



# Rôle du pathologiste en transplantation

Rev Med Suisse 2008 ; 4 : 480-3

S. Rotman  
M. Fontana  
C. Seydoux  
J.-P. Venetz  
J.-D. Aubert  
M. Pascual

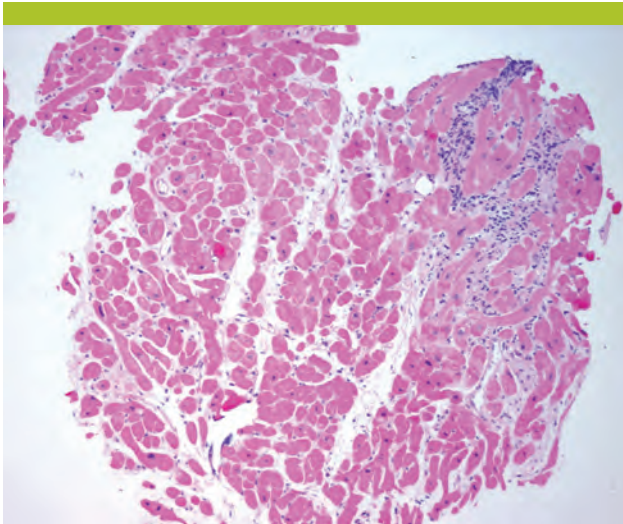
## The pivotal role of the pathologist in transplantation

The management of rejection has recently become more complex, in particular since the identification of antibody-mediated rejection in addition to the full-established pictures of cellular rejection. The pathologist who reads graft biopsies must solve these problems in order to arrive at a clear histopathological diagnosis. The diagnosis will then have to be discussed in a multidisciplinary approach with the clinical persons, in order to decide upon the optimal treatment approach. Protocol biopsies may detect subclinical rejection and, hence help adjust the immunosuppressive treatment for an extended allograft survival. Finally, allograft biopsies performed with the purpose of «staging» may yield helpful informations concerning the condition of the organ, and may thus help to anticipate a possible future re-transplantation.

Le suivi des organes greffés est rendu plus complexe par l'identification de rejets à médiation humorale, en plus des rejets cellulaires, plus fréquents et bien décrits. Le pathologiste qui interprète les biopsies des greffons doit donc résoudre ces problèmes en posant un diagnostic histopathologique clair. Ce dernier devra ensuite être discuté de façon multidisciplinaire avec les cliniciens, dans le but de décider l'attitude thérapeutique optimale. Les biopsies-protocoles permettent de détecter des rejets infracliniques, et de moduler le traitement immunosuppresseur, dans le but de prolonger la survie du greffon. Finalement, les biopsies de type «staging» peuvent aider à faire un bilan de l'état du greffon en dehors d'un épisode aigu, à modifier le traitement et participer ainsi à prévoir une éventuelle retransplantation.

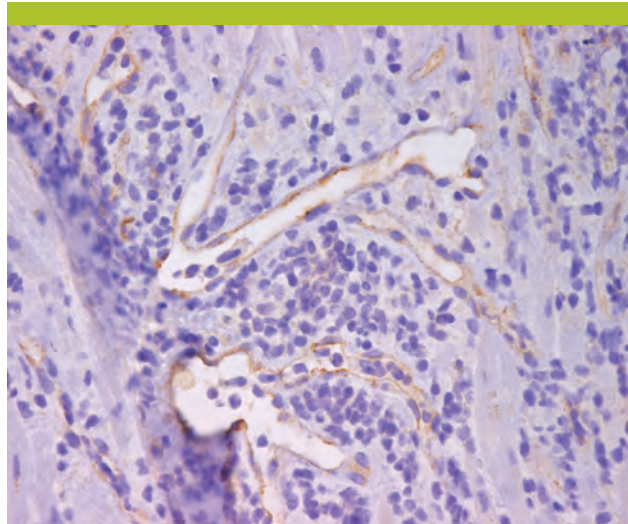
## CAS CLINIQUE

Un homme de 54 ans présente une insuffisance cardiaque terminale sur cardiomyopathie hypertrophique. Une transplantation cardiaque est indiquée. Le patient est mis sur liste d'attente et bénéficie le 8 juin 2006 d'une transplantation. En plus du traitement d'induction par des anticorps antithymocytes polyclonaux (lapin), son traitement immunosuppresseur initial est constitué de ciclosporine, prednisone, mycophénolate mofétil, et est bien supporté. La fonction cardiaque est restée normale avec une fraction d'éjection (FE) de 50% et les différentes biopsies endomyocardiques effectuées systématiquement selon un protocole fixé n'ont pas révélé de rejet. Devant cette évolution satisfaisante, une diminution progressive du dosage des stéroïdes dès le quatrième mois après la transplantation est débutée. Deux mois plus tard, la biopsie de contrôle met en évidence un léger rejet cellulaire (grade 1R) (figure 1) ne nécessitant pas d'augmentation de l'immunosuppression alors que le contrôle échocardiographique reste normal. Trois semaines après cette dernière biopsie, on assiste en cinq jours à une diminution dramatique de la FE du ventricule gauche, et à l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque sévère. Le patient est hospitalisé en choc cardiogène qui s'est installé en moins de 24 heures avec une FE abaissée à 10%. La biopsie met alors en évidence un rejet cellulaire aigu d'importance modérée à sévère (figure 2), avec une composante de rejet aigu humoral (avec dépôts diffus de C4d au niveau des capillaires myocardiques) (figure 3). Le rejet cellulaire est traité par stéroïdes intraveineux à hautes doses et administration d'anticorps antithymocytes polyclonaux (cheval) et le rejet humoral par des séances de plasmaphères quotidiennes (trois séances sur les cinq initialement prévues). La FE s'améliore rapidement pour atteindre 40% après quelques jours de traitement. Le patient présente cependant des complications sévères liées à ce traitement (choc septique, insuffisance respiratoire aiguë, anurie) nécessitant une prise en charge de médecine intensive (antibiothérapie à large spectre, intubation oro-trachéale, hémofiltration pendant huit jours, ballon à contre-pulsion intra-aortique).



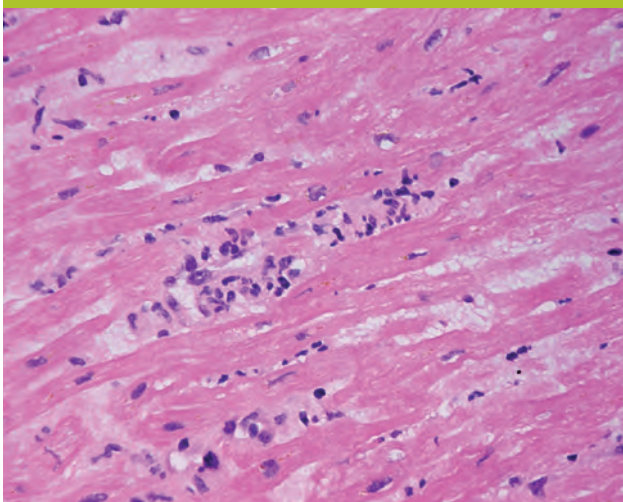
**Figure 1. Rejet aigu cellulaire léger de grade 1R**

Présence d'un infiltrat lymphocytaire interstitiel sans évidence de cardiomyolyse.  
Absence de dépôts de C4d. (H & E, grossissement: 100 x).



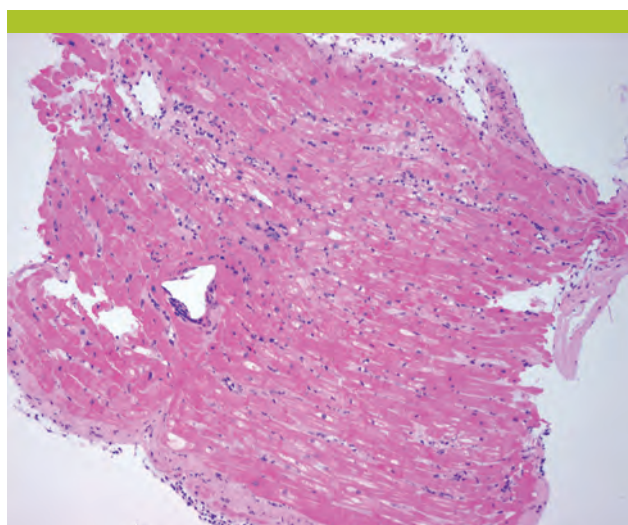
**Figure 3. Rejet aigu humoral**

Présence de dépôts de C4d intenses et circonférentiels sur la paroi des capillaires interstitiels entourés d'un infiltrat lymphocytaire mis en évidence par immunofixation en utilisant un anticorps polyclonal (lapin antihumain, 1 : 100, Biomedica) développé en DAB. (Grossissement 400 x).



**Figure 2. Rejet aigu cellulaire modéré à sévère de grade 2R-3R**

Présence d'un infiltrat lymphocytaire interstitiel associé à de nombreux foyers de cardiomyolyse. (H & E, grossissement: 400 x).



**Figure 4. Biopsie de contrôle après le traitement du rejet**

Rejet aigu cellulaire léger de grade 1R: présence d'un infiltrat résiduel léger lymphocytaire interstitiel sans foyers de cardiomyolyse. (H & E, grossissement: 100 x).

Les résultats des examens sanguins ont confirmé la présence d'anticorps circulants anti-HLA de classe I *de novo* donneur-spécifiques. Les biopsies cardiaques pratiquées au cours des deux mois qui ont suivi cet épisode de rejet aigu ont confirmé l'efficacité du traitement par la diminution des deux formes d'atteintes histopathologiques (figure 4). L'évolution est finalement favorable et le patient rentre à domicile six semaines après son admission dans un tableau clinique stable, sans signes d'insuffisance cardiaque, avec une FE de 50% identique à celle qu'il présentait avant et sous un traitement oral immunosuppresseur modifié associant tacrolimus, mycophénolate mofétil et prednisone.

## DISCUSSION

Sur le plan clinique, l'immunosuppression nécessairement induite chez les receveurs pose le problème, devant une baisse de la fonction de l'organe transplanté, de savoir s'il s'agit d'un rejet ou d'une infection secondaire au traitement. Ce problème est fréquent dans le cadre de la transplantation rénale (par exemple diagnostic différentiel entre rejet, néphrite à BK virus ou toxicité médicamenteuse), dans la transplantation pulmonaire (infections virales et/ou rejet), et hépatique (rejet ou récurrence de la pathologie ayant conduit à la cirrhose, par exemple l'hépatite C). Dans le



cadre de la transplantation cardiaque, le problème réside davantage de connaître la nature du rejet qui peut avoir des conséquences graves sur la fonction du greffon, tout en reconnaissant les signes précoces d'infections, événements cliniquement moins pertinents une fois la période postopératoire passée.

L'examen permettant d'apporter une solution à ces problèmes de diagnostic différentiel reste fréquemment la biopsie de l'organe transplanté.

## QU'ATTEND-ON DU PATHOLOGISTE ET DE LA BIOPSIE DU TRANSPLANT ?

D'un point de vue histologique, le rejet se manifeste non seulement par la présence d'un infiltrat lymphocytaire T, mais également par la présence de lésions cellulaires telles que tubulite (rein),<sup>1</sup> cardiomyolyse (cœur)<sup>2</sup> ou encore un infiltrat alvéolaire et bronchiolaire (poumon).<sup>3</sup> Une infection induira préférentiellement un infiltrat lympho-plasmocytaire. L'interprétation de ces images histologiques nécessite donc un pathologiste entraîné dans la spécialité des greffes, et une bonne corrélation avec les éléments cliniques.

Sur un plan plus spécifique, on distingue deux types de rejet. Le rejet de type cellulaire, dont les acteurs principaux sont les lymphocytes T, et le rejet à médiation humorale, dont les acteurs principaux sont les anticorps spécifiques antidonneur produits par les plasmocytes tissulaires (liignée lymphocytaire B). Les deux composantes du rejet peuvent coexister, vu que la production d'anticorps se fait généralement suite à l'activation des lymphocytes T (et au *cross-talk* T-B).

Les médicaments immunosuppresseurs développés jusqu'à récemment avaient pour cible principale les lymphocytes T; partant du concept que sans lymphocytes T, il n'y aurait pas d'activation immunitaire, ni de rejet cellulaire et donc, également, pas de rejet humoral. Ceci était d'autant plus vrai qu'il n'existait pas de marqueur spécifique pour détecter la présence d'anticorps antidonneur sur le matériel de biopsie.

C'est en effet au début des années 90 que l'intérêt scientifique en transplantation s'est dirigé vers l'étude du rôle des anticorps antidonneur<sup>4</sup> dans la phase aiguë (moins de 6 mois) et également dans la phase tardive (plus de 6 mois) après la transplantation. Il est actuellement possible de mettre en évidence de manière indirecte la présence d'anticorps dirigés contre les cellules endothéliales des capillaires d'un organe greffé. Les anticorps IgG ou IgM, eux-mêmes, liés de manière non covalente, disparaissent durant la préparation de la coupe histologique et peuvent donc devenir invisibles pour le pathologiste. Ils ont cependant la fonction, entre autres, d'activer la cascade du complément, par la voie classique, et il en résulte donc l'activation du C4<sup>5</sup> puis du C3. Ces protéines sont alors dégradées en fragments, et notamment le fragment C4d. Ce C4d se fixe de manière covalente sur les tissus environnants, notamment aux cellules endothéliales des capillaires sans être enlevé durant la préparation de la lame histologique. Il suffit donc d'appliquer un anticorps anti-C4d, marqué par fluorescence ou chromogène (DAB), pour détecter indirectement ces traces des anticorps antidonneur. La présence

de dépôts de C4d au niveau des capillaires permet d'amener un des critères majeurs pour le diagnostic du rejet à médiation humorale (rein et cœur). En ce qui concerne le rein, cette composante humorale de rejet a été clairement établie et est intégrée désormais dans la classification pathologique officielle.<sup>1</sup> Le diagnostic de rejet humoral permet d'ajuster le traitement. Pour ce qui est du cœur, la recherche des dépôts de C4d est fortement recommandée par la Société internationale de transplantation de cœur et poumons.<sup>2</sup> Elle est appliquée en routine dans notre Institut à Lausanne depuis 2005, ainsi que pour le poumon<sup>3,6</sup> (la nouvelle classification révisée est sous presse) et le foie,<sup>7</sup> où la valeur des dépôts de C4d reste encore à être démontrée. Le diagnostic histologique doit toujours être discuté avec les cliniciens et/ou intégré avec la situation clinique. C'est seulement après cette démarche pluridisciplinaire qu'un traitement optimal pourra être décidé. En effet, suivant l'intensité du rejet cellulaire, le traitement consistera en des bolus d'une corticothérapie parentérale associés ou non à un traitement à base d'anticorps antilymphocytaires T (poly- ou monoclonaux). Le traitement du rejet humoral se fera par des séances de plasmaphèreses, des injections intraveineuses d'immunoglobulines (Ig iv) ou encore un traitement spécifique antilymphocytaire B (par exemple, un anticorps monoclonal anti-CD20).<sup>8,9</sup> Les effets secondaires de l'augmentation de l'immunosuppression restent principalement les infections. Une erreur de diagnostic histopathologique (rejet versus infection) peut avoir des effets graves sur la fonction du greffon et possiblement la vie du patient.

## QUAND FAUT-IL EFFECTUER UNE BIOPSIE DU GREFFON ?

Au moins devant toute baisse de la fonction de l'organe greffé. En particulier pour le rein, lorsqu'il existe une augmentation de 25-30% de la valeur de base de la créatinine sanguine et/ou l'apparition d'une protéinurie significative, par exemple de plus de 0,5 g/24 h. Pour le cœur, il s'agit d'effectuer des biopsies endomyocardiques systématiques au cours de la première année après la greffe, ainsi qu'en cas d'apparition de signes ou de symptômes cliniques non spécifiques (état fébrile inexplicable par une infection, baisse de l'état général) ou en cas de troubles biologiques inexplicables (insuffisance rénale, troubles de la biologie hépatique, anémie sans étiologie précise). Si la fraction d'éjection évaluée régulièrement par échocardiographie diminue, le risque de rejet existe et une biopsie est indiquée quel que soit l'état clinique du patient. Pour le poumon, lorsque la FEV1 (volume expiratoire forcé en 1 seconde) s'abaisse de 10% de la valeur de base sans autre explication évidente. Enfin pour le foie, lorsque les tests hépatiques montrent une perturbation, après avoir exclu un obstacle mécanique au niveau des voies biliaires ou une pathologie vasculaire telle qu'une sténose de l'artère du greffon.

Pour le cœur et le poumon, le monitoring des greffons s'effectue à Lausanne par des biopsies systématiques, indépendamment des signes et symptômes cliniques, dans le but de détecter des rejets infracliniques. En fait, il a été montré que leurs traitements influencent le devenir de





l'organe greffé.<sup>10</sup> Par contre pour le rein, l'intérêt du traitement d'un rejet infraclinique reste encore controversé dans la littérature. D'autre part, le risque de rejet infraclinique est faible avec le régime immunosuppresseur utilisé dans le Centre romand de transplantation. Finalement, les biopsies chez des patients stables, en dehors d'un épisode de rejet ou d'infection, permettent suivant le contexte d'établir un *staging* de l'organe, de mieux prévoir sa survie et de préparer une éventuelle retransplantation, si cela s'avère nécessaire.

## NOTRE CAS CLINIQUE

La biopsie endomyocardique effectuée en urgence a permis de révéler une composante modérée à sévère de rejet cellulaire (figure 2) associé à une composante de rejet humoral révélé par la présence de dépôts de C4d au niveau des capillaires myocardiques (figure 3) et la présence d'anticorps circulants anti-HLA de classe I antidonneur dans le sérum du patient.

Le traitement visant le rejet cellulaire et humoral tel qu'il est décrit ci-dessus a permis une amélioration rapide de la fonction ventriculaire gauche, malgré des complications dont l'évolution fut finalement favorable après prise en charge optimale du patient en milieu des soins intensifs.

Les biopsies ultérieures (figure 4) ont par ailleurs confirmé l'efficacité du traitement au niveau myocardique, avec une bonne résolution du rejet.

Le pathologiste et le clinicien travaillent donc en partenariat dans la prise en charge des receveurs de greffes d'organes. Une coordination et une communication parfaites entre le pathologiste et les différents intervenants prenant directement en charge ces patients, en particulier les cardiologues, chirurgiens cardiovasculaires et immunologues, intensivistes, infectiologues, ont été essentielles dans la prise en charge de ce patient. ■

## Adresse

**Dr Samuel Rotman**  
Institut universitaire de pathologie  
**Drs Massimiliano Fontana, Charles Seydoux,**  
**Jean-Pierre Venetz, John-David Aubert et Manuel Pascual**  
Centre de transplantation d'organes  
**Dr Massimiliano Fontana**  
Service de gastroentérologie et hépatologie  
**Dr Charles Seydoux**  
Service de cardiologie  
**Dr John-David Aubert**  
Service de pneumologie  
CHUV, 1011 Lausanne  
samuel.rotman@chuv.ch

## Bibliographie

- 1** \*\* 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.
- 2** \*\* Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1710-20.
- 3** \*\* Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, et al. Classification of pulmonary allograft rejection: Lung rejection study group. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:1-15.
- 4** \* Maiyyedi S, Crespo M, Collins AB, et al. Acute humoral rejection in kidney transplantation: II. Morphology, immunopathology, and pathologic classification. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:779-87.
- 5** \*\* Rotman S, Colvin RB. C4d deposition in allografts: Current concepts and interpretation. *Transplant Rev* 2005;19:65-77.
- 6** Ionescu DN, Girnita AL, Zeevi A, et al. C4d deposition in lung allografts is associated with circulating anti-HLA alloantibody. *Transpl Immunol* 2005;15:63-8.
- 7** Lorho R, Turlin B, Aqodad N, et al. C4d: A marker for hepatic transplant rejection. *Transplant Proc* 2006;38:2333-4.
- 8** Pascual M, Saidman S, Tolkoff-Rubin N, et al. Plasma exchange and tacrolimus-mycophenolate rescue for acute humoral rejection in kidney transplantation. *Transplantation* 1998;66:1460-4.
- 9** \*\* Venetz JP, Pascual M. New treatments for acute humoral rejection of kidney allografts. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16:625-33.
- 10** Stehlik J, Starking RC, Movsesian MA, et al. Utility of long-term surveillance endomyocardial biopsy: A multi-institutional analysis. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1402-9.

\* à lire  
\*\* à lire absolument