

Le rejet humoral après transplantation hépatique : mythe ou réalité ?

Humoral rejection after liver transplantation: myth or reality?

Filomena Conti*, Christophe Duvoux**



Résumé

» Le rejet humoral est une complication bien identifiée en transplantation cardiaque et rénale. Il est lié à la présence d'anticorps circulants anti-HLA spécifiques du donneur, les critères histologiques le caractérisant sont standardisés et les recommandations sur le diagnostic et le traitement sont bien établies. En transplantation hépatique (TH), le rejet humoral est très controversé et n'est pas une préoccupation en pratique clinique.

» Après analyse de la littérature, il semble que l'immunité humorale soit impliquée dans certaines lésions aiguës ou plus tardives du greffon hépatique. Le rejet aigu humoral semble très rare et son évolution est rapidement défavorable. Le rejet humoral tardif semble une réalité, mais, sans présentation univoque, reste mal identifié et caractérisé. Avant qu'un changement des pratiques cliniques n'ait lieu en TH, il faudra unifier les critères histologiques, caractériser les présentations cliniques et mieux déterminer la spécificité des tests diagnostiques du rejet humoral hépatique.

Mots-clés : Transplantation hépatique – Rejet humoral – Anticorps spécifiques du donneur.

RESUME

Humoral rejection is well established after kidney and heart transplantation, it is due to humoral mechanisms and particularly to donor specific antibodies. Histological, diagnostic criteria and treatment are standardized and clear. In contrast, after liver transplantation (LT), humoral rejection is controversial and it is not a clinical preoccupation for physicians.

After a literature review, we may conclude that humoral alloreactivity directed against donor HLA seemed to be concerned in various acute or chronic graft lesions. Acute humoral rejection may be rare but its evolution rapidly unfavourable. Late humoral rejection appears to be a clinical evidence, but its presentation is not unvocal and remained poorly characterized. Before changing clinical practices in LT, it will be necessary to standardize the histological criteria, the clinical presentations and the diagnostic tests of humoral rejection.

Keywords: Liver transplantation – Humoral rejection – Donor specific antibodies.

Le rejet humoral est une complication bien identifiée de la transplantation cardiaque et rénale. Il est lié à la présence d'anticorps (Ac) circulants anti-Human Leucocyte Antigen (HLA) spécifiques du donneur (*Donor Specific Antibodies* [DSA]) chez des receveurs ayant des facteurs de risque d'allo-immunisation (retransplantation, grossesses multiples, transfusions sanguines, etc.). Les critères histologiques sont standardisés et mis à jour régulièrement, lors des conférences de Banff; il existe également des recommandations sur le diagnostic et le traitement (1-3).

La positivité de l'immunomarquage pour le C4d est un de ces critères diagnostiques. Le C4d est un fragment stable inactif du fragment C4b du complément. L'exposition de groupes esters permet la fixation covalente et stable du C4d aux cellules endothéliales et aux membranes basales vasculaires. L'immunomarquage par le C4d s'effectue sur coupes à congélation, et maintenant de plus en plus

souvent sur coupes en paraffine, ce qui rend son utilisation plus facile en routine. Le diagnostic de rejet aigu humoral impose un traitement rapide et lourd incluant les échanges plasmatiques et l'administration de rituximab et d'immunoglobulines (Ig) en intraveineuse (i.v.).

Dans la pratique clinique de la transplantation hépatique (TH), le rejet humoral n'est pas une préoccupation habituelle. Les particularités anatomiques du foie lui confèreraient un privilège immunologique lui permettant d'"échapper" au rejet aigu humoral. Cela semble lié à un double apport vasculaire entraînant la dilution des complexes immuns et empêchant la formation des complexes in situ, à une large surface sinusoidale permettant l'adsorption des alloanticorps et le relargage d'antigène (Ag) de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) neutralisant les alloanticorps préformés, et à la phagocytose des complexes immuns par les cellules de Küpffer.

* Service de chirurgie digestive et de transplantation hépatique, hôpital Saint-Antoine, Paris; université Paris-VI.

** Service d'hépatologie et de gastroentérologie, unité de transplantation hépatique, hôpital Henri-Mondor; université Paris-XII, Créteil.

Dossier thématique

La forme hyperaiguë du rejet humoral est historique. Elle survenait dans les heures ou les premiers jours suivant la TH et essentiellement après une transplantation **ABO-incompatible**. Elle consistait en une situation cataclysmique : sur la table d'opération, le foie, sous tension, devenait violacé et sa capsule se fissurait. Le mécanisme de ce rejet consiste en ce que les Ac dirigés contre les Ag de groupe sanguin détruisent les cellules endothéliales. Les lésions histologiques sont représentées par une infiltration hémorragique des espaces portes et des lobules avec dépôts endothéliaux d'IgM, de complément et de fibrinogène. Ainsi, le pronostic était péjoratif : le rejet entraînait une défaillance précoce du greffon conduisant au décès du patient ou à la retransplantation. Le besoin de greffons a poussé les équipes de transplantation japonaises ne pouvant utiliser jusque-là que des greffons de donneurs vivants et, plus sporadiquement, des équipes européennes, à recourir à des greffons ABO-incompatibles sous couvert de protocoles immunosuppresseurs plus lourds incluant, en particulier, des plasmaphèreses, et comportant l'administration de rituximab et d'Ig i.v. (4). Les résultats sur la survie du greffon restent significativement moins bons, avec une perte du greffon par nécrose parenchymateuse extensive ; puis, à distance, avec le développement de lésions de cholangite ischémique. La littérature mentionne, comme lésions histologiques signant un rejet aigu humoral, un œdème portal et périportal, et une prolifération ductulaire où des polynucléaires réalisent un pseudo-tableau de pathologie d'obstacle biliaire, et, dans les cas les plus graves, des signes histologiques identiques à ceux observés en cas de forme hyperaiguë

associant une infiltration hémorragique des espaces portes, des dépôts de fibrine intrasinusoïdaux, une nécrose de coagulation hépatocellulaire, une nécrose des canaux biliaires et une thrombose vasculaire (5). L'immunomarquage C4d sur coupes en paraffine, dans l'étude de H. Haga et al., prend uniquement en compte le marquage soit diffus du "stroma" portal, soit endothélial dans plus de 50% des espaces portes ; la positivité pour le C4d est significativement associée à un taux élevé d'IgM anti-groupe sanguin (88%).

En revanche, les formes plus insidieuses du rejet humoral ne sont pas définies tant sur le plan clinique qu'histologique dans le contexte de la TH **ABO-compatible**. Leurs conséquences à court, moyen et long terme sont inconnues. Une enquête électronique nationale française a donc été réalisée auprès de 20 centres sur le rejet humoral en TH. La première question était "le rejet humoral est-il un problème significatif en TH ?"; 80% des centres ont répondu non, mais lorsque l'on demandait s'ils réalisaient un dosage d'Ac anti-HLA avant la TH, 75% répondaient oui et 50% indiquaient réaliser un *crossmatch* au moment de la TH ; enfin seuls 15% examinaient les anti-HLA après la TH (figure 1).

Trente pour cent des centres qui avaient réalisé un *crossmatch* ne changeaient pas de protocole d'immunosuppression si celui-ci était positif, 30% augmentaient l'immunosuppression mais ne changeaient pas le type de traitement, 10% complétaient une induction par anti-CD25 et 10% ajoutaient au traitement des thymoglobulines ou donnaient des Ig i.v. En ce qui concerne les DSA, s'ils étaient positifs, 60% des centres ne modifiaient pas le traitement immunosuppresseur, 30% ne savaient pas ce qu'il fallait faire et 10% utilisaient du rituximab ou des échanges plasmatiques (ceux qui avaient cette attitude étaient liés à un centre de transplantation rénale). Cette enquête montre que le rejet humoral n'est actuellement pas pris en compte en TH, mais que les cliniciens se posent des questions car la majorité d'entre eux évalue l'immunité humorale avant de procéder à la TH.

On peut penser que le rejet aigu humoral après TH est rare. Les études anciennes ne trouvaient d'ailleurs pas de corrélation entre les Ac anti-HLA, le *crossmatch* et la survie après TH. Toutefois, ces études utilisaient une technologie moins spécifique que les nouveaux outils de type Luminex® (6). De plus, il semble maintenant établi que la transplantation combinée foie-rein protège le rein du rejet humoral, même chez un patient immunisé. En effet, l'adsorption des DSA, chez un patient au *crossmatch* positif, a été mise en évidence, et ce même lors d'une transplantation par

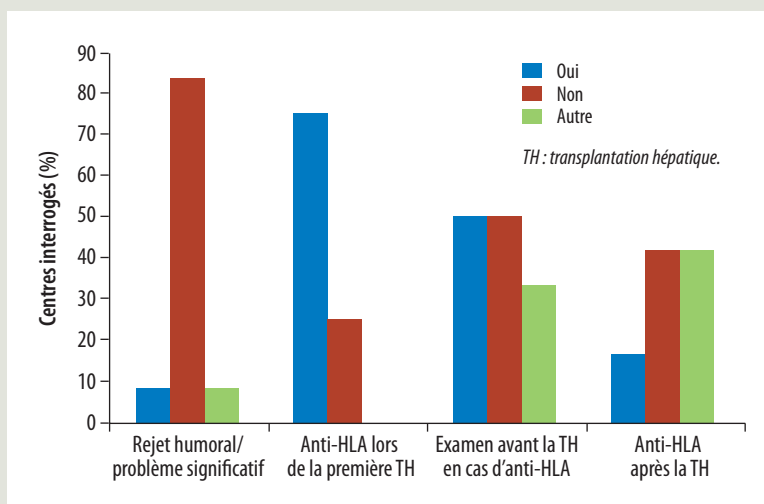


Figure 1. Enquête nationale sur le rejet humoral.

un foie auxiliaire, protégeant ainsi le rein du rejet humoral (7). Il a également été montré qu'en cas de transplantation combinée foie-rein la survie du patient était similaire chez les sujets immunisés et chez ceux qui ne l'étaient pas. L'immunisation était définie comme la positivité du *crossmatch* en technique classique ou en cytométrie et/ou la présence de DSA (MFI [*Mean Fluorescence Intensity*] > 10 000). Il y avait plus de rejets dans le groupe immunisé (5 versus 1 ; $p = 0,002$) au cours de la première année, un seul était C4d-positif, et la créatininémie à 1 an était similaire dans les 2 groupes. L'immunisation n'avait donc pas de rôle délétère en cas de greffe combinée foie-rein, contrairement à ce qui est observé en cas de transplantation rénale isolée (8). Cependant, le rejet aigu humoral est insuffisamment recherché après TH, à cause de critères diagnostiques mal définis. Les critères de rejet aigu humoral, qui ont été repris du rein, ont été retenus dans les études récentes, en particulier la présence d'Ac anti-HLA et/ou de DSA et/ou un *crossmatch* positif, la dysfonction du greffon avec, surtout, une cholestase biologique, des lésions tissulaires comme une prolifération néo-ductulaire, une ballonisation et une nécrose centrolobulaire, la présence de polynucléaires neutrophiles sinusoidaux, une cholestase intrahépatique, et, enfin, les dépôts linéaires de C4d en immunofluorescence. Mais les critères histologiques ne sont pas spécifiques ; en particulier, l'immunomarquage par le C4d n'est en règle générale pas effectué. Ce marquage n'est pas standardisé ; la recherche par immunofluorescence avec l'Ac monoclonal utilisé en transplantation rénale (Quidel) semble montrer un marquage linéaire spécifique, cependant il n'est pas possible de réaliser une congélation systématique des biopsies hépatiques. Le développement d'une technique d'immunohistochimie sur coupes en paraffine semble difficile, parce qu'il existe de nombreux marquages non spécifiques au sein du tissu hépatique et que, en outre, une positivité du C4d a été mise en évidence dans d'autres pathologies, comme l'hépatite C (9). T. Kozłowski et al. ont repris les articles analysant le C4d après TH : les auteurs utilisaient non seulement des techniques différentes mais l'analyse des marquages était également divergente. Cette équipe a donc décidé de lancer une étude prospective d'analyse du C4d en immunofluorescence et en immunohistochimie et d'évaluer sa corrélation à l'immunité humorale. Elle a montré qu'il existe une corrélation entre les dépôts sinusoidaux C4d détectés en immunofluorescence sur coupes congelées et la présence de DSA. En revanche, elle n'a pas retrouvé de corrélation à la détection du C4d par immunohistochimie sur coupes paraffinées, qui nécessite des validations complémentaires (10).

Une étude récente tente de faire le point sur le rejet aigu humoral après TH : 197 transplantés hépatiques consécutifs, entre 2005 et 2008, à Chapel Hill, aux États-Unis, ont été évalués ; 9,5 % avaient un *crossmatch* positif B et T ($n = 19$). Le *crossmatch* devenait négatif dans 15 cas après TH, mais dans 4 cas les DSA persistaient. Trois des 4 patients chez lesquels les DSA persistaient ont présenté un rejet aigu humoral regroupant tous les critères ; la survie chez ces patients était très mauvaise (11). Cette étude nous permet d'estimer la prévalence de patients avec un *crossmatch* positif et des DSA (9,5 %) ; elle nous permet également d'évaluer la prévalence du rejet aigu humoral, qui est de 1,5 %. L'équipe de K.M. Chang (12) confirme ces résultats sur 316 TH : 6 patients (1,9 %) ont présenté un rejet aigu humoral caractérisé par des anomalies biologiques, une réduction du flux portal, mais pas du flux artériel, une nécrose de coagulation à l'histologie, une thrombose des branches portales, l'absence d'inflammation, et des dépôts de C4d (marquage vasculaire). Malgré des traitements lourds, comprenant des corticoïdes, du rituximab et des plasmaphérèses, tous les patients sont décédés sauf un, qui avait reçu du bortézomib. En revanche, T. Taner et al., dans une étude monocentrique incluant 94 TH (2009-2010), ont quantifié les DSA avant et après TH, et recherché la présence de lésions sur une biopsie réalisée 7 jours après la TH. La fréquence des DSA était de 22 % après TH et de 50 % en cas de retransplantation ; le titre pouvait être élevé, mais diminuait à J7, comme attendu. La présence de DSA à titre élevé s'accompagnait inconstamment de la présence de C4d, notamment sur les vaisseaux portaux et centrolobulaires. Dans cette étude, qui ne comprenait que 94 patients, la présence de lésions de rejet n'était en revanche pas constatée plus fréquemment en cas de DSA positifs (13).

L'immunité humorale pourrait également jouer un rôle plus tardif après TH. Une étude rétrospective de registre (Scientific Registry of Transplant Recipients [SRTR]) a été réalisée pour évaluer l'effet du *crossmatch* T après TH, chez 31 860 patients (le résultat du *crossmatch* était disponible pour 48 % des patients), sur la période 2000-2009. Le *crossmatch* était positif chez 9,5 % des receveurs ($n = 3 031$). La survie à 5 ans de ces patients qui avaient un *crossmatch* positif était significativement réduite (67 % versus 72 % ; $p < 0,001$). En analyse multivariée, la présence d'un *crossmatch* T positif était un facteur indépendant de mortalité. L'exclusion des autres facteurs de surmortalité, tels que la retransplantation ou le VHC, ne supprimait pas l'effet du *crossmatch* (figure 2, p. 26) [14]. Cet effet était noté tardivement, au moins 1 an après la TH, conduisant à évoquer le rôle tardif de l'humoralité.

Dossier thématique

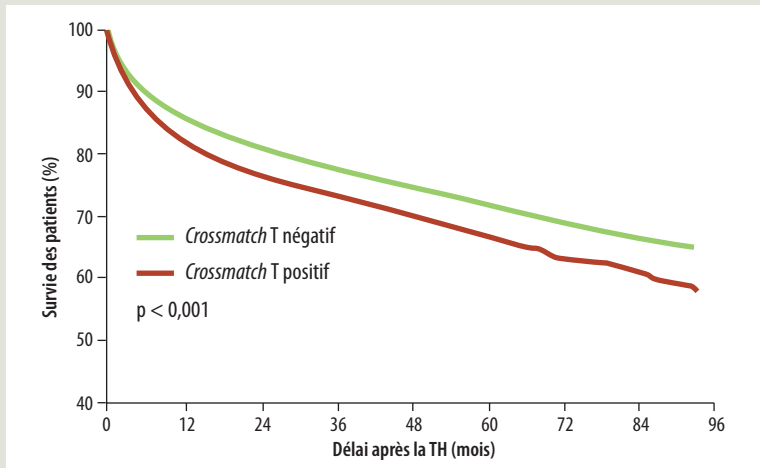


Figure 2. Courbes de survie des patients avec un *crossmatch* T positif ou négatif.

Tableau. Association du rejet aigu cellulaire avec les DSA préformés.

	Pas de rejet	Rejet aigu	p
DSA de classe I ou II	46 (58 %)	27 (96 %)	0,0001
MFI de classe I	1 080 ± 2 547	3 028 ± 5 434	0,08
MFI de classe II	1 148 ± 2 448	3 350 ± 5 665	0,055

DSA : Donor Specific Antibodies ; MFI : Mean Fluorescence Intensity.

Les conséquences d'un *crossmatch* positif après TH ont été évaluées dans une série nord-américaine de 69 transplantés hépatiques ; 5 avaient un *crossmatch* fortement positif. Il existait des DSA préformés (recherchés en technique Luminex®) de classe I chez un seul patient, de classes I et II chez 3 patients, et de classe II chez un seul patient. Une cholestase inexpliquée et/ou un rejet aigu a été observé chez 3 des 4 patients avec un *crossmatch* de type T. La capacité de fixation du complément a été évaluée par la fixation du C1q ; elle était positive chez 3 de ces patients : 2 avaient une cholestase et/ou un rejet aigu, le troisième a eu des suites simples. Le rejet humoral, évalué par des marqueurs comme les Ac anti-HLA, les DSA et le *crossmatch*, pourrait être responsable de lésions du greffon. L'évaluation de ces marqueurs semble donc utile avant TH (15).

Il a également été montré que la présence d'Ac anti-HLA de classe I était augmentée chez les patients bénéficiant d'une retransplantation hépatique, et s'accompagnait d'une survie réduite du greffon chez l'adulte à 1, 3 et 5 ans après TH (respectivement, $p = 0,046$; $p = 0,042$, et $p = 0,033$) [16].

La présence de DSA préformés avant TH et ses conséquences ont été corrélées à la survenue du rejet aigu cellulaire. La présence de DSA de classe I ou de classe II

a été déterminée par cytométrie en *single-antigen* chez 113 sujets d'un centre unique de TH. Il existait une association significative entre DSA avant la TH et rejet aigu cellulaire (tableau) [17].

Le rôle des DSA préformés est confirmé par J.G. O'Leary et al. qui observent que les DSA préformés de classe I ou II avec une MFI > 5 000 diminuent significativement la survie après TH. Ils montrent également que les DSA préformés de classe II avec une MFI > 5 000 augmentent le risque de rejet aigu, qui est diminué par un traitement d'induction délivré immédiatement après la TH. Ces résultats sont toutefois à prendre avec prudence, il s'agit en effet d'une étude rétrospective non contrôlée (18).

Le rôle des DSA apparaissant de novo après TH a également été examiné dans le cadre d'une étude rétrospective portant sur 749 transplantés. Des DSA de novo sont apparus chez 8,1 % des patients à 1 an, tous dirigés contre des Ag HLA de classe II. En analyse multivariée, la ciclosporine (versus le tacrolimus) et des concentrations sanguines basses d'anticalcineurine augmentaient le risque d'apparition de ces Ac, alors qu'un score MELD > 15 à la TH et un âge > 60 ans réduisaient le risque. La présence de DSA de novo réduisait les survies du patient et du greffon ($p = 0,01$) [19].

Dans les études récentes, les auteurs essaient de caractériser les lésions de rejet humoral tardif, en particulier en cas de dysfonction inexpliquée du greffon. Ils recherchent la présence de DSA, de lésions histologiques du greffon, et un marquage pour le C4d. A.I. Musat et al. ont repris 43 biopsies sur 740 réalisées pour altération des tests biologiques et pour lesquelles le clinicien avait demandé la recherche des DSA et un immunomarquage du C4d par un Ac polyclonal (American Research Products). L'analyse des résultats, plutôt complexe, montre que 53,6 % des rejets aigus cellulaires sont DSA+ et C4d+ portal diffus et que 67,8 % des rejets aigus cellulaires ont un marquage C4d+ portal diffus, avec ou sans DSA+ ; 70 % des rejets chroniques ductopéniques sont DSA+ et 60 % sont DSA+ et C4d+ portal diffus. Il existe donc une association entre le rejet aigu cellulaire, le rejet chronique ductopénique et l'immunité humorale. Le mécanisme suggéré est celui de la destruction de la microcirculation portale (plexus alimentant les canaux biliaires) par la fixation des Ac anti-HLA sur les cellules endothéliales avec activation secondaire du complément aboutissant à la destruction ischémique des canaux. Un tableau histologique de pseudo-obstacle biliaire (œdème portal, prolifération cholangiolaire, cholangiolite à polynucléaires neutrophiles) sans anomalies des canaux biliaires de grand calibre à l'imagerie est

également associé à l'immunité humorale et pourrait être une marque histologique du rejet humoral (20).

En ce qui concerne le rejet chronique, l'équipe de Dallas a publié 2 articles portant sur une même population de 39 patients transplantés présentant un rejet chronique, qu'ils ont comparée à un groupe contrôle de 39 transplantés ayant des caractéristiques identiques. Ils ont d'abord montré que le groupe avec rejet chronique avait présenté significativement plus d'infections à cytomégalovirus (CMV), plus de rejets aigus et de rejets aigus corticorésistants, comme attendu. Il ont ensuite montré qu'il y avait significativement plus de DSA (92%) dans le groupe rejet chronique que dans le groupe contrôle (61%; $p = 0,003$); les DSA préformés n'étaient pas significativement différents: 60% versus 41% (NS). En revanche, les DSA de novo étaient statistiquement différents dans le groupe rejet chronique (62% versus 38%; $p = 0,047$), en particulier s'ils étaient apparus au cours de la première année après la TH (44% versus 13%; $p < 0,004$). Il s'agissait en majorité d'Ac de classe II ou I et II (21). Les auteurs ont ensuite montré que les MFI étaient également significativement plus élevées dans le groupe rejet chronique et que la sous-classe des Ig G3 semblait associée au rejet chronique et à la perte du greffon après TH (22).

Les transplantateurs pédiatriques ont également recherché les DSA et le C4d (immunohistochimie, anti-C4d polyclonal, Biomedica) de 79 transplantés pédiatriques stables chez lesquels une biopsie du greffon était réalisée au moins 5 ans après la TH. Des Ac anti-HLA étaient retrouvés chez 49 des 79 patients (62%). Il s'agissait de DSA chez 32 des 49 patients (65%). Dans 2 cas, il s'agissait de classe I et, pour 30 patients, de classe II (3 de ces patients avaient des classes I et II). La bilirubine des patients DSA+ était significativement plus élevée ($p = 0,01$) et ces patients présentaient plus de rejets aigus modérés sur la biopsie, mais, surtout, la fibrose (le plus souvent centrolobulaire) était significativement augmentée chez les receveurs DSA+ (figure 3).

En outre, les patients DSA+ présentaient plus souvent un marquage C4d diffus/endothélial que les patients DSA- ($p < 0,001$). L'immunité humorale pourrait donc participer aux lésions de fibrose tardive inexpliquée des greffons hépatiques, en particulier chez l'enfant (23). Enfin, un travail présenté en 2013 par l'équipe de C. Duvoux tente d'établir un lien entre la présence des Ac anti-HLA et des DSA et la dysfonction tardive inexpliquée du greffon hépatique. Vingt-deux transplantés hépatiques ayant une dysfonction tardive du greffon (définie par une élévation inexpliquée des gamma GT,

des phosphatases alcalines ou une fibrose hépatique inexpliquée, documentée par une élastométrie > 7 kPa) ont été inclus. Le diagnostic de dysfonction inexpliquée a été porté après élimination des autres causes, telles une infection virale postgreffe ou une cholangite ischémique. Les titres d'Ac anti-HLA et de DSA chez ces patients ont été comparés à ceux de 69 patients contrôles (patients transplantés stables, patients transplantés avec tests hépatiques anormaux, patients retransplantés et patients avec récurrence du VHC après TH). La prévalence des Ac anti-HLA et des DSA était significativement augmentée dans le groupe d'intérêt par rapport à celle dans le groupe contrôle, suggérant l'importance de l'immunité humorale dans la physiopathologie de la dysfonction tardive du greffon (figure 4) [24].

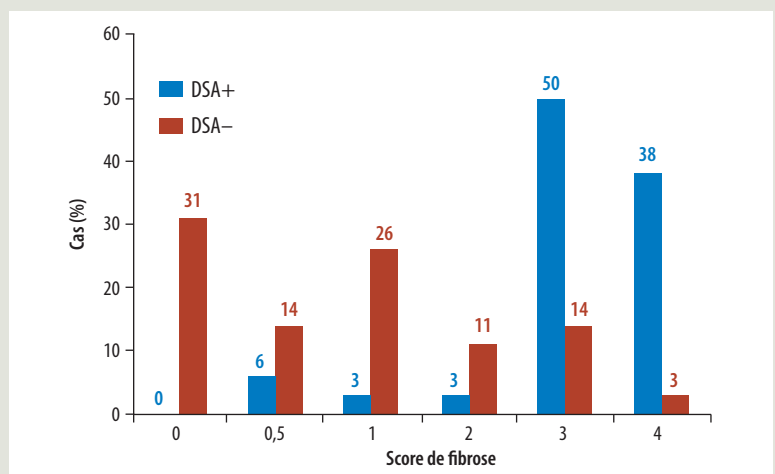


Figure 3. Score de fibrose chez les receveurs DSA+ ou DSA-.

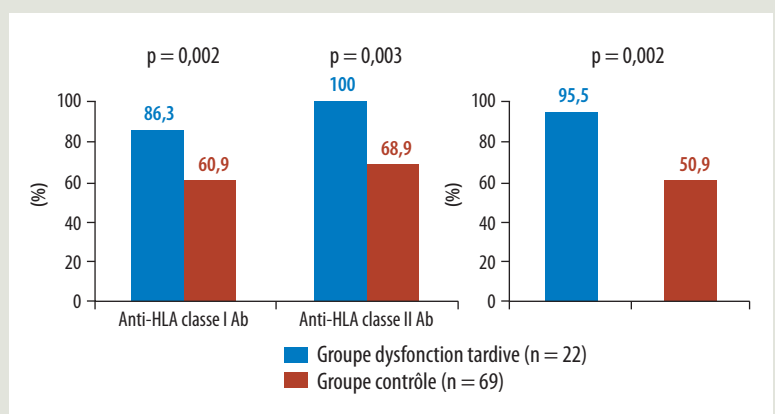


Figure 4. À gauche. Prévalence des anticorps anti-HLA. À droite. Prévalence des anticorps spécifiques du donneur.

Dossier thématique

Conclusion

L'immunité humorale est impliquée dans certaines lésions aiguës ou plus tardives du greffon hépatique. Le rejet aigu humoral semble très rare : il concerne 1,5 % des patients, et sa présentation, clinique et histologique, n'est pas encore bien établie. Le profil biologique est plutôt cholestatique et l'évolution est rapidement défavorable malgré un traitement immunosuppresseur renforcé. Le rejet humoral tardif, qui n'a pas une présentation univoque, semble augmenté après nouvelle TH ou minimisation de l'immunosuppression. Il peut être impliqué dans les dysfonctions inexplicées du greffon et recouvrir des profils histologiques différents, comme

l'hépatite chronique active, la fibrose silencieuse, un pseudo-obstacle biliaire ou un rejet chronique ductopénique. Au total, même si tous les résultats suggèrent la réalité d'un rejet humoral après TH, nous connaissons encore mal l'amplitude de ce problème, son histoire naturelle, sa spécificité diagnostique ; nous ne savons pas quel est le monitoring immunologique nécessaire pour le mettre en évidence et nous ne disposons pas non plus d'un algorithme thérapeutique. Avant qu'un changement des pratiques cliniques n'apparaisse en TH, il faudra unifier les critères diagnostiques, caractériser les présentations cliniques et mieux déterminer la spécificité des tests diagnostiques. ■

Filomena Conti n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

- Solez K, Colvin RB, Racusen LC et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy (CAN). *Am J Transplant* 2007;7:518-26.
- Reed EF, Demetris AJ, Hammond E et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. Acute antibody-mediated rejection of cardiac transplants. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:153-9.
- Tait BD, Süsal C, Gebel HM et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation* 2013;95(1):19-47.
- Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y et al. Rituximab, IVIG, and plasma exchange without graft local infusion treatment: a new protocol in ABO incompatible living donor liver transplantation. *Transplantation* 2009;88(3):303-7.
- Haga H, Egawa H, Fujimoto Y et al. Acute humoral rejection and C4d immunostaining in ABO blood type-incompatible liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12(3):457-64.
- Donaldson PT, Thomson LJ, Heads A, Underhill JA, Vaughan RW, Rolando N, Williams R. IgG donor-specific crossmatches are not associated with graft rejection or poor graft survival after liver transplantation. *An assessment by cytotoxicity and flow cytometry. Transplantation* 1995;60(9):1016-23.
- Olausson M, Mjörnstedt L, Nordén G et al. Successful combined partial auxiliary liver and kidney transplantation in highly sensitized cross-match positive recipients. *Am J Transplant* 2007;7(1):130-6.
- Leca N, Warner P, Bakthavatsalam R et al. Outcomes of simultaneous liver and kidney transplantation in relation to a high level of preformed donor-specific antibodies. *Transplantation* 2013;96(10):914-8.
- Bouron-Dal Soglio D, Rougemont AL, Herzog D, Soucy G, Alvarez F, Fournet JC. An immunohistochemical evaluation of C4d deposition in pediatric inflammatory liver diseases. *Hum Pathol* 2008;39(7):1103-10.
- Kozłowski T, Andreoni K, Schmitz J, Hayashi PH, Nickleleit V. Sinusoidal C4d deposits in liver allografts indicate an antibody-mediated response: diagnostic considerations in the evaluation of liver allografts. *Liver Transpl* 2012;18(6):641-58.
- Kozłowski T, Rubinas T, Nickleleit V et al. Liver allograft antibody-mediated rejection with demonstration of sinusoidal C4d staining and circulating donor-specific antibodies. *Liver Transpl* 2011;17(4):357-68.
- Chan KM, Lee CS, Wu TJ, Lee CF, Chen TC, Lee WC. Clinical perspective of acute humoral rejection after blood type-compatible liver transplantation. *Transplantation* 2011;91(5):e29-30.
- Taner T, Gandhi MJ, Sanderson SO et al. Prevalence, course and impact of HLA donor-specific antibodies in liver transplantation in the first year. *Am J Transplant* 2012;12:1504-10.
- Askar M, Fung J, Miller C, Eghtesad B, Zein N, Schold J. The impact of positive T-cell crossmatch on liver transplant recipient outcomes. *Am J Transplant* 2011;52:181-2.
- Leonard GR, Shike H, Uemura T et al. Liver transplantation with a strongly positive cross-match: case study and literature review. *Liver Transpl* 2013;19(9):1001-10.
- Goh A, Scalamogna M, De Feo T, Poli F, Terasaki PI. Human leukocyte antigen cross-match testing is important for liver retransplantation. *Liver Transpl* 2010;16(3):308-13.
- Musat AI, Pigott CM, Ellis TM et al. Pretransplant donor-specific anti-HLA antibodies as predictors of early allograft rejection in ABO-compatible liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19(10):1132-41.
- O'Leary JG, Kaneku H, Jennings LW et al. Preformed class II donor-specific antibodies are associated with an increased risk of early rejection after liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19(9):973-80.
- Kaneku H, O'Leary JG, Banuelos N et al. De novo donor-specific HLA antibodies decrease patient and graft survival in liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13(6):1541-8.
- Musat AI, Agni RM, Wai PY et al. The significance of donor-specific HLA antibodies in rejection and ductopenia development in ABO compatible liver transplantation. *Am J Transplant* 2011;11(3):500-10.
- O'Leary JG, Kaneku H, Susskind BM et al. High mean fluorescence intensity donor-specific anti-HLA antibodies associated with chronic rejection Postliver transplant. *Am J Transplant* 2011;11(9):1868-76.
- Kaneku H, O'Leary JG, Taniguchi M, Susskind BM, Terasaki PI, Klintmalm GB. Donor-specific human leukocyte antigen antibodies of the immunoglobulin G3 subclass are associated with chronic rejection and graft loss after liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18(8):984-92.
- Miyagawa-Hayashino A, Yoshizawa A, Uchida Y et al. Progressive graft fibrosis and donor-specific human leukocyte antigen antibodies in pediatric late liver allografts. *Liver Transpl* 2012;18(11):1333-42.
- Ghandir A, Carmagnat M, Zafrani ES et al. Prevalence of donor specific antibodies in liver transplant recipients with unexplained liver graft abnormalities is extremely high and significantly higher than in control groups: role of antibody-mediated rejection in long term graft dysfunctions. *AASLD 2013, abstr. 1681.*