



HAL
open science

J'ai un DSA, c'est grave docteur? De novo donor specific antibody initial and evolutive characteristics predictive of graft survival in kidney transplant recipients at Grenoble university hospital (the DYNAMIK study)

Catherine Casiez

► **To cite this version:**

Catherine Casiez. J'ai un DSA, c'est grave docteur? De novo donor specific antibody initial and evolutive characteristics predictive of graft survival in kidney transplant recipients at Grenoble university hospital (the DYNAMIK study). Human health and pathology. 2020. dumas-03087038

HAL Id: dumas-03087038

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03087038v1>

Submitted on 23 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine
Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année 2020

**J'AI UN DSA, C'EST GRAVE DOCTEUR ?
DE NOVO DONOR SPECIFIC ANTIBODY INITIAL AND EVOLUTIVE CHARACTERISTICS
PREDICTIVE OF GRAFT SURVIVAL IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS AT GRENOBLE
UNIVERSITY HOSPITAL (THE DYNAMIK STUDY)**

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Catherine Casiez

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 21/09/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. Rostaing Lionel

Membres :

M. Jouve Thomas (directeur de thèse)

M. Malvezzi Paolo

Mme Masson Dominique

M. Noble Johan

M. Thauvat Olivier

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENO	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Héliène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
 PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
 MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
 PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
 PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
 MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

Remerciements

C'est tout un ensemble de choix et de rencontres qui font qu'aujourd'hui je fais un métier qui m'épanouit, entourée de gens incroyables, dans une région qui m'émerveille sans cesse. Pour tout ce bonheur, MERCI.

Professeur Rostaing, vous avez toujours été bienveillant dans votre encadrement, vous avez réussi le défi de transformer le service dans lequel je suis ravie d'avoir trouvé une petite place pour un an. Merci beaucoup pour votre confiance.

Professeur Thaunat, c'est un honneur de vous accueillir aujourd'hui, et de bénéficier de votre expertise dans l'immunologie.

Thomas, tu me guides depuis mes premiers pas dans le service, et maintenant pour ces grandes étapes que sont la thèse et le mémoire. Merci pour ton enseignement et ton écoute.

Paolo, c'est un vrai plaisir de travailler avec toi, entre écoute, bienveillance, humour et générosité.

Johan, beaucoup de bons moments passés ensemble, j'ai hâte de travailler à nouveau avec toi en novembre.

Docteur Masson, merci pour votre accueil au sein du laboratoire de l'EFS, et d'avoir partagé votre expertise en matière de DSA.

Merci à tous d'avoir accepté d'être membres de mon jury de thèse.

A Max, tu étais là avant même que je me lance dans cette aventure, présent à mes côtés à chaque étape. Je n'y serais jamais arrivée seule, sans ton soutien et ton écoute. Notre petite histoire entre lycéens s'est transformée en grande histoire, qui a traversé la France pour atterrir au milieu des montagnes, où la suite reste à écrire.

A mes parents, qui m'ont toujours apporté un soutien infaillible. Le chemin de la confiance en soi aura été long mais aujourd'hui grâce à votre persévérance il m'aura amené à l'épanouissement, même si le départ pour Grenoble n'a pas été facile pour vous. Vivement l'heure de la retraite pour que vous veniez passer plus de temps ici !

A mes frères Benoit et Alain, mes belles-sœurs Sandra et Juliette, pour tout votre soutien, humour et amour, mes neveux et nièces Léanne, Emilie, Jean, Noé et Laurette, vous pourrez venir passer des vacances à la montagne chez tatie autant que vous voudrez !

A Mamie et Papi, j'aurais aimé que vous soyez là aujourd'hui, vous me manquez.

Au Dr Vannelle, merci d'avoir cru en moi pour que je me lance dans cette aventure, vous aviez vu si juste.

A mon parrain et Isabelle, vous m'avez toujours encouragée, au point de faire le déplacement jusqu'ici pour me soutenir.

A mes cousins et cousines, que j'aimerais pouvoir voir plus souvent. Camille, hâte de te passer te revoir à Budapest, on a toujours tant de choses à se raconter.

A ma belle-famille également, pour leur grand soutien pendant toutes ces années.

A Justine et Andrej, on s'est déjà dit beaucoup de choses le 27 aout, on va bientôt pouvoir reprendre notre rythme d'apéros, soirées jeux, randonnées, virées à ski... et faire cobaye pour goûter les pâtisseries.

Au reste de l'équipe de néphrologie de Grenoble, Hamza, Florian, Eloi, Bénédicte et Marc, ainsi que les infirmier(e)s, aide-soignant(e)s et secrétaires au top, Gaele, Séverine, Méryll, Perrine, Quentin, Tom, Sylvie, Audrey, Sandie, etc, c'est un réel bonheur de tous vous retrouver en novembre ! Et Mélanie, merci de ton aide et de ton temps à l'EFS !

A l'équipe de néphrologie de Chambéry, Jean-Baptiste, Claire, Laure, Stéphane, Bertrand, Jacques, Dominique : merci beaucoup pour votre confiance, j'ai toujours du mal à réaliser la chance que j'ai de pouvoir vous rejoindre !

A Laurence et Sandrine, et le reste de l'équipe des explorations fonctionnelles rénales de Lyon, où les journées sont passionnantes !

A mes co-internes de néphro : Antoine mon co-interne des premières galères, Momo, Yann, Loulou (mon cousin éloigné avec qui j'ai le plus dormi), Valoche (hâte de reformer la team blonde du nord en novembre), Anne-So : beaucoup de bons moments passés tous ensemble, et de boîte-mail piratées. Les plus jeunes, qui n'ont pas l'air d'être beaucoup plus sages, Carla (Carlô), Jules, Reda et Alexandra.

Aux autres co-internes, Thomas le plus sympa des internes de cardio (et c'est rare !), qui aura au moins essayé de comprendre à quoi servait la protéinurie. Les co-internes de la Mut, Salamèche, Malikou (pour rester polie) et Gui (ça se prononce comment ?), beaucoup de fous rires, c'est à cause de vous que j'ai hérité de mon surnom. Jessica, on se partageais notre placard à balais. Les co-internes de réa, Thomas (le plus sympa des pneumos, juste pour embêter Justin), Lucie, Natacha (un modèle inégalable), Elodie, Lisa, Théo et Mariano (les experts du café), et Manuella, c'est grâce à vous que le semestre en réa a été aussi sympa ! La dreamteam de covidologie-gonocoquologie, Justin (qui mérite à être connu), Tiphaine, Yanis (la force tranquille), Olivator et Rémi, avec des chefs au top, Marion, Isabelle, Fanny, Anne-Laure, Patricia, Olivier. Et enfin, les co-internes de Lyon, Luc, Amélie, Paule et Arthur, avec qui j'ai hâte de retourner aux quais du Rhône quand tout ça sera fini.

Merci d'être et d'avoir été là, tout simplement.

I. Table des matières

II.	Abstract	9
III.	Résumé	11
IV.	Contextualisation	13
A.	Le système HLA.....	13
B.	Les techniques d'identification des anticorps anti-HLA.....	16
V.	Abréviations	19
VI.	Introduction.....	20
VII.	Materials and Methods	22
VIII.	Results	25
▪	General population characteristics	26
▪	dnDSA panorama	29
▪	Graft survival: associated covariates.....	34
IX.	Discussion	42
X.	Références.....	45

II. Abstract

Introduction: Occurrence of de-novo donor-specific antibodies (dnDSA) can reduce graft survival in kidney-transplant recipients (KTR). However, development kinetic has been poorly described, we assessed the initial and developmental characteristics of dnDSA to predict death-censored graft survival (DCGS).

Materials and methods: All KTR at Grenoble University Hospital between 2008 and 2017 with no preformed DSAs were included. Most patients received antithymocyte globulins as induction therapy and maintenance immunosuppression of tacrolimus and mycophenolic acid, plus early steroid-withdrawal.

Results: A total of 967 KTR were included: a dnDSA occurred in 73 (7.5%), of which 65 were anti-class-2 and eight were exclusively anti-class-1. Class-2 dnDSA occurred, on average, after 2.22 years post transplantation. This resulted in antibody-mediated rejection (ABMR) in 30% of cases and graft loss in 40%. Compared to dnDSA-free patients, KTR that developed a class-2 dnDSA had significantly lower DCGS (HR=4.24, $p<0.001$). Univariate prognostic factors associated with DCGS in patients that developed class 2 dnDSA were i) co-occurrence of class-1 dnDSA ($p=0.007$), ii) donor's age ($p=0.021$), iii) a high (>10,000) initial mean fluorescence intensity (MFI) ($p=0.085$), and iv) persisting dnDSA (>50% of Luminex searches; $p=0.091$). In multivariate analyses, persisting dnDSA and co-occurrence of class 1 dnDSA remained associated with DCGS ($p=0.01$ and $p=0.001$, respectively), independently of donor age ($p=0.002$). Overall, 49% of KTR that developed a class-2 dnDSA received a specific treatment; however, this had no effect on DCGS ($p=0.37$) or raw survival ($p=0.25$). Selection bias probably caused the most severe cases of ABMR to be within the treated group. Overall, persisting

dnDSA with a high initial MFI were the most detrimental, whereas transitory, low initial MFI dnDSA had a survival rate close to those of dnDSA-free KTR.

Conclusion: In our cohort, dnDSA were infrequent but had poor outcomes. Nonetheless, dnDSA with a low initial MFI and infrequent detection over time were far less detrimental: these factors could allow KTR to be risk stratified at when developing a dnDSA.

III. Résumé

Introduction : le développement des anticorps spécifiques du greffon formés de-novo (dnDSA) réduit la survie du greffon chez les patients transplantés rénaux (TxR). Cependant, leur cinétique a été faiblement décrite : dans cette étude, nous évaluons les caractéristiques initiales et évolutives des dnDSA prédictives de la survie du greffon censurée sur le décès (SGCD).

Matériel et méthodes : Tous les TxR entre 2008 et 2017 à Grenoble, sans DSA préformé, ont été inclus. La majorité a reçu une induction par anti-thymoglobulines, le traitement d'entretien consistant en une association de tacrolimus, mycophenolate-mofetyl et un arrêt précoce des corticoïdes.

Résultats : 967 TxR ont été inclus : des dnDSA se sont développés chez 73 (7.5%) TxR, dont 65 en classe 2 et 8 exclusivement en classe 1. Les dnDSA de classe 2 apparaissaient après 2.22 ans en moyenne, induisant 30% de rejets humoraux et 40% de pertes de greffon. En comparaison aux TxR ne développant pas de dnDSA, les patients développant des dnDSA de classe 2 présentaient une Survie du Greffon Censurée par le Décès (SGCD) significativement plus faible (RR=4.24, $p < 0.001$). Les facteurs pronostics associés à la SGCD en analyse univariée chez les patients développant un dnDSA de classe 2 étaient i) le co-développement d'un dnDSA de classe 1 ($p=0.007$), ii) l'âge du donneur ($p=0.021$), iii) une MFI initiale >10000 ($p=0.085$) et iv) la persistance du dnDSA ($>50\%$ des déterminations ; $p=0.091$). En multivarié, la persistance du dnDSA et le co-développement d'une classe 1 demeuraient associés avec la SGCD ($p=0.01$ et $p=0.001$ respectivement), indépendamment de l'âge du donneur ($p=0.002$). Au total, 49% des TxR ont reçu un traitement spécifique ; cependant, sans effet sur la SGCD ($p=0.37$) ou la survie brute ($p=0.25$). Les cas de rejet humoraux les plus sévères étant parmi

les patients traités, probablement par un biais de sélection. Sur toute la cohorte, les dnDSA persistants avec une MFI initiale élevée étaient les plus péjoratifs, alors que ceux qui étaient transitoires, avec une MFI initiale basse présentaient une survie proche des TxR sans dnDSA.

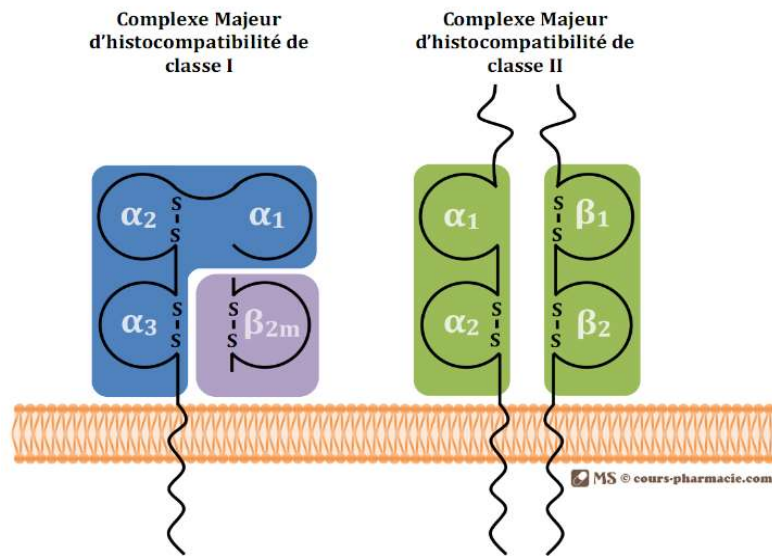
Conclusion : Dans notre cohorte, le dnDSA ne sont pas fréquents mais péjoratifs. Nonobstant, les dnDSA avec une MFI initiale faible et peu persistants sont de loin les moins nuisibles : ces facteurs pourraient permettre de stratifier les TxR développant un dnDSA.

IV. Contextualisation

A. Le système HLA

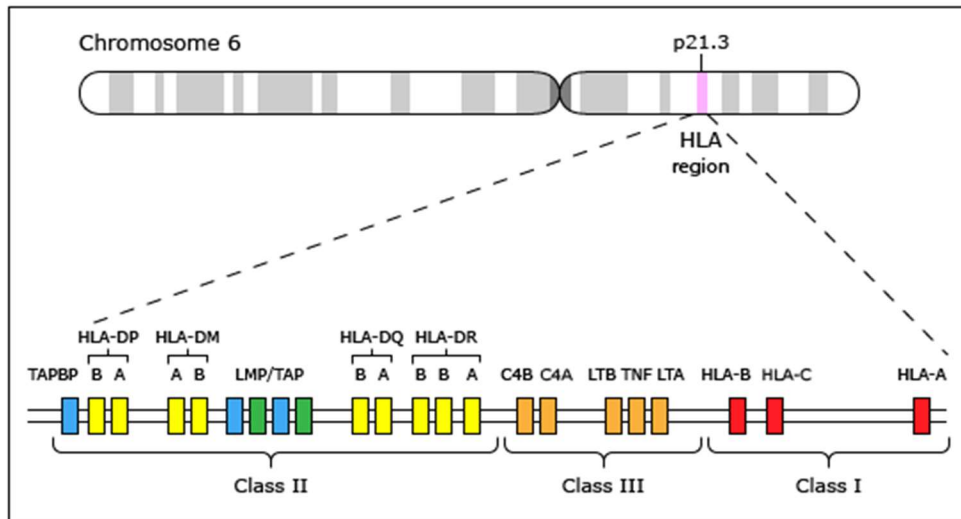
Le système HLA (Human Leucocyte Antigen), en français Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH), fait partie de l'immunité adaptative. Il est constitué d'antigènes situés sur la membrane des cellules présentatrices d'antigènes, qui assurent la présentation du non-soi au récepteur des lymphocytes T (TCR).

Le système HLA comporte deux classes. La classe I est présente à la surface de toutes les cellules à l'exception des hématies. Elle comporte une chaîne lourde alpha liée à la protéine bêta-2-microglobuline. Les lymphocytes T qui expriment la protéine CD8 interagissent avec ces molécules de classe I ; ce sont le plus souvent des lymphocytes T cytotoxiques. La classe II est exprimée sur les cellules présentatrices d'antigène (lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques, cellules de Langerhans) et les lymphocytes T activés ; la plupart des cellules nucléées (par exemple les cellules endothéliales) peuvent être amenées à exprimer les molécules du CMH de classe II. Elles sont composées de 2 chaînes (alpha et bêta). Les lymphocytes T stimulés par la classe II du CMH expriment la protéine CD4 et sont souvent des lymphocytes T Helper.



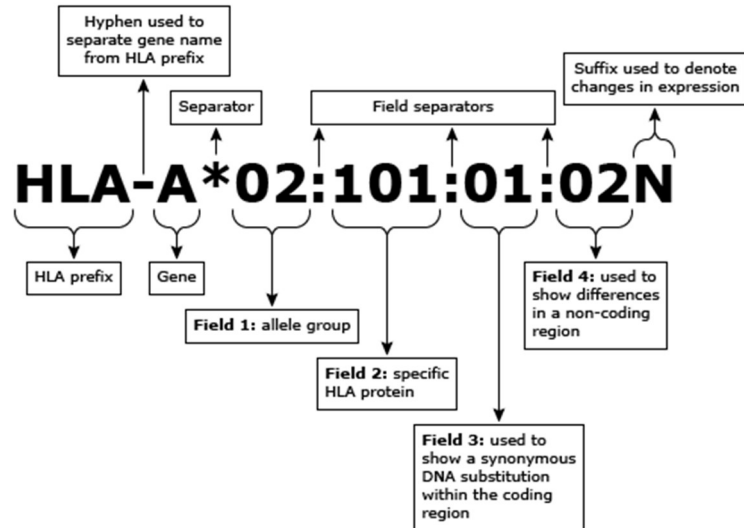
Structure du CMH de classe I et II

L'ensemble du système HLA est codé par plus de 10 000 allèles ; du fait de ce polymorphisme important, il est différent entre presque chaque individu. Il est codé par des gènes situés sur le chromosome 6 : la chaîne lourde de classe I est codée par des gènes des loci HLA-A, HLA-B ou HLA-C ; les deux chaînes protéiques de classe II sont codées par des gènes situés dans la région HLA-DP, -DQ ou -DR. Du fait d'une codominance, nous exprimons les deux allèles pour chaque gène (à la fois celui transmis par la mère et par le père). Chaque individu exprime donc 12 allèles.



Loci des gènes codants pour le système HLA

La nomenclature du système HLA a évolué en fonction de l'avancée des techniques ; initialement le typage était sérologique, déterminé par des anticorps spécifiques d'un antigène HLA. Ce typage est maintenant dit de basse résolution, avec 2 chiffres de description dans la nomenclature HLA moderne, ou « digits ». Depuis 2010, la nomenclature est dite allélique ou de biologie moléculaire, permettant un typage haute résolution à 4 chiffres ou plus. En effet, grâce aux avancées du séquençage des allèles par PCR, chaque allèle HLA identifié a sa nomenclature, au minimum en quatre digits.



Nomenclature du système HLA par biologie moléculaire

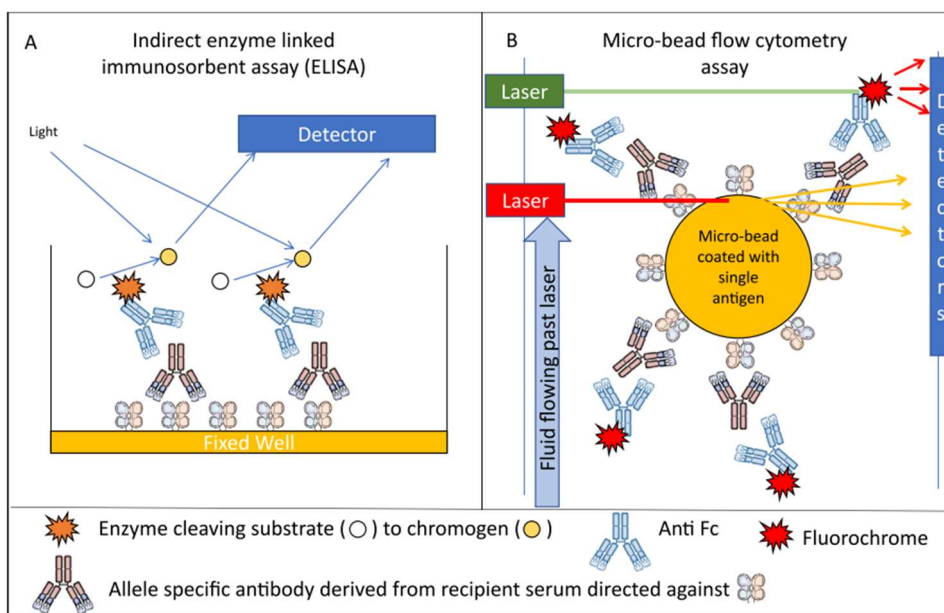
B. Les techniques d'identification des anticorps anti-HLA

Les anticorps anti-HLA sont synthétisés dans des situations de reconnaissance de non-soi : soit au cours d'une grossesse, soit lors d'une transfusion, ou une transplantation d'organe.

Historiquement, les anticorps anti-HLA étaient détectés en mettant en contact le sérum du receveur avec un panel de cellules de donneurs. En présence de complément, l'anticorps dirigé contre l'antigène HLA entraînait une mort cellulaire qui était alors quantifiée en pourcentage de réaction contre le panel, ou PRA (« panel reativity antibody »). Cette méthode avait pour avantage de déterminer la cytotoxicité des anticorps, mais la spécificité des anticorps était difficile à déterminer. D'autre part, la sensibilité était limitée par le pool de donneurs testés.

Depuis une dizaine d'années, les anticorps anti-HLA sont identifiés par des techniques dites « solid phase assays ». Le typage sérologique par méthode ELISA a été le premier

développé ; les antigènes HLA sont fixés sur une plaque, le sérum du receveur est ajouté : si des anticorps anti-HLA sont présents, ils se fixent et sont ensuite détectés par un chromogène. La méthode Luminex® ou « Micro-bead flow cytometry assay », actuellement utilisée, consiste en une mise en contact du sérum des receveurs avec des billes de polystyrène sur lesquelles des antigènes HLA purifiés sont attachés. Un marqueur fluorescent est ensuite ajouté, détecté en cytométrie de flux. Dans un premier temps un dépistage est réalisé par la présence de plusieurs antigènes HLA par bille (« screening beads »). En cas de positivité, et afin de permettre l'identification des anticorps anti-HLA présents, un seul antigène HLA est présent par bille (« single antigen beads »).



Détermination des anticorps anti-HLA par « solid phase assays » : méthode ELISA (A), méthode Luminex® (B)

Cette méthode est limitée par un résultat semi-quantitatif, sous la forme d'une intensité de fluorescence (« Mean Fluorescence Intensity » ou MFI), qui ne permet pas de déterminer le titre exact des anticorps. Du fait de la grande sensibilité de cette méthode¹, le seuil de MFI au-delà duquel un anticorps est significatif est discuté. D'autre part, des

variabilités intra et inter-laboratoire des MFI sont présentes du fait de l'absence d'automatisation des tests (variabilité possible de 25% au sein d'un même laboratoire). Enfin, des faux-négatifs sont décrits par le biais d'une interférence avec les traitements par immunoglobulines intra-veineuses, ou par la présence d'un taux très élevé d'anticorps occultant le fluorochrome à l'origine d'un effet « pro-zone ».

V. Abréviations

ABMR : antibody mediated rejection

DCGS: death-censored graft survival

DSA : donor specific antibody

dnDSA: *de novo* donor specific antibody

GFR: glomerular filtration rate

HLA: human leucocyte antigen

MFI: mean fluorescence intensity

MMF: mycophenolate mofetil

SD: standard deviation

TCMR: T-cell mediated rejection

VI. Introduction

Kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage kidney disease^{2,3}.

In case of HLA incompatibility between the donor and the recipient, de novo donor specific HLA antibodies (dnDSA) may develop and reduce kidney transplant survival^{4,5}. DSA pathogenicity is due to complement dependant⁶ or independent (such as NK-cells activation⁷) injuries, resulting in kidney endothelial damage, arteriosclerosis acceleration and interstitial fibrosis with tubular atrophy (IFTA) development⁶. Different ABMR types were defined: hyperacute, acute or chronic active Antibody-mediated rejection (ABMR)^{5,8-11}, sometimes in the absence of any biological or clinical manifestation¹².

ABMR is histologically defined by the Banff classification. Since 2005, thanks to the understanding of DSA pathogenicity and to a better understanding of the multifactorial nature of graft loss, the notion of chronic allograft nephropathy was made obsolete and in part replaced by chronic active ABMR in the Banff classification¹³. The current definition of ABMR (according to the Banff classification), whether acute or chronic active, includes three criteria: tissue injuries, evidence of an interaction between DSA and the endothelium, and the detection of DSA in blood samples¹⁴. Since 2013, the presence of C4d deposition is no longer mandatory for the diagnosis of ABMR¹⁵. Since 2019, serologic evidence of circulating DSA may not be essential anymore¹⁶, recognizing the pathogeny of other non-HLA antibodies in the process of ABMR.

ABMR is currently the leading cause of kidney graft loss^{6,17}. Therapeutic options for the treatment of ABMR are scarce. They are based on optimization of the immunosuppressive treatment (eg. targeting a higher tacrolimus trough levels, associating tacrolimus, mycophenolate-mofetil (MMF), and corticosteroids), apheresis, intravenous

immunoglobulins and rituximab^{18,19}. Other therapeutic avenues have been explored in recent years, including the use of terminal complement blockers²⁰, IL-6 inhibitors²¹, and proteasome inhibitors²². Despite these advances, ABMR remains a clinical challenge and one of the main causes of graft loss: its prevention is therefore the best therapeutic option.

Many risk factors for dnDSA development have been elucidated⁵, mostly class II HLA mismatches between the recipient and the donor, low treatment adherence, TCMR occurrence.

At the time of dnDSA occurrence, many factors were shown to be associated with graft survival^{12,23}: dnDSA mean fluorescence intensity (MFI) sum score, biopsy data (mostly the cg score from the Banff classification), GFR decline, C1q/C3d binding activities of dnDSA, immunoglobulin subclass²⁴. However, longitudinal characteristics of dnDSA, such as the MFI evolution, the potential early or late disappearance, the persistence over time, or the response to a treatment, remain poorly defined.

In this study, we investigate the initial and evolutive characteristics of dnDSA predictive of the kidney graft survival.

VII. Materials and Methods

Study population

All kidney transplant recipients at Grenoble University Hospital between January 1st of 2008 and December 31st of 2017 were included, provided DSA data were available. Recipients with historical DSA, including desensitized patients, were excluded, as well as patients with a graft survival below one year. The follow-up period extended from the day of transplantation to graft loss, death, or December 31st of 2019.

Consent

All patients provided written and informed consent to the anonymous use of their medical data. The electronic medical records of the hospital were used to collect demographic data on recipients and donors. All medical data were collected from our database [CNIL (French national committee for data protection) approval number 1987785v0].

Primary end point

The primary end point was to determine dnDSA initial and evolutive characteristics predictive of the kidney graft survival.

HLA antibodies

HLA antibodies were determined using a Luminex assay. Class 1 (A, B, C) and class 2 (DPB, DRB, DQB) dnDSA were considered. All dnDSA with a single occurrence and a MFI below 500 were excluded, considered as negligible.

For recipients developing dnDSA, all available HLA antibody determinations were collected (screening and single antigen beads), with the time post transplantation, the number

of dnDSA, the allelic identification (two- or four-digits precision depending on the available HLA type), and the MFI.

HLA typings

Donors and recipients' HLA typings were determined by serology or molecular biology, depending on the available technique at the time of transplantation. When needed to settle the antibody specificity, high resolution HLA typing was performed in the donor and / or the recipient.

Immunosuppressive regimen

Induction therapy consisted in ATG or Basiliximab. Initial maintenance immunosuppression was an association of tacrolimus, mycophenolate-mofetyl (MMF), and steroids, with a target trough tacrolimus level of 5-8 µg/l beyond 1-month post-transplantation. Steroids were weaned off after three months post-transplantation, depending on the results of a concomitant systematic allograft biopsy.

Immunodominant dnDSA

For recipients developing several dnDSA in the same class (1 or 2), the one with the highest MFI over all samples was defined as immunodominant and considered as such for further analyses.

Major vs minor dnDSA

dnDSA were qualified as major, or respectively minor, if they were detected in > 50%, or respectively < 50% of the samples from their first positivity.

Ongoing vs non-ongoing dnDSA

A dnDSA was defined as ongoing if still positive on the last available sample. Other dnDSA were deemed non-ongoing.

Specific treatments administered

Data concerning specific therapeutic strategies targeting the dnDSA were collected for every recipient developing a dnDSA and classified according to the treatment intensity. Major treatments included any combination of plasmapheresis, intravenous immunoglobulins, anti-CD20 antibody or thymoglobulin. Minor treatments were either a change in the maintenance immunosuppression (whether molecule change or dose change), or the maintenance over time of the oral corticosteroid therapy.

Transplant biopsies

Data from protocol and for-cause biopsies performed after dnDSA occurrence were collected, with the latest Banff classification scoring available at the time of biopsy.

Statistical analysis

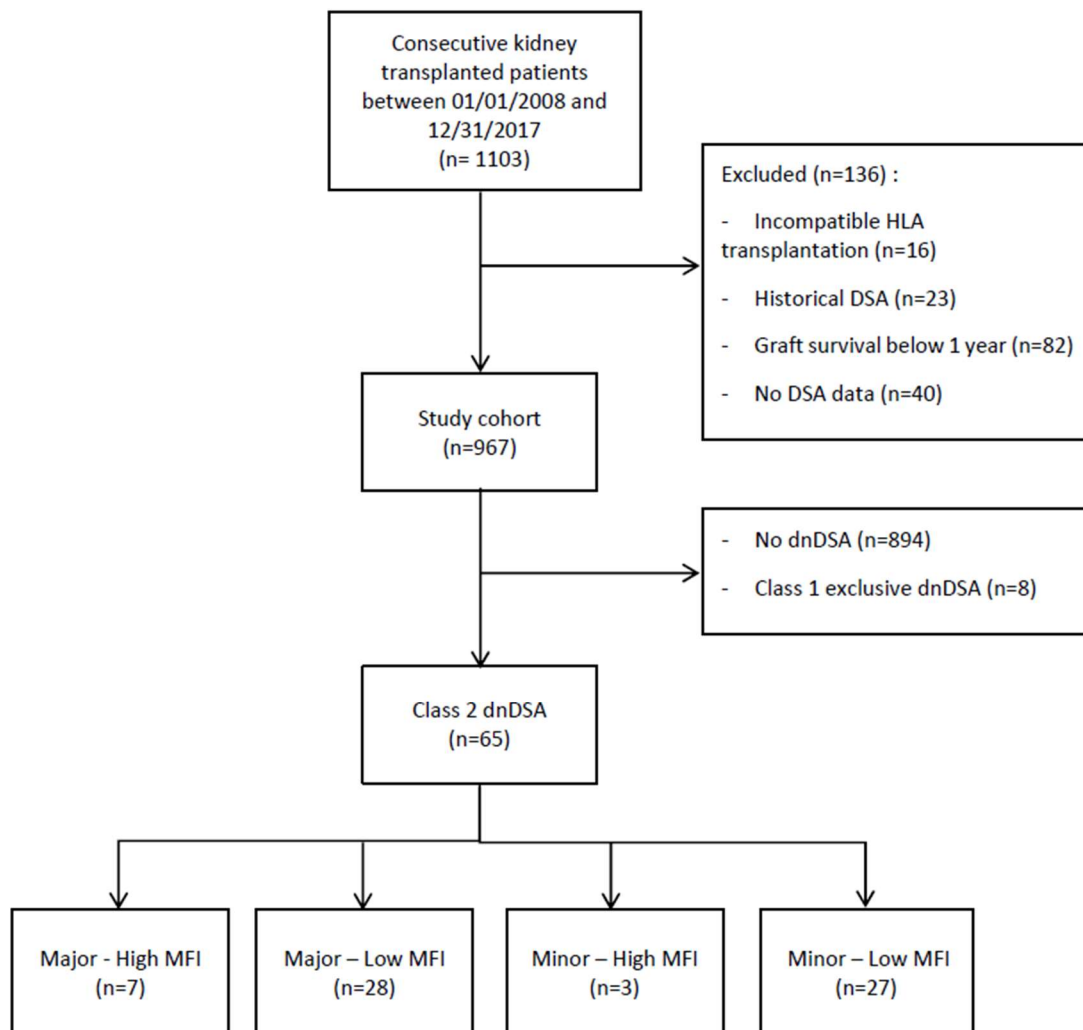
Death-censored graft survival (DCGS) analyses were performed. The log-rank test was used for general comparisons. Cox proportional hazard models were used to investigate individual covariates association with DCGS. A p-value threshold of 0.1 was used for inclusion in the multivariate model. A significance threshold of 0.05 was used for all other analyses. Time post-transplantation was used to provide comparison with dnDSA free patients, time post-dnDSA development was used to investigate dnDSA characteristics associated with graft survival.

Absolute graft survival (non-censored) was used similarly to evaluate the effect of the dnDSA treatment strategy.

VIII. Results

A total of 1065 patients received a kidney transplant at Grenoble University Hospital between January 1st of 2008 and December 31st of 2017; of these, 967 were included (figure 1), after excluding patients without available HLA antibody data or patients with a graft survival < 1 year. Of note, no dnDSA-positive patient had a graft survival < 1 year. Among these patients, 65 (6.7%) recipients developed a class 2 dnDSA (exclusive or associated with a class 1), and 8 recipients developed a class 1 exclusive dnDSA, with a total of 7.5% of recipients developing a dnDSA. Recipients developing a class 2 dnDSA were grouped according to the dnDSA initial MFI (with a 10000 threshold), and the major/minor characteristic. Seven recipients developed a Major-HighMFI dnDSA, 28 patients developed a Major-LowMFI dnDSA, 3 patients developed a Minor-HighMFI dnDSA and 27 patients developed a Minor-LowMFI dnDSA.

Figure 1: Flow-chart



- General population characteristics

The population general characteristics are reported on table 1, grouped according the intensity/persistence features defined above. Recipients and donors ages were different across groups, patients developing a Major-lowMFI antibody being the youngest. Among patients developing a dnDSA, 29.2% had a pre-transplantation HLA sensitization, comparable to 24.3% of patients who did not develop a dnDSA. Most patients received an ATG-based

induction (87.2%). All patients were treated by a combination of tacrolimus, mycophenolate-mofetyl and steroids.

Table 1: Population general characteristics

	Class 2 dnDSA occurrence					No dnDSA (N=894)	Total (N=959)	p value
	Major- HighMFI (N=7)	Major- LowMFI (N=28)	Minor- HighMFI (N=3)	Minor- LowMFI (N=27)	Total (N=65)			
Donor type								0.763
DCD 1 / 2	0 (0.0%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	2 (3.1%)	42 (4.7%)	44 (4.6%)	
DCD 3	1 (14.3%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.1%)	17 (1.9%)	19 (2.0%)	
Brain-death	5 (71.4%)	20 (71.4%)	3 (100.0%)	22 (81.5%)	50 (76.9%)	683 (76.4%)	733 (76.4%)	
Living	1 (14.3%)	6 (21.4%)	0 (0.0%)	4 (14.8%)	11 (16.9%)	152 (17.0%)	163 (17.0%)	
Recipient age (yrs), mean (SD)	53.6 (20.5)	44.2 (12.1)	58.7 (13.5)	50.4 (16.0)	48.531 (15.116)	53.2 (14.4)	52.9 (14.5)	0.019
Donor age (yrs) mean (SD)	55.5 (21.9)	45.1 (15.4)	67.6 (7.7)	51.1 (14.4)	49.815 (16.170)	53.0(15.8)	52.8(15.9)	0.044
Pre- transplantation HLA sensitization	1 (14.3%)	7 (25.0%)	1 (33.3%)	10 (37.0%)	19 (29.2%)	217 (24.3%)	236 (24.6%)	0.587
ATG induction therapy, n (%)	7 (100.0%)	22 (78.6%)	3 (100.0%)	21 (80.8%)	53 (81%)	750 (87.0%)	803 (86.7%)	0.405
Missing	0	0	0	1	1	32	33	
Death-censored graft loss, n (%)	3 (42.9%)	14 (50.0%)	2 (66.7%)	7 (25.9%)	26 (40.0%)	74 (8.3%)	100 (10.4%)	<0.00 1
Survival (yrs), mean (SD)	3.5 (1.7)	5.8 (3.0)	5.6 (2.7)	7.1 (2.6)	6.141 (2.921)	5.6 (2.8)	5.6 (2.8)	0.020

Legend: DCD: donor with circulatory death (with Maastricht classification); yrs: years; SD: standard deviation

Among recipients developing a class 2 dnDSA (table 2), the time to first dnDSA occurrence was 2.22 years on average (SD 1.73), with no difference between groups ($p=0.459$). Most of the dnDSA were DQ (80%), with no difference between groups ($p=0.733$). Histological ABMR was proven in 30% of recipients developing a class 2 dnDSA, with an equal repartition of active and chronic active ABMR. Treatment administration was different

between groups ($p=0.003$), but not the histological ABMR confirmation ($p=0.456$), nor the maximum number of class 1 dnDSA ($p=0.1$).

Table 2: Characteristics of the class 2 dnDSA

	Major-HighMFI (N=7)	Major-LowMFI (N=28)	Minor-HighMFI (N=3)	Minor-LowMFI (N=27)	Total (N=65)	p value
Time to first DSA development (yrs), mean (SD)	2.17 (1.27)	2.02 (1.64)	1.11 (0.59)	2.56 (1.97)	2.22 (1.73)	0.459
Maximum MFI over the follow-up, mean (SD)	15097 (3431)	8467 (5486)	14540 (2427)	2609 (1746)	7028 (5842)	< 0.001
Initial MFI, mean (SD)	12996 (1669)	3404 (2380)	14540 (2427)	2156 (1224)	4432 (4347)	< 0.001
dnDSA sub-class						0.733
DP	1 (14.3%)	1 (3.6%)	0 (0.0%)	1 (3.7%)	3 (4.6%)	
DQ	4 (57.1%)	23 (82.1%)	3 (100.0%)	22 (81.5%)	52 (80.0%)	
DR	2 (28.6%)	4 (14.3%)	0 (0.0%)	4 (14.8%)	10 (15.4%)	
Treatment type						0.003
Major	6 (85.7%)	16 (57.1%)	0 (0.0%)	4 (14.8%)	26 (40.0%)	
Minor	0 (0.0%)	2 (7.1%)	1 (33.3%)	3 (11.1%)	6 (9.2%)	
No treatment	1 (14.3%)	10 (35.7%)	2 (66.7%)	20 (74.1%)	33 (50.8%)	
ABMR occurrence						0.456
NA	1	3	0	6	10	
No ABMR	3 (50.0%)	13 (52.0%)	2 (66.7%)	17 (81.0%)	35 (63.6%)	
Active ABMR	2 (33.3%)	5 (20.0%)	0 (0.0%)	2 (9.5%)	9 (16.4%)	
Active + chronic ABMR	0 (0.0%)	3 (12.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (5.5%)	
Chronic ABMR	1 (16.7%)	4 (16.0%)	1 (33.3%)	2 (9.5%)	8 (14.5%)	
Maximum number of class 1 dnDSA, mean (SD)	0.714 (1.496)	0.143 (0.525)	0.000 (0.000)	0.074 (0.267)	0.169 (0.627)	0.100
Death-censored graft loss	3 (42.9%)	14 (50.0%)	2 (66.7%)	7 (25.9%)	26 (40.0%)	0.230
Survival (yrs), mean (SD)	3.5 (1.7)	5.8 (3.0)	5.7 (2.7)	7.2 (2.6)	6.1 (2.9)	0.022

Legend: NA: no biopsy performed after dnDSA occurrence; yrs: years; SD: standard deviation

- dnDSA panorama

For each recipient developing a class 2 dnDSA, the immunodominant dnDSA and the graft outcome is described of table 3, ordered by the graft survival. The timelines (figure 2) illustrate graft outcomes: class 2 dnDSA timeline is observed according to the time post transplantation, among recipients presenting a death-censored-graft loss (above) and recipients without graft-loss (below). Some recipients experienced a short lasting dnDSA that however resulted in graft loss (eg recipient 12, 42), while others experienced a long lasting dnDSA without graft loss (eg 53, 45). In case of graft loss (above), this occurred either early after dnDSA occurrence (eg recipients 2, 3 or 21), or after several years (eg recipients 51, 51, 58 or 59).

When considering treatment options (figure 2.B), major treatments tended to be administered to recipients with the shortest survivals, and recipients with the longest survival did not receive any treatment, or a minor one.

Table 3: Characteristics of recipients developing a class 2 dnDSA

Recipient	Pre HLA immunization *	Class 2 dnDSA characteristics				Outcome			
		Identification	Initial MFI	Number of dnDSA	Evolution**	Biopsy proven rejection***	Treatment ****	Graft lost	Survival **** (days)
1	False	DQB1*05:02	1149	1	Major-Ongoing	Active ABMR	Early, major	True	502
2	False	DQ7	2650	1	Major-Ongoing	Active ABMR	Early, major	True	536
3	True	DQ9	1066	1	Major-NonOngoing	NA	No	True	588
4	True	DPB1*05:01	4845	3	Major-Ongoing	NA	No	False	625
5	False	DQB1*06:03	624	1	Major-Ongoing	NA	No	False	749
6	False	DQ7	11970	1	Major-Ongoing	Chronic active ABMR	Early, major	False	759
7	True	DQB1*05:03	600	1	Major-Ongoing	FALSE	No	False	761
8	False	DQ2	13409	5	Major-Ongoing	Active ABMR	Early, major	False	814
9	False	DR53	11745	1	Major-Ongoing	Chronic active ABMR	Early, major	True	837
10	False	DR13	3530	1	Major-Ongoing	Active and chronic active ABMR	Late, major	False	925
11	False	DQ9	16837	3	Minor-NonOngoing	NA	No	True	988
12	False	DQ4	1464	2	Minor-NonOngoing	FALSE	No	True	991
13	True	DP5	10591	1	Major-Ongoing	TCMR	Late, major	True	1199
14	False	DQ8	4466	1	Major-Ongoing	FALSE	No	False	1237
15	False	DR53	5482	1	Major-NonOngoing	Chronic active ABMR	Late, major	True	1372
16	False	DRB3*01:01	2632	2	Minor-NonOngoing	NA	No	False	1376
17	True	DQ7	725	1	Minor-NonOngoing	FALSE	No	False	1410
18	True	DQ5	5157	1	Major-NonOngoing	Active ABMR	Early, major	True	1415
19	False	DR53	15464	1	Major-NonOngoing	Chronic active ABMR	Late, major	False	1427
20	False	DR4	966	1	Minor-NonOngoing	Active ABMR	Late, major	False	1446
21	False	DQB1*03:01	14365	3	Major-Ongoing	NA	No	True	1513
22	False	DRB4*01	666	2	Minor-NonOngoing	NA	No	True	1518
23	True	DQ7	3627	1	Minor-NonOngoing	FALSE	No	False	1526
24	False	DQB1*05:01	1300	2	Minor-NonOngoing	TCMR	Late, major	True	1579
25	False	DQ9	4486	1	Major-Ongoing	FALSE	Early, major	False	1602
26	False	DQ5	1276	1	Minor-NonOngoing	NA	No	False	1865
27	False	DQ8	2598	1	Minor-NonOngoing	NA	No	False	1942
28	False	DQ8	9059	1	Major-Ongoing	Chronic active ABMR	Late, major	True	2094
29	False	DQ7	4444	1	Minor-NonOngoing	Chronic active ABMR	Late, major	False	2126
30	False	DR15	1480	1	Major-NonOngoing	Active ABMR	Early, major	True	2154
31	False	DQ7	2475	1	Major-Ongoing	NA	No	False	2156
32	False	DQB1*06:02	3279	1	Major-Ongoing	Active and chronic active ABMR	Late, major	True	2195
33	False	DQ7	4101	1	Major-Ongoing	FALSE	No	True	2234
34	False	DQ8	14783	1	Minor-NonOngoing	FALSE	No	True	2330
35	True	DQ8	4770	1	Minor-NonOngoing	NA	No	True	2384
36	False	DQB1*02:01	1879	2	Minor-NonOngoing	Chronic active ABMR	Late, major	False	2426
37	True	DR15	659	1	Minor-NonOngoing	NA	no	False	2443
38	False	DQ2	2651	1	Major-Ongoing	Chronic active ABMR	Early, major	True	2478
39	False	DQ9	1657	1	Minor-NonOngoing	FALSE	Late, minor	False	2504
40	False	DQB1*03:01	3289	2	Major-Ongoing	Active and chronic active ABMR	Late, major	False	2533
41	False	DQ4	13429	1	Major-Ongoing	Active ABMR	Early, major	False	2595
42	True	DQ4	1560	1	Minor-NonOngoing	Active ABMR	Early, minor	True	2615

43	True	DQ5	864	1	Major-Ongoing	NA	No	False	2679
44	False	DQ3	3420	1	Minor-NonOngoing	FALSE	Early, minor	False	2821
45	False	DQ2	3166	2	Major-Ongoing	TCMR	Late, major	False	2890
46	True	DQB1*03:01	2275	1	Minor-NonOngoing	NA	No	True	2895
47	True	DQ6	12000	2	Minor-NonOngoing	Chronic active ABMR	Early, minor	False	2912
48	False	DQ7	9549	1	Major-Ongoing	Active ABMR	Early, major	False	3019
49	True	DR53	544	1	Major-Ongoing	Chronic active ABMR	Early, major	False	3213
50	False	DQ4	2508	3	Major-NonOngoing	TCMR	No	True	3287
51	False	DPB1*04:02	1304	1	Minor-Ongoing	NA	No	True	3298
52	True	DQ6	2919	1	Minor-NonOngoing	NA	No	False	3340
53	False	DQB1*02:01	2500	2	Major-Ongoing	Borderline TCMR	Late, major	False	3428
54	True	DQ6	1176	1	Major-Ongoing	NA	No	False	3526
55	False	DQB1*05:03	1969	1	Minor-NonOngoing	NA	No	False	3584
56	True	DQ2	4443	2	Minor-NonOngoing	NA	No	False	3595
57	False	DQB1*03:01	2120	2	Minor-NonOngoing	FALSE	No	False	3628
58	False	DQB1*06:03	7579	1	Major-NonOngoing	Chronic active ABMR	Early, major	True	3703
59	False	DQ2	3084	1	Major-Ongoing	FALSE	Early, minor	True	3729
60	True	DQB1*02:02	3000	1	Minor-NonOngoing	FALSE	No	False	3844
61	False	DQ7	3961	2	Major-Ongoing	FALSE	Late, minor	True	3883
62	False	DQ2	552	1	Minor-NonOngoing	NA	No	False	3889
63	True	DQ5	1314	1	Minor-NonOngoing	NA	No	False	3929
64	False	DQB1*02	1472	1	Minor-NonOngoing	NA	No	False	3933
65	False	DQ5	3204	1	Minor-NonOngoing	NA	No	False	4002

Legend:

* pre HLA sensitization: no donor specific HLA antibody former to transplantation

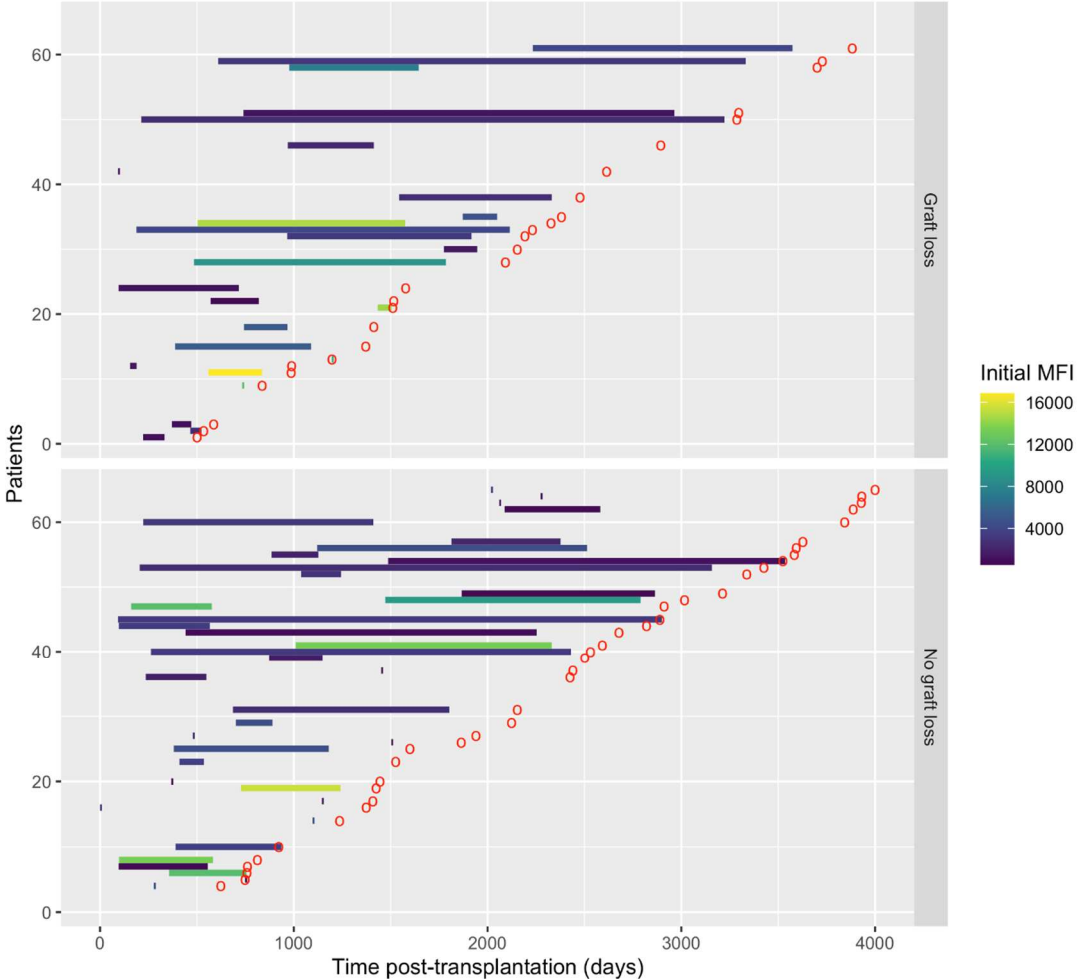
** NA: no biopsy performed after dnDSA occurrence / FALSE: no ABMR or TCMR

*** early treatment: administered in the first three months post dnDSA development / No: no specific treatment administered

DCGS: death censored graft survival

Figure 2: class 2 dnDSA timelines

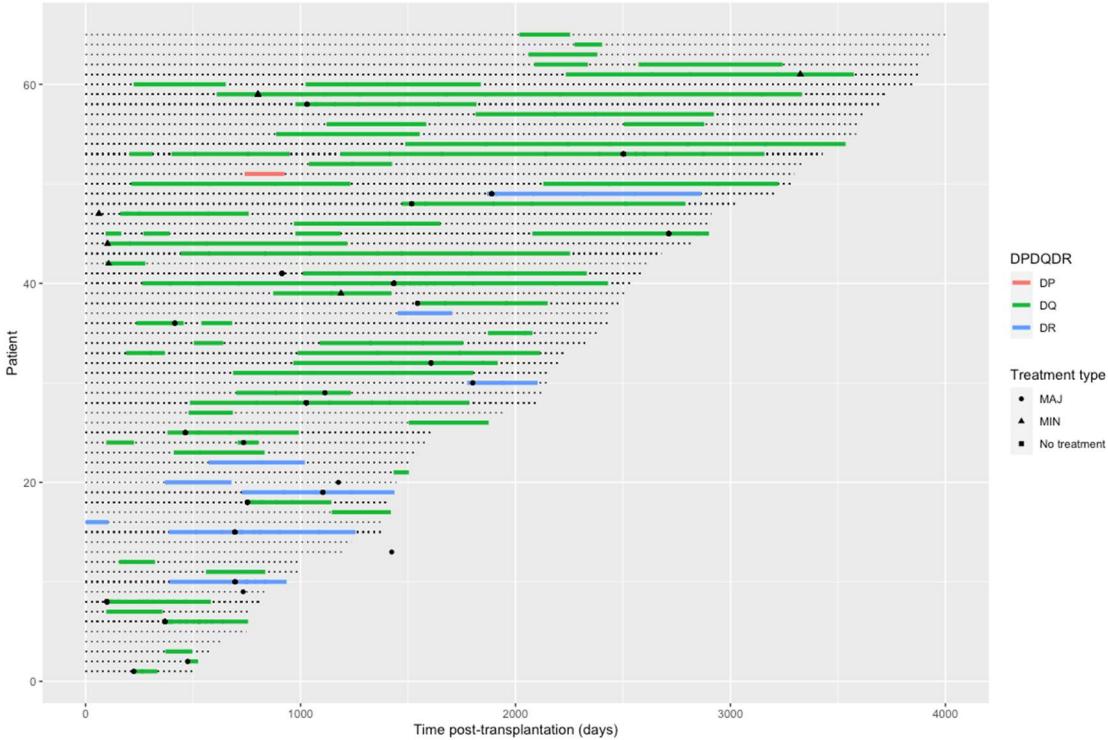
A: According to the initial MFI and the graft loss



Upper panel: timeline until death-censored graft loss (red ring)

Lower panel: timeline until last follow-up (red ring), for patients without graft-loss

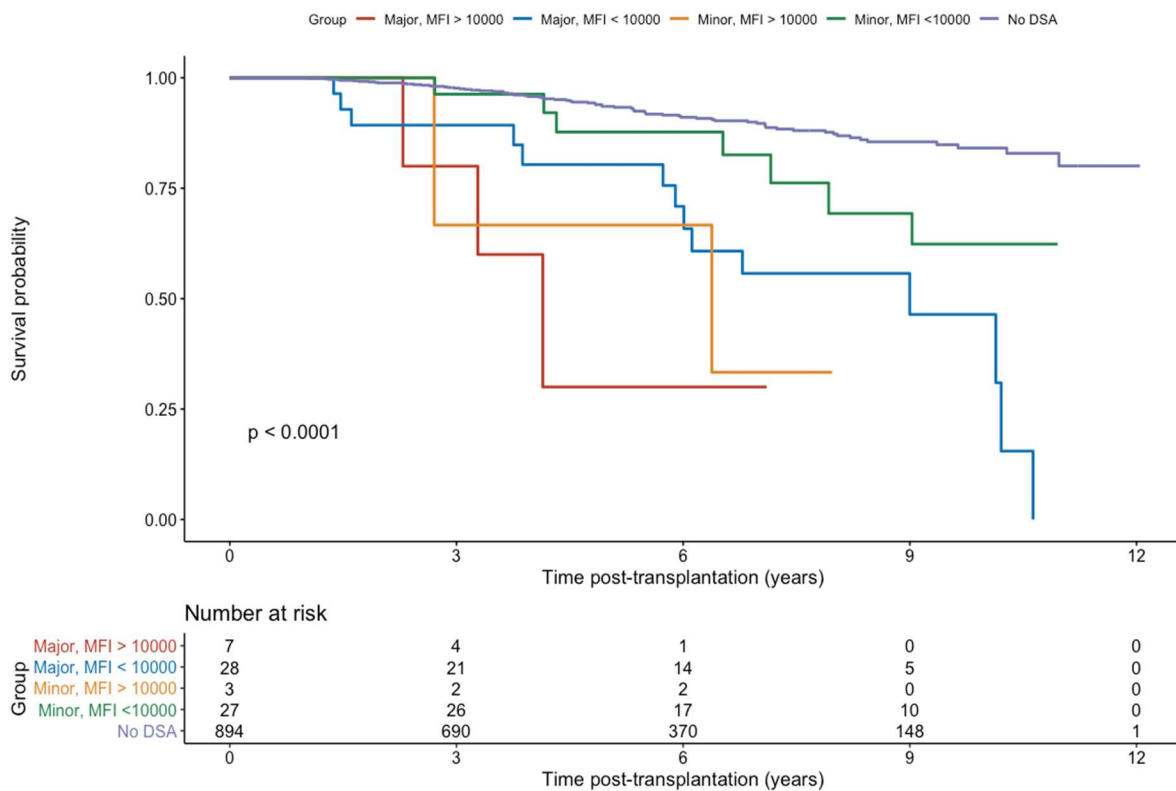
B: According to the treatment administered and the DSA sub-class (DP, DQ, DR)



Outcome over all the study population (dnDSA occurrence or not)

In the whole study population, including dnDSA negative patients and the four previously defined groups (figure 3), there was a significant difference between groups ($p < 0.001$). A total of 10.4% of recipients lost their graft, with a significant difference between groups ($p < 0.001$): 40% of recipients developing a dnDSA lost their graft VS 8.3% of recipients without dnDSA.

Figure 3: Death-censored graft survival over the whole study population



- Graft survival: associated covariates

Univariate and multivariate model

In univariate survival analyses, covariates significantly associated with DCGS were occurrence of a class 1 dnDSA ($p=0.007$), high initial MFI (>10000) ($p=0.085$) and major or minor dnDSA ($p=0.091$). On the other hand, recipient age (>65 years, $p=0.191$), donor age (>65 years, $p=0.214$), HLA pre-transplantation sensitization (non DSA, $p=0.46$), maximum MFI over the follow-up (>10000 , $p=0.559$), major or minor treatment administration ($p=0.498$), and DP/DQ/DR sub-class ($p=0.23$) were not associated with DCGS. High initial MFI, major or minor dnDSA and occurrence of a class 1 dnDSA were therefore included in a multivariate Cox regression survival model: major or minor dnDSA ($p=0.009$) and class 1 dnDSA occurrence

($p=0.001$) remained independently and significantly associated with death-censored graft survival.

Outcome according to the treatment

Comparing recipients developing a class 2 dnDSA (figure 4), there was no difference in DCGS between major, minor or no treatment administered ($p=0.37$). There was a trend toward a worse outcome for recipients who received a major treatment. Concerning the raw graft survival (i.e. non death-censored, figure 5), there was no difference between the treatment groups either ($p=0.25$): treatment administration or intensity did not induce more death.

Figure 4: dnDSA death-censored survival according to the treatment administered

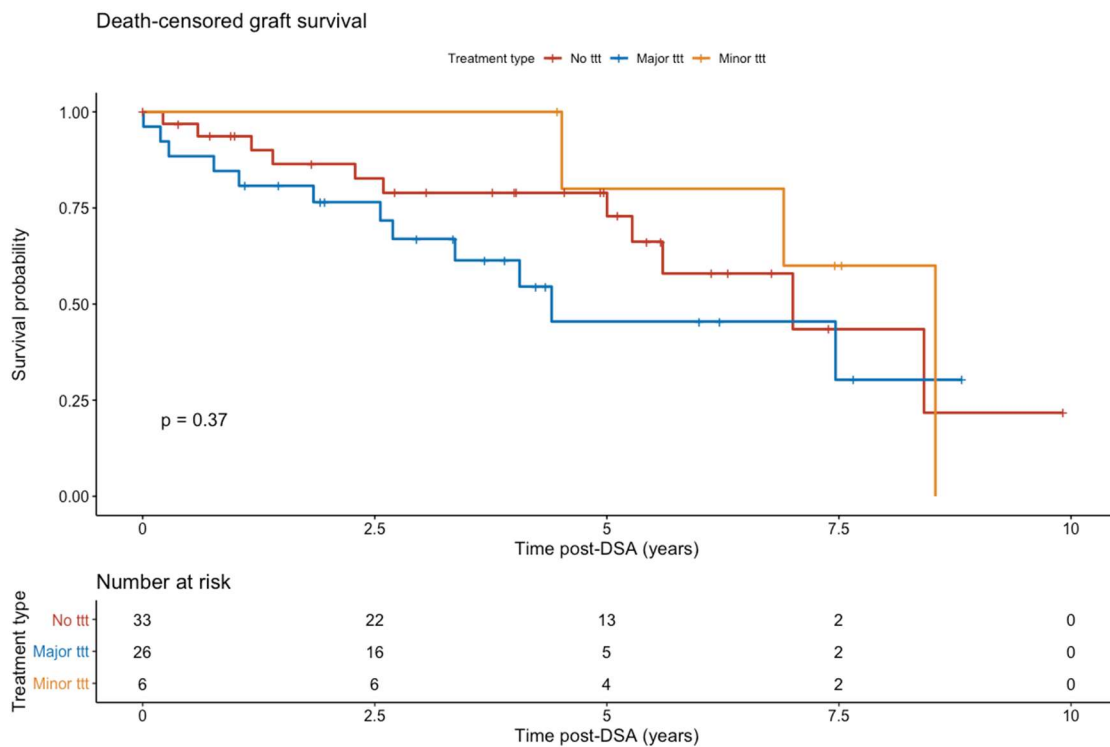
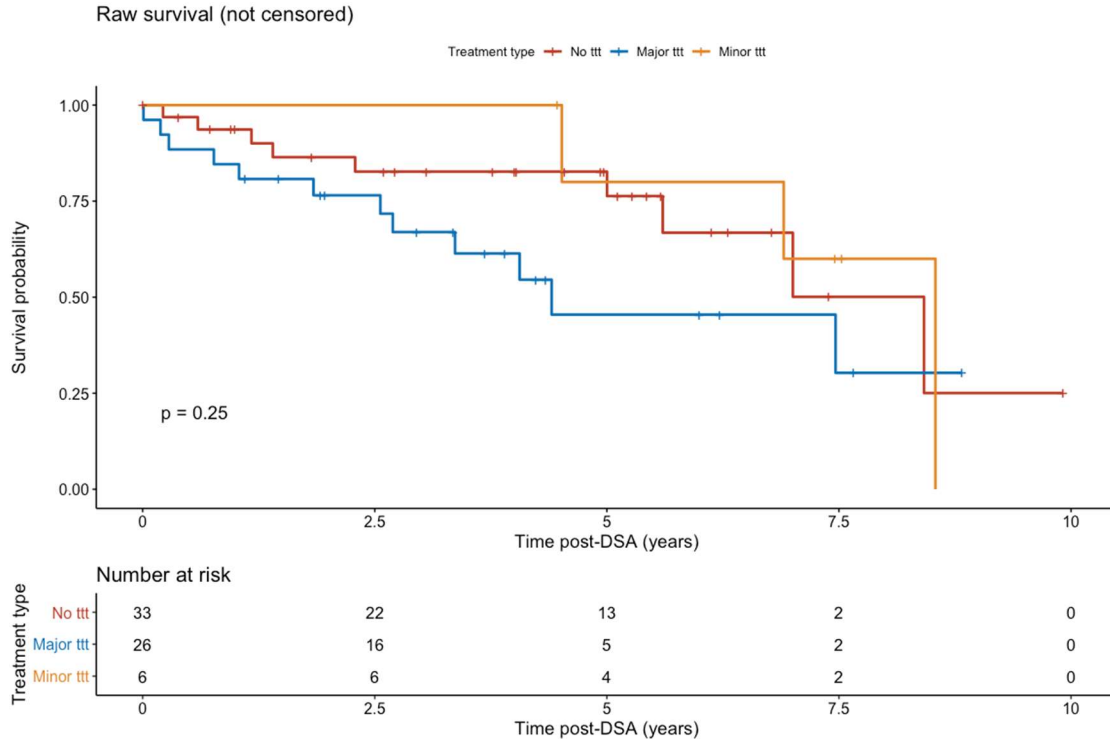


Figure 5: dnDSA raw-survival according to the treatment administered



When observing the class 2 dnDSA of recipients receiving a major treatment (table 4), most of them (65%) presented a major and ongoing dnDSA, among which 42% lost their graft; when developing a major and not ongoing dnDSA (20% of recipients treated with a major treatment), despite the disappearance of the dnDSA, all recipients lost their graft. For recipients treated with a minor treatment, the majority (66%) developed a minor and not ongoing dnDSA, with 25% of graft lost. For recipients who were not treated, most of them (64%) developed a minor and not ongoing dnDSA with 29% of graft lost. Most of the others developed a major and ongoing dnDSA (27%), without frequent graft loss (22%). In a nutshell, treatment options seem to be associated with the estimated severity of the clinical case.

Table 4: class 2 dnDSA evolution according to the treatment administered

Major treatment n= 26 (40%)		
Type of dnDSA	n (%)	Graft loss n (%)
Major and Ongoing	17 (65%)	7 (42%)
Major and not Ongoing	5 (20%)	4 (80%)
Minor and Ongoing	0	0
Minor and not Ongoing	4 (15%)	1 (25%)
All dnDSA	26	12 (46%)
Minor treatment n= 6 (9%)		
Type of dnDSA	n (%)	Graft loss n (%)
Major and Ongoing	2 (33%)	2 (100%)
Major and not Ongoing	0	0
Minor and Ongoing	0	0
Minor and not Ongoing	4 (66%)	1 (25%)
All dnDSA	6	3 (50%)
No treatment n= 33 (51%)		
Type of dnDSA	n (%)	Graft loss n (%)
Major and Ongoing	9 (27%)	2 (22%)
Major and not Ongoing	2 (6%)	2 (100%)
Minor and Ongoing	1 (3%)	1 (100%)
Minor and not Ongoing	21 (64%)	6 (29%)
All dnDSA	33	11 (33%)

Time to first dnDSA occurrence was not different between the groups of treatment ($p=0.272$, table 5). The initial MFI was not different between groups either ($p=0.105$), but the mean initial MFI was numerically higher among recipients treated with a major treatment. On the other hand, the maximum MFI over the follow up was significantly higher for recipients treated with a major treatment, and lower among non-treated recipients. The dnDSA subclass was not different between treatment groups ($p=0.262$).

Table 5: recipients characteristics according to the treatment administered

	No treatment (n=33)	Major treatment (n=26)	Minor treatment (n=6)	Total (n=65)	p value
Time to first dnDSA occurrence (yrs)	2.56 (1.83)	1.87 (1.44)	1.85 (2.26)	2.22 (1.73)	0.272
Maximum MFI over the follow-up, Mean (SD)	5222 (5622)	9473 (5442)	6362 (5779)	7028 (5842)	0.018
Initial MFI, Mean (SD)	3384 (4064)	5797 (4561)	4280 (3902)	4432 (4347)	0.105
dnDSA sub-class					0.262
DPB	2 (6.1%)	1 (3.8%)	0 (0.0%)	3 (4.6%)	
DQB	28 (84.8%)	18 (69.2%)	6 (100.0%)	52 (80.0%)	
DRB	3 (9.1%)	7 (26.9%)	0 (0.0%)	10 (15.4%)	

Legend: yrs: years; SD: Stand Deviation

Outcome according to DP, DQ or DR type

Outcome according to dnDSA type is represented of table 6. Most of the class 2 dnDSA were DQ (80%). Among them, 29% developed an ABMR, with an initial MFI higher than 10000 in 20% of patients developing an ABMR VS 10% in those without ABMR ($p=0.39$). Most of the recipients receiving a major treatment developed an ABMR (72%) ; no patient with a biopsy-proven ABMR was left untreated, but 9 out of 24 treated patients had a non-biopsy related indication for treatment. The graft loss risk was similar with or without proven ABMR (50 VS 43%, $p=0.779$), possibly mitigated by our treatment strategies.

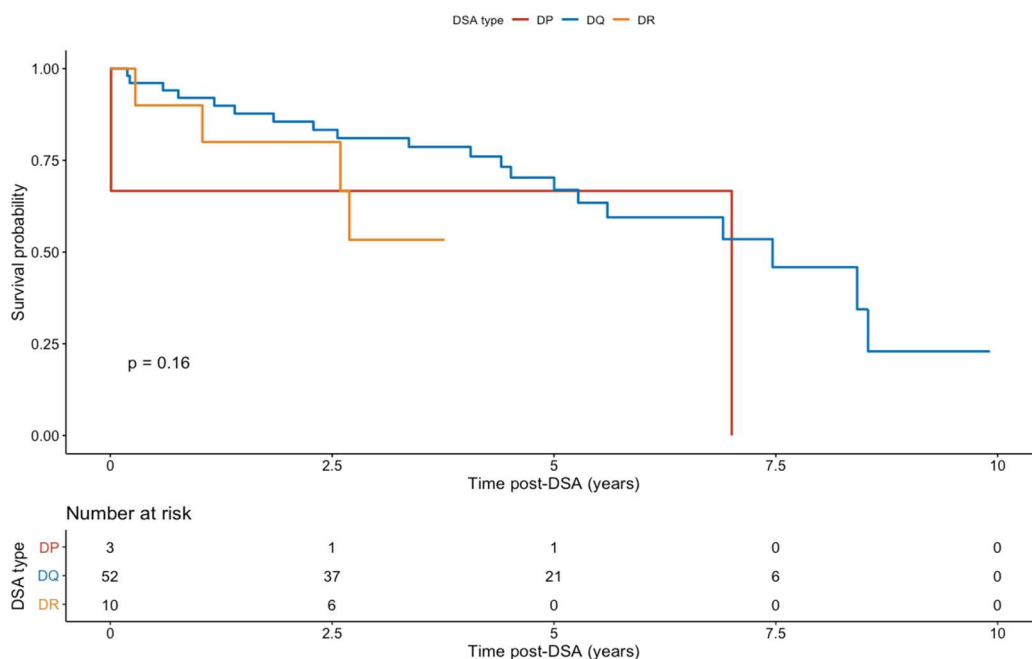
There was no DCGS difference between the DSA type (38% for DQ, 66% for DP and 40% for DR). There was also no difference between ABMR and DSA type. A very small number of recipients developed a DP dnDSA ($n=3$), limiting analysis. Two third of them lost their graft: one after TCMR occurrence, and one without biopsy performed post dnDSA occurrence.

Table 6: Recipients outcome according to the class 2 dnDSA sub-class

	DPB n= 3			DQB n= 52			DRB n= 10		
Pre HLA immunization, n (%)	2 (66%)			15 (29%)			2 (20%)		
Major dnDSA, n (%)	3 (100%)			27 (52%)			6 (60%)		
Ongoing dnDSA, n (%)	3 (100%)			23 (44%)			3 (30%)		
Number of dnDSA, mean	1.4			1.4			1.3		
Biopsy data	ABMR	No ABMR	NA	ABMR	No ABMR	NA	ABMR	No ABMR	NA
n (%)	0	1 (33%)	2 (66%)	16 (31%)	18 (35%)	18 (35%)	7 (70%)	0	3 (30%)
Initial MFI > 10000, n (%)	0	1 (100%)	0	4 (25%)	1 (5%)	2 (11%)	2 (28%)	0	0
Treatment									
Major n (%)	0	1 (100%)	0	14 (87%)	4 (22%)	0	7 (100%)	0	0
Minor n (%)	0	0	0	2 (12%)	4 (22%)	0	0	0	0
No treatment n (%)	0	0	2 (100%)	0	10 (56%)	18 (100%)	0	0	3 (100%)
Graft loss, n (%)	0	1 (100%)	1 (50%)	8 (50%)	7 (39%)	5 (28%)	3 (43%)	0	1 (33%)
	2 (66%)			20 (38%)			4 (40%)		

Legend: NA: no biopsy after dnDSA occurrence

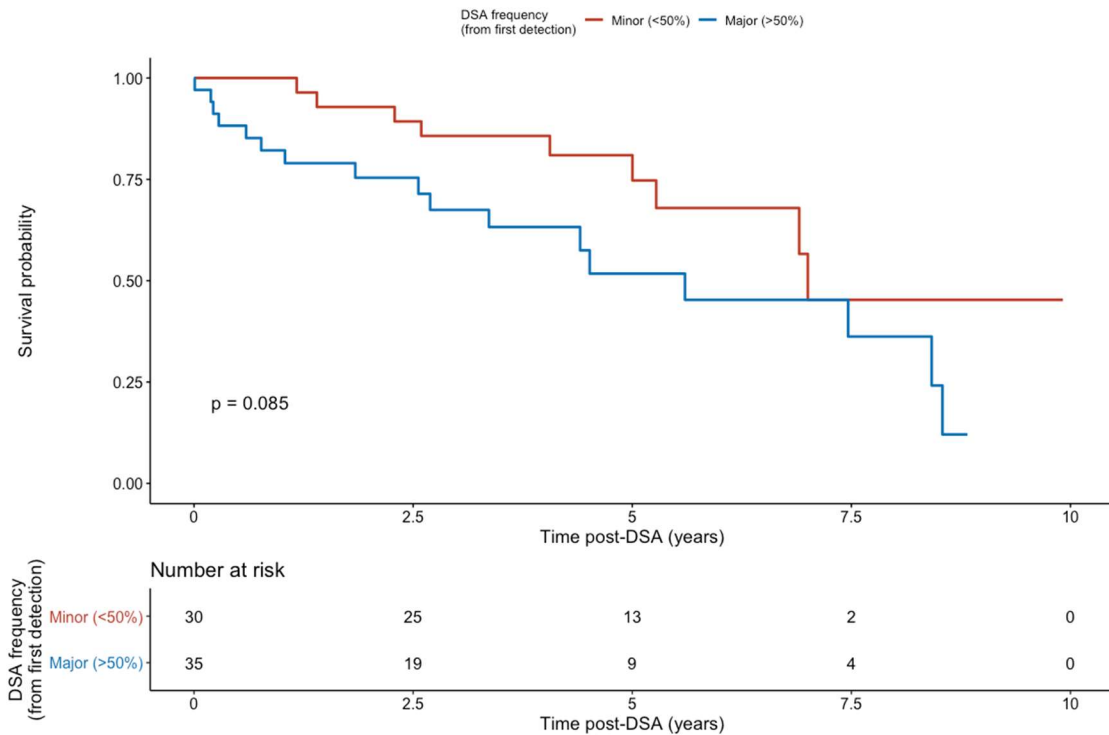
Figure 6: death-censored survival according to class 2 dnDSA sub-class



Outcome according to the dnDSA persistence from dnDSA occurrence

Observing recipients according to the persistence of the dnDSA over the follow-up (defined as major or minor), there was no statistical DCGS difference (figure 7, $p=0.085$). However, there was a trend to a better outcome among recipients with a minor dnDSA.

Figure 7: death-censored graft survival according to the class 2 persistence, from time post DSA occurrence

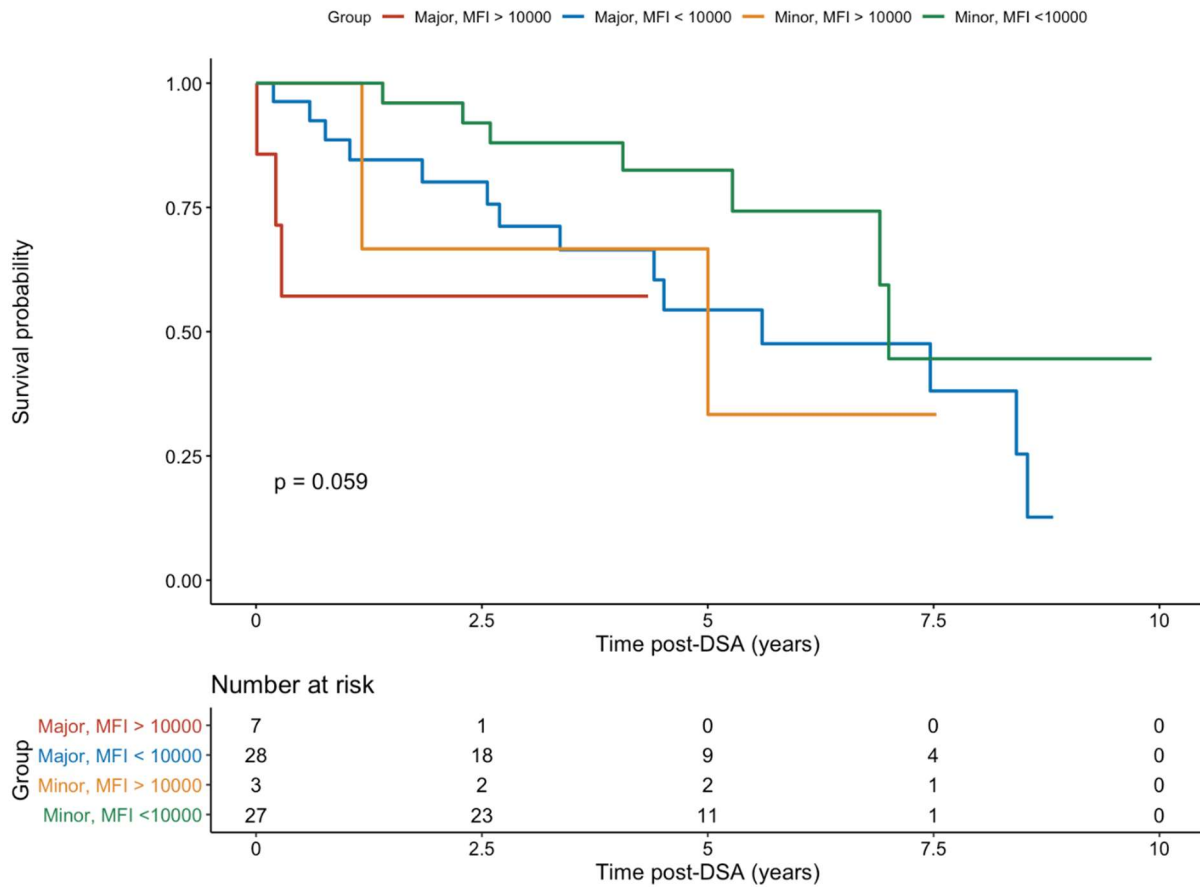


Outcome according to the initial MFI and the persistence of the dnDSA, from dnDSA occurrence

Death-censored graft survival was compared between the 4 groups of recipients developing a dnDSA: Major-HighMFI, Major-LowMFI, Minor-HighMFI, and Minor-LowMFI, from dnDSA occurrence (figure 8). In this analysis, there was a nearly significant difference between the four groups. The association between the initial DSA MFI and its persistence over

time allows to stratify patients, with a high initial MFI and persistence over time pointing to the most toxic dnDSA.

Figure 8: death-censored graft survival from class 2 dnDSA occurrence



IX. Discussion

In our cohort, 73 (7.5%) of kidney transplant recipients developed a dnDSA: 65 were class 2 dnDSA and 8 exclusively class 1 dnDSA. Class 2 dnDSA occurred after 2.22 years on average, inducing 30% biopsy-proven ABMR and 40% graft loss. In univariate analysis, for class 2 dnDSA, the donor age, an associated class 1 dnDSA, a high initial MFI (>10000) and the persistence of the dnDSA over the follow-up were associated with death-censored graft survival. In a multivariate model, the persistence of the dnDSA over the follow-up and the associated class 1 dnDSA occurrence remained independent predictors of DCGS.

A total of 49% of KTR developing a class 2 dnDSA benefited from a treatment. The intensity of the treatment tended to be more important when the dnDSA had a high initial MFI, a high maximum MFI, a long lasting of the dnDSA over the follow-up or a persistence on the last sample, or an ABMR; inversely most of the recipients who did not receive any treatment developed a dnDSA without these pejorative initial or evolutive data. This suggests a selection bias for the treatment administered according to the initial characteristics of the dnDSA, its evolution and the biopsy data. Conforting this idea, the death-censored graft survival was not different between groups of treatments: treating the most pejorative evolutive dnDSA with a more intensive treatment may have avoided graft failures. There was also no significant difference in the raw graft survival between treatment groups: treatment administration and intensity did not induce more death.

Only 7.5% of recipients developed a dnDSA, most of them in class 2 (6.7%). Most recipients received an ATG-based induction and were treated by an association of tacrolimus and MMF, with a target trough tacrolimus level of 5-8 µg/l beyond one-month post-transplantation. In other studies with an equivalent immunological risk, 11 to 14% of recipients

developed dnDSA^{5,12,25}. One study assessed prospectively the dnDSA development according to the immunological risk; among the low immunological risk group (comparable to our cohort), 16% developed a dnDSA, 8% an ABMR and 24% a TCMR²⁶. Our immunosuppressive strategy might have limited the risk of HLA sensitization.

DQ antibodies were the most frequent class 2 dnDSA, in line with previously described kidney transplant cohorts²⁷⁻²⁹. However, we did not identify more ABMR or graft loss among DQ dnDSA compared to DR and DP dnDSA, and the death-censored graft survival was not different between DR, DQ and DP dnDSA. However, a limited recipients number developed no-DQ class 2 dnDSA.

Categorising class 2 dnDSA according to the initial MFI and its persistence over the follow-up allowed us to stratify patients according to death-censored graft survival. Unsurprisingly, dnDSA with a high initial MFI and persisting over the follow-up presented the most pejorative graft survival, and the ones with a low initial MFI and a short persistence over the follow-up had the longest survival, with a statistical difference between groups. The graft survival of recipients with a low initial MFI and a non-persistent class 2 dnDSA was close to recipients without dnDSA. The increased risk for recipients with a high initial MFI is probably related to the C1q and C3d binding activities of such dnDSA, which were previously shown to be associated with ABMR occurrence and graft survival²³.

There are several limits to our study: the retrospective data collection, even if exhaustive data from dnDSA outcome were accessible; the lack of a standardized treatment strategy when a dnDSA developed, the lack of systematic biopsy in patients developing a dnDSA. However, hard outcomes such as DCGS and raw graft survival remain valid outcomes

of clinical importance. A limited number of patients developed a class 1 exclusive dnDSA, preventing further interpretation for this dnDSA class.

In conclusion, in our experience the development of a dnDSA is a rare but deleterious event. Close oversight of kidney transplant recipients developing a class 2 dnDSA is necessary to discuss a biopsy indication and a potential treatment, especially in case of dnDSA 1/ persisting over time , 2/ associated with a simultaneous class 1 dnDSA. Stratification of the risk associated with a dnDSA might be improved using these dynamic criteria.

X. Références

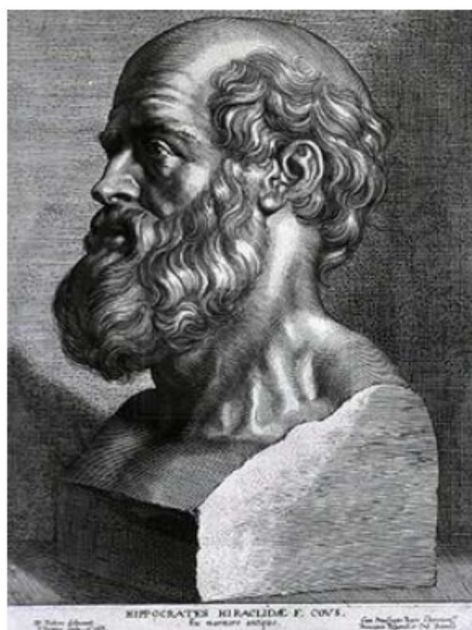
1. Tait BD. Detection of HLA antibodies in organ transplant recipients - triumphs and challenges of the solid phase bead assay. *Frontiers in Immunology*. 2016;7(DEC). doi:10.3389/fimmu.2016.00570
2. PORT, Friedrich K., WOLFE, Robert A., MAUGER, Elizabeth A. et al. Comparison of survival probabilities for dialysis patients vs cadaveric renal transplant recipients. *Jama*. 1993;270(11):1339-1343.
3. EVANS, Roger W., MANNINEN, Diane L., GARRISON JR, Louis P. et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *New England journal of medicine*. 1985;312(9):553-559.
4. Hourmant M, Cesbron-Gautier A, Terasaki PI, et al. Frequency and clinical implications of development of donor-specific and non-donor-specific HLA antibodies after kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(9):2804-2812. doi:10.1681/ASN.2004121130
5. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(5):1157-1167. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04013.x
6. Loupy A, Hill GS, Jordan SC. The impact of donor-specific anti-HLA antibodies on late kidney allograft failure. *Nature Reviews Nephrology*. 2012;8(6):348-357. doi:10.1038/nrneph.2012.81

7. Legris T, Picard C, Todorova D, et al. Antibody-dependent NK cell activation is associated with late kidney allograft dysfunction and the complement-independent alloreactive potential of donor-specific antibodies. *Frontiers in Immunology*. 2016;7(AUG). doi:10.3389/fimmu.2016.00288
8. Terasaki PI, Cai J. Humoral theory of transplantation. *Current Opinion in Immunology*. 2005;17(5):541-545. doi:10.1016/j.coi.2005.07.018
9. Viglietti D, Loupy A, Vernerey D, et al. Value of donor-specific anti-HLA antibody monitoring and characterization for risk stratification of kidney allograft loss. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(2):702-715. doi:10.1681/ASN.2016030368
10. Terasaki PI, Ozawa M. Predicting Kidney Graft Failure by HLA Antibodies: A Prospective Trial. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(3):438-443. doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00360.x
11. Lachmann N, Terasaki PI, Budde K, et al. Anti-human leukocyte antigen and donor-specific antibodies detected by luminex posttransplant serve as biomarkers for chronic rejection of renal allografts. *Transplantation*. 2009;87(10):1505-1513. doi:10.1097/TP.0b013e3181a44206
12. Wiebe C, Gibson IW, Blydt-Hansen TD, et al. Rates and determinants of progression to graft failure in kidney allograft recipients with de novo donor-specific antibody. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(11):2921-2930. doi:10.1111/ajt.13347

13. Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 meeting report: Differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *American Journal of Transplantation*. 2007;7(3):518-526. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01688.x
14. 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. *American Journal of Transplantation*. 2018;18(2):293-307. doi:10.1111/ajt.14625
15. Haas M. The Revised (2013) Banff Classification for Antibody-Mediated Rejection of Renal Allografts: Update, Difficulties, and Future Considerations. *American Journal of Transplantation*. 2016;16(5):1352-1357. doi:10.1111/ajt.13661
16. Loupy A, Haas M, Roufousse C, et al. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I): Updates on and clarification of criteria for T cell– and antibody-mediated rejection. *American Journal of Transplantation*. 2020;(February):2318-2331. doi:10.1111/ajt.15898
17. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, et al. Understanding the causes of kidney transplant failure: The dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *American Journal of Transplantation*. 2012;12(2):388-399. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03840.x
18. Lefaucheur C, Nochy D, Andrade J, et al. Comparison of combination plasmapheresis/IVIg/Anti-CD20 versus high-dose ivig in the treatment of

- antibody-mediated rejection. *American Journal of Transplantation*. 2009;9(5):1099-1107. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02591.x
19. BILLING, Heiko, RIEGER, Susanne, SÜSAL, Caner et al. IVIG and rituximab for treatment of chronic antibody-mediated rejection: a prospective study in paediatric renal transplantation with a 2-year follow-up. *Transplant International*. 2012;25(11):1165-1173.
 20. KULKARNI, S., KIRKILES-SMITH, N. C., DENG, Y. H. et al. Eculizumab therapy for chronic antibody-mediated injury in kidney transplant recipients: A pilot randomized controlled trial. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(3):682-691.
 21. CHOI, J., AUBERT, O., VO, A. et al. Assessment of Tocilizumab (Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal) as a Potential Treatment for Chronic Antibody-Mediated Rejection and Transplant Glomerulopathy in HLA-Sensitized Renal Allograft Recipients. *American Journal of Transplantation*. 2017;17(9):2381-2389.
 22. ESKANDARY, Farsad, REGELE, Heinz, BAUMANN, Lukas et al. A randomized trial of bortezomib in late antibody-mediated kidney transplant rejection. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018;29(2):591-605.
 23. Lee H, Han E, Choi AR, et al. Clinical impact of complement (C1q, C3d) binding de Novo donor-specific HLA antibody in kidney transplant recipients. *PLoS ONE*. 2018;13(11):1-18. doi:10.1371/journal.pone.0207434
 24. Lefaucheur C, Viglietti D, Bentlejewski C, et al. IgG Donor-Specific Anti-Human HLA Antibody Subclasses and Kidney Allograft Antibody-Mediated Injury. *Journal*

- of the American Society of Nephrology*. 2016;27(1):293-304.
doi:10.1681/ASN.2014111120
25. Wiebe C, Rush DN, Nevins TE, et al. Class II Eplet Mismatch Modulates Tacrolimus Trough Levels Required to Prevent Donor-Specific Antibody Development. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(11):3353-3362. doi:10.1681/ASN.2017030287
 26. Wan S. Development and Outcomes of De Novo Donor Specific Antibodies in Low, Moderate and High Immunological Risk Kidney Transplant Recipients. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2020;13(3):287-288. doi:10.1016/s0740-5472(96)90021-5
 27. Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, et al. De novo DQ donor-specific antibodies are associated with a significant risk of antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy. *Transplantation*. 2012;94(2):172-177. doi:10.1097/TP.0b013e3182543950
 28. Devos JM, Gaber AO, Knight RJ, et al. Donor-specific HLA-DQ antibodies may contribute to poor graft outcome after renal transplantation. *Kidney International*. 2012;82(5):598-604. doi:10.1038/ki.2012.190
 29. Lee H, Min JW, Kim J il, et al. Clinical significance of HLA-DQ antibodies in the development of chronic antibody-mediated rejection and allograft failure in kidney transplant recipients. *Medicine (United States)*. 2016;95(11):1-9. doi:10.1097/MD.0000000000003094



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

THÈSE SOUTENUE PAR : CASIEZ Catherine

TITRE :

J'AI UN DSA, C'EST GRAVE DOCTEUR ?
DE NOVO DONOR SPECIFIC ANTIBODY INITIAL AND EVOLUTIVE
CHARACTERISTICS PREDICTIVE OF GRAFT SURVIVAL IN KIDNEY TRANSPLANT
RECIPIENTS IN GRENOBLE UNIVERSITY HOSPITAL (THE DYNAMIK STUDY)

CONCLUSION :

Introduction :

Occurrence of *de-novo* donor-specific antibodies (dnDSA) can reduce graft survival in kidney-transplant recipients (KTRs). However, development kinetic has been poorly described, we assessed the initial and developmental characteristics of dnDSAs to predict death-censored graft survival (DCGS).

Materials and methods :

All KTRs at Grenoble University Hospital between 2008 and 2017 with no preformed DSAs were included. Most patients received antithymocyte globulins as induction therapy and maintenance immunosuppression of tacrolimus and mycophenolic acid, plus early steroid-withdrawal.

Results :

967 KTRs were included: a dnDSA occurred in 73 (7.5%), of which 65 were anti-class-2 and eight were exclusively anti-class-1. Anti-class-2 dnDSAs occurred, on average, after 2.22 years posttransplantation. This resulted in antibody-mediated rejection (ABMR) in 30% of cases and graft loss in 40%. Compared to dnDSA-free patients, KTRs that developed anti-class-2 dnDSAs had significantly lower DCGS (HR=4.24, $p<0.001$). Univariate prognostic factors associated with DCGS in patients that developed anti-class 2 dnDSAs were i) co-occurrence of anti-class-1 dnDSAs ($p=0.007$), ii) donor's age ($p=0.02$), iii) a high (>10,000) initial mean fluorescence intensity (MFI) ($p=0.08$), and iv) persisting dnDSAs (>50% of Luminex searches; $p=0.09$). In multivariate analyses, persisting dnDSAs and co-occurrence of anti-class 1 dnDSAs remained associated with DCGS ($p=0.01$ and $p=0.001$, respectively), independently of donor age ($p=0.002$). Overall, 49% of KTRs that developed an anti-class-2 dnDSAs received specific treatment; however, this had no effect on DCGS ($p=0.37$) or overall survival ($p=0.25$). Selection bias probably caused the most severe cases of ABMR to be within the treated group. Overall, persisting dnDSAs with a high initial MFI were the most detrimental, whereas transitory, low initial MFI dnDSAs had a survival rates close to those of dnDSA-free KTRs.

Conclusion :

In our cohort, dnDSAs were infrequent but had poor outcomes. Nonetheless, dnDSAs with a low initial MFI and infrequent detection over time were far less detrimental: this factor could allow KTRs to be risk stratified for developing a dnDSA.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 2 septembre 2020

LE DOYEN

Pour le Président
et par délégation

Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

CHU Grenoble Alpes
Pr. Lionel ROSTAING
Néphrologie-Hémodialyse-Aphérèses-Transplantation
RPPS 1000 28 68 668

Pr. Lionel ROSTAING