

TRANSPLANTATION RÉNALE / KIDNEY TRANSPLANTATION TRANSPLANTATION RÉNALE ABO INCOMPATIBLE

<http://www.lebanesemedicaljournal.org/articles/63-3/review6.pdf>

Imad ABBOUD¹, Marie-Noëlle PERALDI¹, Denis GLOTZ¹



Abboud I, Peraldi MN, Glotz D. Transplantation rénale ABO incompatible. *J Med Liban* 2015 ; 63 (3) : 159-163.

Abboud I, Peraldi MN, Glotz D. Renal transplantation from ABO incompatible donors. *J Med Liban* 2015 ; 63 (3) : 159-163.

RÉSUMÉ • La transplantation rénale ABO-incompatible (ABOi) regagne de l'intérêt depuis les années 80. Elle permet d'augmenter significativement le nombre de greffes en provenance de donneurs vivants. Les antigènes A et B sont présents à la surface des globules rouges mais également à la surface interne des vaisseaux et des membranes des cellules rénales. Toute personne a dans son sang des anticorps dirigés contre les antigènes A et B qui diffèrent de son propre groupe sanguin, et qui en cas de greffe d'organe ABOi risquent de mener à une occlusion des vaisseaux et à une nécrose de l'organe greffé.

Les futurs receveurs reçoivent une perfusion de rituximab (en guise de splénectomie « pharmacologique transitoire ») et débutent le traitement immunosuppresseur oral dans le mois qui précède l'opération. Les anticorps anti-ABO sont diminués par plasmaphérèse ou immunoadsorption jusqu'à atteindre un taux faible la veille de la transplantation. Le suivi est très rapproché au cours des 15 premiers jours en raison du plus grand risque de rejet aigu (humoral). Au-delà, un état d'« accommodation » est atteint et les résultats à moyen et long terme tant de survie du patient que de survie du greffon ne diffèrent pas d'une greffe ABO compatible.

Mots-clés : transplantation rénale, greffe rénale, ABO incompatible, accommodation

INTRODUCTION

La transplantation rénale est le traitement de choix des patients ayant une insuffisance rénale terminale, permettant d'améliorer leur survie et leur qualité de vie [1-3].

Il existe actuellement, en France comme dans le monde entier, une pénurie d'organes à transplanter, notamment en transplantation rénale. Ceci a comme conséquence un allongement de la durée d'attente en dialyse, elle-même corrélée à une moins bonne évolution de la transplantation, quand celle-ci est enfin réalisée [4]. Les transplantations dites préemptives, effectuées avant la mise en route d'un traitement substitutif de l'insuffisance rénale, donnent les meilleurs résultats de survie des patients et des greffons, que l'organe greffé provienne d'un donneur cadavérique ou d'un donneur vivant [5].

Il est donc essentiel de chercher à transplanter le plus

ABSTRACT • ABO-incompatible (ABOi) living donor renal transplantation is being developed since the 80s, and may provide a significant source of organs. Blood group A and B antigens are expressed not only on red blood cells but also on renal vascular endothelial and renal epithelial membranes. Each individual has preformed natural antibodies against his/her absent A and/or B antigens. These antibodies may directly damage the ABOi allograft and cause its diffuse thrombosis and primary non-function.

ABOi allograft recipients are conditioned with one dose of rituximab (as a "pharmacological splenectomy") and oral immunosuppressive treatment is introduced several days pre-operatively. Anti A/B titers are lowered by plasmapheresis or specific immunoadsorption.

Close follow-up is mandatory in the first two weeks after transplantation, due to higher acute humoral rejection risk, until reaching an "accommodation" state. Thereafter, graft and patient survivals are the same as those of ABO compatible renal transplantations.

tôt possible les patients candidats à une transplantation. Les avantages des transplantations rénales à partir de donneurs vivants sont multiples, avec notamment un meilleur pronostic de la greffe [4] et une diminution de la pénurie d'organes (les personnes ainsi transplantées ne sont plus candidates pour une transplantation avec des organes provenant de donneurs décédés et les résultats étant meilleurs à long terme, ces transplantés sont moins susceptibles de demander une nouvelle inscription pour transplantation).

L'information sur la possibilité du don à partir d'un donneur vivant fait partie des thèmes évoqués lors des consultations pré-transplantation. Parmi les donneurs acceptables, tant réglementairement qu'au terme du bilan médical exhaustif réalisé, un certain nombre ont un groupe sanguin incompatible.

Jusqu'à récemment en France, les donneurs devaient être ABO compatibles avec le receveur, limitant ainsi le nombre de donneurs potentiels ce qui entraîne une perte importante du nombre de transplantations réalisées.

Cependant, la transplantation à partir de donneurs ABO-incompatibles (ABOi) est de pratique courante, et ancienne, dans certains pays, en particulier le Japon et les États-Unis.

Les données rapportées, tant aux USA qu'au Japon, montrent que les résultats à long terme des transplantations à partir de donneurs ABOi sont équivalents à ceux

¹Service de néphrologie et transplantation rénale, Hôpital Saint Louis (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Paris, France.

Correspondance: Dr. Imad Abboud. Service de néphrologie et transplantation rénale. 1 avenue Claude Vellefaux. 75010 Paris. France.

e-mail: imad.abboud@sls.aphp.fr

des transplantations à partir de donneurs ABO compatibles. Les résultats à court terme légèrement inférieurs ont été rapportés lors de transplantations effectuées il y a plus de 15 ans, et les séries actuelles ne montrent plus de différence de survie, que ce soit pour les patients ou pour les greffons. En particulier, la fréquence des complications infectieuses ou tumorales semble être identique.

BARRIÈRE IMMUNOLOGIQUE DU GROUPE SANGUIN ABO

Les groupes sanguins A, B et O ont été découverts en 1901 par Karl Landsteiner, biologiste et médecin autrichien (Prix Nobel de Médecine en 1930). Il s'agit d'un système d'antigènes (Ag) et d'anticorps (Ac) spécifiques. Les Ag A et B sont des enzymes glycoprotéiques appelées glycosyl-transférases, c'est-à-dire qui catalysent l'ajout de sucres sur un substrat, la substance H. Ils sont présents à la surface des cellules de tous les tissus (éléments figurés du sang et tissu rénal entre autres [6]) à l'exception du tissu conjonctif et du système nerveux central. Ces protéines enzymatiques sont déterminées génétiquement (locus situé sur le bras long du chromosome 9).

Par convention, le groupe sanguin ABO est défini par les Ag présents sur les globules rouges. Les Ac présents dans le sérum correspondent à l'Ag ou aux Ag absents à la surface des globules rouges. Le groupe A connaît un niveau de complexité supplémentaire : lors de la détermination de l'Ag A avec un Ac anti-A, certaines hématies sont moins fortement agglutinées (hématies A2, 20% des sujets) que d'autres (hématies A1, 80% des sujets) [7].

Ces Ac, présents en dehors de toute immunisation préalable, sont dits 'Ac réguliers' et sont de classe IgM (à distinguer des 'Ac immuns', de classe IgG, acquis au contact des Ag, comme à l'occasion de grossesses, transfusions ou transplantations incompatibles antérieures, etc.). Les taux sériques de ces anticorps sont, en clinique, quantifiés par la détermination de l'activité d'hémagglu-

ination en utilisant des hématies humaines comme cellules cibles. Le taux d'anticorps est exprimé sous forme d'un titre qui est la dilution maximale du sérum du receveur provoquant l'agglutination. Les titres sont rapportés sous forme de titres chlorure de sodium (NaCl) et IAT (*indirect antiglobulin test* [test de Coombs indirect]) qui reflètent respectivement les anticorps hémagglutinants (principalement IgM) et immuns (principalement IgG). La fiabilité des techniques d'hémagglutination est de 1 palier de titre et, par conséquent, une variation du titre de 2 paliers (c'est-à-dire de 4 à 16) est considérée comme une variation significative du taux d'anticorps.

En France, 45% de la population appartient au groupe A, 43% au groupe O, 9% au groupe B et 3% au groupe AB.

En transplantation rénale, le non-respect de la compatibilité ABO entre le donneur et le receveur risque d'entraîner un rejet humoral hyperaigu, médié par les anticorps réguliers (IgM) du receveur. Il se produit une liaison Ag-Ac immédiate, une activation de la cascade du complément, des thromboses vasculaires et une destruction de l'organe, traduite par une non-fonction primaire [8-10].

HISTORIQUE DE LA GREFFE ABOI ET RÉSULTATS RAPPORTÉS DANS LA LITTÉRATURE

La transplantation rénale ABOi s'est traduite, à ses débuts, par un rejet hyperaigu dans la majorité des cas (principalement en provenance de donneurs décédés) réalisés sporadiquement entre 1955 et les années 1980. Transplanter entre groupes sanguins différents était devenu une erreur médicale.

Par la suite, dans les années 1980, des équipes médico-chirurgicales, en particulier belges, vont développer un programme de transplantation rénale ABOi en provenance de donneurs vivants [11-12]. La préparation du receveur comportait le plus souvent une splénectomie et des échanges plasmatiques prégreffe, suivis d'une immunosuppression à base d'anticorps polyclonaux, de cyclosporine, d'azathioprine et de corticoïdes. La survie du greffon à un an était alors identique à celle d'une greffe ABO identique à l'époque. Les taux de survie à 5 ans des transplantations rénales ABO incompatibles ont été de 75% à 77% [12].

Le Japon développera la transplantation rénale ABOi à partir de 1985, pour des raisons culturelles et réglementaires. Entre 1989 et 2006, plus de 1000 greffes rénales ABOi ont été effectuées dans 82 centres. La survie des greffons rénaux ABO identiques et ABOi à dix ans était la même [13-15]. (Figure 1).

Face à ces très bons résultats, et dans un contexte de pénurie de greffons, d'autres pays ont également implémenté des programmes de transplantation rénale ABOi à partir de donneurs vivants, en particulier les États-Unis [16] (depuis les années 2000), le Canada, la Suède, l'Allemagne [17], la Suisse, le Royaume-Uni, l'Espagne, la France, etc.

Le protocole suédois implémenté en 2002 par le

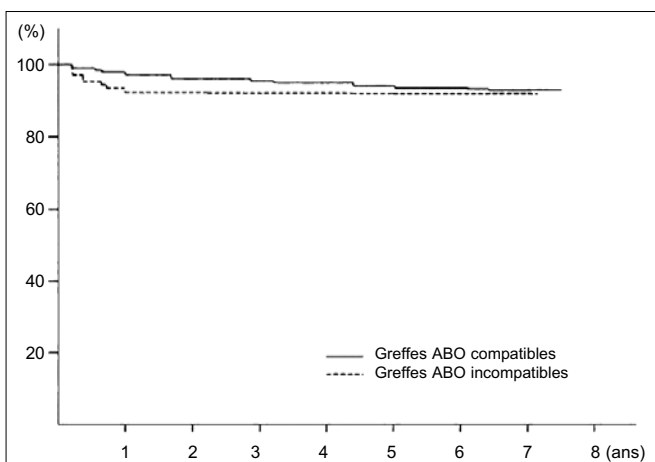


FIGURE 1. Survie rénale à long terme identique pour les greffes rénales ABO compatibles (n = 366) et ABO incompatibles (n = 67), d'après Tanabe *et al.* [13].

Karolinska Institute à Stockholm, associant une perfusion de rituximab et l'immunoabsorption spécifique (sur Glycosorb®), a permis d'obtenir des résultats identiques à ceux des greffes rénales ABO identiques. À un et trois ans, la survie du patient est de 100% et celle du greffon de 86,7% ; aucun épisode de rejet humoral n'a été diagnostiqué [18].

Le protocole national français de greffe ABOi a été implémenté en 2012. Plusieurs greffes ont déjà été réalisées avec d'excellents résultats (non publiés).

PROTOCOLE DE CONDITIONNEMENT DU RECEVEUR

Eu égard aux moyens de prévention qu'elle nécessite, la transplantation de rein ABOi ne peut actuellement se concevoir qu'avec un donneur vivant. Le protocole de conditionnement visera à diminuer le taux des anticorps anti-ABO, à empêcher leur réapparition et à favoriser l'acquisition d'un état d'accommodation.

➤ L'élément-clé est la **diminution des immunoglobulines** (IgG et IgM) anti-ABO à moins de 1/8, permettant la transplantation sans risque de rejet humoral aigu immédiat. Ces anticorps peuvent être éliminés par l'une des deux techniques suivantes [19]:

– des *échanges plasmatiques* (EP) classiques ou par double filtration (DFPP);

– une *immunoabsorption* (IA).

L'EP est la technique la moins chère, encore largement utilisée, mais exposant davantage le patient aux risques d'hémorragies et d'infections (tout le plasma est remplacé par un liquide de substitution).

Dans l'IA, aucun liquide de substitution n'est nécessaire ; la colonne de protéine A élimine 100% de toutes les IgG et 30-80% de toutes les IgM alors que les anticorps anti-ABO ne représentent que 0,25% de l'ensemble des anticorps. Des filtres plus sélectifs pour les Ac anti-ABO ont été développés (type Glycosorb®).

Le nombre de sessions pré-transplantation (2 à 5) et post-transplantation (3 à 5) et le titre d'Ac visé en fin de session (plus le titre obtenu est proche de zéro, meilleur est le résultat) sont très hétérogènes d'une étude à l'autre. Schématiquement, dès que le taux des IgG et des IgM anti-ABO a atteint moins de 1/8, la greffe rénale doit se faire dans les douze heures. Il s'agit donc d'une greffe semi-élective, qui nécessite une grande disponibilité des chirurgiens, des anesthésistes, des biologistes et des immunologistes.

➤ **Diminuer le pool de lymphocytes B**, cellules présentatrices d'antigènes et précurseurs des plasmocytes producteurs d'anticorps (dont les anticorps anti-ABO), s'est fait initialement par splénectomie.

– *Splénectomie*

La rate a un double rôle : celui de filtre sanguin (permettant l'élimination des particules étrangères et des éléments figurés sénescents) et celui de lieu de production d'Ac et de cellules immunocompétentes vis-à-vis d'Ag

arrivant par voie sanguine. Ce second rôle a été le rationnel de la splénectomie pratiquée dans les transplantations ABOi. La splénectomie a permis de diminuer le titre d'Ac anti-A et/ou anti-B [20]. Ainsi, au début des années 80, plusieurs auteurs ont démontré qu'une splénectomie était bénéfique en cas de transplantation rénale [11, 20-22]. Cependant, quelques années après, Sutherland a montré que le bénéfice sur la survie des greffons n'existe pas à long terme et que la splénectomie est responsable d'une surmortalité à long terme [23]. En effet, l'asplénie engendre une susceptibilité accrue aux infections bactériennes (pneumocoque surtout, mais aussi méningocoque, *Haemophilus influenzae*, etc.).

– *Rituximab (Mabthéra®)*

Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20 (antigène présent à la surface des cellules B), dont l'utilisation a permis de ne plus recourir à la splénectomie [24], avec des succès de greffes ABOi tout à fait comparables aux séries utilisant une splénectomie systématique [24-27]. On pourrait ainsi parler de « splénectomie chimique », avec l'avantage évident de la réversibilité, une fois l'effet du monoclonal épuisé.

Ce produit avait initialement été développé pour le traitement du lymphome à cellules B et il a également été utilisé avec succès dans d'autres domaines, par exemple dans des maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux disséminé ou les vascularites. Une dose unique d'anti-CD20 élimine les cellules B périphériques pendant plusieurs mois (splénectomie « pharmacologique »). Cet anticorps monoclonal a été utilisé à la fois pour traiter les rejets [28] dans la transplantation ABO compatible et en traitement d'induction [25, 27, 29] dans la transplantation ABOi.

➤ Selon les centres, l'**immunosuppression per os** débute entre quinze et sept jours avant la date présumée de la transplantation, à base d'inhibiteur de la calcineurine (tacrolimus ou ciclosporine), mycophénolate mofétil et corticoïde.

Le jour de la greffe, le patient recevra une **induction** à base de basiliximab (anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la chaîne alpha du récepteur IL2 à la surface des lymphocytes T activés) ou de sérum anti-lymphocytaire (ATG : globuline anti-thymocyte). Tous ces immunosuppresseurs sont les mêmes que ceux prescrits lors d'une greffe rénale ABO identique.

➤ Concernant les **risques d'une transplantation ABOi**, ils sont comparables à ceux d'une transplantation à partir de donneurs ABO compatibles. En effet, les protocoles utilisés diffèrent maintenant peu de ceux utilisés en transplantation à partir de donneurs ABO compatibles, et sont même identiques passés les premiers mois. Il a été bien démontré que c'est l'administration au long cours d'immunosuppresseurs qui entraînait un risque élevé de pathologies infectieuses et tumorales. À la phase initiale, l'utilisation de rituximab ne s'accompagne pas, dans les études publiées, d'une augmentation de ces pathologies

[30]. En hématologie, aucun risque d'oncogenèse accrue n'a été montré avec l'utilisation de ce produit (avec plus de 500 000 doses) [31].

SUIVI HÉMATOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE

Anticorps anti-ABO

Les anticorps anti-ABO continuent habituellement à baisser au décours précoce de la transplantation en raison de l'adsorption sur le greffon [14, 29] puis augmentent à nouveau environ une semaine après la transplantation pour retrouver le plus souvent les valeurs initiales présentes avant les séances d'EP/IA ou des valeurs légèrement inférieures [29]. Une augmentation des titres d'anticorps de deux paliers ou plus, ou une augmentation régulière d'un palier par jour, est considérée comme significative. Si cela se produit au cours des quatre premières semaines, des séances supplémentaires d'EP/IA sont pratiquées. En cas de rebond associé à une augmentation de la créatinine, une biopsie du greffon est effectuée. Au-delà de quinze jours, l'« accommodation » est acquise et maintenue sur le long terme.

Concept d'accommodation du transplant

Le terme « accommodation » est utilisé pour caractériser un greffon rénal avec peu ou pas de lésions histologiques et à fonction normale, alors qu'il se trouve dans un environnement de groupe sanguin différent [32]. Ce concept a été proposé par plusieurs auteurs pour expliquer les résultats à long terme des transplantations ABO incompatibles [33-35].

Trois mécanismes ont été proposés pour expliquer le phénomène d'accommodation [36]:

1. Une modification de l'expression antigénique (ABO) des cellules endothéliales de l'organe greffé était une hypothèse initiale séduisante, mais infirmée par la suite.
2. Les anticorps anti-ABO développés après la greffe auraient une affinité et/ou une spécificité modifiée(s) vis-à-vis du greffon comparativement aux Ac anti-ABO qui existaient avant la greffe. Cette hypothèse est jusqu'à présent mal démontrée.
3. Le mécanisme le moins controversé est celui déjà décrit en xénotransplantation [37] (et à moindre degré pour les Ac anti-HLA [38]) de « résistance active du greffon » [32], par le biais d'une modification phénotypique (expression modifiée de certains gènes « protecteurs »), lui conférant une résistance à l'action des Ac circulants anti-ABO. Ainsi, ces derniers se fixent sur les antigènes ABO exprimés à la surface de l'endothélium vasculaire et de l'épithélium tubulaire du greffon, entraînant l'activation de la cascade du complément (comme le prouve le marquage C4d positif), mais celle-ci s'arrête avant le stade du complexe d'attaque membranaire et ne mène donc pas à la destruction du greffon.

Cet état d'« accommodation » s'acquiert au cours des quinze premiers jours de la transplantation, au-delà des-

quels, il n'y a plus ou très peu de risque de rejet humoral. On ne peut toutefois pas parler de tolérance puisque l'immunosuppression est toujours nécessaire.

Ainsi, pour obtenir une survie à long terme de greffons ABO incompatibles, deux conditions sont nécessaires : une concentration initiale faible des Ac circulants et une cinétique (de remontée) lente [39].

CONCLUSION

La transplantation rénale à partir d'un donneur vivant ABO incompatible regagne de l'intérêt du fait de la pénurie d'organes, de l'allongement conséquent du temps d'attente, de la meilleure compréhension des mécanismes d'histocompatibilité, du développement des techniques d'élimination des anticorps anti-A/B et de l'application de nouveaux protocoles immunosuppresseurs (en particulier l'anticorps monoclonal anti-CD20). Les résultats publiés semblent comparables à ceux de la transplantation d'un rein ABO compatible, aussi bien en termes de survie (du receveur et du greffon) qu'en termes de sécurité à long terme (complications infectieuses et néoplasiques). La transplantation rénale de donneur vivant ABO incompatible devrait être considérée de nos jours un traitement « classique » pour les patients en insuffisance rénale terminale.

RÉFÉRENCES

1. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (11): 2135-41.
2. Ojo AO, Hanson JA, Meier-Kriesche H et al. Survival in recipients of marginal cadaveric donor kidneys compared with other recipients and wait-listed transplant candidates. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (3): 589-97.
3. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341 (23): 1725-30.
4. Meier-Kriesche HU, Kaplan B. Waiting time on dialysis as the strongest modifiable risk factor for renal transplant outcomes: a paired donor kidney analysis. *Transplantation* 2002; 74 (10): 1377-81.
5. Kasiske BL, Snyder JJ, Matas AJ, Ellison MD, Gill JS, Kausz AT. Preemptive kidney transplantation: the advantage and the disadvantaged. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (5): 1358-64.
6. Bariety J, Oriol R, Hinglais N et al. Distribution of blood group antigen A in normal and pathologic human kidneys. *Kidney Int* 1980; 17 (6): 820-6.
7. Nelson PW, Helling TS, Pierce GE et al. Successful transplantation of blood group A2 kidneys into non-A recipients. *Transplantation* 1988; 45 (2): 316-9.
8. Aswad S, Mendez R, Mendez RG et al. Crossing the ABO blood barrier in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25 (1 Pt 1): 267-70.
9. Hasegawa A, Ohara T, Hirayama N et al. Reversible anuria associated with glomerular fibrin thrombi in

- ABO-incompatible renal transplants. *Transplant Proc* 1995; 27 (1): 1024-7.
10. Shimizu T, Tanabe K, Tokumoto T et al. Histological features of renal allograft biopsies in ABO minor-mismatched kidney transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17 (Suppl 10): 9-13.
 11. Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyere M et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplant Proc* 1987; 19 (6): 4538-42.
 12. Squifflet JP, De Meyer M, Malaise J, Latinne D, Pirson Y, Alexandre GP. Lessons learned from ABO-incompatible living donor kidney transplantation: 20 years later. *Exp Clin Transplant* 2004; 2 (1): 208-13.
 13. Tanabe K, Takahashi K, Sonda K et al. Long-term results of ABO-incompatible living kidney transplantation: a single-center experience. *Transplantation* 1998; 65 (2): 224-8.
 14. Takahashi K, Saito K, Takahara S et al. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004; 4 (7): 1089-96.
 15. Ichimaru N, Takahara S. Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4 (12): 682-92.
 16. Gloor JM, Lager DJ, Moore SB et al. ABO-incompatible kidney transplantation using both A2 and non-A2 living donors. *Transplantation* 2003; 75 (7): 971-7.
 17. Tyden G, Kumlien G, Berg UB. ABO-incompatible kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2011; 15 (5): 502-4.
 18. Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Tyden G. Long-term results of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2007; 84 (12 Suppl): S44-S47.
 19. Tyden G, Kumlien G, Efvargren M. Present techniques for antibody removal. *Transplantation* 2007; 84 (12 Suppl): S27-S29.
 20. Stevens C, Lempert N, Freed BM. The effects of immunosuppressive agents on in vitro production of human immunoglobulins. *Transplantation* 1991; 51 (6): 1240-4.
 21. Severyn W, Kyriakides G, Fuller L et al. Kidney transplantation by use of splenectomy and transfusions, cadaver haplotype matching, suppressor cell assays, and T-cell monitoring. *Surgery* 1981; 90 (2): 364-75.
 22. Vertuno LL, Bansal VK, Hano JE, Giacchino JL, Geis WP. The role of splenectomy in cadaveric renal transplantation. *Nephron* 1981; 27 (4-5): 273-7.
 23. Sutherland DE, Fryd DS, So SK et al. Long-term effect of splenectomy versus no splenectomy in renal transplant patients. Reanalysis of a randomized prospective study. *Transplantation* 1984; 38 (6): 619-24.
 24. Tyden G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Transplantation* 2003; 76 (4): 730-1.
 25. Tyden G, Kumlien G, Genberg H, Sandberg J, Lundgren T, Fehrman I. ABO incompatible kidney transplantations without splenectomy, using antigen-specific immunoadsorption and rituximab. *Am J Transplant* 2005; 5 (1): 145-8.
 26. Gloor JM, Lager DJ, Fidler ME et al. A Comparison of splenectomy versus intensive posttransplant antidonor blood group antibody monitoring without splenectomy in ABO-incompatible kidney transplantation. *Transplantation* 2005; 80 (11): 1572-7.
 27. Sonnenday CJ, Warren DS, Cooper M et al. Plasmapheresis, CMV hyperimmune globulin, and anti-CD20 allow ABO-incompatible renal transplantation without splenectomy. *Am J Transplant* 2004; 4 (8): 1315-22.
 28. Becker YT, Becker BN, Pirsch JD, Sollinger HW. Rituximab as treatment for refractory kidney transplant rejection. *Am J Transplant* 2004; 4 (6): 996-1001.
 29. Norden G, Briggs D, Cockwell P et al. ABO-incompatible live donor renal transplantation using blood group A/B carbohydrate antigen immunoadsorption and anti-CD20 antibody treatment. *Xenotransplantation* 2006; 13 (2): 148-53.
 30. Grim SA, Pham T, Thielke J et al. Infectious complications associated with the use of rituximab for ABO-incompatible and positive cross-match renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2007; 21 (5): 628-32.
 31. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005; 31 (6): 456-73.
 32. Park WD, Grande JP, Ninova D et al. Accommodation in ABO-incompatible kidney allografts, a novel mechanism of self-protection against antibody-mediated injury. *Am J Transplant* 2003; 3 (8): 952-60.
 33. Takahashi K. Accommodation in ABO-incompatible kidney transplantation: why do kidney grafts survive? *Transplant Proc* 2004; 36 (2 Suppl): 193S-196S.
 34. Takahashi K. Recent findings in ABO-incompatible kidney transplantation: classification and therapeutic strategy for acute antibody-mediated rejection due to ABO-blood-group-related antigens during the critical period preceding the establishment of accommodation. *Clin Exp Nephrol* 2007; 11 (2): 128-41.
 35. Galili U. Immune response, accommodation, and tolerance to transplantation carbohydrate antigens. *Transplantation* 2004; 78 (8): 1093-8.
 36. Dorling A. Transplant accommodation – are the lessons learned from xenotransplantation pertinent for clinical allotransplantation? *Am J Transplant* 2012; 12 (3): 545-53.
 37. Bach FH, Ferran C, Hechenleitner P et al. Accommodation of vascularized xenografts: expression of “protective genes” by donor endothelial cells in a host Th2 cytokine environment. *Nat Med* 1997; 3 (2): 196-204.
 38. Salama AD, Delikouras A, Pusey CD et al. Transplant accommodation in highly sensitized patients: a potential role for Bcl-xL and alloantibody. *Am J Transplant* 2001; 1 (3): 260-9.
 39. Ishida H, Koyama I, Sawada T et al. Anti-AB titer changes in patients with ABO incompatibility after living related kidney transplantations: survey of 101 cases to determine whether splenectomies are necessary for successful transplantation. *Transplantation* 2000; 70 (4): 681-5.