

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1723

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Pierre GUY

Le 14 Octobre 2021

RESULTATS HISTOLOGIQUES A LONG TERME APRES
TRANSPLANTATION RENALE ABO INCOMPATIBLE

Directeur de thèse : Dr Arnaud DEL BELLO

JURY

Monsieur le Professeur Nassim KAMAR
Monsieur le Professeur Stanislas FAGUER
Madame le Docteur Julie BELLIERE
Monsieur le Docteur Arnaud DEL BELLO
Monsieur le Docteur Antoine HUART

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2021

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONNEVIALLE Paul	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARLET Philippe	Professeur LAURENT Guy
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BOCCALON Henri	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur BOUTAULT Franck	Professeur MANELFE Claude
Professeur BONEU Bernard	Professeur MARCHOU Bruno
Professeur CARATERO Claude	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CHAP Hugues	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur CONTÉ Jean	Professeur MURAT
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GRAND Alain	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SERRE Guy
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVIALLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie, Addictologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et Santé au Travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

Professeurs des Universités de Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeurs Associés Médecine générale

M. CHICOULAA Bruno
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CORRE Jill	Hématologie, Transfusion
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thormas	Pédiatrie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme MARTINEZ Alejandra	Cancérologie, Radiothérapie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. SAVALL Frédéric	Médecine Légale et Droit de la Santé
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeur des Universités de Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme De GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition
M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
Mme MOREAU Jessika	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. REVET Alexis	Pédopsychiatrie, Addictologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

Maîtres de Conférences Universitaires de Médecine Générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr FREYENS Anne
Dr PIPONNIER David
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr. BOUSSIER Nathalie
Dr LATROUS Leila

Remerciements

Monsieur le Professeur Nassim Kamar,

Tu me fais l'honneur de présider ce jury.

Ton efficacité, ton pragmatisme et ton expertise en transplantation forcent l'admiration.

Je tiens ici à t'exprimer mes sincères remerciements pour ton accompagnement tout au long de mon internat.

Monsieur le Professeur Stanislas Faguer,

L'apprentissage à tes côtés durant mon semestre à l'UTO 2 reste un moment fort de mon internat.

Merci de transmettre ton savoir avec autant de pédagogie et d'être présent pour juger la qualité de ce travail.

Madame le Docteur Julie Belliere,

Travailler avec toi a été un réel plaisir.

Ta rigueur et ta patience sont un exemple pour tous les internes.

Pour me faire l'honneur de ta présence dans ce Jury, je tiens à t'exprimer mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Antoine Huart,

Durant ces quatre années, tu as su me guider avec bienveillance, tant sur le plan personnel que professionnel.

Ta bonne humeur n'a d'égale que ton expertise en néphrologie.

Merci de m'accorder ta confiance et ton amitié.

Monsieur le Docteur Arnaud Del Bello,

Merci de m'avoir fait l'honneur de me confier ce travail.

Ta disponibilité et ta clairvoyance tant dans le domaine clinique que dans celui de la recherche médicale forcent le respect.

Je tiens ici à t'exprimer ma plus profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Dominique Chauveau,

Pour m'avoir accompagné tout au long de mon internat, pour m'avoir donné le goût de la Néphrologie dès mes premières années d'externat,

Veillez trouver ici mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur David Ribes,

Dès les prémices de mon externat, tu as su éveiller en moi une vocation pour la Néphrologie. Je te remercie de faire part de ton expérience et ton savoir.

A Monsieur le Docteur Olivier Cointault,

Pour la confiance que tu m'as accordée lors des différents semestres sous ta supervision, pour ton approche et ta vision singulière de la médecine que tu partages volontiers, je tiens à t'exprimer ici mes sincères remerciements.

Aux Docteurs Laurence Lavayssière et Marie-Béatrice Nogier,

Merci de m'avoir accueilli et encadré avec bienveillance lors de mon semestre à l'UTO 2.

Aux Docteurs Olivier Marion, Aliénor Galinier, Laure Esposito, Anne-Laure Hebral, Charles Cartou, Ruben Darmon, Pauline Bernadet, Morgane Saint-Cricq, Joëlle Guitard, Ines Ferrandiz, Bruno Seigneuric, Nathalie Longlune,

Merci à tous de m'avoir fait part de votre expérience.

A Monsieur le Docteur Sébastien Ena,

Pour ces cinq mois ruthénois qui m'ont permis de découvrir la Réanimation polyvalente, et d'approfondir mes connaissances sur Bernard et Nicolas. Si on m'avait dit qu'un jour j'en saurais tant, j'aurais dit « Mais vous fumez Monsieur ! ». Au plaisir de te revoir à l'occasion d'un détour en terres aveyronnaises.

Aux Docteurs Arnaud Delahaye, Christine Brasse, Philippe Letocart et Eric Moreau,

Merci de votre accueil et de votre formation au cours de ce semestre.

A toute l'équipe du SMIT, et en particulier à Camille, Lydie et Alexa,

Merci de votre encadrement au cours de ce semestre marqué par l'apparition d'un virus venu de l'Est.

A l'équipe de Néphrologie du CHIVA,

Pour m'avoir guidé lors de mes premiers pas en tant qu'interne, veuillez recevoir ici mes sincères remerciements.

A Damien et Olivier,

Mes premiers Chefs de Clinique et non des moindres ! Merci de m'avoir fait part de votre expérience dans tous les domaines de la Néphrologie.

A Chloé et Eloïse,

L'équipe de choc actuelle ! Merci à toutes les deux de m'avoir guidé, d'abord en tant que co-internes et maintenant en tant que chefs.

A Clément,

Assez peu de temps passé ensemble à l'hôpital, dans un sous-sol obscur, mais ta présence a suffi à égayer ce mois imposé à Larrey. Ça a été un réel plaisir de bosser avec toi, tu sais transmettre ta bonne humeur tout en gardant une grande rigueur. Je te souhaite le meilleur à toi et à ta famille.

A Sofiane,

Le King du Régal, le Boss du Coca Zéro et des danses enflammées. Ton amitié est un des biens les plus précieux acquis durant ces quatre années. Merci d'avoir toujours été là pour moi, comme tu sais l'être actuellement avec tous les autres internes. La bise à **Romane** ;)

A Rémi,

Mon autre comparse de cette équipe de rêve de la 31. Merci pour toutes ces discussions enrichissantes, qui nous permettent d'élargir nos horizons. Je te souhaite le meilleur.

A tous mes amis internes ou jeunes chefs :

A **Guillaume** et **Emmeline, Amory**, la team de sous-colleurs du dimanche.

A mes amis de la fac : **Paul, Pierre, Peb, John** et tous les autres.

A **Maël**, pour cet anniversaire insurpassable.

A **Julien**, qui m'a fait découvrir l'esprit du DNTO lors de mon arrivée à Foix.

A **Nico**, pour ta patience, ton calm... Euh non, mais pour tout le reste.

Aux Docteurs **Clotilde** (la référente parfaite, qui m'a évité un stage en Réa à Montauban) et **Anna**, éthique et responsable.

A **Alexis P**, le néphrologue avec qui je n'aimerais pas me battre sur un tatami, et **Alexis C**, avec qui je partage les épreuves de l'internat depuis le tout début.

A **Charlotte**, alias la machine à bulles ; **Clara** et tes conseils avisés de livres que malheureusement je ne lirai jamais, et **Asmaa**.

A Cristopher... Euh pardon, **Christopher**, il me tarde de te mettre à nouveau la raclée au basket.

A **Vincent**, expert en MM, **Lucas** le TRAPS, **Thomas** et **Sarah**.

A mes co-internes du SMIT, et en particulier à **Xavier** (#xavax le palindrome), **Léo** (maître du Methotrexate Forte), **Lucien** et **Olivia**.

A **Sophie**, la VP soirée.

A **Valentin et Julien**, pour ces 5 mois à Rodez ponctués de grands moments de pétanque.

A **Jonathan** et **Etienne**, pour ce semestre génial émaillé d'ISTA, de mandrins, de PAPO et de chèvreries.

A **Laurence**, comme dirait Sinsemilia... Tu connais la suite.

Et aux plus jeunes que je connais moins, **Rayane, Emma** et **Charlotte**, accrochez-vous, ça en vaut la peine.

Et à **toutes les équipes paramédicales** avec lesquelles j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler durant mon internat, et en particulier à celle de l'UTO2.

A mes amis hors médecine...

A Valentin,

Pour être mon meilleur ami depuis plus de 10 ans, depuis ces discussions interminables devant le RU, jusqu'à ta nouvelle vie à Paris (sniff...), et pour tout le reste que tu sais déjà... Je te remercie infiniment.

A Léa,

Pour être la plus belle rencontre qui soit arrivée à mon meilleur ami,
Je vous souhaite plein de bonheur et de réussite dans votre nouvelle aventure.

A Théo,

J'espère que l'on verra un jour la piscine de Valentin (si elle existe...)

A Cédric,

Pour tous ces bons moments passés ensemble, et particulièrement pour ce voyage à Berlin inoubliable, dans un contexte fantastique, avec des amis formidables.

A mes amis du lycée,

Avec qui on a toujours l'impression de s'être quittés la veille.

A mes parents,

Votre soutien inconditionnel et votre confiance ont été les moteurs essentiels de ces longues années d'études. Merci d'avoir toujours cru en moi, et de m'avoir donné le goût de l'effort. Je vous embrasse.

A Marie-Noëlle (et bidou), Raphaël et Hazel,

Loin des yeux, près du cœur comme on dit... Merci de votre soutien durant toutes ces années, et plus largement durant toute ma vie. Bientôt encore plus de bonheur dans la famille grâce à vous.

A Romain,

Qui restera toujours le petit malgré tout. Je te souhaite plein de bonheur avec **Marie Anaïs**.

A ma grand-mère, et à mes grands-parents disparus,

Grâce à qui j'ai les plus beaux souvenirs d'enfance que l'on puisse imaginer.

A mes oncles et tantes d'Estancarbon, Jean-Pierre et Jeanine, Zabeth et Michel ; à mes cousins Marie, David, Carole et Olivier, Jeff et Sabrina, et à leurs enfants,

Merci de faire de chaque réunion de famille un moment que l'on ne raterait pour rien au monde.

A mes oncles et tantes parisiens, et à mes cousins que je vois trop peu,

Merci pour ces souvenirs des moments passés ensemble que je garde précieusement.

A mes beaux-parents, Nadine et Philippe, et à Vincent, Marie et Simon, Amélie et Alexandre

Merci de m'avoir fait une place dans votre famille si facilement, et de votre soutien bienveillant durant ces années. Et merci à Vincent de m'avoir appris à sabrer le champagne, on risque d'en avoir besoin.

Et à tout le reste de ma belle-famille,

Pour votre accueil et tous ces bons moments passés ensemble.

A Adeline,

Merci pour ton amour, ta tendresse et ton soutien au quotidien depuis près de dix ans, et particulièrement au cours de ces derniers mois. Merci de rendre la vie tellement belle et heureuse à tes côtés.

Les mots ne suffiraient pas pour te remercier, et même si j'essayais il n'y aurait pas suffisamment de place.

Je t'aime.

Sommaire

Honorariat	2
Remerciements	6
Abréviations	14
Introduction	15
A. Groupes sanguins ABO et isoagglutinines	16
B. Histoire de la transplantation rénale ABOi	17
C. Protocoles de désensibilisation actuels	19
D. Résultats après transplantation rénale ABOi	25
Références	30
Long-term histological outcome after ABO incompatible kidney transplantation	39
Abbreviations	40
Abstract	41
Introduction	42
Methods	43
Results	46
Discussion	49
Conclusion	52
Tables and Figures	53
References	67

Abréviations :

ABMR : Antibody Mediated Rejection

ABOi : ABO incompatible

ABOc : ABO compatible

Ac : Anticorps

BKV : BK-virus

CMV : Cytomegalovirus

DSA : Donnor Specific Antibodies

DFPP : Double Filtration Plasmapheresis

EP : Echange plasmatique

FI/AT : Fibrose interstitielle/Atrophie tubulaire

HLAi : HLA incompatible

Ig : Immunoglobuline

IA : Immunoabsorption

IsoAgl : Isoagglutinines

LB : Lymphocyte B

LDKT : Living Donor Kidney Transplant Recipients

LT : Lymphocyte T

PFC : Plasma Frais Congelé

TRALI : Transfusion Related Acute Lung Injury

Introduction

La transplantation rénale avec donneur vivant ABO incompatible (ABOi) a été développée afin de pallier au manque de greffons disponibles. Bien que la transplantation rénale ABOi soit considérée comme une alternative sûre à la transplantation rénale ABO compatible (ABOc)^{1,2}, cette procédure est toutefois associée à une surmortalité durant les premiers mois post-transplantation, ainsi qu'à une survie du greffon inférieure durant les premières années^{1,3}. En effet, d'importantes méta-analyses récentes retrouvent des résultats inférieurs en termes de survie de patients et de greffons après transplantation rénale avec donneur vivant ABOi, en comparaison avec la transplantation ABOc^{3,4}. Cette surmortalité est essentiellement attribuée aux infections sévères, alors que le surrisque de perte précoce du greffon est secondaire à un taux plus élevé de complications chirurgicales, en particulier hémorragiques, de rejet aigu et de néphropathie à BK virus⁵⁻⁸.

Par ailleurs, le développement de lésions histologiques chroniques après transplantation ABOi reste incertain. Plusieurs études évaluant les biopsies protocolaires réalisées durant la première année post-transplantation retrouvent des résultats histologiques similaires entre les patients transplantés rénaux ABOi et ABOc⁹⁻¹⁴. Cependant, la progression à long terme de la fibrose du greffon, de l'inflammation microvasculaire et les conséquences des rejets aigus plusieurs années après transplantation ABOi restent peu étudiés.

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique au CHU de Toulouse, afin d'évaluer les résultats de biopsies protocolaires réalisées jusqu'à 5 ans après transplantation rénale avec donneur vivant ABOi, en corrélant les résultats histologiques aux paramètres cliniques post-transplantation. Les résultats de cette étude sont présentés ci-après sous forme d'un manuscrit en anglais, précédé d'une introduction présentant le système ABO ainsi que les techniques de désensibilisation et les résultats actuels en transplantation rénale ABOi.

A. Groupes sanguins ABO et isoagglutinines

Le système ABO, découvert en 1901 par l'Autrichien Karl Landsteiner ¹⁵, repose sur l'expression des antigènes de surface A, B et H. L'antigène H, qui détermine le groupe sanguin O, est formé après ajout d' α -L-fructose sur la partie N-terminale d'une chaîne précurseur glycoprotéique ¹⁶. Cet antigène H, également appelé chaîne principale (core-chain), sert de matrice à la formation des antigènes A et B, après ajout respectivement de β -N-acétylgalactosamine ou d' α -D-galactose ¹⁷. Ces oligosaccharides sont exprimés à la surface de nombreuses populations cellulaires, en particulier les érythrocytes, les cellules endothéliales et du parenchyme rénal ¹⁸⁻²⁰.

La présence d'anticorps dirigés contre ces antigènes, appelés isoagglutinines (IsoAgl) en raison de leur capacité intrinsèque à agglutiner les érythrocytes, constitue une barrière immunologique majeure en transplantation rénale. Il s'agit d'anticorps naturels, c'est-à-dire produits sans immunisation préalable contre l'antigène concerné. Ils sont absents à la naissance et apparaissent au cours des premiers mois de vie, probablement induits par des polysaccharides bactériens de la flore commensale ^{21,22}.

Les IsoAgl sont dans la plupart des cas dirigées contre les motifs glucidiques spécifiques des antigènes A et B, mais leur épitope peut également inclure la chaîne principale (core-chain-dependant antibodies) ²³. Ces anticorps naturels sont essentiellement de classe IgM, mais également IgA et IgG, avec une prédominance d'IgG1 et IgG2 ²⁴. La pathogénicité en transplantation rénale est essentiellement attribuée aux IgG, bien que les IgM soient également capables d'induire une cytolysse *in vitro* ²⁵ et des lésions tissulaires *in vivo* chez l'animal ²⁶.

La production d'IsoAgl semble être majoritairement dépendante d'une réponse lymphocytaire B1 CD5+ ²⁷. Les LB1 CD5+ sont une sous-population lymphocytaire de longue durée de vie capable de produire, spontanément et indépendamment des lymphocytes T ²⁸, des IgM ²⁹ mais également des IgG de faible avidité, essentiellement IgG2 ³⁰. A contrario, les lymphocytes B2 CD5- constituent une population lymphocytaire importante sécrétant des IgG de forte affinité, activant le complément, après une stimulation lymphocytaire T ³¹. Les LB2 CD5- jouent probablement un rôle prépondérant en cas de rejet Ac-médié après

transplantation rénale ABOi, notamment en raison de la production d'IgG1 fixant le complément³².

En l'absence de désensibilisation appropriée, les IsoAgl préformées sont susceptibles de causer des rejets aigus Ac-médiés sévères, voire des rejets hyperaigus, en cas de transplantation ABOi³³⁻³⁵. Cependant, il a été démontré qu'après une période d'environ 2 semaines suivant la transplantation^{36,37}, la réascension du taux d'IsoAgl ne s'accompagne pas d'une altération de la fonction du greffon ni de lésion histologique³⁸, contrairement à ce qui peut être observé avec la présence de DSA³⁹. Ce phénomène, appelé accommodation, n'est que partiellement compris. Les données actuelles suggèrent une diminution de l'expression antigénique endothéliale⁴⁰, une réduction de la voie de signalisation ERK1/2 après liaison des IsoAgl aux cellules endothéliales (entraînant une diminution de la prolifération cellulaire, de l'agrégation plaquettaire et de la coagulation)²⁵, une augmentation de l'expression de protéines régulatrices du complément (CD59, CD46) ou anti-apoptotiques (Bcl-2, clusterine)³⁶. Ces particularités immunologiques permettent d'expliquer en partie les observations faisant état d'un taux de rejet aigu inférieur chez les patients transplantés ABOi, en comparaison à ceux greffés avec DSA préformés^{41,42}.

B. Histoire de la transplantation rénale ABOi

L'incompatibilité ABO a longtemps été une contre-indication à la transplantation rénale, en raison du risque majeur de rejet aigu anticorps-médié (ABMR)³³ en l'absence de technique de désensibilisation pré-greffe visant à abaisser le taux d'isoagglutinines. Le concept de déplétion d'Ac anti-AB a été introduit en 1981 par Slapak *et al.* après traitement efficace d'un rejet aigu Ac-médié dans les suites d'une transplantation ABO incompatible réalisée de manière non programmée⁴³. Quelques années plus tard, dans le milieu des années 1980, le Professeur Guy Alexandre et son équipe ont publié les premiers résultats encourageants en transplantation ABOi. Le protocole de désensibilisation comportait alors des échanges plasmatiques répétés, une splénectomie et des transfusions plaquettaires de donneur^{44,45}. Peu après, Bannet *et al.* et Raja *et al.* ont également rapporté des résultats convaincants en transplantation ABOi, en utilisant un protocole de désensibilisation similaire^{46,47}.

Ces résultats prometteurs ont favorisé le développement de la transplantation rénale ABOi, en particulier au Japon, où les prélèvements sur donneurs décédés cœur battant ne sont autorisés que depuis 1997 et restent particulièrement peu nombreux ⁴⁸. Une étude multicentrique menée par Ota *et al.* en 1989 chez 51 patients transplantés ABOi retrouvait un taux de survie du greffon à 2 ans de 84%, alors comparable aux résultats rapportés en transplantation rénale ABOc ⁴⁹. L'avancée majeure de cette étude était l'utilisation, en plus de la splénectomie et des échanges plasmatiques, d'une colonne d'immunoabsorption anti-A et anti-B, la Biosynsorb ^{®50,51}. Par la suite, d'autres colonnes d'immunoabsorption ont été développées, telles que la Glycosorb [®] (Glycorex Transplantation AB, Lund, Sweden), utilisée de nos jours aux Etats-Unis et en Europe ^{52,53}.

Au début des années 1990, les colonnes d'immunoabsorption devinrent indisponibles au Japon. Cette rupture motiva l'extension des techniques d'aphérèse des isoagglutinines, en autorisant l'utilisation de la DFPP, qui est actuellement largement employée au Japon.

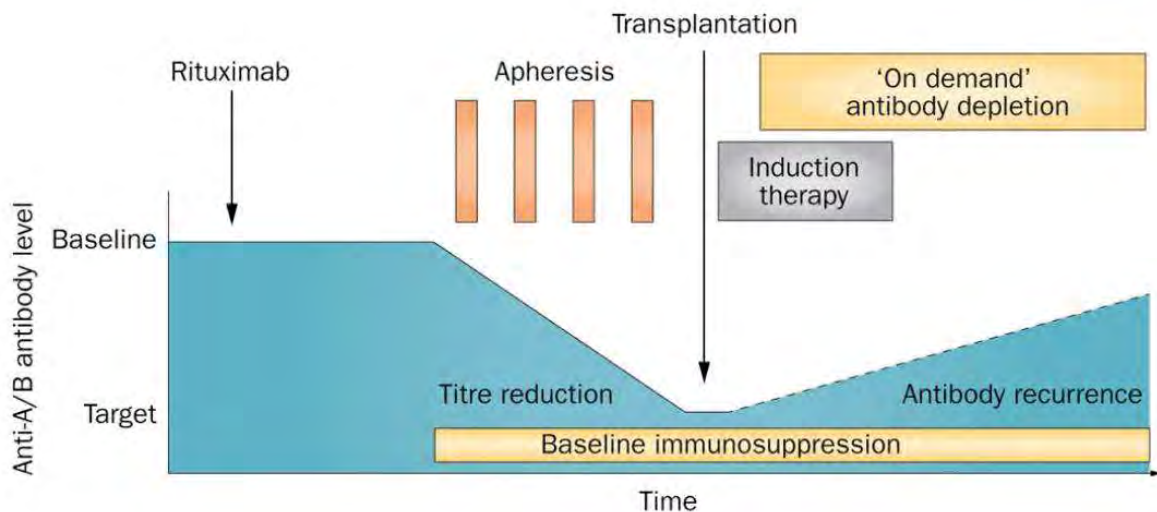
Les années 2000 ont été marquées par l'utilisation du rituximab, anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, comme traitement d'induction en transplantation rénale ABO-incompatible. En 2002, Sawada *et al.* ont rapporté leurs résultats après utilisation de rituximab en complément du traitement d'induction classiquement utilisé à l'époque (splénectomie et DFPP), en raison d'un échec de la DFPP seule pour abaisser le taux d'isoagglutinines anti-A, chez un patient de groupe O atteint de syndrome d'Alport ⁵⁴. Quatre injections de rituximab à la posologie de 375 mg/m² étaient réalisées de façon hebdomadaire, permettant de réduire le taux d'Ac anti-A afin de rendre possible la transplantation.

Suite à cette première expérience fructueuse, Sonnenday *et al.* ont publié en 2004 la première cohorte de six patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ABOi après un traitement d'induction par rituximab, sans splénectomie ⁵⁵. Une seule injection de rituximab 375 mg/m² était réalisée la veille de la transplantation. Un an après la greffe, tous les greffons étaient fonctionnels et aucun patient n'avait présenté de rejet Ac-médié. Suite à ces résultats, suivis par plusieurs autres études ^{56,57}, le rituximab a progressivement supplanté la splénectomie en tant que traitement de désensibilisation pré-transplantation.

C. Protocoles de désensibilisation actuels

L'objectif des techniques de désensibilisation est d'obtenir, le jour de la greffe, un taux d'IsoAgl inférieur à un certain seuil, généralement fixé de 1/8 à 1/32 ^{58,59} pour les IgG. Les schémas de désensibilisation actuels comprennent habituellement une perfusion de rituximab, une ou plusieurs techniques d'aphérèse, suivies d'un traitement d'induction le jour de la greffe, comme présenté ci-après.

Exemple de protocole de désensibilisation actuel en transplantation rénale ABO incompatible



Böhmig et al. Nature Reviews Nephrology 2015 ⁶⁰

Il est à noter que certaines situations permettent de s'affranchir de tels protocoles.

La première concerne la transplantation de donneurs de groupe A2, dont l'expression antigénique tissulaire et endothéliale est plus faible ¹⁹, permettant la réalisation de transplantation rénale ABOi sans désensibilisation ⁶¹.

La seconde correspond à un taux d'IsoAgl particulièrement faible avant la greffe. L'équipe de Barnett *et al.* du Guy's Hospital rapporte en 2013 son expérience en transplantation ABOi ⁶². Les patients dont le titre d'anticorps était inférieur à 1/8 étaient transplantés sans utilisation de rituximab ni technique d'aphérèse ; ceux dont le titre était égal à 1/8 recevaient une unique

injection de rituximab sans aphérèse. A un an, 6 patients sur les 7 n'ayant reçu aucune désensibilisation (1 patient décédé avec greffon fonctionnel dans les suites d'une biopsie osseuse) et les 6 ayant reçu du rituximab seul avaient un greffon fonctionnel, et aucun n'avait présenté d'épisode d'ABMR.

Ces circonstances relèvent toutefois plus de l'exception que de la norme, et un protocole de désensibilisation reste nécessaire dans la grande majorité des cas.

Induction et traitement immunosuppresseur d'entretien

Les modalités du traitement d'induction avant transplantation rénale ABO-incompatible restent mal codifiées. Les différentes possibilités incluent l'utilisation de SAL, de basiliximab, ou l'absence de traitement d'induction spécifique. L'utilisation d'anticorps déplétants est associée à un risque accru d'infections opportunistes virales, de thrombopénie et de leucopénie⁶³⁻⁶⁵. Pour ces différentes raisons, de nombreuses équipes préfèrent l'utilisation de basiliximab, anticorps monoclonal antagoniste du récepteur de l'IL-2, comme traitement d'induction, avec des résultats encourageants⁵⁶.

Les données de la littérature restent pauvres concernant le choix du traitement d'induction en transplantation ABOi. Une étude rétrospective récente rapporte un taux de survenue de rejet aigu significativement supérieur après utilisation d'anti IL-2R en comparaison au SAL, sans impact cependant sur la survie ou la fonction du greffon à un an⁶⁶.

Enfin, il est à noter que de nombreuses équipes se passent de traitement d'induction. L'équipe d'Opelz *et al.* a ainsi conduit une analyse de données recueillies de façon prospective à travers 101 centres, répartis en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande⁶⁷. 1420 receveurs ABOi étaient inclus dans cette étude, appariés avec des receveurs ABOc, et les données concernant le traitement d'induction étaient disponibles pour 1329 patients. 60% des patients ne recevaient aucun traitement d'induction, et 39% du basiliximab. Aucune différence n'était retrouvée sur la survie du greffon ($p=0.62$) ni sur la survie globale ($p=0.73$) entre ces deux groupes. Seul 1% des patients recevaient un agent déplétant, ne permettant pas d'analyse statistique.

Le traitement immunosuppresseur d'entretien est généralement débuté deux à quatre semaines avant la transplantation, afin de réduire le risque de complications immunologiques ^{68,69}. Celui-ci repose habituellement sur une trithérapie immunosuppressive. L'utilisation d'anticalcineurines (CNI) est quasi systématique, avec une supériorité rapportée rétrospectivement du tacrolimus sur la ciclosporine concernant la survie du greffon ^{70,71}. Le mycophénolate mofétil (ou acide mycophénolique) est classiquement associé aux CNI. Les stratégies d'épargne en corticostéroïdes semblent s'accompagner d'un taux élevé de rejet aigu, que l'arrêt de la corticothérapie soit réalisé de façon précoce ⁷² ou tardive ⁷³.

L'utilisation d'inhibiteurs de m-TOR (m-TORi) constitue une alternative intéressante, en raison du risque majoré d'infection virale et en particulier à BK virus en transplantation ABOi ^{12,74}. Or, l'efficacité des m-TORi sur la diminution du risque de BK virémie est désormais établie ^{75,76}. Plusieurs études de cohorte témoignent de l'efficacité et de la sécurité de l'association tacrolimus-everolimus en greffe rénale ABOi ⁷⁷⁻⁷⁹, avec une possible efficacité sur la réduction de la charge virale du BK virus ⁸⁰.

Enfin, l'emploi de belatacept reste très peu documenté en transplantation ABOi, notamment en raison du risque accru de réplication virale ^{81,82}.

Rituximab

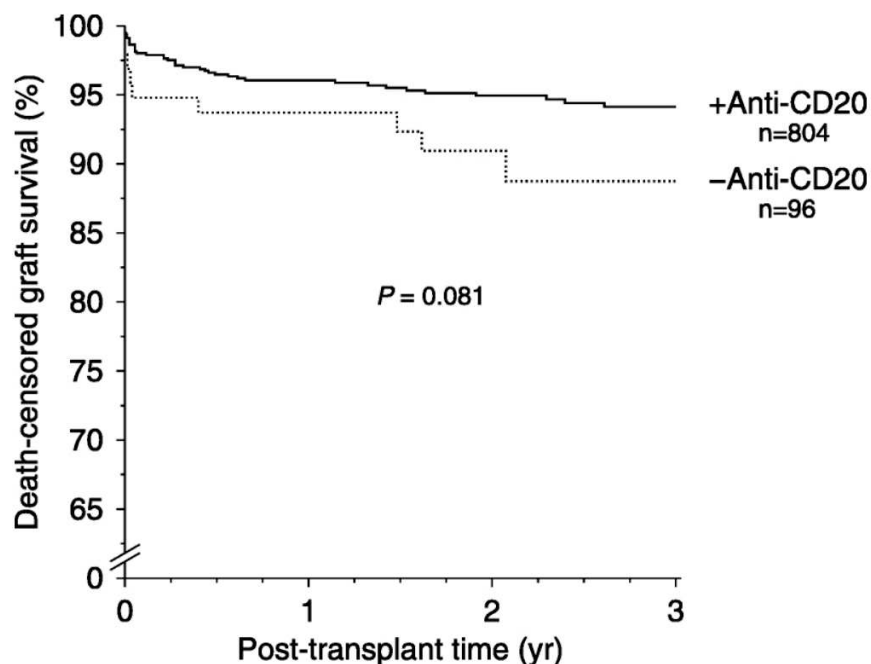
L'utilisation d'anticorps anti-CD20 avant transplantation ABOi est de nos jours majoritaire. Les mécanismes d'action du rituximab sont multiples. L'injection de rituximab entraîne une déplétion des lymphocytes B circulants, via des mécanismes de cytotoxicité complément-médiés et anticorps-médiés. Cela va impacter les fonctions habituelles du lymphocyte B, telles que la sécrétion d'anticorps, la présentation antigénique ^{83,84}, la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-10, TNF α) ⁸⁵ ou favorisant la transition des lymphocytes T activés en lymphocytes T cytotoxiques ⁸⁶.

Les équipes européennes et nord-américaines utilisent généralement une injection unique de rituximab de 375 mg/m², tandis que les équipes japonaises privilégient une à deux injections pour une dose totale de 200 mg ^{9,87-89}. Plusieurs études ont rapporté d'excellents résultats en

termes de survie du greffon après utilisation de rituximab ^{89,90}, avec une survie supérieure à celle retrouvée après splénectomie ⁹¹.

Certaines équipes australiennes se passent cependant d'injection de rituximab avant la réalisation d'une transplantation ABOi. Plusieurs études de cohorte ont ainsi rapporté des survies de greffon comparables aux patients transplantés rénaux ABOc, après transplantation ABOi sans utilisation de rituximab ni splénectomie ^{92,93}. Une étude publiée par Chow *et al.* en 2017, portant sur 54 patients transplantés ABOi sans utilisation d'anti-CD20 ni splénectomie, retrouve une survie de greffon ainsi que des résultats histologiques sur des biopsies protocolaires à 1 an comparables aux patients ABOc, à l'exception de la positivité du C4d ¹¹. Toutefois, l'analyse des données d'un registre de patients transplantés ABOi en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande ⁶⁷ révèle une survie de greffon légèrement inférieure (bien que non significative, $p=0.081$) pour les patients n'ayant pas bénéficié de rituximab.

Survie du greffon censurée sur le décès selon utilisation de rituximab



Opelz et al. Transplantation 2015

Nous ne disposons pas d'essai contrôlé et randomisé évaluant la nécessité du rituximab. Cependant, au vu de nombreuses études rétrospectives concernant son efficacité et sa sécurité, il est aujourd'hui employé dans la quasi-totalité des centres.

Techniques d'aphérèse

L'utilisation de techniques d'aphérèse en vue d'abaisser le titre d'IsoAgl au moment de la greffe constitue une étape majeure de la plupart des protocoles de désensibilisation. Plusieurs techniques d'aphérèse sont pour cela disponibles.

Les échanges plasmatiques représentent la plus ancienne et la moins coûteuse de ces méthodes. Leur principe repose sur une séparation des éléments figurés du sang et du plasma, ce dernier étant éliminé. Cette séparation est généralement réalisée par centrifugation, plus rarement par filtration. Du fait d'une perte importante de volume plasmatique, les EP nécessitent une substitution qui peut être réalisée par de l'albumine ou du PFC. Cette méthode présente plusieurs inconvénients selon le liquide de substitution choisi. En cas de remplacement par de l'albumine, l'épuration des facteurs de coagulation contenus dans le plasma entraîne une majoration du risque hémorragique ⁹⁴. La substitution par PFC expose à un risque allergique ⁹⁵ ou encore de TRALI ⁹⁶. Pour ces différentes raisons, les EP sont désormais moins utilisés en désensibilisation ABOi, au profit d'autres méthodes plus sûres, comme la DFPP ou l'immunoabsorption.

La DFPP est une technique de double filtration en cascade permettant de séparer le plasma des éléments figurés du sang, puis d'extraire les immunoglobulines du plasma. Cette méthode permet d'abaisser efficacement le taux d'IsoAgl et de diminuer notablement le volume substitué en comparaison avec un échange plasmatique ⁵⁹. Cependant, l'épuration de macromolécules impliquées dans la coagulation, telles que le fibrinogène ou le facteur XIII ^{97,98}, pourrait également entraîner une majoration du risque hémorragique péri-opératoire.

L'immunoabsorption ABO-spécifique (Glycosorb[®], Glycorex Transplantation AB, Lund, Sweden) permet une élimination sélective d'isoagglutinines. Ces colonnes sont composées d'une matrice de sépharose imprégnée d'antigènes synthétiques spécifiques A et B. Cette

technique est essentiellement utilisée en Amérique du Nord et en Europe, les équipes japonaises préférant l'utilisation de la DFPP. En plus d'être spécifique, l'IA présente l'avantage d'induire une moindre perte de facteurs de la coagulation. Plusieurs études à long terme retrouvent une survie du greffon comparable à celle de patients transplantés ABOc, après désensibilisation par IA et utilisation de rituximab ^{53,57,99,100}.

Il existe plusieurs limites à l'utilisation de l'IA en désensibilisation ABO. La première concerne les rares (7-13%) cas d'échecs d'épuration d'IsoAggl en raison de la présence d'anticorps dépendants de la chaîne principale (core-chain-dependent ABabs), non adsorbés par les colonnes d'immunoabsorption ¹⁰¹. La seconde est représentée par son coût d'utilisation élevé, d'autant plus que chaque colonne ne devrait être utilisée qu'une seule fois, selon les données du fabricant. Schiesser *et al.* ont cependant démontré, dans un essai multicentrique, la sécurité et l'efficacité sur l'épuration des IsoAggl en cas de réutilisation de ce type de colonne ¹⁰². Par ailleurs, l'utilisation de colonnes d'IA réutilisables non ABO-spécifiques est également possible, bien qu'entraînant une moindre épuration des IsoAggl et en particulier des IgM ^{103,104}. Ces colonnes peuvent présenter un intérêt particulier lorsque l'épuration d'anticorps anti-HLA est également souhaitée ¹⁰⁵.

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun essai clinique randomisé publié comparant ces différentes techniques d'aphérèse. Une méta-analyse par Lo *et al.* publiée en 2016 retrouve cependant une survie de greffon légèrement supérieure avec l'IA ABO-spécifique en comparaison à la DFPP ⁹¹. Une étude visant à comparer l'efficacité et la sécurité de la DFPP et de l'IA avant transplantation ABOi est actuellement en cours au CHU de Toulouse (DADI, NCT03477656).

Tout comme le choix de la technique d'aphérèse, son nombre de réalisation nécessaire avant transplantation reste mal codifié. Celui-ci est généralement dépendant du titre d'isoagglutinines avant désensibilisation, et de l'évolution de ce titre au cours des séances d'aphérèse jusqu'à obtention d'un taux inférieur au seuil préalablement fixé ^{58,106}. De même, le recours à l'aphérèse dans la période post-opératoire repose essentiellement sur la réascension précoce du taux d'IsoAggl ¹⁰⁷.

Comme détaillé précédemment, une ascension tardive du taux d'IsoAggl ne s'accompagne généralement pas d'une altération de la fonction du greffon, ni de lésion histologique, en

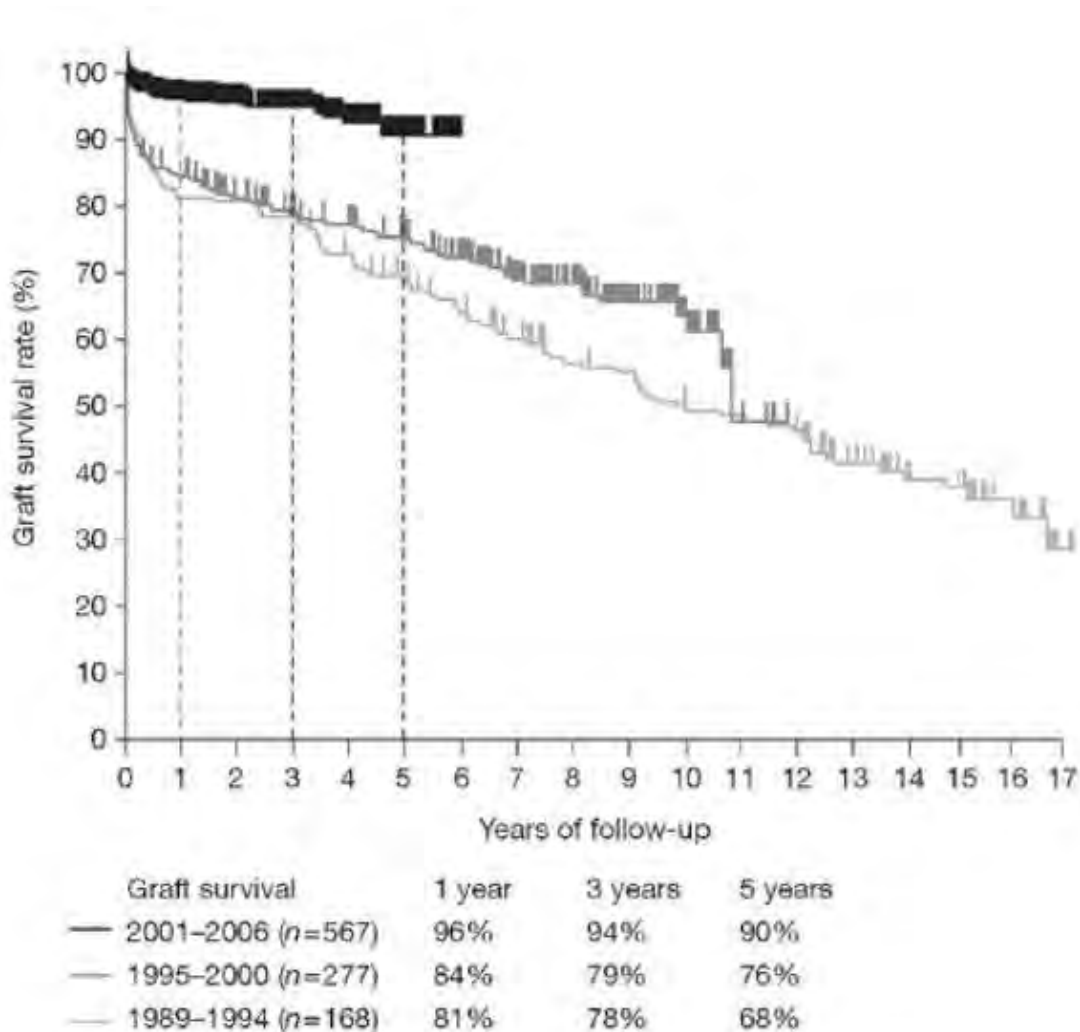
raison des phénomènes d'accommodation. L'objectif de ces différentes techniques de désensibilisation consiste donc à obtenir un titre d'IsoAgl faible au moment de la transplantation, puis dans les premières semaines post-greffe, avant la mise en place des mécanismes d'accommodation qui interviennent après 15 jours de greffe ^{36,37}.

D. Résultats après transplantation rénale ABOi

Survie des patients et des greffons

Avec plus de trois décennies de recul en transplantation ABOi, de nombreuses études concernant la survie des patients et des greffons sont désormais disponibles, en particulier au Japon où cette pratique y est largement développée. Ichimaru *et al.* ont publié en 2008 les résultats d'une étude évaluant de façon rétrospective la survie globale et rénale de patients transplantés rénaux ABOi ¹⁰⁸. 1012 patients étaient inclus dans cette étude, répartis sur 92 centres. Parmi ces patients, les taux de survie globale à 1 an, 3 ans, 5 ans et 10 ans étaient respectivement de 95%, 93%, 91% et 87%, et les taux de survie du greffon étaient de 90%, 86%, 80% et 63%. La majorité des décès était représentée par les complications infectieuses, suivies par les maladies cardiovasculaires. Il est important de préciser qu'une splénectomie était réalisée chez 85% des patients, et que le nombre de splénectomie était en nette diminution à partir de 2002. Cette modification des pratiques explique en partie l'amélioration de la survie du greffon sur la période la plus récente, comme présentée sur la figure ci-après.

Taux de survie du greffon selon la période chronologique, pour des patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ABOi entre le 1^{er} Janvier 1989 et le 31 Décembre 2006.



Ichimaru et al. Nat Clin Pract Nephrol. 2008

L'amélioration de la survie globale et de celle du greffon après 2001 au Japon est confirmée par Takahashi *et al.* en 2013. Sur 1427 patients transplantés ABOi entre 2001 et 2010, les taux de survie du patient et du greffon étaient respectivement de 98% et 96% à 1 an, 97% et 93% à 3 ans, 96% et 91% à 5 ans. Ces résultats sont comparables avec ceux retrouvés en transplantation rénale ABOc ⁴⁸.

Aux Etats-Unis, une analyse du Registre scientifique des patients transplantés rénaux a été publiée en 2012 par Montgomery *et al* ¹⁰⁹. 738 patients transplantés ABOi entre 1995 et 2010

étaient inclus dans cette étude, et étaient appariés avec des patients transplantés avec donneur vivant ABOc. La survie globale était comparable entre les deux groupes à 1, 3, 5 et 10 ans après la transplantation. Le taux de perte précoce du greffon (< 14 jours) était cependant plus élevé dans le groupe ABOi, que ce soit sur la période 1995-2002 ou 2003-2010.

Dans l'étude d'Opeltz *et al.* précédemment citée⁶⁷, le taux de survie global et du greffon était similaire à 3 ans (89.9% vs 90.1%, p=0.44). La survie à 1 an était cependant légèrement inférieure dans le groupe ABOi (97% vs 98.6%, p=0.006), en lien avec un taux plus élevé de complications infectieuses (p=0.037).

Ces résultats favorables sont contrebalancés par deux méta-analyses de grande ampleur publiées récemment. 1346 patients transplantés ABOi étaient inclus dans celle de De Weerd *et al.*³. Tous bénéficiaient d'un traitement d'induction par rituximab, la splénectomie étant un critère d'exclusion. Malgré l'utilisation de ce protocole de désensibilisation moderne, la survie du greffon à 1 an (96% vs 98%, p=0.002) et à 3 ans (92% vs 94%, p=0.04) était significativement inférieure à celle de patients contrôles ABOc. Le taux de rejet aigu (en particulier ABMR), d'infections virales (principalement CMV et BKV) et de complications hémorragiques était également significativement supérieur dans le groupe ABOi.

La plus large méta-analyse disponible est celle de Scurt *et al.* publiée en 2019 dans le Lancet⁴. 7098 patients transplantés ABOi étaient sélectionnés à partir de 40 études. Les résultats concernant la survie globale et celle du greffon étaient comparés à ceux de patients transplantés ABOc, uniquement à partir de donneurs vivants. La mortalité à 1 an, 3 ans, et 5 ans post-greffe était significativement supérieure chez les ABOi versus ABOc. De plus, le taux de perte du greffon chez les ABOi était supérieur jusqu'à 3 ans post-transplantation.

Cette étude inclut cependant un nombre important de patients ayant subi une splénectomie. En considérant uniquement les patients ayant reçu du rituximab sans splénectomie, la mortalité après 3 ans et la survie du greffon après 1 an post-transplantation sont comparables entre les patients ABOi et ABOc. Ici aussi, le nombre de complications septiques et d'infections à CMV (mais pas à BKV) était supérieur dans le groupe ABOi.

Bien qu'il existe une surmortalité manifeste chez les patients ABOi, ces résultats sont à nuancer. Premièrement, la survie absolue des patients et des greffons ABOi reste très proche de celle des patients ABOc. Deuxièmement, la transplantation ABOi ayant été développée

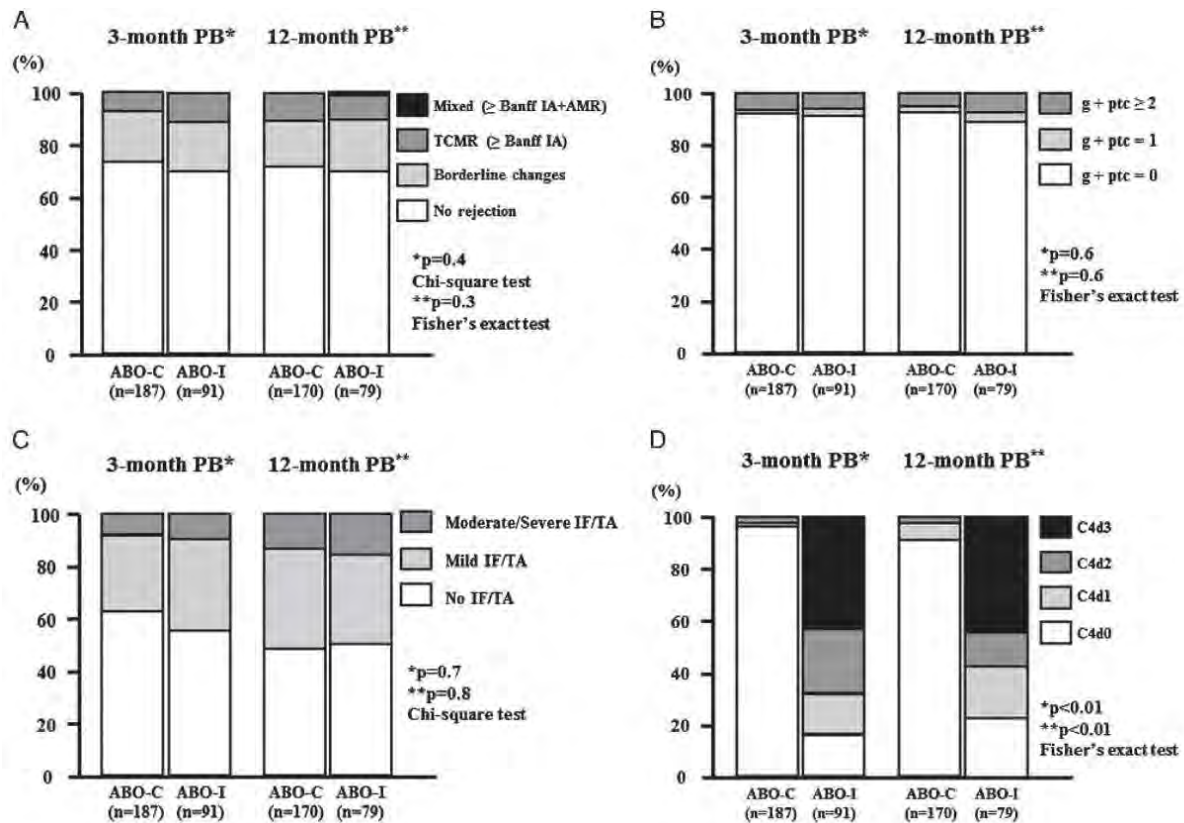
pour pallier au manque de greffons disponibles, il est intéressant de comparer la survie des patients transplantés ABOi à celle de patients toujours inscrits sur liste de greffe et en attente de donneur. Massie *et al.* ² ont ainsi comparé les résultats de 808 patients transplantés ABOi à 2423 patients contrôles en attente sur liste de greffe. Il en résultait une surmortalité dans le premier mois post-opératoire, mais une survie significativement supérieure après 6 mois.

Résultats histologiques

L'évolution des lésions histologiques rénales développées après transplantation ABOi reste peu étudiée. Il existe quelques études de faibles effectifs, comme celle de Gloor *et al.* retrouvant des résultats à 1 an comparables à ceux de patients ABOc ¹⁰. Il est à noter que dans cette étude portant sur 24 patients ABOi, l'utilisation de rituximab ne faisait pas encore partie des pratiques courantes et une splénectomie avait été réalisée chez la plupart des patients.

Masutani *et al.* se sont intéressés au développement de lésions histologiques jusqu'à un an après transplantation ABOi, après utilisation de rituximab à faible dose ⁹. Les résultats de biopsies rénales de 101 patients ABOi (désensibilisés par 200 mg de rituximab et DFPP) et 226 patients ABOc étaient comparés. Les résultats à 3 mois et à 1 an étaient comparables en termes de rejet aigu, d'inflammation microvasculaire et de développement d'une FI/AT ; seuls les dépôts de C4d étaient largement plus importants chez les patients transplantés ABOi (figure suivante).

Résultats histologiques de biopsies protocolaires à 3 mois et 1 an post transplantation ABOi et ABOc.



Masutani et al, Transplantation 2017

Légende A : Rejet aigu infraclinique. B : Inflammation microvasculaire (g+ptc). C : Fibrose interstitielle/atrophie tubulaire. D : Dépôts de C4d au niveau des capillaires péri-tubulaires.

Nous disposons d'autres études qui suggèrent également que les résultats de biopsies protocolaires à 1 an sont comparables entre les patients transplantés ABOi et ABOc¹¹⁻¹⁴. Cependant, le développement de lésions histologiques après la première année reste très peu étudié. L'objectif de notre travail était de décrire l'évolution des lésions histologiques rénales jusqu'à 5 ans après transplantation rénale ABOi, en comparant les résultats à ceux de cohortes de patients ABOc avec et sans DSA, biopsiés de façon systématique à 5 ans. Les résultats de cette étude sont présentés ci-après sous forme d'un article en anglais.

Références

1. Böhmig GA, Farkas AM, Eskandary F, Wekerle T. Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. *Nat Publ Gr*. Published online 2015:1-16. doi:10.1038/nrneph.2015.144
2. Massie AB, Orandi BJ, Waldram MM, et al. Impact of ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantation on Patient Survival. *Am J kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2020;76(5):616-623. doi:10.1053/j.ajkd.2020.03.029
3. de Weerd AE, Betjes MGH. ABO-Incompatible Kidney Transplant Outcomes: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(8):1234-1243. doi:10.2215/CJN.00540118
4. Scurt FG, Ewert L, Mertens PR, Haller H, Schmidt BMW, Chatzikyrkou C. Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2019;393(10185):2059-2072. doi:10.1016/S0140-6736(18)32091-9
5. Biesenbach P, Eskandary F, Ay C, et al. Effect of combined treatment with immunoabsorption and membrane filtration on plasma coagulation--Results of a randomized controlled crossover study. *J Clin Apher*. 2016;31(1):29-37. doi:10.1002/jca.21399
6. Lonze BE, Bae S, Kraus ES, et al. Outcomes and risk stratification for late antibody-mediated rejection in recipients of ABO-incompatible kidney transplants: a retrospective study. *Transpl Int*. 2017;30(9):874-883. doi:10.1111/TRI.12969
7. Bentall A, Neil D, Sharif A, Ball S. ABO-incompatible kidney transplantation is a novel risk factor for BK nephropathy. *Transplantation*. 2015;99(2):e8-e9. doi:10.1097/TP.0000000000000483
8. Sharif A. Who Benefits From ABO-Incompatible Kidney Transplantation in the Contemporary Era? *Am J Kidney Dis*. 2020;76(5):607-609. doi:10.1053/J.AJKD.2020.05.020
9. Masutani K, Tsuchimoto A, Kurihara K, et al. Histological analysis in ABO-compatible & ABO-Incompatible kidney transplantation by performance of 3- & 12-month protocol biopsies. *Transplantation*. 2017;101(6):1416-1422. doi:10.1097/TP.0000000000001324
10. Gloor JM, Cosio FG, Rea DJ, et al. Histologic findings one year after positive crossmatch or ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2006;6(8):1841-1847. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01416.x
11. Chow K V, Hons M, Flint SM, et al. Histological and Extended Clinical Outcomes After ABO-Incompatible Renal Transplantation Without Splenectomy or Rituximab. 2017;101(6). doi:10.1097/TP.0000000000001415
12. Habicht A, Bro V, Blume C, et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients — a single centre experience. 2011;(May):4124-4131. doi:10.1093/ndt/gfr215

13. Dorje C, Mjøen G, Strøm EH, et al. One-year protocol biopsies from ABO-incompatible renal allografts compared with a matched cohort of ABO-compatible allografts. *Clin Transplant*. 2015;29(3):268-276. doi:10.1111/ctr.12515
14. Ushigome H, Okamoto M, Koshino K, Nobori S, Okajima H, Masuzawa N. Findings of graft biopsy specimens within 90 days after ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation compared with ABO-identical and non-identical transplantation. 2010;24:16-21. doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01278.x
15. Landsteiner K. [Agglutination phenomena of normal human blood]. *Wien Klin Wochenschr*. 2001;113(20-21):768-769.
16. Rouquier S, Lowe JB, Kelly RJ, Fertitta AL, Lennon GG, Giorgi D. Molecular cloning of a human genomic region containing the H blood group alpha(1,2)fucosyltransferase gene and two H locus-related DNA restriction fragments. Isolation of a candidate for the human Secretor blood group locus. *J Biol Chem*. 1995;270(9):4632-4639. doi:10.1074/jbc.270.9.4632
17. Yamamoto F, Clausen H, White T, Marken J, Hakomori S. Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. *Nature*. 1990;345(6272):229-233. doi:10.1038/345229a0
18. Oriol R. ABH and related tissue antigens. *Biochem Soc Trans*. 1987;15(4):596-599. doi:10.1042/bst0150596
19. Breimer ME, Mølne J, Nordén G, Rydberg L, Thiel G, Svalander CT. Blood group A and B antigen expression in human kidneys correlated to A1/A2/B, Lewis, and secretor status. *Transplantation*. 2006;82(4):479-485. doi:10.1097/01.tp.0000231697.15817.51
20. Breimer ME, Brynger H, Le Pendu J, et al. Blood group ABO-incompatible kidney transplantation biochemical and immunochemical studies of blood group A glycolipid antigens in human kidney and characterization of the antibody response (antigen specificity and antibody class) in O recipients receiving A2 grafts. *Transplant Proc*. 1987;19(1 Pt 1):226-230.
21. Andersson M, Carlin N, Leontein K, Lindquist U, Slettengren K. Structural studies of the O-antigenic polysaccharide of Escherichia coli O86, which possesses blood-group B activity. *Carbohydr Res*. 1989;185(2):211-223. doi:10.1016/0008-6215(89)80036-9
22. Rieben R, Buchs JP, Flückiger E, Nydegger UE. Antibodies to histo-blood group substances A and B: agglutination titers, Ig class, and IgG subclasses in healthy persons of different age categories. *Transfusion*. 1991;31(7):607-615. doi:10.1046/j.1537-2995.1991.31791368336.x
23. Rydberg L, Breimer ME, Brynger H, Samuelsson BE. ABO-incompatible kidney transplantation (A2 to O). Qualitative and semiquantitative studies of the humoral immune response against different blood group A antigens. *Transplantation*. 1990;49(5):954-960.
24. Rieben R, Frauenfelder A, Nydegger UE. Naturally occurring ABO antibodies: long-term stable, individually distinct anti-A IgG spectrotypes. *Eur J Immunol*. 1992;22(8):2129-2133. doi:10.1002/eji.1830220825

25. Iwasaki K, Miwa Y, Ogawa H, et al. Comparative study on signal transduction in endothelial cells after anti-A/B and human leukocyte antigen antibody reaction: Implication of accommodation. *Transplantation*. 2012;93(4):390-397. doi:10.1097/TP.0B013E3182424DF3
26. Fan X, Lang H, Zhou X, et al. Induction of human blood group a antigen expression on mouse cells, using lentiviral gene transduction. *Hum Gene Ther*. 2010;21(7):877-890. doi:10.1089/hum.2008.089
27. Xu Y, Lee JG, Yan JJ, Ryu JH, Xu S, Yang J. Human B1 Cells are the Main Blood Group A-Specific B Cells That Have a Moderate Correlation With Anti-A Antibody Titer. *Ann Lab Med*. 2020;40(1):48-56. doi:10.3343/alm.2020.40.1.48
28. Holodick NE, Tumang JR, Rothstein TL. Immunoglobulin secretion by B1 cells: differential intensity and IRF4-dependence of spontaneous IgM secretion by peritoneal and splenic B1 cells. *Eur J Immunol*. 2010;40(11):3007-3016. doi:10.1002/eji.201040545
29. Aziz M, Holodick NE, Rothstein TL, Wang P. The role of B-1 cells in inflammation. *Immunol Res*. 2015;63(1-3):153-166. doi:10.1007/s12026-015-8708-3
30. Quách TD, Rodríguez-Zhurbenko N, Hopkins TJ, et al. Distinctions among Circulating Antibody-Secreting Cell Populations, Including B-1 Cells, in Human Adult Peripheral Blood. *J Immunol*. 2016;196(3):1060-1069. doi:10.4049/jimmunol.1501843
31. Baumgarth N, Tung JW, Herzenberg LA. Inherent specificities in natural antibodies: a key to immune defense against pathogen invasion. *Springer Semin Immunopathol*. 2005;26(4):347-362. doi:10.1007/s00281-004-0182-2
32. Ishida H, Tanabe K, Ishizuka T, et al. Differences in humoral immunity between a non-rejection group and a rejection group after ABO-incompatible renal transplantation. *Transplantation*. 2006;81(5):665-671. doi:10.1097/01.tp.0000185193.77929.96
33. Cook DJ, Graver B, Terasaki PI. ABO incompatibility in cadaver donor kidney allografts. *Transplant Proc*. 1987;19(6):4549-4552.
34. Williams GM, Hume DM, Hudson RPJ, Morris PJ, Kano K, Milgrom F. "Hyperacute" renal-homograft rejection in man. *N Engl J Med*. 1968;279(12):611-618. doi:10.1056/NEJM196809192791201
35. Starzl TE, Tzakis A, Makowka L, et al. The definition of ABO factors in transplantation: relation to other humoral antibody states. *Transplant Proc*. 1987;19(6):4492-4497.
36. (Song) SC, Zhong S, Xiang Y, et al. Complement Inhibition Enables Renal Allograft Accommodation and Long-Term Engraftment in Presensitized Nonhuman Primates. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2057-2066. doi:10.1111/J.1600-6143.2011.03646.X
37. Takahashi K. Recent findings in ABO-incompatible kidney transplantation: classification and therapeutic strategy for acute antibody-mediated rejection due to ABO-blood-group-related antigens during the critical period preceding the establishment of accommodation. *Clin Exp Nephrol*. 2007;11(2):128-141. doi:10.1007/s10157-007-0461-z

38. Park WD, Grande JP, Ninova D, et al. Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2003;3(8):952-960. doi:10.1034/j.1600-6143.2003.00179.x
39. Bentall A, Herrera LP, Cornell LD, et al. Differences in chronic intragraft inflammation between positive crossmatch and ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation.* 2014;98(10):1089-1096. doi:10.1097/TP.000000000000188
40. Tanabe T, Ishida H, Horita S, Yamaguchi Y, Toma H, Tanabe K. Decrease of blood type antigenicity over the long-term after ABO-incompatible kidney transplantation. *Transpl Immunol.* 2011;25(1):1-6. doi:10.1016/j.trim.2011.05.002
41. Padmanabhan A, Ratner LE, Jhang JS, et al. Comparative outcome analysis of ABO-incompatible and positive crossmatch renal transplantation: a single-center experience. *Transplantation.* 2009;87(12):1889-1896. doi:10.1097/TP.0b013e3181a76ae1
42. Ko EJ, Yu JH, Yang CW, Chung BH. Clinical outcomes of ABO- and HLA-incompatible kidney transplantation: a nationwide cohort study. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2017;30(12):1215-1225. doi:10.1111/tri.12979
43. Slapak Transplantation 1981.pdf.
44. Alexandre GP, De Bruyere M, Squifflet JP, Moriau M, Latinne D, Pirson Y. Human ABO-incompatible living donor renal homografts. *Neth J Med.* 1985;28(6):231-234.
45. Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyère M, et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc.* 1987;19(6):4538-4542.
46. Bannett AD, McAlack RF, Raja R, Baquero A, Morris M. Experiences with known ABO-mismatched renal transplants. *Transplant Proc.* 1987;19(6):4543-4546.
47. Raja R, McAlack R, Mendez M, Bannett A. Technical aspects of antibody immunoadsorption prior to ABO-incompatible renal transplant. *Transplant Proc.* 1987;19(6):4525-4527.
48. Takahashi K, Saito K. ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplant Rev.* 2013;27(1):1-8. doi:10.1016/j.trre.2012.07.003
49. Ota K, Takahashi K, Agishi T, et al. Multicentre trial of ABO-incompatible kidney transplantation. Japanese Biosynsorb ABO-incompatible kidney transplant study group. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 1992;5 Suppl 1:S40-3. doi:10.1007/978-3-642-77423-2_13
50. Bensinger WI, Baker DA, Buckner CD, Clift RA, Thomas ED. Immunoadsorption for removal of A and B blood-group antibodies. *N Engl J Med.* 1981;304(3):160-162. doi:10.1056/NEJM198101153040308
51. IMMUNOADSORPTION AND RENAL TRANSPLANT IN TWO PATIENTS WITH A MAJOR ABO INCOMPATIBILITY. *Transplantation.* 1987;43(6). <https://journals.lww.com/transplantjournal/Fulltext/1987/06000/IMMUNOADSORPTI>

ON_AND_RENAL_TRANSPLANT_IN_TWO.27.aspx

52. Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation*. 2003;76(4):730-731. doi:10.1097/01.TP.0000078622.43689.D4
53. Nordén G, Briggs D, Cockwell P, et al. ABO-incompatible live donor renal transplantation using blood group A/B carbohydrate antigen immunoadsorption and anti-CD20 antibody treatment. *Xenotransplantation*. 2006;13(2):148-153. doi:10.1111/j.1399-3089.2006.00280.x
54. Sawada T, Fuchinoue S, Teraoka S. Successful A1-to-O ABO-incompatible kidney transplantation after a preconditioning regimen consisting of anti-CD20 monoclonal antibody infusions, splenectomy, and double-filtration plasmapheresis. *Transplantation*. 2002;74(9):1207-1210. doi:10.1097/00007890-200211150-00001
55. Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M, et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2004;4(8):1315-1322. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00507.x
56. Saito K, Nakagawa Y, Suwa M, et al. Pinpoint targeted immunosuppression: anti-CD20/MMF desensitization with anti-CD25 in successful ABO-incompatible kidney transplantation without splenectomy. *Xenotransplantation*. 2006;13(2):111-117. doi:10.1111/j.1399-3089.2006.00277.x
57. Tydén G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2005;5(1):145-148. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00653.x
58. Montgomery RA, Locke JE, King KE, et al. ABO incompatible renal transplantation: a paradigm ready for broad implementation. *Transplantation*. 2009;87(8):1246-1255. doi:10.1097/TP.0b013e31819f2024
59. Tanabe K. Double-filtration plasmapheresis. *Transplantation*. 2007;84(12 Suppl):S30-2. doi:10.1097/01.tp.0000296103.34735.b8
60. GA B, AM F, F E, T W. Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(12):732-747. doi:10.1038/NRNEPH.2015.144
61. Bryan CF, Nelson PW, Shield CF, Luke S, City K, Bryan CCF. Long-Term Survival of Kidneys Transplanted from Live A 2 Donors to O and B Recipients. 2007;(May 1997):1181-1184. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.01750.x
62. Barnett ANR, Manook M, Nagendran M, et al. Tailored desensitization strategies in ABO blood group antibody incompatible renal transplantation. 2014;27:187-196. doi:10.1111/tri.12234
63. Hill P, Cross NB, Barnett ANR, Palmer SC, Webster AC. Polyclonal and monoclonal antibodies for induction therapy in kidney transplant recipients. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;1(1):CD004759. doi:10.1002/14651858.CD004759.pub2

64. Kalil AC, Florescu MC, Grant W, et al. Risk of serious opportunistic infections after solid organ transplantation: interleukin-2 receptor antagonists versus polyclonal antibodies. A meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014;12(7):881-896. doi:10.1586/14787210.2014.917046
65. Hardinger KL, Brennan DC, Klein CL. Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant*. 2013;26(7):662-672. doi:10.1111/tri.12043
66. Del Bello A, Divard G, Belliere J, et al. Anti-IL-2R blockers comparing with polyclonal antibodies: Higher risk of rejection without negative mid-term outcomes after ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2019;33(10). doi:10.1111/ctr.13681
67. Opelz G, Morath C, Süsal C, Tran TH, Zeier M, Döhler B. Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation*. 2015;99(2):400-404. doi:10.1097/TP.0000000000000312
68. Wennberg L, Genberg H, Tydén G. Preapheresis immunosuppressive induction: necessary or harmful? *Transplantation*. 2007;84(12 Suppl):S37-9. doi:10.1097/01.tp.0000296020.08129.51
69. Mannami M, Mitsuhashi N. Improved outcomes after ABO-incompatible living-donor kidney transplantation after 4 weeks of treatment with mycophenolate mofetil. *Transplantation*. 2005;79(12):1756-1758. doi:10.1097/01.tp.0000163469.09316.2c
70. Shimmura H, Tanabe K, Ishida H, et al. Lack of correlation between results of ABO-incompatible living kidney transplantation and anti-ABO blood type antibody titers under our current immunosuppression. *Transplantation*. 2005;80(7):985-988. doi:10.1097/01.tp.0000173647.43616.78
71. Ishida H, Miyamoto N, Shirakawa H, et al. Evaluation of immunosuppressive regimens in ABO-incompatible living kidney transplantation--single center analysis. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2007;7(4):825-831. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01676.x
72. Galliford J, Charif R, Chan KK, et al. ABO incompatible living renal transplantation with a steroid sparing protocol. *Transplantation*. 2008;86(7):901-906. doi:10.1097/TP.0b013e3181880c0f
73. Oetli T, Zuliani E, Gaspert A, Hopfer H, Dickenmann M, Fehr T. Late steroid withdrawal after ABO blood group-incompatible living donor kidney transplantation: high rate of mild cellular rejection. *Transplantation*. 2010;89(6):702-706. doi:10.1097/TP.0b013e3181c9cc67
74. Sharif A, Alachkar N, Bagnasco S, et al. Incidence and outcomes of BK virus allograft nephropathy among ABO- and HLA-incompatible kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(8):1320-1327. doi:10.2215/CJN.00770112
75. Tohme FA, Kalil RS, Thomas CP. Conversion to a sirolimus-based regimen is associated with lower incidence of BK viremia in low-risk kidney transplant recipients. *Transpl*

- Infect Dis.* 2015;17(1):66-72. doi:10.1111/tid.12347
76. Pascual J, Berger SP, Witzke O, et al. Everolimus with Reduced Calcineurin Inhibitor Exposure in Renal Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(7):1979-1991. doi:10.1681/ASN.2018010009
 77. Koch M, Wiech T, Marget M, et al. De novo mTOR inhibitor-based immunosuppression in ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2015;29(11):1021-1028. doi:10.1111/ctr.12624
 78. Uchida J, Iwai T, Nishide S, et al. Pilot Conversion Study From Mycophenolate Mofetil to Everolimus in Stable ABO-Incompatible Kidney Transplant Recipients: Analysis of 1-Year Follow-Up Data. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* 2019;17(2):190-195. doi:10.6002/ect.2017.0200
 79. Uchida J, Machida Y, Iwai T, et al. Conversion of stable ABO-incompatible kidney transplant recipients from mycophenolate mofetil with standard exposure calcineurin inhibitors (CNIs) to everolimus with very low exposure CNIs-a short-term pilot study. *Clin Transplant.* 2014;28(1):80-87. doi:10.1111/ctr.12281
 80. Belliere J, Kamar N, Mengelle C, et al. Pilot conversion trial from mycophenolic acid to everolimus in ABO-incompatible kidney-transplant recipients with BK viremia and/or viremia. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2016;29(3):315-322. doi:10.1111/tri.12718
 81. Bassil N, Rostaing L, Mengelle C, et al. Prospective monitoring of cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, BK virus, and JC virus infections on belatacept therapy after a kidney transplant. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant.* 2014;12(3):212-219.
 82. Karadkhele G, Hogan J, Magua W, et al. CMV high-risk status and posttransplant outcomes in kidney transplant recipients treated with belatacept. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2021;21(1):208-221. doi:10.1111/ajt.16132
 83. Rivera A, Chen CC, Ron N, Dougherty JP, Ron Y. Role of B cells as antigen-presenting cells in vivo revisited: antigen-specific B cells are essential for T cell expansion in lymph nodes and for systemic T cell responses to low antigen concentrations. *Int Immunol.* 2001;13(12):1583-1593. doi:10.1093/intimm/13.12.1583
 84. Kamburova EG, Koenen HJPM, Borgman KJE, ten Berge IJ, Joosten I, Hilbrands LB. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2013;13(6):1503-1511. doi:10.1111/ajt.12220
 85. Cherukuri A, Rothstein DM, Clark B, et al. Immunologic human renal allograft injury associates with an altered IL-10/TNF- α expression ratio in regulatory B cells. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(7):1575-1585. doi:10.1681/ASN.2013080837
 86. Lund FE, Randall TD. Effector and regulatory B cells: modulators of CD4+ T cell immunity. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(4):236-247. doi:10.1038/nri2729
 87. Sasaki H, Hotta K, Mitsuke A, et al. Long-Term Outcome of ABO-Incompatible Kidney

- Transplantation in Patients Treated With Low-Dose Rituximab Regimen. *Transplant Proc.* 2021;53(3):989-994. doi:10.1016/j.transproceed.2020.10.023
88. Toki D, Ishida H, Horita S, Setoguchi K, Yamaguchi Y, Tanabe K. Impact of low-dose rituximab on splenic B cells in ABO-incompatible renal transplant recipients. *Transpl Int Off J Eur Soc Organ Transplant.* 2009;22(4):447-454. doi:10.1111/j.1432-2277.2008.00821.x
 89. Fuchinoue S, Ishii Y, Sawada T, et al. The 5-year outcome of ABO-incompatible kidney transplantation with rituximab induction. *Transplantation.* 2011;91(8):853-857. doi:10.1097/TP.0b013e31820f08e8
 90. Shirakawa H, Ishida H, Shimizu T, et al. The low dose of rituximab in ABO-incompatible kidney transplantation without a splenectomy: a single-center experience. *Clin Transplant.* 2011;25(6):878-884. doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01384.x
 91. Lo P, Sharma A, Craig JC, et al. Preconditioning therapy in ABO-incompatible living kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2016;100(4):933-942. doi:10.1097/TP.0000000000000933
 92. Flint SM, Walker RG, Hogan C, et al. Successful ABO-incompatible kidney transplantation with antibody removal and standard immunosuppression. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2011;11(5):1016-1024. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03464.x
 93. Segev DL, Simpkins CE, Warren DS, et al. ABO incompatible high-titer renal transplantation without splenectomy or anti-CD20 treatment. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2005;5(10):2570-2575. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.01031.x
 94. Tydén G, Kumlien G, Efvergren M. Present techniques for antibody removal. *Transplantation.* 2007;84(12 Suppl):S27-9. doi:10.1097/01.tp.0000296102.94695.c0
 95. Basic-Jukic N, Kes P, Glavas-Boras S, Brunetta B, Bubic-Filipi L, Puretic Z. Complications of therapeutic plasma exchange: experience with 4857 treatments. *Ther Apher Dial Off peer-reviewed J Int Soc Apher Japanese Soc Apher Japanese Soc Dial Ther.* 2005;9(5):391-395. doi:10.1111/j.1744-9987.2005.00319.x
 96. Wallis JP. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): presentation, epidemiology and treatment. *Intensive Care Med.* 2007;33 Suppl 1:S12-6. doi:10.1007/s00134-007-2874-2
 97. Hanafusa N, Hamasaki Y, Kawarasaki H, et al. The effect of different apheresis modalities on coagulation factor XIII level during antibody removal in ABO-blood type incompatible living related renal transplantation. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* 2013;49(2):254-258. doi:10.1016/j.transci.2013.06.004
 98. Yeh JH, Chiu HC. Coagulation abnormalities in serial double-filtration plasmapheresis. *J Clin Apher.* 2001;16(3):139-142. doi:10.1002/jca.1026
 99. Tydén G, Kumlien G, Genberg H, et al. The Stockholm experience with ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy. *Xenotransplantation.*

- 2006;13(2):105-107. doi:10.1111/j.1399-3089.2006.00292.x
100. Tydén G, Donauer J, Wadström J, et al. Implementation of a Protocol for ABO-incompatible kidney transplantation--a three-center experience with 60 consecutive transplantations. *Transplantation*. 2007;83(9):1153-1155. doi:10.1097/01.tp.0000262570.18117.55
 101. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Tyden G. The efficacy of antigen-specific immunoadsorption and rebound of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2011;26(7):2394-2400. doi:10.1093/ndt/gfr237
 102. Schiesser M, Steinemann DC, Hadaya K, et al. The Reuse of Immunoadsorption Columns in ABO-Incompatible Kidney Transplantation Is Efficient: The Swiss Experience. *Transplantation*. 2015;99(5):1030-1035. doi:10.1097/TP.0000000000000457
 103. Morath C, Becker LE, Leo A, et al. ABO-incompatible kidney transplantation enabled by non-antigen-specific immunoadsorption. *Transplantation*. 2012;93(8):827-834. doi:10.1097/TP.0b013e31824836ae
 104. Wahrmann M, Schiemann M, Marinova L, et al. Anti-A/B antibody depletion by semiselective versus ABO blood group-specific immunoadsorption. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012;27(5):2122-2129. doi:10.1093/ndt/gfr610
 105. Eskandary F, Wahrmann M, Biesenbach P, et al. ABO antibody and complement depletion by immunoadsorption combined with membrane filtration--a randomized, controlled, cross-over trial. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2014;29(3):706-714. doi:10.1093/ndt/gft502
 106. Lawrence C, Galliford JW, Willicombe MK, et al. Antibody removal before ABO-incompatible renal transplantation: how much plasma exchange is therapeutic? *Transplantation*. 2011;92(10):1129-1133. doi:10.1097/TP.0b013e31823360cf
 107. Geyer M, Donauer J, Pisarski P, et al. Preemptive postoperative antigen-specific immunoadsorption in ABO-incompatible kidney transplantation: necessary or not? *Transplantation*. 2007;84(12 Suppl):S40-3. doi:10.1097/01.tp.0000296021.72977.3b
 108. Ichimaru N, Takahara S. Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2008;4(12):682-692. doi:10.1038/ncpneph0967
 109. Montgomery JR, Berger JC, Warren DS, James NT, Montgomery RA, Segev DL. Outcomes of ABO-incompatible kidney transplantation in the United States. *Transplantation*. 2012;93(6):603-609. doi:10.1097/TP.0b013e318245b2af

Long-term histological outcome after ABO incompatible kidney transplantation

Pierre Guy¹, Audrey Delas², Laure Esposito¹, Olivier Cointault¹, Magali Colombat^{2,3}, Nicolas Congy-Jolivet⁴, Nassim Kamar^{1,3,5}, and Arnaud Del Bello^{1,3,5}

¹ Nephrology and Organ Transplant Department, CHU Toulouse, France.

² Department of Pathology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France

³ Université Paul Sabatier Toulouse III, France.

⁴ Laboratory of Immunology, Biology Department, CHU Toulouse, France

⁵ Toulouse Institute for Infectious and Inflammatory Diseases (Infinity), INSERM UMR1043-CNRS 5282, Toulouse, France.

Running title: 5-years post ABOi histology

Abstract word count:247

Text word count: 2369

Keywords: ABO incompatible, outcomes, histology, rejection, chronic lesions.

Corresponding Author:

delbello.a@chu-toulouse.fr

Département de Néphrologie-Dialyse-Transplantation d'Organes

CHU de Toulouse, 1 av Jean Poulhès

31059 Toulouse Cedex 9

Abbreviations

ABOi, ABO incompatible

ABOc, ABO compatible

HLAi, HLA-incompatible

LDKT, Living Donor Kidney Transplant Recipients

Abstract

Introduction: Long-term outcomes after ABO incompatible living donor kidney transplantation (LDKT) were recently the subject of debates. In particular, the development of chronic histological changes after ABOi LD-KT is not well known until now.

Methods: In this retrospective single-center study, we investigated results of our protocolar biopsies performed until 5 years after ABOi LD-KT, and correlated histological findings and post-transplant outcomes.

Results: From March 2011 to December 2019, 80 ABO incompatible LDKT were performed, and 226 biopsies were available for analysis. During the first 5 years post-transplantation, a progression of chronic lesions [(interstitial fibrosis (*ci*) (0.0 IQR (0.0; 0.0) at month 1, 1.0 IQR (0.0-1.0) at year 5, $p < 0.0001$) and tubular atrophy (*ct*) (0.0 IQR (0.0; 1.0) at month 1, 1.0 IQR (0.0; 1.0) at year 5 in ABOi patients, $p = 0.0004$)] was noted, without signs of active lesions. Comparing with ABOc patients transplanted for IgA nephropathy, the progression of interstitial fibrosis and tubular atrophy was comparable during the follow-up ($ci+ct$ 2.0 IQR (0.0; 2.0) at year 5 in ABO-incompatible patients versus 2.0 IQR (0.0; 2.0) at year 5 in ABO-compatible patients, $p=0.91$). We assessed the predictive factors to develop severe graft dysfunction after ABOi LDKT, and found that only increase donor age was associated with severe graft dysfunction (RR= 1.05, 95%CI [1.05-1.10], $p= 0.03$).

Conclusion: Long-term histological analysis of ABO incompatible kidney transplantation was comparable with ABO compatible kidney transplant recipients. Only advanced age of the donor was associated with severe graft dysfunction after transplantation.

Introduction:

Living donor ABO incompatible (ABOi) kidney transplantation was developed to overcome organ shortage over the past decades. Although ABOi transplantation is considered as a safe alternative to ABO compatible (ABOc) kidney transplantation^{1,2}, this procedure is also associated with a greater mortality in the first months post-transplantation, and a lower graft survival during the first year^{1,3}. While the over-mortality rate after ABOi KT is attributed to severe infections, the higher risk of early graft loss is mainly explained by a higher risk of surgical complications (i.e surgical site bleedings), acute rejection, and BK-virus nephropathy^{4-7,8}. Moreover, recent large meta-analysis suggested a poorer long-term patient and graft outcomes after living donor ABOi Living Donor Kidney Transplant Recipients (LDKT) compared to living donor ABOc LDKT^{3,9}.

The development of chronic histological changes after ABOi LDKT is not well known until now. Several protocol biopsies studies performed during the first year post-transplantation, showed similar results between ABOi and ABOc LDKT¹⁰⁻¹⁵. However, progression of graft fibrosis, microvascular inflammation, and the impact of graft rejection several years after ABO incompatible kidney transplantation remain poorly investigated.

In the present study, we retrospectively investigated our follow-up biopsies performed until 5 years post living donor transplantation, and correlated histological findings and post-transplant outcomes.

Methods:

This retrospective study was conducted in the Department of Nephrology of Toulouse (registration number RnIPH 2021-94, Supporting information 1).

Patients' selection

ABO incompatible LDKT recipients

From March 2011 to December 2019, 80 ABOi LDKT without preformed DSAs were performed in Toulouse University Hospital, and 13 patients received a living-donor ABOi LDKT with preformed DSA.

ABO compatible with preformed DSAs LDKT

From March 2010 to December 2019, 41 living-donor ABOc KT with preformed DSA were performed in our center for 40 patients, among which 27 had at least one interpretable kidney biopsy during follow up.

ABO and HLA compatible KT recipients

From 2010 to 2014, patients transplanted for IgA nephropathy underwent a protocolar biopsy at year 1 and 5 post-transplantation. All of the twenty-one patients were included, among which 16 had interpretable 5-year biopsy.

The main characteristics of these patients are included in **Table 1**.

Immunological analysis

All patients were screened for *de novo* DSAs at month 3, and 12 post-transplantation, and thereafter every year. The presence of preformed or *de novo* DSAs was assessed by Luminex assays. Luminex assays determined the specificity of class I HLAs in A/B and class II in DR/DQ

IgG antibodies in the recipients' sera (centrifuged at 10,000g for 10 min) using Labscreen single Ag HLA class-I and class-II detection tests (One Lambda, Canoga Park, CA), according to the manufacturer's instructions. The presence and specificity of antibodies were then detected using a Labscan 100®, and the mean fluorescence (baseline) value for each sample in each bead was evaluated. The baseline value was calculated as follows: (raw sample mean fluorescence intensity [MFI] – raw negative serum control MFI) – (negative-bead raw MFI sample – negative-bead raw MFI negative serum control). A baseline value of >1000 was considered positive.

Isoagglutinins were detected with a tube hemagglutination technique, according to the previously described technique¹⁶. A pre-operative IgG titer <1/8 was aimed.

Immunosuppressive protocol

Desensitization therapy was made by rituximab 375 mg/m² for all patients (one injection for ABOi and two infusions for ABOi with preformed DSAs), and apheresis (with double filtration plamapheresis (DFPP) or immunoadsorption (IA)).

Moreover, 67 (71%) patients received anti-T lymphocyte globulin (Grafalon, Neovii©, 9 mg/kg at day 0 in 40 (43%) patients), and anti-thymocyte globulins (ATG Genzyme®, 1.25mg/kg/day, to obtain a CD3 titer <20/mm³ (min 2 injections) in 13 (14%) of patients). Twenty-seven (29%) patients received basiliximab (Simulect©, Novartis) 20 mg on day 0 and 4 post-transplantation.

Immunosuppressive therapies were started fifteen days before the surgery with tacrolimus (Prograf®, 0.15 mg/kg/d to obtain a C through: 10-12 ng/mL before and during the 3 firsts months post transplantation, and 8-10 ng/mL thereafter until the first year), associated with mycophenolic acid (Myfortic© 720 mg twice a day until fifteen days post transplantation, and

360 mg twice a day thereafter), and corticosteroids. All patients received an antiviral prophylaxy for 3 months in case of basiliximab induction and 6 months in case of polyclonal antibodies induction, and cotrimoxazole for 12 months for all patients

Histological analysis

In the present study, only protocolar biopsies were analyzed. Since we started our ABO incompatible program, we performed protocolar biopsies during the first month, at month six, and thereafter at year 1, 2, and 5 post-transplantation. However, protocolar biopsies were not performed in patients at high risk of complications (systemic anticoagulation therapy, high dose of antiaggregant therapy, surgical unusual surgical site, past of biopsy-related complications) or in case of patient refusal. Histological findings were reanalyzed by our local transplant renal pathologist according to the Banff 2017 classification¹⁷. C4d was evaluated using immunofluorescence staining, and was not reviewed for this study. Hence, it was score for all patients, as positive or negative.

Statistical analysis

Reported values represent the means (\pm SD) or medians (ranges). Quantitative variables were compared using the Mann–Whitney, or Kruskal-Wallis (if appropriated) non-parametric test. Categorical variables are expressed as percentages and compared between groups using the Chi-squared tests or if appropriated the Fisher’s exact test. Cumulative probability of survival was calculated using the Kaplan-Meier method. A Cox-regression analysis was performed to identify predictive factors for acute graft rejection. Variables with a p-value <0.2 in the

univariate analysis were entered into stepwise multivariate models. Statistical analyses were performed using the graphPad Prism 7 (San Diego, CA, USA) and Xlstat softwares (Addisoft, Paris, France).

Results:

Five-year histological follow-up of ABOi and ABOc KT present similar outcomes.

Among ABOi LDKT without preformed DSAs, 226 protocol biopsies were performed and available for interpretation in 80 patients. The median number of biopsies per patients was 3 (IQR 2; 4). Sixty-one (76.3%), 52 (65.0%), 54 (67.5%), 41 (51.3%), and 18 (22.5%) patients underwent the protocolar biopsy at respectively month 1, 6, 12 and year 2 and 5. To note, patients that received the 5-year biopsy presented similar characteristics comparing with overall ABOi recipients except for recipient age, gender and the use of depleting agent as induction therapy (**Supplementary Document 1**).

During the first 5 years post-transplantation, we noticed a progression of interstitial fibrosis (*ci*) (0.0 IQR (0.0; 0.0) at month 1, 1.0 IQR (0.0-1.0) at year 5, $p < 0.0001$) and tubular atrophy (*ct*) (0.0 IQR (0.0; 1.0) at month 1, 1.0 IQR (0.0; 1.0) at year 5 in ABOi patients, $p = 0.0004$). We did not find predictive factors associated with progression of *ci* and *ct* (**Supplementary document 2**). Comparing with ABOc patients, the progression of interstitial fibrosis and tubular atrophy was similar during the follow-up (*ci+ct*: 0.0 IQR (0.0; 1.0), at month 1, 2.0 IQR (0.0; 2.0) at year 5 in ABOi, vs. 1.0 (0.0; 1.0) at month 1 (ABOi vs ABOc, $p = 0.08$), and 2.0 IQR (0.0; 2.0), (ABOi vs ABOc, $p = 0.93$) at year 5 in ABOc patients).

To note, the microvascular inflammation remained low and stable during the follow-up (g+ptc 0.0 IQR (0.0; 1.0) at month one, 0.0 IQR (0.0; 0.0) at 1 year, and 0.0 IQR (0.0; 0.0) at year 5, Kruskal-Wallis test $p=0.31$). Conversely, micro-vascular inflammation was higher in ABOc with preformed DSA (g+ptc 3.0 IQR (1.25; 3.75) at five years post transplantation, $p=0.0003$ vs ABOi without DSA) or ABOi with preformed DSAs (g+ptc 1.0 IQR (0.5; 2.5) at five years post-transplantation, $p=0.02$) (**Figure 2a, Figure 2b**). Furthermore, glomerular basement double contours was significantly higher at year 5 in ABOc DSA+ recipients compared to ABOi DSA- (cg 0.0 IQR (0.0; 0.0) in ABOi, 1.0 IQR (0.0; 1.0) in ABOc DSA+, $p=0.0009$ with Mann-Whitney test).

Similarly, the Banff lesions scores of interstitial inflammation and tubulitis remained stable (i+t 0.0 (IQR 0.0; 0.0) at month 1 and 0.0 (IQR 0.0; 0.0) at year 5, $p=0.79$), and comparable with ABOc DSA- KT recipients (0.0 (IQR 0.0; 0.75) at five years, $p=0.66$ in comparison with ABOi recipients).

The age of living donor is associated with worse long-term graft outcome in ABOi LDKT

During the follow-up (median time 28 months, IQR (15-48)), 9 (11.3%) patients died, and twelve (15.0%) additional patients returned to dialysis. The median time between transplantation and graft failure was 17 (2; 26) months. Causes of graft failure were represented by polyomavirus associated nephropathy ($n=4$), graft thrombosis ($n=3$), ABMR, surgical complications and reoccurrence of nephropathy ($n=1$) (**Supplementary Document 3**). 29 (36.3%) recipients presented a severe graft dysfunction (a composite endpoint defined by death, graft loss or an estimated glomerular filtration rate lower than 30 mL/min/1.73m²). We assessed the predictive factors to develop severe graft dysfunction after ABOi LDKT by means

of a Cox-regression model based on all significant factors associated with severe dysfunction after univariate analysis (**Table 2**). Donors older than 51 years-old (RR= 1.05, 95%CI [1.05-1.10], p= 0.03) remained the sole predictive factor associated with severe dysfunction.

Immunological and histological follow-up after one year did not reveal any signs of infra-clinical rejection

During the first year, 17 patients experienced a kidney transplant rejection (at 1.0 (0.5; 12.0) month post transplantation). Thereafter, no biopsy-proven rejection was made. In protocolar biopsy, one patient (known for non-adherence) presented a borderline rejection at year 5 post-transplantation.

To note, no ABO-I LDKT developed *de novo* anti-HLA DSA.

Discussion:

Our study reveals reassuring long-term histological outcomes after ABOi LDKT. During the five years post-transplantation, only chronic lesions (chronic interstitial fibrosis, “ci”, and chronic tubular atrophy, “ct”) increased. Masutani and colleagues previously reported similar results between 226 DSA negative-ABO compatible, and 101 ABOi LDKT, in protocolar biopsies at three months and one year post-transplantation¹⁸. Bentall and colleagues described in an historical cohort from 1999 to 2006 the one and five year post-transplant histology in a group of 102 positive crossmatches, 73 ABOi, and 652 ABOc LDKT¹⁹. They found higher rates of chronic injuries and inflammation in patients with positive crossmatch at transplantation comparing with ABOi and ABOc transplants. Nonetheless, they observed higher rates of chronic histological changes such as chronic glomerulopathy in ABOi group comparing with ABOc LDKT. However, the lack of sensitive methods to determine the presence of DSA, as well as changes in management for immunosuppression, or Banff classification in the modern era, lead us to reinvestigated the long-term histological outcome post ABOi transplantation. Our study confirmed that even after five years, we did not observe active lesion in protocolar biopsies. To compare with progression seen in DSA-negative, ABO-compatible KT, we compared them with a cohort of patients transplanted with an IgA nephropathy, receiving a protocolar biopsy in our center at month 1, year 1, and 5. Interestingly, we did not observe any difference between both groups, 5 years after transplantation. These results confirm the efficacy of current desensitization strategies and maintenance immunosuppression to overcome the ABO barrier. Particularly, the absence of increased lesions of chronic antibody mediated rejection comparing with DSA-negative, ABO-compatible KT highlight the role of accommodation in this T-cell independent, B cell response. Several non-opposite, explanations are suggested to explain this phenomenon, including the inactivation of ERK1/2

pathway after IsoAgglutinin ligation to A or B antigen (reducing cell proliferation, coagulation, and platelet aggregation)¹⁹, decrease in the expression of donor's blood type antigen in the endothelium of the graft, as well as the absence of blood type antigen expression in mesenchymal and vascular smooth muscle²⁰, and in-site complement inhibition due to upregulation of complement regulatory or anti-apoptotic proteins (such as Bcl-2, CD59, CD49, clusterin)²¹.

Several cohort studies demonstrated inferior patient and graft survival after ABOi LDKT^{3,9}. The difference could be mainly explained by early allograft loss due to perioperative bleedings, severe infections, and antibody-mediated rejections³. The absence of active lesions that we observed in protocolar biopsies performed at year 1,2 and 5, is consistent with similar outcomes observed in ABOc and ABOi after one-year post-transplantation. However, when we analyzed factors associated with severe graft dysfunction, we only observed an association with donor age. Older donors were previously identified to be at higher risk for delayed graft function, rejection, or lower GFR²². We could speculate that in the setting of ABO incompatible KT, older kidney grafts could present a lower ability to accommodation and a lower resistance to graft infection such as poliomavirus-associated nephropathy. Nonetheless, since kidney from older donors were frequently transplanted for older recipients, we cannot exclude a confounding factor. Hence; this point needs to be confirmed by future prospective studies. To note, history of rejection, initial IgG (or IgM) titers, or histological changes (such as microvascular inflammation) were not associated with worse long-term outcomes.

This study presents several limitations. First this was a single-center study, with small-effective, in which desensitization program evolved with time. However, the single-center design allowed us to re-analyze histological changes without major variation of maintenance

immunosuppression strategies. Despite marginal changes in prescription of induction therapy or desensitization technique, we did not observe any difference regarding the long-term outcome. Several authors previously reported similar outcomes with different induction therapies or desensitization strategies²³⁻²⁶. Moreover, all patients received a B-cell targeting agent, which was previously associated with better long-term graft survival²⁴. Second, our long-term histological analysis was exclusively related to patients with a functioning graft at 5 years post-transplantation. This point needs to be stressed, but counterbalanced by the use of similar characteristics in our control group of ABO-compatible KT. Moreover, to assess the histological changes after ABO incompatible transplantation, we compared the outcome with a cohort of patients transplanted for IgA nephropathy that underwent a protocolar biopsy in our center from 2010 to 2014. Even if patients transplanted for IgA nephropathy and overall kidney transplant recipients present similar graft survival²⁷ (including similar five-year histology), we cannot exclude an overestimation of chronic lesions in our control group due to the reoccurrence of initial glomerular disease. However, the absence of active lesions in both ABO compatible and ABO-incompatible LDKT seems to go against this hypothesis.

Conclusion:

Long-term histological analysis of ABO incompatible kidney transplantation shows only an increase of chronic interstitial and tubular atrophy changes, without active lesions, and comparable with those observed in ABO compatible kidney transplant recipients. Only advanced age of the donor was associated with severe graft dysfunction after transplantation. Hence, long term histological analysis are comforting and consistent with continuation of ABOi programs.

Conclusion

L'analyse à long terme des résultats histologiques en transplantation rénale ABO-incompatible retrouve une augmentation des lésions chroniques interstitielles et d'atrophie tubulaire, sans lésion active. De plus, ces résultats sont comparables à ceux retrouvés chez les receveurs ABO-compatibles. Seul l'âge avancé du donneur était associé à une dysfonction sévère du greffon après transplantation.

Ainsi, les analyses histologiques à long terme sont rassurantes et nous confortent dans la poursuite des programmes de transplantation ABO-incompatible

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangue

da.10.2024 E. SERRANO

Table 1. Patient characteristics

	ABOi DSA- (n=80)	ABOi DSA+ (n=14)	ABOc DSA- (n=21)	ABOc DSA+ (n=27)
Recipient				
Age (yr), mean (\pm SD)	47.7 (\pm 13.5)	49.6 (\pm 16.1)	46.1 (\pm 12.4)	49.9 (\pm 11.9)
Male (%)	57 (71.3)	5 (35.7)	12 (57.1)	7 (25.9)
Graft number \geq 2, n (%)	12 (15.0)	8 (57.1)	0 (0)	16 (59.3)
Preemptive KT, n (%)	35 (43.8)	2 (14.3)	5 (23.8)	8 (29.6)
Diabetes (%)	11 (13.8)	1 (7.1)	0 (0)	4 (14.8)
Primary disease, n (%)				
PKD	14 (17.5)	0 (0)	21 (100)	4 (14.8)
IgA nephropathy	12 (15.0)	0 (0)		6 (22.2)
Diabetes	8 (10.0)	1 (7.1)		2 (7.4)
Nephroangiosclerosis	8 (10.0)	0 (0)		3 (11.1)
Other glomerulonephritis	13 (16.3)	4 (28.6)		7 (25.9)
Malformative uropathy	6 (7.5)	5 (35.7)		1 (3.7)
Other	19 (23.8)	4 (28.6)		4 (14.8)
Immunosuppression induction				
ATG/ALG (%)	53 (66.3)	14 (100)	9 (45.0)	27 (100)
Basiliximab (%)	27 (33.8)	0 (0)	11 (55.0)	0 (0)
Donor				
Age (yr), mean (\pm SD)	51.2 (\pm 11.2)	51.2 (\pm 13.7)	51.8 (\pm 16.0)	53.4 (\pm 12.0)
Male (%)	27 (33.8)	7 (50)	12 (57.1)	9 (33.3)
Diabetes (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cold ischemia (min), mean (\pm SD)	248.4 (\pm 67.2)	277.2 (\pm 108.4)	577.6 (\pm 268.8)	252.9 (\pm 50.9)
Warm ischemia (min), mean (\pm SD)	60.2 (\pm 18.4)	65.9 (\pm 32.7)	50.7 (\pm 19.4)	60.8 (\pm 29.1)

Table 2. Factors associated with severe graft dysfunction (univariate analysis)

variable	Severe graft dysfunction (n=29)	No severe graft dysfunction (n=51)	p
Delayed graft function, yes (%)	8 (27.6)	4 (7.8)	0.02
PVAN yes n(%)	6 (20.7)	4 (7.8)	0.10
Past of rejection, yes n(%)	6 (20.7)	11 (21.6)	>0.99
isoAgglutinin M titer at D0, median IQR	2 (1; 4)	2 (1; 2.5)	0.56
isoAgglutinin G titer at D0, median IQR	4 (2; 32)	4 (2; 8)	0.85
Initial isoAgglutinin M titer, median IQR	32 (16; 128)	16 (8; 64)	0.24
Initial isoAgglutinin G titer, median, IQR	64 (16; 320)	64 (20; 224)	0.70
HLA class I and II mismatches scores	5.0 ± 2.3	5.0 ± 2.2	0.94
Warm Ischemia Time, mean ± SD	61 ± 19	60 ± 18	0.65
Cold Ischemia Time, mean ± SD	235 ± 50	256 ± 70	0.40
Time of dialysis before Tx (months, median, IQR)	12.5 (4.5; 32.5)	10 (0.0; 19.0)	0.24
Recipient gender, male, n (%)	18 (62)	37 (73)	0.79
Recipient age, years (mean ± SD)	48.5 ± 15.1	47.3 ± 12.7	0.70
Donor gender, male, n (%)	8 (28)	19 (37)	0.53
Donor age, years (mean ± SD)	55.2 ± 7.2	48.7 ± 12.3	0.008
Post-Tx 1 month biopsy*			
i+ t	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.96
g+ptc	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.67
v	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.60
ci	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.33
ct	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	>0.99
cv	0.0 (0.0; 0.3)	0.0 (0.0; 1.0)	0.55
cg	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	>0.99
ah	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.46
aah	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.08
mm	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.10
ti	0.0 (0.0; 0.3)	0.0 (0.0; 0.5)	0.93
i-IFTA	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.92
C4d positivity	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.5; 1.0)	0.56
Post-Tx 6 months biopsy **			
i+ t	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.79
g+ptc	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	>0.99
v	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.59
ci	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.40
ct	1.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.37
cv	0.0 (0.0; 0.5)	0.0 (0.0; 1.0)	0.73
cg	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	>0.99
ah	0.0 (0.0; 0.3)	0.0 (0.0; 1.0)	0.48
aah	0.0 (0.0; 1.5)	0.0 (0.0; 2.0)	0.65

mm	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.43
ti	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.93
i-IFTA	0.0 (0.0; 0.3)	0.0 (0.0; 1.0)	0.87
C4d positivity	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (1.0; 1.0)	0.45
Post-Tx 1Y biopsy***			
i+ t	0.0 (0.0; 0.5)	0.0 (0.0; 0.0)	0.34
g+ptc	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.57
v	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	>0.99
ci	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.50
ct	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.58
cv	0.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.52
cg	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.44
ah	0.0 (0.0; 1.5)	0.0 (0.0; 1.0)	0.84
aah	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.64
mm	0.0 (0.0; 0.5)	0.0 (0.0; 0.0)	0.32
ti	0.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.73
i-IFTA	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.79
C4d positivity	1.0 (1.0; 1.0)	1.0 (1.0; 1.0)	0.61
Post-Tx 2Y biopsy****			
i+ t	0.0 (0.0; 2.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.28
g+ptc	0.0 (0.0; 0.5)	0.0 (0.0; 0.0)	0.36
v	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	>0.99
ci	2.0 (1.0; 2.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.0005
ct	2.0 (1.0; 2.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.001
cv	0.0 (0.0; 2.5)	0.0 (0.0; 1.0)	0.15
cg	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.14
ah	1.0 (0.0; 2.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.31
aah	0.0 (0.0; 1.5)	0.0 (0.0; 2.0)	0.56
mm	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.57
ti	1.0 (0.0; 1.8)	0.0 (0.0; 1.0)	0.04
i-IFTA	1.0 (0.3; 2.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.03
C4d positivity	0.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.38
Post-Tx 5Y biopsy*****			
i+ t	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.11
g+ptc	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.41
v	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	>0.99
ci	1.0 (0.5; 2.0)	1.0 (0.0; 1.5)	0.50
ct	1.0 (1.0; 2.0)	1.0 (0.0; 1.5)	0.23
cv	1.5 (0.2; 2.7)	0.0 (0.0; 1.0)	0.21
cg	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	>0.99
ah	0.0 (0.0; 2.0)	1.5 (0.0; 2.5)	0.91
aah	0.0 (0.0; 2.0)	2.0 (0.0; 2.0)	0.62
mm	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.5)	>0.99
ti	1.0 (0.0; 2.0)	1.0 (0.0; 1.5)	0.83
i-IFTA	1.0 (0.0; 2.0)	0.0 (0.0; 1.5)	0.67
C4d positivity	0.0 (0.0; 1.0)	0.5 (0.0; 1.0)	0.44

* Results present here concerned 15 patients with severe graft dysfunction, and 39 without

** Results present here concerned 15 patients with severe graft dysfunction, and 33 without

*** Results present here concerned 16 patients with severe graft dysfunction, and 44 without

**** Results present here concerned 9 patients with severe graft dysfunction, and 31 without

***** Results present here concerned 5 patients with severe graft dysfunction, and 13 without

Figure 1a : Histological findings in ABOi patients during 5 years follow-up.

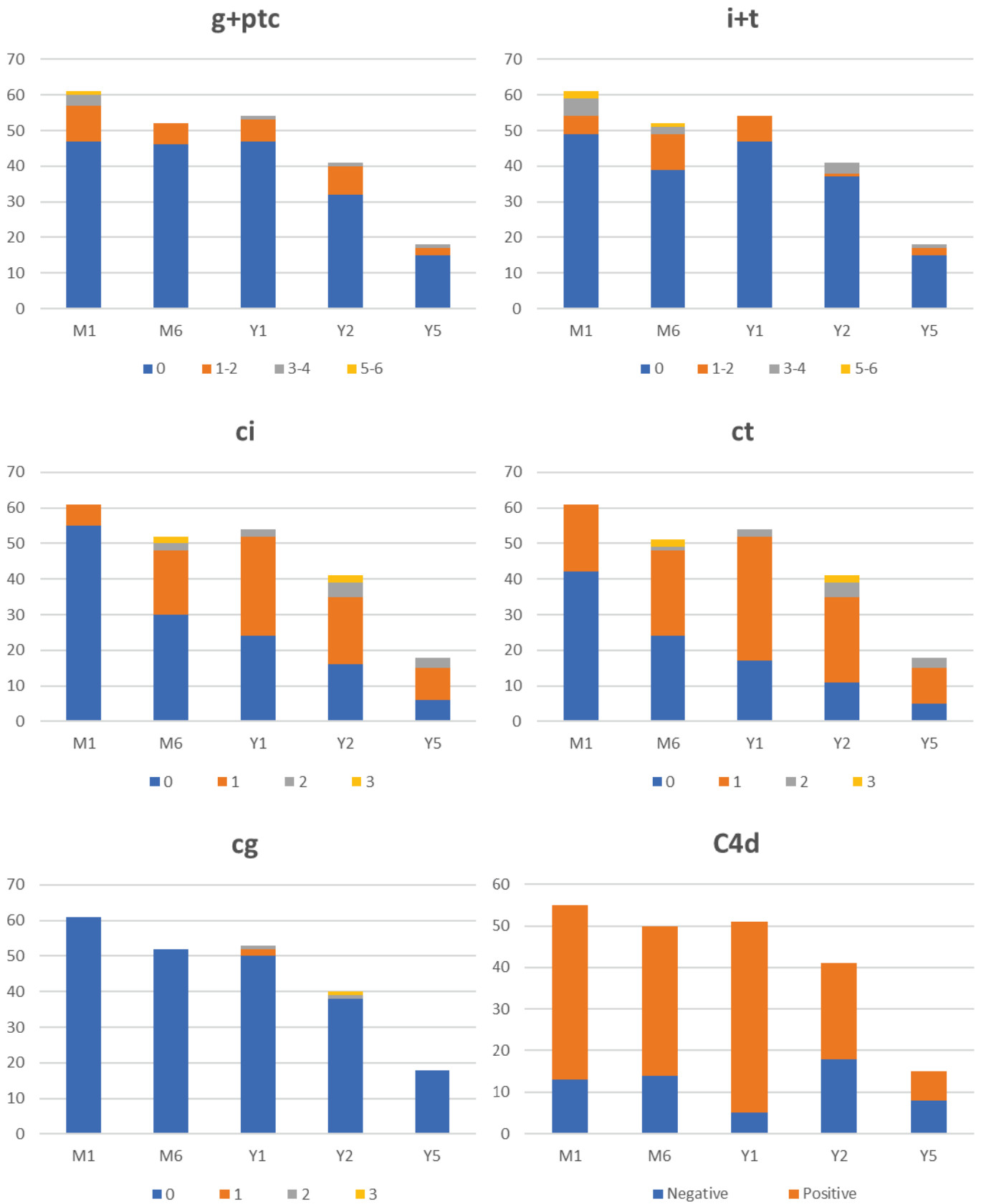


Figure 1a : Histological findings in ABOi patients during 5 years follow-up.

There is a significant progression of interstitial fibrosis (ci), tubular atrophy (ct) and inflammation in areas of fibrosis (i-IFTA, not shown) between M1 and Y5 (respectively $p < 0.0001$, $p = 0.0004$ and $p = 0.0013$ between M1 and Y5, using Mann-Whitney test).

We noticed a significant decrease of C4d positivity (69.6% at M1 vs 46.7% at Y5, $p = 0.05$ with Mann-Whitney test).

Supplementary Table 1a

	Biopsy M1 (n=61)	Biopsy M6 (n=52)	Biopsy Y1 (n=54)	Biopsy Y2 (n=41)	Biopsy Y5 (n=18)	p *
Histological findings						
i+ t	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.75)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.34
g+ptc	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.34
v	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.51
ci	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	<0.0001
ct	0.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	<0.0001
cv	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.62
cg	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.13
ah/aah	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.5 (0.0; 2.0)	0.46
mm	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.35
ti	0.0 (0.0; 0.5)	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.11
i-IFTA	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	<0.0001
C4d positivity (%)	39/55 (69.6)	34/50 (65.4)	46/51 (85.2)	23/41 (56.1)	7/15 (46.7)	0.0008

* Kruskal-Wallis test was used to assess variable distribution.



Figure 1b : Histological findings at one month (M1), one year (Y1) and five years (Y5) in ABO incompatible and ABO compatible recipients.

There is no significant difference in the histological lesions found at M1 or in the evolution of lesions at Y5 between ABOi and ABOc recipients.

Supplementary table 1b

	ABOi DSA-	ABOc DSA-	p
Post-Tx M1 biopsy*			
g+ptc	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.72
i+t	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.72
ci+ct	0.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.08
cg	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.10
i-IFTA	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	>0.99
Post-Tx Y1 biopsy**			
g+ptc	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.15
i+t	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 1.0)	>0.99
ci+ct	2.0 (0.0; 2.0)	1.0 (0.0; 2.0)	0.52
cg	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	>0.99
i-IFTA	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.25; 1.0)	0.62
Post-Tx Y5 biopsy***			
g+ptc	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.75)	0.73
i+t	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.75)	0.66
ci+ct	2.0 (0.0; 2.0)	2.0 (0.0; 2.0)	0.93
cg	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.47
i-IFTA	0.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.50

* Results present here concerned 61 patients with ABOi LDKT and 7 patients with ABOc KT.

** Results present here concerned 54 patients with ABOi LDKT and 7 patients with ABOc KT.

*** Results present here concerned 18 patients with ABOi LDKT and 16 patients with ABOc KT.

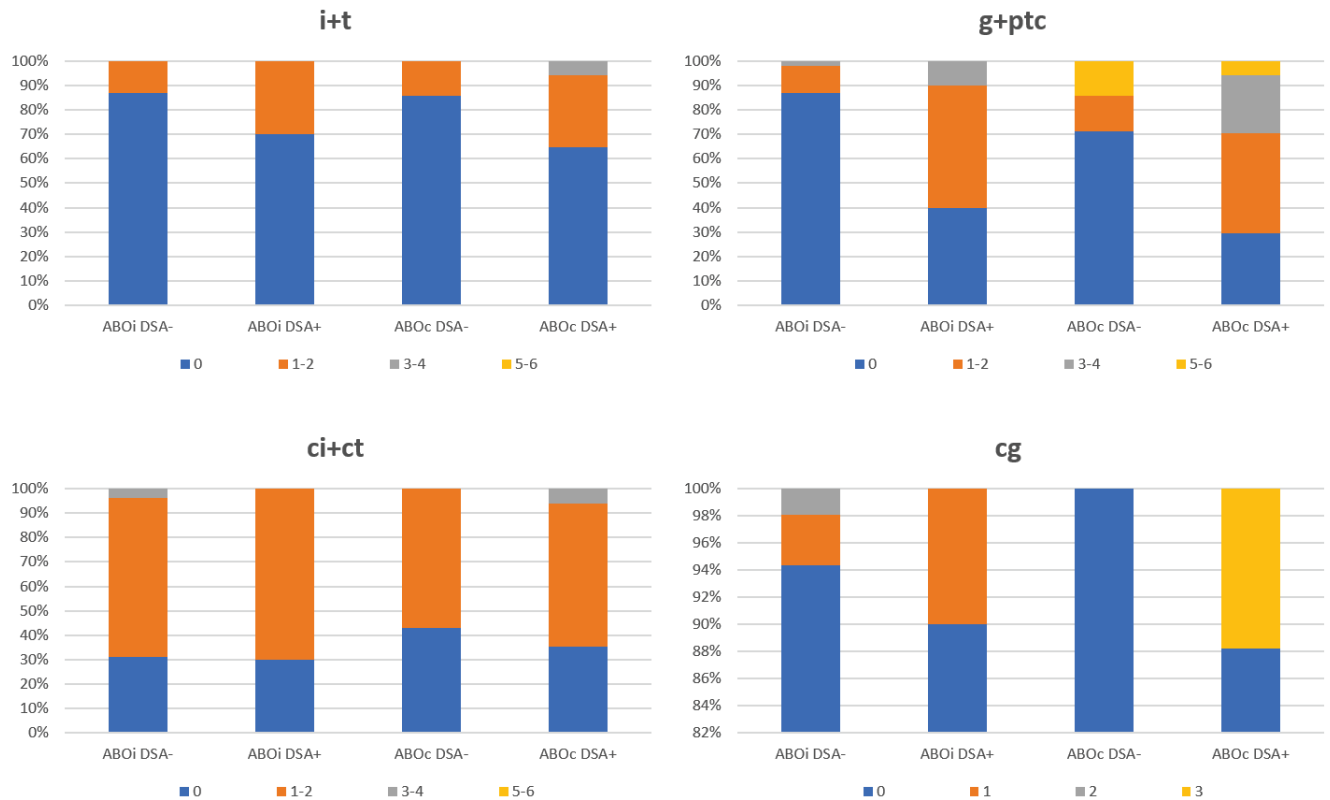


Figure 2a : Histological findings at one year in ABOi without preformed DSA (ABOi DSA-, n=54), ABOi with preformed DSA (ABOi DSA+, n=10), ABOc without preformed DSA (ABOc DSA-, n=7) and ABOc with preformed DSA (ABOc DSA+, n=17) recipients.

Microvascular inflammation (g+ptc) was significantly higher for patients with preformed DSA in both ABOi and ABOc groups (p=0.0009 between ABOi DSA+ and ABOi DSA-, p<0.0001 between ABOi DSA- and ABOc DSA+) and was comparable for patients without preformed DSA (p=0.11 between ABOi DSA- and ABOc DSA- recipients, using Mann-Whitney test).

No significant difference was found for interstitial inflammation (i), tubulitis (t), interstitial fibrosis (ci), tubular atrophy (ct) and glomerular basement double contours (cg).

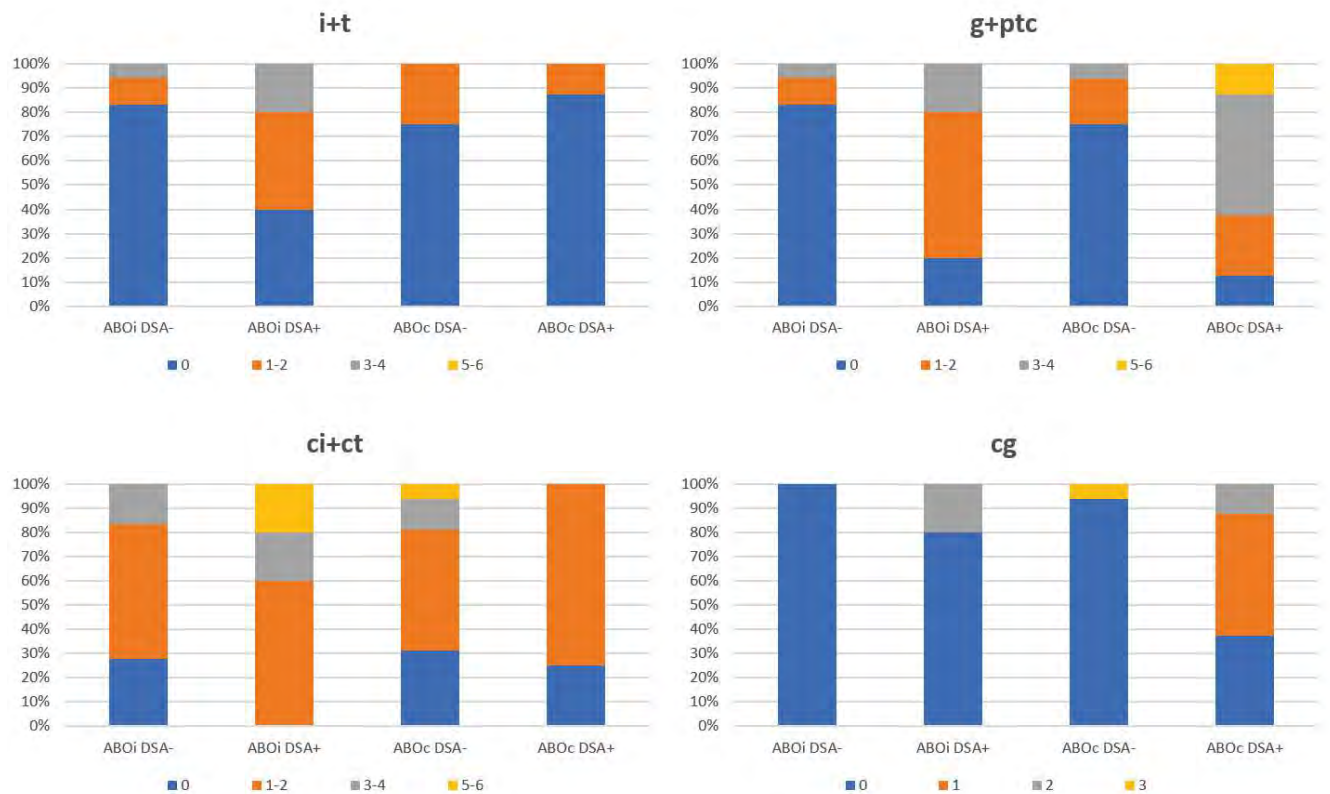


Figure 2B : Histological findings at five years in ABOi DSA- (n=18), ABOi DSA+ (n=5), ABOc DSA- (n=16) and ABOc DSA+ (n=8) recipients.

Microvascular inflammation (*g+ptc*) was significantly higher for patients with preformed DSA in both ABOi and ABOc groups (ABOi DSA- vs ABOc DSA+ : $p=0.0003$; ABOi DSA- vs ABOi DSA+ : $p=0.016$; ABOc DSA- vs ABOc DSA+ : $p=0.0006$) and was comparable for patients without preformed DSA (ABOi DSA- vs ABOc DSA- : $p=0.73$). Furthermore, glomerular basement double contours was significantly higher in ABOc DSA+ recipients compared to ABOi DSA- ($p=0.0009$).

No other significant difference was found.

Supplementary table 2

	ABOi DSA-	ABOi DSA+	ABOc DSA-	ABOc DSA+	p
Post-Tx Y1 biopsy					
g+ptc	0.0 (0.0; 0.0)	1.0 (0.0; 2.0)	0.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 3.0)	<0.0001*
i+t	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.5)	0.10
ci	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.90
ct	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.79
cg	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.70
i-IFTA	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.25; 1.0)	1.0 (0.5; 1.0)	0.34
Post-Tx Y5 biopsy					
g+ptc	0.0 (0.0; 0.0)	1.0 (0.5; 2.5)	0.0 (0.0; 0.75)	3.0 (1.25; 3.75)	0.0004**
i+t	0.0 (0.0; 0.0)	1.0 (0.0; 2.5)	0.0 (0.0; 0.75)	3.75)	0.17
ci	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (1.0; 2.5)	1.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 0.0)	0.23
ct	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (1.0; 2.5)	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.32
cg	0.0 (0.0; 0.0)	0.0 (0.0; 1.0)	0.0 (0.0; 0.0)	1.0 (0.25; 1.0)	0.0009***
i-IFTA	0.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.5; 2.0)	1.0 (0.0; 1.0)	1.0 (0.0; 1.0)	0.45
				0.5 (0.0; 1.0)	

* Results present here concerned 54 patients ABOi DSA-, 10 patients ABOi DSA+, 7 patients ABOc DSA- and 17 patients ABOc DSA+. Kruskal-Wallis test was used to assess variable distribution ;

ABOi DSA- vs ABOc DSA+ : p<0.0001 , ABOi DSA- vs ABOi DSA+ : p=0.0009 ,
 ABOi DSA+ vs ABOc DSA+ : p=0.40 , ABOi DSA- vs ABOc DSA- : p=0.11 (using Mann-Whitney test).

** Results present here concerned 18 patients ABOi DSA-, 5 patients ABOi DSA+, 16 patients ABOc DSA- and 8 patients ABOc DSA+. Kruskal-Wallis test was used to assess variable distribution ;

ABOi DSA- vs ABOc DSA+ : p=0.0003 , ABOi DSA+ vs ABOc DSA+ : p=0.24 , ABOc DSA- vs ABOc DSA+ : p=0.0006 , ABOi DSA- vs ABOc DSA- : p=0.73 (using Mann-Whitney test).

*** **ABOi DSA- vs ABOc DSA+ : p=0.0009 , ABOi DSA- vs ABOi DSA+ : p=0.22 , ABOi DSA- vs ABOc DSA- : p=0.47 , ABOi DSA+ vs ABOc DSA+ : p=0.33** (using Mann-Whitney test).

Supplementary Document 1. Baseline characteristics of patients who had (Biopsy Y5) and did not have (No biopsy Y5) a 5-year kidney biopsy

	Total (n=80)	Biopsy Y5 (n=18)	No biopsy Y5 (n=62)	p value
Recipient				
Age (yr), mean (\pm SD)	47.7 (\pm 13.5)	40.9 (\pm 12.4)	49.7 (\pm 13.3)	0.014
Male (%)	57 (71.3)	9 (50.0)	48 (77.4)	0.037
Graft number \geq 2, n (%)	12 (15.0)	3 (16.7)	9 (14.5)	>0.99
Preemptive KT, n (%)	35 (43.8)	6 (33.3)	29 (46.8)	0.42
Diabetes (%)	11 (13.8)	1 (5.6)	10 (16.1)	0.44
Primary disease, n (%)				
PKD	14 (17.5)	4 (22.2)	10 (16.1)	ns*
IgA nephropathy	12 (15.0)	1 (5.6)	11 (17.7)	0.28
Diabetes	8 (10.0)	1 (5.6)	7 (11.3)	ns
Nephroangiosclerosis	8 (10.0)	1 (5.6)	7 (11.3)	ns
Other glomerulonephritis	13 (16.3)	5 (27.8)	8 (12.9)	ns
Malformative uropathy	6 (7.5)	1 (5.6)	5 (8.1)	ns
Other	19 (23.8)	5 (27.8)	14 (22.6)	ns
eGFR at Y1 (ml/min/1.73m ²), mean (\pm SD)	53.6 (19.6)	58.9 (19.6)	51.8 (19.8)	0.19
Median titer (IgG) before desensitization (IQR)	64 (16-256)	ND	64 (16-256)	ND
Median titer (IgM) before desensitization (IQR)	32 (8-64)	32 (16-32)	32 (8-64)	0.92
Immunosuppressive induction				
ATG/ALG (%)	53 (66.3)	8 (44.4)	45 (72.6)	0.045
Basiliximab (%)	27 (33.8)	10 (55.6)	17 (27.4)	
HLA mismatch (n), mean (\pm SD)	5.0 (\pm 2.2)	5.3 (\pm 2.0)	5.0 (\pm 2.3)	0.52
Class I (n), mean (\pm SD)	2.7 (\pm 1.2)	2.8 (\pm 1.1)	2.7 (\pm 1.2)	0.71
Class II (n), mean (\pm SD)	2.4 (\pm 1.3)	2.6 (\pm 1.2)	2.3 (\pm 1.3)	0.43
Donor				
Age (yr), mean (\pm SD)	51.2 (\pm 11.2)	48.1 (\pm 11.6)	52.1 (\pm 11.0)	0.18
Male (%)	27 (33.8)	8 (44.4)	19 (30.7)	0.40
Diabetes (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Hypertension	8 (10.0)	1 (5.6)	7 (11.3)	0.68
Creatinine (μ mol/l), mean (\pm SD)	68.2 (\pm 11.6)	69.0 (\pm 10.6)	67.9 (\pm 12.0)	0.74
Cold ischemia (min), mean (\pm SD)	248.4 (\pm 67.2)	264.4 (\pm 83.4)	243.8 (\pm 57.4)	0.23
Warm ischemia (min), mean (\pm SD)	60.2 (\pm 18.4)	65.1 (\pm 23.5)	58.7 (\pm 16.6)	0.20

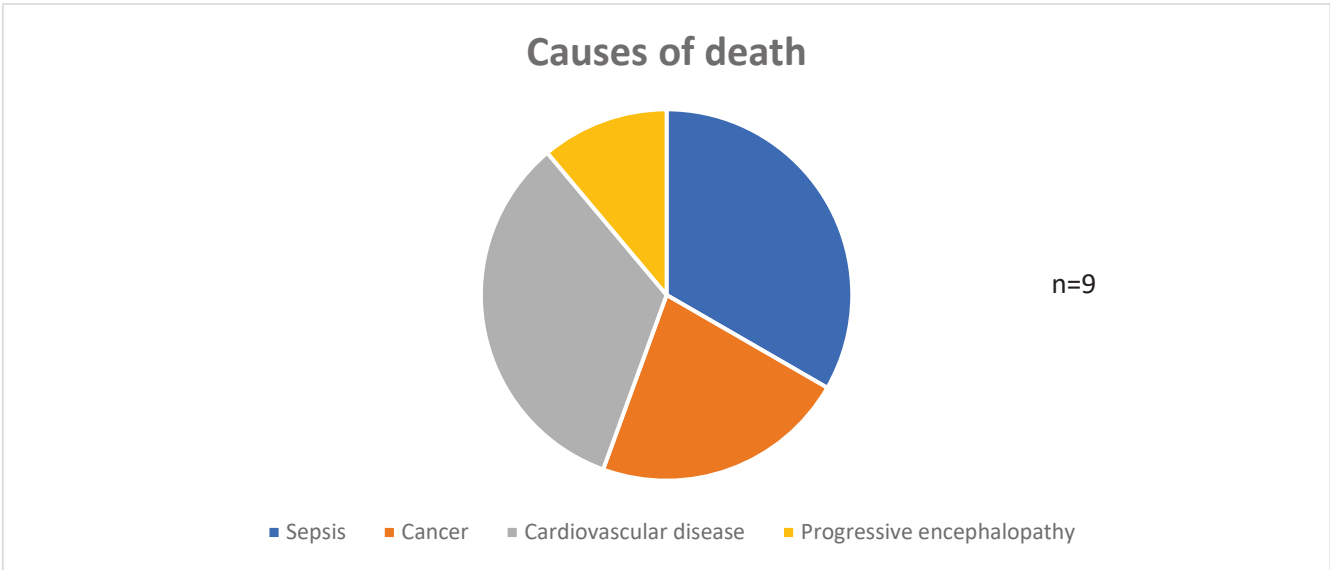
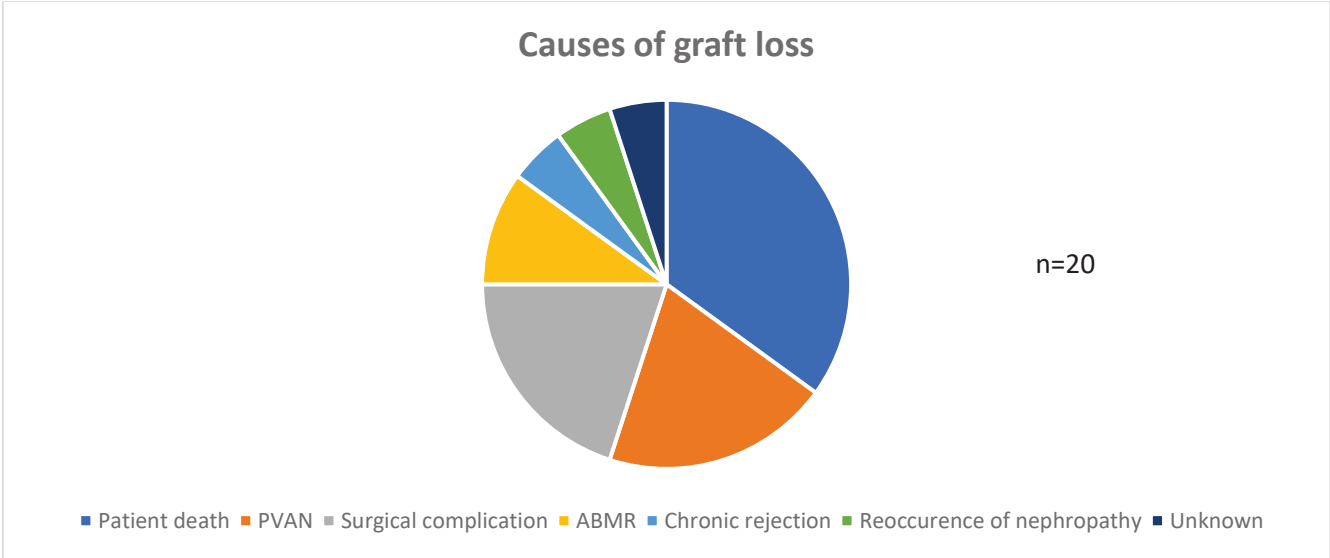
ns : not significant

Supplementary Document 2. Factors associated with progression of interstitial fibrosis (ci)

or tubular atrophy (ct)

Variable	Progression of ci or ct (n= 13)	No progression of ci or ct (n=5)	p
Recipient sex, n (male/female) (%)	5/8 (38.5/61.5)	1/4 (80/20)	0.29
Donor age, (years) mean \pm SD	48.6 (\pm 10.7)	46.6 (\pm 15.2)	0.75
Presence of Diabetes, yes/n (%)	1/12 (7.7/92.3)	0/5 (0/100)	>0.99
WIT (min), mean \pm SD	66.6 (\pm 25.9)	61.0 (\pm 17.8)	0.66
CIT (min), mean \pm SD	250.3 (\pm 70.7)	301 (\pm 110.8)	0.26
Delayed Graft function, yes (%)	3 (23.1)	2 (40.0)	0.58
HLA mismatches class I and II, mean \pm SD	5.2 (2.2)	5.8 (1.6)	0.56
HLA mismatches class I, \pm SD	2.8 (1.2)	2.8 (0.8)	0.96
HLA mismatches class II, \pm SD	2.4 (1.3)	3.0 (1.0)	0.36
Induction therapy:			
- depleting agent (ALG or ATG), n (%)	5 (38.5)	3 (60.0)	0.61
- anti-IL2R antibodies, n (%)	8 (61.5)	2 (40.0)	
Acute rejection episode, n (%)	6 (46.2)	2 (40.0)	>0.99
pure T cell mediated rejection, n (%)	3 (23.1)	2 (40.0)	0.58
Ab mediated rejection, n (%)	3 (23.1)	0 (0.0)	0.52
BK-virus nephropathy, n (%)	3 (23.1)	0 (0.0)	0.52

Supplementary Document 3 : Causes of graft loss and death in ABOi recipients



References:

1. AB M, BJ O, MM W, et al. Impact of ABO-Incompatible Living Donor Kidney Transplantation on Patient Survival. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(5):616-623. doi:10.1053/J.AJKD.2020.03.029
2. GA B, AM F, F E, T W. Strategies to overcome the ABO barrier in kidney transplantation. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(12):732-747. doi:10.1038/NRNEPH.2015.144
3. de Weerd AE, Betjes MGH. ABO-incompatible kidney transplant outcomes: A meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(8):1234-1243. doi:10.2215/CJN.00540118
4. Lonze BE, Bae S, Kraus ES, et al. Outcomes and risk stratification for late antibody-mediated rejection in recipients of ABO-incompatible kidney transplants: a retrospective study. *Transpl Int.* 2017;30(9):874-883. doi:10.1111/TRI.12969
5. Bentall A, Neil D, Sharif A, Ball S. ABO-incompatible kidney transplantation is a novel risk factor for BK nephropathy. *Transplantation.* 2015;99(2):e8-e9. doi:10.1097/TP.0000000000000483
6. Sharif A. Who Benefits From ABO-Incompatible Kidney Transplantation in the Contemporary Era? *Am J Kidney Dis.* 2020;76(5):607-609. doi:10.1053/J.AJKD.2020.05.020
7. Sharif A, Alachkar N, Kraus E. Incompatible kidney transplantation: A brief overview of the past, present and future. *QJM.* 2012;105(12):1141-1150. doi:10.1093/QJMED/HCS154
8. R M, HN B, L S, et al. Effect of immunoadsorption alone or combined with membrane

- filtration on hemostasis parameters. *J Clin Apher.* 2020;35(5):444-452.
doi:10.1002/JCA.21825
9. FG S, L E, PR M, H H, BMW S, C C. Clinical outcomes after ABO-incompatible renal transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England).* 2019;393(10185):2059-2072. doi:10.1016/S0140-6736(18)32091-9
 10. Masutani K, Tsuchimoto A, Kurihara K, et al. Histological analysis in ABO-compatible & ABO-Incompatible kidney transplantation by performance of 3- & 12-month protocol biopsies. *Transplantation.* 2017;101(6):1416-1422.
doi:10.1097/TP.0000000000001324
 11. Gloor JM, Cosio FG, Rea DJ, et al. Histologic findings one year after positive crossmatch or ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2006;6(8):1841-1847. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01416.x
 12. Chow K V, Hons M, Flint SM, et al. Histological and Extended Clinical Outcomes After ABO-Incompatible Renal Transplantation Without Splenectomy or Rituximab. 2017;101(6). doi:10.1097/TP.0000000000001415
 13. Habicht A, Bro V, Blume C, et al. Increase of infectious complications in ABO-incompatible kidney transplant recipients — a single centre experience. 2011;(May):4124-4131. doi:10.1093/ndt/gfr215
 14. Dorje C, Mjøen G, Strøm EH, et al. One-year protocol biopsies from ABO-incompatible renal allografts compared with a matched cohort of ABO-compatible allografts. *Clin Transplant.* 2015;29(3):268-276. doi:10.1111/ctr.12515
 15. Ushigome H, Okamoto M, Koshino K, Nobori S, Okajima H, Masuzawa N. Findings of

- graft biopsy specimens within 90 days after ABO blood group incompatible living donor kidney transplantation compared with ABO-identical and non-identical transplantation. 2010;24:16-21. doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01278.x
16. G K, J W, J S, G T. Comparing the tube and gel techniques for ABO antibody titration, as performed in three European centers. *Transplantation*. 2007;84(12 Suppl). doi:10.1097/01.TP.0000296019.85986.AF
 17. Haas M, Loupy A, Lefaucheur C, et al. The Banff 2017 Kidney Meeting Report: Revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials. *Am J Transplant*. 2018;18(2):293-307. doi:10.1111/ajt.14625
 18. K M, A T, K K, et al. Histological Analysis in ABO-Compatible and ABO-Incompatible Kidney Transplantation by Performance of 3- and 12-Month Protocol Biopsies. *Transplantation*. 2017;101(6):1416-1422. doi:10.1097/TP.0000000000001324
 19. Bentall A, Herrera LP, Cornell LD, et al. Differences in chronic intragraft inflammation between positive crossmatch and ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation*. 2014;98(10):1089-1096. doi:10.1097/TP.0000000000000188
 20. Iwasaki K, Miwa Y, Ogawa H, et al. Comparative study on signal transduction in endothelial cells after anti-A/B and human leukocyte antigen antibody reaction: Implication of accommodation. *Transplantation*. 2012;93(4):390-397. doi:10.1097/TP.0B013E3182424DF3
 21. T T, H I, S H, Y Y, H T, K T. Decrease of blood type antigenicity over the long-term after ABO-incompatible kidney transplantation. *Transpl Immunol*. 2011;25(1):1-6.

doi:10.1016/J.TRIM.2011.05.002

22. (Song) SC, Zhong S, Xiang Y, et al. Complement Inhibition Enables Renal Allograft Accommodation and Long-Term Engraftment in Presensitized Nonhuman Primates. *Am J Transplant.* 2011;11(10):2057-2066. doi:10.1111/J.1600-6143.2011.03646.X
23. N I, B S, R F, et al. Donor factors influencing graft outcomes in live donor kidney transplantation. *Transplantation.* 2007;83(5):593-599.
doi:10.1097/01.TP.0000256284.78721.BA
24. Del Bello A, Divard G, Belliere J, et al. Anti-IL-2R blockers comparing with polyclonal antibodies: Higher risk of rejection without negative mid-term outcomes after ABO-incompatible kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2019;33(10).
doi:10.1111/ctr.13681
25. G O, C M, C S, TH T, M Z, B D. Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction: results from 101 centers. *Transplantation.* 2015;99(2):400-404.
doi:10.1097/TP.0000000000000312
26. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Berg U, Tydén G. ABO-incompatible kidney transplantation using antigen-specific immunoadsorption and rituximab: A 3-year follow-up. *Transplantation.* 2008;85(12):1745-1754.
doi:10.1097/TP.0B013E3181726849
27. PJ A, SJ C, JC C, et al. Recurrent glomerulonephritis after kidney transplantation: risk factors and allograft outcomes. *Kidney Int.* 2017;92(2):461-469.
doi:10.1016/J.KINT.2017.03.015

RESULTATS HISTOLOGIQUES A LONG TERME APRES TRANSPLANTATION RENALE ABO INCOMPATIBLE

Introduction : Les résultats histologiques à long terme en transplantation rénale avec donneur vivant ABO incompatible (TRDV ABOi) demeurent incertains. En particulier, le développement de lésions histologiques chroniques après TRDV ABOi reste à éclaircir.

Méthodes : Dans cette étude rétrospective monocentrique, nous avons évalué les résultats de biopsies protocolaires réalisées jusqu'à 5 ans après TRDV ABOi et corrélié les résultats histologiques aux paramètres cliniques post-transplantation.

Résultats : De Mars 2011 à Décembre 2019, 80 TRDV ABO incompatibles ont été réalisées et 226 biopsies protocolaires étaient analysables. Durant les 5 premières années post-transplantation, une progression des lésions chroniques était retrouvée [(fibrose interstitielle (ci) (0.0 IQR (0.0 ; 0.0) au premier mois, 1.0 IQR (0.0 ; 1.0) à 5 ans, $p < 0.0001$) et atrophie tubulaire (ct) (0.0 IQR (0.0 ; 1.0) au premier mois, 1.0 IQR (0.0 ; 1.0) à 5 ans chez les patients ABO incompatibles, $p = 0.0004$)], sans signe de lésion active. En comparaison avec les patients transplantés ABO compatibles (ABOc), la progression de la fibrose interstitielle et de l'atrophie tubulaire était comparable durant le suivi (ci+ct 2.0 IQR (0.0; 2.0) à 5 ans chez les patients ABOi contre 2.0 IQR (0.0; 2.0) à 5 ans chez les patients ABOc, $p = 0.91$). Nous avons évalué les facteurs prédictifs de développer une dysfonction sévère du greffon après TRDV ABOi et retrouvé que seul l'âge du donneur supérieur à 51 ans était associé à une dysfonction sévère du greffon (RR= 1.05, IC95% [1.05-1.10], $p = 0.03$).

Conclusion : L'analyse à long terme des résultats histologiques des patients transplantés rénaux ABO incompatibles était comparable avec celle des transplantés rénaux ABO compatibles. Seul l'âge avancé du donneur était associé à une dysfonction sévère du greffon.

TITRE EN ANGLAIS : Long-term histological outcome after ABO-incompatible kidney transplantation

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Transplantation ABO incompatible, Histologie, Inflammation microvasculaire, Lésions chroniques.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Arnaud DEL BELLO