



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Impact des anticorps anti-HLA-C et anti-HLA-DP préformés
dirigés contre le donneur en transplantation rénale**

Présentée et soutenue publiquement
le 30 septembre 2022 à 18h au Pôle Formation

Par Timothée LABOUX

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles BLANCHO

Madame le Docteur Isabelle TOP


Monsieur le Docteur François PROVÔT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Mehdi MAANAOU

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



	Listing	
Faculté de Médecine de Lille	Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 02/05/2022

Université de Lille

Président :	Régis BORDET
Vice-présidente Formation :	Christel BEAUCOURT
Vice-président Innovation pédagogique :	Jean-François BODART
Vice-président Infrastructures numériques :	Pierre BOULET
Vice-présidente Recherche en sciences humaines et sociales :	Sandrine CHASSAGNARD-PINET
Vice-président Recherche :	Olivier COLOT
Vice-président Communication :	Ghislain CORNILLON
Vice-présidente Finances :	Stéphanie DAMAREY
Vice-président Partenariats territoriaux :	Bertrand DECAUDIN
Vice-présidente Premier cycle :	Esther DEHOUX
Vice-président Valorisation et lien science-société :	Franck DUMEIGNIL
Vice-président Action sociale et conditions de travail :	Jamal EL-KHATTABI
Vice-président Ressources humaines :	Jérôme FONCEL
Vice-présidente Affaires doctorales :	Isabelle FOURNIER
Conseiller à la prospective internationale, ambassadeur de l'Université :	Didier GOSSET
Vice-présidente Vie étudiante et de campus :	Emmanuelle JOURDAN-CHARTIER
Conseiller à la prospective stratégique :	Xavier LECOCQ
Vice-président I-Site et projets structurants :	Lionel MONTAGNE
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens :	Kathleen O'CONNOR
Vice-présidente Affaires internationales et Europe :	Nil ÖZÇAĞLAR-TOULOUSE
Vice-président Gouvernance et pilotage, premier vice-président:	Étienne PEYRAT
Vice-présidente Formation professionnelle et insertion :	Corinne ROBACZEWSKI
Vice-présidente Simplification et systèmes d'information:	Hayfa ZGAYA-BIAU

UFR3S

Doyen :	Dominique LACROIX
Vice-doyen Recherche :	Éric BOULANGER
Vice-doyen Finances et patrimoine :	Damien CUNY
Vice-doyen Coord. pluripro. et formations sanitaires :	Sébastien DHARANCY
Vice-doyen RH, SI et qualité :	Hervé HUBERT
Vice-doyen Formation tout au long de la vie :	Caroline LANIER
Vice-doyen Territoire-partenariats :	Thomas MORGENROTH
Premier vice-doyen :	Guillaume PENEL
Vice-doyenne Vie de campus :	Claire PINÇON
Vice-doyen Etudiant :	Dorian QUINZAIN
Vice-doyen International et communication :	Vincent SOBANSKI



 	Listing	
Faculté de Médecine de Lille	Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 02/05/2022

Faculté de Médecine de Lille



Doyen :	Marc HAZZAN
Assesseur Pédagogie :	Patrick TRUFFERT
Assesseur PASS-L.AS :	Vincent DERAMECOURT
Assesseur 3 ^{ème} cycle :	Marc HAZZAN
Coordonnateur Med2 – Med3 :	Sébastien AUBERT
Coordonnateur des stages :	Vincent SOBANSKI

**Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers (PU-PH) ;
 Professeur des Universités de Médecine Générale (PU MG) ;
 Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers (MCU-PH) ;
 Maîtres de Conférences des Universités de Médecine Générale (MCU MG)**



Civ.	Nom	Prénom	Grade	Spécialités	Titulaire en :
M.	ALIDJINO	ENAGNON KAZALI	MCU-PH	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière	2020
M.	AMAD	ALI	MCU-PH	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie	2017
M.	AMOUYEL	PHILIPPE	PU-PH	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention	1994
M.	ASSAKER	RICHARD	PU-PH	Neurochirurgie	2002
M.	AUBERT	SEBASTIEN	PU-PH	Anatomie et Cytologie pathologiques	2012
MME	BARBOTIN	ANNE-LAURE	MCU-PH	Histologie, Embryologie et Cytogénétique	2019
M.	BAUTERS	CHRISTOPHE	PU-PH	Cardiologie	1996
MME	BAYEN	SABINE	MCU MG	Médecine générale	2021
MME	BENLIAN	PASCALE	MCU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire	1996
M.	BERKHOUT	CHRISTOPHE	PU MG	Médecine générale	2016
M.	BESSON	REMI	PU-PH	Chirurgie infantile	1999
M.	BEUSCART	JEAN-BAPTISTE	PU-PH	Gériatrie et biologie du vieillissement	2019
M.	BIARDEAU	XAVIER	MCU-PH	Urologie	2020
M.	BOLESZAWSKI	EMMANUEL	PU-PH	Chirurgie générale	2014
M.	BORDET	REGIS	PU-PH	Pharmacologie fondamentale	2001
M.	BOULANGER	ERIC	PU-PH	Gériatrie et Biologie du vieillissement	2009
MME	BOUTRY	NATHALIE	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale	2009
M.	BROLY	FRANCK	PU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire	2003
MME	BUISINE	MARIE-PIERRE	PU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire	2016
M.	CAIAZZO	ROBERT	PU-PH	Chirurgie générale	2014
M.	CALAFIORE	MATTHIEU	MCU MG	Médecine générale	2016
M.	CANAVESE	FEDERICO	PU-PH	Chirurgie infantile	2012
M.	CARNAILLE	BRUNO	PU-PH	Chirurgie générale	1995
M.	CHANTELOT	CHRISTOPHE	PU-PH	Chirurgie orthopédique et Traumatologie	2006

	 Université de Lille	Listing	
Faculté de Médecine de Lille		Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 02/05/2022



M.	CHAZARD	EMMANUEL	PU-PH	Bio statistiques, Informatique médicale et Technologies de communication	2018
MME	CHEN	YAOHUA	MCU-PH	Gériatrie et biologie du vieillissement	2021
MME	CHENIVESSE	CECILE	PU-PH	Pneumologie	2018
M.	CHEVALIER	DOMINIQUE	PU-PH	Oto-Rhino-Laryngologie	1997
M.	CHOURAKI	VINCENT	MCU-PH	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention	2017
M.	COISNE	AUGUSTIN	MCU-PH	Cardiologie	2018
MME	COPPIN	LUCIE	MCU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire	2019
MME	CORDONNIER	CHARLOTTE	PU-PH	Neurologie	2012
Mme	CORNU	MARJORIE	MCU-PH	Parasitologie et Mycologie	2020
M.	CORTET	BERNARD	PU-PH	Rhumatologie	2003
M.	CORTOT	ALEXIS	PU-PH	Pneumologie	2014
M.	COSSON	MICHEL	PU-PH	Gynécologie - Obstétrique	2005
MME	COTTEN	ANNE	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale	1997
M.	COTTENCIN	OLIVIER	PU-PH	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie	2009
M.	DALMAS	SERGE	MCU-PH	Anesthésiologie - Réanimation	
M.	DANZE	PIERRE-MARIE	MCU-PH	Biochimie	1990
M.	DAUCHET	LUC	MCU-PH	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention	2010
MME	DEBARGE	VERONIQUE	PU-PH	Gynécologie - Obstétrique	2009
M.	DEFEBVRE	LUC	PU-PH	Neurologie	2002
M.	DELVAL	ARNAUD	PU-PH	Physiologie	2018
M.	DEMONDION	XAVIER	PU-PH	Anatomie	2006
MME	DEMOULIN	SILVIA	MCU-PH	Biochimie et Biologie Moléculaire	
M.	DEPLANQUE	DOMINIQUE	PU-PH	Pharmacologie clinique	2012
M.	DERAMBURE	PHILIPPE	PU-PH	Physiologie	1998
M.	DERAMECOURT	VINCENT	PU-PH	Anatomie et Cytologie pathologiques	2015
M.	DERVAUX	BENOIT	MCU-PH	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention	2014
M.	DESREUMAUX	PIERRE	PU-PH	Gastroentérologie	2002
MME	DESSEIN	ANNE-FREDERIQUE	MCU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire	2010
M.	DESSEIN	RODRIGUE	PU-PH	Bactériologie-Virologie	2020
M.	DEVOS	DAVID	PU-PH	Pharmacologie clinique ; Neurologie	2015
MME	DHAENENS	CLAIRE-MARIE	MCU-PH	Biochimie et Biologie Moléculaire	2008
M.	DHARANCY	SEBASTIEN	PU-PH	Hépatologie	2009
M.	DRIZENKO	ANTOINE	PU-PH	Anatomie	2003
M.	DUBOS	FRANCOIS	PU-PH	Pédiatrie	2015
M.	DUBUCQUOI	SYLVAIN	PU-PH	Immunologie	2016
M.	DUPLOYEZ	NICOLAS	MCU-PH	Hématologie ; Transfusion	2020
MME	DUQUENNOY	VERONIQUE	PU-PH	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	1997
MME	EL AMRANI	MEHDI	MCU-PH	Chirurgie viscérale et digestive	2021

		Listing	
Faculté de Médecine de Lille		Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 02/05/2022



MME	ENGELMANN	ILKA	MCU-PH	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière	2011
M.	ERNST	OLIVIER	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale	2000
MME	ESPIARD	STEPHANIE	MCU-PH	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques	2018
MME	EVENO	CLARISSE	PU-PH	Chirurgie digestive	2020
M.	FACON	THIERRY	PU-PH	Hématologie	2000
M.	FAURE	EMMANUEL	MCU-PH	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales	2021
MME	FAURE	KARINE	PU-PH	Maladies infectieuses	2010
M.	FAVORY	RAPHAEL	PU-PH	Thérapeutique	2011
M.	FAYOUX	PIERRE	PU-PH	Oto-Rhino-Laryngologie	2012
M.	FERRI	JOEL	PU-PH	Stomatologie et Chirurgie maxillo-faciale	1997
M.	FICHEUR	GREGOIRE	PU-PH	Biostatistiques, Informatique médicale et technologies de communication	2020
M.	FLIPO	RENE-MARC	PU-PH	Rhumatologie	1994
M.	FONTAINE	PIERRE	PU-PH	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques	1996
MME	FRIMAT	MARIE	MCU-PH	Néphrologie	2017
M.	FROGUEL	PHILIPPE	PU-PH	Endocrinologie, Diabète Et Maladies métaboliques	2011
M.	GAILLOT	OLIVIER	MCU-PH	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière	2000
M.	GARABEDIAN	CHARLES	PU-PH	Gynécologie - Obstétrique	2019
MME	GAUDET	STEPHANIE	MCU-PH	Pédiatrie	2021
MME	GAUTIER	SOPHIE	PU-PH	Pharmacologie Fondamentale ; Pharmacologie Clinique	2021
M.	GENIN	MICHAEL	MCU-PH	Biostatistiques, Informatique médicale et technologies de communication	2020
MME	GHEQUIERE	LOUISE	MCU-PH	Gynécologie - Obstétrique	2021
M.	GHOUMID	JAMAL	MCU-PH	Génétique	2017
M.	GIBIER	JEAN-BAPTISTE	MCU-PH	Anatomie et Cytologie pathologiques	2021
M.	GIRARD	JULIEN	PU-PH	Chirurgie Orthopédique Et Traumatologique	2012
M.	GLOWACKI	FRANCOIS-XAVIER	PU-PH	Néphrologie	2016
MME	GNEMMI	VIVIANE	PU-PH	Anatomie et Cytologie pathologiques	2021
M.	GODART	FRANCOIS	PU-PH	Cardiologie	2008
M.	GOSSET	DIDIER	PU-PH	Médecine légale et droits de la santé	1991
M.	GOTTRAND	FREDERIC	PU-PH	Pédiatrie	1997
M.	GUERRESCHI	PIERRE	PU-PH	Chirurgie plastique, reconstructrice Et esthétique	2017
M.	HACHULLA	ERIC	PU-PH	Médecine interne	1995
M.	HAZZAN	MARC	PU-PH	Néphrologie	2008

	 Université de Lille	Listing	
Faculté de Médecine de Lille		Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 02/05/2022



M.	HEDOUIN	VALERY	PU-PH	Médecine légale et Droits de la santé	2000
M.	HERBAUX	CHARLES	MCU-PH	Hématologie ; Transfusion	2017
M.	HOBER	DIDIER	PU-PH	Bactériologie-Virologie	2004
M.	HUGLO	DAMIEN	PU-PH	Biophysique et Médecine nucléaire	2010
M.	HUIN	VINCENT	MCU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire	2018
M.	HULO	SEBASTIEN	PU-PH	Médecine et Santé au travail	2021
M.	JARDRI	RENAUD	PU-PH	Pédopsychiatrie	2014
MME	JONARD-CATTEAU	SOPHIE	PU-PH	Gynécologie médicale	2015
MME	JOURDAIN	MERCEDES	PU-PH	Réanimation médicale	2007
M.	JUTHIER	FRANCIS	PU-PH	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	2016
M.	KIPNIS	ERIC	PU-PH	Anesthésiologie - Réanimation	2015
M.	KLUG	DIDIER	PU-PH	Cardiologie	2009
M.	KUCHCINSKI	GREGORY	MCU-PH	Radiologie et Imagerie médicale	2020
MME	LABALETTE	MYRIAM	PU-PH	Immunologie	2011
M.	LABALETTE	PIERRE	PU-PH	Ophthalmologie	2003
M.	LACROIX	DOMINIQUE	PU-PH	Cardiologie	2000
M.	LAMBERT	MARC	PU-PH	Thérapeutique	2014
M.	LAMBLIN	NICOLAS	PU-PH	Cardiologie	2013
M.	LARTIGAU	ERIC	PU-PH	Cancérologie-Radiothérapie	1999
M.	LAUNAY	DAVID	PU-PH	Médecine interne	2011
M.	LE ROUZIC	OLIVIER	MCU-PH	Pneumologie	2018
M.	LEBOUVIER	THIBAUD	MCU-PH	Neurologie	2016
M.	LEBUFFE	GILLES	PU-PH	Anesthésiologie - Réanimation	2005
M.	LECLERC	XAVIER	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale	2002
MME	LECLERC	JULIE	MCU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire	2011
M.	LEFEVRE	GUILLAUME	MCU-PH	Immunologie	2015
M.	LEJEUNE	JEAN-PAUL	PU-PH	Neurochirurgie	1995
M.	LEMESLE	GILLES	PU-PH	Cardiologie	2017
M.	LEROY	ARNAUD	MCU-PH	Psychiatrie d'adultes	2021
M.	LEROY	HENRI-ARTHUR	MCU-PH	Neurochirurgie	2019
M.	LEROY	XAVIER	PU-PH	Anatomie et Cytologie pathologiques	2006
MME	LEROYER	ARIANE	MCU-PH	Médecine et Santé au travail	2000
MME	LETEURTRE	EMMANUELLE	PU-PH	Anatomie et Cytologie pathologiques	2006
M.	LETEURTRE	STEPHANE	PU-PH	Pédiatrie	2011
MME	LEY	DELPHINE	MCU-PH	Pédiatrie	2019
M.	LEYS	DIDIER	PU-PH	Neurologie	1990
M.	LOUVET	ALEXANDRE	PU-PH	Hépatologie	2014
M.	MANIER	SALOMON	MCU-PH	Hématologie ; Transfusion	2019
MME	MANOUVRIER	SYLVIE	PU-PH	Génétique	1999
M.	MARCHETTI	PHILIPPE	PU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire	2007
M.	MATHIEU	DANIEL	PU-PH	Réanimation médicale	2000
M.	MATHURIN	PHILIPPE	PU-PH	Hépatologie	2003
M.	MATRAN	REGIS	PU-PH	Physiologie	1994

	 Université de Lille	Listing	
Faculté de Médecine de Lille	Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 02/05/2022	

M.	MAURAGE	CLAUDE-ALAIN	PU-PH	Cytologie et Histologie	2005
M.	MAYNOU	CARLOS	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique	2001
M.	MEDJKANE	François	PU-PH	Pédopsychiatrie	2020
MME	MEREAU	CLAUDE	MCU-PH	Biologie Cellulaire	
MME	MERIAUX	CHRISTELLE	PU-PH	Physiologie	2015
M.	MESSAADI	NASSIR	MCU MG	Médecine générale	2015
M.	MIGAUD	HENRI	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique	1997
M.	MONTAIGNE	DAVID	PU-PH	Physiologie	2016
MME	MOREAU	CAROLINE	PU-PH	Neurologie	2019
M.	MORSCHHAUSER	FRANCK	PU-PH	Hématologie	2013
M.	MORTIER	LAURENT	PU-PH	Dermato-vénéréologie	2010
M.	MORTUAIRE	GEOFFREY	PU-PH	Oto-Rhino-Laryngologie	2020
MME	MOUNIER-VEHIER	CLAIRE	PU-PH	Médecine vasculaire	2003
M.	NECTOUX	ERIC	MCU-PH	Chirurgie infantile	2016
MME	NGUYEN THE TICH	SYLVIE	PU-PH	Pédiatrie	2010
M.	NICOT	ROMAIN	MCU-PH	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	2018
M.	NINNI	SANDRO	MCU-PH	Cardiologie	2020
MME	NISSE	CATHERINE	MCU-PH	Médecine et Sante au travail	1993
M.	NOTREDAME	CHARLES-EDOUARD	MCU-PH	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie	2020
M.	NSEIR	SAADALLA	PU-PH	Réanimation médicale	2014
M.	OUK	THAVARAK	MCU-PH	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique	2013
M.	PACCOU	JULIEN	PU-PH	Rhumatologie	2017
M.	PASQUIER	DAVID	MCU-PH	Cancérologie-Radiothérapie	2019
MME	PASQUIER	FLORENCE	PU-PH	Neurologie	1998
M.	PASQUIER	GILLES	PU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique	2009
M.	PATTOU	FRANCOIS	PU-PH	Chirurgie générale	2002
M.	PENEL	NICOLAS	PU-PH	Cancérologie	2017
MME	PETIT	FLORENCE	PU-PH	Génétique	2020
M.	PIESSEN	GUILLAUME	PU-PH	Chirurgie digestive	2013
M.	PIGNY	PASCAL	PU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire	2007
M.	POISSY	JULIEN	PU-PH	Médecine intensive-Réanimation	2018
M.	PONTANA	FRANCOIS	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale	2020
M.	POTTIER	NICOLAS	MCU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire	2012
M.	PREAU	SEBASTIEN	PU-PH	Médecine Intensive-Réanimation	2020
M.	PREUDHOMME	CLAUDE	PU-PH	Hématologie	2003
M.	PRUVO	JEAN-PIERRE	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale	1992
M.	PRUVOT	FRANCOIS-RENE	PU-PH	Chirurgie générale	1993
M.	PUECH	PHILIPPE	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale	2015
M.	PUISIEUX	FRANCOIS	PU-PH	Gériatrie et Biologie du vieillissement	2001

	 Université de Lille	Listing	
Faculté de Médecine de Lille		Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 02/05/2022



MME	PUTMAN	SOPHIE	MCU-PH	Chirurgie orthopédique et traumatologique	2018
M.	QUESNEL	BRUNO	PU-PH	Hématologie	2003
MME	QUINTON	SOPHIE	PU-PH	Médecine et Santé au travail	2012
M.	RAOUL	GWENAEL	PU-PH	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie	2013
M.	RAUCH	ANTOINE	MCU-PH	Hématologie ; Transfusion	2017
MME	REMY	MARTINE	PU-PH	Radiologie et Imagerie médicale	1991
M.	RENARD	JEAN-MARIE	MCU-PH	Bio statistiques, Informatique médicale et Technologies de communication	2000
MME	RENAUD	FLORENCE	MCU-PH	Anatomie et Cytologie pathologiques	2017
M.	REYNS	NICOLAS	PU-PH	Neurochirurgie	2015
MME	RICHARD	FLORENCE	PU-PH	Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention	2016
M.	ROBIN	GEOFFROY	MCU-PH	Gynécologie médicale	2018
M.	ROBIN	EMMANUEL	MCU-PH	Anesthésiologie - Réanimation, Médecine d'urgence	2014
M.	ROBINEAU	OLIVIER	MCU-PH	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales	2018
MME	ROCHE	CATHERINE	PU-PH	Génétique	2016
M.	ROULAND	JEAN-FRANCOIS	PU-PH	Ophthalmologie	1991
MME	RUBOD DIT GUILLET	CHRYSTELE	PU-PH	Gynécologie - Obstétrique	2016
M.	SABLONNIERE	BERNARD	PU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire	1993
MME	SALLE	DELPHINE	PU-PH	Dermato-Vénérologie	2013
M.	SANGES	SEBASTIEN	MCU-PH	Médecine interne	2021
M.	SCHERPEREEL	ARNAUD	PU-PH	Pneumologie	2008
MME	SCHRAEN	SUSANNA	MCU-PH	Biochimie et Biologie moléculaire	1999
M.	SEGUY	DAVID	PU-PH	Nutrition	2014
M.	SEMAH	FRANCK	PU-PH	Biophysique et Médecine nucléaire	2008
M.	SENDID	BOUALEM	PU-PH	Parasitologie et Mycologie	2011
M.	SENNEVILLE	ERIC	PU-PH	Maladies infectieuses	2012
MME	SHARMA	DYUTI	MCU-PH	Chirurgie infantile	2019
M.	SMOL	THOMAS	MCU-PH	Génétique	2020
M.	SOBANSKI	VINCENT	PU-PH	Médecine interne	2020
MME	SOBASZEK	ANNIE	PU-PH	Médecine et Santé au travail	2001
M.	SOBOCINSKI	JONATHAN	PU-PH	Chirurgie vasculaire	2018
M.	SOQUET	JEROME	MCU-PH	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	2020
M.	STORME	LAURENT	PU-PH	Pédiatrie	1999
M.	SUBTIL	DAMIEN	PU-PH	Gynécologie - Obstétrique	2003
MME	SUSEN	SOPHIE	PU-PH	Hématologie	2012
M.	TAVERNIER	BENOIT	PU-PH	Anesthésiologie - Réanimation	2001
M.	THEVENON	ANDRE	PU-PH	Rééducation fonctionnelle	1990
M.	THOMAS	PIERRE	PU-PH	Psychiatrie d'adultes	1999
M.	TIFFREAU	VINCENT	PU-PH	Médecine physique et de réadaptation	2018

 	Listing	
Faculté de Médecine de Lille	Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 02/05/2022

MME	TRUANT	STEPHANIE	PU-PH	Chirurgie générale	2016
M.	TRUFFERT	PATRICK	PU-PH	Pédiatrie	2004
M.	TURCK	DOMINIQUE	PU-PH	Pédiatrie	1990
M.	VAIVA	GUILLAUME	PU-PH	Psychiatrie d'adultes	2006
M.	VAN BELLE	ERIC	PU-PH	Cardiologie	2001
MME	VANBERGUE	ANNE	PU-PH	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques	2007
MME	VANTYGHEM	MARIE-CHRISTINE	PU-PH	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques	2011
M.	VENISSAC	NICOLAS	PU-PH	Chirurgie Thoracique et cardio-vasculaire	2008
M.	VERMERSCH	PATRICK	PU-PH	Neurologie	1996
M.	VILLERS	ARNAULD	PU-PH	Urologie	2002
M.	VINCENT	CHRISTOPHE	PU-PH	Oto-Rhino-Laryngologie	2005
M.	VINCENT	FLAVIEN	MCU-PH	Cardiologie	2021
M.	VINCENELLI	ANDRE	PU-PH	Chirurgie Thoracique et cardio-vasculaire	2008
M.	VINCHON	MATTHIEU	PU-PH	Neurochirurgie	2006
M.	WIEL	ERIC	PU-PH	Anesthésiologie - Réanimation, Médecine D'urgence	2007
M.	YAKOUB-AGHA	IBRAHIM	PU-PH	Hématologie	2008
MME	YELNIK	CECILE	MCU-PH	Thérapeutique	2019
MME	ZEPHIR	THI HELENE	PU-PH	Neurologie	2017
M.	ZERBIB	PHILIPPE	PU-PH	Chirurgie générale	2010


**Professeurs associés de médecine générale (PA) ;
Maîtres de conférences associés de médecine générale (MCA)**

CIVILITE	NOM D'USAGE	PRENOM	GRADE
M.	BARAN	JAN	MCA MG
M.	BAYEN	MARC	PA MG
M.	DELEPLANQUE	DENIS	PA MG
MME	OLLIVON	JUDITH	MCA MG
M.	PONCHANT	MAURICE	MCA MG
MME	TILLY	ANITA	MCA MG

 	Listing	
Faculté de Médecine de Lille	Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 02/05/2022

**Professeurs des Universités (PU) ;
Maîtres de conférences des Universités (MCU)**

CIVILITE	NOM D'USAGE	PRENOM	GRADE	DISCIPLINE
M.	ABDERRAHMANI	AMAR	PU	Biologie Cellulaire
MME	BARON	MORGANE	MCU	Biologie Cellulaire
MME	BASIRAT	ANAHITA	MCU	Psychologie et Ergonomie
MME	CAET	STEPHANIE	MCU	Sciences du Langage
MME	CAUFFIEZ	CHRISTELLE	PU	Biologie cellulaire
M.	CHAPUIS	JULIEN	MCU	Biologie cellulaire
MME	COLIN	MORVANE	MCU	Biologie cellulaire
M.	COUTURIER	CYRIL	MCU	Biologie cellulaire
MME	DE NADAI	PATRICIA	MCU	Personnels Enseignants-Chercheurs de Pharmacie en Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
M.	D'HONDT	FABIEN	MCU	Neurosciences
M.	DONDAINE	THIBAUT	MCU	Neurosciences
M.	DOURLEN	PIERRE	MCU	Neurosciences
MME	DUJARDIN	KATHY	PU	Neurosciences
M.	DUPRES	VINCENT	MCU	Biologie cellulaire
MME	FRADIN	CHANTAL	MCU	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	FURLAN	ALESSANDRO	MCU	Biologie cellulaire
MME	HALLIEZ	SOPHIE	MCU	Neurosciences
MME	HAMDANE	MALIKA	PU	Biologie Cellulaire
MME	HECQUET	MYRIAM	PU	Langues et Littératures Anciennes
M.	HUBERT	THOMAS	MCU	Physiologie
M.	KLUZA	JEROME	MCU	Biologie cellulaire
M.	LANCEL	STEVE	PU	Biologie cellulaire
M.	LEFEBVRE	BRUNO	MCU	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	LENOBLE	QUENTIN	MCU	Neurosciences
MME	MACCHI	LUCIE	MCU	Psychologie et Ergonomie
M.	MARCEAU	MICHAEL	MCU	Biochimie et Biologie moléculaire
MME	MARION	SABRINA	MCU	Biologie cellulaire
MME	MAROT BRIEND	GUILLEMETTE	MCU	Mathématiques appliquées
MME	MAZZUCA	MURIEL	MCU	Chimie théorique, Physique, Analytique
MME	MEJIAS	SANDRINE	MCU	Psychologie et ergonomie
MME	PATTOU	JULIE	PU	Biologie cellulaire
MME	PELAYO	SYLVIE	MCU	Psychologie et Ergonomie
M.	PERRAIS	MICHAEL	MCU	Biologie cellulaire
M.	PLUQUET	OLIVIER	MCU	Biochimie et Biologie moléculaire
MME	SHARIF	ARIANE	MCU	Neurosciences
M.	TAYMANS	JEAN-MARC	MCU	Neurosciences

	Listing	
Faculté de Médecine de Lille	Professeurs et Maîtres de conférences	Version applicable au 02/05/2022

M.	TESSIER	FREDERIC	PU	Biochimie et Biologie moléculaire
MME	TRAN	THI MAI	MCU	Sciences du Langage
M.	VAXEVANOGLOU	XENOPHON	MCU	Psychologie et Ergonomie
MME	VIGNAL	CECILE	MCU	Personnels Enseignants-Chercheurs de Pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

LISTE DES ABREVIATIONS: (*versions thèse d'exercice*):

- **β2m** : β2 microglobuline
- **CMF** : Cytométrie de flux
- **CMH** : Complexe Majeure d'Histocompatibilité (*synonyme : HLA*)
- **CPA** : Cellules présentatrices d'antigènes
- **DSA** : Donor specific antibody, anticorps spécifique du donneur
- **Fc_γRIII** : Récepteur à la fraction constante des IgG (*CD16*)
- **FGF**: Fibroblast growth factor
- **g** : Glomérulite (*classification de Banff*)
- **gDSA** : DSA élués dans le greffon
- **HLA** : Human Leukocyte Antigens (*synonyme : CMH*)
- **HR** : Hazard ratio
- **HUVECs** : Cellules endothéliales de veines ombilicales humaines
- **IF** : Immunofluorescence
- **IgG** : Immunoglobuline G
- **IgIVs** : Immunoglobulines polyclonales intraveineuses
- **IHC** : Immunohistochimie
- **IRCT** : Insuffisance rénale chronique terminale
- **MFI** : Intensité de fluorescence moyenne (*mean fluorescence intensity*)
- **MICA** : MHC classe I polypeptide-related sequence A
- **MICB** : MHC classe I polypeptide-related sequence B
- **MRC** : Maladie rénale chronique
- **NK** : Lymphocytes Natural Killers
- **PRA** : Panel-reactive antibody
- **ptc** : Capillarite péri tubulaire (*classification de Banff*)
- **RAC** : Rejet aigu cellulaire
- **RAH** : Rejet aigu humoral
- **REIN** : Réseau épidémiologique et information en néphrologie
- **s+gDSA** : DSA présents dans le sang circulant et dans l'éluat du greffon
- **sDSA** : DSA présent dans le sang circulant
- **TCR** : T-cell receptor (récepteur des lymphocytes-T)
- **TGFβ** : Transforming growth factor β
- **TGI** : Taux de greffons incompatibles sur les 5 dernières années
- **v** : Vascularite (*classification de Banff*)
- **VCC** : Voie classique du complément
- **VEGF**: Vascular endothelial growth factor

TABLE DES MATIERES :

AVERTISSEMENTS	2
LISTE DES PROFESSEURS ET DES MAITRES DE CONFERENCES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE LILLE	3
REMERCIEMENTS	13
LISTE DES ABREVIATIONS (<i>version thèse d'exercice</i>).....	16
TABLE DES MATIERES	17
TABLE DES ILLUSTRATIONS	19
RESUME (<i>version thèse d'exercice</i>)	20
INTRODUCTION (<i>version thèse d'exercice</i>).....	22
I) Epidémiologie de la maladie rénale chronique et de la greffe rénale	22
II) Bases de la compatibilité immunologique en transplantation	23
a) Historique de la compatibilité immunologique.....	23
b) Le système HLA.....	24
i) Une présentation du « non soi »	24
ii) ... par le « soi »	25
III) Le rejet aigu humoral (RAH)	28
a) Définition histologique du rejet aigu humoral.....	28
b) Clinique du rejet aigu humoral.....	31
c) Physiopathologie du rejet aigu humoral.....	31
i) Génèse des DSA.....	31
ii) Agression endothéliale « complément-dépendante »	32
iii) Agression endothéliale « complément-indépendante »	33
iv) DSA non-anti-HLA.....	36
d) Prise en charge thérapeutique du rejet aigu humoral.....	37
IV) Attribution des greffons en France	40
V) Anticorps anti-DP et en anti-Cw DSA préformés en greffe rénale	41
a) Anti-Cw et anti-DP DSA : une exception à la règle.....	41
b) DSA anti-DP préformés.....	43
c) DSA anti-Cw préformés.....	44

d) DSA anti-Cw et/ou DP préformés.....	45
e) DSA anti-Cw et/ou DP préformés au CHU de Lille.....	47
VI) Objectifs de l'étude.....	48
COVER (<i>version article scientifique</i>)	50
ABSTRACT (<i>version article scientifique</i>)	51
ABBREVIATIONS LIST (<i>version article scientifique</i>).....	52
INTRODUCTION (<i>version article scientifique</i>).....	53
MATERIAL AND METHODS	55
a) Patients's selection.....	55
b) Data source and ethical statement.....	55
c) Data collection.....	56
d) Anti-HLA antibody testing.....	56
e) Histopathology.....	57
f) Endpoints.....	57
g) Statistical analysis.....	57
RESULTS	59
a) Study population and baseline characteristics.....	59
b) Primary endpoint: biopsy-proven acute antibody-mediated rejection.....	60
c) Secondary endpoints: biopsy-proven acute rejection and graft loss.....	61
d) Additional prophylactic treatment the day of transplant.....	62
e) Complications occurring during follow-up.....	63
DISCUSSION (<i>version article scientifique</i>).....	64
DISCLOSURE	69
DISCUSSION (<i>version thèse d'exercice</i>).....	70
CONCLUSION	75
FIGURES	76
SUPPLEMENTAL TABLES	89
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	92
SERMENT D'HIPPOCRATE	98

TABLE DES ILLUSTRATIONS :

Figures :

Figure 1 : Structure et fonctions du CMH.....	27
Figure 2 : Phénotype histologique du rejet aigu humoral en transplantation rénale.....	30
Figure 3 : Illustration des différents modèles proposés de pathogénicité des DSA.....	35
Figure 4 : Survie greffon sans rejet à Lille (2010-2017)	48
Figure 5 : Cumulative incidence of biopsy-proven aABMR.....	76
Figure 6 : Cumulative incidence of biopsy-proven acute rejection (BPAR).....	78
Figure 7 : Cumulative incidence of biopsy-proven aABMR after supplemental prophylactic therapeutic on the day of transplant	80
Figure 8 : Cumulative incidence of graft loss.....	82

Tables:

Table 1 : Nombre d'allèles, de protéines et d'allèles nuls du CMH connus.....	27
Table 2 : Baseline characteristics of donors and recipients.....	83
Table 3 : Multivariate Cox model for the risk of aABMR.....	85
Table 4 : Multivariate interaction term model for the risk of development of aABMR.....	86
Table 5 : Multivariate Cox model for the risk of BPAR.....	87
Table 6 : Multivariate Cox model for the risk of graft loss.....	88

Supplemental tables :

Supplemental table 1 : Maintenance immunosuppressive therapy.....	89
Supplemental table 2 : Rejection according to Cw- and DP-DSA specificity.....	90
Supplemental table 3 : Other graft outcomes.....	91

RESUME : *(version thèse d'exercice)*

Contexte : Le rejet aigu humoral (RAH), médié principalement par les anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur (DSA), reste aujourd'hui encore un des principaux freins au succès de la transplantation rénale. Si l'éviction des DSA préformés anti-HLA-A, -B, -DR et -DQ dans les algorithmes de répartition des greffons fait aujourd'hui consensus, peu de données sont disponibles à propos des DSA anti-HLA-C et anti-HLA DP préformés.

Méthode : Nous avons réalisé une étude multicentrique rétrospective, analysant les facteurs de risque de RAH dans une population de receveurs greffés en présence d'un Cw- ou d'un DP-DSA préformé isolé au jour de greffe entre 2010 et 2019.

Résultats : 183 patients insuffisants rénaux ont été greffés en présence d'un Cw- ou d'un DP-DSA préformé isolé entre 2010 et 2019 aux CHU d'Amiens, Bordeaux, Lille et Nantes (92 Cw-DSA ; 91 DP-DSA). 63 patients (34.4%) ont bénéficié d'un traitement prophylactique au jour de greffe par Rituximab, IgIVs, plasmaphérèse et/ou Eculizumab. A 2 ans, la prévalence du RAH était de 12% dans le groupe Cw-DSA, contre 28% dans le groupe DP-DSA. En analyse multivariée, la présence d'un DP-DSA était associée à un sur-risque de RAH (aHR à 2.25 [1.17-4.31] ($p = 0.015$)) par rapport aux Cw-DSA. Il existait une association significative entre la MFI du DSA au jour de greffe et le risque de RAH. L'analyse d'interaction révélait un sur-risque de RAH dans le groupe DP-DSA par rapport aux Cw-DSA pour les MFI < 3000, et un risque équivalent au-dessus de 3000. La survie greffon censurée sur le décès à 5 ans était de 82.2%, sans différence entre les groupes. Il n'y avait pas de différence

en termes de survenue de RAH entre le groupe ayant bénéficié d'un traitement prophylactique au jour de greffe par rapport au groupe non traité.

Conclusion : Notre étude conforte les résultats observés précédemment sur la pathogénicité des DSA anti-HLA-C, et apporte des données nouvelles en faveur d'une pathogénicité des DSA anti-HLA-DP préformés, associés à un sur-risque de rejet aigu humoral. La pathogénicité des Cw-DSA était MFI-dépendante, et apparaissait essentiellement pour des MFI > 3000, alors que le sur-risque de RAH survenait pour les DP-DSA quel que soit la MFI. Ces résultats suggèrent que les Cw- et les DP-DSA présentent une toxicité probablement au moins équivalente à celle des DSA classiques, et plaident pour une prise en compte de ces anticorps dans l'algorithme de répartition, au même titre que les autres DSA.

INTRODUCTION *(version thèse d'exercice)* :

I – Epidemiologie de la maladie rénale chronique et de la greffe :

La maladie rénale chronique (MRC) représente un problème de santé publique majeur en France. En 2019, selon le registre REIN, 91 875 patients étaient suivis pour une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), soit une prévalence de la maladie de 1355 patients par million d'habitants¹. Après une augmentation croissante, l'incidence était en 2019 en cours de stabilisation, estimée à 169 personnes par millions d'habitants¹. Il est aujourd'hui établi que la MRC est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, et que chaque stade la maladie s'associe à une augmentation croissante de la morbidité cardiovasculaire et de la mortalité². 57% des patients IRCT présentaient ainsi des facteurs de risques cardiovasculaires au diagnostic¹. Il est enfin démontré que la MRC et surtout l'IRCT impactent négativement sur la qualité de vie des patients³. D'un point de vue médico-économique, l'IRCT pèse lourdement sur les dépenses de santé, représentant à elle seule une dépense de près de 4.18 milliards d'euros pour la Sécurité Sociale pour l'année 2017 selon la Cour des Comptes⁴. En 2019, le traitement de suppléance de l'IRCT s'appuyait à 55% sur la dialyse, contre 45% pour la transplantation rénale, l'écart entre les deux traitements tendant à se resserrer légèrement au fur des années, en faveur de la transplantation¹. Depuis la première allo-transplantation rénale en 1952, cette alternative à la dialyse a su progressivement se hisser pour devenir le « gold standard » du traitement de suppléance de l'IRCT. Il est aujourd'hui clairement démontré que la transplantation rénale était associée à une amélioration de l'espérance de vie⁵ et de la qualité de vie des patients³. D'un point de vue médico-économique, la greffe est enfin associée à une baisse des dépenses de santé, ces dernières s'élevant à 0.8 milliards d'euros (20% des dépenses annuelles de la

Sécurité Sociale pour l'IRCT) pour l'année 2017 pour les 45% de patients IRCT transplantés, contre 3.36 milliards d'euros (80% des dépenses annuelles) pour les autres 55% de patients IRCT traités par dialyse⁴. Au fil des années, l'amélioration des connaissances fondamentales et cliniques ont permis une augmentation progressive de la survie greffon. Aujourd'hui, cette dernière est estimée à 90% à un an, 79.4% à 5 ans, et 62.4% à 10 ans⁶. Il est néanmoins important de souligner que, malgré l'optimisation de la prise en charge pharmacologique de la prévention du rejet, la survie greffon a tendance à stagner ces 15 dernières années⁶. Si l'arrivée sur le marché du Tacrolimus dans les années 2005 a permis une diminution significative du nombre de rejets à médiation cellulaire⁷, le rejet à médiation humorale est encore aujourd'hui responsable de 50 à 64% des causes de perte de greffon, et constitue ainsi ce jour un des principaux freins au succès de la transplantation rénale^{8,9}. La maîtrise de ce risque fait notamment appel à un appariement optimal du donneur et du receveur, selon des règles précises d'immunologie fondamentale, édictées au cours du siècle dernier.

II – Bases de la compatibilité immunologique en transplantation

a) Historique de l'immunologie de la transplantation

Dès 1924, les chirurgiens observent que des enfants grands brûlés ayant bénéficié d'allogreffe cutanée « rejettent » à terme le greffon, et qu'en cas de 2^e greffe (à partir du même donneur), ce mécanisme de rejet est plus précoce et plus intense, suggérant une immunisation dirigée contre le donneur¹⁰. Expérimentalement, il est mis en évidence en 1950 que des souris ayant bénéficié d'une greffe de peau à partir d'un donneur d'une même lignée (greffe syngénique) ne rejettent pas le greffon, contrairement à celles ayant été greffées à partir d'un donneur d'une autre lignée. On

observe également que les souris issues du croisement de deux lignées ne rejettent pas les greffons de leurs parents respectifs, à l'inverse de ces derniers. De ces résultats, Medawar et Snell tirent comme conclusion qu'il existe au sein d'une même espèce des gènes polymorphes, et que ces derniers sont exprimés de manière co-dominante (expression conjointe des allèles des deux parents), contrevenant ainsi aux règles de transmissions mendéliennes classiques¹¹. Le concept de compatibilité immunologique était né. Il faudra attendre 1958 pour que ces antigènes tissulaires polymorphiques soient isolés et décrits par le Pr Dausset, qui leur donnera le nom de complexe majeur d'histocompatibilité (CMH, ou HLA pour Human Leukocyte Antigens en anglais). La même équipe élucidera enfin le véritable rôle de ces molécules, à savoir la présentation antigénique du « non soi » « par le soi » en 1975¹². Cette découverte leur vaudra le prix Nobel de Médecine de 1980.

b) Le système HLA

i) Une présentation du « non soi » ...

Le système majeur d'histocompatibilité est un système protéique, exprimé à la surface de nos cellules, essentiel à l'initiation d'une réponse immunitaire adaptative. La première fonction des molécules du CMH correspond à la présentation antigénique de peptides exogènes¹³. Ce concept est présenté comme une présentation du « non soi » en immunologie classique¹². Les molécules du CMH de classe I sont exprimé par l'ensemble des cellules de l'organisme, à l'exception des globules rouges. Elles sont composées d'une chaîne α de trois sous-unités, nommées α_1 , α_2 et α_3 , ainsi que d'une chaîne β_2 invariable¹³. Seule la chaîne α est polymorphique, et donc immunogène¹⁴. Le CMH de classe II est quant à lui composé de deux chaînes, nommées α et β , constituées chacune de deux sous-unités.

Contrairement au CMH de classe I, la seconde chaîne est également variable, et donc immunogénique, ajoutant un degré supplémentaire de complexité¹⁴ (**Figure 1**). L'expression du CMH de classe II est réservée à certains types cellulaires spécialisés, comprenant essentiellement les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) : monocytes, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B, mais aussi certains tissus, notamment en contexte inflammatoire, tels que les cellules endothéliales rénales¹³. Les molécules de CMH jouent un rôle crucial pour l'activation de l'immunité adaptative. Leur région centrale se comporte comme une « poche », permettant l'apprêtage de peptides antigéniques, classiquement pathogènes¹⁵. Ce complexe CMH-peptide est présenté aux récepteurs T (TCR) des lymphocytes T, chefs d'orchestre de la réponse adaptative¹⁵. En cas de reconnaissance spécifique, ce « premier signal » conduit au début de l'activation lymphocytaire, puis à une expansion clonale massive. Les molécules du CMH de classe I permettent la présentation de peptides « endogènes », correspondant généralement à des pathogènes intra-cellulaires (virus, parasites...), et permettent l'activation des lymphocytes T CD8 cytotoxiques¹³. Les molécules de CMH de classe II permettent-elles la présentation de peptides « exogènes » extra-cellulaires capturés par les CPA, conduisant ainsi à l'activation des lymphocytes T CD4, et à une réponse effectrice spécifique¹⁶.

ii) ... par le « soi »

Cette présentation du « non soi » est de manière capitale assurée par une molécule du « soi ». Ainsi, l'activation lymphocytaire T ne peut avoir lieu qu'en cas de reconnaissance peptide/TCR (« non soi »), peptide présenté par un CMH propre à l'individu (reconnaissance CMH/TCR, « soi »)¹⁷. Il existe trois types de CMH de

classe I, nommés A, B et Cw, et trois types de CMH de classe II, nommés DP, DR et DQ¹⁸. Du fait d'une transmission mendélienne co-dominante, chaque individu co-exprimera l'allèle transmis par sa mère, ainsi que celui transmis par son père¹⁶. Ainsi, nous exprimons tous deux molécules HLA-A, deux molécules HLA-B, deux molécules HLA-C, deux molécules HLA-DP, deux molécules HLA-DR et enfin deux molécules HLA-DQ, soient 12 molécules de HLA distinctes. L'ensemble des molécules du CMH sont codées par le bras court du chromosome 6, et sont ainsi transmises à la descendance sous la forme d'un « bloc » haplotypique¹¹. Les molécules du CMH sont extrêmement polymorphes ; on recensait ainsi en mars 2021 29 395 allèles *HLA*, codant pour 18 112 protéines différentes (la répartition de ces allèles et des protéines codées en fonction des différents sous-types de *HLA* est présentée **Table 1**)¹⁹. Ainsi, chaque individu possède une combinaison de 12 de ces 18 112 protéines, conduisant à la genèse d'une incroyable diversité inter-individuelle. On peut ainsi assimiler cette combinaison de molécules HLA comme notre « carte d'identité immunologique », assurant la quasi unicité de chaque individu. La compréhension de ce système a permis d'établir les bases immunologiques de la transplantation. Ainsi, les molécules de HLA exprimées par le donneur (sur le greffon) non partagées par le receveur vont conduire à une immunisation dirigée contre ces mêmes molécules, inconnues des répertoires T et B du receveur. Cette immunisation conduira à la synthèse d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur (donor-specific antibodies, DSA) par les lymphocytes B du receveur, responsables *in fine* du développement de lésions de rejet aigu humoral sur le greffon¹¹.

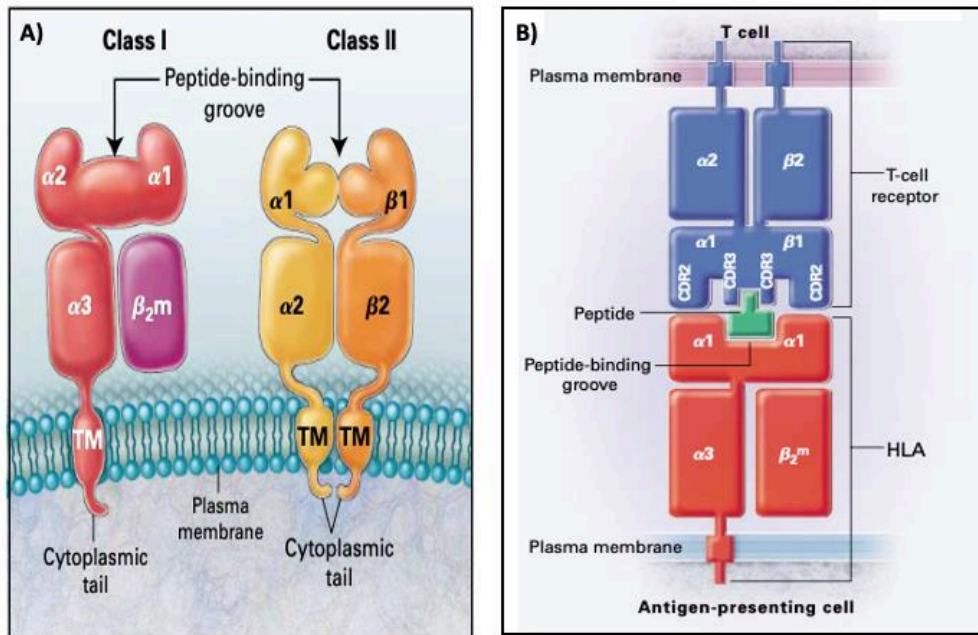


Figure 1 : Structure et fonctions du CMH selon Klein J *et al*, *New Engl J Med*, 2000¹³

A) Structure des molécules de CMH de classe I (gauche) et de classe II (droite)
B) Interaction du complexe CMH-peptide (rouge et vert) des CPA avec le TCR (bleu) des lymphocytes T

Gènes	Allèles	Protéines	Allèles nuls
<i>HLA-A</i>	6766	4068	343
<i>HLA-B</i>	7967	4967	269
<i>HLA-Cw</i>	6622	3842	285
<i>HLA-DRA</i>	29	2	0
<i>HLA-DRB1</i>	2949	2016	96
<i>HLA-DRB2-9</i>	752	541	59
<i>HLA-DQA1</i>	306	154	7
<i>HLA-DQB1</i>	1997	1304	86
<i>HLA-DPA1</i>	258	109	7
<i>HLA-DPB1</i>	1749	1109	88
Total	29395	18112	1240

Table 1 : Nombre d'allèles, de protéines et d'allèles nuls du CMH connus en mars 2021¹⁹

III - Le rejet aigu humoral

a) Définition histologique du rejet aigu humoral :

Le rejet aigu humoral (RAH) répond à une définition histologique, caractérisée à l'aide de la classification de Banff. En 1991, s'est en effet réunie dans cette ville canadienne une première conférence réunissant 12 experts Anatomopathologistes et Transplanteurs cliniciens, dont les travaux ont permis de proposer une première définition internationale standardisée du rejet en transplantation rénale²⁰. L'individualisation d'une forme de rejet directement médiée par des anticorps dirigés contre le greffon (dit rejet « humoral ») est apparue dans la classification de Banff de 1997, et a depuis été réactualisée tous les deux ans²¹. Dans sa dernière version en 2019, le RAH en transplantation rénale peut être retenu en présence de chacun des trois critères développés ci-dessous²²:

1/ Présence de lésions histologiques témoignant d'une agression endothéliale

- a) Prolifération endo-capillaire (glomérulite, g) associée ou non à une capillarite péri-tubulaire (ptc), ($g > 0$ et/ou $ptc > 0$).
- b) Par défaut, certaines lésions peuvent être intégrées dans les révisions de la classification du RAH : lésions de vascularite (v) (en l'absence de rejet aigu cellulaire (RAC)), lésions de microangiopathie thrombotique (après avoir éliminé les diagnostics différentiels, notamment la toxicité des anti-calcineurine) ou enfin des lésions de nécrose tubulaire aiguë isolées (là encore après avoir éliminé les principaux diagnostics différentiels que sont notamment les causes ischémiques et médicamenteuses)²².

2/ Présence d'un anticorps spécifique dirigé contre le greffon dans le sang circulant du receveur (Donor specific antibody, DSA)

- a) Il s'agit dans l'immense majorité des cas d'un anticorps dirigé contre un *locus* HLA du greffon (donneur) dont le receveur est dépourvu (DSA anti-HLA)²³.
- b) De manière plus anecdotique, des DSA non anti-HLA, dirigés contre certaines protéines polymorphiques du donneur autres que le HLA, ont été décrits. Leur impact en transplantation rénale nécessite d'être précisé, même si certaines études suggèrent un sur-risque de rejet²⁴.

3/ Enfin, la classification de Banff définit une « preuve d'humoralité », permettant de rattacher de manière indirecte les lésions histologiques observées (point 1/) à l'anticorps circulant (point 2/) :

- a) La présence d'un dépôt microvasculaire de c4d, produit final inactif de la voie classique du complément (VCC) au niveau des capillaires péri-tubulaires en immunohistochimie (IHC) (c4d > 0) ou en immunofluorescence (IF) (c4d ≥ 2) signe une agression endothéliale anticorps-dépendante.
- b) En l'absence de dépôt de c4d, la classification de Banff de 2019 permet de retenir le critère « d'humoralité » en présence d'une inflammation microvasculaire au moins modérée, avec $g + ptc \geq 2$ (en l'absence de récurrence ou d'apparition d'une glomérulonéphrite *de novo*). A noter qu'en cas d'inflammation interstitielle (RAC, rejet borderline, infection...), le $ptc \geq 2$ isolé ne peut permettre de retenir le diagnostic²².
- c) De manière plus récente, certaines équipes ont pu mettre en évidence qu'il existait un « profil transcriptionnel » des cellules endothéliales en cas d'agression humorale, distinct de celui observé en cas de RAC ou en l'absence

d'agression. Cette « signature moléculaire » du RAH est aujourd'hui disponible sous forme de puces à ARN (NanoString®), mais n'est pas encore utilisé en routine clinique en France²⁵.

Il est important de noter que cette classification est dynamique, et qu'elle évolue avec le temps. La révision de 2017 a ainsi élargi le champs diagnostique du RAH, en introduisant la possibilité de retenir le diagnostic en l'absence de DSA (NanoString, c4d fortement positif, DSA non anti-HLA...)²², ou en l'absence de de dépôt de c4d (g + ptc \geq 2)²⁶. Les principaux patterns histologiques du RAH sont présentés **Figure 2**.

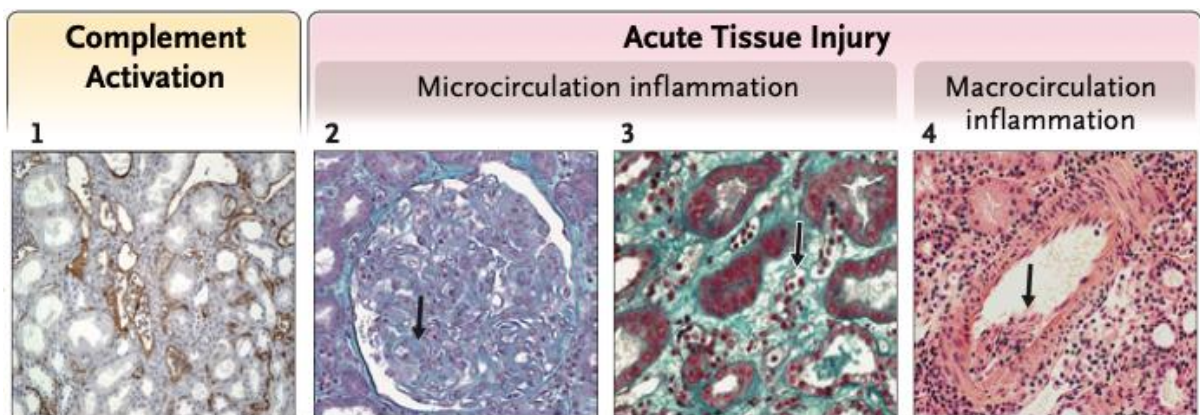


Figure 2 : Phénotype histologique du rejet aigu humoral en transplantation rénale selon Loupy *et al.*²¹

1) Dépôt de c4d péricytique en immunohistochimie ; **2)** Lésions de glomérulite (flèche noire) (Trichrome de Masson); **3)** Capillarite péricytique (flèche noire) (Trichrome de Masson); **4)** Vascularite intima d'une artère interlobulaire (Hématoxyline).

b) Clinique du rejet aigu humoral :

Cliniquement, il n'existe pas de signe spécifique du RAH. Le rejet peut être infra-clinique, démasqué par une biopsie du greffon réalisée à titre systématique, ou réalisée devant l'apparition d'un DSA. Le RAH se caractérise cependant généralement par une dysfonction aiguë du greffon (augmentation de la créatininémie > 30% d'une valeur de référence), par l'apparition d'une protéinurie glomérulaire, pouvant être de rang néphrotique¹⁸. Le RAH est également à envisager en cas de non fonction primaire du greffon. Les autres signes non spécifiques incluent l'hypertension artérielle, l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs, en lien avec la rétention hydrosodée induite par l'oligoanurie et/ou la chute de la pression oncotique¹⁸. En l'absence de traitement, le RAH conduit inexorablement à la dysfonction chronique terminale et à la perte du greffon²¹.

c) Physiopathologie du rejet aigu humoral :

i/ Genèse des DSA

Tel qu'évoqué précédemment, la physiopathologie du RAH s'appuie largement sur le développement d'anticorps spécifiques dirigés contre le greffon (DSA), généralement anti-HLA. Ces derniers peuvent être présents avant la greffe, du fait d'un événement immunisant ancien, tel qu'une transfusion, une transplantation d'organe vascularisé antérieure ou une grossesse²⁷. Ce dernier événement est particulièrement important en termes d'accessibilité à la greffe, puisqu'il expose la patiente immunisée à une incompatibilité potentielle avec son conjoint ou ses enfants en cas de projet de greffe donneur-vivant¹⁴. Dans ce cas, on parlera alors de DSA « préformés ». Les DSA peuvent apparaître après la greffe ; on parle alors de DSA « *de novo* »²⁸. Ces derniers apparaîtraient chez 13 à 30% des greffés, généralement à l'occasion d'une

sous-immunosuppression²⁸. Dans ce cas de figure, leur apparition est généralement la conséquence d'une immunisation spécifique faisant appel à l'activation et à l'expansion clonale de lymphocytes T et B naïfs allo-réactifs²⁹. Un phénomène inflammatoire local, telle qu'une infection virale, un rejet aigu cellulaire ou l'ischémie-reperfusion, peuvent augmenter l'immunogénicité du greffon, et conduire à la genèse de DSA, notamment *via* la réactivation d'une cellule T ou B mémoire²⁹.

ii/ Agression endothéliale humorale complément-médiée

La toxicité des DSA sur l'endothélium du greffon peut être de différentes natures. Le mécanisme le plus caractérisé ce jour correspond à une agression endothéliale médiée par la voie classique du complément²⁸. Cet ensemble protéique, constitué d'une trentaine de protéines circulantes, correspond à un système ancestral de défense anti-microbienne³⁰. Son activation conduit au clivage en cascade des différentes protéines constituant le système, et à l'activation de ce dernier. Le système du complément peut être activé selon trois voies distinctes : la voie classique, la voie des lectines, et la voie alterne. Toutes ces voies conduisent au clivage du C3, et à l'activation d'une voie finale commune³⁰. Le pouvoir pathogène du complément fait appel à trois mécanismes :

- **i/ Inflammation** : Les clivages respectifs du C3 et du C5 conduisent à la production de C3a et de C5a, anaphylatoxines pro-inflammatoires, responsables d'une activation et d'un recrutement local de l'immunité innée³¹.
- **ii/ Opsonisation** : Ces mêmes clivages conduisent à la libération de fragments courts C3b et C5b, capables de se fixer aux cellules cibles, et d'induire leur opsonisation. Ce mécanisme de « balisage » identifie la cellule

marquée comme une cible à détruire pour certaines cellules de l'immunité innée, notamment les monocytes/macrophages, et les lymphocytes Natural killers (NK)³¹.

- **iii/ Lyse cellulaire par le complexe d'attaque membranaire** : L'activation du complément par les trois voies conduit au clivage du C3 et du C5, permettant l'activation de la voie finale commune. Cette dernière conduit à la polymérisation du C5b avec les molécules de C6, C7, C8 et de C9 pour former un pore membranaire, appelé complexe d'attaque membranaire (C5b9), responsable de la perméabilisation et de la lyse de la cellule cible³⁰.

Dans le cadre du RAH, la fixation du DSA sur sa cible endothéliale au niveau des vaisseaux de petits calibres au sein du greffon conduit à l'activation de la voie classique, comme en témoignent les fragments de c4d péri-tubulaires décrits précédemment. Les trois mécanismes décrits ci-dessus – inflammation, opsonisation et lyse cellulaire – seront responsables de l'agression de l'endothélium, conduisant à son remodelage et *in fine* à sa destruction, se traduisant histologiquement par les lésions de RAH²¹. Ce mécanisme est principalement le fruit de DSA préformés, plus volontiers dirigés contre des molécules du CMH de classe I, et se traduit généralement par un rejet hyper-aigu, aigu accéléré ou précoce³².

iii/ Agression endothéliale humorale complément-indépendante

Il est important de noter que tous les DSA n'ont pas la capacité d'activer le complément de manière égale. Au sein des IgG, les IgG3 sont plus pourvoyeuses d'une activation complémentaire que les IgG1. A l'inverse, le pouvoir d'activation de la VCC des IgG2 est très faible, et est enfin inexistant pour les IgG4³³. Pourtant,

d'authentiques IgG2- et IgG4-DNA peuvent être associées à des lésions de rejet humoral, suggérant l'existence de mécanismes complément-indépendants²¹. Le premier mécanisme décrit est celui d'un phénomène d'opsonisation des cellules endothéliales directement médié par les DNA, sans activation du complément. Les monocytes/macrophages expriment en effet à leur surface des molécules de CD16, ou Fc_γRIII, récepteur membranaire aux fragments constants des IgG. La reconnaissance CD16/IgG conduit à un relargage cytokinique de molécules pro-inflammatoires et d'enzymes lytiques, conduisant à un remodelage du tissu ciblé³⁴. Le CD16 est également partagé par les cellules Natural Killer, lymphocytes cytotoxiques invariables, appartenant à l'immunité immune. La liaison CD16/IgG conduit ici à l'activation du pouvoir cytolytique des NK, *via* la sécrétion de perforine, protéine capable de perméabiliser la membrane plasmique de la cellule cible, et le transfert trans-cytoplasmique de granzyme, enzyme capable d'enclencher l'apoptose de la cellule marquée³⁵. D'autres mécanismes, plus subaigus ont également été décrits. Ainsi, la fixation des DNA aux cellules endothéliales pourrait conduire à un effet pléiotropique direct sur ces dernières, en augmentant la production de VEGF et l'expression du récepteur au FGF, conduisant à une prolifération et à un remodelage endothélial³⁶. Enfin, certains DNA pourraient conduire à l'activation de mécanismes de réparation pro-fibrotiques, notamment *via* la voie du TGFβ³⁶. Ces mécanismes dépendent plutôt de DNA *de novo*, plus volontiers dirigés contre les classe II du CMH, et se traduisent cliniquement par un rejet aigu humoral tardif, un rejet chronique humoral +/- actif ou une glomérulopathie d'allogreffe³⁷. Les différents modèles de pathogénicité des DNA sont présentés **Figure 3**.

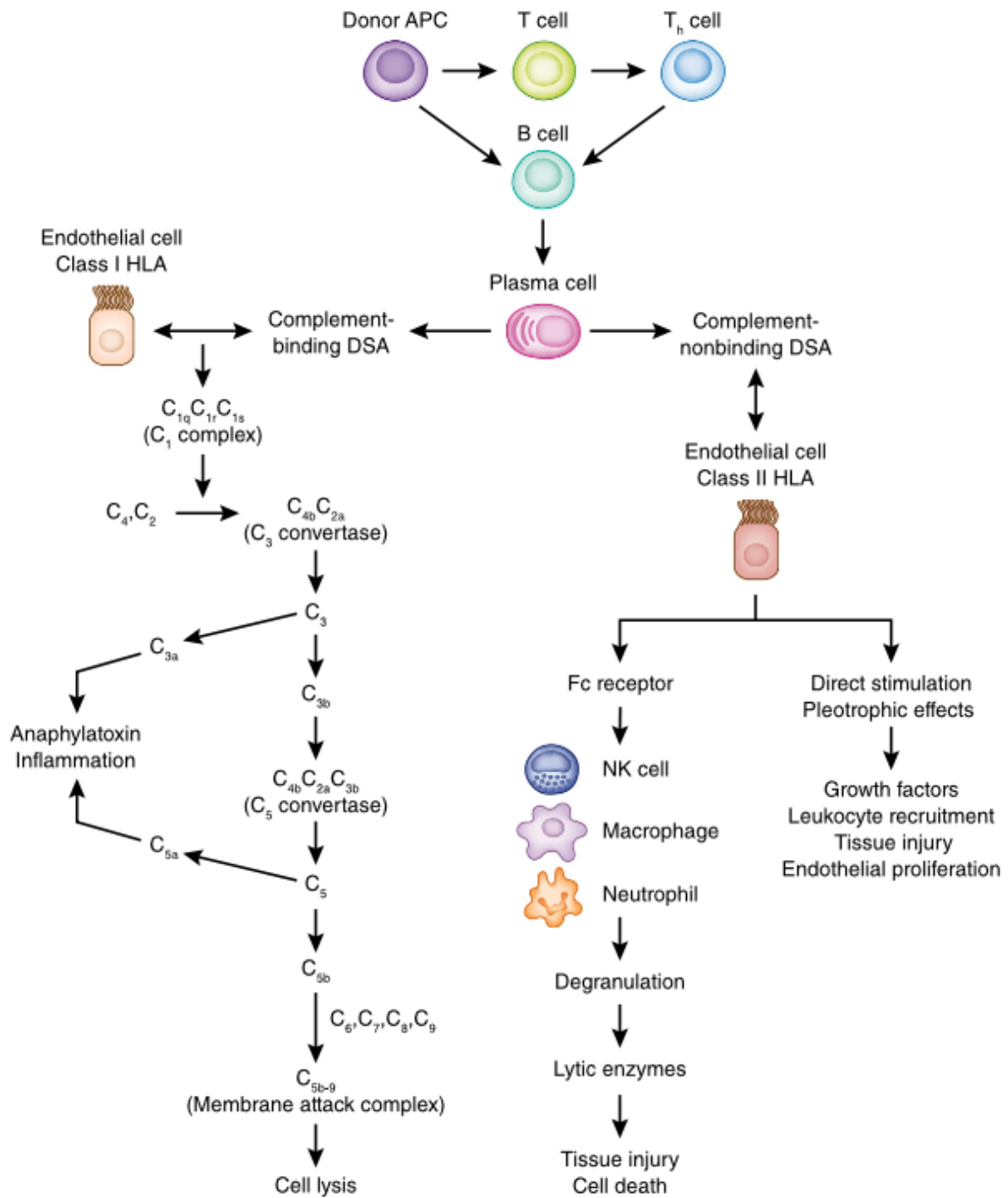


Figure 3 : Illustration des différents modèles proposés de pathogénicité des DSA, selon Zhang *et al.*²⁸

iv/ DSA non anti-HLA :

Concentrant à lui seul l'immense majorité du polymorphisme inter-individuel au sein d'une même espèce, le mismatch HLA est responsable de la grande majorité des rejets aigus humoraux²¹. Il existe cependant d'autres antigènes polymorphiques, pouvant de manière plus anecdotique conduire à une allo-immunisation contre le greffon. Les antigènes du système ABO sont les plus connus, ces derniers étant exprimés par l'endothélium rénal. Ce risque est cependant facilement maîtrisable, i/ en appareillant les donneurs décédés et les receveurs en iso-groupe, et ii/ de manière plus récente en procédant à un traitement préventif pré-greffe de désimmunisation active pour certaines transplantations à partir d'un donneur-vivant dites « ABO-incompatibles »³⁸. Le potentiel immunogène des complexes d'histocompatibilité MICA et MICB (MHC class I chain-related gènes A ou B) fait l'objet de débat. Dans une étude de 2007, Zou *et al.*, ont mis en évidence que la présence d'anticorps anti-MICA circulants était associée à un sur-risque de perte de greffon, avec des résultats d'autant plus significatifs que le mismatch en HLA-A, -B et -DR était faible (0 ou 1 mismatch)²⁴. Très récemment, une étude rétrospective multicentrique française portant sur 1356 patients a mis en évidence que la présence d'un anti-MICA DSA était associé de manière indépendante à un sur-risque de RAH (Hazard Ratio à 3.8 [IC95% 1.9-7.4] ($p < 0.001$)³⁹. La transplantation d'un greffon de sexe masculin chez un donneur de sexe féminin peut s'accompagner de manière rare d'une immunisation contre des protéines mineurs du complexe d'histocompatibilité présents sur le chromosome Y (anti-HY minor histocompatibility antigens)⁴⁰. Ce mismatch de sexe entre le donneur et le receveur n'est cependant pas limitant pour l'attribution des greffons, suggérant un faible retentissement clinique. Enfin, une immunisation contre certaines protéines polymorphiques telles

que la Glutathion-Sulfotransférase de type 1⁴¹, ou le récepteur de type 1 à l'Angiotensine II ont été décrits, avec pour ce dernier une présentation de rejet atypique, c4d négatif, avec une hypertension artérielle sévère au premier plan, et une évolution chronique lentement progressive⁴². Que ces anticorps soient réellement pathogènes, ou qu'ils puissent être en réalité un « marqueur » de rejet fait encore l'objet de débats²⁸. Enfin, la prévalence d'autres allo-anticorps, ou d'authentique auto-anticorps reste inconnue.

d) Prise en charge thérapeutique du rejet aigu humoral :

La prise en charge du rejet aigu humoral reste aujourd'hui encore mal codifiée. Différentes stratégies thérapeutiques ont été testées, seules ou associées les unes aux autres :

- **Les immunoglobulines polyclonales (IgIVs)**, perfusées généralement après les échanges plasmatiques, neutralisent les DSA *via* la présence d'anticorps anti-idiotypes, et possèdent une activité immuno-modulatrice notamment sur l'activation du complément⁴³. Bien que largement utilisées en transplantation, peu d'études rigoureuses permettent de valider formellement leur utilisation. Dans une étude randomisée contre placebo, Jordan *et al.*, ont mis en évidence que dans une population de patients IRCT en attente de greffe immunisés (PRA (panel-reactive antibody) > 50%), la prescription d'IgIVs systématique permettait d'obtenir une diminution de l'immunisation anti-HLA, sans toutefois mettre en évidence d'effet sur la prévalence du RAH ou sur la survie greffon⁴⁴.
- **La plasmaphérèse et l'Immunoabsorption** permettent une épuration rapide des DSA. Elles n'agissent cependant pas sur la production de ces derniers,

leur utilisation seule se traduisant de fait par un rebond des anticorps^{45,46}. Lefaucheur *et al.*, ont démontré en 2010 la supériorité d'une association IgIVs forte dose, plasmaphérèse et Rituximab par rapport aux IgIVs forte dose seules. 3 ans après le diagnostic de RAH, la survie greffon était de 91% dans le groupe polythérapie, contre 50% dans le groupe IgIVs seules. Cette augmentation de survie greffon était corrélée à une diminution post-traitement du titre des DSA⁴⁷.

- **Les corticoïdes intra-veineux** à forte dose permettent une action initiale rapide et lymphotoxique, mais également anti-inflammatoire et immunosuppressive⁴⁸. Une décroissance progressive est généralement utilisée après le relais oral.
- **Enfin, le Rituximab**, un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, permet l'élimination des cellules B matures et mémoires productrices de DSA. Son action est toutefois limitée sur les plasmocytes ayant perdu le CD20 au cours de leur maturation⁴⁹. RITUX ERAH, une étude multicentrique en double aveugle de phase III a permis la randomisation de 38 patients dans un groupe Rituximab contre placebo. Tous les patients recevaient des IgIVs, des séances d'échanges plasmatiques et des corticoïdes. A un an, les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence significative en termes de créatininémie, de protéinurie ou de survie greffon. Il existait toutefois une tendance non significative en faveur d'une régression plus importante des stigmates d'inflammation microcirculatoire dans le groupe Rituximab, de même qu'une tendance à la diminution de la MFI (intensité de fluorescence moyenne) des DSA plus marquée dans ce même groupe (différence non significative)⁵⁰. Ces résultats ont été confirmés par les analyses *post-hoc* de

la même cohorte à + 7 ans, récemment publiées. Soulignons que si on ne notait pas de sur-risque infectieux dans le groupe Rituximab, il existait toutefois une alerte (non significative) sur le risque de cancer, avec 7 cancers chez 6 patients sur les 27 ayant été traités par Rituximab⁵¹.

De manière plus anecdotique, d'autres stratégies thérapeutiques ont fait l'objet de petites études généralement non contrôlées :

- **Le Bortezomib** est un inhibiteur du protéasome, qui permet un blocage et une entrée en apoptose des plasmocytes producteurs de DSA. Plusieurs études rétrospectives, notamment pédiatriques, semblent être en faveur d'une efficacité de ce traitement sur la survie-greffon, mais ces résultats méritent d'être confirmés de manière prospective^{52,53}.
- Plus en aval de la stratégie thérapeutique, **l'Eculizumab**, largement utilisé en Néphrologie, est un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément, permettant de bloquer la voie finale commune. Son utilisation dans le RAH permettrait de bloquer la toxicité complément-dépendante des DSA, et a montré dans une population de receveurs porteurs de DSA une diminution du nombre de RAH par rapport à une cohorte rétrospective historique, avec toutefois une fréquence similaire de rejets chroniques humoraux⁵⁴.
- Enfin, un blocage du complément plus en amont a été testé dans une étude prospective randomisée contre placebo de phase 2b sur 18 patients à l'aide du **Beriner**, un anti-C1 estérase. Bien que le critère principal sur la fonction du greffon n'ait pas été atteint, on observait une tendance non significative en faveur du Beriner, suggérant un potentiel effet bénéfique. Théoriquement, le

Berinerit devrait constituer un blocage plus efficace que l'Eculizumab, empêchant la production de l'anaphylatoxine pro-inflammatoires C3a, au prix de sans doute plus d'effets indésirables infectieux⁵⁵.

Bien qu'il n'existe pas d'études randomisées validant formellement ces protocoles, on dénote un consensus d'experts⁵⁶, actualisé en 2019, posant l'association Plasmaphérèse + IgIVs + corticoïdes comme le « gold standard » du traitement du RAH. Bien que n'ayant pas démontré la preuve irréfutable de son efficacité⁵¹, le Rituximab reste positionnable en première intention en adjonction des traitements sus-cités⁵⁶. Quoiqu'il en soit, aucune de ces associations ne permet d'obtenir une prise en charge pleinement satisfaisante du RAH⁵⁷. En parallèle de cette stratégie curative à *posteriori*, une stratégie préventive, basée *a priori* sur l'appariement du donneur et du receveur est donc absolument nécessaire pour minimiser ce risque immunologique.

IV – Attribution des greffons en France

L'immunisation est donc dirigée contre un antigène du donneur présent sur le greffon, et inconnu par le système immunitaire du receveur ; il s'agit en pratique quasi exclusivement de molécules du CMH, qui comme exposé précédemment sont responsables de notre individualité immunologique propre. Par exemple, la présence d'un antigène HLA-A3 sur le greffon chez un receveur porteur des gènes *HLA-A2* et *-A4* pourra conduire à l'immunisation contre le -A3, antigène inconnu, et à la genèse notamment d'un anticorps anti-HLA-A3. Cet anticorps anti-A3 sera ici spécifiquement dirigé contre le greffon (DSA). On comprend donc aisément que plus le donneur et le receveur partagent de *loci* HLA commun, plus le risque de rejet paraît limité. Ainsi, il

est montré que le nombre de mismatch est corrélé significativement avec la survenue d'un rejet, et avec la survie greffon⁵⁸. L'algorithme de répartition national prend en compte le nombre de mismatch *HLA*, même si ce dernier n'est pas un facteur limitant. Il est ainsi possible de greffer un patient en full-mismatch *HLA*. A l'inverse, la base de la compatibilité immunologique autorisant ou contre-indiquant la greffe rénale est déterminée par la présence d'anticorps préformés dirigés contre le greffon⁵⁹. Ainsi, la présence d'un DSA anti-A/B/DQ/DR préformé contre-indiquera formellement la greffe (cross match virtuel positif), et exclura le patient de l'algorithme. Dans notre exemple, aucun greffon porteur de l'antigène A3 ne pourra être proposé à notre receveur présentant un anticorps anti-A3 circulant préformé. Il est aujourd'hui démontré qu'un tel « filtre » permettait d'améliorer l'efficacité de l'allocation d'organe⁶⁰.

V – Transplantation rénale et DSA préformés anti-Cw et anti-DP

a) DSA anti-Cw et anti-DP : une exception

Cette règle de d'attribution ou d'exclusion des greffons est valable pour les molécules de HLA-A, HLA-B, HLA-DR, et plus récemment, HLA-DQ. Si l'impact négatif sur la survie greffon des DSA anti-A, -B, -DR ou -DQ est aujourd'hui largement établi⁴⁷, le rôle des anti-Cw et anti-DP DSA reste ce jour débattu. Contrairement aux précédents anticorps, les anti-HLA-C et anti-HLA-DP DSA ne sont pas pris en compte dans la répartition nationale française proposée par l'Agence de Biomédecine, et échappent ainsi à cette censure⁵⁹. Il est ainsi possible, et même fréquent, d'avoir une proposition de greffe pour un receveur présentant un anticorps anti-HLA-DP ou anti-HLA-C dirigé spécifiquement contre le greffon proposé. Il n'existe à ce jour aucun consensus international sur la conduite à adopter dans ce cas de figure. Ainsi, dans

l'Organ Procurement and Transplantation Network américain et dans l'Eurotransplant Community, la censure sur les Cw/DP-DSA est optionnelle. Au Royaume-Uni, les Cw-DSA contre-indiquent la greffe depuis 2008, tandis que les DP-DSA souffrent quant à eux d'une simple recommandation d'éviction depuis 2012⁶¹. Les raisons de cette « tolérance » pour les anti-Cw et les anti-DP sont multiples. Les différentes explications fréquemment proposées sont listées ci-dessous :

- **i/** Les molécules de HLA-C et HLA-DP sont historiquement décrites comme « peu immunogènes », sans pour autant que cela ait été clairement démontré⁶².
- **ii/** Les molécules de HLA-C et HLA-DP sont décrites comme « plus faiblement exprimées par les cellules endothéliales ». Notons cependant qu'*in vitro*, il a été récemment démontré qu'il existait une grande variabilité inter-individuelle de l'expression du *HLA-C*, avec des cellules endothéliales de veines ombilicales humaines (HUVECs) issues de différents donneurs présentant une expression basale très diverse⁶³. Dans cette même étude, en contexte inflammatoire, les HUVECs stimulées par interféron γ voyaient leur expression membranaire de *HLA-C* multipliée en moyenne par 15 ($n = 11$)⁶³. Le niveau d'expression est également dépendant de l'allèle *HLA-C* porté par l'individu, ainsi que de multiples mécanismes de régulation post-transcriptionnels dynamiques, complexifiant son étude⁶⁴.
- **iii/** Une proportion importante de Cw-DSA ne positive pas le cross match en cytométrie de flux (CMF). Notons toutefois que, comme les autres molécules de classe I, le HLA-Cw peut perdre sa $\beta 2$ microglobuline invariable, et perdre ainsi sa configuration spatiale. Ces HLA-Cw dit « dénaturés » conduisent à la genèse d'anticorps dirigés contre des molécules non exprimée de manière

physiologique à la surface des cellules, et donc de fait non pathogène. En excluant ces anti-HLA-C dénaturés, Visentin *et al.* ont mis en évidence une positivisation du crossmatch en CMF au moins similaire à celle observée pour les autres DSA⁶⁵.

- **iv/** La technique antigénique historique était mal adaptée pour étudier ces anticorps anti-HLA-C et anti-HLA-DP. L'avènement des tests en phase solide sur un antigène isolé par technique de Luminex® (Austin, TX) en routine depuis 2008 ont permis de révolutionner le dépistage et la caractérisation de ces anticorps⁶⁶.
- **vi/** Enfin, avant les années 2015, le génotypage *HLA-C* et *HLA-DP* du donneur n'était pas effectué en routine ; les différentes études décrivaient donc l'impact de ces anti-HLA sur la survie greffon et la survenue de RAH sans discriminer les DSA des anticorps non dirigés contre le greffon^{67,68}. A titre d'exemple, le génotypage complet des *HLA-C* et *HLA-DP* des donneurs décédés n'est réalisé dans notre centre de manière systématique que depuis 2017. Ces biais techniques ont pu de fait grandement sous-estimer le caractère pathogène des Cw- et DP-DSA.

b) DSA préformés anti-HLA-DP

La prévalence des anti-DP est variable selon les études, allant de 8% à 49% des patients inscrits sur liste de greffe^{68,69}. Les quelques données de la littérature sur l'impact de ces anticorps préformés en transplantation rénale sont discordantes. Ainsi, Relando-Pachon *et al.* ne mettait pas en évidence en 2015 d'impact sur la survie greffon de la présence d'un anti-DP préformé chez 27 patients par rapport à 38 patients sans anti-DP. Cependant, le génotypage *HLA-DP* du donneur n'avait pu

être effectué que pour 7 patients, et parmi ceux-ci, seuls 2 présentaient un anti-DP effectivement dirigé contre le greffon. Ces deux mêmes patients seront victimes d'un rejet aigu humoral précoce dans le post-greffe⁶⁷. De même, Hörmann *et al.* ne rapportent pas d'impact de la présence d'anti-DP préformés sur la survie greffon. Là encore, les anti-HLA-DP sont étudiés sans discrimination entre les anti-DP DSA et les anti-DP non DSA. Dans le détail, seuls 3 de ces 81 anti-DP préformés étaient finalement bien dirigés contre le greffon, ne permettant pas de tirer de conclusion sur leur pathogénicité⁶⁸. A l'inverse, Goral *et al.*, rapportent dès 2007 les cas de deux patients ayant présenté un rejet aigu humoral précoce à 10 et 12 jours de la greffe respectivement, en présence d'un anti-DP DSA préformé. L'intérêt de ces observations réside dans le fait que ces deux patients présentaient la particularité d'être greffés en full match *HLA-A, -B, -C, -DR* et *-DQ* avec leurs donneurs respectifs, et de ne pas présenter d'anticorps anti-MICA circulants, permettant ainsi d'incriminer fortement les DP-DSA⁷⁰. Enfin, d'autres case reports ont mis en évidence un rejet chronique humoral actif concomitant à l'apparition tardive d'anti-DP DSA *de novo* plusieurs années après la greffe^{71,72}.

c) DSA préformés anti-HLA-C

Pour ce qui est des anti-Cw, ceux-ci ont été mis en évidence chez 10 à 15% des patients inscrits sur liste de greffe⁶⁴. Dans une cohorte de 2260 patients transplantés rénaux, le mismatch en *HLA-C* était isolément associé à une baisse significative de la survie greffon⁷³. La première observation d'un RAH pour lequel un anti-Cw DSA a été incriminée est rapportée en 2011 par l'équipe de transplantation de Bordeaux. Bachelet *et al.* présentent le cas clinique d'un patient victime d'une non fonction primaire du greffon, avec nécrose corticale, dont l'analyse de la pièce de

transplantectomie mettra en évidence un RAH de grade III. Les seuls DSA mis en évidence seront deux anti-Cw DSA (un anti-Cw6 MFI 3000 au jour de greffe et un anti-Cw17 MFI 5000 au jour de greffe). De manière intéressante, ces mêmes DSA étaient retrouvés à un titre supérieur au titre sérique dans l'éluat du greffon détransplanté, plaidant pour l'hypothèse d'une toxicité de ces derniers sur le parenchyme du transplant⁷⁴. Dans une étude parisienne comparant de manière rétrospective 22 patients immunisés greffés avec un Cw-DSA préformé à 88 patients immunisés sans DSA, la prévalence du RAH prouvé histologiquement était de 27.1%, contre 9.1% pour le groupe contrôle immunisés sans DSA ($p < 0.03$). A noter que la survenue du RAH était ici corrélée au pic de MFI du DSA préformé plutôt qu'à la MFI du DSA au jour de greffe⁷⁵.

d) DSA préformés anti-Cw et/ou DP :

Trois études présentent enfin une analyse poolée des Cw- et des DP-DSA préformés. Dans une petite série de cas, Gilbert *et al.*, rapportent dès 2011 un sur-risque de rejet aigu humoral chez 16 patients transplantés en présence d'un Cw- ou d'un DP-DSA préformé (Cw : $n = 5$; DP : $n = 10$; Cw + DP : $n = 1$), en comparaison à une cohorte contrôle de patients immunisés (4 RAH sur 16 patients porteurs d'un Cw et/ou DP-DSA (25%)) ($p = 0.036$)⁷⁶. Dans une cohorte monocentrique de 51 patients, Bachelet *et al.*, ont comparé un groupe de patients présentant des DSA anti-Cw et/ou anti-DP dans le sang (sDSA) et dans l'éluat du greffon, obtenu par ponction-biopsie de greffon (gDSA), à un groupe de patient présentant uniquement des sDSA sans gDSA, et enfin à un groupe contrôle de patients immunisés sans DSA. La survie greffon était significativement impactée par la présence de Cw et/ou DP-DSA *in situ* dans le greffon (gDSA), avec une survie greffon significativement

inférieure dans le groupe s+gDSA par rapport aux autres groupes⁷⁷. La dernière étude, réalisée par la même équipe, a comparé 48 patients immunisés greffés avec un anti-Cw DSA et/ou un anti-DP DSA préformé isolé, à une cohorte historique de 47 patients greffés avec la découverte *a posteriori* d'un DSA classique anti-A, -B, -DR ou DQ préformé, et enfin à une cohorte contrôle de 104 patients immunisés sans DSA. Les anti-Cw et/ou anti-DP DSA étaient capables de positiver le cross match en CMF, sans différence significative entre les groupes Cw/DP-DSA et groupes A/B/DR/DQ-DSA ($p = 0.59$). Le crossmatch CMF était cependant significativement plus fréquemment positif que dans le groupe contrôle immunisé sans DSA ($p = 0.003$). Cette étude met également en évidence une absence de différence significative sur la prévalence du RAH entre le groupe Cw/DP-DSA et le groupe A/B/DR/DQ-DSA, plaidant pour une toxicité des Cw/DP-DSA au moins similaire à celle des DSA classiques. Notons toutefois qu'il existait une différence significative de MFI au jour de greffe entre les deux groupes, avec une MFI moyenne à 2881 dans le groupe Cw/DP-DSA *versus* 1300 dans le groupe A/B/DR/DQ-DSA. Les deux groupes présentaient significativement plus de RAH que le groupe contrôle immunisé sans DSA ($p < 0.001$). Enfin, cette prévalence accrue du RAH dans les groupes présentant des DSA se traduisait par une baisse de la survie greffon, non différente entre les groupes Cw/DP-DSA et A/B/DR/DQ-DSA, mais significativement plus importante que dans le groupe contrôle sans DSA⁶¹. Ces données, bien que rétrospectives, suggèrent ainsi que les Cw/DP-DSA puissent présenter un effet pathogène au moins similaire à celui des DSA anti-A, -B, -DR et/ou -DQ. L'analyse des Cw- et les DP-DSA de manière conjointe dans ces études empêche toutefois de tirer des conclusions spécifiques sur le pouvoir pathogène des DP-DSA isolés.

5) Anti-Cw et anti-DP DSA préformés au CHU de Lille :

Au CHU de Lille, plusieurs patients ont été greffés en présence d'un DSA préformé dirigé contre les *loci HLA-C* ou *HLA-DP* du donneur. En 2018, une étude rétrospective monocentrique au CHU de Lille (Chamley P *et al.*, non publiée)⁷⁸ a décrit localement ces populations. Parmi les 1051 greffes rénales effectuées entre 2010 et 2017, 21 (2%) et 26 patients (2.5%) présentaient un anti-Cw DSA ou anti-DP DSA préformé respectivement (MFI > 500), sans autre DSA. On ne notait pas de différence significative entre les groupes, à l'exception d'un taux de greffons incompatibles (TGI) inférieur dans le groupe Cw-DSA par rapport au groupe DP-DSA (67.2% ± 29.2 vs 83.3% ± 24.8 ($p = 0.05$)) ainsi qu'un nombre de mismatches *HLA* plus important dans le groupe Cw-DSA (4.29 ± 2.00 vs 2.77 ± 1.70 ($p = 0.01$)). Les groupes étaient également comparés à une cohorte de 106 patients non immunisés (TGI à 0%) greffés sur la même période, sélectionnés de manière aléatoire. Le suivi moyen était de 28 mois pour le groupe Cw-DSA, et de 33 mois pour le groupe DP-DSA. Les patients étaient greffés avec un traitement d'induction standard, sans protocole de désimmunisation spécifique, à l'exception de 3 patients du groupe DP-DSA, ayant reçu une injection unique de 375 mg/m² de Rituximab au moment de la greffe. Aucun patient n'avait reçu de traitement prophylactique par plasmaphérèse, IgIVs ou Eculizumab. A un an de la greffe, l'incidence du rejet de tout type était de 45% dans le groupe DP-DSA, contre 21.7% dans le groupe Cw-DSA, et 6% dans le groupe non immunisé ($p < 0.001$). A la fin de l'étude, la prévalence du rejet aigu humoral était de 46.2% (12 sur 26 patients) dans le groupe DP-DSA, contre 9.5% (2 sur 21 patients) dans le groupe Cw-DSA ($p < 0.05$). En analyse multivariée, la présence d'un anti-DP DSA apparaissait comme un facteur de risque indépendant de rejet aigu humoral, avec un hazard ratio (HR) ajusté à 3.03 ($p = 0.05$). Ce sur-risque

de rejet dans le groupe DP-DSA ne semblait toutefois par se répercuter sur la survie greffon censurée par le décès à 3 ans (85.7 *versus* 83.7%). La survie greffon sans rejet des différents groupes est présentée **Figure 4**.

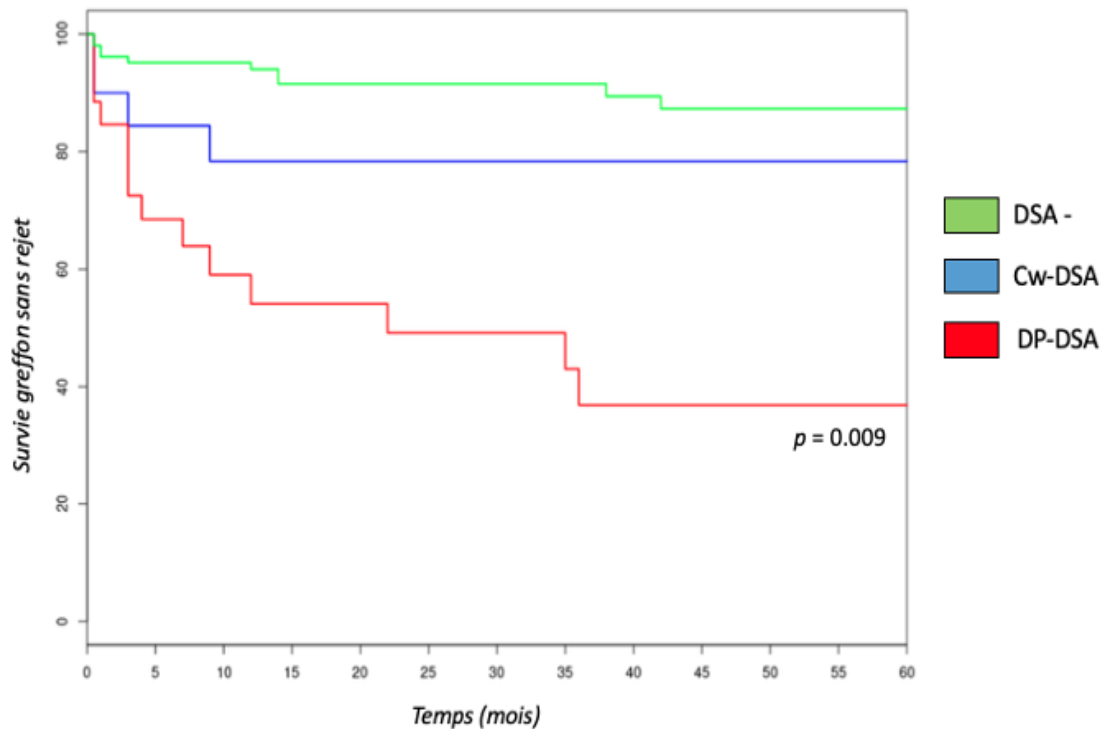


Figure 4 : Survie greffon sans rejet à Lille (2010-2017) (Chamley *et al.*, 2018)⁷⁸.

VI – Objectifs de l'étude :

Si le rôle pathogène des anti-DP DSA préformés semble ainsi se dessiner dans notre expérience lilloise, ces premiers résultats n'ont pas permis de mettre en évidence de sur-risque associé aux anti-Cw DSA préformés, contrairement aux données de la littérature citées précédemment. En France, il n'existe pas de consensus sur la prise en charge de ces DSA préformés. Ainsi, certaines équipes refusent systématiquement les greffons proposés en présence d'un Cw et/ou DP-DSA

préformés, tandis que d'autres les acceptent, sans adaptation du protocole d'induction. Enfin, d'autres réalisent un traitement prophylactique en plus du traitement d'induction, à base de thérapeutiques ciblant l'immunité humorale, telle que le Rituximab, les échanges plasmatiques, les IgIVs, voire l'Eculizumab, sans pour autant que cela soit codifié. L'objectif principal de cette étude était donc d'analyser les facteurs de risque de rejet aigu humoral dans une cohorte multicentrique de patients transplantés en présence d'un Cw- ou d'un DP-DSA préformé isolé, à partir des données des 4 centres de transplantation français. Les objectifs secondaires étaient d'étudier les facteurs de risque rejet aigu et de perte de greffon, et enfin de décrire brièvement les différentes stratégies thérapeutiques prophylactiques entreprises par les différents centres au jour de greffe, en l'absence à ce jour de recommandation d'experts spécifique.

Impact of preformed donor-specific anti-HLA-C and anti-HLA-DP antibodies in kidney transplantation

Timothée Laboux^{1,2,ϵ}, Rémi Lenain^{1,3,ϵ}, Jonathan Visentin^{4,5}, Gauthier Flahaut^{6,7}, Paul Chamley⁸, François Provôt¹, Isabelle Top⁹, Myriam Labalette^{9,10}, Gabriel Choukroun^{6,11}, Lionel Couzi^{5,12}, Gilles Blancho^{13,14}, Marc Hazzan^{1,ϵ}, Mehdi Maanaoui^{1,15,ϵ}.

1. Department of Nephrology, Kidney Transplantation and Dialysis, CHU Lille, University of Lille, 59037, Lille, France
 2. INSERM U1167, RID-AGE, University of Lille, 59000 Lille, France
 3. INSERM UMR 1246 – SPHERE, Nantes University, Tours University, 44000, Nantes, France
 4. Laboratory of Immunology and Immunogenetic, CHU Bordeaux, University of Bordeaux, 33000, Bordeaux, France
 5. CNRS UMR5164, ImmunoConceEpT, University of Bordeaux, 33000, Bordeaux, France
 6. Department of Nephrology, Internal Medicine, Dialysis and Transplantation, CHU Amiens, Jules Verne University of Picardie, 80000, Amiens, France
 7. INSERM UMR1088, Jules Verne University of Picardie, 80000, Amiens, France
 8. Department of Nephrology, CH Roubaix, 59100 Roubaix, France
 9. Department of Immunology-HLA, CHU Lille, University of Lille, 59037, Lille, France
 10. INSERM UMR1286, INFINITE, University of Lille, 59000, Lille, France
 11. EA7517, MP3CV Laboratory, Jules Verne University of Picardie, Amiens, 80000, Amiens, France
 12. Department of Nephrology, Transplantation, Dialysis and Apheresis, CHU Bordeaux, University of Bordeaux, 33000, Bordeaux, France
 13. Department of Nephrology and Clinical Immunology, CHU Nantes, Nantes University, 44000, Nantes, France
 14. UMR1064, ITUN, Nantes University, 44000, Nantes, France
 15. INSERM U1190, EGID, Institut Pasteur Lille, CHU Lille, University of Lille, 59000, Lille, France
- ϵ. *These authors contributed equally to this work*

Corresponding author: Timothée Laboux, Department of Nephrology, Kidney Transplantation and Dialysis, CHU Lille, University of Lille, F-59037 Lille, France.

E-mail address: tlaboux@gmail.com

ORCID identifier: 0000-0003-1404-0858

Keywords: Acute antibody-mediated rejection, Donor-specific antibodies, *HLA-C*, *HLA-DP*, Kidney transplant.

ABSTRACT: (*versions article scientifique*):

Background: Given the risk of rejection, the presence of preformed donor specific antibodies (DSA) directed against HLA-A, -B, -DR or -DQ formally contraindicates the transplant in most allocation systems. However, data concerning anti-HLA-C and anti-HLA-DP DSA regarding the risk of acute antibody-mediated rejection (aABMR) are scarce.

Methods : We performed a multicentric observational study, aiming to determine risk factors of aABMR in kidney-recipients transplanted with preformed Cw- or DP-DSA between 2010 et 2019.

Results : 183 patients were transplanted with a preformed Cw- or DP-DSA (92 Cw-DSA ; 91 DP-DSA). The 2-years prevalence of aABMR was 12% and 28% in the Cw- and DP-DSA group, respectively. Multivariable Cox model revealed that DP-DSA were associated with increased aABMR (aHR = 2.25 [1.17-4.31] ($p = 0.015$)) compared to Cw-DSA. Interaction term analysis found increased aABMR in the DP-DSA group compared to Cw-DSA only for MFI below 3000. No difference on death-censored graft-survival was shown.

Conclusion : Cw-DSA pathogenicity was here dependent on the MFI, and was significant over 3000, whereas the risk of aABMR was present with DP-DSA whatever the MFI was. These results plead for taking these antibodies into account in allocation algorithms, in the same way as the other DSA.

ABBREVIATIONS LIST: (*versions article scientifique*):

- **95%CI**: 95% confidence interval
- **aABMR** : acute Antibody-mediated rejection
- **aHR**: adjusted Hazard ratio
- **aTCMR** : acute T-cells-mediated rejection
- **AZA** : Azathioprine
- **β 2m** : β 2 microglobuline
- **BMI** : Body masse index
- **BPAR** : Biopsy-proven acute rejection
- **CsA** : Ciclosporine A
- **CTC** : Corticosteroid drugs
- **cPRA** : Calculated panel-reactive antibody
- **DGF**: Delayed graft function
- **dnDSA** : *de novo* DSA
- **DOT** : Day of transplant
- **DSA**: Donor specific antibody
- **eGFR**: Estimated Glomerular Filtration Rate
- **FK** : FK506, Tacrolimus
- **HR** : Hazard ratio
- **HLA** : Human Leukocyte Antigens
- **IVIGs** : Intravenous Immunoglobulins
- **LCT** : Lymphocytotoxicity
- **MDRD**: Modification of Diet in Renal Disease equation
- **MFI** : Mean fluorescence intensity
- **MHC** : Major histocompatibility complex
- **MMF**: Mycophenolate Mofetil
- **mTORi**: mammalian-target of Rapamycin inhibitor
- **PRA** : Panel-reactive antibody
- **Q1** : first quartile
- **Q3** : third quartile
- **RRT**: Renal replacement therapy

INTRODUCTION : (*version article scientifique*)

Acute antibody-mediated rejection (aABMR) in kidney transplantation corresponds microscopically to the occurrence of microvascular inflammation injuries mediated by allo-antibodies – in general directed against Human Leucocyte Antigens (HLA) – targeting specifically the kidney graft (“donor specific antibody” or “DSA”)²¹. Antibody-mediated rejection remains currently the main obstacle to the long-term success of transplantation, responsible on its own of 50 to 64% of graft losses⁸. The treatment of aABMR is currently insufficiently codified, with limited efficacy⁵⁷. An upstream strategy of optimal matching between donors and recipients according to their immunological compatibility therefore appears to be crucial to control the risk of further rejection⁶⁰. Thus, the presence or history of preformed DSA in the recipient directed against an HLA-A, HLA-B, HLA-DR or HLA-DQ donor’s antigens formally contraindicates the transplant in most allocation systems. However, two HLA *loci* escape this censorship: *HLA-C* and *HLA-DP*⁶¹. The reasons for this singularity are multiple: HLA-C and -DP molecules are described as less expressed than other HLA antigens by the endothelial cells^{63,64} and barely immunogenic⁶². This belief is supported in particular by the fact that a high proportion of anti-Cw does not positive the cross match in flow cytometry⁶⁵. To end with, many technical biases historically made the study of these anti-HLA difficult, and have been overcome over the past fifteen years. The development and generalization of solid-phase assays and multiple bead-based technologies⁶⁶ to study HLA antibodies, as well as a complete and systematic *HLA* genotyping of the donor, helped to characterize these anti-HLA-C and anti-HLA-DP more precisely. Numerous clinical cases⁷⁴ and retrospective studies^{65,75} have recently provided arguments in favor of the pathogenicity of Cw-

DSA, associated with an increased risk of aABMR. Data are less clear regarding DP-DISA. Few limited in size studies did not report any association with aABMR or graft loss with preformed anti-DP^{67,68}, while some case reports of patients transplanted with a whole *HLA* full-match except for *HLA-DP loci* reported hyper-acute ABMR⁷⁰. Finally, Bachelet *et al.*, showed an association between preformed Cw- and/or DP-DISA and aABMR⁶¹. The design of this study could however not provide specific results regarding isolated preformed DP-DISA. The objective of our study was therefore to evaluate separately risk factors of aABMR in a multicentric observational cohort of kidney transplant recipients carrying preformed and isolated Cw- or DP-DISA. Secondary objectives consisted in the evaluation of risk factors of acute biopsy-proven acute rejection (BPAR) and graft loss, and finally to describe the impact of an additional prophylactic strategy the day of transplant in this population to prevent rejection.

MATERIAL AND METHODS :

Patients' selection:

Each adult transplanted with a single kidney graft in the presence of an isolated preformed Cw- or a DP-DSA between 2010 and 2019 at the French University Hospitals of Amiens, Bordeaux, Lille and Nantes were included. Preformed Cw- and DP-DSA were considered only if present in the serum the day of transplant with a minimum mean fluorescence intensity (MFI) of 1000. Criteria of exclusion were: pediatric patients, patients presenting another preformed A-, B-, DR- or DQ-DSA, patients presenting with both anti-Cw and anti-DP DSA, ABO-incompatible transplant, combined kidney and another solid organ transplantation, and finally patients treated with active or passive desensitization protocol.

Data source and ethical statement

This multicentric observational study conforms to the tenets of the Istanbul Declaration and the ethical guidelines set forth by the Helsinki Declaration and was approved by the local institutional review boards. No organs were procured from prisoners. All participants provided their informed consent. Once fully pseudonymized, the dataset was processed under French and European Union data protection laws and regulations (reference: #DEC20-002). This study complies with the "Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology" (STROBE) guidelines⁷⁹.

Data collection:

For each patient, data regarding donor and recipient age, sex, body mass index (BMI), blood group, rank of transplantation, time spent in dialysis, renal-replacement therapy (RRT) method, initial causal nephropathy, calculated panel-reactive antibody (defined as the proportion of incompatible grafts that had unacceptable mismatches among proposed deceased kidney donors in the same blood group over the 5 previous years (PRA)), pre-transplant sensitization in class I and class II antibodies, donors' death cause, cold ischemia time, conservation technic, number of *HLA-A*, *-B*, *-DR* and *-DQ* mismatches, induction and maintenance immunosuppressive regimens (at 3 months) were extracted. Finally, delayed graft function (defined by the need for RRT in the first seven days after transplant for any cause other than hyperkalemia⁸⁰), estimated glomerular filtration rate (according to the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation⁸¹) at 3, 6, 12, 24, 36 and 60 months, graft loss (defined as return to dialysis or new pre-emptive retransplant) and recipient death were registered for analysis.

Anti-HLA antibody testing:

HLA antibodies were detected by solid phase screening assays using a LUMINEX[®] (LUMINEX 100) with the LABScreen Single Antigen HLA Class I[®] and LABScreen Single Antigen HLA Class II[®] kits (ONE LAMBDA[®]). The antibody level was approximated by the MFI. In the presence of two or more anti-DP DSA or two anti-Cw DSA, the one with the stronger MFI was maintained. The MFI performed on the day of the transplant was the reference value retained. Inference analysis were performed comparing the Cw-DSA to the DP-DSA group.

Histopathology :

Kidney graft biopsies were performed “on purpose”. The diagnosis of biopsy-proven acute rejection (BPAR) included both acute antibody-mediated rejection (aABMR) and acute T-cells-mediated rejection (aTCMR). The diagnoses of aABMR and aTCMR were retained according to the 2019 Banff classification⁸².

Endpoints:

In this study, the primary endpoint was to determine risk factors associated with the long-term risk of biopsy-proven aABMR. Secondary endpoints included the identification of risk factors associated with BPAR and death-censored graft loss. Finally, we briefly described the effect of additional prophylactic strategies (Rituximab and/or Intravenous Immunoglobulins (IVIGs) and/or plasmapheresis and/or Eculizumab) performed the day of transplant to prevent rejection in the whole Cw- and or DP-DSA population.

Statistical analysis:

The Cw-DSA and the DP-DSA groups were compared on baseline characteristics by χ^2 (categorical data) or Student's t-tests (continuous data). The Aalen-Johansen estimator was used to estimate event probabilities and to analyze the cumulative incidence of aABMR accounting for the competing risk of death or graft loss for rejection analyses and of death for graft loss analysis⁸³. Cumulative incidence functions were compared by Gray test when appropriate. Median follow-up times were estimated by a reverse Kaplan-Meier method⁸⁴. Hazard ratios for aABMR, BPAR and graft loss were computed using Cox proportional hazards modeling. A multivariable backward selection procedure was implemented, with a univariate

threshold $p < 0.20$ for inclusion and a $p < 0.05$ being defined as statistically significant in the final model. An interaction term analysis was performed on the primary endpoint in order to assess the consistency of the effect of MFI on aABMR risk according to the Cw-DSA and the DP-DSA groups. Log-linearity and the proportional hazards assumption were tested using a graphical method. All analyses were carried out in R⁸⁵, version 3.6.3.

RESULTS:

Study population and baseline characteristics :

In total, 183 patients were transplanted in the presence of a Cw- or a DP-DSA (Cw-DSA: $n = 92$; DP-DSA: $n = 91$), between January 2010 and December 2019. The median time of follow-up was 4.2 years [Q1: 2.71 ; Q3: 7.14]. Baseline patients' characteristics are presented in **Table 2**. Overall, mean recipients age was 51.5 years old (± 13.0), with a slight over-representation of women. More than half of the patients were retransplanted recipients (51.4%). Mean calculated-PRA was 69.3% (± 35.1), with anti-class I and anti-class II Major Histocompatibility Complex (MHC) sensitization occurring for 89.3% and 76.3% of the patients, respectively. Mean day of transplant DSA MFI was 3540 (± 3537), with an average of maximal MFI of 3893 (± 4482). Four patients were transplanted with a positive Lymphocytotoxicity (LCT) crossmatch. Mean *A,B,DR* and *DQ* mismatches number was 3.70 (± 1.94). Thymoglobulin was the main induction therapy (86.4%) and 63 patients (34.4%) were treated with an additional prophylactic protocol on the day of transplant: Rituximab ($n = 31$ [17.3%]), IVIGs ($n = 45$ [25.1%]), plasmapheresis ($n = 9$ [5.03%]), and/or Eculizumab ($n = 2$ [1.12%]). Finally, immunosuppressive regimen at 3 months was essentially based on Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil or Mycophenolic acid, and corticosteroids (details shown in **Supplemental table 1**). Baseline data were similar for Cw- and DP-DSA groups, except for BMI, cPRA (61.5% *versus* 77.3% respectively ($p = 0.002$)), MHC classe I sensitization (100% *versus* 77.9% respectively ($p < 0.001$)), MHC class II sensitization (53.5% *versus* 97.8% respectively ($p < 0.001$)), and HLA-DR mismatch (0.84 (± 0.72) *versus* 0.54 (± 0.62) respectively ($p = 0.003$)). DP-DSA recipients were finally more frequently treated with

Rituximab than Cw-DSA recipients (22 (24.7%) *versus* 9 (10.0%) ($p = 0.016$)).

Primary endpoint:

Biopsy-proven acute antibody-mediated rejection :

Over a median survival time of 4 years [Q1: 2.15 ; Q3: 6.49], 41 of the 183 patients presented a biopsy-proven aABMR, 14 in the Cw-DSA group and 27 in the DP-DSA group. These aABMR were early, essentially in the first year of transplantation, with a median time to onset of 92 days [Q1: 25 ; Q3: 370]. The overall 6 months, 1 year and 2 years probabilities of aABMR were 13.7% [95%CI 9.4 - 19.5], 16.4% [95%CI 11.8 - 22.6] and 19.9% [95%CI 14.8-26.6] respectively (**Figure 5A**). Separately, the 6 months, 1 year and 2 years probabilities of aABMR were 10.9% [95%CI 6.0 - 19.3], 10.9% [95%CI 6.0 - 19.3] and 12% [95%CI 6.8-20.6] in the Cw-DSA group, *versus* 16.5% [95%CI 10.3 - 25.8], 22.0% [95%CI 14.8 - 32.0] and 28% [95%CI 19.8-38.6] in the DP-DSA group (**Figure 5B**). Multivariable Cox regression model showed that preformed DP-DSA were associated with an increased risk of aABMR compared to Cw-DSA, with an adjusted Hazard Ratio (aHR) of 2.25 [1.17- 4.31] ($p = 0.015$). Regardless of the nature of the preformed DSA, day of transplant MFI was independently associated with the risk of aABMR, with an aHR of 1.09 [1.08 - 1.18] ($p = 0.032$) per 1000 MFI increment (**Table 3**) (**Figure 5C**). This risk was log linear, which means that each increase of MFI was significantly at risk of aABMR, irrespective of the initial level of MFI. Other variables associated with the risk of aABMR were: recipient age (aHR = 0.76 [0.60 - 0.97] ($p = 0.026$)) and a positive LCT crossmatch the day of transplant (aHR = 4.59 [1.03 - 20.38] ($p = 0.045$)). To assess the risk of aABMR according to the DSA status and the day of transplant MFI of the DSA, we conducted a multivariate interaction term analysis. We found then a

significant interaction between the day of transplant MFI and the nature of the DSA ($p = 0.033$). For MFI below 3000, the risk for aABMR was increased in the DP-DSA group compared to Cw-DSA group, with an adjusted HR of 4.69 [1.68 - 13.08]. Conversely, there was no significant difference between the groups for MFI greater than 3000 (adjusted HR 1.05 [0.43 - 2.57]), suggesting that the increased risk observed of aABMR in the DP-DSA group compared to Cw-DSA mostly concerned DSA with MFI < 3000 (**Table 4**). This phenomenon is depicted in **figure 5D**.

Secondary endpoints: biopsy-proven acute rejection and graft loss:

Biopsy-proven acute rejections (BPAR) occurred for 49 of the 183 patients, 18 in the Cw-DSA group and 31 in the DP-DSA group. The median time to onset of rejection was 99 days [Q1: 32 ; Q3: 365]. The 6 months, 1 year and 2 years probabilities of BPAR were 15.8% [95%CI 11.3 - 22.0], 20.3% [95%CI 15.1 - 26.9] and 25.3% [IC95% 18.7 - 31.3] (graft loss- and death-censored data) (**Figure 6A**). Within the groups, the 6 months, 1 year and 2 years probabilities of BPAR were 13.0% [95%CI 7.6 - 21.8], 15.2% [95%CI 9.3 - 24.4] and 16.4% [IC95% 10.2 - 25.7] in the Cw-DSA group, *versus* 18.7% [95%CI 12.1 - 28.3], 25.3% [95%CI 17.6 - 35.6] and 32.4% [95%CI 23.8 - 43.2] in the DP-DSA group (**Figure 6B**). Likewise, multivariable Cox regression model revealed the presence of DP-DSA as an independent risk factor of BPAR compared to Cw-DSA, with an adjusted HR of 2.0 [1.11 - 3.60] ($p = 0.02$). Day of transplant MFI of DSA was as well independently associated with the risk of BPAR, with an adjusted hazard ratio of 1.09 [1.01 - 1.17] ($p = 0.025$) per 1000 MFI increment (**Table 5**) (**Figure 6C**). BPAR and aABMR according to Cw- or DP-DSA specificity are presented in **Supplemental table 2**.

Considering graft loss, over a median follow-up of 4.17 years [Q1: 2.71 ; Q3: 7.14], death-censored graft loss occurred for 41 of the 183 patients. The median time until graft loss was 2.3 years [Q1: 0.4 ; Q3: 6.3]. The 1 year, 3 years and 5 years probabilities of death-censored graft loss were 8.2% [95%CI 5.0 - 13.2], 12.5% [95%CI 8.4 - 18.4] and 17.8% [95%CI 12.5 - 25.0], respectively (**Figure 8A**). Within the groups, the 1 year, 3 years and 5 years probabilities of graft loss were 5.4% [95%CI 2.3 - 12.6], 9.1% [95%CI 4.7 - 17.4] and 16.0% [95%CI 9.2 - 26.8] in the Cw-DISA group *versus* 11.0% [95%CI 6.1 - 19.5], 15.9% [95%CI 9.7 - 25.5] and 19.5% [95%CI 12.3 - 30.3] in the DP-DISA group (**Figure 8B**). Multivariable Cox regression model did not find any significant association between the type of DSA or the level of MFI with death-censored graft loss (aHR= 1.10 [0.55 - 2.23] ($p = 0.79$)); and aHR= 1.04 [0.95 - 1.14] ($p = 0.36$)) respectively) (**Table 6**).

Additional prophylactic treatment the day of transplant:

63 patients (34.4%) were treated with an additional prophylactic treatment on the day of transplant, in addition to conventional induction, as previously described. None of the treatments had any significant effect in univariate analyses (**Figure 7**). aABMR occurred in 9 out of 31 patients treated with Rituximab (29%), *versus* 32 out of 131 other patients who were not (24.4%) (**Figure 7A**). Twelve out of 45 patients treated by IVIGs (26.6%) experienced aABMR, *versus* 29 out of 134 other patients who were not (21.6%) (**Figure 7B**). Two of the 9 patients treated by plasmapheresis (22.2%), compared to 39 out of 170 (22.9%) presented with aABMR. None of the 2 patients who received Eculizumab experienced rejection. Finally, and overall, among the 63 patients who received any additional prophylactic therapy on the day of transplant (Rituximab and/or IVIGs and/or plasmapheresis and/or Eculizumab), 15 experienced

aABMR (23.8%), *versus* 26 out of the 120 patients who received the standard of care treatment (21.6%) ($p = 0.65$) (**Figure 7C**).

Complications occurring during follow-up :

66 patients presented a delayed graft function (36%), with no significant difference between the Cw-DSA group (32 (34.8%)) and the DP-DSA group (34 (37.4%)) ($p = 0.834$). Twenty-four patients died during the follow-up, 11 in the Cw-DSA group and 13 in the DP-DSA group, with a median time to onset of 1142 days [302-1810]. 8 patients died from cardiovascular causes (6 in the Cw-DSA group; 2 in the DP-DSA group), 7 patients died from an infectious disease (2 in the Cw-DSA group, 5 in the DP-DSA group), 4 from neoplastic proliferation (1 in the Cw-DSA group, 3 in the DP-DSA group). One patient in the DP-DSA group died of surgical complications, and 3 patients (2 in the Cw-DSA group, 1 in the DP-DSA group) finally died under unknown circumstances. There was no difference in terms of cause of death between the two groups ($p = 0.254$) (**Supplemental table 3**).

DISCUSSION : *(version article scientifique)*

In this study, we described risk factors associated with acute anti-body mediated-rejection in a multicentric observational study including recipients transplanted in the presence of isolated preformed Cw- or DP-DSA. Two years after transplantation, the probability of developing an aABMR was 12% and 28% for patients transplanted in the presence of a preformed Cw- or DP-DSA, respectively. In multivariate analysis, the presence of a preformed DP-DSA was associated with approximately twice the risk of aABMR compared to the presence of a Cw-DSA. We also found that the day of transplant MFI of DSA was significantly associated with aABMR, whatever the DSA was, and that there was a significant interaction between the nature of the DSA and the MFI. The increased risk associated with DP-DSA, compared with Cw-DSA, was significant only for MFI below 3000. Finally, the use of a prophylactic therapy the day of transplantation to prevent rejection did not seem to be associated with a lower prevalence of aABMR.

Twelve percent of patients transplanted in the presence of a Cw-DSA presented in our study an aABMR at 2 years of follow-up. This prevalence is lower than those reported in previous reports, between 20 and 30%^{65,75}. These results may have been impacted by an unestimated proportion of denatured anti-HLA-C. Like all class I molecules, HLA-C is made up of an invariable β 2 microglobulin chain (β 2m)⁸⁶. *In vivo*, the loss of the β 2m can lead to a denaturation of the HLA molecule. Sensitization against cryptic antigens of these denatured class I molecules is frequent, yet clinically irrelevant⁸⁷. Compared to anti-HLA-A and -B, denatured anti-HLA-C are particularly prevalent, corresponding to 10% of antibodies from pre-

transplant patients, and up to 40% of DSA in sensitized kidney transplant recipients⁶⁵. Using acid-treated Luminex beads (iBeads®, One Lambda) recognizing only native class I anti-HLA, Visentin *et al.*, showed a prevalence of nearly 45% of denatured anti-HLA-C (23 of 52 patients with isolated preformed Cw-DSA). The prevalence of aABMR at 2 years was 34.5% (18 out of 52 patients) for the whole population. However, studying separately native and denatured anti-HLA-C, the authors revealed a 2-year prevalence of aABMR of 55% (16/29 patients) in the native Cw-DSA group, compared to 8.7% (2/23 patients) in the denatured Cw-DSA group ($p = 0.006$). This increase in aABMR was clinically reflected by a significant decrease in graft survival, lower in the native Cw-DSA group ($p = 0.04$)⁶⁵. Interestingly, in this study, mean baseline MFI of native Cw-DSA were significantly and importantly higher than denatured anti-HLA-Cw antibodies (5503 [1655-8198] *versus* 998 [742-2140], ($p = 0.0002$)⁶⁵. We may assume then that in our population, denatured DSA may be present in the lowest MFI. This would explain the difference of risk of aABMR associated with DSA-Cw below and over the 3000 thresholds. The challenge in this population remains therefore to successfully identify pathogenic Cw-DSA, in order not to lead to excessive censorship of transplantation. MFI may be one marker of interest, but other markers were described to refine the pathogenicity of DSA. In a retrospective cohort of 1016 patients, Loupy *et al.*, demonstrated that the presence of DSA (preformed or *de novo*) capable of binding C1q, was significantly associated with the occurrence of aABMR (48% of aABMR at 1 year *versus* 16% for the DSA group that did not bind C1q ($p < 0.001$))⁸⁸. C3d-binding, indicator of the activation of the final complement effector pathway, is another potentially predictive marker of the complement-mediated toxicity of DSA. In a cohort of 795 kidney transplant patients biopsied for cause, the ability of DSA present at the time of biopsy to bind C3d was

significantly associated with graft loss ($p = 0.01$). However, C3d+DSA failed to predict the occurrence of aABMR in this study⁸⁹. Finally, the focus on IgG subclasses of DSA seems to be a promising tool. Lefaucheur *et al.* demonstrated a strong association between IgG3-DSA and aABMR. The presence of an isolated IgG3-DSA predicted the occurrence of an aABMR with a specificity and a negative predictive value of 91.4% and 91% respectively. IgG3-DSA were more able to fix C1q ($p < 0.001$), and were finally independently associated with graft loss at 4 years (aHR at 4.8 [CI95% 1.7 – 13.3] ($p = 0.003$)³³. These results are in line with the differential ability of the different IgG subclasses to activate complement and induce aABMR lesions. Considering that nowadays the probability of being transplanted in the presence of a preformed DSA is almost exclusively limited to Cw- and DP-DSA, there is a crucial need to characterize furthermore their pathogenicity, especially for Cw-DSA. The various techniques mentioned above for the identification of “at risk” DSA may be then of help, and should be tested in future prospective studies.

Our study is, to our knowledge, the first to specifically describe a cohort of patients transplanted in the presence of an isolated preformed DP-DSA. If the pathogenicity of DP-DSA has been raised by several case-reports^{70,71,72,76,90} and is widely suggested by Bachelet *et al.*, the joint study of Cw- and DP-DSA in these last studies^{61,77} excluded until now any specific conclusion to be drawn toward isolated DP-DSA. We report here for the first time an association between the presence of a preformed DP-DSA and the occurrence of acute rejection, with a prevalence of 38% at two years. The nature of the rejection – mainly aABMR – and the association between the MFI of the preformed DP-DSA and the occurrence of aABMR, are strong arguments in favor of the pathogenicity of these antibodies. In our cohort of 183 sensitized patients

transplanted with a preformed DSA, the presence of a DP-DSA was associated with a two-fold increased risk compared to Cw-DSA. Using interaction analyses, we also showed that the risk was dependent of the DSA's MFI. Below an MFI of 3000, DP-DSA had approximately a 4-fold increased risk compared to Cw-DSA, but this risk disappeared for MFI over 3000. Taken together, these results could suggest that the Cw-DSA pathogenicity would be proportional to its MFI on the day of transplantation for values greater than 3000, whereas the pathogenic effect of DP-DSA would be constant, and would appear whatever the MFI is. In a historical cohort, Lefaucheur *et al.*, demonstrated a prevalence of aABMR in a sensitized cohort of patients without DSA of only 0.94% (3/319 patients) at 8 years, a result largely below the 28% of aABMR observed in our study at 2 years in the DP-DSA group. The prevalence of aABMR in this same study was conversely 34.9% (29/83 patients) in the group transplanted in the presence of a preformed anti-A, -B, -DR or -DQ DSA⁴⁷, results close to those observed in our study in the DP-DSA group. Taken together, these results suggest that DP-DSA may exhibit a pathogenicity at least similar to that of "classical" DSA.

Finally, our study did not show any trend in favor of a reduction of aABMR after peri-operative prophylactic treatment to prevent rejection. In a small prospective cohort, Akalin *et al.*, showed a mean decrease in the MFI of preformed DSA in the group treated with IVIGs and plasmapheresis of 38% (MFI going from 7707 ± 3792 to 4871 ± 3528) ($n = 14$), compared to a decrease of 24% in the group only receiving IVIGs ($n = 9$) (MFI going from 6040 ± 2887 to 4567 ± 3825). The prevalence of aABMR was 44% (4 patients out of 9) in the IVIGs alone group *versus* 7% (1 patient out of 14) in the IVIGs + plasmapheresis group⁹¹. In a prospective uncontrolled study, Jin *et al.*,

reported no episode of acute rejection in 7 HLA-incompatible transplant-recipients (presence of a DSA on transplant day) treated with perioperative low-dose IVIGs, plasmapheresis and Rituximab over a mean follow-up of 3 years⁹². Finally, in a retrospective cohort of 50 sensitized recipients transplanted in the presence of a preformed DSA, treated ($n = 25$) or not treated ($n = 25$) with Rituximab in addition to treatment with IVIGs and perioperative plasmapheresis, the Rituximab-treated patients had less DSA rebound during follow-up. However, there was a similar proportion of acute rejections and especially aABMR (4 *versus* 6) ($p = 0.23$), with similar graft survival between the two groups⁹³. It is important to emphasize that none of these studies, retrospective and/or with small number of patients, included Cw- or DP-DSA. Although no trend in favor of an aggressive prophylactic strategy emerged from our observation, our retrospective study was not designed to evaluate the efficacy of such therapies. Further randomized studies would be warranted then to assess the validity of such treatments.

In conclusion, our study confirms the results observed previously^{61,65,75,77} on Cw-DSA, and provides new insights about of the impact of preformed DP-DSA, associated with an increased risk of acute antibody-mediated rejection. The pathogenicity of Cw-DSA was MFI-dependent, and appeared essentially for MFI superior to 3000, while the increased risk of aABMR occurred even for low-MFI value DP-DSA. Taken together, these results suggest that Cw- and DP-DSA might present a pathogenicity at least equivalent to that of “classical” DSA. Today, no consensual attitudes exist in most allocation systems regarding anti-HLA-C and anti-HLA-DP DSA. Our results may plead for taking these antibodies into account in the allocation algorithm, in the same way as the other anti-HLA.

Disclosure: All authors declare no competing interests.

Authors' contribution:

Study conceptualization: TL, RL, MH, MM.

Data acquisition: TL, JV, GF, PC.

Statistical Analysis: RL.

Manuscript drafting: TL, RL, MM.

Critical revision for important intellectual content: all authors

Manuscript approval: all authors

Data availability statement: The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available from the corresponding authors on reasonable request.

DISCUSSION : (version thèse d'exercice)

Au travers de cette étude, nous avons pu décrire les facteurs de risque du rejet aigu humoral d'une cohorte multicentrique observationnelle de 183 patients greffés en présence d'un Cw- ou d'un DP-DSA préformé isolé. A deux ans de la greffe, la probabilité de développer un RAH était de 12% et de 28% pour les patients greffés en présence d'un Cw- ou d'un DP-DSA préformé, respectivement. En analyse multivariée, la présence d'un DP-DSA préformé était associée à environ deux fois plus de RAH par rapport à la présence d'un Cw-DSA. Nous avons également mis en évidence que la MFI du DSA au jour de greffe était associée de manière significative au RAH, quel que soit la nature du DSA, et qu'il existait une association significative entre le type de DSA et la MFI. Le sur-risque de RAH observé en présence d'un DP-DSA par rapport à un Cw-DSA préformé était significatif uniquement pour des valeurs de MFI inférieures à 3000. L'usage d'une thérapeutique prophylactique pour prévenir le rejet ne semblait enfin pas associée à une moindre prévalence du RAH.

Douze pourcents des patients greffés en présence d'un Cw-DSA présentaient dans notre étude un RAH à 2 ans de suivi. Cette prévalence est inférieure à celles rapportées précédemment^{65,75}, à savoir entre 20 et 30%. Nos résultats ont pu être impactés par une part non estimée d'anti-HLA-C dénaturés. Comme toutes les molécules de classe I, le HLA-C est en effet constitué d'une chaîne $\beta 2$ microglobuline ($\beta 2m$) invariable⁸⁶. *In vivo*, la perte de la $\beta 2m$ peut conduire à la dénaturation de la molécule de HLA. Une immunisation contre des antigènes cryptiques de ces molécules de classe I dénaturée est donc possible, et même fréquente⁸⁷. En comparaison aux anti-HLA-A et -B, les anti-HLA-C dénaturés sont particulièrement

prévalents, correspondant à 10% des anticorps de patients en pré-greffe, et pouvant atteindre 40% des DSA préformés chez les patients transplantés⁸⁷. A l'aide de billes de Luminex spécialement traitées à l'acide (iBeads®, One Lambda) ne reconnaissant que les anti-HLA de classe I natifs, Visentin *et al.*, ont mis en évidence une prévalence des anti-HLA-Cw dénaturés de près de 45% (23 sur 52 patients présentant un Cw-DSA préformé isolé). La prévalence du RAH à 2 ans était de 34.5% (18 sur 52 patients) pour l'ensemble de la population. Cependant, en étudiant séparément les anti-HLA-Cw natifs et dénaturés, les auteurs mettaient en évidence une prévalence du RAH à 2 ans de 55% (16/29 patients) dans le groupe Cw-DSA natifs, contre seulement 8.7% (2/23 patients) dans le groupe Cw-DSA dénaturés ($p = 0.006$). Cette augmentation du RAH se traduisait cliniquement par une baisse significative de la survie greffon, inférieure dans le groupe Cw-DSA natif ($p = 0.04$)⁶⁵. De manière intéressante, dans cette étude, la MFI moyenne des Cw-DSA natifs était de manière capitale significativement plus importante que la MFI moyenne des Cw-DSA dénaturés (5503 [1655-8198] *versus* 998 [742-2140] ($p = 0.0002$)). Nous pouvons dès lors émettre l'hypothèse que, dans notre population, une part non négligeable de Cw-DSA dénaturés puissent être présents dans la population d'anti-HLA-C présentant une MFI faible. Cela pourrait expliquer en partie la différence de risque de RAH associée aux Cw-DSA pour des MFI supérieures ou inférieures à 3000. Tout l'enjeu dans cette population reste donc de réussir à identifier les Cw-DSA à potentiel pathogène, pour ne pas conduire à une censure excessive de la transplantation. La MFI peut être un outil utile, mais d'autres marqueurs potentiellement plus discriminants ont été récemment décrits. Dans une cohorte rétrospective de 1016 patients, Loupy *et al.*, ont mis en évidence que la présence d'un DSA (préformé ou *de novo*) capable de fixer le C1q, initiateur de la cascade du

complément *via* la voie classique, était associée de manière significative à la survenue d'un RAH (48% de RAH à 1 an contre 16% pour le groupe DSA ne fixant pas le C1q (DSA-C1q-) ($p < 0.001$)). De manière capitale, la survie greffon à 5 ans était de seulement 54% dans le groupe DSA-C1q+, contre 83% et 94% dans les groupes DSA-C1q- et sans DSA, respectivement ($p < 0.001$). En analyse multivariée, la capacité de fixation du C1q du DSA était enfin associée à un quadruplement du risque de perte du greffon à 5 ans (HR 4.78 [CI95% 2.69-8.49] ($p < 0.001$))⁸⁸. La fixation du C3d, témoin de l'activation de la voie finale effectrice du complément, est un autre marqueur potentiellement prédictif de la toxicité complément-médiée des DSA. Dans une cohorte de 795 patients greffés rénaux biopsiés pour cause, la capacité des DSA présents au moment de la biopsie de fixer le C3d était associée de manière significative à la perte de greffon ($p = 0.01$). Les DSA C3d+ ne permettaient cependant pas de prédire dans cette étude la survenue du RAH⁸⁹. Enfin, l'analyse des sous-classes d'IgG du DSA semble être un marqueur prometteur. Lefaucheur *et al.*, ainsi mis en évidence une forte association entre les IgG3-DSA et le RAH. La présence d'une IgG3-DSA isolée permettait de prédire de fait la survenue d'un RAH, avec une spécificité de 91.4%, et une valeur prédictive positive de 91%. Les IgG3-DSA était plus à même de fixer le C1q ($p < 0.001$), et étaient enfin associées de manière indépendante à la perte de greffon à 4 ans (HR ajusté à 4.8 [CI95% 1.7 – 13.3] ($p = 0.003$))³³. Ces résultats sont en ligne avec la capacité variable des différentes sous-classes d'IgG à activer le complément et à engendrer des lésions de RAH (**Cf Introduction, partie III/ c/ iii/**). En considérant qu'en 2022, la probabilité d'être transplanté en présence d'un DSA préformé est une problématique quasi exclusivement limitée aux Cw- et aux DP-DSA, il existe ce jour une impérieuse nécessité de discriminer ces derniers en fonction de leur caractère pathogène. Les

différentes techniques développées ci-dessus pour l'identification des DSA « à risque » pourraient dès lors être utiles, et mériteraient d'être testées dans de futures études prospectives.

Notre étude est à notre connaissance la première à décrire de manière spécifique une cohorte de patients greffés en présence d'un DP-DSA préformé isolé. Si la pathogénicité des DP-DSA a été soulevée par plusieurs case-reports^{70,71,72,76,90} et largement suggérée par Bachelet *et al.*, l'étude conjointe des Cw- et des DP-DSA dans ces dernières études^{61,77} excluait jusqu'à ce jour toute conclusion propre aux DP-DSA isolés. Nous rapportons ici pour la première fois une association entre la présence d'un DP-DSA préformé et la survenue d'un rejet aigu, avec une prévalence de 38% à deux ans. La nature du rejet – principalement des rejets aigus humoraux - et l'association entre la MFI du DP-DSA préformé et la survenue de RAH, sont des arguments forts en faveur de la pathogénicité de ces anticorps. Dans notre cohorte de 183 patients immunisés greffés avec un DSA préformé, la présence d'un DP-DSA était significativement associée de manière indépendante à un doublement du risque de RAH par rapport aux Cw-DSA. En analyse d'interaction, nous avons pu démontrer que le sur-risque de RAH était dépendant de la MFI du DSA. Pour des MFI inférieures à 3000, le risque de RAH était multiplié par 4 environ pour les DP-DSA par rapport aux Cw-DSA, mais ce sur-risque disparaissait pour des valeurs de MFI supérieures à 3000. Pris ensembles, ces résultats suggèrent que la pathogénicité des Cw-DSA serait proportionnelle à sa MFI du jour de greffe pour des valeurs supérieures à 3000, alors que l'effet pathogène des DP-DSA serait constant, et apparaîtrait quel que soit la valeur de MFI. Dans une cohorte historique, Lefaucheur *et al.*, mettaient en évidence une prévalence de RAH dans une cohorte immunisée

sans DSA de seulement 0.94% (3/319 patients) à 8 ans, résultat bien inférieur aux 28% de RAH observés dans notre étude à 2 ans dans le groupe DP-DSA. La prévalence du RAH dans cette même étude était à l'inverse de 34.9% (29/83 patients) dans le groupe greffé en présence d'un DSA anti-A, -B, -DR ou -DQ préformé⁴⁷, résultats proches de ceux observés dans notre étude pour le groupe DP-DSA. Pris ensemble, ces résultats suggèrent que les DP-DSA pourraient présenter une pathogénicité au moins similaire à celle des DSA « classiques ».

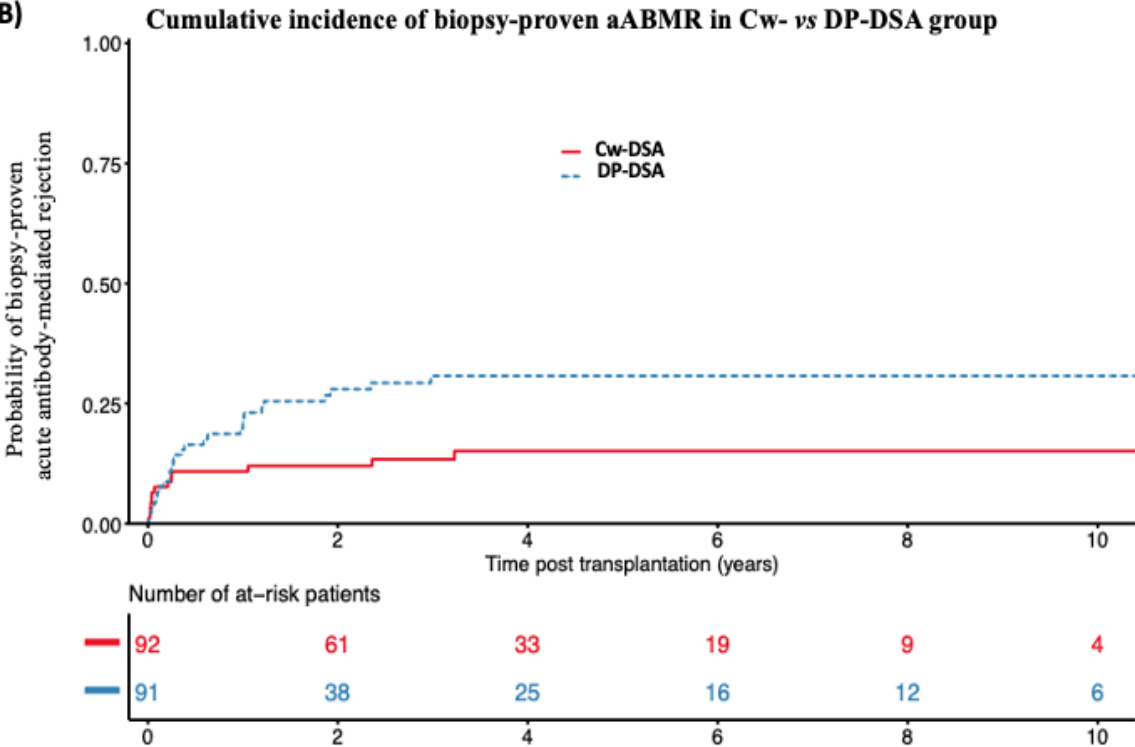
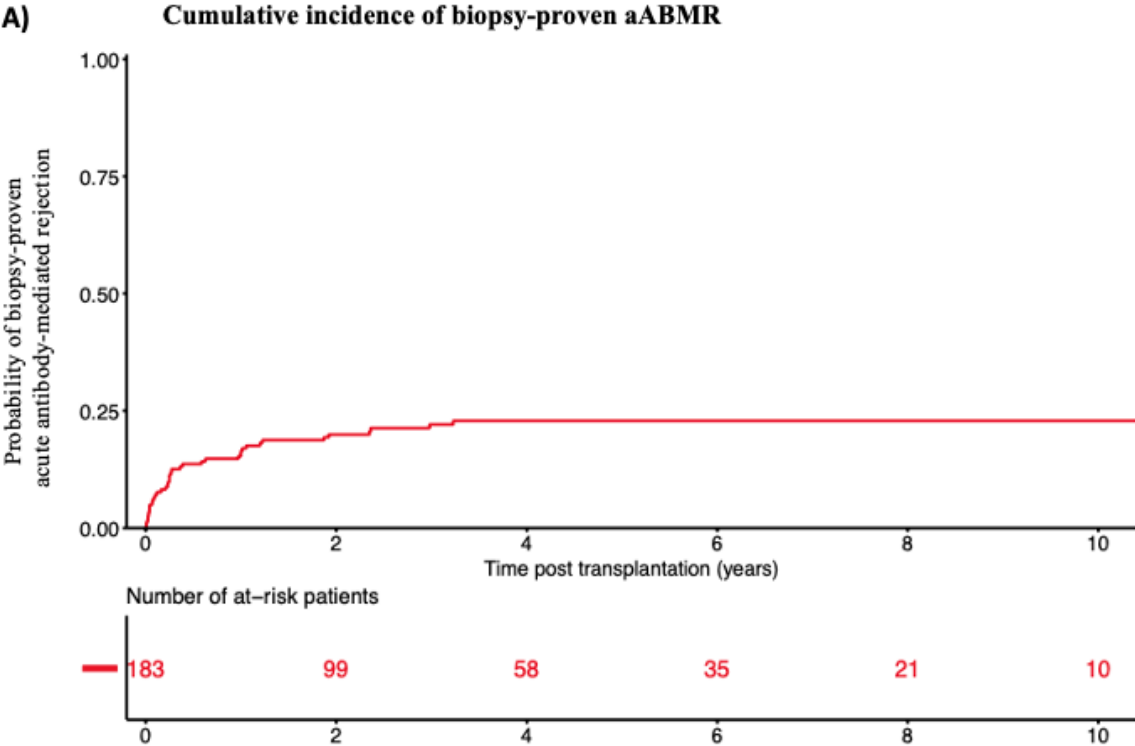
Notre étude n'a enfin pas fait apparaître de tendance en faveur d'une diminution du nombre de RAH après un traitement prophylactique au jour de greffe. Peu d'études dans la littérature ont pu valider cette stratégie de désimmunisation prophylactique anti-HLA. Dans une petite cohorte prospective, Akalin *et al.*, ont mis en évidence une diminution moyenne de la MFI des DSA préformés dans le groupe traité par IgIVs et plasmaphérèse au jour de greffe de 38% (MFI passant 7707 ± 3792 à 4871 ± 3528) ($n = 14$), contre une diminution de 24% dans un groupe ne recevant que des IgIVs ($n = 9$) (MFI passant de 6040 ± 2887 à 4567 ± 3825). La prévalence du RAH était de 44% (4 patients sur 9) dans le groupe IgIVs seules contre 7% (1 patient sur 14) dans le groupe IgIVs + plasmaphérèse⁹¹. Dans une étude prospective non contrôlée, Jin *et al.*, ne rapporteront aucun épisode de rejet aigu chez 7 patients greffés en HLA-incompatible (présence d'un DSA au jour de greffe) traités en peri-opératoire par IgIVs faibles doses, plasmaphérèse et Rituximab, sur un suivi moyen de 3 ans⁹². Enfin, dans une cohorte rétrospective de 50 receveurs immunisés greffés en présence d'un DSA préformé, traités ($n = 25$) ou non traités ($n = 25$) par Rituximab en plus d'un traitement par IgIVs et plasmaphérèses à l'induction, les patients traités par Rituximab présentaient moins de rebond des DSA au cours du suivi. On notait

cependant une proportion similaire de rejets aigus et tout particulièrement de rejets aigus humoraux (4 *versus* 6, ($p = 0.23$)), avec une survie greffon similaire entre les deux groupes⁹³. Il est important de souligner qu'aucune de ces études, rétrospectives et/ou de faibles effectifs, n'incluaient de Cw- ou de DP-DSA. Bien qu'aucune tendance en faveur d'une stratégie de désimmunisation prophylactique agressive au jour de greffe ne se dégage de nos observations, notre étude rétrospective n'était pas conçue pour évaluer l'efficacité de telles thérapeutiques, question qui nécessiterait une étude prospective randomisée dédiée.

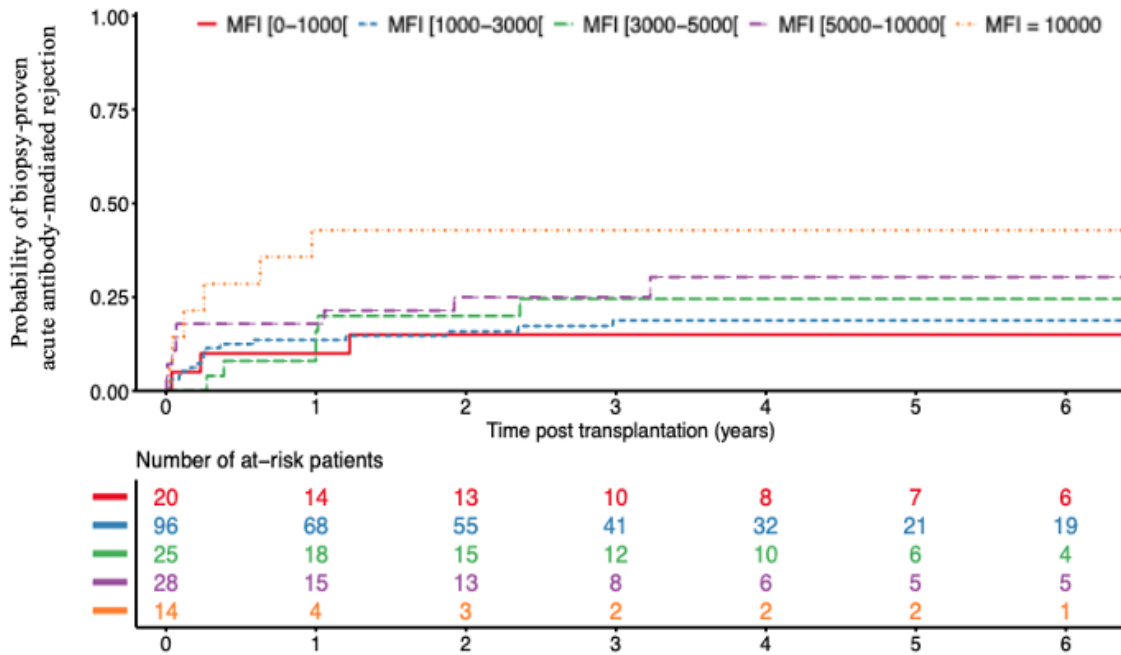
CONCLUSION :

Notre étude conforte les résultats observés précédemment^{61,65,75,77} sur la pathogénicité des anti-HLA-Cw DSA, et apporte des données nouvelles en faveur d'une pathogénicité des anti-HLA DP DSA préformés, associés à un sur-risque de rejet aigu humoral. La pathogénicité des Cw-DSA était MFI-dépendante, et apparaissait essentiellement pour des MFI > 3000, alors que le sur-risque de RAH survenait pour les DP-DSA dès des valeurs faibles de MFI, comprises entre 1000 et 3000, justifiant à notre sens une attention spéciale pour ces anticorps, quel que soit leur titre de MFI. Aujourd'hui, il n'existe aucune attitude consensuelle concernant le management des Cw- et des DP-DSA, comme en témoigne la diversité des recommandations des différents systèmes de répartition d'organes dans le monde⁶¹. Nos résultats plaident pour leur prise en compte dans l'algorithme d'allocation des greffons rénaux, au même titre que les autres DSA.

FIGURES :



C) Cumulative incidence of biopsy-proven aABMR according to day of transplant MFI of DSA



D) Cumulative incidence of biopsy-proven aABMR according to day of transplant MFI of Cw- vs DP-DSA

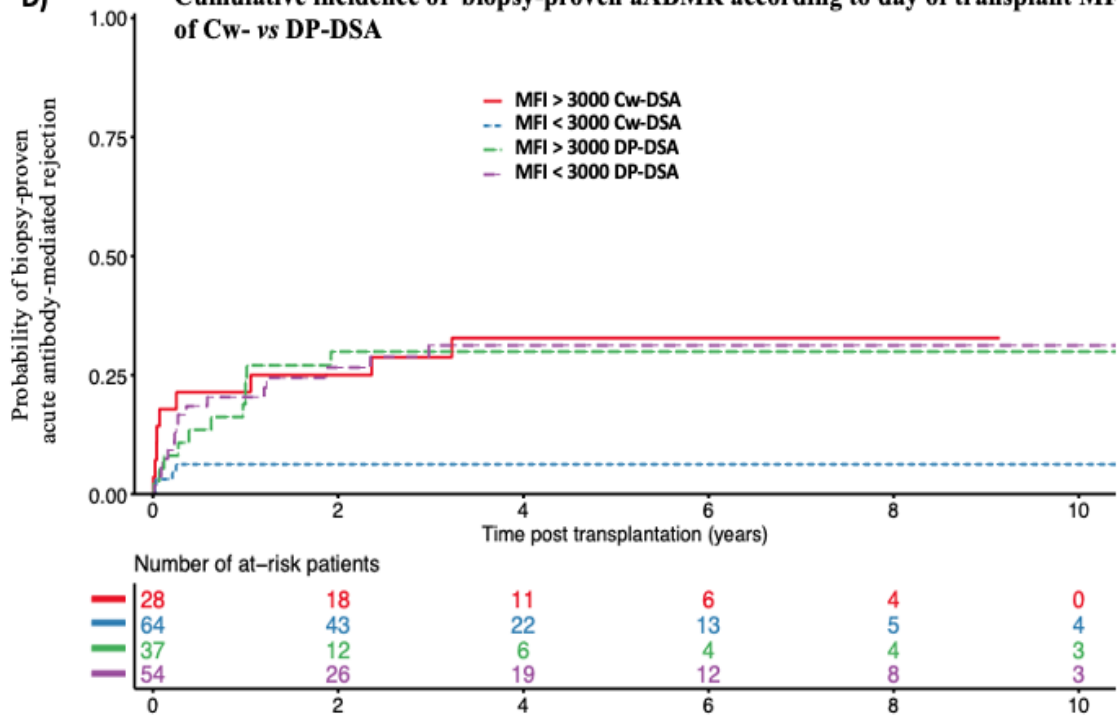
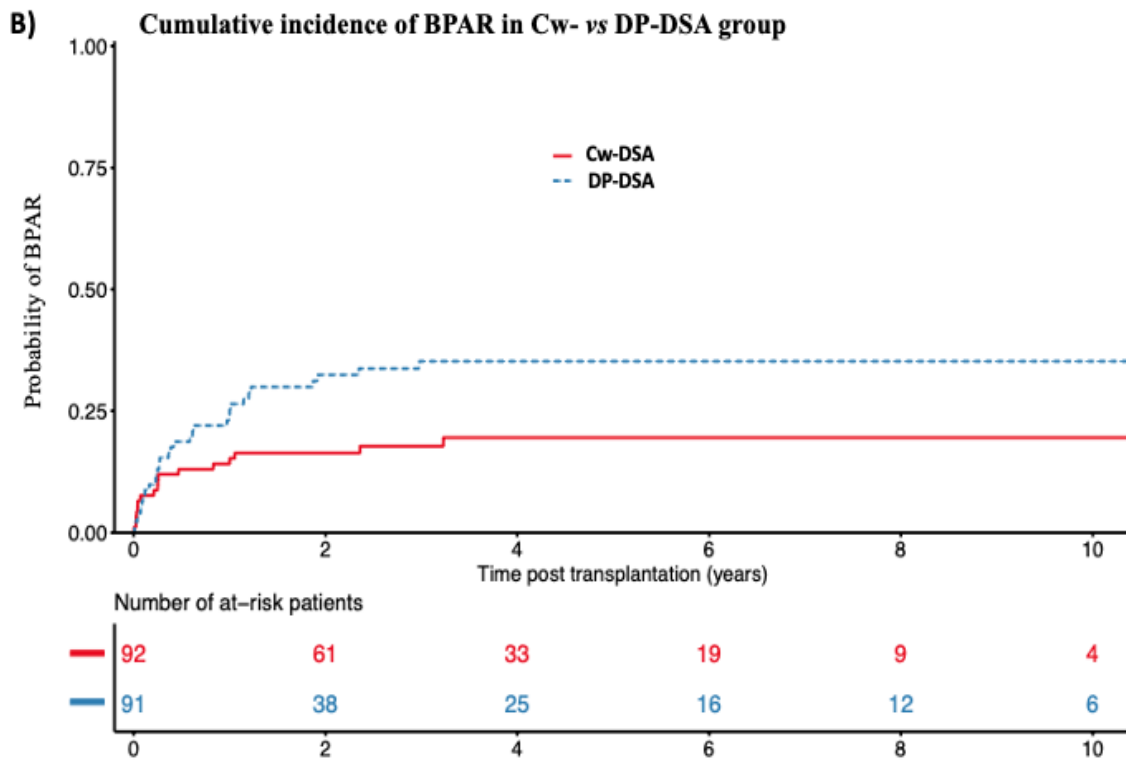
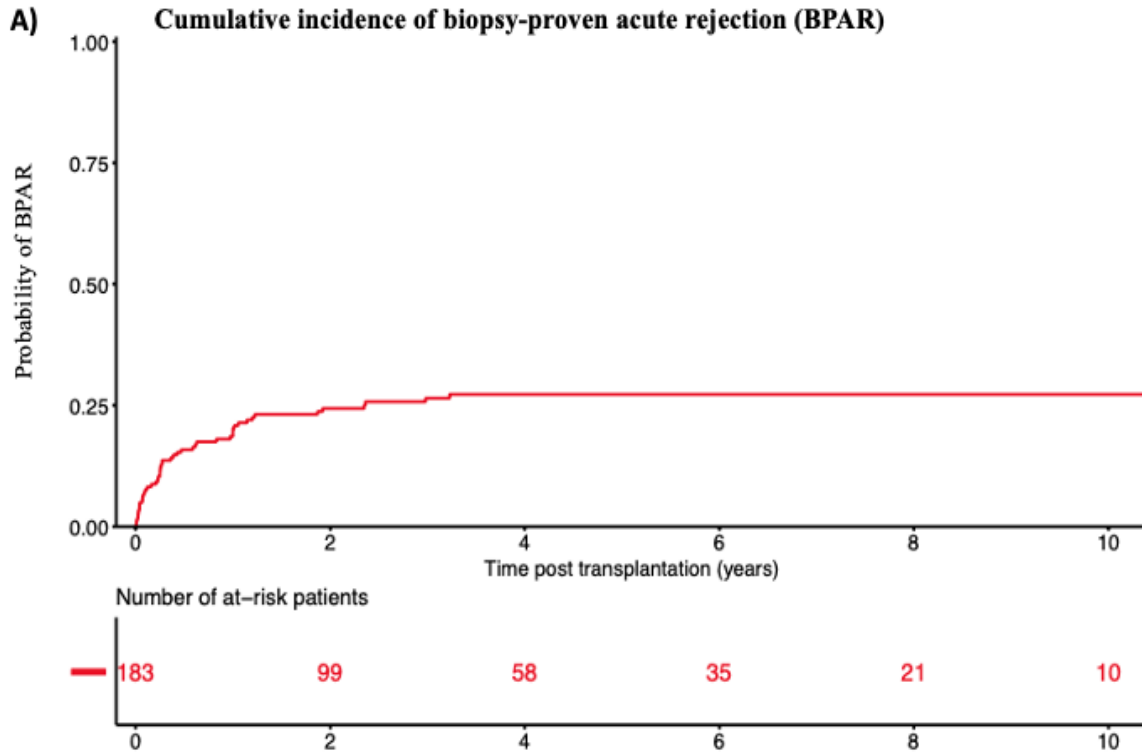


Figure 5 : Cumulative incidence of biopsy-proven acute Antibody-mediated rejection (aABMR)

A) Overall cumulative incidence of biopsy-proven aABMR ; **B)** Cumulative incidence of biopsy-proven aABMR according to Cw- and DP-DSA groups ; **C)** Cumulative incidence of biopsy-proven aABMR according to the day of transplant DSA's MFI ; **D)** Cumulative incidence of biopsy-proven aABMR according to the day of transplant MFI of Cw- vs DP-DSA



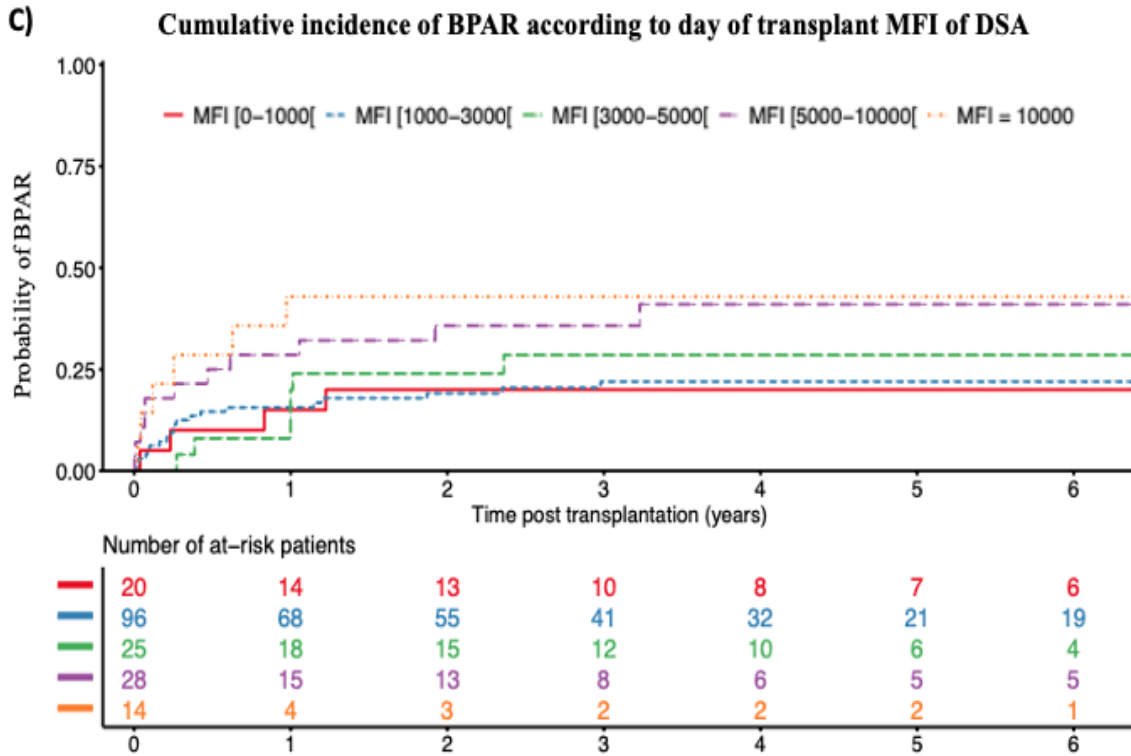
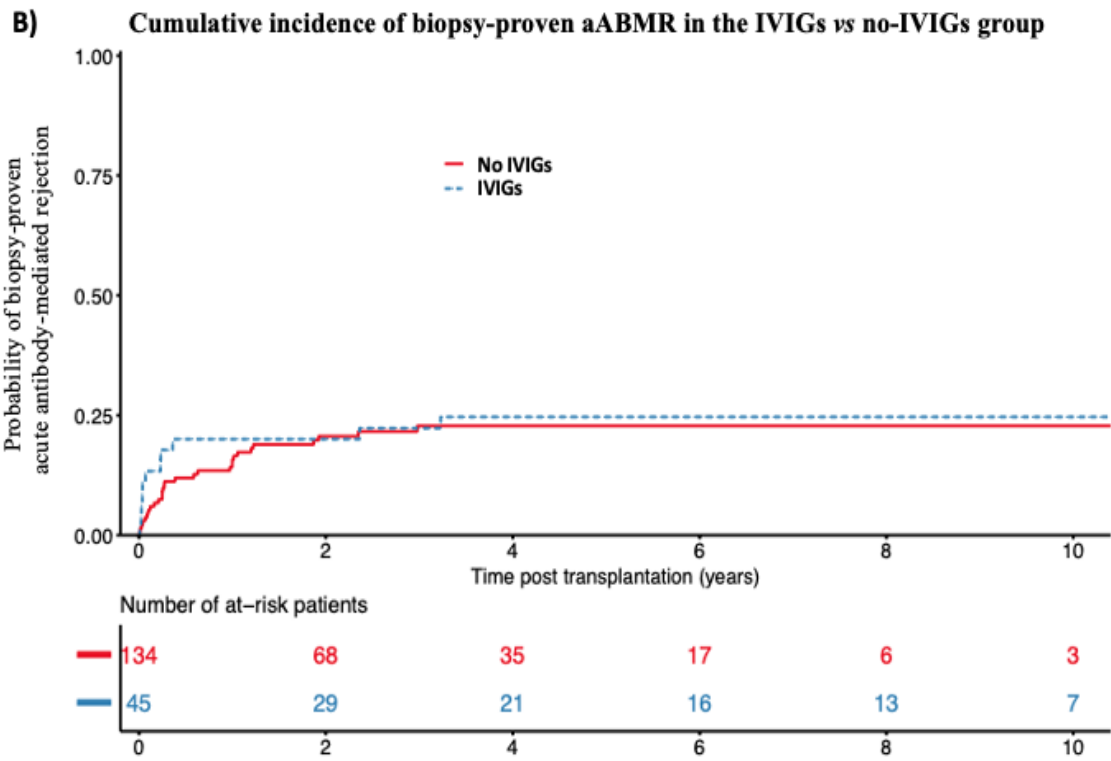
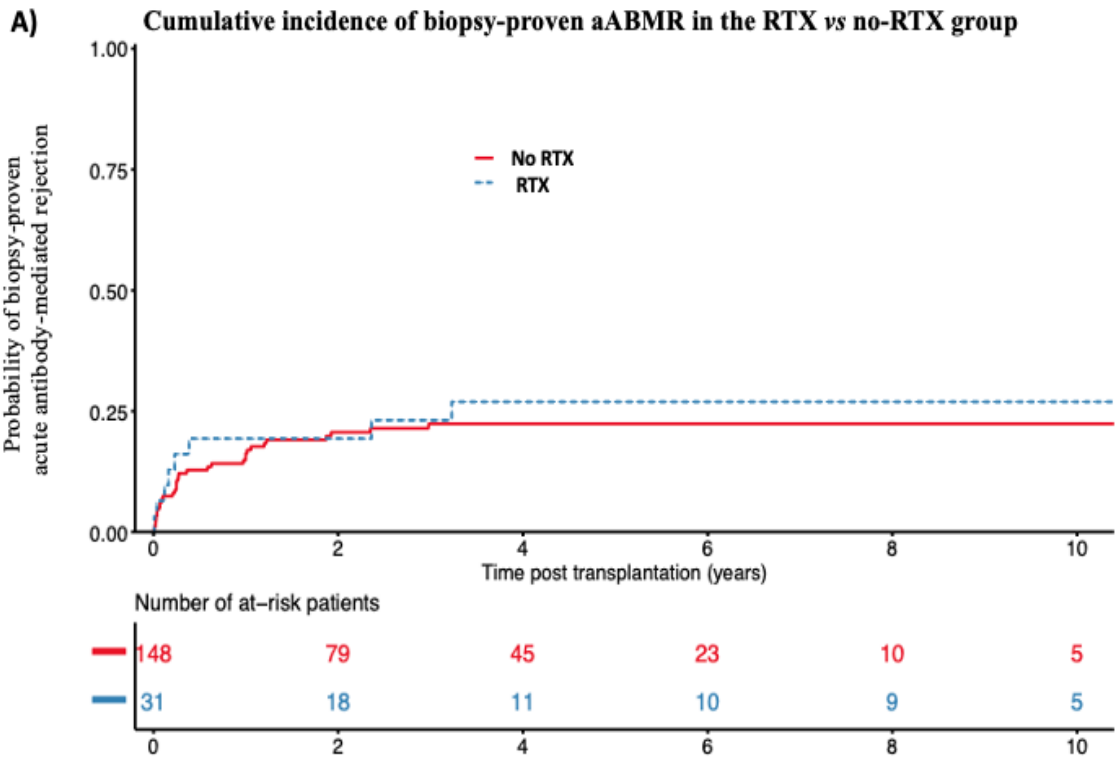


Figure 6 : Cumulative incidence of biopsy-proven acute rejection (BPAR)

A) Overall cumulative incidence of BPAR ; **B)** Cumulative incidence of BPAR according to Cw- and DP-DSA groups ; **C)** Cumulative incidence of BPAR according to the day of transplant DSA's MFI.



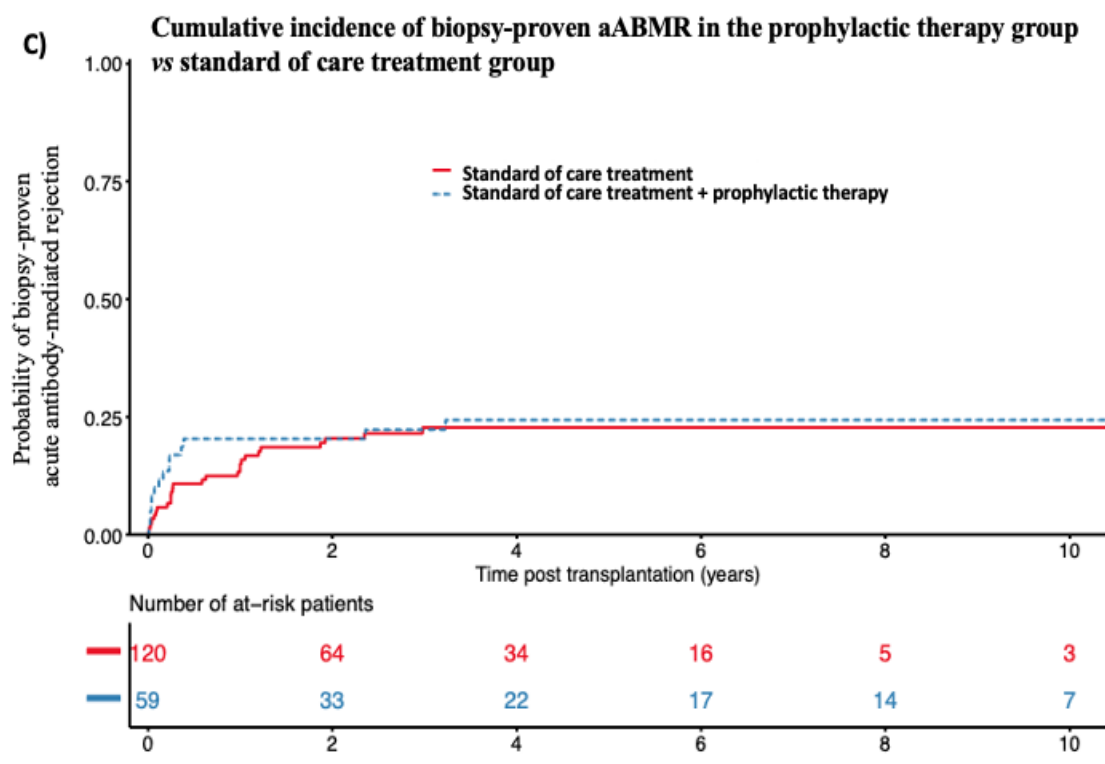


Figure 7 : Cumulative incidence of biopsy-proven aABMR after supplemental prophylactic therapy on the day of transplant

A) Cumulative incidence of biopsy-proven aABMR in the Rituximab-treated group vs no-Rituximab group ; **B)** Cumulative incidence of biopsy-proven aABMR in the IVIGs-treated group vs no-IVIGs group **C)** Cumulative incidence of biopsy-proven aABMR in the prophylactic therapy-group (Rituximab and/or IVIGs and/or plasmapheresis and/or Eculizumab) vs standard of care alone-treated group.

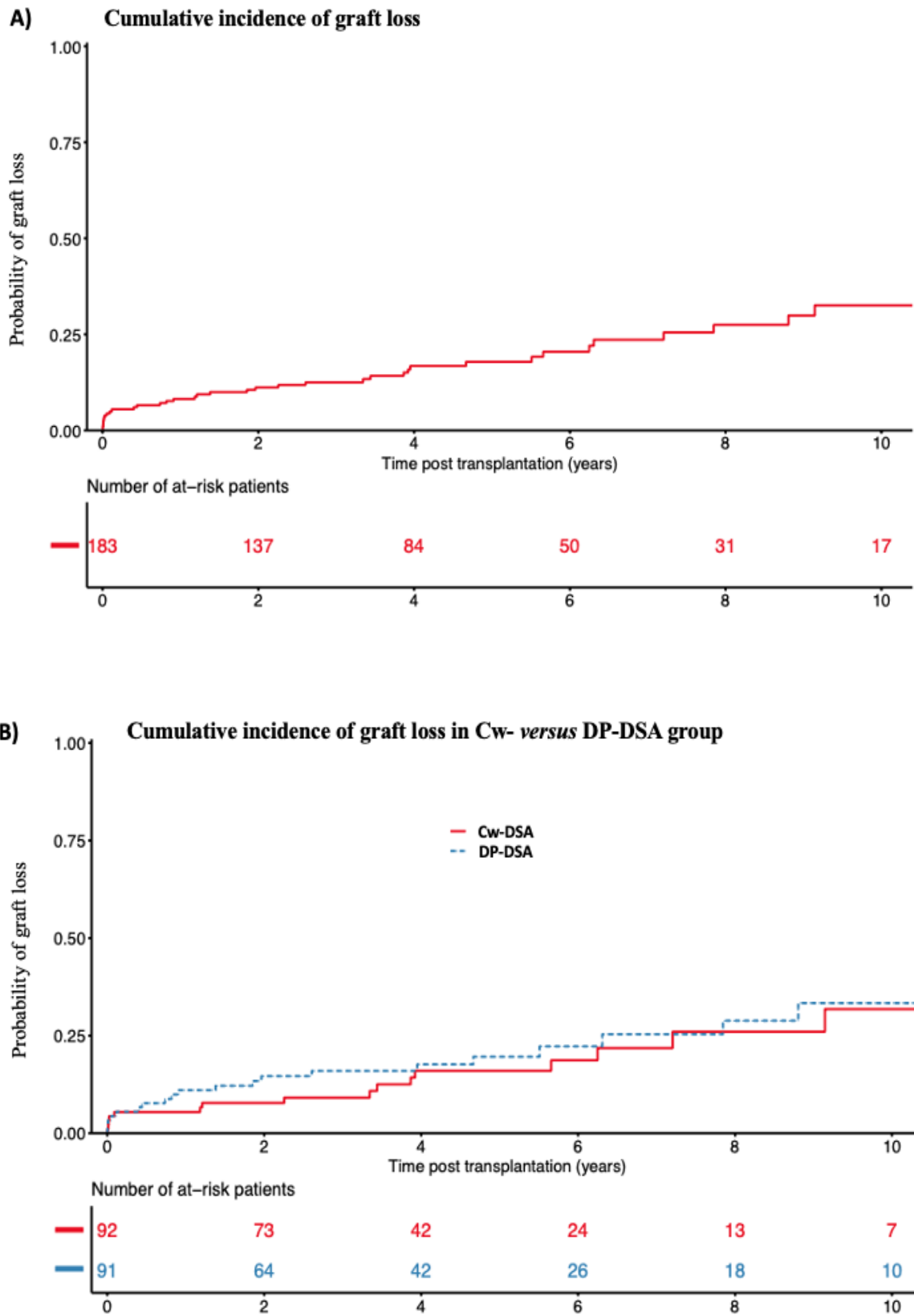


Figure 8 : Cumulative incidence of graft loss

A) Overall cumulative incidence of all groups graft loss ; **B)** Cumulative incidence of graft loss in the Cw- vs DP-DSA group.

	All <i>n</i> = 183	Cw-DSA <i>n</i> = 92	DP-DSA <i>n</i> = 91	<i>p</i> value	<i>n</i>
Transplant centers				0.633	183
Amiens	8 (4.37%)	5 (5.43%)	3 (3.30%)		
Bordeaux	57 (31.1%)	28 (30.4%)	29 (31.9%)		
Lille	72 (39.3%)	33 (35.9%)	39 (42.9%)		
Nantes	46 (25.1%)	26 (28.3%)	20 (22.0%)		
Recipients' characteristics					
Age (years)	51.5 (±13.0)	51.7 (±13.4)	51.2 (±12.7)	0.809	183
Sex (men/women)	86/97	46/46	40/51	0.502	183
BMI (kg/m ²)	24.7 (±4.85)	25.4 (±5.22)	23.9 (±4.34)	0.049	178
Rank of transplantation				0.090	183
1	89 (48.6%)	52 (56.5%)	37 (40.7%)		
2	73 (39.9%)	30 (32.6%)	43 (47.3%)		
3	20 (10.9%)	10 (10.9%)	10 (11.0%)		
5	1 (0.55%)	0 (0.00%)	1 (1.10%)		
ABO blood group				0.488	183
A	84 (45.9%)	47 (51.1%)	37 (40.7%)		
B	18 (9.84%)	8 (8.70%)	10 (11.0%)		
AB	5 (2.73%)	3 (3.26%)	2 (2.20%)		
O	76 (41.5%)	34 (37.0%)	42 (46.2%)		
Time spent in waiting list (days)	1128 (±1320)	1294 (±1692)	961 (±758)	0.088	183
RRT technique				0.662	183
Preemptive transplant	18 (9.84%)	9 (9.78%)	9 (9.89%)		
Hemodialysis	156 (85.2%)	80 (87.0%)	76 (83.5%)		
Peritoneal dialysis	9 (4.92%)	3 (3.26%)	6 (6.59%)		
Initial nephropathy				0.697	183
Undetermined	21 (11.5%)	11 (12.0%)	10 (11.0%)		
Glomerular	79 (43.2%)	39 (42.4%)	40 (44.0%)		
Vascular	18 (9.84%)	7 (7.61%)	11 (12.1%)		
Tubulo-interstitial	11 (6.01%)	4 (4.35%)	7 (7.69%)		
Polycystic	27 (14.8%)	16 (17.4%)	11 (12.1%)		
Uropathy	27 (14.8%)	15 (16.3%)	12 (13.2%)		
Other organ transplant				0.617	181
Pancreas	4 (2.21%)	1 (1.09%)	3 (3.37%)		
Liver	2 (1.10%)	1 (1.09%)	1 (1.12%)		
Lung	1 (0.55%)	0 (0.00%)	1 (1.12%)		
cPRA (%)	69.3 (±35.1)	61.5 (±37.3)	77.3 (±31.0)	0.002	183
Anti-MHC classe I	159 (89.3%)	92 (100%)	67 (77.9%)	< 0.001	178
Anti-MHC classe II	135 (76.3%)	46 (53.5%)	89 (97.8%)	< 0.001	177

Donors' characteristics					
Age (years)	53.3 (±16.5)	53.2 (±16.4)	53.5 (±16.7)	0.928	183
Sex (men/women)	99/84	53/39	46/45	0.418	183
BMI (kg/m ²)	26.9 (±5.66)	27.4 (±6.06)	26.3 (±5.18)	0.176	183
Donor type				0.090	183
Vasc brainstem death	95 (51.9%)	53 (57.6%)	42 (46.2%)		
Non-vasc brainstem death	78 (42.6%)	32 (34.8%)	46 (50.5%)		
Living donor	6 (3.28%)	5 (5.43%)	1 (1.10%)		
Maastricht III	4 (2.19%)	2 (2.17%)	2 (2.20%)		
ABO blood group				0.174	183
A	68 (37.2%)	38 (41.3%)	30 (33.0%)		
B	12 (6.56%)	8 (8.70%)	4 (4.40%)		
AB	4 (2.19%)	3 (3.26%)	1 (1.10%)		
O	76 (41.5%)	34 (37.0%)	42 (46.2%)		
Cold ischemia time (min)	1074 (±490)	1015 (±536)	1133 (±435)	0.106	181
Perfusion machine use	58 (31.7%)	32 (34.8%)	26 (28.6%)	0.457	183
Histocompatibility					
DSA MFI day of transplant	3540 (±3537)	3228 (±3216)	3855 (±3826)	0.231	183
DSA MFI max	3893 (±4482)	3191 (±3366)	4662 (±5192)	0.108	91
Positive LCT crossmatch	4 (2.19%)	2 (2.17%)	2 (2.20%)	1.000	183
HLA-A mismatch number	0.99 (±0.75)	0.95 (±0.69)	1.03 (±0.81)	0.432	183
HLA-B mismatch number	1.29 (±0.69)	1.37 (±0.66)	1.21 (±0.72)	0.118	183
HLA-DQ mismatch number	0.73 (±0.69)	0.75 (±0.72)	0.72 (±0.65)	0.807	181
HLA-DR mismatch number	0.69 (±0.68)	0.84 (±0.72)	0.54 (±0.62)	0.003	183
A,B,DR,DQ mismatch number	3.70 (±1.94)	3.91 (±1.91)	3.49 (±1.61)	0.148	181
Induction and desensitization					
Induction therapy				0.787	183
Thymoglobulin	158 (86.3%)	78 (84.8%)	80 (87.9%)		
Anti-CD25	24 (13.1%)	13 (14.1%)	11 (12.1%)		
Alemtuzumab	1 (0.55%)	1 (1.09%)	0 (0.00%)		
Prophylactic treatment					
None	120 (65.6%)	66 (71.7%)	54 (59.3%)	0.108	183
Rituximab	31 (17.3%)	9 (10.0%)	22 (24.7%)	0.016	179
IVIgs	45 (25.1%)	21 (23.3%)	24 (27.0%)	0.698	179
Plasmapheresis	9 (5.03%)	3 (3.33%)	6 (6.74%)	0.330	179
Eculizumab	2 (1.12%)	1 (1.11%)	1 (1.12%)	1.000	179

Table 2: Baseline characteristics of donors and recipients

BMI: body mass index; **cPRA:** calculated panel-reactive antibody ; **DSA:** donor-specific antibodies ; **IVIgs:** Intravenous Immunoglobulins ; **LCT:** Lymphocytotoxicity ; **MFI:** mean fluorescence intensity ; **MHC:** major histocompatibility complex ; **RRT:** renal replacement therapy ; **Vasc:** vascular.

	Biopsy-proven aABMR	
	Multivariate HR [95%CI]	<i>p</i> -value
Preformed DP- vs Cw-DSA	2.25 [1.17 – 4.31]	0.015
Day of transplant DSA's MFI (<i>/1000 MFI increment</i>)	1.09 [1.01 – 1.18]	0.032
Recipient age (<i>per 10 years</i>)	0.76 [0.60 – 0.97]	0.026
LCT crossmatch positivity (<i>vs negativity</i>)	4.59 [1.03 – 20.4]	0.045

Table 3 : Multivariate Cox model for the risk of biopsy-proven acute Antibody-mediated rejection (aABMR)

DSA: donor-specific antibodies ; LCT: Lymphocytotoxicity ; MFI: mean fluorescence intensity.

	Biopsy-proven aABMR	
	Multivariate HR [95%CI]	p-value*
Preformed DP- vs Cw-DSA / DOT MFI < 3000	4.69 [1.68 – 13.1]	0.033
Preformed DP- vs Cw-DSA / DOT MFI > 3000	1.05 [0.43 – 2.57]	

Table 4 : Multivariate interaction term model for the risk of biopsy-proven acute Antibody-mediated rejection (aABMR)

This model was adjusted for recipient age and LCT crossmatch positivity.

DOT: day of transplant ; **DSA:** donor-specific antibodies ; **MFI:** mean fluorescence intensity.

* calculated p-value presented here stands for the whole interaction term multivariate analysis

	BPAR	
	Multivariate HR [95%CI]	<i>p</i> -value
Preformed DP- vs Cw-DSA	2.00 [1.11 – 3.59]	0.020
Day of transplant DSA's MFI (<i>/1000 MFI increment</i>)	1.09 [1.01 – 1.17]	0.025
Recipient age (<i>per 10 years</i>)	0.75 [0.60 – 0.93]	0.009
LCT crossmatch positivity (<i>vs negativity</i>)	6.21 [1.79 – 21.5]	0.004

Table 5 : Multivariate Cox model for the risk of biopsy-proven acute rejection (BPAR)

DSA: donor-specific antibodies ; LCT: Lymphocytotoxicity ; MFI: mean fluorescence intensity.

	Graft loss	
	Multivariate HR [95%CI]	p-value
Preformed DP- vs Cw-DSA	1.10 [0.55 – 2.23]	0.786
Day of transplant DSA's MFI (/1000 MFI increment)	1.04 [0.95 – 1.14]	0.358
Recipient age (/10 years)	0.87 [0.65 – 1.17]	0.368
Recipient sex (male vs female)	1.27 [0.60 – 2.69]	0.532
Recipient BMI (per 1 kg/m ²)	1.06 [0.98 – 1.15]	0.127
Rank of transplantation (one vs several)	1.90 [0.75 – 4.80]	0.174
Waiting time on list (per day)	1.00 [1.00 – 1.00]	0.411
Cold ischemia time (per minute)	1.00 [1.00 – 1.00]	0.202

Table 6 : Multivariate Cox model for the risk of development of graft loss
BMI: body mass index; **DSA:** donor-specific antibodies ; **MFI:** mean fluorescence intensity.

SUPPLEMENTAL TABLES :

	All <i>n</i> = 171	Cw-DSA <i>n</i> = 87	DP-DSA <i>n</i> = 84
Maintenance IS regimen			
FK + MMF	19 (11.1%)	10 (11.5%)	9 (10.7%)
FK + CTC	2 (1.17%)	2 (2.30%)	0 (0.00%)
FK + MMF + CTC	127 (74.3%)	66 (75.9%)	61 (72.6%)
FK + mTORi + CTC	6 (3.51%)	3 (3.45%)	3 (3.60%)
FK + AZA + CTC	2 (1.17%)	1 (1.15%)	1 (1.19%)
CsA + MMF	2 (1.17%)	1 (1.15%)	1 (1.19%)
CsA + MMF + CTC	11 (6.43%)	2 (2.30%)	9 (10.7%)
CsA + AZA + CTC	1 (0.58%)	1 (1.15%)	0 (0.00%)
mTORi + MMF + CTC	1 (0.58%)	1 (1.15%)	0 (0.00%)

Supplemental table 1 : Maintenance immunosuppressive therapy combination 3 months after transplantation

AZA: Azathioprine; **CsA:** Ciclosporin A; **CTC:** Corticosteroids ; **DSA:** donor-specific antibody ; **FK:** FK506, Tacrolimus ; **IS:** immunosuppressive; **MMF:** Mycophenolate Mofetil (includes here both Mycophenolate Mofetil and Mycophenolic acid) ; **mTORi:** Mammalian target of Rapamycin inhibitors.

Cw-DSA	<i>n</i>	BPAR	BP-aABMR
Anti-Cw5	17	3 (17.6%)	3 (17.6%)
Anti-Cw7	16	2 (12.5%)	2 (12.5%)
Anti-Cw2	11	4 (36.4%)	3 (27.2%)
Anti-Cw4	10	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Anti-Cw12	10	1 (10.0%)	1 (10.0%)
Anti-Cw6	9	2 (22.2%)	2 (22.2%)
Anti-Cw9	4	1 (25.0%)	0 (0.00%)
Anti-Cw10	4	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Anti-Cw1	3	1 (33.3%)	1 (33.3%)
Anti-Cw16	2	1 (50.0%)	1 (50.0%)
Anti-Cw3	1	1 (100%)	0 (0.00%)
Anti-Cw8	1	1 (100%)	0 (0.00%)
Anti-Cw14	1	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Anti-Cw15	1	1 (100%)	1 (100%)
Anti-Cw17	1	0 (0.00%)	0 (0.00%)

DP-DSA	<i>n</i>	BPAR	BP-aABMR
Anti-DP4	21	3 (14.3%)	3 (14.3%)
Anti-DP1	13	5 (38.4%)	4 (30.7%)
Anti-DP2	10	4 (40.0%)	3 (33.3%)
Anti-DP3	8	3 (37.5%)	3 (37.5%)
Anti-DP5	8	3 (37.5%)	2 (25.0%)
Anti-DP11	7	1 (14.3%)	1 (14.3%)
Anti-DP14	6	6 (100%)	5 (83.3%)
Anti-DP6	5	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Anti-DP13	3	3 (100%)	3 (100%)
Anti-DP17	3	1 (33.3%)	1 (33.3%)
Anti-DP9	2	1 (50.0%)	1 (50.0%)
Anti-DP10	2	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Anti-DP15	1	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Anti-DP19	1	0 (0.00%)	0 (0.00%)
Anti-DP20	1	1 (100%)	1 (100%)

Supplemental table 2 : Biopsy-proven acute rejection (BPAR) and biopsy-proven acute Antibody-mediated rejection (BP-aABMR) according to Cw- and DP-DSA specificity

	All <i>n</i> = 183	Cw-DSA <i>n</i> = 92	DP-DSA <i>n</i> = 91	<i>n</i>
De novo DSA appearance				
<i>dn</i> DSA	19 (10.4%)	10 (10.9%)	9 (9.90%)	183
<i>dn</i> DSA + BPAR	7 (36.8%)	5 (26.3%)	2 (10.5%)	19
<i>dn</i> DSA + aABMR	7 (36.8%)	5 (26.3%)	2 (10.5%)	19
<i>dn</i> DSA appearance prior to BPAR	4 (21.1%)	3 (15.8%)	1 (5.2%)	19
<i>dn</i> DSA appearance prior to aABMR	4 (21.1%)	3 (15.8%)	1 (5.2%)	19
Other graft outcomes				
Delayed graft function	66 (36.1%)	32 (34.8%)	34 (37.8%)	183
BK virus nephropathy	8 (4.31%)	5 (5.43%)	3 (3.30%)	183
Graft loss	41 (22.4%)	18 (19.5%)	23 (25.2%)	183
Recipients death cause				23
Undetermined	3 (13.0%)	2 (18.2%)	1 (8.33%)	
Cardiovascular	8 (34.8%)	6 (54.5%)	2 (16.7%)	
Infection	7 (30.4%)	2 (18.2%)	5 (41.7%)	
Neoplasia	4 (17.4%)	1 (9.09%)	3 (25.0%)	
Surgical complications	1 (4.35%)	0 (0.00%)	1 (8.33%)	

Supplemental table 3 : Other graft outcomes

aABMR: biopsy-proven acute Antibody-mediated rejection ; **BPAR**: biopsy-proven acute rejection ; **DGF**: delayed graft function ; **dnDSA**: de novo donor-specific antibodies ; **DSA**: donor-specific antibodies.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Rapport annuel 2019, registre REIN (Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie) : https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2019_2021-10-14.pdf
2. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR *et al.* Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;9889:339-352.
3. Dudley C, Harden P. Renal Association Clinical Practice Guideline on the assessment of the potential kidney transplant recipient. *Nephron Clinical Practice.* 2011;118:209-224.
4. Cour des Comptes, rapport public annuel 2020, partie 2 : L'insuffisance rénale chronique terminale : une prise en charge à réformer au bénéfice des patients <https://www.ccomptes.fr/system/files/2020-02/20200225-03-Tomel-insuffisance-renale-chronique-terminale.pdf>
5. Lenain R, Boucquemont J, Leffondré K *et al.* Clinical trial emulation by matching time-dependent propensity scores: the examples of estimating impact of kidney transplantation. *Epidemiology.* 2021;32:220-229.
6. Agence de Biomédecine, rapport annuel médical et scientifique, 2017 : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>
7. Webster A, Woodrooffe RC, Taylor RS *et al.* Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;19(4):CD003961.
8. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M *et al.* Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant.* 2012;12:388-399.
9. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM *et al.* Diagnosis and management of antibody-mediated rejection: Current status and novel approaches. *Am J Transplant.* 2014;14:255-271.
10. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later – progress, challenges and promises. *N Engl J Med.* 2004;351:2761-2766.
11. Ville S, Blancho G. Immunologie de la transplantation, chapitre 98. *Traité de Néphrologie*, sous la direction du Pr Eric Thervet, Lavoisier, édition 2017.
12. Benedict Cosimi A. Nobel prizes in Medicine in the field of Transplantation. *Transplantation.* 2006;82:1558-1562.
13. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *New Engl J Med.* 2000;343:702-709.
14. Kumbala D, Zhang R. Essential concept of transplant immunology for clinical practice. *World J Transplant.* 2013;3:113-118.
15. Parham P. Pathways of antigen processing and presentation. *Immunological reviews.* 1999;172.
16. Janeway C, Murphy K, Travers P *et al.* Immunobiology, de Boeck, 3rd edition, 2009
17. Sim BC, Zerva L, Greene MI *et al.* Control of MHC restriction by TCR V α CDR1 and CDR2. *Science.* 1996;273:963-966.
18. Loupy A, Tinel C. Complications immunologiques de la transplantation rénale, chapitre 100. *Traité de Néphrologie*, sous la direction du Pr Eric Thervet, Lavoisier, édition 2017
19. Anthony Nolan Research Institute: <http://hla.alleles.org/>

20. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H *et al.* International standardization of and criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int.* 1993;44:411-422.
21. Loupy A, Lefaucheur C. Antibody-mediated rejection of solid-organ allografts. *N Engl J Med.* 2018;379:1150-1160.
22. Loupy A, Haas M, Roufosse C *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;20:2318-2331.
23. Hourmant M, Cesbron-Gauthier A, Terasaki PI *et al.* Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2804-2812.
24. Zou Y, Stastny P, Süsal C *et al.* Antibodies against MICA antigens and kidney-transplant rejection. *N Engl J Med.* 2007;353:1293-1300.
25. Reeve J, Böhmig GA, Eskandary F *et al.* Generating automated kidney transplant biopsy reports combining molecular measurements with ensemble of machine learning classifiers. *Am J Transplant.* 2019;19:2719-2731.
26. Haas M, Sis B, Racusen LC *et al.* Banff 2013 meeting report: inclusion of c4d-negative antibody-mediated rejection and antibody-associated arterial lesions. *Am J Transplant.* 2014;14:272-283.
27. Lawrence C, Willicombe M, Brookes PA *et al.* Preformed complement-activating low-level donor-specific antibody predicts early antibody-mediated rejection in renal allografts. *Transplantation.* 2013;95:341-346.
28. Zhang R. Donor-specific antibodies in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:182-192.
29. Lùcia M, Luque S, Crespo E *et al.* Preformed circulating HLA-specific memory B cells predict high risk of humoral rejection in kidney transplantation. *Kidney int.* 2015;88:874-887.
30. Merle NS, Church SE, Fremeaux-Bacchi V *et al.* Complement system part I – molecular mechanisms of activation and regulation. *Front Immunol.* 2015;6:262.
31. Merle NS, Noe R, Halbwachs-Mecarelli L *et al.* Complement system part II – role in immunity. *Front Immunol.* 2015;6:257.
32. Filippone EJ, Farber JL. Humoral immune response and allograft function in kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:337-347.
33. Lefaucheur C, Viglietti D, Bentelejewski C *et al.* IgG donor-specific anti-human HLA antibody subclasses and kidney allograft antibody-mediated injury. *J Am Soc Nephrol.* 2015;27:293-304.
34. Anthony RM, Nimmerjahn F. The role of differential IgG glycosylation in the interaction of antibodies with Fc γ Rs *in vivo*. *Curr Opin Organ Transplant.* 2011;16:7-14.
35. Hirohashi T, Chase CM, Della Pelle P *et al.* A novel pathway of chronic allograft rejection mediated by NK cells and alloantibody. *Am J Transplant.* 2012;12:313-321.
36. Valenzuela NM, Reed EF. Antibodies in transplantation: the effects of HLA and non-HLA antibody binding and mechanisms of injury. *Methods Mol Biol.* 2013;1034:41-70.

37. Lee PC, Zhu L, Terasaki PI *et al.* HLA-specific antibodies developed in the first year posttransplant are predictive of chronic rejection and renal graft loss. *Transplantation.* 2009;88: 568-574.
38. De Weerd AE, Betjes MGH. ABO-incompatible kidney transplant outcomes: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(8):1234-1243.
39. Carapito R, Aouadi I, Verniquet M *et al.* The MHC class I MICA gene is a histocompatibility antigen in kidney transplantation. *Nature Medicine.* 2022;28:989-998
40. Scott DM, Ehrmann IE, Ellis PS *et al.* Why do some females reject males ? The molecular basis for male-specific graft-rejection. *J Mol Med (Berl).* 1997;75:103-114.
41. Aguilera I, Alvarez-Marquez A, Gentil MA *et al.* Anti-gluthatione S-transferase T1 antibody-mediated rejection in c4d-positive renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23: 2393-2398.
42. Dragun D, Müller DN, Bräsen JH *et al.* Angiotensin II type 1-receptor activating antibodies in renal-allograft rejection. *N Engl J Med.* 2005;352:558-569.
43. Luke PP, Scantlebury VP, Jordan ML *et al.* Reversal of steroid and anti-lymphocyte antibody-resistant rejection using intravenous immunoglobulin (IVIG) in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2001;72:419-422.
44. Jordan SC, Tyan D, Stablein D *et al.* Evaluation of intravenous immunoglobulin as an agent to lower allosensitization and improve transplantation in highly sensitized adult patients with end-stage renal disease : report of the NIH IG02 trial. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:3256-3262.
45. Rocha PN, Butterly DW, Greenberg A *et al.* Beneficial effect of plasmapheresis and intraveinuous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation.* 2003;75:1490-1495.
46. Lorenz M, Regele H, Schillinger M *et al.* Peritransplant immunoadsorption: A strategy enabling transplantation in highly sensitized crossmatch-positive cadaveric kidney allograft recipients. *Transplantation.* 2005;79:696-701.
47. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS *et al.* Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1398-1406.
48. Umber A, Killackey M, Paramesh A *et al.* A comparison of three induction therapies on patients with delayed graft function after kidney transplantation. *J Nephrol.* 2017;30:289-295.
49. Mulley WR, Hudson FJ, Tait BD *et al.* A single low-fixed dose of rituximab to salvage renal transplants from refractory antibody-mediated rejection. *Transplantation.* 2009;87:286-289.
50. Sautenet B, Blancho G, Büchler M *et al.* One-year results of the effects of Rituximab on acute antibody-mediated rejection in renal transplantation : RITUX ERAH, a multi-center double-blind randomized placebo-controlled trial. *Transplantation.* 2016;100:391-399.
51. Bailly E, Ville S, Blancho G *et al.* An extension of the RITUX-ERAH study, multicenter randomized clinical trial comparing rituximab to placebo in acute antibody-mediated rejection after renal transplantation. *Transpl Int.* 2020;33:786-795.
52. Waiser J, Budde K, Schütz M *et al.* Comparison between bortezomib and rituximab in the treatment of antibody-mediated renal allograft rejection. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1246-1251.
53. Kizilbash S, Claes D, Ashoor I *et al.* Bortezomib in the treatment of antibody-mediated rejection in pediatric kidney transplant recipients: A multicenter Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Pediatr Transplant.* 2017;21:e12873.

54. Stegall MD, Diwan T, Raghavaiah S *et al.* Terminal complement inhibition decreased antibody-mediated rejection in sensitized renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2011;11:2405-2413.
55. Montgomery RA, Orandi BJ, Racusen L *et al.* Plasma-derived C1 esterase inhibitor for acute antibody-mediated rejection following kidney transplantation: results of a randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *Am J Transplant.* 2016;16(12):3468-3478.
56. Velidedeoglu E, Cavallé-Coll MV, Bala S *et al.* Summary of 2017 FDA public workshop: antibody mediated rejection in kidney transplantation. *Transplantation.* 2019;102:257-264.
57. Wan SS, Ying TD, Wyburn K *et al.* The treatment of antibody-mediated rejection in kidney transplantation: an updated systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2018;102:557-568.
58. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X *et al.* Impact of HLA mismatch at first kidney transplant on lifetime with graft function in young recipients. *Am J Transplant.* 2014;14(4):876-885.
59. Agence de la Biomédecine, Guide du score Rein, pôle qualité des données, 2020 https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guide_score_rein_v1.pdf
60. Ren Q, Paramesh AS, Yau CL *et al.* Kidney transplantation in highly sensitized African Americans. *Transpl Int.* 2011;24:259-265.
61. Bachelet T, Martinez C, Del Bello A *et al.* Deleterious Impact of donor-specific anti-HLA antibodies toward HLA-CW and HLA-DP in kidney transplantation. *Transplantation.* 2016;100:159-166.
62. Arnold ML, Pei R, Spriewald B *et al.* Anti-HLA class II antibodies in kidney retransplant patients. *Tissue Antigens.* 2005;65:370-378.
63. Carey BS, Poulton KV, Poles A. HLA-C expression level in both unstimulated and stimulated human umbilical vein endothelial cells is defined by allotype. *HLA.* 2020;95(6):532-542.
64. Visentin J, Couzi L, Taupin JL. Clinical relevance of donor-specific antibodies directed at HLA-C: a long road to acceptance. *HLA.* 2021;97:3-14.
65. Visentin J, Del Bello A, Bachelet T *et al.* Reassessment of the clinical impact of preformed donor-specific anti-HLA-Cw antibodies in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2020;20:1365-1374.
66. Tait BD, Hudson Fiona, Cantwell L *et al.* Review article : Luminex technology for HLA antibody detection in organ transplantation. *Nephrology.* 2009;14:247-254.
67. Relondo-Pachon D, Pascal J, Pérez-Sàez MJ *et al.* Impact of preformed and *de novo* anti-HLA DP antibodies in renal allograft survival. *Transpl Immunol.* 2016;34:1-7.
68. Hörmann M, Dieplinger G, Rebellato LM *et al.* Incidence and impact of anti-HLA-DP antibodies in renal transplantation. *Clin Transplant.* 2016;30:1108-1114.
69. Ling M, Marfo K, Masiakos P *et al.* Pretransplant anti-HLA-Cw and anti-HLA-DP antibodies in sensitized patients. *Hum Immunol.* 2012;73:879-883.
70. Goral S, Prak EL, Kearns J *et al.* Preformed donor-directed anti-HLA-DP antibodies may be an impediment to successful kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:390-392.
71. Fukuoka K, Tokodai K, Miyagi S *et al.* Chronic active antibody-mediated rejection with donor-specific anti-HLA-DP antibodies following living donor kidney transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2020;52:1937-1939.

72. Cippà PE, Gaspert A, Etter C *et al.* Late antibody-mediated rejection by *de novo* donor HLA-DP-specific antibody after renal transplantation: a case report. *Human Immunol.* 2014;75:462-465.
73. Tran TH, Döhler B, Heinold A *et al.* Deleterious impact of mismatching for human leukocyte antigen-C in presensitized recipients of kidney transplants. *Transplantation.* 2011;92:419-425.
74. Bachelet T, Couzi L, Guidicelli G *et al.* Anti-Cw donor-specific alloantibodies can lead to positive flow cytometry crossmatch and irreversible acute antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2011;11:1543-1544.
75. Aubert O, Bories MC, Suberbielle C *et al.* Risk of antibody-mediated rejection in kidney transplant recipients with anti-HLA-C donor-specific antibodies. *Am J Transplant.* 2014;14:1439-1445.
76. Gilbert M, Paul S, Perrat G *et al.* Impact of pretransplant human leukocyte antigen-C and -DP antibodies on kidney graft outcome. *Transplant Proc.* 2011;43:3412-3414.
77. Bachelet T, Couzi L, Lepreux S *et al.* Kidney intragraft donor-specific antibodies as determinant of antibody-mediated lesions and poor graft outcome. *Am J Transplant.* 2013;13:2855-2864.
78. Chamley P, Varlet P, Lionet A *et al.* Impact d'anticorps préformés anti-HLA-Cw et anti-HLA-DP spécifiques du donneur en transplantation rénale. *Nephrol. Ter.* 2018 ;14(5).
79. von Elm E, Altman DG, Egger M *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg.* 2014 ;12(12):1495-1499
80. Chapal M, Le Borgne F, Legendre C *et al.* A useful scoring system for the prediction and management of delayed graft function following kidney transplantation from cadaveric donors. *Kidney int.* 2014;86:1130-1139.
81. Musso CG, Alvarez-Gregori J, Jauregui J *et al.* Glomerular filtration rate equations: a comprehensive review. *Int Urol Nephrol.* 2016;48:1105-1110.
82. Loupy A, Mengel M, Haas M. Thirty years of the International Banff Classification for Allograft Pathology: the past, present, and future of kidney transplant diagnosis. *Kidney int.* 2022;101: 678-691.
83. Nelson W. Theory and applications of hazard plotting for censored failure data. *Technometrics.* 1972 ;14(4):945-966.
84. Xue X, Agalliu I, Kim MY *et al.* New methods for estimating follow-up rates in cohort studies. *BMC Med. Res. Methodol.* 2017 ;17(1): 155.
85. R Core Team (2019): A language and environment for statistical computing. R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <https://www.R-project.org/>
86. Visentin J, Marroc M, Guidicelli G *et al.* Clinical impact of preformed donor-specific denatured class I HLA antibodies after kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2015;29:393-402.
87. Otten HG, Verhaar MC, Borst HP *et al.* The significance of pretransplant donor-specific antibodies reactive with intact or denatured human leucocyte antigen in kidney transplantation. *Clin exp Immunol.* 2013;173:536-543.
88. Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D *et al.* Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1215-1226.

89. Courant M, Visentin J, Linares G *et al.* The disappointing contribution of anti-human leukocyte antigen donor-specific antibodies characteristics for predicting allograft loss. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1853-1863.
90. Thammanichanond D, Parapiboon W, Mongkolsuk T *et al.* Acute antibody-mediated rejection by *de novo* anti-HLA-DP β and -DP α antibodies after kidney transplantation: a case report. *Transplant Proc.* 2018;50:2548-2552.
91. Akalin E, Dinavahi R, Friedlander R *et al.* Addition of plasmapheresis decreases the incidence of acute antibody-mediated rejection in sensitized patients with strong donor-specific antibodies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3: 1160-1167.
92. Jin MK, Cho JH, Kwon O *et al.* Successful kidney transplantation after desensitization using plasmapheresis, low-dose intravenous Immunoglobulin and Rituximab in highly sensitized patients: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2012;44:200-203.
93. Jackson AM, Kraus ES, Orandi BJ *et al.* A closer look at Rituximab induction on HLA antibody rebound following HLA incompatible kidney transplantation. *Kidney int.* 2015;87(2): 409-416.



SERMENT D'HIPPOCRATE



Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

AUTEUR : Nom : LABOUX

Prénom : Timothée

Date de soutenance : 30 septembre 2022

Titre de la thèse : Impact des anticorps anti-HLA-C et anti-HLA-DP préformés dirigés contre le donneur en transplantation rénale.

Thèse - Médecine - Lille - 2022

Cadre de classement : *Néphrologie – Immunologie - Transplantation*

DES : *Néphrologie*

Mots-clés : Anticorps anti-HLA, DSA, HLA-C, HLA-DP, Rejet humoral, Transplantation rénale

Résumé :

Contexte : Le rejet aigu humoral (RAH), médié principalement par les anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur (DSA), reste aujourd'hui encore un des principaux freins au succès de la transplantation rénale. Si l'éviction des DSA préformés anti-HLA-A, -B, -DR et -DQ dans les algorithmes de répartition des greffons fait aujourd'hui consensus, peu de données sont disponibles à propos des DSA anti-HLA-C et anti-HLA DP préformés.

Méthode : Nous avons réalisé une étude multicentrique rétrospective, analysant les facteurs de risque de RAH dans une population de receveurs greffés en présence d'un Cw- ou d'un DP-DSA préformé isolé au jour de greffe entre 2010 et 2019.

Résultats : 183 patients insuffisants rénaux ont été greffés en présence d'un Cw- ou d'un DP-DSA préformé isolé entre 2010 et 2019 aux CHU d'Amiens, Bordeaux, Lille et Nantes (92 Cw-DSA ; 91 DP-DSA). 63 patients (34.4%) ont bénéficié d'un traitement prophylactique au jour de greffe par Rituximab, IgIVs, plasmaphérese et/ou Eculizumab. A 2 ans, la prévalence du RAH était de 12% dans le groupe Cw-DSA, contre 28% dans le groupe DP-DSA. En analyse multivariée, la présence d'un DP-DSA était associée à un sur-risque de RAH (aHR à 2.25 [1.17-4.31] ($p = 0.015$)) par rapport aux Cw-DSA. Il existait une association significative entre la MFI du DSA au jour de greffe et le risque de RAH. L'analyse d'interaction révélait un sur-risque de RAH dans le groupe DP-DSA par rapport au Cw-DSA pour les MFI < 3000, et un risque équivalent au-dessus de 3000. La survie greffon censurée sur le décès à 5 ans était de 82.2%, sans différence entre les groupes. Il n'y avait pas de différence en termes de survenue de RAH entre le groupe ayant bénéficié d'un traitement prophylactique au jour de greffe par rapport au groupe non traité.

Conclusion : Notre étude conforte les résultats observés précédemment sur la pathogénicité des DSA anti-HLA-C, et apporte des données nouvelles en faveur d'une pathogénicité des DSA anti-HLA-DP préformés, associés à un sur-risque de rejet aigu humoral. La pathogénicité des Cw-DSA était MFI-dépendante, et apparaissait essentiellement pour des MFI > 3000, alors que le sur-risque de RAH survenait pour les DP-DSA quel que soit la MFI. Ces résultats suggèrent que les Cw- et les DP-DSA présentent une toxicité probablement au moins équivalente à celle des DSA classiques, et plaident pour une prise en compte de ces anticorps dans l'algorithme de répartition, au même titre que les autres DSA.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles BLANCHO

Madame le Docteur Isabelle TOP

Monsieur le Docteur François PROVÔT

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Mehdi MAANAOU