

Le développement de la greffe rénale à partir d'un donneur vivant, en France

Une indispensable collaboration clinico-biologique

A. AARNINK¹, M. KESSLER², S. GIRERD²

RÉSUMÉ

Du fait des nombreux avantages que confère la transplantation rénale à partir d'un donneur vivant (diminution de la durée d'attente d'une greffe, meilleur fonctionnement et survie du greffon), son développement est fortement encouragé par la politique de santé actuelle de notre pays. Des avancées repoussant les barrières immunologiques (greffe ABO incompatible, désensibilisation HLA) ont émergé ces dernières années. Parallèlement, le don croisé permettant l'échange anonyme de greffons entre deux paires incompatibles est une nouvelle opportunité. L'activité spécifique de la transplantation rénale à partir d'un donneur vivant nécessite une étroite collaboration entre les cliniciens (services de transplantation et de dialyse, médecins traitants) et les biologistes (laboratoires d'histocompatibilité, d'immunohématologie pour les greffes ABO incompatibles, laboratoires de biologie médicale « de ville »). Typage HLA, recherche et suivi des anticorps anti-HLA, *cross-match* sont mis en œuvre afin d'évaluer la faisabilité de la greffe entre un donneur et son receveur et d'optimiser les chances de réussite de la transplantation. À l'issue de l'évaluation, on statue sur le niveau de risque immunologique de la greffe envisagée, certaines situations étant des contre-indications formelles ou comportant une menace de rejet plus ou moins élevé, pris en compte pour le suivi des patients et le degré d'immunosuppression à instaurer.

MOTS-CLÉS : greffe rénale avec donneur vivant, greffe ABO incompatible, don croisé, typage HLA, anticorps anti-HLA, *Donor Specific Antibodies* (DSA), Luminex™, *Cross-match*, lymphocytotoxicité, cytométrie en flux, anticorps du système ABO, « désimmunisation ».

I. - INTRODUCTION

La transplantation rénale est le traitement qui confère la meilleure survie et qualité de vie aux patients en insuffisance rénale terminale. Le nombre de patients actuellement dans l'attente d'une greffe rénale est en forte augmentation, du fait à la fois de la hausse de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale, d'un accès plus large à la liste d'attente, mais également de la pénurie de greffons. Ainsi, le délai d'attente pour une transplantation d'organe s'allonge d'année en année. On sait par ailleurs que la

greffe rénale à partir d'un donneur vivant offre les meilleurs résultats en termes de niveau et de durée de fonctionnement du greffon, et qu'elle permet par ailleurs de réduire le temps passé en dialyse, voire même parfois d'éviter totalement celle-ci, en cas de greffe dite préemptive.

¹ Laboratoire d'Histocompatibilité, CHRU Nancy Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy, France.

² Service de Néphrologie et Transplantation rénale, CHRU Nancy Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy, France.

Développer la greffe à partir d'un donneur vivant est donc une nécessité en France, comme indiqué dans « Le plan greffe 2012-2016 » de l'Agence de la Biomédecine ainsi que dans les récentes recommandations émises par la Haute Autorité de Santé (HAS). L'évaluation du receveur et de son (ses) donneur(s) potentiel(s) comporte un certain nombre d'examen(s), notamment immunologiques, pour la plupart très spécifiques au domaine de la transplantation. L'expertise immunologique est à ce titre fondamentale. Les biologistes de ville peuvent, par ailleurs, intervenir très en amont dans le processus de sélection des donneurs potentiels, ainsi que dans le suivi au long cours, à la fois des donneurs et des receveurs d'organe.

II. - BÉNÉFICES DE LA TRANSPLANTATION RÉNALE ET PÉNURIE DE GREFFONS

La transplantation rénale est le seul traitement de suppléance restaurant l'ensemble des fonctions physiologiques rénales : épuration des toxines urémiques, régulation continue de l'homéostasie hydro-électrolytique et rôle endocrinien (sécrétion d'érythropoïétine, transformation de la vitamine D). Elle consiste à greffer un ou deux (uniquement en cas de donneur décédé) reins en position ectopique (fosse iliaque, sur les vaisseaux iliaques du receveur) d'un donneur décédé ou d'un donneur vivant, apparenté ou non. La transplantation rénale nécessite le maintien d'un traitement immunosuppresseur au long cours comprenant généralement une combinaison de trois molécules, le plus souvent anticalcineurines (ciclosporine ou tacrolimus), antimétabolites (mycophénolate mofétil) et corticoïdes. Il expose les malades à un risque de complications infectieuses, métaboliques et néoplasiques, mais le bénéfice de la transplantation est parfaitement établi par rapport au maintien en dialyse, aussi bien en termes de survie (1, 2), de qualité de vie (3-5), que de coût de prise en charge des patients (3, 6, 7) ; ce bienfait concerne même les sujets les plus âgés. La transplantation rénale est donc le traitement de choix de l'insuffisance rénale terminale, quel que soit l'âge des patients (2, 8, 9).

Les récentes recommandations émises par la HAS mettent en avant la nécessité de favoriser l'accès à la transplantation, notamment avec donneur vivant, et de réduire les disparités d'accès, de faciliter les inscriptions préemptives (avant le début de la dialyse) ou précoces, et enfin, de diminuer les délais d'inscription (10). Ainsi, il est conseillé d'informer les patients sur l'ensemble des traitements de suppléance, dont la transplantation avec donneur vivant ou décédé, au moins un an avant le traitement de suppléance. Après accord du malade, il est préconisé de débiter le bilan de pré-transplantation et/ou d'orienter vers une équipe de transplantation tout sujet de moins de 85 ans, avec une maladie rénale chronique irréversible, de stade 4 (débit de filtration glomérulaire compris entre 15 et 30 ml/min/1,73 m²) évolutive ou de stade 5 (débit de filtration glomérulaire < 15 ml/min/1,73 m²), dialyse ou non, si son état ne figure pas dans les contre-indications ou parmi ceux à discuter. Ces cas correspondent aux situa-

tions où l'espérance de vie est limitée et/ou les co-morbidités entraînent un risque anesthésique trop élevé et/ou le bénéfice de la transplantation en termes d'espérance et de qualité de vie n'est pas démontré. Le refus du patient, malgré une information complète, peut également être une circonstance de non-orientation vers l'équipe de transplantation (10).

En France, comme dans tous les autres pays, la pénurie de greffons rénaux est un problème majeur. En 2014, 4 695 nouveaux malades ont été inscrits sur la liste nationale d'attente pour une greffe rénale (11) et depuis 5 ans, le nombre d'inscriptions a augmenté de 20 %. L'âge moyen des nouveaux malades s'élève progressivement : 49,3 ans en 2009 contre 52,6 ans en 2014. Le nombre total de candidats à une greffe (nouveaux inscrits et malades restant en attente au 1^{er} janvier de l'année) a atteint 15 470 patients en 2014 soit une progression de 7 % en 1 an. En 2014, 3 232 greffes de rein ont été réalisées, soit 5,1 % en plus par rapport à l'année précédente, avec une progression régulière depuis 2009 (+14,4 % en 5 ans) ; elle reste néanmoins faible au regard du nombre total de candidats, en augmentation de 43,4 % pendant la même période. La pénurie en greffe rénale s'est accrue ces dernières années avec un nombre total de candidats par greffon passant de 3,8 en 2009 à 4,8 en 2014. Si l'on exclut les greffes réalisées à partir de donneurs vivants et les greffes combinées rein et organe vital (qui bénéficient d'une priorité), la probabilité pour un malade d'être greffé a progressivement diminué, passant de 61 % à 24 mois entre 1996-1999 à 43 % entre 2011-2014. La médiane d'attente, c'est-à-dire la durée d'attente sur liste après laquelle 50 % des malades ont été greffés, était de 27,6 mois pour les inscrits entre 2009 et 2014.

Plusieurs éléments sont responsables de la pénurie de greffons : (a) l'augmentation du nombre de patients en insuffisance rénale terminale, liée au vieillissement de la population et à la hausse du nombre de diabétiques et d'hypertendus, et leur meilleure survie en dialyse ; (b) l'amélioration de la survie des patients greffés avec des patients éventuellement candidats à une seconde ou troisième greffe (voire au-delà) ; (c) une politique actuelle de large inscription sur liste d'attente des insuffisants rénaux terminaux ; et enfin (d) la diminution du nombre de donneurs dits standards, en particulier grâce aux politiques de prévention routière et de réduction des accidents de la circulation. Le taux d'opposition des familles au prélèvement d'organes reste élevé (environ 33 %) et a été relativement stable durant la dernière décennie, malgré les campagnes d'information et de sensibilisation de la population française.

Face à cette pénurie, il est envisagé de développer (a) les greffes à partir de donneurs décédés en optimisant les greffons issus de donneurs décédés en état de mort encéphalique à critères élargis (donneurs plus âgés ou avec co-morbidités) en recourant largement aux machines de perfusion ; (b) en utilisant des greffons prélevés sur les donneurs décédés après arrêt circulatoire consécutif à un arrêt cardiaque survenu de façon inopinée ; (c) en préle-

vant (dans certaines situations) les greffons sur les donneurs décédés après arrêt circulatoire suite à la limitation ou l'arrêt des thérapeutiques. Par ailleurs, il est nécessaire d'accroître les greffes à partir de donneurs vivants, comme le propose « Le plan greffe 2012-2016 » (7) et les schémas interrégionaux d'organisation des soins (SIOS) des activités de greffes d'organes et de greffes de cellules hématopoïétiques (12).

III. - DÉVELOPPEMENT EN FRANCE DES GREFFES RÉNALES À PARTIR DE DONNEURS VIVANTS

Historiquement, la greffe d'un organe provenant d'un donneur vivant a été peu développée dans notre pays par rapport à d'autres nations européennes et à l'Amérique du Nord. Depuis 2008, elle est considérée comme un complément nécessaire de la greffe à partir de donneur décédé et 514 transplantations rénales à partir d'un donneur vivant ont été réalisées en 2014 (28 % de plus qu'en 2013), soit 16 % de l'activité totale de greffe rénale contre 8 % en 2009. Selon « Le plan greffe 2012-2016 », l'objectif à atteindre en 2016 est fixé à 20 % (7). La moyenne d'âge des donneurs vivants prélevés d'un rein en 2014 était de 49,5 ans (en augmentation par rapport aux dernières années) et 19 % des donneurs avaient plus de 60 ans (contre 12 % en 2009). La loi de bioéthique du 7 juillet 2011 a élargi le cercle des donneurs vivants d'organes qui peuvent être dorénavant le père ou la mère et, par dérogation, un fils ou une fille, un frère ou une sœur du receveur, son conjoint, ses grands-parents, oncles ou tantes, cousins germains et cousines germaines, ainsi que le conjoint du père et de la mère. Le donneur peut également être toute personne apportant la preuve d'une vie commune d'au moins deux ans ou d'un lien affectif étroit et stable depuis au moins deux ans avec le receveur. Pour les 514 greffes réalisées en 2014, le donneur était, par ordre de fréquence décroissante, un collatéral direct (33 %), un ascendant direct (25 %), le conjoint (25 %), une personne ayant un lien affectif étroit et durable (7,6 %) ou pouvant justifier une vie commune de plus de 2 ans (4,1 %) et enfin, un collatéral indirect (oncle, tante ou cousin germain) (1,4 %).

Les greffes ABO incompatibles sont plus fréquentes depuis 2010, avec 22 greffes pratiquées en 2013 et 46 en 2014. Par ailleurs, en cas d'incompatibilité immunologique entre le malade et le candidat au don, la loi révisée en juillet 2011 (décret d'application en septembre 2012) permet désormais de procéder à un don croisé : le receveur (receveur 1) bénéficie du don d'une autre personne (donneur 2) également en situation d'incompatibilité avec son receveur (receveur 2) qui, lui, tire profit du don du premier donneur (donneur 1). Les deux opérations chirurgicales sont alors engagées simultanément, tout en respectant l'anonymat. Il s'agit donc d'un échange de greffons entre deux paires de donneur et receveur incompatibles, mais mutuellement compatibles. Six greffes ont pu

être réalisées grâce à ce programme au cours des deux années passées. Il est indispensable d'augmenter le nombre de paires inscrites dans la base pour développer cette activité débutante, afin d'augmenter la probabilité d'identifier des paires compatibles à chaque cycle d'appariement (prévus tous les 3 à 4 mois pour déterminer si des paires sont compatibles). Il faut noter qu'en France, le donneur altruiste n'est pas autorisé, de même que les chaînes de donneurs (greffes dominos), comme dans certains autres pays, notamment aux États-Unis.

La greffe avec donneur vivant présente de nombreux avantages pour le receveur :

- une diminution de la durée d'attente pour accéder à la greffe
- un meilleur donneur (absence de co-morbidités, fonction rénale normale, hémodynamique stable)
- un acte chirurgical programmé
- une réduction de l'ischémie froide
- un meilleur fonctionnement du greffon
- une meilleure survie du greffon (durée de fonctionnement du greffon)

et ce, malgré une compatibilité HLA qui n'est pas nécessairement meilleure qu'en cas de greffe avec un donneur décédé (le donneur vivant pouvant être apparenté ou non).

IV. - ASPECTS IMMUNOLOGIQUES DE LA GREFFE AVEC DONNEUR VIVANT

La compatibilité d'un donneur et d'un receveur est étudiée via deux systèmes : le système ABO des groupes sanguins et le système HLA. La compatibilité ABO est et reste obligatoire dans les greffes rénales à partir de donneur cadavérique, alors qu'elle n'est plus une barrière dans les greffes avec donneur vivant. L'importance des molécules HLA en transplantation s'explique par leur impressionnant polymorphisme, avec au moins 13 023 allèles HLA recensés en août 2015, selon ImMunoGeneTics (IMGT) database. Parmi eux, 3 107 allèles ont été décrits pour HLA-A, 3 887 pour HLA-B et 1 726 pour HLA-DRB1. Par conséquent, les molécules HLA ont un rôle prépondérant dans le phénomène d'allo-réactivité, défini comme la capacité des lymphocytes à être stimulés par des molécules différentes du « soi », provenant d'un organisme étranger de même espèce. Un certain nombre d'examen immunologiques sont nécessaires dans le cadre du projet de greffe avec donneur vivant.

A) Typage HLA

La compatibilité HLA entre donneur et receveur est établie au minimum sur la comparaison des typages des molécules HLA-A, -B, -DR, -DQ. Ce sont les typages minimaux requis pour qu'un receveur puisse être inscrit sur liste d'attente de greffe. Cette inscription est obligatoire aussi bien pour les projets de greffe avec donneurs cadavériques que vivants. Selon les recommandations, le typage HLA est réalisé sur deux prélèvements différents et avec deux techniques distinctes :

– **le typage par lymphocytotoxicité** (« **sérologique** ») : les molécules HLA exprimées à la surface des lymphocytes (les lymphocytes T expriment les molécules HLA de classe I et les lymphocytes B expriment les molécules HLA de classe I et II) sont identifiées grâce à des anticorps monoclonaux cytotoxiques (en présence de complément de lapin) dirigés contre des molécules HLA de spécificité connue. Si les anticorps se fixent sur les antigènes de la surface cellulaire, un complexe antigène-anticorps se constitue et le complément est alors spécifiquement activé. Il s'ensuit une lésion membranaire irréversible entraînant la lyse des lymphocytes, visualisée par microscopie inversée à fluorescence après addition d'un colorant vital distinguant les cellules mortes des cellules vivantes. L'examen requiert la collecte du sang dans un récipient contenant de l'acide acétique, du citrate de sodium et du dextrose (ACD), assurant une bonne viabilité cellulaire, impérative pour l'interprétation du test. Peu coûteuse, cette analyse ne permet pas de typer toutes les molécules HLA (HLA-C, HLA-DP entre autres) et elle est de moins en moins souvent mise en œuvre.

– **Le génotypage** : le polymorphisme des gènes HLA est étudié par différentes techniques (PCR-SSP, PCR-SSO, séquençage nucléotidique Sanger ou *Next Generation Sequencing* (NGS)) à partir de l'ADN extrait d'un échantillon sanguin prélevé dans un tube contenant de l'EDTA.

Dans le cadre de la greffe à partir d'un donneur vivant, le typage HLA du donneur n'est pas réalisé en urgence. S'il y a plusieurs donneurs potentiels, un premier typage peut être effectué afin de définir le donneur le plus compatible en termes de polymorphisme HLA et/ou en fonction de l'immunisation anti-HLA du receveur. Le deuxième typage peut être pratiqué ultérieurement, une fois que le donneur a été « validé » cliniquement.

Du fait du nombre insuffisant de greffons rénaux, il n'est pas nécessaire que les typages HLA-A, -B, -DRB, -DQB du donneur et du receveur soient identiques, contrairement à la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Cependant, il est préférable d'avoir un maximum de molécules HLA identiques (*match*) pour minimiser le risque de rejet car plus le greffon est compatible avec le receveur, meilleure est sa survie.

Cependant, certains patients greffés avec un greffon totalement incompatible ne développeront jamais une réaction de rejet dirigé contre les molécules HLA de celui-ci, contrairement à d'autres recevant un transplant presque totalement compatible ; ces observations ne sont pas toutes élucidées. Plusieurs facteurs peuvent rentrer en compte dans le succès de l'acceptation du greffon comme l'observance du traitement immunosuppresseur par le receveur, la qualité du greffon (durée d'ischémie, âge du donneur), la pathologie du receveur et également la compatibilité du greffon en termes d'épitopes ou déterminants antigéniques. Ces derniers correspondent à la partie de l'antigène spécifiquement reconnue par le paratope (partie variable des anticorps), TCR ou BCR (respectivement, *T cell receptor* et *B cell receptor*). En effet, certaines molécules

HLA sont distinctes mais partagent des épitopes et peuvent donc être considérées comme étant proche « au soi » par le système immunitaire et n'induisent pas de rejet, alors que d'autres molécules HLA ont des séquences protéiques voisines mais présentent des épitopes très différents, reconnaissables par le système immunitaire du receveur comme du « non-soi » et pouvant induire un rejet. La survie des greffons, non pas en fonction du nombre de compatibilités (*match*) ou d'incompatibilités (*mismatch*) des molécules HLA, mais en fonction des épitopes communs ou différents entre les molécules HLA du receveur et du donneur, est aujourd'hui un domaine d'étude (13).

Dans le cadre de la greffe à partir d'un donneur vivant, certaines situations peuvent être considérées comme risquées du point de vue immunologique et nécessitent des investigations plus poussées : c'est notamment le cas lorsque le receveur est une femme multipare et que le donneur est le père des enfants. En effet, il est possible que la femme, lors de ses grossesses, se soit immunisée contre les molécules HLA incompatibles du père, transmises à l'enfant. Au cours des années, ces anticorps anti-HLA dirigés contre les molécules HLA du père disparaissent peu à peu et ne deviennent plus détectables. En revanche, les lymphocytes mémoires capables de synthétiser ces anticorps sont toujours présents et peuvent en cas de greffe, se réactiver et provoquer un rejet de celle-ci. Il en est de même dans les couples mère (receveur) – enfant (donneur) car il y a toujours un risque d'immunisation de la mère vis-à-vis des molécules HLA paternels transmis à l'enfant (14, 15).

D'un point de vue immunologique, le meilleur donneur est celui qui est le plus compatible avec le receveur, c'est-à-dire un donneur géno-identique, autrement dit un frère ou une sœur dont le typage HLA est identique. Dans ce cas, le receveur ne peut pas développer de réactions immunologiques contre les molécules HLA du greffon. Hormis les événements de *crossing-over*, il y a une chance sur quatre d'avoir un frère ou une sœur possédant les mêmes molécules HLA. Cette solution de greffe « HLA identique » est intéressante notamment dans les cas où le receveur est immunisé vis-à-vis d'un grand nombre de molécules HLA suite à des événements immunisants. En effet, ce type d'immunisation diminue fortement les possibilités d'accès à la greffe.

B) Suivi des anticorps anti-HLA

Le suivi des anticorps anti-HLA a pour but de détecter les éventuels anticorps anti-HLA présents chez le receveur et dirigés contre les molécules HLA du futur greffon, communément appelés *Donor Specific Antibodies* (DSA), pouvant être responsables d'une diminution de la durée de survie du greffon (16, 17). Il est donc primordial de réaliser un suivi sérologique rigoureux et régulier (tous les 3 mois) chez les patients en attente d'une transplantation rénale, de façon à éviter de greffer un organe exprimant des antigènes reconnus par des anticorps anti HLA préexistants chez les receveurs, même s'ils ne sont plus mis en évidence dans leur sérum le jour de la greffe. Ces anticorps

ne sont pas systématiquement présents (contrairement aux anticorps anti-ABO) et peuvent apparaître à la suite de grossesses (anticorps dirigés contre les molécules HLA du père, transmis au fœtus), de transfusions sanguines (anticorps dirigés contre les molécules HLA de classe I présentes sur les plaquettes transfusées ou les molécules HLA de classe I et II portées par les leucocytes qui ont échappé à la « déleucocytation » lors de la transfusion de concentré globulaire, les globules rouges humains n'exprimant pas de molécules HLA) ou de greffes d'organes (rein ou autre organe) antérieures.

En France, cette analyse est communément réalisée selon la technologie Luminex™ qui recourt à des microsphères en polystyrène fluorescentes, recouvertes dans le cas présent de molécules HLA purifiées (à partir de plaquettes ou de lignées cellulaires). Cet instrument, du type cytomètre, est capable d'identifier individuellement une centaine de billes (par leur contenu en fluorescence rouge et infra-rouge) et de détecter de la fluorescence à leur surface. Le sérum du sujet (comportant de potentiels anticorps anti-HLA) est mis en contact avec un mélange de billes recouvertes d'un nombre élevé de molécules HLA différentes (jusqu'à 50) et la fixation des anticorps sur les billes est révélée par un anticorps anti-IgG humaine couplé à un fluorochrome (phycoérythrine). La réactivité du sérum est évaluée par la fluorescence des billes recouvertes d'antigènes HLA, après déduction du bruit de fond réactionnel. Pour chaque type de bille (recouvertes des mêmes molécules HLA), le logiciel calcule une intensité moyenne de fluorescence (*mean fluorescence intensity* ou MFI). Ce test permet de déterminer si le sérum comporte des anticorps anti-HLA, mais pas de définir contre quelle(s) molécule(s) HLA ils sont dirigés (mis à part la distinction anti-HLA de classe I et /ou II). Pour connaître leurs spécificités, chaque bille doit être recouverte d'une même molécule HLA (par exemple, toutes les billes X portent la molécule HLA-A2, toutes les billes Y portent la molécule HLA-A3, ... et ceci pour une centaine de billes).

Mettant en jeu une faible quantité de sérum et d'exécution technique aisée, ce test n'est toutefois pas totalement reproductible d'un laboratoire à l'autre. Par ailleurs, il soulève de nombreuses interrogations au sein de la communauté des biologistes et cliniciens :

1. Ce test ne détecte que les IgG, fixant ou non le complément, et ne permet pas de préciser leur capacité cytotoxique. Tous les anticorps anti-HLA détectés sont-ils délétères pour la greffe ? Pour répondre à cette question, des trousseaux de réactifs, mettant en évidence des anticorps anti-HLA fixant certaines fractions du complément, sont commercialisés (18).
2. Ce test est-il spécifique ? En effet, il dépiste des anticorps anti-HLA chez des sujets qui n'ont jamais été transfusés ni greffés : comment ceux-ci peuvent-ils alors être immunisés sans aucun événement allo-immunisant ? Les anticorps décelés pourraient-ils être dirigés contre des antigènes de molécules HLA dénaturées par leur fixation sur les billes ? Seraient-ils des anticorps « naturels »

ayant une réactivité croisée avec certaines molécules HLA ?

3. Quelle est la valeur seuil de MFI susceptible d'induire un risque de rejet du greffon par le patient ? Actuellement, il n'y a pas de consensus formel et chaque centre français de transplantation rénale interprète différemment les valeurs de MFI pour la prise en charge des greffes d'organes.

Des groupes de travail constitués de biologistes et de cliniciens tentent de répondre à ces questions et de proposer un consensus national afin d'harmoniser l'interprétation du test Luminex™ et donc l'accessibilité à la greffe en fonction de l'immunisation anti-HLA du patient.

Parallèlement, la recherche d'anticorps anti-HLA doit être aussi réalisée par un test de lymphocytotoxicité sur les lymphocytes T ou totaux (avec et sans dithiothréitol) sur un panel représentatif, c'est-à-dire à partir de cellules de donneurs représentant l'ensemble des molécules HLA les plus fréquentes dans la population caucasienne. Il permet de repérer d'éventuels anticorps d'isotype IgM qui ne sont pas décelés par la technologie Luminex™ (témoignant un début d'immunisation anti-HLA) et de dépister des anticorps anti-HLA cytotoxiques qui ne sont pas révélés par Luminex™ du fait d'un effet prozone (19).

Dès lors que le patient est inscrit sur la liste d'attente, même pour un projet de greffe avec donneur vivant, un suivi immunologique doit être entrepris comme suit :

- 1/ Une recherche d'anticorps anti-HLA ou d'identification des anticorps anti-HLA de classe I et II, tous les trois mois (l'intervalle entre deux analyses ne doit pas excéder 6 mois chez un patient « non immunisé HLA »).
- 2/ Une recherche d'anticorps par le test de lymphocytotoxicité, une fois par an. Le passage du statut de non immunisé à celui d'immunisé doit être confirmé sur un deuxième échantillon sanguin (prélevé si possible à 3 mois d'intervalle).

Tout événement immunisant, en particulier une transfusion sanguine ou une grossesse chez un sujet en attente de greffe d'organe, doit être signalé au laboratoire d'histocompatibilité et impose un suivi immunologique particulier (quinze et trente jours post-transfusion). L'arrêt de l'immunosuppression accompagnant la remise en dialyse ou la transplantectomie d'un patient préalablement greffé sont également des événements immunisants, qui peuvent entraîner l'apparition de nombreux anticorps anti-HLA de spécificités dirigés contre les molécules HLA non compatibles du greffon, mais également d'autres anticorps anti-HLA contre des molécules HLA qui auraient une réactivité croisée avec les molécules HLA du greffon (20).

Après la transplantation, le receveur est susceptible de produire des anticorps anti-HLA spécifiquement dirigés contre les molécules HLA de son greffon (DSA *de novo*) et dont la traduction clinique peut différer (17). Chez certains patients, le rejet à médiation humorale se manifeste

par un ou plusieurs épisodes de dysfonctionnement aiguë du greffon alors que chez d'autres, un rejet infra-clinique diagnostiqué par l'analyse histologique de la biopsie du greffon est seulement observé avec des anomalies microvasculaires persistantes sans dysfonction du greffon (17). Le titre des DSA est un facteur influençant leur expression clinique (16, 21). Par ailleurs, la forte avidité de certains DSA a un impact délétère, même si leur titre est bas. De plus, la nature des sous-types d'IgG conditionnent le pronostic des DSA, les IgG3 étant les plus néfastes (22), et les DSA capables de fixer les composants de la voie classique du complément (C1q (23), C3d (24)) semblent être plus nocifs pour le greffon. À l'heure actuelle, la prise en charge des rejets aigus humoraux repose sur des plasmaphères et sur l'administration d'immunoglobulines intraveineuses polyvalentes ainsi que de l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) (25), qui ne sont que partiellement efficaces sur la survie des greffons (25, 26) et qui exposent le patient à des effets indésirables importants (27). Il s'ensuit que la prévention de l'apparition de DSA *de novo* est essentielle : évitement, autant que possible, des transfusions sanguines chez les candidats à une transplantation rénale, optimisation du *matching* HLA entre donneur et receveur, amélioration de l'observance du traitement immunosuppresseur (en particulier par l'intermédiaire des programmes d'éducation thérapeutique) (28) et maintien d'un niveau suffisant d'immunosuppression au long cours. Ce dernier point est particulièrement délicat car on se heurte à la difficile évaluation du rapport entre les bénéfices et les risques de l'immunosuppression au long cours exposant le patient à des menaces infectieuses, métaboliques et néoplasiques.

C) *Cross-match*

Quel que soit le statut immunologique du receveur, il est obligatoire d'effectuer avant la greffe une épreuve de compatibilité tissulaire, appelée *cross-match*, ayant pour objectif de mettre en évidence *in vitro* un ou plusieurs DSA, susceptibles d'induire un rejet humoral hyper-aigu ou aigu. Les lymphocytes T (exprimant les molécules HLA de classe I) et B (exprimant les molécules HLA de classe I et de classe II) du donneur sont mis en contact avec le sérum du receveur pour détecter la fixation éventuelle d'anticorps anti-HLA de ce dernier sur les cellules du donneur.

Dans le cadre d'une greffe à partir d'un donneur vivant, il est recommandé d'effectuer un premier *cross-match* au début du processus de sélection du donneur, et donc bien en amont de la greffe, pour déceler une éventuelle réactivité contre le donneur qui ne soit pas mise en évidence par les tests de recherche ou d'identification d'anticorps anti-HLA.

Le *cross-match*, selon le test de lymphocytotoxicité (mort cellulaire induite par la fixation d'anticorps cytotoxiques en présence de complément, visualisée par un colorant vital), peut être exécuté dans tous les laboratoires français d'histocompatibilités et le résultat de l'analyse est obtenu en 4 heures. Cependant, ce test ne met en évidence que

les anticorps anti-HLA cytotoxiques correspondant à des MFI élevées (> 7 000, d'après notre expérience) selon la technologie Luminex™.

Il est donc recommandé, pour un projet de greffe avec donneur vivant, d'effectuer un *cross-match* par cytométrie en flux. Le principe du test est le même que celui de la lymphocytotoxicité, sauf que la mise en évidence des anticorps du receveur fixés sur les lymphocytes du donneur recourt à un anticorps anti-IgG ou-IgM humain (Fab'2) marqué par un fluorochrome. Plus sensible, elle dépiste des anticorps anti-HLA correspondant à des valeurs MFI relativement faibles (voisines de 2 000, selon notre expérience).

Un *cross-match* peut s'avérer positif du fait :

- d'une immunisation anti-HLA non détectée par la technique Luminex™, notamment par un effet inhibiteur,
- d'une alloréactivité vraie, mais non dirigée contre les molécules HLA,
- d'une réactivité autologue. En effet, il est parfois possible d'observer, dans un ou plusieurs sérums du receveur, une réactivité non spécifique, dirigée contre les lymphocytes T et/ou B aussi bien du receveur que du donneur. La présence de tels anticorps est confirmée par *auto cross-match*, après contact des lymphocytes T et/ou B du receveur avec son propre sérum. Ils ne remettent pas en question la greffe et permettent parfois d'expliquer un *cross-match* positif sans explication immunologique (anticorps anti-HLA).

Par ailleurs, dans certaines pathologies ou dans le contexte des greffes ABO incompatibles, il est nécessaire de prescrire des anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes (en particulier les anticorps anti CD20 (anti-lymphocytes B)). L'administration médicamenteuse compromet alors l'interprétation d'un *cross-match*, qu'il soit réalisé par lymphocytotoxicité ou par cytométrie en flux, car la lyse des lymphocytes B (lymphocytotoxicité) ou la fixation d'Ig G sur ces mêmes cellules (cytométrie en flux) est due aux anticorps anti-CD20 et est susceptible de masquer la présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre les molécules HLA non compatibles du donneur. Un suivi très rigoureux des anticorps anti-HLA est primordial chez ces patients, car l'autorisation de réaliser la greffe ne tient compte que d'un résultat de *cross-match* sur lymphocyte T et d'un *cross-match* « virtuel » sur lymphocytes B (reposant sur la mise en évidence d'anticorps anti-HLA par Luminex™ chez le receveur potentiellement dirigés contre les antigènes HLA exprimés par le donneur).

D) Titrage des anticorps du système ABO (cadre de la greffe ABO incompatible)

Les autres antigènes ayant une importance dans la greffe d'organe sont les antigènes du groupe sanguin ABO, présents sur toutes les cellules de l'Homme et pour lesquels l'organisme produit des anticorps systématiques dits « naturels » vis-à-vis des antigènes absents : ainsi, un sujet de groupe A produit des anticorps anti-B, un sujet O

des anticorps anti-A et anti-B, un sujet B des anti-A ; en revanche, un sujet AB, ne synthétise ni des anticorps anti-A, ni anti-B. Dans le cadre d'une greffe provenant d'un donneur cadavérique, la compatibilité entre le donneur et le receveur est obligatoire. Les règles de compatibilité ABO sont les mêmes que pour les transfusions de concentrés de globules rouges : les sujets de groupe O peuvent donner aux receveurs de groupe A, B, AB ou O ; les sujets de groupe A peuvent donner aux receveurs de groupe A ou AB ; les sujets de groupe B peuvent donner aux receveurs de groupe B ou AB ; les sujets de groupe AB peuvent donner aux receveurs de groupe AB. Dans un projet de greffe à partir d'un donneur vivant, il est maintenant possible d'envisager des greffes avec donneur vivant incompatible dans le système ABO, sous réserve d'une « désimmunisation » préalable afin de diminuer le titre d'anticorps anti-A et/ou anti-B de type IgG et IgM à un niveau acceptable (< à 1/8 voire 1/16) au moment de la greffe, d'empêcher leur réapparition et de favoriser l'acquisition d'un état d'accommodation (29). La « désimmunisation » est obtenue par injection de rituximab (remplaçant la splénectomie d'autrefois) un mois avant la greffe et des séquences d'échanges plasmatiques avec du Plasma Frais Congelé (PFC) *ad hoc* (par exemple, on aura recours à du PFC provenant de sujets de groupe AB en cas de donneur du groupe A et de receveur du groupe B, ou à du PFC de groupe A en cas de donneur du groupe A et receveur du groupe O, ...), de plus il est recommandé d'utiliser des PFC testés « VHE négatif ». Ces échanges plasmatiques sont pratiqués toutes les 48 heures à partir du dixième jour précédant la greffe. Le traitement immunosuppresseur peut également associer des immunoglobulines polyvalentes ; dans ce cas, le laboratoire effectuant le titrage doit être averti car ces dernières peuvent fausser les résultats de titrages. Les titres d'anticorps anti-A et/ou-B sont suivis lors de chaque échange plasmatique pour vérifier leur diminution et l'atteinte de la valeur seuil pour la transplantation, puis ils doivent être contrôlés fréquemment dans les quinze premiers jours suivant la transplantation pour s'assurer de l'absence de rebond qui pourrait exposer le patient à un risque de rejet humoral et nécessiter la reprise des échanges plasmatiques (toujours en PFC « VHE négatif ») en post-greffe. Les quinze premiers jours suivant la greffe étant écoulés, le risque de rejet humoral lié aux anticorps anti-A ou anti-B devient faible car un phénomène d'accommodation s'opère.

Ce sont les laboratoires d'immuno-hématologie qui ont en charge le groupage sanguin ABORHK, la RAI, le titrage des anticorps anti-A/B ainsi que le suivi de leurs titres avant et au décours de la transplantation, de façon à vérifier l'état d'accommodation. Les anticorps anti-A et anti-B de type IgM sont des anticorps présents systématiquement, des allo-anticorps anti-A/B de type IgG (stimulation post-grossesse, vaccination, ...) étant également présents chez certains individus. Le taux d'anticorps est exprimé par la dilution maximale du sérum du receveur provoquant l'hémagglutination (en milieu salin pour les IgM et par le test de Coombs indirect pour les IgG). Certaines équipes uti-

lisent un support « tube » et d'autres, majoritaires, un support de microfiltration pour révéler l'hémagglutination, les résultats obtenus étant dans les deux cas superposables (30). Certaines équipes recourent à la cytométrie en flux, mais le délai de rendu des résultats est plus long et elle nécessite un personnel formé et disponible (notamment en cas d'urgence). Même si les équipes tendent à la standardisation des méthodes, il est recommandé d'effectuer le suivi de ces titrages auprès d'un seul laboratoire de façon à pallier des différences inter-laboratoires.

Dans le cadre d'une greffe avec un donneur de groupe A pour un receveur B ou O, il est recommandé de déterminer les sous-groupes A (A1 et A2). Les donneurs du sous-groupe A1 expriment de forte quantité d'antigène A à la surface de leurs cellules et, pour certaines équipes, une greffe ABO incompatible peut être contre-indiquée pour un receveur présentant des réactivités anti-A de forte intensité.

V. - LE CHOIX DU DONNEUR POTENTIEL : IMPORTANCE DE LA COLLABORATION CLINICO-BIOLOGIQUE

Le processus de sélection du donneur pour une greffe rénale à partir de donneur vivant peut être long et nécessite, dans tous les cas, une collaboration multidisciplinaire (Figure). Comme nous l'avons vu précédemment, la HAS recommande d'informer les patients sur les possibilités de greffe (avec donneur vivant ou décédé) 12 à 18 mois avant le début anticipé d'un éventuel traitement de suppléance (10, 31), l'objectif étant de minimiser la dialyse voire, dans l'idéal, de l'éviter (greffe préemptive). Le bilan pour valider le choix du donneur (ou « parcours du donneur ») est conçu pour écarter tout risque médical et pour protéger le donneur potentiel de toute forme de pression psychologique ou financière. En cas de greffe à partir de donneur vivant – apparenté ou non –, le donneur potentiel est essentiellement sélectionné sur l'absence d'incompatibilité avec le receveur et de co-morbidités contre-indiquant le prélèvement d'un rein (sujet à risque de développer une insuffisance rénale à distance de la néphrectomie).

Lors de l'entretien initial, le médecin interroge le receveur sur les donneurs potentiels. Dans un premier temps, il s'agit de recenser les candidats spontanés, de vérifier si le lien qui les unit au receveur est en conformité avec la loi et de s'assurer que leur don d'organe n'est pas contre-indiqué (existence d'un diabète, d'une hypertension artérielle sévère ou du sujet jeune, d'une pathologie infectieuse susceptible d'être transmise, d'une néoplasie antérieure, ...). En première intention, un bilan biologique incluant la détermination du groupe sanguin, de la glycémie à jeun et de la créatininémie, l'estimation du débit de filtration glomérulaire, ainsi que la recherche d'une hématurie et d'une protéinurie, est ensuite effectué chez chaque donneur potentiel. S'il satisfait les attentes médicales, des investigations plus approfondies sont alors entreprises chez les donneurs, de nature urologique (scan-

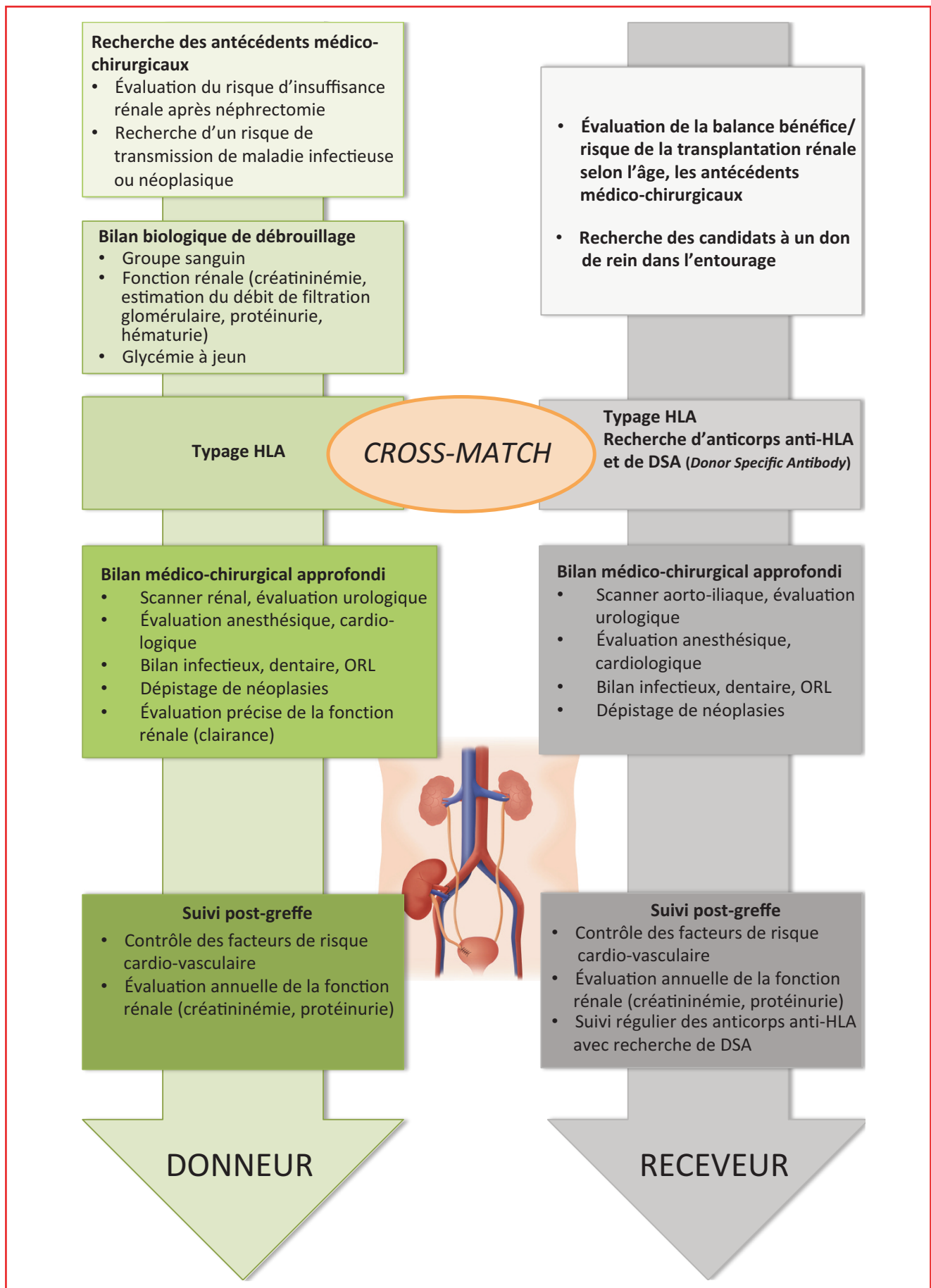


Fig. - Parcours du donneur et du receveur en vue d'une éventuelle transplantation rénale avec donneur vivant.

ner définissant la morphologie des reins et du bas appareil urinaire), néphrologique (clairance de l'inuline, du io-hexol ou de l'EDTA-⁵¹Cr déterminant précisément le débit de filtration glomérulaire ; protéinurie ou microalbuminurie / 24h) et immunologique (typage HLA du donneur ; typage HLA et recherche d'anticorps anti-HLA chez le receveur s'ils n'ont pas encore été réalisés ; *cross-match* entre le donneur et le receveur). Un bilan général, notamment cardiologique et infectieux, est associé aux examens précédents.

Si plusieurs donneurs sont compatibles, le choix peut être difficile. On peut retenir celui ayant le plus de compatibilités HLA avec le receveur ou ayant la moins grande différence d'âge avec le donneur. Le choix du donneur potentiel le plus jeune peut être privilégié pour assurer le meilleur résultat, mais avec un risque rénal possiblement supérieur car son espérance de vie est la plus longue ; le choix d'un donneur plus âgé peut être considéré comme plus incertain en termes de durabilité de la greffe, mais stratégiquement plus adapté chez un receveur jeune, qui sera éventuellement candidat à plusieurs transplantations rénales durant sa vie (le donneur le plus âgé au moment de la première greffe ne pouvant possiblement plus être donneur pour une deuxième ou troisième greffe). La décision finale se fait au cas par cas, en concertation bien entendu avec le receveur.

A contrario, il est possible qu'aucun candidat ne soit ABO compatible. Deux options s'offrent alors au couple donneur-receveur : soit s'inscrire dans le registre national des paires pour le don croisé, soit envisager une greffe ABO incompatible. Dans cette seconde éventualité, une « désimmunisation » préalable doit diminuer le titre d'iso-agglutinines (anticorps anti-A ou anti-B de type IgG et IgM) à un niveau tolérable lors de la greffe, empêcher leur réapparition et favoriser l'acquisition d'un état d'accommodation (29). De plus, comme pour les autres transplantations d'organes, le patient reçoit au moment de la greffe un anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2 (basiliximab) ou du sérum anti-lymphocytaire, en supplément de la trithérapie immunosuppressive (anticalcineurines, mycophénolate mofétil et corticoïdes) débutée 8 à 10 jours plus tôt. Un tel traitement confère à la greffe ABO incompatible des risques infectieux particulièrement importants. À terme, les résultats de la greffe ABO incompatible sont très bons (29) et cette option thérapeutique, assez récemment mise en place en France et en forte hausse, va donc vraisemblablement permettre d'augmenter de manière conséquente l'accès à la greffe des patients.

Il convient de souligner que certains patients sont réfractaires à un don de rein par un de leur proche. Les avantages d'une greffe à partir d'un donneur vivant, à la fois en termes de réduction de la durée d'attente et de survie du greffon, doivent leur être signifiés. La décision finale revient évidemment au patient. Assez régulièrement, aucun donneur potentiel n'existe. Dans ce cas, seule une inscription sur liste d'attente pour greffe avec donneur décédé est réalisée, si aucune contre-indication médicale n'est décelée.

Sur le plan immunologique, l'autre difficulté potentielle pour une greffe à partir d'un donneur vivant est la présence de DSA préformés. Certains centres de transplantation font le choix, en l'absence d'autre donneur compatible, de tenter une « désimmunisation » si le taux de ces anticorps est bas. Un *cross-match* négatif est une condition indispensable pour la greffe. Contrairement aux greffes ABO incompatibles pour lesquelles le risque de rejet lié aux anticorps devient très faible au-delà de deux semaines suivant la transplantation, le risque de rejet humoral en cas de greffe avec DSA préformés est élevé et perdure dans le temps. C'est cependant la seule opportunité de greffe pour ces malades particulièrement immunisés et pour lesquels aucun donneur n'est compatible. Tout comme dans le cas des incompatibilités ABO, le don croisé est une alternative, offrant une bonne chance d'accès à la greffe pour les patients peu immunisés mais avec un (ou plusieurs) DSA dirigé(s) contre leur donneur, tout en leur évitant les risques infectieux inhérents à la désensibilisation, ainsi que le risque accru de rejet. Dans le cas de patients très largement immunisés, le don croisé ne leur permet malheureusement pas (ou peu) d'augmenter leurs chances d'accéder à la transplantation, car peu de donneurs sont par définition compatibles.

À l'issue du processus de sélection du donneur, le candidat au don doit exprimer son consentement devant le président du Tribunal de Grande Instance qui s'assure que celui-ci est libre et éclairé et que le don est conforme aux conditions fixées par le législateur. La candidature du donneur est soumise à l'autorisation d'un comité « donneur vivant pour le don de rein », comprenant trois médecins, un psychologue et une personne qualifiée en sciences humaines et sociales, ceci afin de renforcer la protection des donneurs d'un point de vue éthique. Ce comité vérifie la bonne compréhension de l'information reçue sur les risques et les conséquences éventuelles du prélèvement d'organe, sans pour autant remettre en cause le fondement de la décision médicale. Il s'assure également que le donneur vivant est libre de sa décision. Il est important de souligner que l'ensemble des frais médicaux du donneur, tant du bilan pré-don que du suivi post-don, sont pris en charge financièrement par l'Assurance Maladie ? (32).

Après un don de rein, le suivi médical du donneur est indispensable et obligatoire depuis la loi de bioéthique de 2004. Réalisé chaque année par l'équipe de greffe ou par le médecin traitant, il comporte un contrôle de la pression artérielle et de la fonction rénale (dosage de la créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire) ainsi que la recherche d'une protéinurie. Une échographie rénale est pratiquée tous les deux ans. Les résultats sont transmis à l'Agence de la Biomédecine, qui gère un registre relatif aux donneurs vivants d'organes et permet de mieux connaître leur devenir. Le débit de filtration glomérulaire moyen des donneurs, estimé par la formule MDRD et ajusté sur l'âge, est de 92,7 ml/min/1,73 m² avant le don et de 63,8 ml/min/1,73 m² 1 an après le don avec une discrète augmentation avec le temps (68 ml/min après 5 ans). Plusieurs récentes études de grande ampleur

ont montré un risque extrêmement faible d'insuffisance rénale terminale après une longue durée de suivi, toutefois légèrement majoré par rapport au risque de la population générale (33-35). La plus grande prudence doit certainement être de mise pour l'évaluation du risque chez les donneurs (36-38). De même, il est généralement admis de ne pas encourager le don de rein de jeunes femmes ayant encore un désir de grossesse, étant donné le risque majoré de complication obstétricale après don de rein (38, 39).

Il faut enfin souligner que le don de rein, au-delà des avantages évidents qu'il confère au receveur en termes de réduction de durée d'attente, d'évitement de la dialyse, de qualité et de durée de la greffe, est également une expérience humaine sans équivalent, un acte altruiste remarquable. Ainsi, dans une enquête prospective longitudinale sur la qualité de vie des donneurs vivants (avant don, à 3 mois et 1 an post-don) menée en France entre octobre 2009 et janvier 2012 en collaboration avec le service d'épidémiologie du CHRU de Nancy et l'Agence de la Biomédecine, 98 % des donneurs interrogés ont indiqué qu'ils ne regrettaient pas leur don. Cette étude confirme par ailleurs la bonne santé physique et mentale des donneurs, supérieure à celle de la population générale avant don en raison de la sélection sévère faite par les cliniciens.

VI. - CONCLUSION

Le monde de la transplantation d'organe a connu des avancées majeures durant ces dernières années, notamment pour la compréhension des mécanismes impliqués dans l'immunité humorale. Dans le domaine de l'immunohistocompatibilité, les tests diagnostiques sont devenus

de plus en plus sensibles, mais également d'interprétation de plus en plus difficile. Parallèlement, d'importants efforts sont actuellement déployés en France pour développer la greffe à partir d'un donneur vivant, qui offre la meilleure option thérapeutique à un sujet en insuffisance rénale terminale. Ainsi, la greffe ABO incompatible connaît un essor important et le programme de don croisé s'est récemment mis en place. La désensibilisation HLA est également menée par certains centres pour permettre l'accès à la greffe aux patients les plus immunisés. Plus que jamais, la collaboration clinico-biologique est primordiale dans ce champ médical si particulier qu'est la transplantation rénale avec donneur vivant, à la fois de par ses aspects médicaux, scientifiques et humains. C'est un processus délicat qui fait intervenir de nombreux acteurs, en premier lieu le receveur et son donneur, mais également le médecin et le chirurgien, ainsi que le biologiste et le clinicien. La stratification du niveau de risque immunologique est un point particulièrement important dans la gestion des patients, afin de trouver la juste dose de traitement immunosuppresseur, pour prévenir au mieux le rejet, tout en protégeant les receveurs des nombreux effets secondaires possibles. Par conséquent, le dialogue entre néphrologue et immunologiste doit être permanent, que ce soit avant ou après la transplantation.

Remerciements

Aux équipes de transplantation rénale des services de Néphrologie et d'Urologie du CHRU de Nancy, et à Mme Béatrice Pac, infirmière de coordination des greffes.

Aux Docteurs Christine André-Botté et Anne Kennel, Laboratoire d'Histocompatibilité du CHRU de Nancy.

Conflits d'intérêt : aucun.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, *et al.* Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am J Transplant* 2011 ; **11** (10) : 2093-109.
- (2) Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, *et al.* Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999 ; **341** (23) : 1725-30.
- (3) Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C, *et al.* A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int* 1996 ; **50** (1) : 235-42.
- (4) Liem YS, Bosch JL, Arends LR, Heijnenbroek-Kal MH, Hunink MG. Quality of life assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health* 2007 ; **10** (5) : 390-7.
- (5) Alvares J, Cesar CC, Acúrcio F de A, Andrade EI, Cherchiglia ML. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. *Qual Life Res* 2012 ; **21** (6) : 983-91.
- (6) Garcia-Garcia G, Harden P, Chapman J. The global role of kidney transplantation for the world kidney day steering committee 2012. *Int J Organ Transplant Med* 2012 ; **3** (1) : 1-8.
- (7) http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/2012_plan_greffe_vdef2.pdf
- (8) Knoll GA. Kidney transplantation in the older adult. *Am J Kidney Dis* 2013 ; **61** (5) : 790-7.
- (9) Heldal K, Hartmann A, Grootendorst DC, de Jager DJ, Leivestad T, Foss A, *et al.* Benefit of kidney transplantation beyond 70 years of age. *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; **25** (5) : 1680-7.
- (10) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-12/rbp_recommandations_greffe_renale_vd_mel.pdf
- (11) <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2014/donnees/organes/06-rein/synthese.htm>
- (12) http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2013/07/cir_37285.pdf
- (13) Wiebe C, Nevins TE, Robiner WN, Thomas W, Matas AJ, Nickerson PW. The synergistic effect of class II HLA epitope-mismatch and nonadherence on acute rejection and graft survival. *Am J Transplant* 2015 ; **15** (8) : 2197-202.
- (14) Ghafari A. Offspring-to-mother and husband-to-wife renal transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2008 ; **40** (1) : 140-2.
- (15) Rosenberg JC, Jones B, Oh H. Accelerated rejection following offspring-to-mother and husband-to-wife transplants. *Clin Transplant* 2004 ; **18** (6) : 729-33.
- (16) Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, *et al.* Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; **21** (8) : 1398-406.

- (17) Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nat Rev Nephrol* 2012 ; **8** (6) : 348-57.
- (18) Guidicelli G, Guerville F, Lepreux S, Wiebe C, Thauinat O, Dubois V, *et al.* Non-complement-binding *de novo* donor-specific anti-HLA antibodies and kidney allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; **27** (2) : 615-25.
- (19) Schnaidt M, Weinstock C, Jurisic M, Schmid-Horch B, Ender A, Wernet D. HLA antibody specification using single-antigen beads—a technical solution for the prozone effect. *Transplantation* 2011 ; **92** (5) : 510-5.
- (20) Del Bello A, Congy N, Sallusto F, Cardeau-Desangles I, Fort M, Esposito L, *et al.* Anti-human leukocyte antigen immunization after early allograft nephrectomy. *Transplantation* 2012 ; **93** (9) : 936-41.
- (21) Heilman RL, Nijim A, Desmarteau YM, Khamash H, Pando MJ, Smith ML, *et al.* *De novo* donor-specific human leukocyte antigen antibodies early after kidney transplantation. *Transplantation* 2014 ; **98** (12) : 1310-5.
- (22) Lefaucheur C, Viglietti D, Bentlejewski C, Duong van Huyen JP, Vernerey D, Aubert O, *et al.* IgG donor-specific anti-human HLA antibody subclasses and kidney allograft antibody-mediated injury. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; **27** (1) : 293-304.
- (23) Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, Duong van Huyen JP, Mooney N, *et al.* Complement-binding anti-HLA antibodies and kidney-allograft survival. *N Engl J Med* 2013 ; **369** (13) : 1215-26.
- (24) Sicard A, Ducreux S, Rabeyrin M, Couzi L, McGregor B, Badet L, *et al.* Detection of C3d-binding donor-specific anti-HLA antibodies at diagnosis of humoral rejection predicts renal graft loss. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; **26** (2) : 457-67.
- (25) Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, Verine J, Gautreau C, Charron D, *et al.* Comparison of combination Plasmapheresis/IVIg/anti-CD20 versus high-dose IVIg in the treatment of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant* 2009 ; **9** (5) : 1099-107.
- (26) Gupta G, Abu Jawdeh BG, Racusen LC, Bhasin B, Arend LJ, Trollinger B, *et al.* Late antibody-mediated rejection in renal allografts: outcome after conventional and novel therapies. *Transplantation* 2014 ; **97** (12) : 1240-6.
- (27) Kamar N, Milioto O, Puissant-Lubrano B, Esposito L, Pierre MC, Mohamed AO, *et al.* Incidence and predictive factors for infectious disease after rituximab therapy in kidney-transplant patients. *Am J Transplant* 2010 ; **10** (1) : 89-98.
- (28) Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, *et al.* Understanding the causes of kidney transplant failure: the dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012 ; **12** (2) : 388-99.
- (29) Böhmig GA, Farkas AM, Eskandary F, Wekerle T. Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2015 ; **11** (12) : 732-47.
- (30) Cheng D, Hao Y. Comparative evaluation of the microcolumn gel card test and the conventional tube test for measurement of titres of immunoglobulin G antibodies to blood group A and blood group B. *J Int Med Res* 2011 ; **39** (3) : 934-43.
- (31) http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_mrc_web.pdf
- (32) http://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/tarification_dons_vivant.pdf
- (33) Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Øyen O, *et al.* Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 2014 ; **86** (1) : 162-7.
- (34) Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, *et al.* Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014 ; **311** (6) : 579-86. Epub 2014/02/13.
- (35) Grams ME, Sang Y, Levey AS, Matsushita K, Ballew S, Chang AR, *et al.* Kidney-failure risk projection for the living kidney-donor candidate. *N Engl J Med* 2016 ; **374** (5) : 411-21.
- (36) Steiner RW. Moving closer to understanding the risks of living kidney donation. *Clin Transplant* 2016 ; **30** (1) : 10-6.
- (37) Steiner RW. The risks of living kidney donation. *N Engl J Med* 2016 ; **374** (5) : 479-80.
- (38) Lam NN, Lentine KL, Levey AS, Kasiske BL, Garg AX. Long-term medical risks to the living kidney donor. *Nat Rev Nephrol* 2015 ; **11** (7) : 411-9.
- (39) Garg AX, Nevis IF, McArthur E, Sontrop JM, Koval JJ, Lam NN, *et al.* Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med* 2015 ; **372** (2) : 124-33.