

ARTICLE ORIGINAL

Allo-immunisation anti-HLA en transplantation rénale : Expérience de l'hôpital Sahloul de Sousse (Tunisie)

Anti-HLA alloimmunization in renal transplantation: Experience of Sahloul Hospital in Sousse (Tunisia)

Nesrine Meftah^{1,2}
Amène Ben Bnina^{1,2}
Nada Ben Lazrek¹
Mariem Mimouna¹
Zeineb Mlika¹
Dorsaf Zellama^{3,4}
Wissal Sahtout^{3,4}
Amina Bouatay^{1,2}

¹ Laboratoire d'hématologie,
Hôpital universitaire Sahloul,
4054, Sousse, Tunisie

² Faculté de pharmacie, Université
de Monastir, Monastir, Tunisie

³ Service de néphrologie,
Hôpital universitaire Sahloul,
4054, Sousse, Tunisie

⁴ Faculté de Médecine de Sousse,
Université de Sousse, Sousse,
Tunisie

Reçu le 24 juillet 2023
accepté le 24 novembre 2023

Auteur correspondant :
Amène Ben Bnina

Adresse
Laboratoire d'hématologie,
hôpital universitaire Sahloul,
4054, Sousse, Tunisie.

courriel
amenebenbnina@gmail.com

Résumé

Introduction : La réussite de la transplantation rénale et la survie du greffon sont conditionnées par la maîtrise de l'allo-immunisation anti-*Human Leukocyte Antigen* (HLA). L'objectif de ce travail était de décrire le profil des anticorps anti-HLA et anti-*Major Histocompatibility Complex class I chain related A* (MICA) en pré- et en post-transplantation et leur association avec le risque de dysfonctionnement du greffon chez des patients tunisiens transplantés rénaux.

Matériel et Méthodes : Il s'agit d'une étude transversale rétrospective menée à l'hôpital Sahloul de Sousse portant sur 110 patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale entre janvier 2015 et décembre 2020. Les anticorps anti-HLA et anti-MICA ont été mis en évidence uniquement par la technologie Luminex™.

Résultats : L'âge médian des transplantés rénaux était de 29,5 ans. Parmi eux, 92,4% ont été transplantés à partir d'un donneur vivant. Une allo-immunisation anti-HLA en pré-greffe a été retrouvée dans 43,2% (32/74) des cas. Des anti-MICA préformés ont été notés dans 23% des cas. A trois ans de la transplantation, 62,5% des greffés ont été immunisés contre les antigènes HLA. Des anti-HLA *de novo* ont été détectés chez 92,1% des patients non sensibilisés en pré-greffe. Des «*Donor specific antibodies*» (DSA) *de novo* ont été retrouvés dans 25,8% des cas après un délai médian de 67 semaines post- greffe.

Ces DSA *de novo* étaient dirigés contre les antigènes HLA de classe II dans la majorité des cas. Aucune association n'a été retrouvée entre les concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine et la présence d'anticorps anti-HLA après transplantation.

Conclusion : Malgré la mise en œuvre des techniques hautement sensibles pour la détection des anticorps anti-HLA, dont la technologie Luminex™, l'allo-immunisation anti-HLA demeure encore un obstacle majeur à la réussite d'une transplantation rénale vu le véritable risque de rejet humoral lié à ce type d'anticorps.

Mot-clés : Anticorps, HLA, transplantation rénale, rejet de greffe.

Abstract

Introduction: Successful renal transplantation and graft survival depends on the control of anti-*Human Leukocyte Antigen* (HLA) alloimmunization. The objective of this work was to describe the profile of anti-HLA and anti-*Major Histocompatibility Complex class I chain related A* (MICA) antibodies in Tunisian transplanted patients, before and after transplantation, and their association to the risk of graft dysfunction.

Materials and Methods: This retrospective cross-sectional study was conducted at University Hospital of Sahloul, Sousse, Tunisia on 110 patients who received a kidney transplant between January 2015 and December 2020. Anti-HLA antibodies have been detected only by Luminex™ technology.

Results: The median age of renal transplant recipients was 29.5 years. Ninety-two-point four percent (92.4%) of patients were transplanted from a living donor. Pre-transplant alloimmunization against HLA antigens was found in 43.2% (32/74) of cases. Preformed anti-MICA was noted in 23% of cases. Sixty-two-point five percent (62.5%) of the transplant recipients had anti-HLA antibodies after three years post renal transplantation. *De novo* anti-HLA antibodies were detected in 92.1% of patients who were not sensitized prior to transplantation. *De novo* donor-specific antibodies (DSA) were found in 25.8% of cases after a median delay of 67 weeks post-transplant. These *de novo* DSA were directed against HLA class II antigens in the majority of cases. It is worthy to mention that there was no association between serum urea and creatinine levels and anti-HLA antibodies after transplantation.

Conclusion: Despite the implementation of highly sensitive techniques for the detection of HLA antibodies including Luminex™ technology, HLA alloimmunization remains a major obstacle to a successful renal transplantation taking into account the real risk of humoral rejection related to these types of antibodies.

keywords: Antibody, HLA, kidney transplantation, graft rejection.

INTRODUCTION

La transplantation rénale constitue le meilleur moyen thérapeutique de l'insuffisance rénale chronique terminale. Cependant, pour une meilleure survie des greffons, le principe d'histocompatibilité qui implique essentiellement les antigènes leucocytaires humains doit être maîtrisé (1). Pour cela, il est indispensable, avant toute greffe rénale, de vérifier la compatibilité entre le donneur et le receveur via le typage « *Human Leukocyte Antigens* » (HLA), de rechercher les anticorps anti-HLA du type *Donor Specific Antibody* (DSA) chez le receveur, et de réaliser le cross-match HLA entre le donneur et le receveur (2). En effet, la présence en pré-transplantation rénale d'anticorps anti-HLA a été associée à un risque plus important de dysfonctionnement du greffon (3). D'ailleurs, l'immunisation anti-HLA en pré-transplantation était largement étudiée dans le monde. En France, par exemple, 50% des patients inscrits sur la liste d'attente de l'hôpital Saint-Louis sont immunisés contre les antigènes HLA (4). En Irak, 18,75% des candidats de greffe avaient des anticorps anti-HLA préformés (5). Cependant, les anticorps anti-HLA formés *de novo* semblent être plus néfastes sur le greffon par rapport à ceux retrouvés en pré-transplantation (3). Les anticorps anti-HLA *de novo* sont présents chez 22% des patients transplantés et non immunisés en pré-greffe, selon une étude européenne (6). En plus des anticorps induits par les incompatibilités HLA, des anticorps dirigés contre les antigènes « *Major Histocompatibility Complex class I chain related A* » (MICA) ont également attiré l'attention en raison de leur rôle possible dans le rejet du greffon (7). Ces anticorps étaient fréquemment associés aux anticorps anti-HLA mais leur pathogénicité reste encore discutable (8). En Tunisie, il n'existe aucune étude publiée décrivant la fréquence de l'allo-immunisation anti-HLA et l'impact de ces anticorps chez les transplantés rénaux tunisiens. L'objectif de ce travail était de décrire le profil des anticorps anti-HLA et anti-MICA en pré- et en post-transplantation et leur association avec le risque de dysfonctionnement du greffon chez des patients tunisiens transplantés rénaux.

1. MATÉRIEL ET MÉTHODES

1.1. Patients

Nous avons mené une étude transversale rétrospective sur 110 receveurs, ayant bénéficié d'une transplantation rénale entre janvier 2015 et décembre 2020 à l'Hôpital Sahloul de Sousse. Nous avons inclus tous les patients ayant reçu un greffon rénal à partir de donneurs vivants ou cadavériques, suivis dans le service de néphrologie et qui ont bénéficié d'un suivi des anticorps anti-HLA et anti-MICA en post-transplantation rénale. Le suivi des anticorps anti-HLA se fait une fois par an à partir de

la deuxième année qui suit la transplantation. Pour la première année de la transplantation, le suivi est beaucoup plus rapproché. Il se fait généralement à J7, J14, J30, puis tous les trois mois. Les critères d'exclusion étaient : l'absence du suivi des anticorps anti-HLA après transplantation rénale.

1.2. Détection des anticorps anti-HLA et anti-MICA

Le dépistage des anticorps anti-HLA et anti-MICA ainsi que l'identification de la spécificité des anticorps anti-HLA ont été réalisés par la technologie Luminex™.

A l'étape de dépistage, les sérums des patients ont été incubés avec des microsphères en polystyrène recouvertes par des antigènes HLA de classe I et II (« *LABScreen™ Mixed Class I & II, One lambda Inc, USA* »). Ces microsphères sont marquées par deux fluorochromes. Selon la proportion des deux fluorochromes, il est possible de classer une centaine de microsphères différentes. Ces fluorochromes lorsqu'ils sont excités par un premier laser, émettent un signal permettant d'identifier la bille. L'anticorps anti-HLA potentiellement présent dans le sérum se fixe sur l'antigène de la bille et sera révélé par l'intermédiaire d'immunoglobuline anti-IgG humaine couplée à la phycoérythrine. La phycoérythrine lorsqu'elle est excitée par le second laser, donne un signal permettant ainsi de détecter une réaction positive à la surface de la bille. La fluorescence obtenue informe sur la quantité d'anticorps fixés et elle est exprimée en « *Mean Fluorescence Intensity* » (MFI). Pour certains patients, la détection des anticorps anti-HLA a été suivie par l'identification de la spécificité de ces anticorps en incubant les sérums des patients avec des microsphères recouvertes avec un seul antigène HLA recombinant (« *LAB Screen™ Single Antigen, One lambda Inc, USA* »).

Les valeurs seuils sont définies selon les instructions du fabricant. Pour le dépistage, un score supérieur à 1,5 est considéré comme positif. Pour l'identification, une MFI supérieure à 500 est considérée comme significative.

1.3. Anticorps anti-HLA et risque de dysfonctionnement du greffon

La pathogénicité des anticorps anti-HLA a été évaluée par l'analyse de leur association avec la dégradation de la fonction du greffon. Cette dernière a été appréciée par la mesure des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine au moment de la détection de ces anticorps. La créatininémie a été dosée par la méthode colorimétrique de Jaffé (Valeurs usuelles: 40-115 µmol/L). La concentration sérique d'urée a été dosée par une méthode cinétique enzymatique (Valeurs usuelles: 2,8-7,2 mmol/L). L'impact de cette allo-immunisation anti-HLA a été étudié à 3 ans de la transplantation rénale chez 96 transplantés rénaux.

1.4. Recueil des données

Les données cliniques et biologiques des receveurs ont

été collectées rétrospectivement à partir des demandes et des résultats d'analyses archivés. Ces données ont été transcrites et organisées dans une fiche de renseignement pour chaque patient.

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local de l'hôpital Sahloul de Sousse. Toutes les données et les identités des patients ont été traitées dans la plus stricte confidentialité.

1.5. Analyse statistique

Un test de normalité (Kolmogorov-Smirnov) a été effectué pour les variables quantitatives. Les variables quantitatives non paramétriques ont été rapportées en médiane. Les variables qualitatives ont été rapportées

en fréquence et en pourcentage. Le test U de Mann-Whitney est le seul test statistique utilisé dans notre étude. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel IBM® SPSS® (*Statistical package for the Social Sciences*) version 23.0 pour Windows.

2. RESULTATS

2.1. Caractéristiques clinico-biologiques des patients étudiés

Au total 110 patients ont été inclus dans notre étude. Les données clinico-biologiques de ces patients sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Données clinico-biologiques des transplantés inclus dans l'étude

Nombre de patients	110
Age médian(années)	29,5
25^{ème} percentile	22
75^{ème} percentile	39,25
Genre, n(%)	
Homme	74 (67,3)
Femme	36 (32,7)
« Sex-ratio » (H/F)	2,1
Groupes sanguins ABO-Rh, n (%)	
O positif	53/105 (50,5)
A positif	23/105 (21,9)
B positif	15/105 (14,2)
AB positif	8/105 (7,6)
O négatif	2/105 (1,9)
A négatif	3/105 (2,9)
AB négatif	1/105 (1)
Type de Donneur, n (%)	
Donneur vivant	97/105 (92,4)
Donneur cadavérique	8/105 (7,6)
Couples donneur/receveur , n (%)	
Apparentés	71/85 (83,5)
Non apparentés	14/85 (16,5)
Néphropathie initiale, n (%)	
Néphropathie tubulo-interstitielle chronique (NIC)	56/105 (53)
Néphropathie glomérulaire chronique	22/105 (21)
Néphropathie vasculaire	9/105 (8,6)
Néphropathie indéterminée	9/105 (8,6)
Néphropathie de reflux	4/105 (3,8)
Autres*	5/105 (5)
-Transfusion en pré-transplantation, n (%)	39/60 (65)
-Grossesse avant transplantation, n (%)	2/60 (3,3)
-Transplantation antérieure, n (%)	1/60 (1,7)
-Absence de contexte immunisant en pré-transplantation, n (%)	18/60 (30)
Disparités HLA-A, n (%)	
0	16/71 (22,5)
1 à 2	55/71 (77,5)
Disparités HLA-B, n (%)	
0	13/71 (18,3)
1 à 2	58/71 (81,7)
Disparités HLA-DRB1, n (%)	
0	25/71 (35,2)
1 à 2	46/71 (64,8)

N.B.: Le total ne donne pas 110 pour tous les items en raison des données manquantes.

*Autres : Polykystose rénale, polykystose rénale avec NIC, syndrome de Goodpasture, néphropathie glomérulaire aigue, néphropathie diabétique, HLA: Human Leukocyte Antigen

2.2. Allo-immunisation anti-HLA et anti-MICA en pré-greffe

Parmi 74 receveurs dont on connait le statut immunologique en pré-greffe, 36 (48,6%) avaient une allo-immunisation anti-HLA et/ou anti-MICA. Par contre 38 patients (51,4%)

étaient non sensibilisés en pré-greffe. Les anticorps anti-HLA classe I et classe II étaient détectés respectivement chez 29 (39,2%) et 18 (24,3%) receveurs. Des anticorps anti-MICA préformés ont été notés chez 17 (23%) patients (Tableau 2). La médiane des scores des patients positifs en

Tableau 2: Fréquence des anticorps anti-HLA et anti-MICA en pré-greffe

Anti-HLA et/ou anti-MICA positifs	36 (48,6)
Anti-HLA classe I seul, n (%)	9 (12,2)
Anti-HLA classe II seul, n (%)	3 (4)
Anti-MICA seul, n (%)	4 (5,4)
Anti-HLA class I + II, n (%)	7 (9,5)
Anti-HLA class I + anti-MICA, n (%)	5 (6,7)
Anti-HLA class I + II + anti-MICA, n (%)	8 (10,8)
Total des receveurs non sensibilisés en pré-greffe	38 (51,4)
Total des receveurs	N=74

HLA: *Human Leukocyte Antigen*

anticorps anti-HLA préformés était de 4,5 pour les anti-HLA de classe I, 2,1 pour les anti-HLA de classe II et 2,5 pour les anti-MICA. Parmi les 32 patients (43,2%) positifs en anticorps anti-HLA de classe I et/ou II, neuf patients ont bénéficié d'une identification de la spécificité des anticorps anti-HLA détectés. Le résultat du « *LAB Screen™ Single Antigen* » a montré la présence de DSA chez trois parmi ces neuf patients (33,3%). Le premier patient avait trois DSA, anti-A1 (MFI=2000), anti-A23 (MFI=2000) et anti-B44 (MFI=2000). Le deuxième patient avait un anti-DQ2 (MFI=2422). Le troisième patient avait deux DSA, un anti-B40 (MFI=522) et un anti-DR4 (MFI=1107).

2.3. Fréquence des anticorps anti-HLA et anti-MICA à trois ans post- transplantation rénale

Parmi 110 receveurs, 96 ont bénéficié d'une recherche

des anticorps anti-HLA à 3 ans post- transplantation rénale. Dans cette population, des anticorps anti-HLA (de classe I et/ou II) ont été retrouvés chez 60 patients (62,5%). Des anticorps anti-MICA ont été détectés dans 29,2% (28/96) des cas. Les fréquences des anticorps anti-HLA et anti-MICA sont représentées dans le tableau 3. Une triple positivité (anti-HLA I +anti-HLA II +anti-MICA) a été retrouvée chez 12 (12,5%) patients (Tableau 3). La médiane des scores des patients positifs en anticorps anti-HLA de classe I était de 2,4 avec des extrêmes allant de 1,5 à 266. Quant aux anticorps anti-HLA de classe II, un score médian de 3 a été retrouvé, avec un minimum de 1,5 et un maximum de 334. La médiane des scores des patients positifs en anti-MICA était de 3,3 avec des extrêmes allant de 1,6 à 34 (Tableau 3).

Tableau 3 : Fréquence des anticorps anti-HLA et anti-MICA après trois ans de la transplantation rénale

Anti-HLA et/ou anti-MICA positifs	67(69,8)
Anti-HLA classe I seul, n (%)	18 (18,8)
Anti-HLA classe II seul, n (%)	12 (12,5)
Anti-MICA seul, n (%)	7 (7,3)
Anti-HLA I + II, n (%)	9 (9,4)
Anti-HLA I + anti-MICA, n (%)	5 (5,2)
Anti-HLA II + anti-MICA, n (%)	4(4,2)
Anti-HLA I + II + anti-MICA, n (%)	12 (12,5)
Total des receveurs non allo-immunisés	29 (42%)
Total des receveurs	96

HLA : *Human Leukocyte Antigen*

2.4. Fréquence des anticorps anti-HLA et anti-MICA *de novo*

Parmi les 38 receveurs, qui n'étaient pas sensibilisés en pré-greffe, 35 patients (92,1%) ont eu une allo-immunisation anti-HLA *de novo*. Parmi eux, 5,7% étaient positifs uniquement en anti-HLA classe I, 5,7% étaient positifs uniquement en anti-HLA classe II et 88,6% étaient positifs en anti-HLA classe I et classe II. D'autre part, 24 patients (63,2%) parmi 38 non sensibilisés en pré-greffe, ont développé des anticorps anti-MICA *de novo*.

Après transplantation rénale, 31 patients parmi un total

de 110 receveurs ont bénéficié d'une identification de spécificité des anticorps anti-HLA. Des DSA *de novo* ont été détectés chez huit patients (25,8%) après un délai médian de 67 semaines post- transplantation rénale. Certains patients ont développé plusieurs types de DSA. La majorité des DSA ont comme cible les antigènes HLA de classe II. En effet, parmi les 12 DSA détectés, huit (66,7%) étaient dirigés contre les molécules HLA de classe II et uniquement quatre (33,3%) étaient dirigés contre les molécules HLA de classe I (Tableau 4).

Tableau 4 : Spécificités des « Donor specific antibodies » détectés post transplantation rénale

	Spécificités des DSA	MFI
Patient N°1	DQ8	4682
	DQ9	5413
Patient N°2	DQ2	5530
	DQ7	3193
Patient N°3	DQ5	5136
Patient N°4	A33	9175
Patient N°5	DQ5	34471
	DR1	1173
Patient N°6	A32	2382
	A24	1717
Patient N°7	DR4	1480
Patient N°8	A2	698

MFI: Mean Fluorescence Intensity, DSA: Donor Specific Antibody

2.5. Impact des anticorps anti-HLA sur le devenir de la fonction du greffon

A trois ans post- transplantation rénale, les médianes de concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine étaient comparables dans les groupes suivants : (Anti-HLA classe I positif versus Anti-HLA classe I négatif), (Anti-HLA classe II positif versus Anti-HLA classe II négatif), (Anti-MICA positif versus Anti-MICA négatif),

(Anti-HLA classe I et II positives versus Non sensibilisés), (Anti-HLA classe I positif, anti-HLA classe II positif et anti-MICA positif *versus* Non sensibilisés) (Figure1). Ainsi, aucune association n'a été retrouvée entre les concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine et la présence des anticorps anti-HLA à trois ans post transplantation rénale (Tableau 5).

Tableau 5: Médianes des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine selon le profil d'allo-immunisation anti-HLA à trois ans de la transplantation rénale

	Anti-HLA classe I et II positifs			Anti-HLA classe I, II et anti-MICA (triple positif)			Sensibilisés (anti-HLA et/ou Anti-MICA)		
	Oui	Non	p*	Oui	Non	p*	Oui	Non	p*
Urémie (mmol/L)	8	7	0,802	8	7	0,483	7	7	0,396
Créatinine (µmol/L)	112	102,5	0,834	111	102	0,760	112	101	0,518

*Test U de Mann-Whitney (p: Significations asymptotiques)

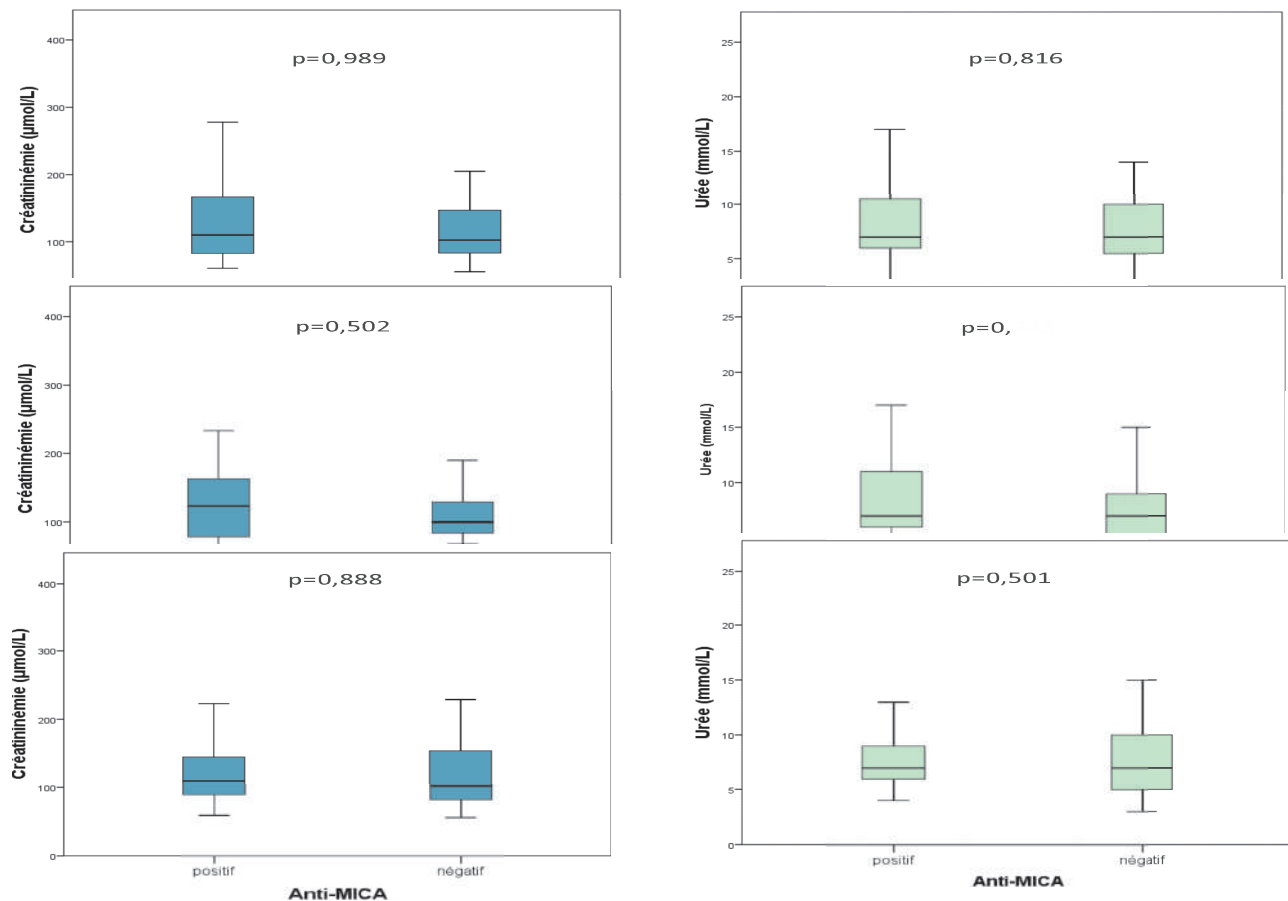


Figure 1: Comparaison des médianes des concentrations de créatinine et d'urée selon la présence des anticorps anti-HLA et anti-MICA

De même l'impact des DSA détectés après transplantation sur la fonction du greffon était étudiée par comparaison des concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine entre deux groupes de patients : DSA positif (huit cas) et DSA négatif (18 cas). Ces DSA *de novo* sont développés après un délai médian de 67 semaines post transplantation rénale. Les concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine étaient également comparables entre les deux groupes (DSA+ vs DSA-), p (créatinine) = 0,871. La présence de DSA *de novo* n'était pas associée à une dysfonction du greffon (augmentation d'urée et de créatinine).

DISCUSSION

Pour un patient candidat à une transplantation rénale, la prise en charge immunologique consiste à établir la meilleure compatibilité HLA entre donneur et receveur. Elle consiste également à évaluer le statut immunologique du receveur, à la recherche d'une allo-immunisation anti-HLA en pré-greffe. En effet, les anticorps anti-HLA préformés se développent après un événement immunisant et peuvent être responsables de rejets hyper

aigus. Ces anticorps deviennent délétères lorsqu'ils sont dirigés contre les antigènes du donneur et doivent donc être détectés chez les patients en attente de transplantation rénale (9). Dans notre étude, 43,2% des patients avaient des anticorps anti-HLA préformés. Ce taux d'immunisation est inférieur à ceux signalés dans plusieurs autres études (4, 10, 11). En pré-greffe, les anticorps dirigés contre les antigènes HLA de classe I étaient les plus fréquents (39,2%). Ceci pourrait être expliqué par l'expression des molécules HLA de classe I par la quasi-totalité des cellules nucléées de l'organisme et donc on aura plus de risque d'être exposé aux antigènes HLA de classe I à l'occasion d'un événement immunisant tel qu'une grossesse, une transplantation ou une transfusion. Parmi les neuf patients qui ont bénéficié d'une identification de la spécificité des anticorps anti-HLA préformés, trois patients (33,3%) ont présenté des DSA avec des MFI comprises entre 552 et 2422. Les DSA préformés constituent un risque majeur de rejet hyper-aigu et de rejet humoral actif (RHA). Le RHA inclut des critères histologiques de lésions tissulaires aiguës, des signes d'interaction des anticorps

avec l'endothélium vasculaire (dépôts du fragment C4d dans les capillaires péri-tubulaires) et la détection de DSA anti-HLA ou non anti-HLA. L'ascension précoce de la MFI d'un DSA préformé majore le risque de RHA. De plus, la prévalence de RHA est directement corrélée à la MFI maximum du DSA historique (2). Cependant, il n'y a pas de consensus concernant la valeur seuil de MFI à partir de laquelle le DSA a un impact clinique. Selon Delbos et Cesbron (12), par exemple, la survie du greffon ne serait pas affectée devant un DSA pré-existant avec une valeur de MFI inférieur à 3000. De même, la Société allemande d'immunogénétique recommande de ne pas prendre en compte les DSA préformés dont la MFI est inférieur à 3000 dans la sélection des allogreffes (13).

D'autre part, la présence des anticorps anti-HLA en post-transplantation, rend les patients plus susceptibles à une dysfonction tardive du greffon. Et parmi les anticorps anti-HLA de classe II, les anticorps anti-DR sont les plus néfastes en transplantation rénale (14). A trois ans de la transplantation, 60 patients (62,5%) parmi 96, ont eu une allo-immunisation anti-HLA et 28 patients (29,2%) sont immunisés contre les antigènes MICA. Parmi les 38 receveurs non sensibilisés en pré-greffe, 35 patients (92,1%) ont développé des anticorps anti-HLA de *novo*. Ces anticorps étaient uniquement des anti-HLA de classe I dans 5,7% des cas, uniquement des anti-HLA de classe II également dans 5,7% des cas et une association des anti-HLA de classe I et II dans 88,6% des cas. Ces taux d'allo-immunisation anti-HLA et anti-MICA dépassent largement celles retrouvés dans d'autres séries de transplantés rénaux (6, 10, 15–17). Nos résultats sont probablement en rapport avec une mauvaise observance du traitement immunosuppresseur par les transplantés rénaux, ou liés à une absence d'un suivi régulier de cette allo-immunisation qui permet d'assurer une prise en charge adéquate et à temps. La transfusion peut être également parmi les causes principales de ce taux élevé d'allo-immunisation anti-HLA dans notre population. En effet, cette transfusion se fait souvent par du sang non déleucocyté.

Concernant les anti-MICA, et selon Sapák M *et al.*, des auto-anticorps anti-MICA ont été décrits chez des transplantés rénaux, ce qui indique que les anticorps anti-MICA n'apparaissent pas uniquement dans un contexte d'allo-immunisation mais également suite à des mécanismes complexes d'auto-réactivité (15). Cependant nous n'avons pas procédé à la recherche des auto-réactivités des anti-HLA et des anti-MICA dans notre population d'étude. D'autre part, chez la majorité de greffés rénaux, ces anticorps anti-MICA n'étaient pas dirigés contre les antigènes MICA du donneur. Ce qui remet en question l'implication réelle de ces anticorps dans les phénomènes de rejets humoraux du greffon (15). En

revanche, une cohorte multicentrique française de 1356 transplantés rénaux, a permis de démontrer que les DSA anti-MICA préformés et *de novo* sont fortement associés à une augmentation du rejet médié par les anticorps. Selon cette même étude, les DSA anti-MICA qui se sont développés après transplantation rénale étaient les plus nocifs. Ils étaient associés à une réduction de la survie du greffon (18).

L'incidence des DSA *de novo* est variable selon le traitement immunosuppresseur, la fréquence de recherche des anticorps anti-HLA et les seuils de MFI retenus. Après transplantation, les DSA détectés sont généralement de classe II (2). Des DSA *de novo* ont été retrouvés chez 25,8% de nos patients avec une nette prédominance de DSA dirigés contre les antigènes HLA de classe II du donneur. La détection d'un DSA est toujours source de questionnements essentiellement si elle est isolée. Actuellement, s'il y a un doute sur l'état fonctionnel du greffon, deux tests sont réalisés : la recherche de DSA dans le sérum par « *Single Antigen* » et une biopsie rénale pour mettre en évidence une éventuelle lésion tissulaire (12). Pour l'évaluation de l'impact des anticorps anti-HLA sur la fonction du greffon, les valeurs plasmatiques d'urée et de créatinine ont été déterminées au moment de la détection des anticorps anti-HLA. La comparaison de ces valeurs entre les groupes de patients, en tenant compte de la présence ou l'absence des différents types d'anticorps anti-HLA, n'a montré aucune différence statistiquement significative. Ces résultats peuvent être expliqués par les taux plutôt faibles des anti-HLA retrouvés chez nos patients avec des médianes ne dépassant pas 4,5. Ces taux plutôt faibles à intermédiaires n'étaient pas suffisants pour altérer le fonctionnement du greffon rénal. D'ailleurs, et selon Terasaki PI et Ozawa M (16), l'impact des anti-HLA sur le fonctionnement du greffon rénal est plus important quand les valeurs de créatinine sont élevées. En effet, les anticorps anti-HLA se déposant sur un endothélium déjà lésé (reflété par des valeurs de créatinine) auront plus d'impact que sur un endothélium sain, et par conséquent le risque de défaillance de la fonction du greffon rénal augmente. Terasaki PI et Ozawa M ont montré également qu'avec des valeurs normales de créatinine sérique, la présence des anticorps anti-HLA nécessitera plus que deux ans pour induire des lésions endothéliales et par conséquent une défaillance de la fonction du greffon. En considérant nos patients qui ont présenté des valeurs sériques plutôt normales d'urée et de créatinine, nous pouvons conclure que l'impact des anticorps anti-HLA sur l'endothélium vasculaire sera négligeable. De plus et pour la majorité des patients, l'étude de l'impact des anticorps sur le dysfonctionnement du greffon était réalisée sans tenir compte de la spécificité de ces anticorps au donneur. En effet, la

recherche de DSA était pratiquée uniquement pour un faible nombre de patients. Ainsi, l'association entre les DSA en post greffe et la dysfonction du greffon rénal n'était pas évidente à établir dans notre population.

Ce travail possède quelques limites, à savoir le manque des renseignements cliniques par rapport au devenir du greffon, le faible nombre de patients bénéficiant de la recherche de DSA et le nombre assez faible de la totalité des patients étudiés. Ainsi, il faudrait augmenter le nombre de patients inclus dans l'étude et rechercher les associations clinico-biologiques entre la présence des anticorps anti-HLA et les rejets de greffe. Toutefois, cette étude permet d'avoir une idée préliminaire sur la fréquence importante de l'allo-immunisation anti-HLA en post-transplantation dans notre population d'étude. Elle nous interpelle par rapport au manque de suivi des anti-HLA et à la mauvaise observance de certains

patients de leur traitement et son impact sur le dysfonctionnement du greffon.

CONCLUSION

Notre travail a montré l'ampleur de l'allo-immunisation anti-HLA malgré le faible nombre de patients impliqués dans cette étude rétrospective. Aucune association n'a été retrouvée entre la détection des anticorps anti-HLA et la dysfonction du greffon malgré que de nombreuses études ont démontré le rôle délétère des anticorps anti-HLA et essentiellement des DSA. Ceci souligne l'importance des critères histologiques et immunohistochimiques de la biopsie rénale qui explorent l'interaction des anticorps avec l'endothélium vasculaire rénal et l'impact des anticorps anti-HLA dans le devenir de la fonction du greffon rénal.

REFERENCES

1. Tambur AR, Kosmoliaptis V, Claas FH, Mannon RB, Nickerson P, Naesens M. Significance of HLA-DQ in kidney transplantation: Time to reevaluate human leukocyte antigen-matching priorities to improve transplant outcomes? An expert review and recommendations. *Kidney Int.* 2021;100(5):1012-1022.
2. Bailly E, Conti F, Coutance G, Roux A. Anticorps anti-HLA et greffe d'organe: Aspects cliniques. *Courrier Transplantat.* 2018; 18:88-97.
3. Georgescu D, Ferrari-Lacraz S, Villard J. Anticorps anti-HLA et rejet en transplantation rénale: Impact des nouvelles techniques de détection. *Rev Med Suisse.* 2007; 108:1-6.
4. Loupy A. Rôle pronostic des anticorps anti-HLA en transplantation rénale: Approches en population (Thèse de doctorat). Paris (France): Université Paris 5-René Descartes; 2014;174. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2014PA05S005/document>.
5. Ali A, Al-Kaisi A, Ali I. Clinical Relevance of Pretransplant Testing for Anti-Human Leukocyte Antigen Antibodies in Iraqi Renal Transplant Patients. *Transplantation Exp Clin (Internet).* 2019; 17 (Supplément 1): 164-168. Disponible sur : <http://dx.doi.org/10.6002/ect.MESOT2018.P40>
6. Mihaylova A, Baltadjieva D, Boneva P, Ivanova M, Penkova K, Marinova D, *et al.* Clinical relevance of Anti-HLA antibodies detected by flowcytometry bead-based assays—single-center experience. *Hum Immunol.* 2006;67(10):787-794.
7. Chowdhry M, Makroo RN, Singh M, Kumar M, Thakur Y, Sharma V. Role of Anti-MICA Antibodies in Graft Survival of Renal Transplant Recipients of India. *J Immunol Res.* 2018; 2018:1-7.
8. Lemy A, Lionet A, Labalette M, Noel C, Hiesse C, Delahousse M, *et al.* Impact des anticorps anti-MICA détectés en post-transplantation sur le devenir de greffe à long terme: Etude multicentrique chez 779 transplantés rénaux. *Nephrol Ther.* 2011;5(7):268-269.
9. Atouf O, Brick C, Essakalli M. Detection of HLA antibodies by luminex and kidney transplantation decision making: A case report. *Ann Biol Clin.* 2014;72(6):739-742.
10. Solgi G, Furst D, Mytilineos J, Pourmand G, Amirzargar AA. Clinical relevance of pre- and post-transplant immune markers in kidney allograft recipients: Anti-HLA and MICA antibody and serum levels of sCD30 and sMICA. *Transpl Immunol.* 2012;26(2):81-87.
11. De Sousa MV, Gonzalez AC, De Lima Zollner R, Mazzali M. Effect of preformed or de novo anti-HLA antibodies on function and graft survival in Kidney transplant recipients. *Ann Transplant.* 2018; 23:457-466.
12. Delbos F, Cesbron A. Caractérisation de l'allo-immunisation anti-HLA et impact clinique en transfusion et en transplantation d'organe. *Transfus Clin Biol.* 2017;24(3):131-137.
13. Ziemann M, Altermann W, Angert K, Arns W, Bachmann A, Bakchoul T, *et al.* Preformed Donor-Specific HLA Antibodies in Living and Deceased Donor Transplantation: A Multicenter Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(7):1056-1066.
14. Diarrassouba A. Le rejet humoral en transplantation rénale à Nancy: 1^{er} décembre 2003-31 mai 2005 (Thèse d'exercice). Nancy (France): Université Henri Poincaré; 2018;136. Disponible sur: <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01739006/document>.
15. Sapák M, Chreňová S, Tirpáková J, Žilinská Z, Ďurmanová V, Shawkatová I, *et al.* Donor non-specific MICA antibodies in renal transplant recipients. *Immunobiology.* 2014;219(2):109-12.
16. Terasaki PI, Ozawa M. Predictive value of HLA antibodies and serum creatinine in chronic rejection: Results of a 2-year prospective trial. *Transplantation.* 2005;80(9):1194-1197.
17. Panigrahi A, Gupta N, Siddiqui JA, Margoob A, Bhowmik D, Guleria S, *et al.* Post transplant development of MICA and anti-HLA antibodies is associated with acute rejection episodes and renal allograft loss. *Hum Immunol.* 2007; 68(5):362-367.
18. Carapito R, Aouadi I, Verniquet M, Untrau M, Pichot A, Beaudrey T, *et al.* The MHC class I MICA gene is a histocompatibility antigen in kidney transplantation. *Nat Med.* 2022;28(5):989-998.