

Humoralité et transplantation cardiaque : où en est-on ?

Humoral rejection after heart transplantation: where do we stand?

Shaïda Varnous*

Résumé

» Le rejet humoral après la transplantation cardiaque est associé à un mauvais pronostic et une mortalité importante. Le diagnostic est actuellement fondé sur une nouvelle classification histologique proposée par la société internationale de la transplantation thoracique. Le traitement optimal du rejet humoral n'est pas bien défini, et il est loin d'être consensuel. Les protocoles de désimmunisation et de prophylaxie du rejet humoral peuvent être mis en application chez les patients immunisés en attente de transplantation, en particulier en présence d'un *cross-match* virtuel positif. Les premiers résultats avec ces stratégies semblent être encourageants et nécessitent d'être validés sur de plus larges séries.

Mots-clés : Rejet aigu humoral – Critères histologiques – Désimmunisation.

SUMMARY

Antibody-mediated rejection (AMR) after heart transplantation is associated with a poor prognosis and significant mortality. The diagnosis is based on revised histopathologic and/or immunopathologic definition of AMR. The optimal treatment of AMR is poorly defined and no consensual. There are various strategies of desensitization to manage sensitized heart transplant candidates. Some of these results are promising and further prospective and large studies are needed to confirm this finding.

Keywords: Acute humoral rejection – Pathological features – Desensitization.

Le rejet humoral, ou *antibody-mediated rejection* (AMR), a un pronostic sévère en transplantation cardiaque. Il est lié à une augmentation de l'incidence de la dysfonction du greffon, de la mortalité et de la maladie coronaire du greffon, ou *cardiac allograft vasculopathy* (CAV) [1]. Dans notre expérience portant sur une cohorte rétrospective de 20 patients traités, entre novembre 2006 et février 2013, pour rejet humoral tardif (définie par la survenue du rejet après la 1^{re} année post-greffe), la mortalité a été de 20 % à 1 mois et de 50 % à 12 mois après le diagnostic. Ainsi, il est évident que la prise en charge prophylactique et/ou précoce de ce type de rejet devient un objectif important.

Diagnostic et physiopathologie

L'AMR est due à une réponse humorale aboutissant à la liaison des anticorps (Ac) à l'endothélium du greffon cardiaque. Ces Ac sont dirigés contre les molécules HLA de classe I ou II du donneur (*donor-specific antibodies* [DSA]). Ces DSA peuvent être présents avant la trans-

plantation ou apparaître après la transplantation (DSA de novo). Les facteurs de risque de l'AMR incluent le sexe féminin, le taux de PRA (*Panel-Reactive Antibody*) élevé, l'assistance circulatoire, la multiparité, l'antécédent de transfusion sanguine, la retransplantation et un *crossmatch* périopératoire positif.

Les DSA, se liant au greffon, entraînent une activation des complexes immuns, en particulier de la voie du complément, aboutissant à l'activation des cellules endothéliales, l'inflammation et la lyse cellulaires. Les Ac anti-HLA peuvent également provoquer l'activation des cellules endothéliales par des mécanismes indépendants du complément. Le rôle des Ac non-HLA dans l'AMR du greffon cardiaque reste un sujet de discussion. Les Ac non-HLA dirigés contre la myosine cardiaque et la vimentine étaient retrouvés à des taux élevés chez les patients transplantés cardiaques développant une AMR et une CAV [2]. La présence des DSA précédait l'apparition des Ac non-HLA, et les auteurs suggèrent que des mécanismes allo- et auto-immuns semblent jouer un rôle important dans la pathogenèse de l'AMR et de la CAV.

* Service de chirurgie cardiaque, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

Les critères diagnostiques de l'AMR ont été revus en 2011 et les recommandations de l'ISHLT (International Society of Heart and Lung Transplantation) ont défini une nouvelle classification de l'AMR se focalisant particulièrement sur les paramètres histologiques, avec une échelle de sévérité allant de pAMR 0 à pAMR 3. (*tableau*). Les paramètres cliniques et hémodynamiques, ainsi que la présence des DSA constituent un faisceau d'arguments complémentaires intervenant dans la prise en charge thérapeutique.

Les outils du futur dans le diagnostic de l'AMR sont probablement la détection de DSA fixant le complément et le suivi de l'expression génique (*ENDothelial-Associated gene Transcripts* [ENDAT]) utilisant la technique de *microarray*. Une étude très récente, rapportée par A. Zeevi et al., a mis en évidence une corrélation entre DSA C1q, CDC-XM et pAMR (3).

Prise en charge et traitement du rejet humoral

Actuellement la prise en charge et le traitement de l'AMR en transplantation cardiaque ne sont pas standardisés. Le traitement est empirique, se fondant essentiellement sur les résultats obtenus en transplantation rénale. En transplantation cardiaque, les études, peu nombreuses, ne sont pas randomisées, portent sur un petit nombre de patients, avec une durée de suivi relativement courte. Cependant, il est admis qu'un rejet humoral associé à une dysfonction du greffon cardiaque (clinique, hémodynamique et/ou échographique) doit être traité "agressivement", en utilisant les échanges plasmatiques, les immunoglobulines intraveineuses (Ig i.v.) et le rituximab. La prise en charge thérapeutique de l'AMR asymptomatique est beaucoup moins claire. Une étude rétrospective a montré que l'AMR, même asymptomatique, est associée à une diminution de la survie des patients et à un risque plus important de développement de CAV (4). La présence de DSA de novo, qui persiste dans le temps, est un facteur indépendant de mauvais pronostic après la transplantation cardiaque (5). Ces données encouragent à traiter une AMR asymptomatique associée à la présence des DSA chez le patient transplanté cardiaque. L'interrogation majeure concerne la prise en charge du rejet humoral histologique, de bas grade (pAMR1), asymptomatique, sans DSA. La majorité des équipes préconise, dans cette indication, une surveillance rapprochée sans traitement spécifique.

L'utilisation des échanges plasmatiques dans le traitement de l'AMR en transplantation cardiaque a été rapportée pour la première fois en 2001 sur une série

Tableau.

Grade	Données histologiques de l'AMR*
pAMR 0	Histologie négative et immunopathologie négative
pAMR 1 (H+)	Histologie positive Immunopathologie négative
pAMR 1 (I+)	Histologie négative Immunopathologie positive
pAMR 2	Histologie positive Immunopathologie positive
pAMR 3	Hémorragie interstitielle, œdème infiltrat inflammatoire intra capillaire cellules endothéliales turgescentes

* Paramètres histologiques : infiltrat macrophagique, hémorragie et œdème interstitiel, fragmentation capillaire, pycnose et caryorrhexis des cellules endothéliales. Turgescence des cellules endothéliales. Paramètres immunopathologiques : C4d, C3d, CD 68, et Ig.

rétrospective de 13 patients (6). La littérature ne rapporte aucune étude randomisée qui comparerait les échanges plasmatiques à d'autres traitements de l'AMR. Le nombre de séances d'échanges à réaliser dans cette indication reste également empirique. Les Ig i.v., avec leur effet immunomodulateur, ont été largement utilisées dans les stratégies de désimmunisation et de traitement du rejet humoral en transplantation rénale. S.C. Jordan et al. ont rapporté pour la première fois les résultats de leur utilisation dans le traitement de l'AMR chez 3 patients transplantés cardiaques (7). Le rituximab a également été utilisé, en association avec les EP et/ou les Ig i.v. dans cette indication (8).

Désimmunisation et traitement prophylactique du rejet humoral

Plusieurs études de petites séries rétrospectives, non randomisées, ont été rapportées dans la littérature (16 à 45 patients immunisés), utilisant des stratégies de désimmunisation différentes et permettant de transplanter les patients immunisés (9, 10). Un des inconvénients majeurs de ces études est de ne pas avoir un suivi clinique et immunologique suffisant, qui aurait permis de tirer des conclusions sur les résultats à moyen terme. J.A. Kobashigawa et al. ont montré, dans une étude rétrospective portant sur 21 patients immunisés, avec PRA > 10%, bénéficiant d'une stratégie thérapeutique de désimmunisation par EP + Ig i.v. + rituximab, que la survie à 5 ans n'était pas différente par rapport au groupe contrôle (11).

Dans notre expérience sur une cohorte prospective de 32 patients transplantés avec DSA avant la greffe et bénéficiant d'une stratégie prophylactique du rejet humoral, associant EP peropératoires, Ig i.v. ± rituximab,

Dossier thématique

nous avons observé des résultats comparables en termes de survie à moyen terme à ceux du groupe contrôlé.

Conclusion

Les stratégies thérapeutiques de désimmunisation et de prophylaxie du rejet humoral rendent accessible la

transplantation cardiaque aux patients à haut risque immunologiques. Les résultats sont encourageants mais restent à confirmer par des séries plus larges et un suivi à moyen et à long terme.

Les progrès à venir en termes de détection des Ac "délé-tères" pour le greffon, fixant le complément et leur seuil de significativité seront des avancées importantes dans la prise en charge de nos patients. ■

L'auteur n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Ho EK, Vlad ER, Vasilescu ER et al. Pre- and posttransplantation allosensitization in heart allograft recipients: major impact of de novo alloantibody production on allograft survival. *Hum Immunol* 2011;72(1):5-10.
2. Nath DS, Basha HI, Tiriveedhi V et al. Characterization of immune responses to cardiac self-antigens myosin and vimentin in human cardiac allograft recipients with antibody-mediated rejection and cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant* 2010;29(11):1277-85.
3. Zeevi A, Lunz J, Feingold B et al. Persistent strong anti-HLA antibody at high titer is complement binding and associated with increased risk of antibody-mediated rejection in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2013;32(1):98-105.
4. Wu GW, Kobashigawa JA, Fishbein MC et al. Asymptomatic antibody-mediated rejection after heart transplantation predicts poor outcomes. *J Heart Lung Transplant* 2009;28(5):417-22.
5. Smith JD, Banner NR, Hamour IM et al. De novo donor HLA-specific antibodies after heart transplantation are an independent predictor of poor patient survival. *Am J Transplant* 2011;11(2):312-9.
6. Grauhan O, Knosalla C, Ewert R et al. Plasmapheresis and cyclophosphamide in the treatment of humoral rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(3):316-21.
7. Jordan SC, Quartel AW, Czer LSC et al. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral reaction in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation* 1998;66(6):800-5.
8. Kaczmarek I, Deutsch MA, Sadoni S et al. Successful management of antibody-mediated cardiac allograft rejection with combined immunoadsorption and anti-CD20 monoclonal antibody treatment: case report and literature review. *J Heart Lung Transplant* 2007;26(5):511-5.
9. John R, Lietz K, Burke E et al. Intravenous immunoglobulin reduces anti-HLA alloreactivity and shortens waiting time to cardiac transplantation in highly sensitized left ventricular assist device recipients. *Circulation* 1999;100(Suppl. 19):II229-35.
10. Leech SH, Lopez-Cepero M, LeFor WM et al. Management of the sensitized cardiac recipient: the use of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin. *Clin Transplant* 2006;20(4):476-84.
11. Kobashigawa JA, Patel JK, Kittleson MM et al. The long-term outcome of treated sensitized patients who undergo heart transplantation. *Clin Transplant* 2011;25(1):E61-7.