

Le rejet humoral en transplantation rénale

Humoral rejection of kidney transplants

C. HIESSE

c.hiesse@hopital-foch.com

Service de Néphrologie et de Transplantation Rénale, Hôpital Foch, Suresnes. France

Résumé

Le rejet humoral (RH) ou rejet médié par les anticorps, individualisé au début des années 2000, est devenu le problème immunologique prédominant en transplantation rénale. L'apparition de tests de détection haute définition des anticorps anti-HLA et l'affinement de la classification de Banff ont permis des améliorations substantielles dans la précision du diagnostic. Les progrès biologiques et de l'anatomopathologie ont permis d'éclairer les mécanismes physiopathologiques, et de mieux comprendre l'histoire naturelle des lésions induites par les anticorps. Des orientations sont proposées pour prévenir le RH, notamment dans le cas des greffes à partir de donneurs vivants à haut risque immunologique. Le RH reste l'un des facteurs de risque majeur d'échec après greffe, malgré l'efficacité relative des schémas thérapeutiques basés sur les échanges plasmatiques et les immunoglobulines intraveineuses. Des progrès significatifs sont escomptés par l'avènement de nouveaux médicaments et de nouveaux schémas protocolaires dessinés dans des études contrôlées.

Mots-clés : Transplantation rénale ; rejet humoral ; rejet médié par les anticorps

Abstract

Humoral rejection (HR) or antibody-mediated rejection, individualized in the early 2000s, has become the prominent immunological issue in kidney transplantation. The introduction of high-definition anti-HLA antibody detection tests and the refinement of the Banff classification have led to substantial improvements in diagnostic accuracy. Advances in biology and pathophysiology have shed light on the pathophysiological mechanisms and have led to a better understanding of the natural history of antibody-induced lesions. Guidelines are proposed to prevent HR, especially in the case of immunologically high-risk living donor transplants. HR remains one of the major risk factors for post-transplant failure, despite the relative effectiveness of treatment regimens based on plasma exchange and intravenous immunoglobulin. Significant progress is expected with the advent of new drugs and new regimens designed in controlled studies.

Keywords: Kidney transplantation; humoral rejection; antibody-mediated rejection



Introduction

Malgré les progrès de l'immunosuppression, les échecs liés aux agressions immunitaires induites par les allo-anticorps (AC) anti-HLA demeurent un problème majeur en transplantation rénale [1, 2]. Alors que l'impact des AC anti-HLA sur la survie des greffes rénales est reconnu de longue date, ce n'est que récemment que l'on a pris conscience de l'ampleur du problème, avec l'arrivée de tests sensibles en phase solide pour détecter les AC anti-HLA spécifiques du donneur (*donor-specific antibodies* (DSA) et avec le développement des critères de Banff pour le diagnostic histologique du rejet médié par les anticorps, ou rejet humoral (RH). Certaines études ont montré que dix ans après la transplantation, jusqu'à 25 % des patients développent un DSA *de novo* [3]. Il n'est donc pas surprenant que le RH soit devenu la cause la plus fréquente d'échec de la greffe dans une cohorte de transplantés utilisant comme critère des biopsies réalisées avant l'arrêt de fonctionnement du greffon [4]. De plus, il a été prouvé dans une étude multicentrique que les lésions médiées par les AC étaient à l'origine d'un dysfonctionnement tardif de la greffe chez près de 60 % des transplantés [5]. Cette mise au point a pour objectif de rappeler les principales notions cliniques, biologiques et histologiques, les principes de la prévention du RH, et l'évolution récente de la prise en charge thérapeutique qui demeure difficile [6].

Critères diagnostiques et aspects histologiques du rejet humoral

Le RH a été introduit dans la classification internationale de Banff du rejet de greffe rénale en tant qu'entité clinico-pathologique en 1997 [7]. Cette description a évolué de façon continue à l'occasion des révisions biennales de la classification, au fil de l'amélioration de la compréhension de la physiopathologie et de l'histoire naturelle du RH, de l'amélioration de la performance des analyses histologiques, et du développement des techniques de diagnostic moléculaire. La dernière version en 2019 [8] intègre ces modifications et rappelle les critères cardinaux du rejet humoral (Tableau I) : i- preuve histologique de lésions tissulaires, notamment *via*

Tableau I : Classification de Banff pour le rejet médié par les anticorps (rejet humoral) dans les allogreffes rénales (mise à jour 2019)

Rejet humoral actif : les trois critères diagnostiques doivent être réunis
1- Preuve histologique de lésions tissulaires aiguës, incluant une ou plusieurs des lésions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Inflammation microvasculaire ($g > 0$ et/ou $cpt > 0$)¹ ; • Artérite intimale ou transmurale ($v > 0$) ; • Lésions de microangiopathie thrombotique aiguë, en l'absence d'autre étiologie ; • Lésions de nécrose tubulaire aiguë, en l'absence d'autre étiologie évidente. 2- Preuve d'une interaction présente/récente avec les anticorps, incluant une ou plusieurs des lésions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Fixation linéaire de C4d sur les capillaires péri-tubulaires ou les vasa recta médullaires² ; • Inflammation microvasculaire au moins modérée ($g + cpt \geq 2$)¹ ; • Expression augmentée des transcrits de gènes fortement associés au rejet humoral en cas de validation certaine. 3- Preuve sérologique de présence d'anticorps anti-donneur ³ . DSA anti HLA ou dirigés contre d'autres antigènes ; la fixation de C4d ou l'expression augmentée de transcrits peuvent se substituer aux DSA.
Rejet humoral chronique actif : les trois critères diagnostiques doivent être réunis
1- Preuve histologique de lésions tissulaires aiguës, incluant une ou plusieurs des lésions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> • Glomérulopathie du transplant ($cg > 0$)⁴ ; • Lésions sévères de feuilletage de la membrane basale des capillaires tubulaires ($cptml1$), mises en évidence par microscopie électronique ; • Fibrose intimale artérielle <i>de novo</i>, en l'absence d'autres causes⁵. 2- Preuve d'une interaction présente/récente avec les anticorps : CF rejet humoral actif. 3- Preuve sérologique de présence d'anticorps anti-donneur : CF rejet humoral actif ⁶ .
Rejet humoral chronique (inactif)
1- $cg > 0$ et/ou sévère $cptml1$; 2- Absence de critère 2 d'interaction présente/récente avec les anticorps ; 3- Antécédent documenté de rejet humoral actif ou de rejet humoral chronique actif et/ou de DSA.
Fixation isolée de C4d sans preuve de rejet : les quatre caractéristiques doivent être réunies
1- Fixation linéaire de C4d sur les capillaires péri-tubulaires ; 2- Absence de critère 1 de rejet humoral actif ; 3- Pas de preuve moléculaire de rejet aigu comme pour le critère 2 de rejet humoral actif ; 4- Pas de lésions de rejet cellulaire actif ou chronique, ou de lésions borderline.

¹ En l'absence de lésions de glomérulonéphrite de récurrence ou *de novo* ; en cas de lésions de rejet cellulaire, d'infiltrat limite ou d'infection, le critère $cpt > 1$ n'est pas suffisant et doit être associé à un score $g > 1$; ² C4d2 ou C4d3 par immunofluorescence sur coupes congelées ou C4d>0 par immunohistochimie sur coupes en paraffine ; Anticorps anti-donneur ou DSA (*donor-specific antibodies*). Il est fortement conseillé en cas d'absence de DSA anti HLA de tester la présence de DSA non-HLA, lorsque les critères 1 et 2 de rejet humoral sont réunis ; ³ En l'absence de lésions de microangiopathie thrombotique chronique ou de lésions chroniques de glomérulopathie de récurrence ou *de novo* ; incluent les modifications mises en évidence exclusivement par microscopie électronique ($cg1a$) ; ⁴ La présence de leucocytes dans l'intima scléreuse et en faveur d'un rejet humoral chronique en l'absence d'antécédent de rejet cellulaire ; ⁵ Il est fortement recommandé de tester les DSA lorsque les critères 1 et 2 sont réunis. Les biopsies révélant le critère 1 sans critère 2 chez les patients chez lesquels sont retrouvés des DSA actuels ou historiques doivent être considérées comme témoignant d'un rejet humoral chronique actif sauf si les DSA sont trop lointains.

l'inflammation microvasculaire (IMV) ; ii- preuve histologique d'une interaction présente/récente avec les anticorps, soit par le dépôt de C4d soit une IMV au moins modérée ; iii- preuve sérologique de présence de DSA, essentiellement anti-HLA. L'IMV sous la forme d'une glomérulite (g) et/ou d'une capillarite péri-tubulaire (cpt) est considérée comme la principale lésion histologique du RH (Figure 1).

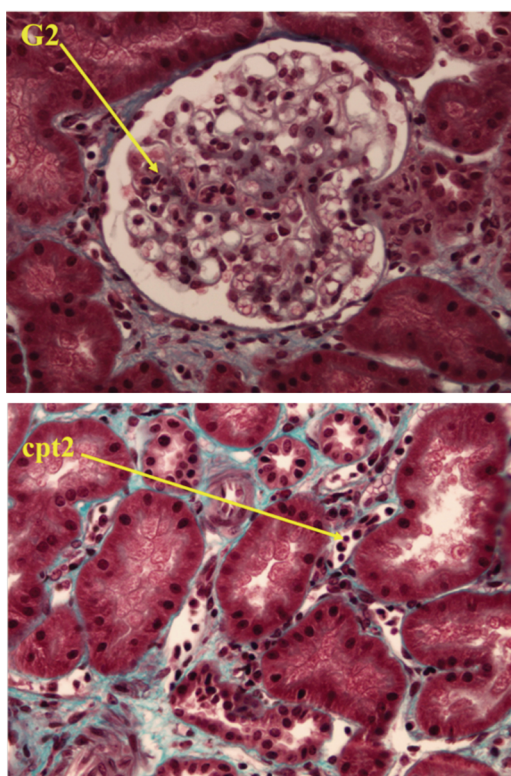


Figure 1 : Inflammation micro-vasculaire, principale lésion histologique élémentaire du rejet humoral

Ces deux images de biopsie rénale (coloration par le trichrome de Masson) montrent les principales lésions d'inflammation microvasculaire caractérisant le rejet humoral ; en haut : une glomérulite G2, caractérisée par une inflammation microvasculaire dans les capillaires glomérulaires ; en bas : une inflammation microvasculaire des capillaires péri-tubulaires, remplis de cellules inflammatoires.

Les formes cliniques de rejet humoral

Bien que la classification de Banff soit d'un apport majeur pour la détection du RH et la standardisation de la définition, elle est essentiellement basée sur des critères histologiques, et réduit la complexité de cette entité. La classification de Banff individualise trois

principales catégories diagnostiques de RH : le rejet humoral actif (RHA), le rejet humoral chronique actif (RHCA) et le rejet humoral chronique (RHC) (inactif). La réalité clinique est souvent différente, le RHA s'avérant le plus souvent être le début d'un processus chronique. Il débute par la formation de DSA qui peut ou non conduire à l'apparition d'un RHA avec le plus souvent des lésions histologiques d'IMV. Tous les RHA n'évoluent pas vers un RHCA, mais au fil du temps des lésions chroniques comme une glomérulopathie du transplant apparaissent volontiers et entraînent le développement d'une protéinurie, d'une altération de la fonction rénale et à plus ou moins long terme la perte du greffon. Ainsi, la découverte de lésions actives ou de lésions chroniques de RH sur une biopsie, plus que refléter des processus pathologiques distincts, témoigne du timing de ladite biopsie par rapport au début du processus.

Le RHA se traduit par différents aspects cliniques, il peut se révéler dans les premiers jours de la greffe par un tableau aigu avec insuffisance rénale aiguë, mais il peut s'agir également d'un tableau insidieux ou infra-clinique, de révélation plus tardive. Les DSA peuvent être présents avant greffe (DSA pré-existants) ou encore apparaître après greffe (DSA *de novo*) dans le contexte du traitement immunosuppresseur. Parfois les DSA sont absents, malgré des lésions histologiques caractéristiques. Il s'agit en pratique d'intégrer ces différents aspects cliniques à la classification de Banff pour guider de façon appropriée les décisions thérapeutiques et *in fine* dessiner des protocoles thérapeutiques efficaces. Les experts du groupe de travail de la *transplantation society* [6] recommandent donc de prendre en compte le timing de la présentation clinique, le type de DSA (pré-existants ou *de novo*), et la classification de Banff pour définir trois principaux tableaux cliniques de RHA ; i- RHA précoce (< 30 jours post-greffe) ; ii- RHA tardif (> 30 jours) avec DSA pré-existants ; iii- RHA tardif (> 30 jours) avec DSA *de novo*.

Le RHA précoce, lié directement aux DSA pré-existants est devenu plus rare depuis la généralisation des politiques limitant la transplantation en cas de DSA préformés. Le tableau clinique est généralement aigu, et tous les critères histologiques de Banff sont



habituellement réunis. Enfin, la réponse clinique au traitement est habituellement rapidement favorable, même si dans certains cas l'évolution peut se faire vers un RHCA, une altération de la fonction rénale et à long terme la perte du greffon. Le RHA tardif lié aux DSA pré-existants est plus fréquent. Le tableau clinique est pauvre et le RHA dans cette forme est souvent détecté par les biopsies de routine, habituellement réalisées à 3-4 mois après greffe. Les critères histologiques observés dépendent du timing de la biopsie et sont souvent incomplets. Plus tardivement, des lésions chroniques apparaissent. Le pronostic de ces formes est plus défavorable. Enfin, la dernière forme clinique de RHA tardif avec DSA *de novo* est devenue la plus commune. Un DSA *de novo* est un DSA détecté au-delà du 3^{ème} mois post-greffe, dans un contexte d'immunosuppression "inadéquate". Certaines formes sont infra-cliniques et de découverte histologique, mais l'insuffisance rénale est fréquente, et dans ce cas, à l'histologie sont souvent présentes des lésions associées de rejet cellulaire médié par les cellules T. Le pronostic de ces formes est le plus défavorable, une étude témoigne de taux de survie, huit ans après le diagnostic, de 34 % en cas de DSA *de novo* contre 63 % en cas de DSA pré-existants [9].

Prévention du rejet humoral

L'approche préventive du RH s'adresse d'abord aux patients immunisés avant greffe, notamment en cas de projet de greffe rénale à partir de donneur vivant (DV) dans le cas où le receveur présente un ou plusieurs DSA contre son donneur. Le risque de développer un RHA est alors accru, et il est proportionnel à l'intensité mesurée par fluorescence (MFI) du DSA [10]. Il est maximal en cas de *cross-match* positif par la technique de lymphocytotoxicité T dépendante (LCT), et moindre en cas de positivité du *cross-match* par technique de cytométrie de flux (CMF). Les protocoles de désensibilisation s'adressent à cette catégorie de patients [11]. Il est recommandé d'adopter une attitude basée sur le résultat du *cross-match* le plus récent :

- En cas de *cross-match* par LCT positif, ou de *cross-match* par CMF fortement positif, le risque de RH et de perte de greffon est majeur, et il est déconseillé d'envisager la greffe à partir du DV incompatible, même après un protocole de désensibilisation. Dans ce cas, pour offrir au couple donneur-receveur une solution sans risque, il est proposé de l'inclure dans un programme d'échange de reins appariés, lorsqu'un tel programme est disponible ou peut être mis en place [12].
- En cas de *cross-match* par CMF faiblement ou modérément positif, une stratégie de désensibilisation pré-greffe peut être envisagée. Cette stratégie comprend des traitements par échanges plasmatiques (EP), IVIG, globulines anti-thymocytes de lapin (rATG), rituximab, dans des protocoles prédéfinis.

Tous les patients greffés dans un contexte de DSA pré-greffe doivent recevoir après la transplantation un traitement dit "à haut risque immunologique" et les recommandations [13] précisent qu'ils doivent bénéficier d'un monitoring immunologique des DSA aux 1^{er}, 3^{ème}, 6^{ème}, et 12^{ème} mois après greffe, puis annuellement. Une biopsie du greffon doit être réalisée en cas d'augmentation significative de la MFI d'un DSA, ou de l'apparition d'un DSA *de novo*. Des biopsies protocolaires sont conseillées au 3^{ème} et au 12^{ème} mois après greffe.

L'approche préventive concerne également l'apparition de DSA *de novo* après greffe, dont les deux principales causes sont la mauvaise adhérence thérapeutique, et la minimisation de l'immunosuppression. La réduction du traitement immunosuppresseur peut être requise en cas de cancer, ou d'infection, notamment par le cytomégalovirus et le BK virus, ou en cas d'intolérance aux anticalcineurines (ciclosporine ou tacrolimus). Des études récentes ont démontré que les protocoles de conversion des anticalcineurines vers l'évérolimus entraînaient un taux accru d'apparition de DSA et de RH [14], alors que la conversion vers le belatacept n'entraîne qu'un très faible taux de DSA *de novo*, suggérant qu'il pourrait s'agir d'une meilleure option. L'arrêt précoce ou tardif des stéroïdes, difficile à standardiser, doit être étroitement

surveillé en maintenant à doses adéquates les autres traitements, et en monitorant les DSA.

Traitement du rejet humoral

Les principaux objectifs du traitement du RH sont de retirer de la masse plasmatique les DSA circulants, et d'éradiquer les clones cellulaires à l'origine de leur production ; lymphocytes B et plasmocytes. Quel que soit le tableau clinique, tous les RH actifs dépistés par biopsie doivent être traités, y compris ceux infra-cliniques. En l'absence d'études randomisées contrôlées, les schémas sont basés sur des recommandations, notamment celles de la *transplantation society* [6].

Traitement d'attaque

Il est basé sur l'association de corticoïdes IV à fortes doses, d'EP, d'IVIG et de rituximab chez certains patients :

- Methylprednisolone IV 300-500 mg/j pendant 3 à 5 jours puis rapide décroissance vers la dose de base de prednisone.
- EP à raison d'une séance quotidienne ou tous les deux jours jusqu'à un maximum de six séances, en privilégiant l'albumine comme produit de substitution. En cas de RH tardif (> un an après greffe), les EP ne sont pas recommandés en raison de leur faible efficacité et de leurs risques.
- IVIG (solutions sans sucrose) : 1000 à 2000 mg/kg en deux jours après la fin des EP. Certains protocoles ajoutent une dose de 100 mg/kg après chaque EP.
- Pour certains [15] rituximab : 200 à 375 mg/m² après la fin des IVIG et des EP en cas d'IMV (score g+cpt >0) sur la biopsie, notamment en cas de rejet tardif.
- Les doses des autres traitements immunosuppresseurs de base : corticoïdes, anti-prolifératifs et anticalcineurines doivent être réajustées.

On estime que la survie du greffon un an après traitement d'attaque de RHA est de 80 %, voire 95 % dans les formes infra-cliniques [16]. Chez la plupart des patients, la fonction rénale s'améliore dans un délai d'une semaine. On juge qu'il s'agit d'un succès thérapeutique si les critères de réversibilité suivants sont réunis un mois après la fin du traitement ;

1) : diminution du taux de créatinine plasmatique de 20 à 30 % ; 2) : retour de la protéinurie au taux de base ; 3) : diminution de 50 % de la MFI du DSA immunodominant ; 4) : réversibilité des lésions de RHA sur une biopsie de contrôle. En cas de non-réponse, tous les patients, notamment ceux dont la fonction rénale ne s'améliore pas au bout d'une semaine doivent bénéficier d'une nouvelle biopsie. Elle doit permettre de séparer les patients présentant des lésions irréversibles conduisant à interrompre les traitements, de ceux qui présentent toujours des lésions de RHA et qui peuvent bénéficier de traitements de deuxième ligne.

Traitements de deuxième ligne

Ils sont réservés aux patients présentant des lésions actives malgré un traitement d'attaque bien conduit, et susceptibles de supporter des traitements lourds.

- Bortezomib [17] : il s'agit d'un inhibiteur du protéasome utilisé avec succès dans le traitement du myélome. Malgré quelques succès dans des rapports initiaux limités sur quelques cas, aucune étude n'a démontré formellement d'efficacité clinique.
- Eculizumab [18] : il s'agit d'un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le fragment C5 de la cascade d'activation du complément. Il a été testé en prévention du RHA dans un protocole de désensibilisation, et quelques rapports isolés ont suggéré son efficacité dans le traitement du RHA réfractaire. Aucune étude randomisée ne démontre néanmoins formellement son efficacité.

Autres traitements proposés ou à l'étude

- Immunoabsorption par colonnes de protéine A [19] : cette technique, largement utilisée dans les protocoles de désensibilisation a été proposée comme une alternative à l'association EP+IVIG. Aucune étude à ce jour ne démontre la supériorité d'un tel schéma.
- Inhibiteurs de la C1 estérase [20] : deux molécules (Berinert et Cynrase) sont à l'étude dans le RHA et ses formes réfractaires.
- Imlifidase [21] ou enzyme streptococcique dégradant les IgG (IDeS). Cet enzyme clive en quelques heures



les IgG, mais l'on observe un rebond de la synthèse après une semaine, et une immunisation qui le rend inefficace. Des études sont menées pour tester ce produit en médicament d'appoint.

- Inhibiteurs du récepteur de l'IL6 : les anticorps monoclonaux anti-IL6r sont utilisés avec succès dans la polyarthrite rhumatoïde et la polyarthrite juvénile. Deux médicaments sont à l'étude dans le RH : le tocilizumab [22] dans le RHC actif réfractaire avec des effets prometteurs, et le clazakizumab [23] dans la même indication.

Traitement du rejet humoral chronique actif

Le RHC, la cause la plus fréquente d'échecs de greffe, est particulièrement difficile à traiter en raison des lésions irréversibles qui touchent le greffon. Bien que l'on puisse supposer que des lésions liées à la production persistante d'anticorps continuent à évoluer, il n'y a aucune preuve d'une efficacité des traitements actuellement disponibles, en regard de leurs potentiels effets indésirables. Le consensus des experts propose de traiter le RHCA de façon similaire au RHA par stéroïdes et IVIG, mais en excluant les EP, et en adjoignant du rituximab en cas d'IMV sur la biopsie. Le bortezomib et l'eculizumab ne sont pas utilisés. Sous réserve de confirmation, les anticorps monoclonaux anti-IL6r, en cours de développement, pourraient avoir une certaine efficacité.

Conclusion

Le RH est devenu ces deux dernières décennies le problème majeur responsable de la majorité des échecs après transplantation rénale. Des progrès majeurs ont permis d'en décrire l'histoire naturelle et de comprendre ses mécanismes physiopathologiques. La prévention du RH est fondamentale. Le pronostic demeure médiocre et d'importants progrès doivent se dessiner dans le futur pour dessiner des schémas thérapeutiques individualisés, mieux tolérés, et de meilleure efficacité.

Conflit d'intérêt

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

- 1- El-Zoghby ZM et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant.* 2009;9(3):527-35.
- 2- Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts. *N Engl J Med.* 2018;379(12):1150-60.
- 3- Everly MJ et al. Incidence and impact of de novo donor-specific alloantibody in primary renal allografts. *Transplantation.* 2013;95(3):410-7.
- 4- Sellarés J et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and non adherence. *Am J Transplant.* 2012;12(2):388-99.
- 5- Gaston RS et al. Evidence for antibody mediated injury as a major determinant of late kidney allograft failure. *Transplantation.* 2010;90(1):68-74.
- 6- Schinstock CA et al. Recommended treatment for antibody-mediated rejection after kidney transplantation: the 2019 expert consensus from the Transplantation Society Working Group. *Transplantation.* 2020;104(5):911-22.
- 7- Racusen LC et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int.* 1999;55(2):713-23.
- 8- Loupy A et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2020;20(9):2318-31.
- 9- Aubert O et al. Antibody-mediated rejection due to preexisting versus de novo donor-specific antibodies in kidney allograft recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(6):1912-23.
- 10- Orandi BJ et al. Quantifying the risk of incompatible kidney transplantation: a multicenter study. *Am J Transplant.* 2014;14(7):1573-7.
- 11- Montgomery RA et al. Desensitization in HLA-incompatible kidney recipients and survival. *N Engl J Med.* 2011;365(4):318-25.
- 12- Pham TA et al. Kidney paired exchange and desensitization: Strategies to transplant the difficult to match kidney patients with living donors. *Transpl Rev.* 2017;31(1):29-39.
- 13- Tai BD et al. Consensus guidelines on the testing and clinical management issues associated with HLA and non-HLA antibodies in transplantation. *Transplantation.* 2013;95(1):19-27.
- 14- Liefeldt L et al. Donor-specific HLA antibodies in a cohort comparing everolimus with cyclosporine after kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(5):1192-99.
- 15- Parajuli S et al. Rituximab and Monitoring Strategies for late antibody-Mediated Rejection after Kidney Transplantation. *Transplant Direct.* 2017;3(12):e227.
- 16- Orandi BJ et al. Quantifying renal allograft loss following early antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2015;15(2):489.
- 17- Ejaz NS et al. Review of bortezomib treatment of antibody-mediated rejection in renal transplantation. *Antioxid Redox Signal.* 2014;21(17):2401-18.
- 18- Glotz D et al. C10-002 Study Group. Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients. *Am J Transplant.* 2019;19(10):2865-75.
- 19- Böhmig GA et al. Immunoabsorption in severe C4d-positive acute kidney allograft rejection: a randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2007;7(1):117-21.
- 20- Viglietti D et al. C1 inhibitor in acute antibody-mediated rejection nonresponsive to conventional therapy in kidney transplant recipients: a pilot study. *Am J Transplant.* 2016;16(5):1596-603.
- 21- Lonze BE et al. Ides (imlifidase): a novel agent that cleaves human IgG and permits successful kidney transplantation across high-strength donor-specific antibody. *Ann Surg.* 2018;268(3):488-96.
- 22- Choi J et al. Assessment of tocilizumab (anti-interleukin-6 receptor monoclonal) as a potential treatment for chronic antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy in HLA-sensitized renal allograft recipients. *Am J Transplant.* 2017;17(9):2381-9.
- 23- Eskandary F et al. Clazakizumab in late antibody-mediated rejection: study protocol of a randomized controlled pilot trial. *Trials.* 2019;20(1):37.