

TRANSPLANTATION RÉNALE DE PATIENTS IMMUNISÉS DANS LE SYSTÈME HLA ET IMMUNOGLOBULINES INTRAVEINEUSES

par

D. GLOTZ, C. ANTOINE, J.-P. HAYMANN, P. JULIA,
A. DUBOUST et J. BARIETY*

Plus de la moitié des patients inscrits sur les listes d'attente de transplantation rénale possèdent dans leur sérum des anticorps anti-HLA. La transplantation rénale chez ces patients doit être effectuée avec un maximum de compatibilités et sous couvert d'un traitement immunosuppresseur lourd. Il faut trouver un rein adéquat, c'est-à-dire un rein dont les antigènes HLA ne soient pas reconnus par les anticorps anti-HLA du malade. La transplantation de ce type de malade est possible, mais la durée d'attente est très longue, se comptant en années. Ainsi, 5 ans après leur inscription en liste d'attente, un tiers seulement de ces malades a pu être transplanté, et un autre tiers est toujours en attente [1].

Une fois transplantés, ces patients constituent une population à risque par rapport aux patients non immunisés avec plus de rejets aigus et une moins bonne survie du greffon.

Il est donc important de proposer à ces patients une thérapeutique visant à diminuer ou faire disparaître les anticorps anti-HLA. De nombreux protocoles ont utilisé les échanges plasmatiques [2] ou des techniques d'immunoabsorption couplées à l'administration d'immunosuppresseurs [3], avec des taux de succès variables et une fréquence non négligeable d'effets secondaires.

Nous rapportons ici l'utilisation dans le domaine de la transplantation d'organes des immunoglobulines polyvalentes à usage intraveineux (IVIg).

REJETS ET ANTICORPS ANTI-HLA

L'existence d'anticorps anti-HLA d'isotype IgG dirigés contre les molécules HLA de classe I du greffon est très étroitement corrélée à la survenue de rejets

* Service de néphrologie et unité INSERM U 430, hôpital Broussais, 96 rue Didot, 75674 Paris Cedex 14.

sévères et à un pronostic très défavorable de la greffe [4], et est recherchée par la technique du cross match ; ce test consiste à mettre en contact les lymphocytes du donneur d'organes avec le sérum du receveur, puis à mettre en évidence l'éventuelle fixation des anticorps, soit par cytotoxicité après ajout de complément, soit par cytométrie de flux après ajout d'un anticorps anti-immunoglobulines humaines marqué. La positivité d'un tel cross match par cytotoxicité est reconnue unanimement comme une contre-indication formelle à la transplantation. Par contre, une positivité isolée en cytométrie de flux, sans cytotoxicité associée, ne s'associe qu'à une augmentation de fréquence, modeste, des épisodes de rejet, sans traduction sur la survie du greffon à moyen terme [5].

L'utilisation de techniques ELISA de détection de ces anticorps anti-HLA, plus sensibles que la technique classique de cytotoxicité, a montré que l'existence d'anticorps anti-HLA est bien corrélée, alors même que les greffes sont effectuées à cross-match négatif, à une augmentation significative de la fréquence des rejets [6, 7] et à des lésions histologiques plus sévères, comportant notamment des lésions vasculaires [8]. La survie du greffon à long terme est ainsi réduite dans cette population de patients porteurs d'anticorps anti-HLA [9]. Ceci sous-entend que, en plus des mécanismes classiques du rejet médiés par les cellules T, les anticorps jouent un rôle amplificateur du rejet, et sont probablement responsables des lésions histologiques vasculaires observées. Ainsi, lorsqu'on effectue une greffe de cœur HLA discordante sous faible dose de ciclosporine A chez des souris normales ou déficientes en production d'anticorps, le rejet est-il plus précoce chez les animaux pouvant synthétiser des anticorps [10].

L'existence d'anticorps anti-HLA chez un patient en attente de greffe est donc responsable à la fois d'un retard à la greffe, du fait du nombre de greffons interdits chez ces patients, et d'un pronostic moins favorable de la greffe.

IVIg

Les IVIg sont des préparations commerciales d'immunoglobulines G (IgG) obtenues à partir d'un lot de plusieurs milliers de donneurs sains. Les IVIg sont composés quasi exclusivement d'IgG entières, avec une proportion en isotypes IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 comparable à celle observée dans les sérums humains. La plupart des préparations commerciales sont constituées de monomères ou de dimères d'IgG avec moins de 5 p. 100 d'IgG agrégées, un faible pourcentage de fragments F(ab')₂ et des traces d'IgM et d'IgA. Les IVIg à forte concentration ont tendance à s'agréger ce qui peut être responsable d'effets secondaires lors d'une administration intraveineuse. Pour éviter ce phénomène, trois traitements différents peuvent être employés : traitement enzymatique (par la pepsine ± pH acide, plasmine...), traitement chimique (réduction/alkylation, propiolactone...) ou fractionnement (précipitation par PEG, adsorption par colonne DEAE sepharose...) [11].

En fonction du procédé de fabrication, des molécules d'HLA solubles peuvent aussi être détectées [12].

Leur administration s'est révélée bénéfique dans un certain nombre de maladies telles le purpura thrombopénique idiopathique ou d'autres maladies d'origine auto-immune, telles que les anémies hémolytiques auto-immunes, les neutro-

pénies auto-immunes... [13] L'expérience clinique concernant la régulation d'alloanticorps par les IVIg est beaucoup plus limitée et concerne essentiellement des alloanticorps antiplaquettes survenant après transfusions plaquettaires multiples [14].

Les mécanismes théoriques par lesquels les IVIg exercent ces actions sont divers, et il est probable que différents mécanismes soient mis en œuvre dans différentes indications. Les IVIg, au contraire des anticorps, peuvent agir immédiatement ou de façon différée sur divers composants du système immunitaire (tableau I) soit par l'intermédiaire du fragment F(ab')₂ des IgG, porteur de deux sites de reconnaissance spécifique de l'anticorps pour l'antigène, soit par le fragment Fc qui fixe le complément (molécule C1q), se fixe à la protéine A du staphylocoque, permet le transport à travers les membranes et contrôle l'intensité du catabolisme des IgG. Ainsi, il a été décrit :

- la neutralisation d'anticorps circulants, par le biais d'interactions idiotype-anti-idiotype, comme dans l'hémophilie auto-immune [15] ;
- la saturation des récepteurs Fc ayant un effet d'inhibition sur la fonction des cellules phagocytaires (monocytes, macrophages), comme dans le purpura thrombopénique idiopathique [16] ;
- l'inhibition de la sécrétion de nombreuses cytokines et autres médiateurs solubles, comme dans l'angéite de Kawasaki [17] ;
- l'inhibition du dépôt tissulaire de certains composants du complément, comme dans des maladies neuromusculaires [18] ;
- l'inhibition enfin de la prolifération des lymphocytes T et B avec inhibition de la synthèse d'anticorps, données retrouvées essentiellement *in vitro* [19-21].

TABEAU I. — EFFETS IMMUNOMODULATEURS DES IVIG

1. À COURT TERME

Neutralisation d'anticorps circulants (région V)

Blocage des récepteurs Fc du système réticulo-endothélial (Fc)

Inhibition des lésions tissulaires induites par l'activation du complément (Fc)

Modulation de la solubilité et de la clairance des complexes immuns (Fc et V)

Modulation de la production de cytokines pro-inflammatoires (Fc et V)

Modulation phénotypique des leucocytes circulants (V* et Fc*)

2. À LONG TERME

Inhibition de certains clones B avec limitation de la synthèse d'anticorps (V)

Stimulation d'autres clones B (V)

Altérations des fluctuations spontanées des titres d'autoanticorps circulants (V, Fc*)

Modification du répertoire T (V, Fc*)

Sélection des répertoires fonctionnels T et B, notamment par modification des profils de cytokines (V* et Fc *)

Suppression de la réaction du greffon contre l'hôte ; suppression de la synthèse d'allo-anticorps (V et Fc)

Ces effets sont rapportés soit à des interactions liées à la partie Fc, soit à la partie reconnaissant l'antigène (région V). Les mécanismes suspectés mais non encore démontrés sont indiqués par *.

IMMUNISATION ANTI-HLA

Trois circonstances, transfusions, grossesse ou transplantation peuvent conduire à une immunisation dans le système HLA. Cette immunisation est d'autant plus forte en intensité (titre d'anticorps), plus polyréactive (nombre de spécificité anti-HLA détectées) et plus prolongée lorsque ces circonstances sont combinées. Après détransplantation d'un greffon rénal, moins de 10 p. 100 des patients développent des anticorps anti-HLA en l'absence de transfusion. Si, pendant cette période, les patients sont transfusés, 80 p. 100 d'entre eux développent alors des anticorps anti-HLA à un titre élevé [22]. De même, si seulement 5 p. 100 des patientes s'immunisent dans les suites d'une grossesse, ce chiffre passe à 50 p. 100 en cas de transfusion [23]. Les transfusions isolées ne sont en fait responsables d'une immunisation anti-HLA que dans 10 p. 100 des patients transfusés. Une immunisation forte et durable est presque toujours la conséquence de l'association de transfusions à une grossesse ou une transplantation.

Cette immunisation évolue au cours du temps de trois manières possibles :

- persistance des anticorps, même en l'absence de stimulations ultérieures ;
- disparition « simple » des anticorps ;
- disparition par un mécanisme actif, lié à l'apparition d'anticorps anti-anticorps appelés anti-idiotypes [24].

La présence de tels anticorps anti-idiotypes est responsable d'une inhibition de l'action des anticorps anti-HLA, par exemple dans un test de cytotoxicité [25], ce qui explique leur effet bénéfique sur la survie du greffon après transplantation [26].

La présence démontrée, au sein des préparations d'IVIg, d'anticorps anti-idiotypiques nous a conduit à étudier leurs interactions potentielles avec les anticorps anti-HLA.

IVIg ET ANTICORPS ANTI-HLA

Données immunologiques in vitro

Nous avons d'abord regardé si des préparations commerciales d'IVIg pouvaient inhiber l'effet cytotoxique d'anticorps anti-HLA sur des lymphocytes humains dans un test classique de lymphocytotoxicité (TLT). Celui-ci consiste à incuber le sérum à tester avec des cellules cibles portant les antigènes HLA en présence de complément, et à mesurer la présence ou l'absence de cytotoxicité après ajout d'un colorant vital. Les cellules cibles proviennent d'un échantillon de donneurs de la banque du sang. Vingt donneurs différents sont utilisés, et les résultats sont exprimés, soit en valeur absolue (10/20 signifiant que les cellules de 10 des 20 donneurs ont été lysées), soit en pourcentage de l'échantillon (50 p. 100). Nous avons réalisé ce test de routine, avec ou sans ajout d'IVIg (Gamma-PEG, Pasteur-Mérieux, Lyon).

Les sérums de 19 patients, possédant entre 3/20 et 20/20 d'anticorps ont ainsi été étudiés [27]. Les résultats (fig. 1) montrent qu'in vitro, la cytotoxicité liée aux anticorps anti-HLA baisse significativement ($p < 0,0001$). Près de la moitié des sérums (8/19) voient leur cytotoxicité baisser de plus de 50 p. 100. Les autres baissent de manière variable, et seul un sérum n'a pas été inhibé par l'ajout d'immu-

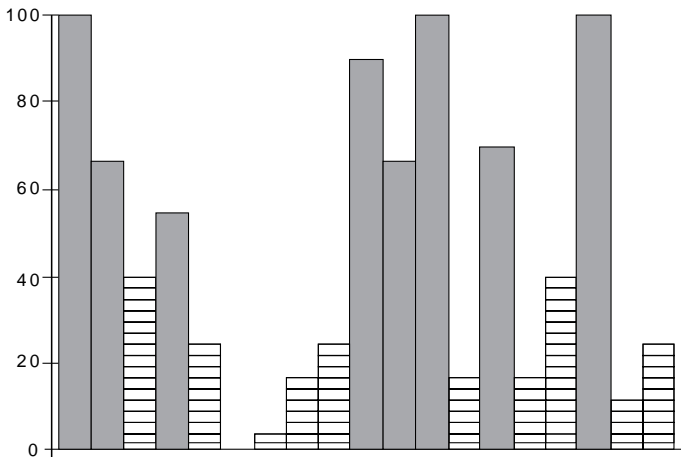


FIG. 1. — Pourcentage d'inhibition de la cytotoxicité de 19 sérums par les IVIg : 8 sérums (colonnes grises) sont inhibés à plus de 50 p. 100 et seul 1 serum n'est pas inhibé.

noglobulines polyvalentes. Ce même test a été effectué après titration des sérums, en utilisant la dernière dilution de sérum ayant la même cytotoxicité que le sérum non dilué ; tous les sérums voient alors leur pouvoir cytotoxique baisser de façon significative. Il faut noter que les IVIg seules n'entraînent aucune cytotoxicité et que leur ajout aux sérums immunisés n'a jamais entraîné de majoration de la cytotoxicité.

Le mécanisme précis de l'interaction entre IVIg et anticorps anti-HLA a été mis en évidence par étude de la fixation des anti-HLA à des lymphocytes humains en cytométrie de flux [28]. Les IVIg ne se fixent pas sur les lymphocytes, mais inhibent la fixation des anticorps anti-HLA à leurs cibles. Ces résultats sont retrouvés en utilisant des fragments F(ab')₂ d'IVIg, évoquant la présence, au sein de ces IVIg, d'anticorps anti-idiotypiques dirigés contre les anticorps anti-HLA. Ceci a été confirmé en démontrant qu'une faible fraction des IVIg se fixe spécifiquement sur des fragments F(ab')₂ d'anticorps anti-HLA et que l'activité inhibitrice de cette fraction est plus de 10 fois supérieure à celle des IVIg totales [29]. Cette technique de purification a de plus l'avantage d'éliminer les éventuelles molécules HLA solubles présentes au sein des IVIg [12].

Données immunologiques in vivo

Nous avons ensuite initié une étude pilote in vivo pour étudier l'effet de perfusions d'IVIg sur le titre d'anticorps anti-HLA chez des patients immunisés en attente de greffe. Dix patients répondant aux critères suivants ont été sélectionnés : présence d'anticorps de type IgG anti-HLA de classe I à un taux stable depuis plus de 6 mois, absence de toute transfusion ou traitement immunosuppresseur depuis

plus de 6 mois, inscription sur une liste d'attente de transplantation, consentement informé. Le taux d'anticorps anti-HLA était en moyenne de 50 p. 100 (30 à 90). Aucun de ces patients n'avait d'IgM anti-HLA ou d'autoanticorps. Ces patients ont reçu des IVIg (Gamma-PEG, Pasteur-Mérieux, Lyon) à raison de 0,4 g/kg de poids à 4 reprises pendant 4 dialyses consécutives et le taux d'anticorps anti-HLA a été surveillé dans les semaines et mois qui ont suivi [30]. L'évolution du titre des anticorps anti-HLA est représentée dans la figure 2. Dans plus de la moitié des cas, l'administration d'IVIg est suivie d'une baisse importante et prolongée due la cytotoxicité par anticorps anti-HLA. La cinétique de cette baisse était variable d'un patient à un autre, mais un taux stable était obtenu trois semaines après administration des IVIg. Cette baisse de la cytotoxicité est corrélée en cytométrie de flux à une disparition de la fixation des anticorps anti-HLA aux lymphocytes T.

Une étude similaire, réalisée chez des patients immunisés en attente de transplantation cardiaque, a montré une efficacité équivalente, identique à celle observée avec des plasmaphéreses répétées, mais sans les complications de celle-ci [31].

La baisse de cytotoxicité obtenue dans notre étude se prolonge pendant plusieurs mois, bien au delà de la durée de vie des IVIg injectées, et suggère donc une modification du répertoire immunitaire de ces patients. Nous avons pu démontrer l'apparition d'anticorps anti-idiotypes chez certains de ces patients qui pourraient être responsables de cette inhibition prolongée des anticorps anti-HLA. Sur un plan plus général, nous avons regardé si les IVIg n'entraînaient pas une modification importante à long terme du répertoire en anticorps. À cet effet, nous avons mesuré, par un test ELISA, la réactivité des sérums des patients traités vis-à-vis de fragments F(ab')₂ d'IVIg provenant du même lot que les IVIg injectées aux patients. La

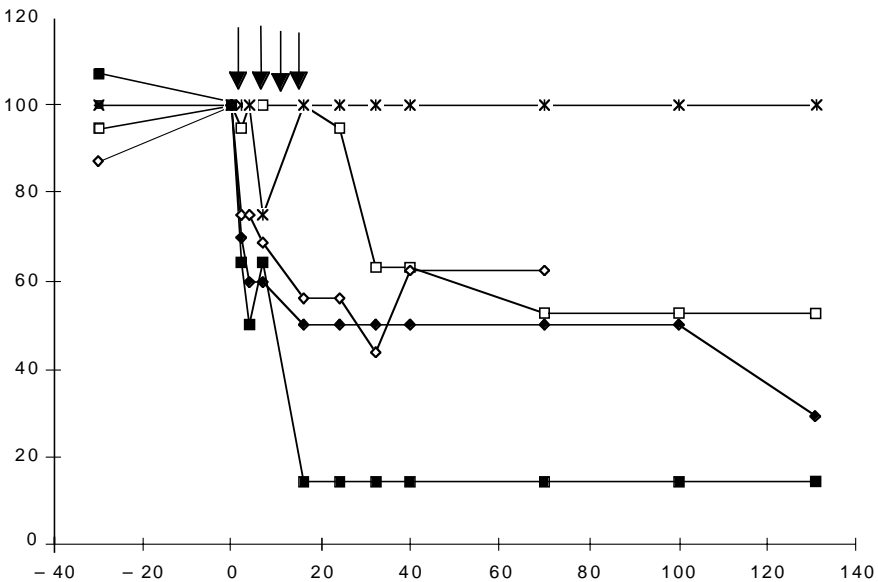


FIG. 2. — Évolution des anticorps anti-HLA après administration d'IVIg ; les résultats sont exprimés en pourcentage de la valeur avant traitement (les flèches indiquent l'injection d'IVIg).

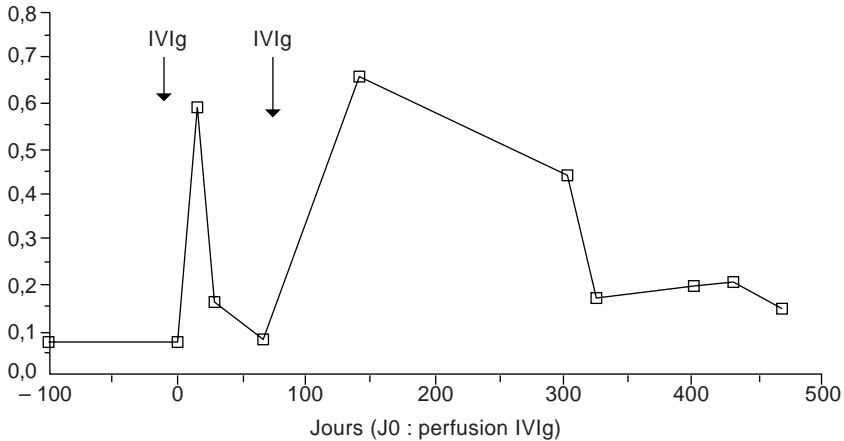


FIG. 3. — Réactivité d'un sérum de patient traité vis-à-vis des IVIg.

figure 3 représente la réactivité au cours du temps d'un patient avant et après cures d'IVIg. La courbe évoque une réaction vaccinale. Un des mécanismes d'action des IVIg serait donc une immunisation de l'organisme contre les IVIg elles-mêmes, considérées comme des antigènes. La modification de l'activité anti-HLA observée chez nos patients s'inscrirait alors au sein d'une modification plus générale du répertoire, comme décrit après greffe de moelle osseuse [32].

IVIg ET TRANSPLANTATION

Transplantation après désimmunisation

À la suite de ce premier protocole et de la transplantation de quelques patients [33], nous avons initié une nouvelle étude dont le but était désormais de transplanter en urgence les patients répondeurs, dans les semaines suivant la désimmunisation. Douze patients ont été inclus, et 10 transplantations ont pu être réalisées après succès de la désimmunisation. Ces patients étaient âgés de 28 ans en moyenne, étaient en dialyse depuis plus de 9 ans, et avaient déjà bénéficié d'une transplantation dans 8 cas.

Huit de ces patients ont été transplantés avec un rein de cadavre après une baisse de leurs anticorps anti-HLA de 60 p. 100 (77-50) à 11 p. 100 (0-27), soit une baisse moyenne de 85 p. 100 de leur taux d'anticorps (tableau II).

Deux patients ont été transplantés avec un donneur vivant apparenté, contre lequel le cross-match était positif avant désimmunisation.

Le protocole immunosuppresseur associait IVIg, thymoglobulines pendant 10 jours, tacrolimus (introduit au dixième jour), Cellcept® et stéroïdes.

Un greffon a été perdu dans les heures suivant la transplantation par thrombose artérielle, et un patient a perdu son rein à la suite de rejet. Tous les autres patients

TABLEAU II. — CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS ET ÉVOLUTION DE LEUR TAUX D'ANTICORPS. LES 2 PATIENTS TRANSPLANTÉS AVEC UN DONNEUR VIVANT APPARENTÉ SONT EN ITALIQUE

PATIENT	ÂGE	DURÉE EER	TAUX D'ANTICORPS	ANTICORPS AVANT IVIG (P.100)	ANTICORPS APRÈS IVIG (P.100)	BAISSE (P.100)
1	31	4,9	0	60,00	26,67	55,56
2	27	7,9	1	56,67	13,33	76,47
3	32	12,5	1	60,00	0,00	100,00
4	15	3	1	50,00	0,00	100,00
5	18	1,1	0	50,00	3,33	93,33
6	47	7	1	76,67	23,33	69,57
7	46	28	1	70,00	20,00	71,43
8	19	9	1	56,67	13,33	76,47
9	29	6	1	10,00	0	100
10	21	12	2	10,00	0	100

(dont les deux ayant reçu un rein de donneur vivant) ont une fonction rénale normale et n'ont eu aucun épisode de rejet, avec un suivi moyen de 16 mois (4-30).

Des études similaires ont été effectuées en transplantation cardiaque, démontrant une baisse des anticorps anti-HLA de 33 p. 100 et une réduction du temps d'attente avant greffe [31]. De plus, plusieurs transplantations ont pu être effectuées malgré un cross match positif avant IVIg [34, 35], avec d'excellents résultats en associant plasmaphèreses et IVIg. Ceci est particulièrement important pour les patients sous assistance circulatoire, ou les transfusions multiples induisent quasi inéluctablement une immunisation importante [36].

IVIg et prévention du rejet

Les IVIg ont été utilisés en prophylaxie du rejet chez des patients à risques tels les hyperimmunisés, les deuxièmes greffes, les enfants ou encore les greffés cardiaques. Outre leurs effets sur la synthèse des anticorps anti-HLA, plusieurs autres mécanismes pourraient être mis en jeu, tels l'inhibition par les IVIg de la réponse proliférative T aux alloantigènes [37], la modulation des fonctions des cellules T-CD8 + [38] ou la potentialisation de l'effet de la ciclosporine A [39].

Une étude rétrospective a été réalisée sur 21 patients immunisés recevant une première greffe rénale [40]. Ces patients ont reçu des IVIg à la posologie de 0,4 g/kg pendant les 5 premiers jours de la greffe associés à un quadruple traitement immunosuppresseur séquentiel (stéroïdes, azathioprine et sérum antilymphocytaire pendant 10 jours avec introduction de ciclosporine à J8). Le taux de survie des greffons à 2 ans était de 95 p. 100, résultat meilleur que celui rapporté dans la littérature pour ce groupe à risque (environ 80 p. 100).

Une étude pédiatrique portant sur 52 enfants a démontré une amélioration à 1, 2 et 3 ans de la survie du greffon rénal (95 p. 100, 95 p. 100 et 88 p. 100 contre 88 p. 100, 79 p. 1 000 et 79 p. 100) chez un groupe d'enfants à risque pour le cytomégalovirus (CMV) traités par IVIg, par rapport à un groupe à faible risque (enfants séropositifs avant greffe), et ce sans changement significatif des infections à CMV [41].

Une étude randomisée portant sur 41 patients transplantés pour une deuxième greffe rénale a été menée utilisant les IVIg en prophylaxie [42]. Les patients étaient sous un quadruple traitement immunosuppresseur. Vingt-et-un patients ont reçu 0,4 g/kg/j d'IVIg pendant les 5 premiers jours de la greffe. Le taux de survie à 5 ans était significativement plus élevé dans le groupe de patients traités par les IVIg (68 p. 100 contre 50 p. 100 dans le groupe contrôle).

En transplantation cardiaque, une étude similaire a montré que la survie de 16 patients immunisés traités au moment de la greffe par plasmaphéreses et IVIg était identique à celle de patients non immunisés [43].

IVIg et traitement curatif du rejet

Les IVIg sont enfin parfois utilisées comme traitement curatif du rejet, notamment chez certains patients dont l'état général semble difficilement compatible avec un traitement par anticorps antilymphocytes [44, 45]. Il s'agit de rejets cortico-résistants, souvent liés à l'apparition d'anticorps anti-donneur, avec lésions vasculaires. Les IVIg pourraient ici agir, soit par neutralisation des anticorps se fixant à l'endothélium, comme démontré dans le modèle de rejet vasculaire de la xénogreffe discordante [46, 47], soit en bloquant l'activation de la cellule endothéliale, étape fondamentale de la constitution des lésions histologiques [48].

CONCLUSION

Malgré le manque d'études contrôlées, les IVIg prennent peu à peu place dans l'arsenal thérapeutique de la transplantation rénale. Si leur utilisation pour permettre la greffe de patients immunisés est maintenant bien établie, leur rôle, en association avec les autres thérapeutiques immunosuppressives, dans la prévention ou même le traitement du rejet, reste à définir chez une fraction de la population transplantée.

BIBLIOGRAPHIE

1. CMS. Le prélèvement et la greffe en France, 1977. Établissement Français des Greffes, Paris.
2. TAUBE DH, CAMERON JS, OGG CS et al. Renal transplantation after removal and prevention of resynthesis of HLA antibodies. *Lancet*, 1984, **i**, 824-826.
3. HIESSE C, KRIAA F, ROUSSEAU P et al. Immunoabsorption of anti-HLA antibodies for highly sensitized patients awaiting renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*, 1992, **7**, 944-951.
4. TAYLOR CJ, CHAPMAN JR, TING A et al. Characterization of lymphocytotoxic antibodies causing a positive crossmatch in renal transplantation. Relationship to primary and regraft outcome. *Transplantation*, 1989, **48**, 953-958.
5. TALBOT D, GIVAN AL, SHENTON BK et al. The relevance of a more sensitive crossmatch assay to renal transplantation. *Transplantation*, 1989, **47**, 552-555.
6. MONTEIRO F, BUELOW R, MINEIRO C et al. Identification of patients at high risk of graft loss by pre- and posttransplant monitoring of anti-HLA class I IgG antibodies by enzyme-linked immunosorbent assay. *Transplantation*, 1997, **63**, 542-546.

7. KERMAN RH, SUSSKIND B, BUELOW R et al. Correlation of ELISA-detected IgG and IgA anti-HLA antibodies in pretransplant sera with renal allograft rejection. *Transplantation*, 1996, **62**, 201-205.
8. HALLORAN PF, SCHLAUT J, SOLEZ K et al. The significance of the anti-class I response. II. Clinical and pathologic features of renal transplants with anti-class I-like antibody. *Transplantation*, 1992, **53**, 550-555.
9. BARR ML, COHEN DJ, BENVENISTY AI et al. Effect of anti-HLA antibodies on the long-term survival of heart and kidney allografts. *Transplant Proc*, 1993, **25**, 262-264.
10. BRANDLE D, JOERGENSEN J, ZENKE G et al. Contribution of donor-specific antibodies to acute allograft rejection : evidence from B cell-deficient mice. *Transplantation*, 1998, **65**, 1489-1493.
11. NIELSEN H. Immunoglobulin preparations for intravenous administration. A review of their biologic activities and comparison of various preparation methods. *Allergy*, 1994, **49**, 69-73.
12. BLASCZYK R, WESTHOFF U, GROSSEWILDE H. Soluble CD4, CD8, and HLA molecules in commercial immunoglobulin preparations. *Lancet*, 1993, **341**, 789-790.
13. KAVERI SV, DIETRICH G, HUREZ V et al. Intravenous immunoglobulins (IVIg) in the treatment of autoimmune disease. *Clin Exp Immunol*, 1991, **86**, 192-198.
14. KURTZBERG J, FRIEDMAN HS, KINNEY TR et al. Treatment of platelet alloimmunization with intravenous immunoglobulin. *Am J Med*, 1987, **83 (Suppl. 4A)**, 30-33.
15. SULTAN Y, KAZATCHKINE MD, MAISONNEUVE P et al. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to Factor VIII (anti-haemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet*, 1984, **ii**, 765-768.
16. IMBACH P, BARANDUN S, D'APUZZO V et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*, 1981, **i**, 1228-1230.
17. LEUNG DYM, BURNS JC, Newburger JW et al. Reversal of lymphocyte activation in vivo in the Kawasaki syndrome by intravenous gammaglobulin. *J Clin Invest*, 1987, **79**, 468-472.
18. BASTA M, DALAKAS MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments. *J Clin Invest*, 1994, **94**, 1729-1735.
19. VAN SCHAIK IN, LUNDKVIST I, VERMEULEN M et al. Polyvalent immunoglobulin for intravenous use interferes with cell proliferation in vitro. *J Clin Immunol*, 1992, **12**, 325-334.
20. STOHL W. Cellular mechanisms in the in vitro inhibition of pokeweed mitogen-induced B cell differentiation by immunoglobulin for intravenous use. *J Immunol*, 1986, **136**, 4407-4413.
21. TOYODA M, ZHANG X, PETROSIAN A et al. Modulation of immunoglobulin production and cytokine mRNA expression in peripheral blood mononuclear cells by intravenous immunoglobulin. *J Clin Immunol*, 1994, **14**, 178-189.
22. SCORNIK JC, IRELAND JE, HOWARD RJ et al. Assessment of the risk for broad sensitization by blood transfusions. *Transplantation*, 1984, **37**, 249-253.
23. SCORNIK JC, IRELAND JE, SALOMON DR et al. Pretransplant blood transfusions in patients with previous pregnancies. *Transplantation*, 1987, **43**, 449-450.
24. BARKLEY SC, SAKAI RS, ETTENGER RB et al. Determination of antiidiotypic antibodies to anti-HLA IgG following blood transfusions. *Transplantation*, 1987, **44**, 30-34.
25. MACLEOD AM, AL-MURARAI IA, INNES A et al. Modulation of lymphocytotoxic activity in highly sensitized patients by anti-idiotypic antibodies. *Transplantation Proc*, 1989, **21**, 756-757.
26. REED E, HARDY M, BENVENISTY A et al. Effect of anti-idiotypic antibodies on graft survival in renal allograft recipients. *N Engl J Med*, 1987, **316**, 1450-1455.
27. GLOTZ D, SANSONETTI N, FRANCOIS A et al. In vitro inhibition of anti-HLA antibodies by human polyclonal immunoglobulins. *J Am Soc Nephrol*, 1990, **1**, 749.
28. GLOTZ D, HAYMANN JP, FRANCOIS A et al. Inhibition of anti-HLA antibodies cytotoxicity by intravenous polyclonal immunoglobulins (IVIg). *J Am Soc Nephrol*, 1992, **3**, 860.
29. HAYMANN JP, GLOTZ D, SANSONETTI N et al. Normal human polyclonal immunoglobulins for intravenous use (IVIg) contain anti-idiotypes directed against human anti-HLA antibodies. *J Am Soc Nephrol*, 1993, **4**, 939.
30. GLOTZ D, HAYMANN JP, SANSONETTI N et al. Suppression of allo-anti HLA antibodies by high dose intravenous immunoglobulins (IVIg) : a potential tool for transplantation of immunized patients. *Transplantation*, 1993, **56**, 335-337.

31. 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), 11229-11235.
32. NASMAN BJORK I, FESEL C, BRISSAC C et al. Prophylactic intravenous immunoglobulin treatment influences serum immunoglobulin M repertoire development after allogeneic bone marrow transplantation. *Scand J Immunol*, 1999, **50**, 73-82.
33. GLOTZ D, HAYMANN JP, NIAUDET P et al. Successful kidney transplantation of immunized patients after desensitization with normal human polyclonal immunoglobulins for intravenous use (IVIg). *J Am Soc Nephrol*, 1993, **4**, 937.
34. TYAN DB, LI VA, CZER L et al. Intravenous immunoglobulin suppression of HLA alloantibody in highly sensitized transplant candidates and transplantation with a histoincompatible organ. *Transplantation*, 1994, **57**, 553-562.
35. ROBINSON JA, RADVANY RM, MULLEN MG et al. Plasmapheresis followed by intravenous immunoglobulin in presensitized patients awaiting thoracic organ transplantation [published erratum appears in *Ther Apher* 1997 Nov, 1 (4), 388-9]. *Ther Apher*, 1997, **1**, 147-151.
36. MCINTYRE JA, HIGGINS N, BRITTON R et al. Utilization of intravenous immunoglobulin to ameliorate alloantibodies in a highly sensitized patient with a cardiac assist device awaiting heart transplantation. Fluorescence-activated cell sorter analysis. *Transplantation*, 1996, **62**, 691-693.
37. TOYODA M, ZHANG XM, PETROSIAN A et al. Inhibition of allospecific responses in the mixed lymphocyte reaction by pooled human gamma-globulin. *Transplant Immunol*, 1994, **2**, 337-341.
38. KAVERI S, VASSILEV T, HUREZ V et al. Antibodies to a conserved region of HLA class I molecules, capable of modulating CD8 T cell-mediated function, are present in pooled normal immunoglobulin for therapeutic use. *J Clin Invest*, 1996, **97**, 865-869.
39. SCHANZ U, HUGLE T, GMUR J. Additional inhibitory effects of intravenous immunoglobulins in combination with cyclosporine A on human T lymphocyte alloproliferative response in vitro [see comments]. *Transplantation*, 1996, **61**, 1736-1740.
40. RONDEAU E, FOURNIER A, KANFER A et al. Polyvalent Immunoglobulins in sensitised renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 1991, **6**, 675-676.
41. BUNCHMAN TE, PAREKH RS, KERSHAW DB et al. Beneficial effect of Sandoglobulin upon allograft survival in the pediatric renal transplant recipient. *Clin Transplant*, 1997, **11**, 604-607.
42. PERALDI MN, AKOSSO K, HAYMANN JP et al. Long-term benefit of intravenous immunoglobulins in cadaveric kidney retransplantation. *Transplantation*, 1996, **62**, 1670-1673.
43. PISANI BA, MULLEN GM, MALINOWSKA K et al. Plasmapheresis with intravenous immunoglobulin G is effective in patients with elevated panel reactive antibody prior to cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*, 1999, **18**, 701-706.
44. CASADEI D, RIAL M, RAIMONDI E et al. Immunoglobulin i.v. high dose (IVIgHD) : new therapy as a rescue treatment of grafted kidneys. *Transplant Proc*, 1996, **28**, 3290-3291.
45. JORDAN SC, QUARTEL AW, CZER LS et al. Posttransplant therapy using high-dose human immunoglobulin (intravenous gammaglobulin) to control acute humoral rejection in renal and cardiac allograft recipients and potential mechanism of action. *Transplantation*, 1998, **66**, 800-805.
46. LATREMOUILLE C, HAEFFNER-CAVAILLON N, GOUSSEF N et al. Normal human polyclonal immunoglobulins for intravenous use significantly delay hyperacute xenograft rejection. *Transplant Proc*, 1994, **26**, 1285.
47. MAGEE J, COLLINS B, HARDLAND R et al. Prevention of hyperacute xenograft rejection by intravenous immunoglobulin. *Transplant Proc*, 1995, **27**, 271.
48. SCHUSSLER O, LANTOINE F, DEVYNCK MA et al. Human immunoglobulins inhibit thrombin-induced Ca⁺⁺ movements and nitric oxide production in endothelial cells. *J Biol Chem*, 1996, **271**, 26473-26476.