (ans) lors de la transplantation, moyenne ($\pm$ DS)	37.2 $\pm$ 16.6	37.2 $\pm$ 14.1	0.98
Sexe, homme, n (%)	24 (64.8)	3 (33.3)	0.13
≥ 2 transplantations, n (%)	12 (32.4)	4 (44.4)	0.70
Néphropathie initiale, n (%)			0.25
Glomérulaire	12 (32.4)	1 (11.1)	
Vasculaire/Diabétique	6 (16.2)	2 (22.2)	
Génétique/Interstitielle	9 (24.3)	5 (55.5)	
Autre	10 (27.0)	1 (11.1)	
Caractéristiques du donneur			
Age (ans), moyenne ($\pm$ DS)	41 $\pm$ 16.7	45.3 $\pm$ 16.2	0.94
Donneur vivant, n (%)	8 (21.6)	4 (44.4)	0.21
Retard de reprise de fonction, oui, n (%)	2 (5.4)	2 (22.2)	0.17
Données immunologiques et traitement d'induction lors de la transplantation			
Incompatibilités HLA A/B/Cw/DR/DQ/DP, moyenne ($\pm$ DS)	5.35 $\pm$ 1.89	3.86 $\pm$ 2.11	0.08
Anticorps anti-HLA, n (%)	12 (32.4)	6 (66.7)	0.12
DSAs préformés, n (%)	12 (32.4)	6 (66.7)	0.12
DSA anti-classe 1, n (%)	3 (25.0)	2 (33.3)	>0.99
DSA anti-classe 2, n (%)	6 (50.0)	2 (33.3)	0.37
DSA anti-classe 1 et 2, n (%)	3 (25.0)	2 (33.3)	>0.99
Crossmatch positif avant désensibilisation, n (%)	12 (32.4)	5 (55.6)	0.26
Nombre de DSA préformés, médiane (min-max)	1 (1-5)	2 (1-4)	0.71
MFI du DSA immunodominant, moyenne ($\pm$ DS)	7,356 $\pm$ 6,495	9,012 $\pm$ 5,808	0.73
Somme des MFI des DSA, moyenne ($\pm$ DS)	8,411 $\pm$ 7,466	12,513 $\pm$ 8,867	0.52
Traitement d'induction, n (%)	37 (100)	8 (88.9)	0.20
Anticorps polyclonaux, n (%)	19 (51.3)	7 (77.8)	0.26
Anticorps anti-IL2R, n (%)	18 (48.7)	1 (11.1)	0.06
Traitement d'entretien initial			
Inhibiteurs des calcineurines, n (%)	37 (100)	9 (100)	>0.99
Tacrolimus, n (%)	21 (56.7)	9 (100)	0.02
Ciclosporine, n (%)	16 (43.2)	0 (0)	0.02
Acide mycophénolique, n (%)	35 (94.6)	9 (100)	>0.99
Corticoïdes, n (%)	37 (100)	9 (100)	>0.99
Délai entre la transplantation et le diagnostic d'AMR résistant (mois), médiane (min-max)	29 (2-270)	25 (4-164)	0.65
Délai entre le traitement standard et la biopsie de réévaluation (diagnostic d'AMR résistant) (mois), médiane (min-max)	12 (2-54)	12 (4-45)	0.24
Traitement d'entretien lors du diagnostic d'AMR résistant			
Inhibiteur des calcineurines, n (%)	35 (94.6)	8 (88.9)	0.49
Tacrolimus, n (%)	35 (94.6)	8 (88.9)	0.49
Acide mycophénolique, n (%)	35 (94.6)	7 (77.8)	0.17
Inhibiteurs des mTOR, n (%)	2 (5.40)	1 (11.1)	0.49
Corticoïdes, n (%)	33 (89.2)	8 (88.9)	>0.99
DSAs lors du diagnostic d'AMR résistant			
DSAs pré-formés/de novo, n (%)	12 (32.4) / 25 (67.6)	6 (66.6) / 3 (33.4)	0.12
DSA anti-classe I, n (%)	7 (18.9)	2 (22.2)	>0.99
DSA anti-classe II, n (%)	22 (59.5)	4 (44.4)	0.47
DSA anti-classe I et II, n (%)	8 (21.6)	3 (33.4)	0.66
Nombre de DSA, médiane (min-max)	1 (1-5)	1 (1-2)	0.71
MFI du DSA immunodominant, moyenne ($\pm$ DS)	5,623 $\pm$ 3,773	7,321 $\pm$ 6,774	0.81

Tableau 1 : Comparaison des deux groupes de patients avec AMR résistant au traitement standard, recevant ou non le TCZ. AMR: Antibody Mediated Rejection, DS: Deviation Standard, DSA: Donor Specific Antibody, MFI: Mean Fluorescence Intensity

B) Caractéristiques initiales des deux groupes lors du diagnostic d'AMR résistant.

1) Statut de la fonction rénale lors du diagnostic d'AMR résistant

Le DFG moyen au diagnostic d'AMR résistant était de $42.0 \pm 13,4 \text{ mL/min/1,73m}^2$ dans le groupe avec le traitement standard et de $39,9 \pm 11,6 \text{ mL/min/1,73m}^2$ dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard ($p=0,54$).

Le ratio micro-albuminurie/créatininurie était de 898 mg/g (± 1398) dans le groupe contrôle et de 1377 mg/g (± 2041) dans le groupe ayant reçu le TCZ, sans différence significative entre les deux groupes ($p=0,96$).

2) Données histologiques lors du diagnostic d'AMR résistant

Le délai médian entre le traitement standard et la biopsie de contrôle conduisant au diagnostic d'AMR résistant était de 12 mois dans les deux groupes ((2-54) dans le groupe traitement standard, (4-45) dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard)).

Lors du diagnostic d'AMR résistant, 6 patients (66,7%) avaient un AMR chronique-actif dans le groupe traité par TCZ, et 22 patients (59,4%) dans le groupe contrôle. 3 patients (33,3%) présentaient un rejet mixte (AMR et rejet aigu cellulaire) dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard et 2 patients (5,4%) dans le groupe traitement standard.

Le score des lésions inflammatoires interstitielles et tubulaires (i+t) était significativement plus élevé dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard que dans le groupe contrôle ($2,40 \pm 1,52$ et $0,57 \pm 1,21$ respectivement, $p=0,003$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant l'inflammation microvasculaire (g+ptc) : $3,60 \pm 1,14$ dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard, $2,52 \pm 1,21$ dans le groupe traitement standard ($p=0,09$). Le score des lésions d'artérite (v) était similaire entre les deux groupes ($0,20 \pm 0,45$ dans le groupe ayant reçu le TCZ et $0,24 \pm 0,54$ dans le groupe contrôle, $p=0,65$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les lésions de fibroses interstitielles (ci) ($0,20 \pm 0,45$ dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard, $0,29 \pm 0,64$ dans le groupe traitement standard, $p=0,83$) ; d'atrophie tubulaire (ct) ($0,80 \pm 0,45$ dans le groupe ayant reçu le TCZ, $0,36 \pm 0,51$ dans le groupe contrôle, $p=0,28$) ; de fibrose intinale (cv) ($0,75 \pm 0,96$ dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard, $0,62 \pm 0,97$ dans le groupe traitement standard, $p=0,79$). Le score FI/AT était significativement plus élevé dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard que dans le groupe avec traitement standard seul (respectivement $0,60 \pm 0,55$ et $0,09 \pm 0,30$, $p=0,03$). Les lésions de glomérulopathie du transplant (cg) étaient également significativement plus fréquentes dans le groupe ayant reçu

le TCZ ($1,20 \pm 0,84$) que dans le groupe contrôle ($0,14 \pm 0,65$), ($p=0,002$). Les dépôts de C4d étaient similaires entre les deux groupes : 60,0% des biopsies du groupe traité par TCZ/DFPP et traitement standard avaient un dépôt de C4d positif et 52,0% des biopsies du groupe avec le traitement standard seul. L'ensemble des résultats sont représentés dans la **figure 5**.

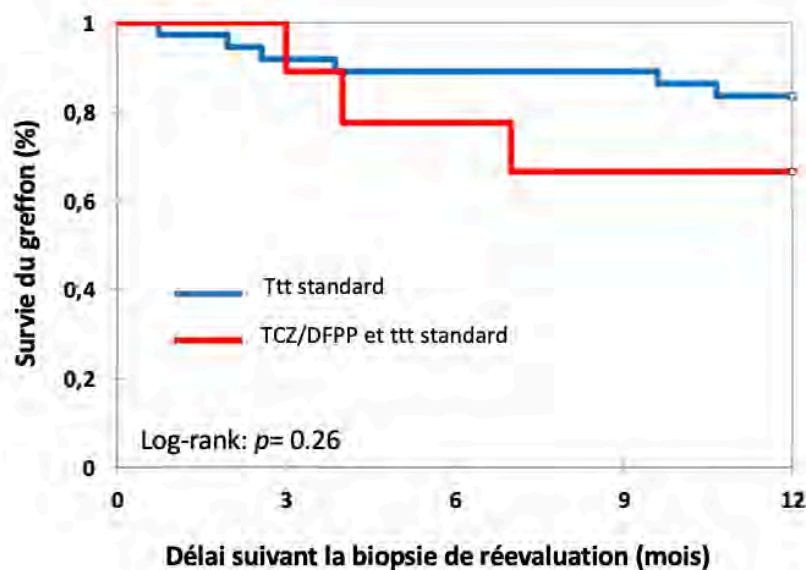
3) Données immunologiques lors du diagnostic d'AMR résistant

12 patients (32,4%) avaient des DSAs préformés dans le groupe traitement standard, et 6 patients (66,7%) dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard, sans différence significative entre les deux groupes ($p=0,12$). Les DSAs étaient majoritairement de classe II dans les deux groupes : ils représentaient 59.5% des DSAs dans le groupe contrôle et 44.4% des DSAs dans le groupe ayant reçu le TCZ ($p=0.47$). Le nombre médian de DSA était de 1 (1-5) dans le groupe contrôle et également de 1 (1-2) dans le groupe traité par TCZ. La moyenne des MFI du DSA immunodominant était de $5,623 \pm 3,773$ dans le groupe traitement standard et de $7,321 \pm 6,774$ dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard, sans différence significative entre les deux groupes ($p=0.81$). Les résultats sont présentés dans le **tableau 1**.

C) Évolution au cours de la première année suivant le diagnostic d'AMR résistant.

1) Survie à 1 an du diagnostic d'AMR résistant

A 12 mois du diagnostic d'AMR résistant, 30 greffons (81,1%) étaient fonctionnels dans le groupe traitement standard et 6 greffons (66,7%) dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard, sans différence significative entre les deux groupes ($p=0.26$). Les résultats sont représentés dans la **figure 2**.

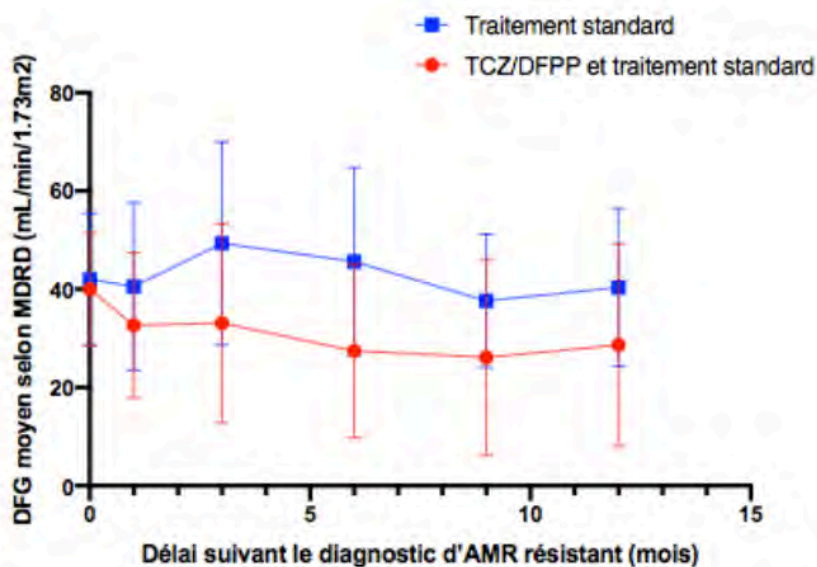


Ttt standard	n= 37	33	33	32	30
TCZ/DFPP et					
Ttt standard	n = 9	8	7	6	6

Figure 2 : Comparaison de la survie du greffon entre le groupe TCZ/DFPP et traitement standard et le groupe traitement standard. *Ttt* : *traitement*.

2) Évolution de la fonction rénale au cours de la première année suivant le diagnostic d'AMR résistant

Dans le groupe avec le traitement standard, le DFG moyen selon le MDRD a progressé jusqu'à $49,4 \pm 20,6$ mL/min/1.73m² à 3 mois, puis a diminué pour se stabiliser à $40,4 \pm 16,0$ mL/min/1.73m² à 12 mois (M12). Dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard, le DFG moyen a diminué, puis s'est stabilisé à M12 autour de $28,7 \pm 21,0$ mL/min/1.73m². Il n'y avait pas de différence significative concernant la valeur du DFG moyen à M12 entre les deux groupes ($p=0,17$). Le taux de réduction du DFG était respectivement de -11 ± 5 mL/min/1.73m² dans le groupe DFPP/TCZ et traitement standard et de -3 ± 3 mL/min/1.73m² dans le groupe avec traitement standard, sans différence significative entre les deux groupes ($p=0,16$). Les résultats sont représentés dans la **figure 3**.



Ttt standard	n= 37	33	33	32	30
TCZ/DFPP et					
Ttt standard	n = 9	8	7	6	6

Figure 3 : Comparaison de l'évolution de la fonction rénale entre le groupe TCZ/DFPP et traitement standard et le groupe traitement standard dans l'année suivant le diagnostic d'AMR résistant. Ttt : traitement.

Le ratio micro-albuminurie/créatininurie a diminué entre M0 (diagnostic d'AMR résistant) et M12 dans les deux groupes, sans différence significative ($p=0,93$ dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard, et $p=0,88$ dans le groupe traitement standard). A M12, il était à 657 ± 894 mg/g dans le groupe contrôle, et à 775 ± 1131 mg/g dans le groupe ayant reçu le TCZ, sans différence significative entre les groupes ($p=0,85$). Les résultats sont représentés dans la **figure 4**.

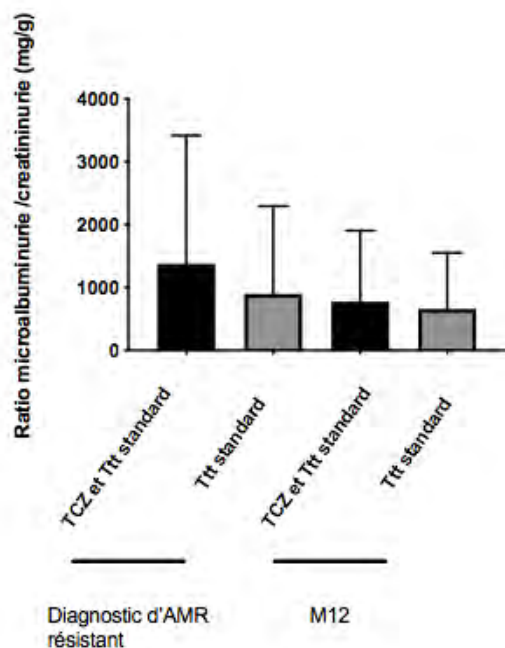


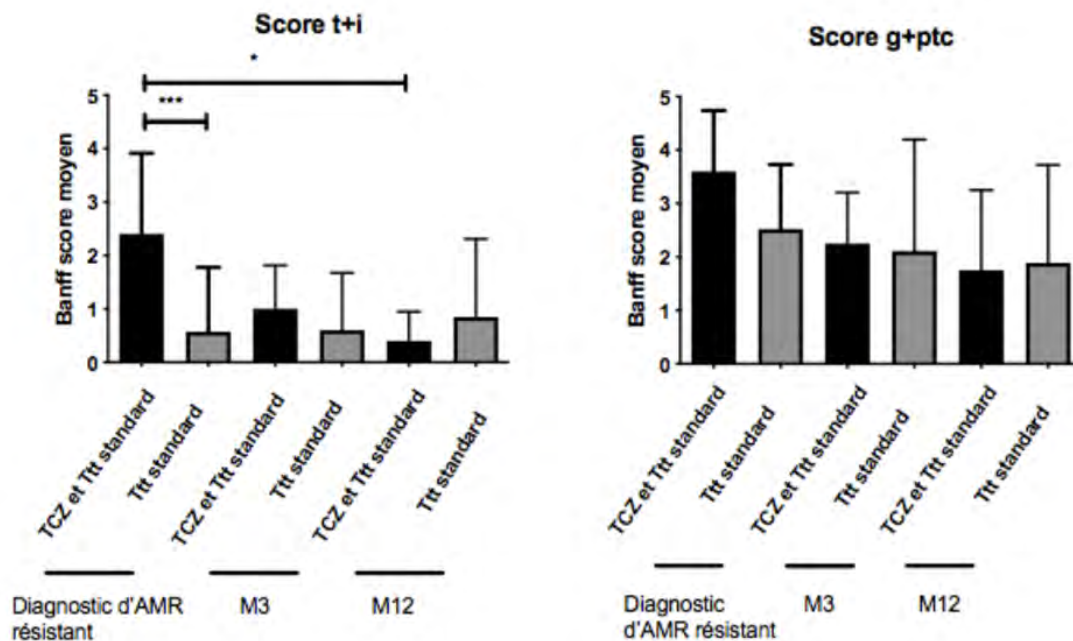
Figure 4 : Évolution de la micro-albuminurie dans les deux groupes (TCZ/DFPP et traitement standard, et traitement standard) dans l'année suivant le diagnostic d'AMR résistant.

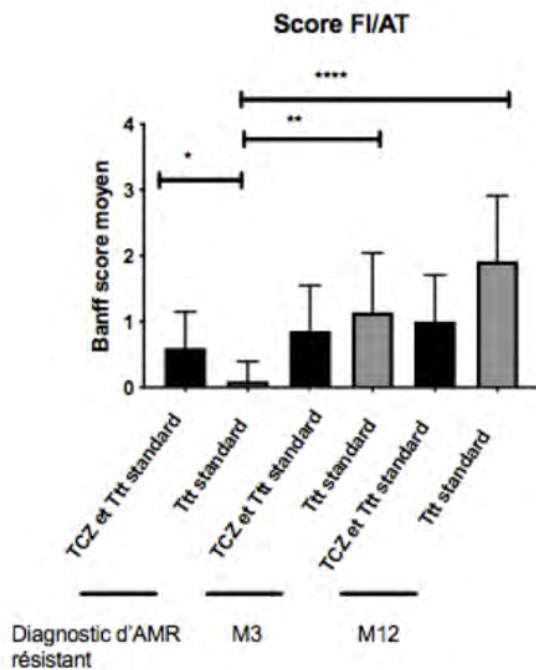
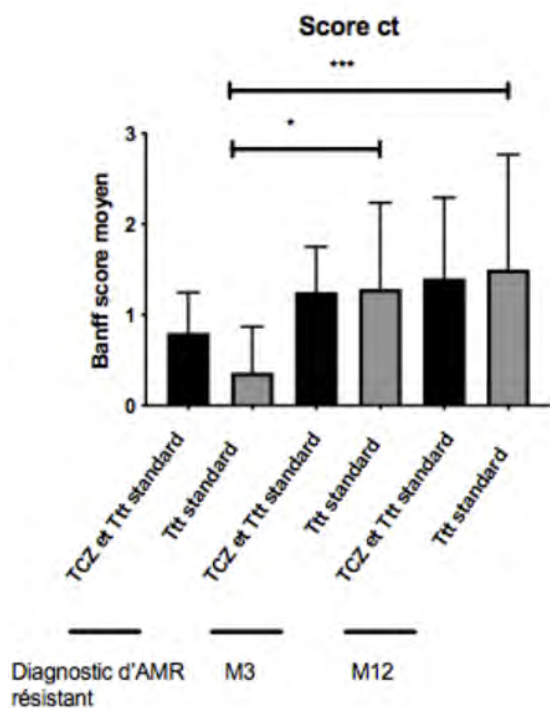
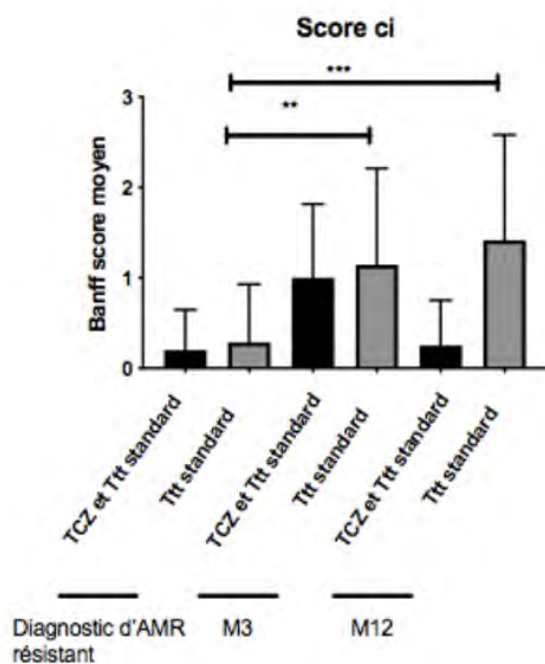
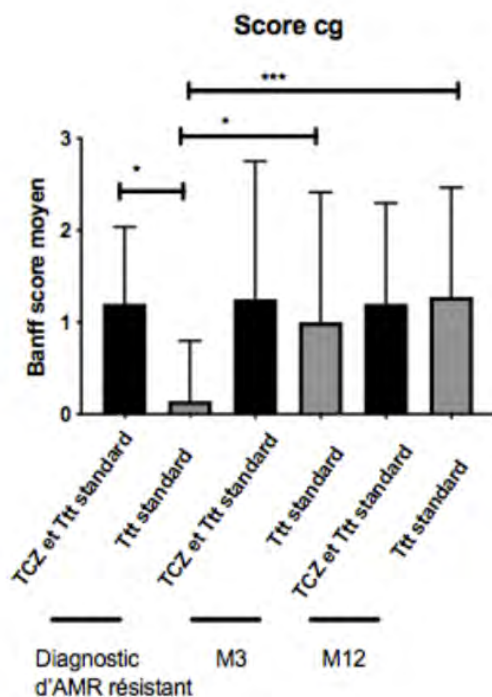
3) Évolution des lésions histologiques au cours de la première année suivant le diagnostic d'AMR résistant

Les lésions inflammatoires tubulaires et interstitielles (i+t) ont significativement régressé dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard entre M0 et M12 ($0,40 \pm 0,55$ à M12, $p=0,048$). En revanche, elles ont légèrement progressé entre M0 et M12 dans le groupe traitement standard, sans différence significative ($0,85 \pm 1,46$ à M12, $p=0,79$). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes à M3 ($p=0,24$) et à M12 ($p=0,97$). L'inflammation micro-vasculaire (g+ptc) a diminué dans chaque groupe entre M0 et M12, sans différence significative ($p=0,17$ à M3, $p=0,12$ à M12 dans le groupe ayant reçu le TCZ ; $p=0,47$ à M3 et $p=0,28$ à M12 dans le groupe contrôle). Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les deux groupes à M3 ($p=0,82$) et M12 ($p=0,97$; score g+ptc à $1,75 \pm 1,50$ dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard, $1,89 \pm 1,83$ dans le groupe traitement standard).

Les lésions de glomérulopathie du transplant (cg) sont restées stables dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard entre M0 et M12 ($p=0,99$ avec un score cg à $1,20 \pm 1,09$ à M12). En revanche, elles ont significativement augmenté dans le groupe avec traitement standard entre M0 et M3 ($p=0,04$). Elles ont ensuite continué à progresser entre M3 et M12

mais de manière plus modérée sans différence significative ($p=0,64$, avec un score cg à $1,27\pm 1,19$ à M12). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,86$ à M3, $p=0,99$ à M12). Dans le groupe contrôle, les lésions de fibrose interstitielle (ci) et d'atrophie tubulaire (ct) ont significativement progressé entre M0 et M12 ($p=0,001$ et $p=0,03$ respectivement avec un score ci à $1,42\pm 1,16$ et ct à $1,50\pm 1,13$ à M12), avec une augmentation significative entre M0 et M3 ($p=0,01$ et $p=0,03$ respectivement). Les lésions d'atrophie tubulaire ont également augmenté dans le groupe ayant reçu le TCZ entre M0 et M12 mais sans différence significative ($p=0,56$ et score ct à $1,40\pm 0,89$ à M12). Les dépôts de C4d ont progressé dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard, alors qu'ils ont régressé dans le groupe traitement standard entre M0 et M12. L'ensemble des résultats sont représenté dans la figure 5.





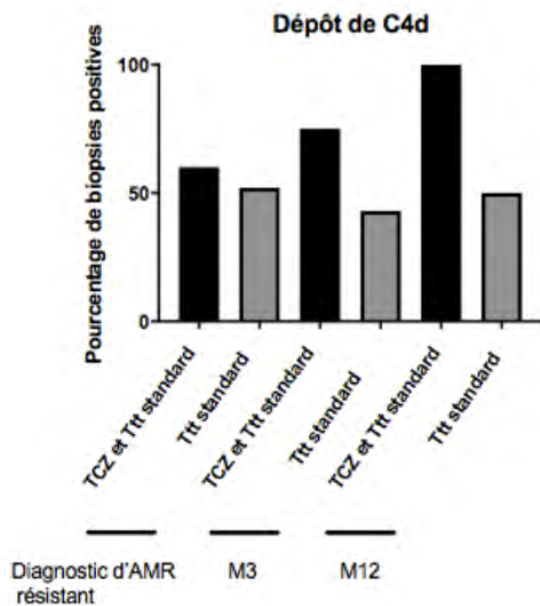


Figure 5 : Évolution des lésions histologiques entre les deux groupes au décours de la première année suivant le diagnostic d'AMR.

4) Évolution des DSAs au cours de la première année suivant le diagnostic d'AMR résistant

Entre M0 et M12 du traitement par TCZ, le MFI du DSA immunodominant a modérément augmenté chez un patient (4,00 avant traitement, 6,00 après traitement). Chez les autres patients du groupe, le MFI du DSA immunodominant a diminué. A M12 du traitement, la moyenne des MFI du DSA immunodominant était de $5,250 \pm 5,790$, sans différence significative par rapport à M0 ($p=0,63$). Le nombre médian de DSA était de 1 (0-1). Aucun nouveau DSA n'était apparu. Les résultats sont représentés dans la **figure 6**. Dans le groupe ayant reçu le traitement standard, le MFI du DSA immunodominant était de $5,178 \pm 5,171$ à M12 du traitement, avec également une réduction non significative par rapport à M0. Le taux de réduction du MFI du DSA immunodominant était plus important dans le groupe ayant reçu le traitement par TCZ. Toutefois, les techniques de détection n'étaient pas les mêmes, ne permettant de conclure.

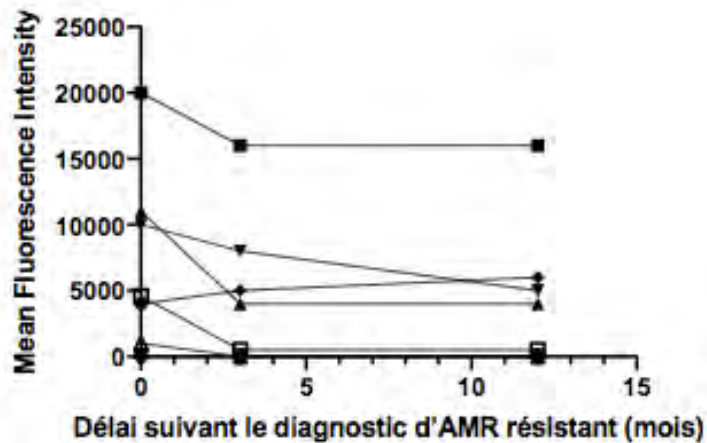


Figure 6 : Évolution des MFI du DSA immunodominant chez les patients traités par TCZ/DFPP et traitement standard.

5) Complications infectieuses au cours de la première année suivant le diagnostic d'AMR résistant

Aucun patient n'est décédé au cours du suivi. 17 complications infectieuses sont survenues dans le groupe avec traitement standard et 6 dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard, sans différence significative entre les deux groupes ($p=0.46$). Dans le groupe contrôle, les complications étaient essentiellement bactériennes avec 7 pyélonéphrites, 2 pneumopathies, 1 péritonite, 1 septicémie à *Staphylococcus aureus*, 1 nocardiose pulmonaire et cutanée. 5 complications virales sont apparues : 3 répliquations à CMV, 1 BK virémie, 1 hépatite E aiguë. Aucune complication fongique n'est survenue. Dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard, 2 complications bactériennes (1 pyélonéphrite, 1 abcès cutané), 2 complications virales (2 répliquations à CMV), 2 complications fongiques (1 aspergillose pulmonaire, 1 microsporidie) ont été retrouvées.

DISCUSSION

Nous rapportons ici une étude rétrospective, comparative avec une cohorte historique, menée dans notre centre entre février 2008 et décembre 2019.

1) Efficacité du TCZ dans le traitement de l'AMR résistant au traitement standard ?

Survie

A 1 an du traitement, le taux de survie des greffons était de 66,7% dans le groupe ayant reçu le TCZ, sans différence significative entre les deux groupes. Aucun décès n'est survenu dans le groupe traité par TCZ. Actuellement, très peu d'études sont disponibles pour préciser le bénéfice du TCZ dans l'AMR et aucune d'entre elle ne dispose de groupe contrôle. 91% des patients étaient vivants, avec un taux de survie des greffons de 80% à 6 ans, dans l'étude prospective de (Choi et al., 2017) menée chez 36 patients avec un AMR chronique-actif, non répondeurs au traitement standard (RTX, IgIV, +/- EP).

Fonction rénale

Le DFG moyen selon le MDRD lors du diagnostic était de $39,9 \pm 11,6$ ml/min/1.73m² dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard. Cette valeur est similaire à celle de l'étude de (Choi et al., 2017) ($38,8 \pm 10,4$ ml/min/1.73m²). Dans notre étude, le DFG moyen a diminué au cours de la 1^{ère} année de suivi, dans les deux groupes, sans différence significative. En revanche, le DFG moyen est resté stable pendant les 36 mois suivant le traitement par TCZ dans la série de (Choi et al., 2017). La fonction rénale est restée stable chez 4 patients sur 7 avec un AMR aigu, ayant reçu du TCZ en plus du traitement standard, dans l'étude rétrospective de (Pottebaum et al., 2020). Un patient a présenté un rejet cellulaire, et a gardé une fonction rénale imparfaite au décours malgré le traitement par corticoïdes et Thymoglobuline®. Deux patients sont retournés en dialyse, un suite à un rejet mixte et l'autre suite à un rejet cellulaire. Dans notre étude, l'évolution de la fonction rénale chez les patients ayant reçu le TCZ a été hétérogène. En effet, trois patients ont perdu précocement leur greffon, et un patient était au stade pré-dialytique à la fin du traitement. En revanche, chez les 5 autres patients, le DFG moyen est resté stable.

Lésions histologiques

Lors du diagnostic d'AMR résistant, le score des lésions i+t, cg, et FI/AT était significativement plus élevé dans le groupe ayant reçu le TCZ que dans le groupe contrôle. Les patients traités par TCZ avaient un score g+ptc élevé au diagnostic, qui a régressé sous traitement entre M0 et M12, sans différence significative, alors qu'il a significativement diminué dans l'étude de (Choi et al., 2017). Les lésions chroniques (sauf celles ct) sont restées stables dans le groupe ayant reçu le TCZ, alors qu'elles ont significativement progressé entre M0 et M12 dans le groupe contrôle.

MFI des DSAs

Une réduction significative des DSAs sous traitement est décrit dans l'étude de (Choi et al., 2017), et également dans celle de (Pottebaum et al., 2020). Ces derniers rapportent une diminution d'au moins 50% du DSA immunodominant chez 4 patients sur les 6 ayant eu un suivi de l'évolution des DSAs. Dans notre étude, nous retrouvons des résultats similaires, avec une réduction des MFI du DSA immunodominant chez tous les patients ayant reçu du TCZ, sauf un.

Complications

Dans notre étude, les complications infectieuses étaient fréquentes dans le groupe TCZ/DFPP et traitement standard, mais il n'y avait pas de différence significative avec le groupe traitement standard seul. Aucun patient n'est décédé d'une complication infectieuse. Aucun effet indésirable grave n'a également été rapporté dans l'étude de (Choi et al., 2017), et de (Pottebaum et al., 2020).

Bénéfice des anti-IL-6 ?

Nous n'avons donc pas réussi à démontrer l'efficacité du TCZ chez les patients avec un AMR résistant au traitement de référence (RTX, IgIV, DFPP) par rapport au traitement de référence seul. Plusieurs limites peuvent être soulignées dans notre étude, à commencer par son caractère rétrospectif et monocentrique. La petite taille du groupe de patients traités par TCZ peut également rendre difficile la généralisation des résultats. Nous n'avons pu marquer l'IL-6, ni l'IL-6R dans les biopsies de greffons, ni mesurer le taux plasmatique et urinaire d'IL-6 afin d'apprécier l'évolution de leur expression.

En revanche, notre étude est la première à disposer d'un groupe contrôle pour comparer l'efficacité du TCZ au traitement standard. Le nombre de patients avec DSA *de novo* ou

préformés lors du diagnostic d'AMR résistant, n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes. Nous avons pu ainsi nous affranchir de la différence de pronostic liée au type de DSA. Les traitements reçus dans les deux groupes étaient également standardisés. Enfin, bien que nous n'ayons pas réussi à démontrer un bénéfice du TCZ en termes de survie du greffon et d'amélioration de la fonction rénale, son efficacité ne peut être complètement exclue. En effet, l'évolution a été hétérogène dans le groupe de patients traités par TCZ. 3 patients (33,3%) ont perdu rapidement leur greffon (dans les 6 mois suivant le début du traitement). Ces patients avaient déjà dès le diagnostic des lésions de glomérulopathie d'allogreffe. Chez les 6 autres patients (66,7%), 4 patients (44,4%) présentaient une stabilisation ou une amélioration de la fonction rénale à 12 mois du traitement. De plus, sous TCZ, les lésions histologiques aiguës ont régressé et celles chroniques se sont plutôt stabilisées. Ainsi, l'utilisation du TCZ dans les formes précoces d'AMR pourrait être efficace.

Deux AMR sont apparus un an après l'arrêt du TCZ dans l'étude de (Choi et al., 2017). Ils résultent de l'effet rebond secondaire à l'accumulation d'IL-6. Pour prévenir cette complication, le clazakizumab, qui est un anticorps monoclonal (IgG1) liant l'IL-6, peut être une alternative thérapeutique au TCZ. Actuellement, deux études sont en cours dans le traitement de l'AMR pour préciser son efficacité (NCT03444103, ClinicalTrials.gov), (NCT03380377, ClinicalTrials.gov). D'autres bloqueurs de l'action d'IL-6 existent ou sont en cours de développement, tels que le FE999301. C'est un inhibiteur du complexe IL-6/sIL-6R, qui agit donc seulement sur la voie de signalisation médiée par le sIL-6R. L'action de l'IL-6 transmise par la voie classique est ainsi préservée, ce qui permettrait de réduire le risque de complications infectieuses. Les effets de l'IL-6 peuvent aussi être bloqués par des inhibiteurs des voies de signalisation intracellulaire. Toutefois, ils s'avèrent moins spécifiques, puisqu'ils agissent également sur les autres cytokines impliquées dans la voie de signalisation (Hunter & Jones, 2015).

2) Nouvelles thérapeutiques dans le traitement de l'AMR

Le bénéfice des traitements ciblant l'IL-6 reste donc à préciser. Dans le même temps, de nouvelles thérapeutiques ont vu le jour ou sont en train d'émerger dans le traitement de l'AMR.

Blocage du complément

L'attention se porte sur le complément. En effet, il joue un rôle essentiel dans la constitution des lésions d'AMR, et les DSAs activant le complément sont associés à sur-risque de perte de greffon (Loupy et al., 2013). Un phénotype spécifique du rejet, secondaire à la mise en jeu de DSA activant le complément, a été déterminé par (Lefaucheur et al., 2018). Ce phénotype combine la présence du complément, de cellules NK et de monocytes/macrophages dans les capillaires ; associé à une surexpression de 5 gènes (CXCL11, CCL4, MS4A7, MS4A6A, et FCGR3A). Ces derniers sont à l'origine de l'activation des cellules endothéliales, des cellules NK médiée par le CD16, et des monocytes/macrophages. Ils témoignent également d'une réponse mettant en jeu l'INF gamma. Les auteurs ont par la suite montré que l'ECZ permet une régression de ce phénotype et une diminution à 3 mois de l'incidence du taux d'AMR chez les patients dont les DSAs activent le complément. Toutefois, l'efficacité de l'ECZ n'a pu être confirmée dans l'étude bien menée de (Kulkarni et al., 2017), et n'est pas actuellement utilisé. Les inhibiteurs de la C1 estérase (C1INH) pourraient être une alternative thérapeutique à l'ECZ pour cibler le complément. Les C1INH sont des inhibiteurs de la sérine protéase, appartenant à la super famille des serpins. Ils inhibent la partie proximale de la voie classique du complément, en bloquant la liaison de C1r avec C1s et donc la formation de la C3 convertase (S.C. Jordan et al., 2016). Ils ont également une action anti-inflammatoire (Vo, Zeevi, et al., 2015), et diminuent le risque de formation de microthrombus du greffon en inhibant l'activation de la cascade de coagulation et le facteur XII (Berger et al., 2019). L'étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contre placebo de (Montgomery-2016) n'a pu confirmer l'efficacité des C1INH comme traitement de l'AMR aigu. Deux études de phase 3 sont en cours. La première étudie l'effet des C1INH dans le traitement de l'AMR (NCT02547220, ClinicalTrials.gov) et la seconde dans l'AMR réfractaire aux IgIV (NCT03221842, ClinicalTrials.gov). Une autre alternative pour bloquer la partie proximale du complément est d'utiliser un anticorps monoclonal humanisé qui inhibe le C1s. En effet, le C1s est essentiel au clivage du C4 et à la formation de la C3 convertase. Une étude de phase 1b, prospective, monocentrique, a été menée par (F. Eskandary et al., 2018) chez 10 patients avec un AMR aigu, d'apparition tardive, avec des stigmates d'activation du complément. Il n'est toutefois pas possible de conclure et des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser son efficacité dans le traitement de l'AMR.

Le rôle du complément dans l'AMR est essentiel, toutefois l'ECZ n'a pas su faire preuve de son efficacité, et l'effet des C1INH est en cours d'étude. Il semble surtout essentiel de déterminer le phénotype du rejet pour permettre d'identifier parmi les patients avec un AMR

ceux dont les lésions induites par les DSAs sont principalement médiées par le complément et donc plus à même de répondre aux inhibiteurs du complément (Lefaucheur et al., 2018).

Blocage du 2^{ème} signal (CD80/86-CD28)

Le belatacept est un traitement qui jusqu'à présent a surtout été reconnu pour son action sur les LT. Or, il semble en fait avoir une action non négligeable sur les LB. Il pourrait donc constituer une nouvelle alternative thérapeutique dans l'AMR. Le belatacept est une protéine de fusion humaine, formée par le fragment constant d'une IgG1 humaine et la portion extracellulaire du CTLA4 qui a été recombinée pour augmenter l'affinité au CD80-CD86 (Vincenti et al., 2016). Son rôle potentiel dans la réponse humorale a été suggéré par les résultats finaux de l'étude BENEFIT (Vincenti et al., 2016). Un meilleur taux de survie des patients, des greffons et une diminution du taux de DSA chez les patients traités par belatacept par rapport à ceux ayant reçu la ciclosporine est rapporté (Vincenti et al., 2016). Cette réduction du taux de DSA peut s'expliquer par l'administration intraveineuse du belatacept, permettant une meilleure observance. Toutefois, les patients traités par belatacept avaient un nombre plus important de LB associés à la tolérance, ce qui témoigne d'un effet régulateur du traitement (Leibler et al., 2018). Dans un modèle de souris allo-immunisées, une réduction de la production initiale de DSA en présence d'Ig anti-CTLA4, et après nouvelle sensibilisation est rapportée par (Kim et al., 2016). Cet effet semble lié à l'action directe de l'Ig anti-CTLA4 sur les plasmocytes. Chez l'homme des résultats similaires ont été retrouvés. En effet, le belatacept réduit la proportion de plasmablastes, et la sécrétion d'immunoglobulines, particulièrement celle d'IgG2 et d'IgG4, *in vitro* (Leibler et al., 2018). Il diminue également l'expression du facteur de transcription Blimp-1, impliqué dans la sécrétion d'anticorps par les plasmocytes. Enfin, il réduit aussi l'activation des Tfh, et altère la réponse au sein des centres germinaux en bloquant l'interaction LB-Tfh (Leibler et al., 2018). Ces résultats sont concordants avec ce que les auteurs ont pu observer *in vivo*. Le belatacept pourrait donc présenter une nouvelle perspective dans le traitement de l'AMR mais des études supplémentaires sont nécessaires.

Prévention du rejet ?

La prise en charge thérapeutique de l'AMR est un des enjeux actuels. Toutefois, sa prévention apparaît encore plus nécessaire. Pour y parvenir plusieurs stratégies font l'objet d'études telles que l'amélioration de l'observance médicamenteuse, ou encore l'obtention d'une tolérance.

Tout d'abord, l'inobservance médicamenteuse est reconnue comme un facteur de risque majeur de développer des DSAs *de novo* (Thaumat et al., 2016), (Wiebe et al., 2012).

L'observance médicamenteuse nécessite à la fois l'adhérence au traitement, qui consiste à prendre le traitement selon les modalités prescrites (posologie, moment de la journée) et à la persistance de cette adhérence dans le temps. Les facteurs de risque de développer une inobservance médicamenteuse sont multiples, impliquant différents paramètres tels que ceux sociodémographiques, liés au système de soin, au patient, au traitement, et à l'histoire de la maladie. Le principal facteur de risque identifié reste un passé d'inobservance. Pour apprécier au mieux cette observance, plusieurs supports ont été développés : pharmacologiques (mesure des dosages résiduels des traitements), via des questionnaires (auto-évaluation ou par un intermédiaire), et plus récemment la surveillance électronique. Le recours à l'ensemble de ces techniques plutôt qu'à une seule semble être plus efficace pour favoriser l'observance.

Toutefois, aucune stratégie n'a réussi à faire preuve de son efficacité actuellement, et des études cliniques sont en cours (Nevins et al., 2017).

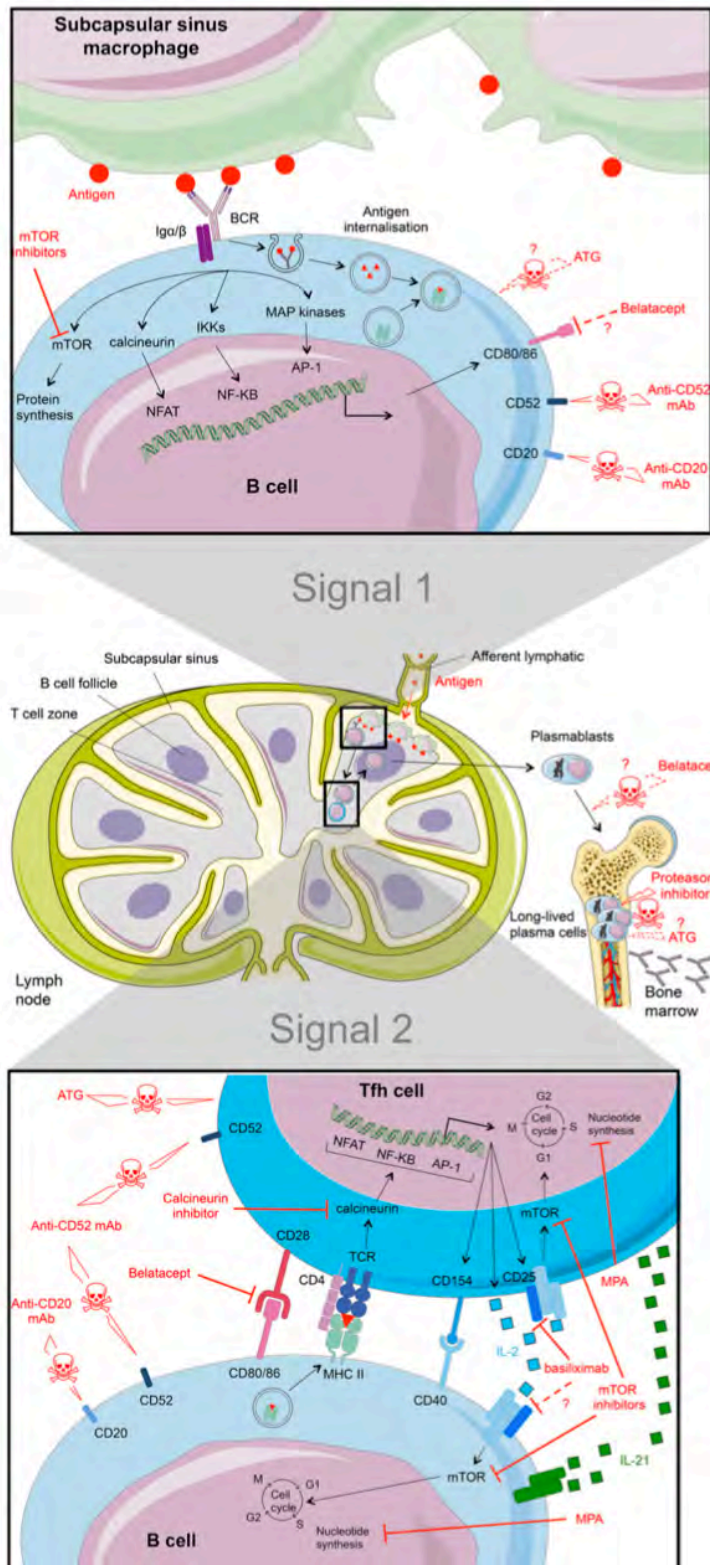
L'obtention d'une tolérance est une autre approche pour prévenir le rejet en transplantation. Elle consiste à supprimer la réaction du système immunitaire du receveur envers le greffon, et donc des lésions qui en découlent, tout en maintenant une réponse immunitaire envers les antigènes du non soi. Elle permettrait ainsi de pouvoir se passer des traitements immunosuppresseurs, et donc des complications liées à leur effets secondaires. De plus, elle éviterait la survenue de rejets à l'origine de la perte du greffon. L'obtention de cette tolérance passe par une régulation de la réactivité des LT, à la fois au niveau central et périphérique, et dans une moindre mesure des LB. Au niveau central, l'objectif est d'obtenir une tolérance vis-à-vis des antigènes du greffon comme pour les antigènes du soi. Elle peut être obtenue par l'infusion de cellules souches hématopoïétiques du donneur, créant ainsi un chimérisme plus ou moins durable. Au niveau périphérique, trois mécanismes complémentaires sont nécessaires : l'ignorance ou l'indifférences des LT vis-à-vis des épitopes ; l'anergie ou l'inactivation fonctionnelle des LT ; et la suppression ou contrôle des clones T auto-réactifs (Montgomery et al., 2018).

CONCLUSION

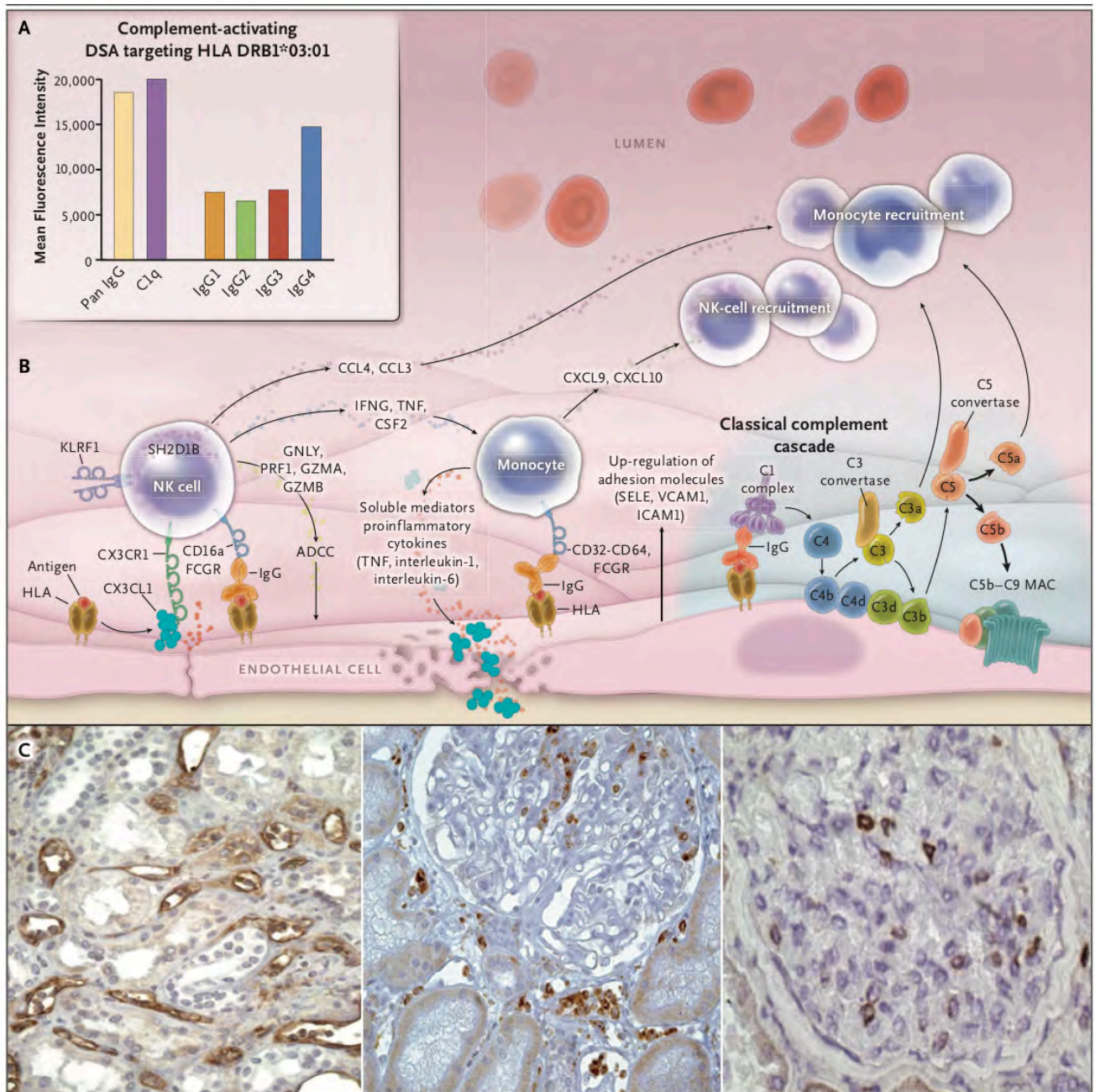
Notre étude n'a pas réussi à démontrer l'efficacité du tocilizumab chez les patients avec un rejet anticorps médié résistant au traitement de référence (rituximab, immunoglobulines intraveineuses, plasmaphérèse en double filtration), par rapport au traitement de référence seul, en termes de survie du greffon et de fonction rénale. Toutefois, chez les patients n'ayant pas perdu leur greffon, la fonction rénale a été au moins stabilisée, voir même améliorée. Nous avons également constaté une réduction de l'intensité de la fluorescence moyenne de l'anticorps spécifique du donneur immunodominant, des lésions d'inflammation microvasculaire, et de certaines lésions histologiques chroniques (ci, cg) sous tocilizumab. Le bénéfice du médicament dans le traitement du rejet anticorps médié ne peut donc être exclu, particulièrement dans les formes précoces. Aussi, des études prospectives incluant un nombre suffisant de patients sont nécessaires pour préciser son efficacité dans le traitement du rejet anticorps médié (et sur le degré du rejet anticorps médié).

ANNEXES

Annexe 1- Mécanismes de synthèse des DSAs- (Thaunat et al., 2016)



Annexe 2 - Physiopathologie de l'AMR - (Loupy & Lefaucheur, 2018)



Annexe 3- Classification de Banff 2017 - (Haas et al., 2018)

TABLE 5 Revised Banff 2017 classification of antibody-mediated rejection (ABMR) and T cell-mediated rejection (TCMR) in renal allografts: revisions highlighted in boldface type

Category 1: Normal biopsy or nonspecific changes

Category 2: Antibody-mediated changes

Active ABMR: all 3 criteria must be met for diagnosis

- Histologic evidence of acute tissue injury, including 1 or more of the following:
Microvascular inflammation (g > 0 and/or ptc > 0), in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis, although in the presence of acute TCMR, borderline infiltrate, or infection, ptc ≥ 1 alone is not sufficient and g must be ≥ 1
Intimal or transmural arteritis (v > 0)¹
Acute thrombotic microangiopathy, in the absence of any other cause
Acute tubular injury, in the absence of any other apparent cause
- Evidence of current/recent antibody interaction with vascular endothelium, including 1 or more of the following:
Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d > 0 by IHC on paraffin sections)
At least moderate microvascular inflammation ([g + ptc] ≥ 2) in the absence of recurrent or de novo glomerulonephritis, although in the presence of acute TCMR, borderline infiltrate, or infection, ptc ≥ 2 alone is not sufficient and g must be ≥ 1
Increased expression of gene transcripts/classifiers in the biopsy tissue strongly associated with ABMR, if thoroughly validated
- Serologic evidence of donor-specific antibodies (DSA to HLA or other antigens). **C4d staining or expression of validated transcripts/classifiers as noted above in criterion 2 may substitute for DSA; however thorough DSA testing, including testing for non-HLA antibodies if HLA antibody testing is negative, is strongly advised whenever criteria 1 and 2 are met**

Chronic active ABMR: all 3 criteria must be met for diagnosis²

- Morphologic evidence of chronic tissue injury, including 1 or more of the following:
Transplant glomerulopathy (cg > 0) if no evidence of chronic TMA or chronic recurrent/de novo glomerulonephritis; includes changes evident by electron microscopy (EM) alone (cg1a)
Severe peritubular capillary basement membrane multilayering (requires EM)³
Arterial intimal fibrosis of new onset, excluding other causes; leukocytes within the sclerotic intima favor chronic ABMR if there is no prior history of TCMR, but are not required
- Identical to criterion 2 for active ABMR, above
- Identical to criterion 3 for active ABMR, above, including strong recommendation for DSA testing whenever criteria 1 and 2 are met

C4d Staining without Evidence of Rejection: all 4 features must be present for diagnosis⁴

- Linear C4d staining in peritubular capillaries (C4d2 or C4d3 by IF on frozen sections, or C4d > 0 by IHC on paraffin sections)
- Criterion 1 for active or chronic, active ABMR not met**
- No molecular evidence for ABMR as in criterion 2 for active and chronic, active ABMR**
- No acute or chronic active TCMR, or borderline changes

Category 3: Borderline changes

Suspicious (Borderline) for acute TCMR

- Foci of tubulitis (t > 0) with minor interstitial inflammation (i0 or i1), or moderate-severe interstitial inflammation (i2 or i3) with mild (t1) tubulitis; retaining the i1 threshold for borderline with t > 0 is permitted although this must be made transparent in reports and publications
- No intimal or transmural arteritis (v = 0)

Category 4: TCMR

Acute TCMR

Grade IA	Interstitial inflammation involving >25% of nonsclerotic cortical parenchyma (i2 or i3) with moderate tubulitis (t2) involving 1 or more tubules, not including tubules that are severely atrophic ⁵
Grade IB	Interstitial inflammation involving >25% of nonsclerotic cortical parenchyma (i2 or i3) with severe tubulitis (t3) involving 1 or more tubules, not including tubules that are severely atrophic ⁵
Grade IIA ¹	Mild to moderate intimal arteritis (v1), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis
Grade IIB ¹	Severe intimal arteritis (v2), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis
Grade III ¹	Transmural arteritis and/or arterial fibrinoid necrosis of medial smooth muscle with accompanying mononuclear cell intimal arteritis (v3), with or without interstitial inflammation and/or tubulitis

Chronic Active TCMR	
Grade IA	Interstitial inflammation involving >25% of the total cortex (ti score 2 or 3) and >25% of the sclerotic cortical parenchyma (i-IFTA score 2 or 3) with moderate tubulitis (t2) involving 1 or more tubules, not including severely atrophic tubules ⁵ ; other known causes of i-IFTA should be ruled out
Grade IB	Interstitial inflammation involving >25% of the total cortex (ti score 2 or 3) and >25% of the sclerotic cortical parenchyma (i-IFTA score 2 or 3) with severe tubulitis (t3) involving 1 or more tubules, not including severely atrophic tubules ⁵ ; other known causes of i-IFTA should be ruled out
Grade II¹	Chronic allograft arteriopathy (arterial intimal fibrosis with mononuclear cell inflammation in fibrosis and formation of neointima)

Updates from Banff 2015¹ are indicated in boldface type.

¹It should be noted that these arterial lesions may be indicative of ABMR, TCMR, or mixed ABMR/TCMR. "v" lesions and chronic allograft arteriopathy are only scored in arteries having a continuous media with ≥ 2 smooth muscle layers.

²Lesions of chronic active ABMR can range from primarily active lesions with early transplant glomerulopathy (TG) evident only by EM (cg1a) to those with advanced TG and other chronic changes in addition to active microvascular inflammation. For biopsy specimens showing TG and/or peritubular capillary basement membrane multilayering in the absence of evidence of current/recent antibody interaction with the endothelium (criterion 2) but with a prior documented diagnosis of active or chronic active ABMR or documented prior evidence of DSA, the term "chronic ABMR" should be applied.

³Indicates ≥ 7 layers in 1 cortical peritubular capillary and ≥ 5 in 2 additional capillaries, avoiding portions cut tangentially.

⁴The clinical significance of these findings may be quite different in grafts exposed to anti-blood group antibodies (ABO-incompatible allografts), where they do not appear to be injurious to the graft and may represent accommodation. However, with anti-HLA antibodies, such lesions may progress to chronic ABMR, and more outcome data are needed.

⁵A severely atrophic tubule is defined as one with each of the following 3 features: a diameter <25% of that of unaffected or minimally affected tubules on the biopsy, an undifferentiated-appearing, cuboidal or flattened epithelium, and pronounced wrinkling and/or thickening of the tubular basement membrane.

BIBLIOGRAPHIE

- Anglicheau, D., Delville, M., & Lamarthee, B. (2019). Anticorps non-HLA et transplantation d'organe : Une vision critique. *Néphrologie & Thérapeutique*, 15, S53-S59.
- Berger, M., Lefaucheur, C., & Jordan, S. C. (2019). Update on C1 Esterase Inhibitor in Human Solid Organ Transplantation: *Transplantation*, 103(9), 1763-1775.
- Choi, J., Aubert, O., Vo, A., Loupy, A., Haas, M., Puliyaanda, D., Kim, I., Louie, S., Kang, A., Peng, A., Kahwaji, J., Reinsmoen, N., Toyoda, M., & Jordan, S. C. (2017). 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*, 17(9), 2381-2389.
- Chung, B. H., Kim, K. W., Kim, B.-M., Doh, K. C., Cho, M.-L., & Yang, C. W. (2015). Increase of Th17 Cell Phenotype in Kidney Transplant Recipients with Chronic Allograft Dysfunction. *PLOS ONE*, 10(12), e0145258.
- Chung, B. H., Kim, Y., Jeong, H. S., Hong, Y. A., Choi, B. S., Park, C. W., Choi, Y. J., Kim, Y.-S., & Yang, C. W. (2014). Clinical outcome in patients with chronic antibody-mediated rejection treated with and without rituximab and intravenous immunoglobulin combination therapy. *Transplant Immunology*, 31(3), 140-144.
- Eskandary, F., Jilma, B., Mühlbacher, J., Wahrmann, M., Regele, H., Kozakowski, N., Firbas, C., Panicker, S., Parry, G. C., Gilbert, J. C., Halloran, P. F., & Böhmig, G. A. (2018). Anti-C1s monoclonal antibody BIVV009 in late antibody-mediated kidney allograft rejection-results from a first-in-patient phase 1 trial. *American Journal of Transplantation*, 18(4), 916-926.
- Eskandary, Farsad, Dürr, M., Budde, K., Doberer, K., Reindl-Schwaighofer, R., Waiser, J., Wahrmann, M., Regele, H., Spittler, A., Lachmann, N., Firbas, C., Mühlbacher, J., Bond, G., Halloran, P. F., Chong, E., Jilma, B., & Böhmig, G. A. (2019). Clazakizumab in late antibody-mediated rejection : Study protocol of a randomized controlled pilot trial. *Trials*, 20(1), 37.
- Eskandary, Farsad, Regele, H., Baumann, L., Bond, G., Kozakowski, N., Wahrmann, M., Hidalgo, L. G., Haslacher, H., Kaltenecker, C. C., Aretin, M.-B., Oberbauer, R., Posch, M., Staudenherz, A., Handisurya, A., Reeve, J., Halloran, P. F., & Böhmig, G. A. (2018). A Randomized Trial of Bortezomib in Late Antibody-Mediated Kidney Transplant Rejection. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(2), 591-605.
- Everly, M. J., Rebellato, L. M., Haisch, C. E., Briley, K. P., Bolin, P., Kendrick, W. T., Kendrick, S. A., Morgan, C., Maldonado, A. Q., Harland, R. C., & Terasaki, P. I. (2014). Impact of IgM and IgG3 Anti-HLA Alloantibodies in Primary Renal Allograft Recipients: *Transplantation*, 97(5), 494-501.
- Ferrandiz, I., Congy-Jolivet, N., Del Bello, A., Debiol, B., Trébern-Launay, K., Esposito, L., Milongo, D., Dörr, G., Rostaing, L., & Kamar, N. (2016). Impact of Early Blood Transfusion After Kidney Transplantation on the Incidence of Donor-Specific Anti- HLA Antibodies. *American Journal of Transplantation*, 16(9), 2661-2669.
- Filippone, E. J., McCue, P. A., & Farber, J. L. (2018). Transplant glomerulopathy. *Modern*

Pathology, 31(2), 235-252.

Haas, M., Loupy, A., Lefaucheur, C., Roufosse, C., Glotz, D., Seron, D., Nankivell, B. J., Halloran, P. F., Colvin, R. B., Akalin, E., Alachkar, N., Bagnasco, S., Bouatou, Y., Becker, J. U., Cornell, L. D., Duong van Huyen, J. P., Gibson, I. W., Kraus, E. S., Mannon, R. B., ... Mengel, M. (2018). 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. *American Journal of Transplantation*, 18(2), 293-307.

Haas, Mark, Mirocha, J., Reinsmoen, N. L., Vo, A. A., Choi, J., Kahwaji, J. M., Peng, A., Villicana, R., & Jordan, S. C. (2017). 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*, 91(3), 729-737.

Hunter, C. A., & Jones, S. A. (2015). IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology*, 16(5), 448-457.

Jones, S. A., Fraser, D. J., Fielding, C. A., & Jones, G. W. (2015). Interleukin-6 in renal disease and therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(4), 564-574.

Jordan, S.C., Choi, J., Kahwaji, J., & Vo, A. (2016). Complement Inhibition for Prevention and Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Renal Allograft Recipients. *Transplantation Proceedings*, 48(3), 806-808.

Jordan, Stanley C., Ammerman, N., Choi, J., Huang, E., Peng, A., Sethi, S., Najjar, R., Toyoda, M., Lim, K., Louie, S., & Vo, A. (2019). Novel Therapeutic Approaches to Allosensitization and Antibody-mediated Rejection: *Transplantation*, 103(2), 262-272.

Jordan, Stanley C., Choi, J., Kim, I., Vo, A., Peng, A., & Kahwaji, J. (2016). Risk factors associated with the development of histocompatibility leukocyte antigen sensitization: *Current Opinion in Organ Transplantation*, 21(4), 447-452.

Jordan, Stanley C., Choi, J., Kim, I., Wu, G., Toyoda, M., Shin, B., & Vo, A. (2017). Interleukin-6, A Cytokine Critical to Mediation of Inflammation, Autoimmunity and Allograft Rejection : Therapeutic Implications of IL-6 Receptor Blockade. *Transplantation*, 101(1), 32-44.

Jordan, Stanley C., Lorant, T., Choi, J., Kjellman, C., Winstedt, L., Bengtsson, M., Zhang, X., Eich, T., Toyoda, M., Eriksson, B.-M., Ge, S., Peng, A., Järnum, S., Wood, K. J., Lundgren, T., Wennberg, L., Bäckman, L., Larsson, E., Villicana, R., ... Tufveson, G. (2017). IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 377(5), 442-453.

Kim, I., Wu, G., Chai, N., Klein, A. S., & Jordan, S. (2014). Anti-Interleukin 6 Receptor Antibodies Attenuate Antibody Recall Responses in a Mouse Model of Allosensitization: *Transplantation*, 98(12), 1262-1270.

Kim, I., Wu, G., Chai, N., Klein, A. S., & Jordan, S. C. (2016). Immunological characterization of de novo and recall alloantibody suppression by CTLA4Ig in a mouse model of

allosensitization. *Transplant Immunology*, 38, 84-92.

Koenig, A., Chen, C.-C., Marçais, A., Barba, T., Mathias, V., Sicard, A., Rabeyrin, M., Racapé, M., Duong-Van-Huyen, J.-P., Bruneval, P., Loupy, A., Dussurgey, S., Ducreux, S., Meas-Yedid, V., Olivo-Marin, J.-C., Paidassi, H., Guillemain, R., Taupin, J.-L., Callemeyn, J., ... Thaunat, O. (2019). Missing self triggers NK cell-mediated chronic vascular rejection of solid organ transplants. *Nature Communications*, 10(1), 5350.

Kolonko, A., Słabiak-Błaż, N., Karkoszka, H., Więcek, A., & Piecha, G. (2020). The Preliminary Results of Bortezomib Used as A Primary Treatment for An Early Acute Antibody-Mediated Rejection after Kidney Transplantation—A Single-Center Case Series. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2), 529.

Lefaucheur, C., Viglietti, D., Bentelejewski, C., Duong van Huyen, J.-P., Vernerey, D., Aubert, O., Verine, J., Jouven, X., Legendre, C., Glotz, D., Loupy, A., & Zeevi, A. (2016). IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(1), 293-304.

Lefaucheur, C., Viglietti, D., Hidalgo, L. G., Ratner, L. E., Bagnasco, S. M., Batal, I., Aubert, O., Orandi, B. J., Oppenheimer, F., Bestard, O., Rigotti, P., Reisaeter, A. V., Kamar, N., Lebranchu, Y., Duong Van Huyen, J.-P., Bruneval, P., Glotz, D., Legendre, C., Empana, J.-P., ... Loupy, A. (2018). Complement-Activating Anti-HLA Antibodies in Kidney Transplantation : Allograft Gene Expression Profiling and Response to Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology*, 29(2), 620-635.

Leibler, C., Thiolat, A., Hénique, C., Samson, C., Pilon, C., Tamagne, M., Pirenne, F., Vingert, B., Cohen, J. L., & Grimberty, P. (2018). Control of Humoral Response in Renal Transplantation by Belatacept Depends on a Direct Effect on B Cells and Impaired T Follicular Helper-B Cell Crosstalk. *Journal of the American Society of Nephrology*, ASN.2017060679.

Loupy, A., Hill, G. S., & Jordan, S. C. (2012). The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nature Reviews Nephrology*, 8(6), 348-357.

Loupy, A., & Lefaucheur, C. (2018). Antibody-Mediated Rejection of Solid-Organ Allografts. *New England Journal of Medicine*, 379(12), 1150-1160.

Loupy, A., Lefaucheur, C., Vernerey, D., Prugger, C., van Huyen, J.-P. D., Mooney, N., Suberbielle, C., Frémeaux-Bacchi, V., Méjean, A., Desgrandchamps, F., Anglicheau, D., Nochy, D., Charron, D., Empana, J.-P., Delahousse, M., Legendre, C., Glotz, D., Hill, G. S., Zeevi, A., & Jouven, X. (2013). Complement-Binding Anti-HLA Antibodies and Kidney-Allograft Survival. *New England Journal of Medicine*, 369(13), 1215-1226.

Montgomery, R. A., Orandi, B. J., Racusen, L., Jackson, A. M., Garonzik-Wang, J. M., Shah, T., Woodle, E. S., Sommerer, C., Fitts, D., Rockich, K., Zhang, P., & Uknis, M. E. (2016). 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*, 16(12), 3468-3478.

Montgomery, Robert A., Lonze, B. E., King, K. E., Kraus, E. S., Kucirka, L. M., Locke, J. E., Warren, D. S., Simpkins, C. E., Dagher, N. N., Singer, A. L., Zachary, A. A., & Segev, D. L.

(2011). Desensitization in HLA-Incompatible Kidney Recipients and Survival. *New England Journal of Medicine*, 365(4), 318-326.

Montgomery, R. A., Tatapudi, V. S., Leffell, M. S., & Zachary, A. A. (2018). HLA in transplantation. *Nature Reviews Nephrology*, 14(9), 558-570

Mosharmovahed, B., Fatahi, Y., Mohebbi, B., Ghorbanian, S. A., & Assadiasl, S. (2020). Tocilizumab in transplantation. *European Journal of Clinical Pharmacology*.

Nevins, T. E., Nickerson, P. W., & Dew, M. A. (2017). Understanding Medication Nonadherence after Kidney Transplant. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(8), 2290-2301.

Phillips, S., Kapp, M., Crowe, D., Garces, J., Fogo, A. B., & Giannico, G. A. (2016). Endothelial activation, lymphangiogenesis, and humoral rejection of kidney transplants. *Human Pathology*, 51, 86-95.

Pottebaum, A. A., Venkatachalam, K., Liu, C., Brennan, D. C., Murad, H., Malone, A. F., & Alhamad, T. (2020). Efficacy and Safety of Tocilizumab in the Treatment of Acute Active Antibody-mediated Rejection in Kidney Transplant Recipients: *Transplantation Direct*, 6(4), e543.

Reindl-Schwaighofer, R., Heinzl, A., Kainz, A., van Setten, J., Jelencsics, K., Hu, K., Loza, B.-L., Kammer, M., Heinze, G., Hrubá, P., Koňáříková, A., Viklický, O., Boehmig, G. A., Eskandary, F., Fischer, G., Claas, F., Tan, J. C., Albert, T. J., Patel, J., ... Oberbauer, R. (2019). Contribution of non-HLA incompatibility between donor and recipient to kidney allograft survival : Genome-wide analysis in a prospective cohort. *The Lancet*, 393(10174), 910-917.

Roufosse, C., Simmonds, N., Clahsen-van Groningen, M., Haas, M., Henriksen, K. J., Horsfield, C., Loupy, A., Mengel, M., Perkowska-Ptasińska, A., Rabant, M., Racusen, L. C., Solez, K., & Becker, J. U. (2018). A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology: *Transplantation*, 102(11), 1795-1814.

Sautenet, B., Blanche, G., Büchler, M., Morelon, E., Toupance, O., Barrou, B., Ducloux, D., Chatelet, V., Moulin, B., Freguin, C., Hazzan, M., Lang, P., Legendre, C., Merville, P., Mourad, G., Mousson, C., Pouteil-Noble, C., Purgus, R., Rerolle, J.-P., ... Lebranchu, Y. (2016). 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*, 100(2), 391-399.

Schinstock, C. A., Mannon, R. B., Budde, K., Chong, A. S., Haas, M., Knechtel, S., Lefaucheur, C., Montgomery, R. A., Nickerson, P., Tullius, S. G., Ahn, C., Askar, M., Crespo, M., Chadban, S. J., Feng, S., Jordan, S. C., Man, K., Mengel, M., Morris, R. E., ... O'Connell, P. J. (2020). Recommended Treatment for Antibody-mediated Rejection After Kidney Transplantation : The 2019 Expert Consensus From the Transplantation Society Working Group. *Transplantation*, 104(5), 911-922.

Sellarés, J., de Freitas, D. G., Mengel, M., Reeve, J., Einecke, G., Sis, B., Hidalgo, L. G., Famulski, K., Matas, A., & Halloran, P. F. (2012). Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure : The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence:

Attributing Causes of Kidney Transplant Loss. *American Journal of Transplantation*, 12(2), 388-399.

Shin, B.-H., Everly, M. J., Zhang, H., Choi, J., Vo, A., Zhang, X., Huang, E., Jordan, S. C., & Toyoda, M. (2020). Impact of Tocilizumab (Anti-IL-6R) Treatment on Immunoglobulins and Anti-HLA Antibodies in Kidney Transplant Patients With Chronic Antibody-mediated Rejection: *Transplantation*, 104(4), 856-863.

Thaunat, O., Koenig, A., Leibler, C., & Grimbert, P. (2016). Effect of Immunosuppressive Drugs on Humoral Allosensitization after Kidney Transplant. *Journal of the American Society of Nephrology*, 27(7), 1890-1900.

Tse, G. H., Johnston, C. J. C., Kluth, D., Gray, M., Gray, D., Hughes, J., & Marson, L. P. (2015). Intrarenal B Cell Cytokines Promote Transplant Fibrosis and Tubular Atrophy : B Cells Promote Chronic Allograft Damage. *American Journal of Transplantation*, 15(12), 3067-3080.

Valenzuela, N. M., McNamara, J. T., & Reed, E. F. (2014). Antibody-mediated graft injury : Complement-dependent and complement-independent mechanisms. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 19(1), 33-40.

Valenzuela, N. M., & Reed, E. F. (2013). Antibodies in Transplantation : The Effects of HLA and Non-HLA Antibody Binding and Mechanisms of Injury. In A. A. Zachary & M. S. Leffell (Éds.), *Transplantation Immunology* (Vol. 1034, p. 41-70). Humana Press.

Viglietti, D., Loupy, A., Vernerey, D., Bentelejewski, C., Gosset, C., Aubert, O., Duong van Huyen, J.-P., Jouven, X., Legendre, C., Glotz, D., Zeevi, A., & Lefaucheur, C. (2017). Value of Donor-Specific Anti-HLA Antibody Monitoring and Characterization for Risk Stratification of Kidney Allograft Loss. *Journal of the American Society of Nephrology*, 28(2), 702-715.

Vincenti, F., Rostaing, L., Grinyo, J., Rice, K., Steinberg, S., Gaite, L., Moal, M.-C., Mondragon-Ramirez, G. A., Kothari, J., Polinsky, M. S., Meier-Kriesche, H.-U., Munier, S., & Larsen, C. P. (2016). Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. *New England Journal of Medicine*, 374(4), 333-343.

Vo, A. A., Choi, J., Kim, I., Louie, S., Cisneros, K., Kahwaji, J., Toyoda, M., Ge, S., Haas, M., Puliyaanda, D., Reinsmoen, N., Peng, A., Villicana, R., & Jordan, S. C. (2015). A Phase I/II Trial of the Interleukin-6 Receptor-Specific Humanized Monoclonal (Tocilizumab) + Intravenous Immunoglobulin in Difficult to Desensitize Patients: *Transplantation*, 99(11), 2356-2363.

Vo, A. A., Zeevi, A., Choi, J., Cisneros, K., Toyoda, M., Kahwaji, J., Peng, A., Villicana, R., Puliyaanda, D., Reinsmoen, N., Haas, M., & Jordan, S. C. (2015). A Phase I/II Placebo-Controlled Trial of C1-Inhibitor for Prevention of Antibody-Mediated Rejection in HLA Sensitized Patients: *Transplantation*, 99(2), 299-308.

Wiebe, C., Gibson, I. W., Blydt-Hansen, T. D., Karpinski, M., Ho, J., Storsley, L. J., Goldberg, A., Birk, P. E., Rush, D. N., & Nickerson, P. W. (2012). Evolution and Clinical Pathologic Correlations of De Novo Donor-Specific HLA Antibody Post Kidney Transplant : Clinical Pathologic Correlations of De Novo DSA. *American Journal of Transplantation*, 12(5), 1157-1167.

RESUME EN ANGLAIS

Tocilizumab (TCZ) is a monoclonal antibody directed against the receptor of interleukine 6 (IL-6), a main cytokine involved in antibody mediated rejection (AMR). We studied the efficacy of TCZ in 9 patients with an active AMR resistant to the standard of care therapy in our center (rituximab, double filtration plasmapheresis, intravenous immunoglobulin) and compared with a historic group, with an active AMR resistant to the standard of care therapy, without any adjuvant treatment. There was no statistically significant difference regarding kidney survival, kidney function (DFG, urinary albumin/creatinine), histologic features, infectious complications. All patients treated by TCZ, except one had a diminution of mean fluorescence intensity of immunodominant donor specific antibody. Chronic histologic features (ci, cg) did not progress under TCZ, contrary to those of the historic group. Despite some histological improvement, TCZ did not improve the course of AMR at one-year post initiation in our experience. Efficacy of TCZ need to be specified in further prospective studies.

Évaluation de l'efficacité du tocilizumab dans le traitement du rejet anticorps médié résistant au traitement standard

Le tocilizumab (TCZ) est un anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur à l'interleukine 6 (IL-6), cytokine impliquée dans le rejet anticorps médié (AMR). Nous avons cherché à préciser l'efficacité du TCZ chez des patients avec un AMR actif résistant au traitement standard dans notre centre (rituximab, immunoglobulines intraveineuses, plasmaphérèse en double filtration). Ces patients traités par TCZ et plasmaphérèse en double filtration ont été comparés à un groupe historique avec un AMR actif résistant au traitement standard, n'ayant pas reçu de traitement adjuvant. Il n'y avait pas de différence significative concernant la survie du greffon, la fonction rénale (DFG, micro-albuminurie/créatininurie), le score des lésions histologiques, et la survenue de complications infectieuses. Toutefois, tous les patients sous TCZ sauf un, ont eu une réduction de l'intensité de la fluorescence moyenne de l'anticorps spécifique du donneur immunodominant. Les lésions histologiques chroniques (ci, cg) sous TCZ n'ont pas progressé, contrairement à celles du groupe historique. L'efficacité du TCZ n'a pu être démontrée dans notre étude. Une étude prospective de grande ampleur est requise pour compléter nos résultats

TITRE EN ANGLAIS: Evaluation of the efficacy of tocilizumab in the treatment of antibody mediated rejection resistant to the standard of care therapy.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Rejet anticorps médié (AMR), interleukine 6 (IL-6), tocilizumab (TCZ), anticorps spécifique du donneur (DSA), survie du greffon

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Arnaud DEL BELLO