

LA COUR CARP
DE
L'HÔPITAL SAINT

TRANSPLANTATION RENALE CHEZ LES PATIENTS HYPERIMMUNISES

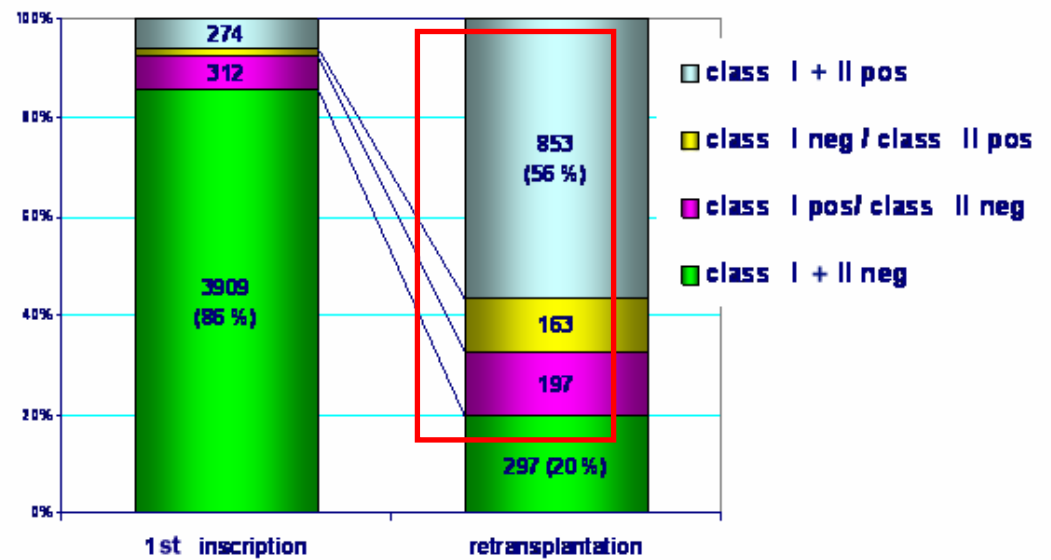
L'ENTRÉE
DU NOUVEAU
SAINT-LOUIS

2005
Noëlle

C. Lefaucheur et D. Glotz 2010

L'immunisation anti-HLA en France

Définition 2009: 1 Ac IgG anti-allo-HLA



2000

20% pts immunisés



... 2009

50% pts immunisés

80% des pts en attente de retransplantation sont immunisés

Le nouvel Hyperimmunisé....

NEFG 4000 - NATT 151507 hyper-immunisé

> Patient : XXXXXXXXXX
> Rein - FT7R7

> Sexe : M

Inscription **Immuno.** Coord. attente Suivis Observ.

▶ HLA

A1	A2	B1	B2	DR1	DR2	DQ1	DQ2
2	2	14	44	1	3	1	2

▶ Anticorps - renseignés par Dominique MEUNIER

Taux IgG anti-Ly T ou totaux : 3%

Taux d'anticorps anti-HLA Classe 2 : 5%

Taux de greffons incompatibles : 99% Taux de greffons incompatibles historisé : 100%

▶ Date de dernière recherche Ac anti-HLA validée : 25/01/2010

❖ Données saisies par l'équipe (utilisées pour l'aide au choix)

Transférer automatiquement les Ac de classe I et II saisies par le laboratoire vers les données cliniques : Oui

▶ Spécificités des anticorps Classe 1

A1 A3 A9 A11 A26 A29 A30 A31 A36 A43 A66 A80 B5 B7 B8 B13 B15 B16 B22 B27 B35 B40 B41 B42 B47 B48 B59 B67 B71 B73 B78 B81 B82

▶ Spécificités des anticorps Classe 2

DR2 DR7 DR8 DR9 DQ3 DQ4

▶ Antigènes interdits

❖ Données saisies par le laboratoire

▶ Spécificités des anticorps Classe 1

A1 A3 A9 A11 A26 A29 A30 A31 A36 A43 A66 A80 B5 B7 B8 B13 B15 B16 B22 B27 B35 B40 B41 B42 B47 B48 B59 B67 B71 B73 B78 B81 B82

▶ Spécificités des anticorps Classe 2

DR2 DR7 DR8 DR9 DQ3 DQ4

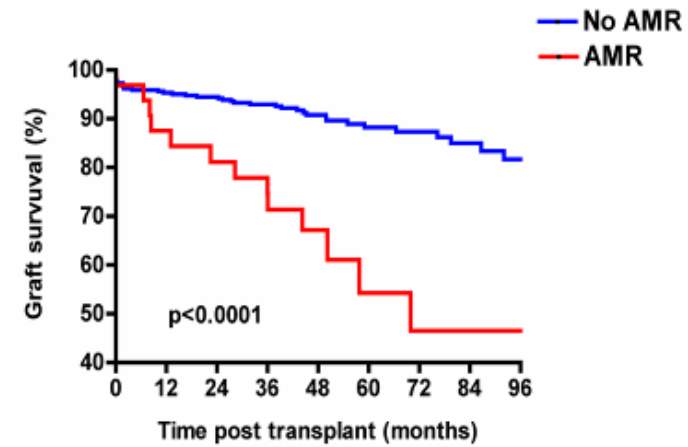
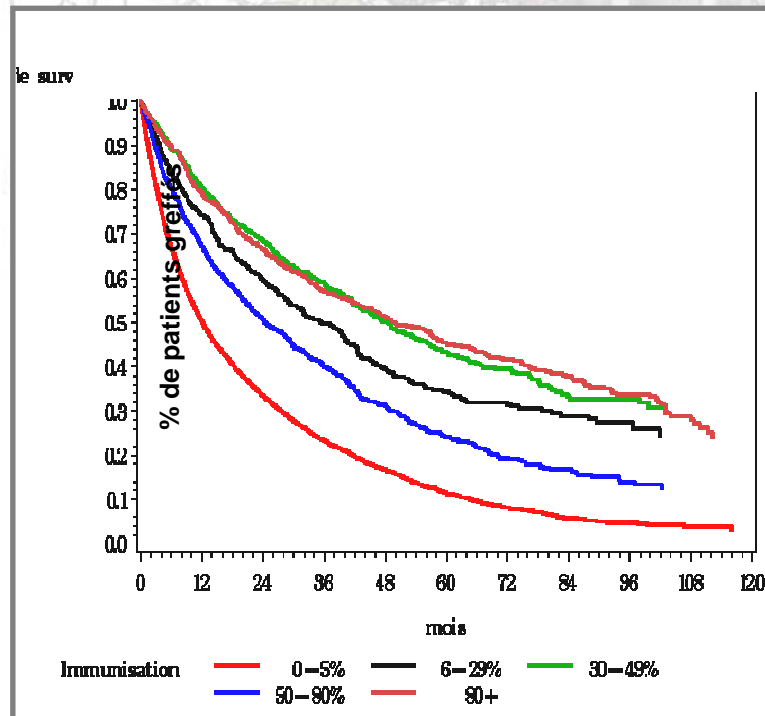
▶ Antigènes permis

P.R.A. cytotox: 3%.....

vP.R.A. 100%

REJET HUMORAL

ACCES A LA GREFFE



Number at risk

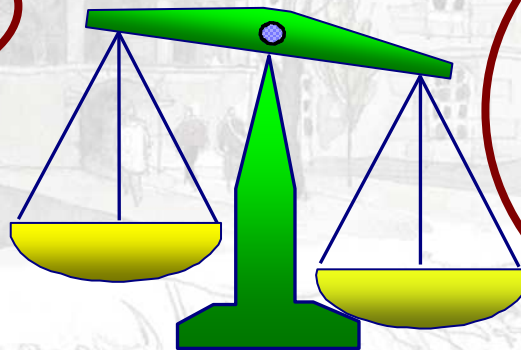
No AMR	370	338	323	256	172	121	89	61	41
AMR	32	29	26	24	12	9	7	6	4

Lefaucheur C
JASN 2010

	OKT3	IVIg	PP/IVIg	Ritux/ PP	PP/IVIg/ Ritux
Pts	43	21	16	8	12
Pt Surv		100%	84%	100%	100%
G Surv	57%	70%	81%	75%	91.3%
Author	Feucht 1993	Lefaucheur 2007	Rocha 2003	Faguer 2007	Lefaucheur 2009

La greffe chez les receveurs à risque immunologique

*Longue attente
Pas de greffe*



Efficience

- Survie des greffons*
- AMR*
- CAMR*
- Immunosuppression*
- Complications (infections, tumeurs)*

Contraintes

■ **Pénurie d'organe**

nombre de candidats possibles pour chaque greffon proposé = 3,4

■ **Logistiques (géographiques, ischémie froide)**

■ **Financières**

Objectif : définir le risque immunologique

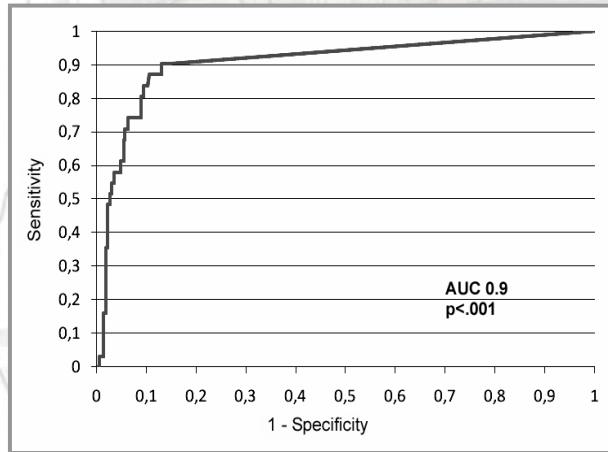
Présence/absence d'anticorps anti-HLA

→ n'est pas suffisante

➤ DSA: ELISA/Luminex

➤ XM: flow crossmatch

Corrélation entre la MFI des DSA et le risque d'AMR

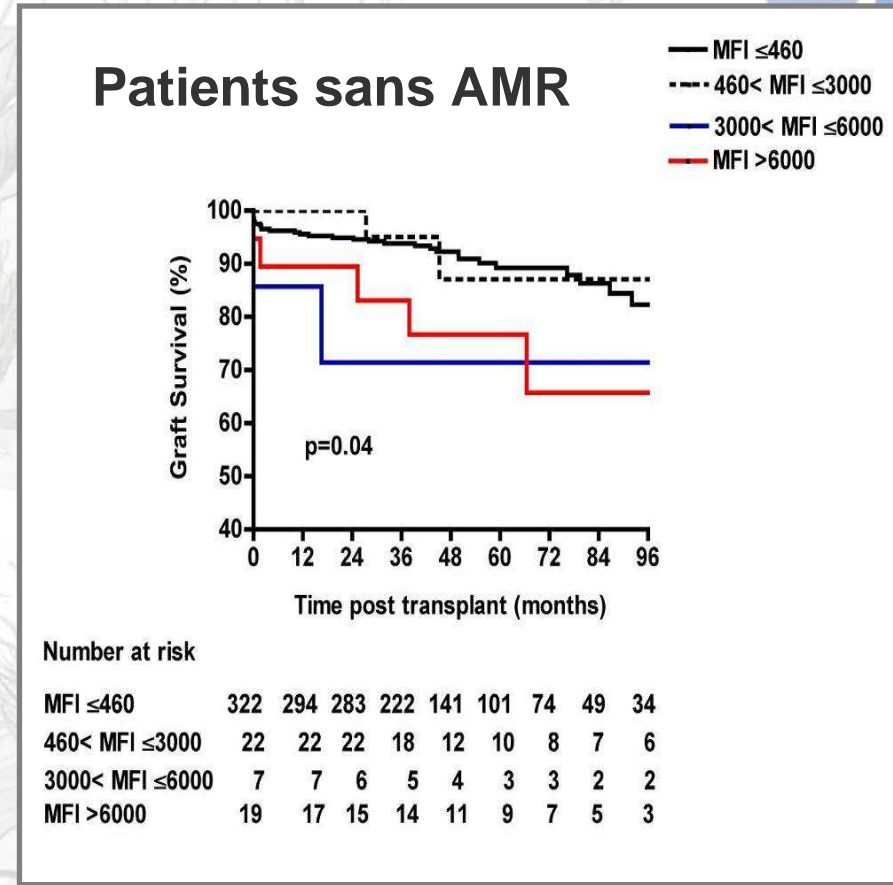
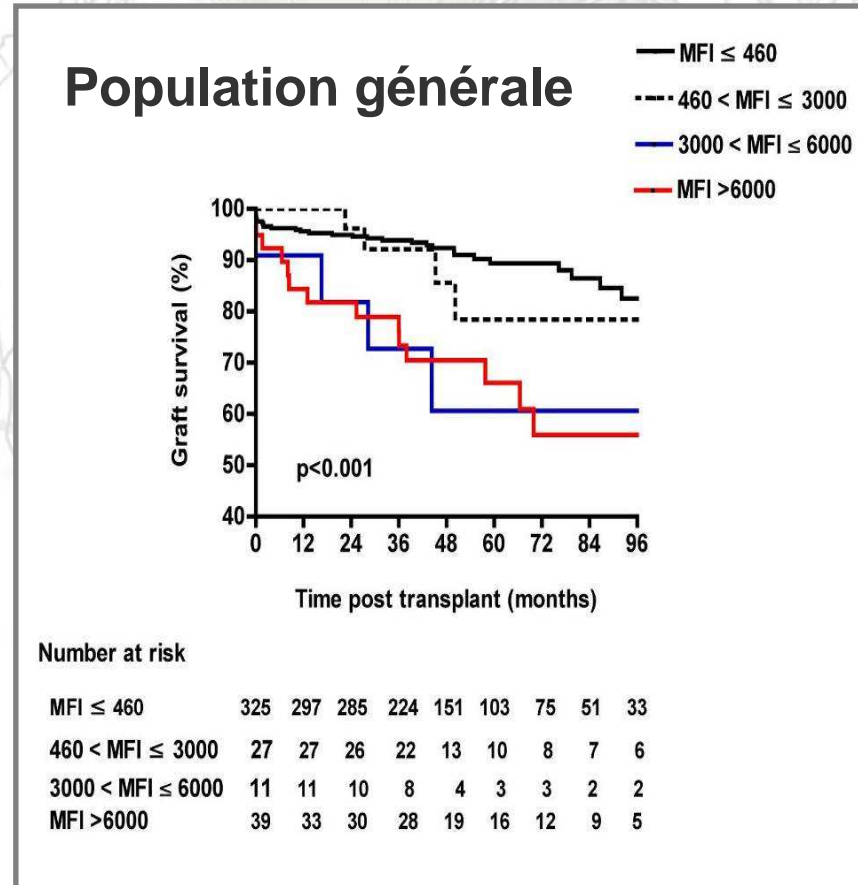


Seuil optimum d'association à l'AMR

Max DSA MFI > 465

DSA MFI max class	RR	P	[95% CI]
≤ 465	1		
]465 – 1500]	24.8	< 0.001	[4.6 – 134.8]
]1500 – 3000]	23.9	0.001	[3.5 – 160.8]
]3000 – 6000]	61.3	< 0.001	[11.5 – 327]
> 6000	113	< 0.001	[30.8 – 414]

Corrélation entre la MFI des DSA et la survie des greffons



pts avec DSA > 3000: RR de perte de greffon
 3.8 (95 CI, 3.5-18.4, p<.0001)

Pts avec DSA > 3000: RR de perte de greffon
 2.8 (95 CI, 1.5-16.9, p=.009)

LA COUR CARP
DE
L'HÔPITAL SAINT

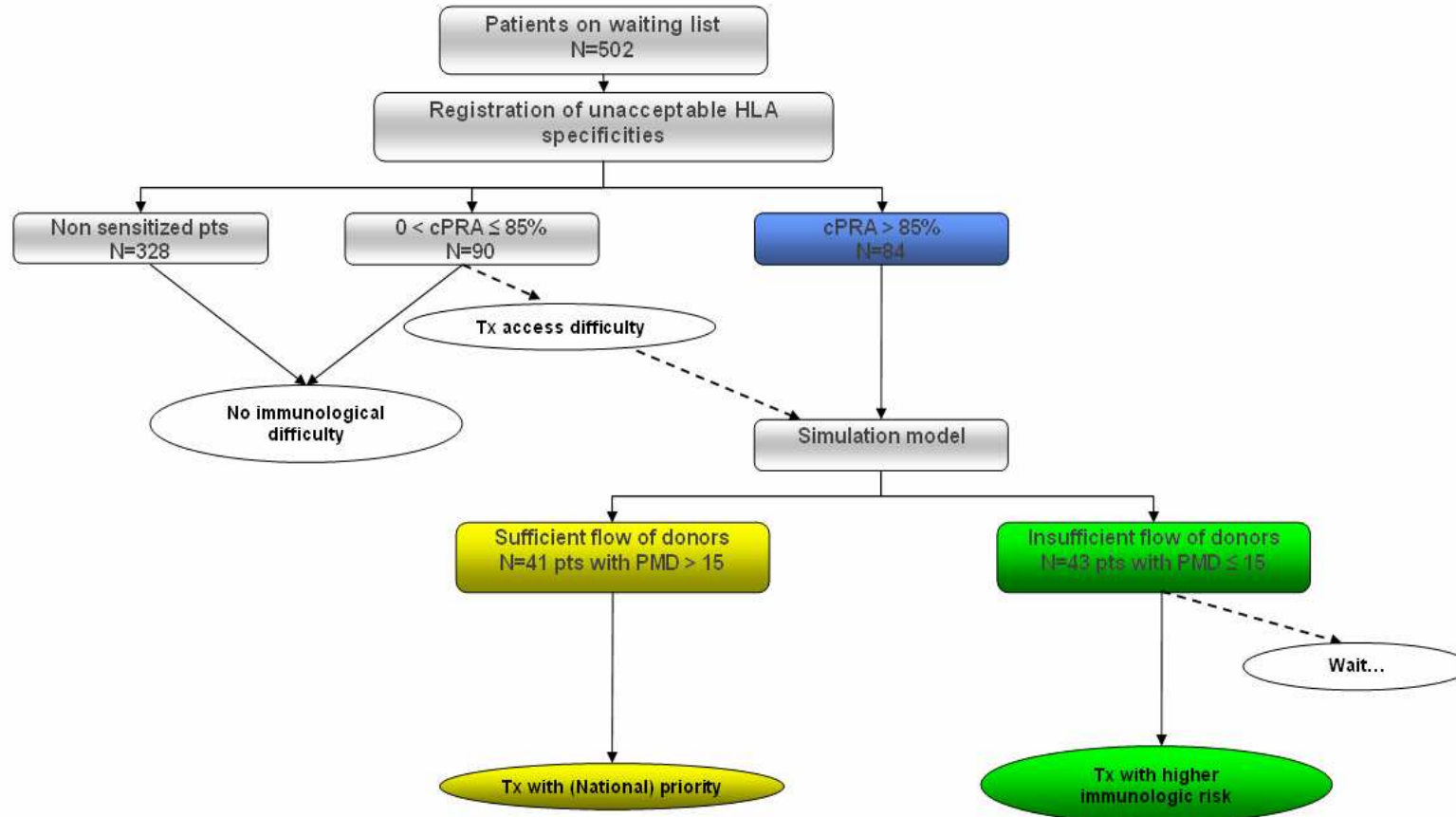
La meilleure prévention...

Eviter le conflit immunologique !

L'ENTRÉE
DU NOUVEAU
SAINT-LOUIS

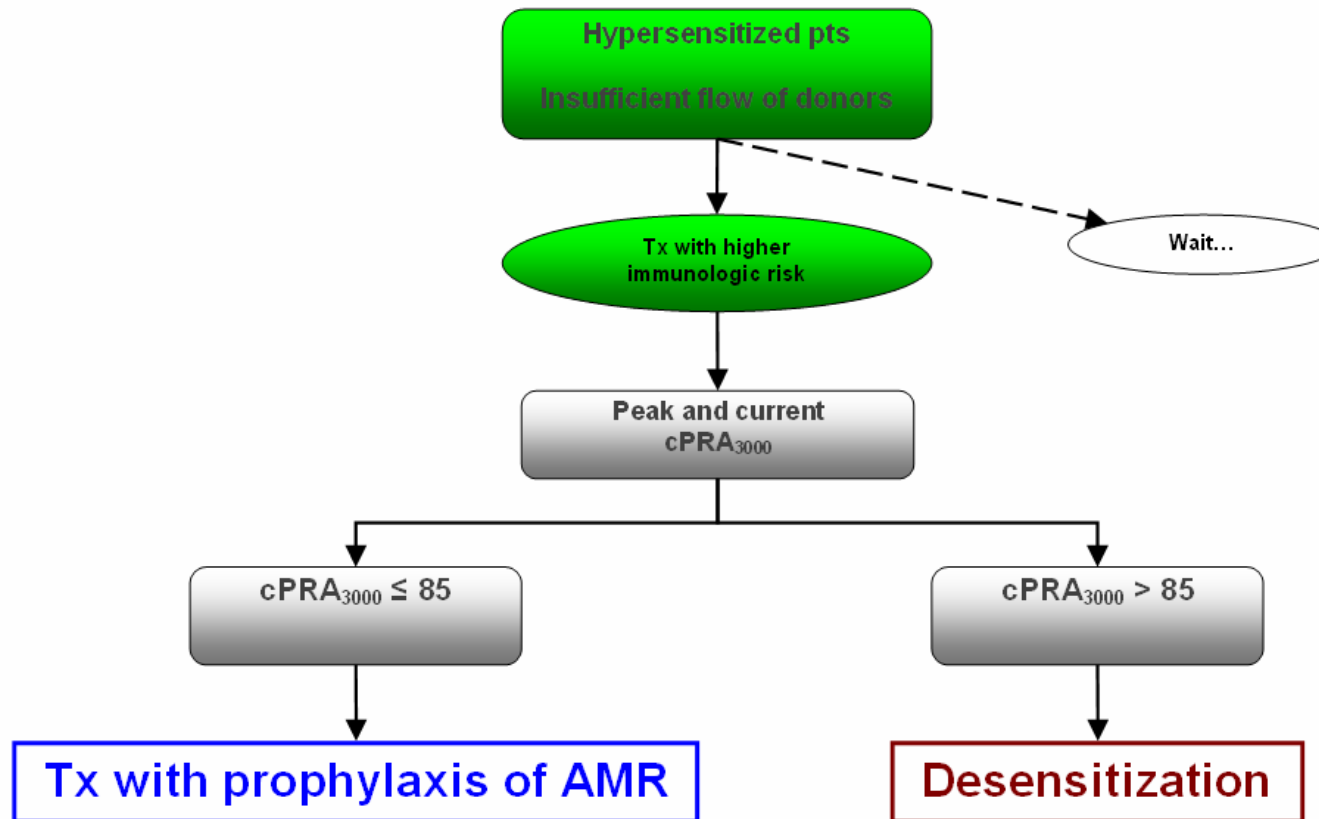
2005
Noëlle
HERRENRECHT

Management de la liste d'attente



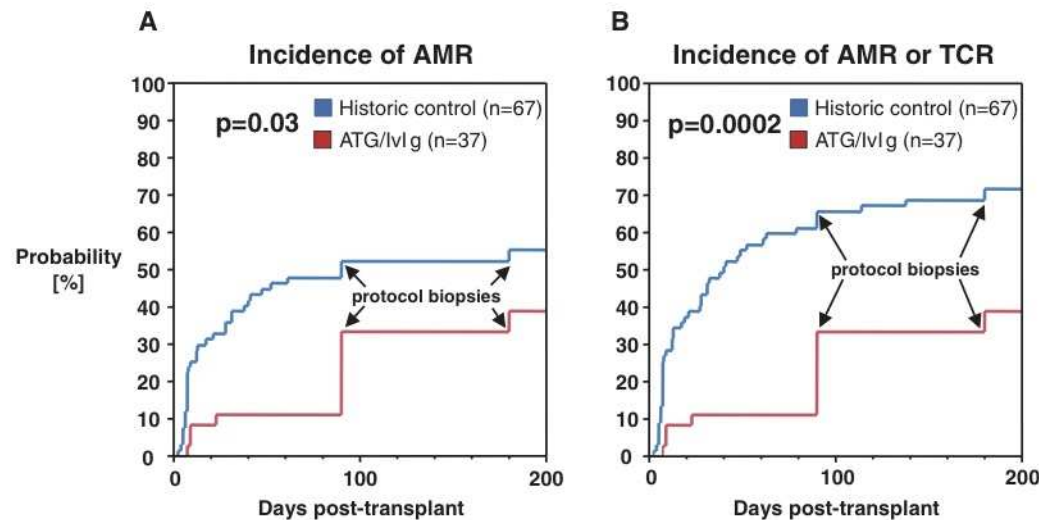
Management de la liste d'attente

Pts hyperimmunisés avec un flux insuffisant de donneurs



Prophylaxie de l'AMR

ATG/IVIg

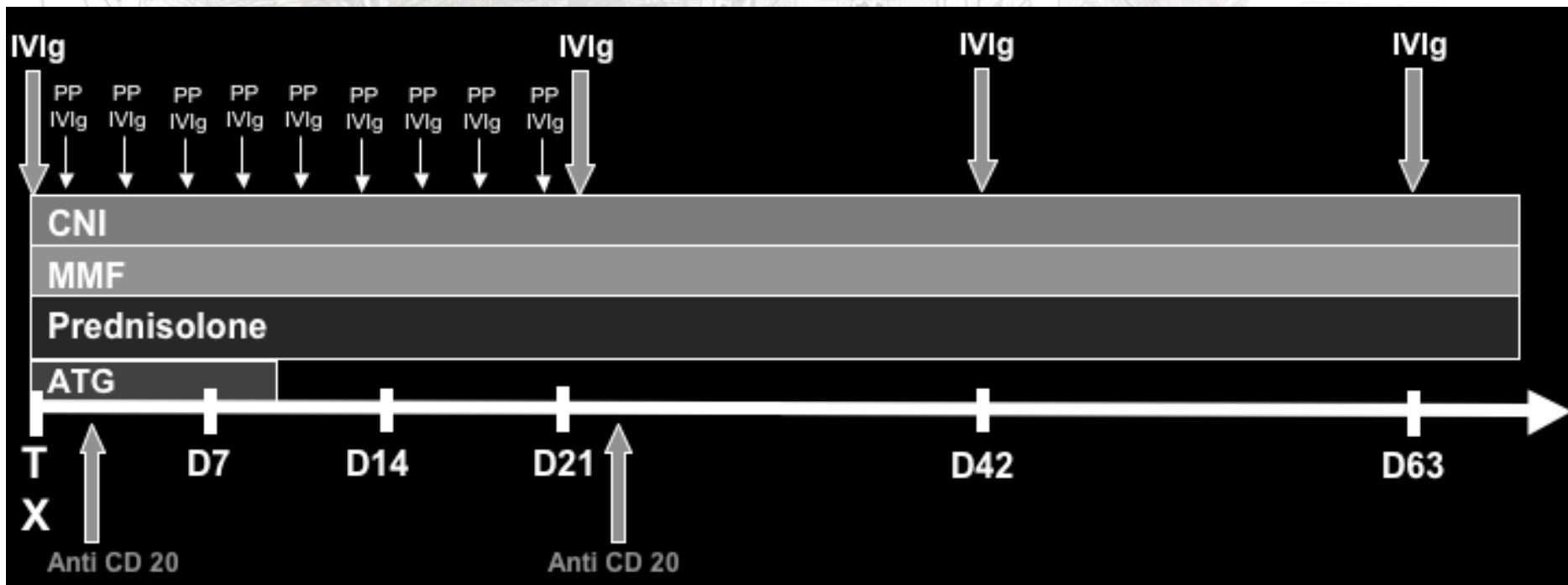


Cumulative strength of DSA [MFI]*			
Median (range)	6494 (524–36 715)	2287 (543–26 537)	<0.0001
Cumulative strength of DSA, grouped			
<2000 MFI, n (%)	10 (15)	16 (43)	
2000–5000 MFI, n (%)	15 (22)	12 (32)	0.001
5000–10 000 MFI, n (%)	16 (24)	4 (11)	
> 10 000 MFI, n (%)	26 (39)	5 (14)	
Known presensitizing events**			
Prior transplants, n (%)	30 (45)	18 (49)	0.84
Blood transfusions, n (%)	22 (33)	21 (57)	0.02
Pregnancies, n (%)	25 (37)	17 (46)	0.41
Induction therapy			
None, n (%)	35 (52)	n/a	
Basiliximab, n (%)	26 (39)	n/a	
Daclizumab, n (%)	6 (9)	n/a	
ATG/IVIg, n (%)	n/a	37 (100)	

Prophylaxie de l'AMR

ATG/IVIg vs ATG/IVIg/Ritux/PP

Stratégie de prophylaxie à J0 (n=54)



L'ENTRÉE
DU NOUVEAU
SAINT-LOUIS

2005
Nöcke
HERRENBECHT

Loupy, Transpl 2010

Prophylaxie de l'AMR

ATG/IVIg vs ATG/IVIg/Ritux/PP



Patient survival **96% follow-up 3 years (NS)**

Graft survival **89% follow-up 3 years (NS)**

AMR = **19.6% vs 16.6% (NS)**

GFR 1 Yr = **53.8 vs 43.1 mL/min/1.73m² (p=0.02)**

Prot u 1 Yr = **0.1 vs 0.3 g/24h (p<0.05)**

Prophylaxie de l'AMR

Inhibition C5: Eculizumab

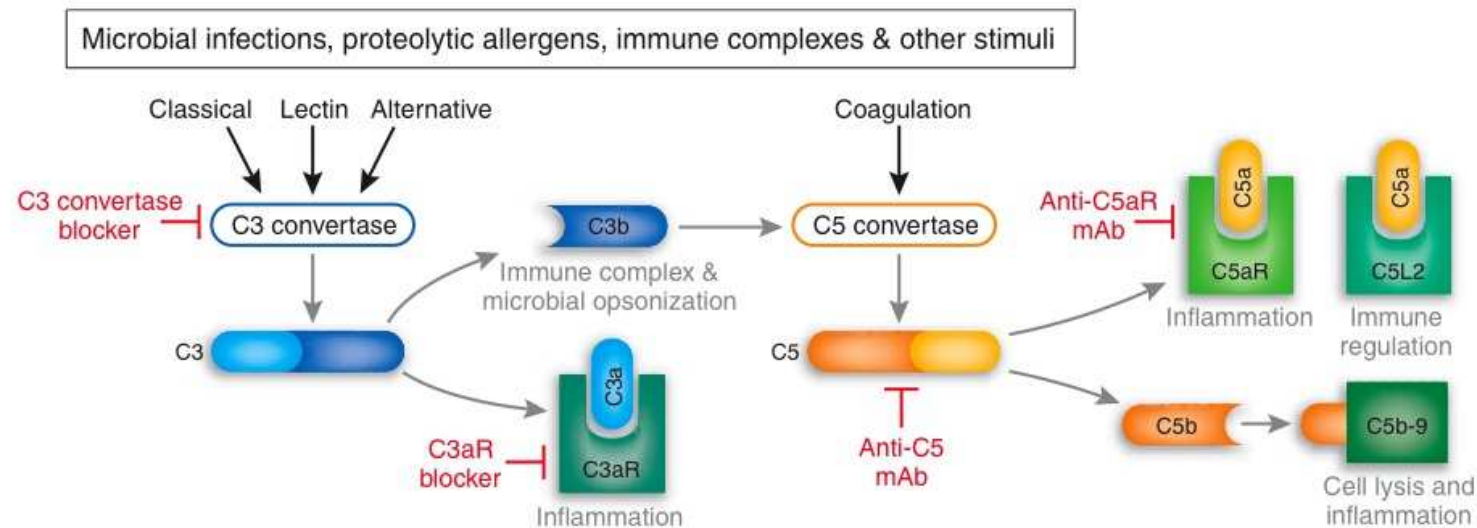


Figure 1 A simplified scheme of the complement activation cascade shows that C3 and C5 are critical convergence points of four activation pathways and indicates potential targets of anti-inflammatory drugs. Inhibitors targeting C5 may impact activation of all four pathways and offer advantages over C3 inhibitors, most notably the generation of C3b, a key component of the innate immune response. Inhibitors of C5aR signaling seem to have a different mechanism of action and associated risk-benefit profile compared with those that block cleavage of C5 to generate C5a and C5b-9.

L'ENTRÉE
DU NOUVEAU
SAINT-LOUIS

2005
Nöcke
HERRENSTADT

Désimmunisation en 2010

Suppression des Ac HLA
avant la transplantation

IVIg fortes doses

IVIg/plasmaphérèses

Rituximab ?

Rituximab/IVIg

Bortezomib ?



L'ENTRÉE
DU NOUVEAU
SAINT-LOUIS

2005
Nöcke
HERRENCHWIT

Désimmunisation

1. IVIg fortes doses

Protocole HEGP : 3 cures mensuelles d'IVIg : 2 g/Kg (sur 2j)

Critères d'inclusion

- Tx cadavérique :
 - En attente de greffe rénale
 - PRA stable > 50%
- Tx donneur vivant :
 - CDCXM pos T IgG dirigé contre le donneur potentiel

Critères de succès

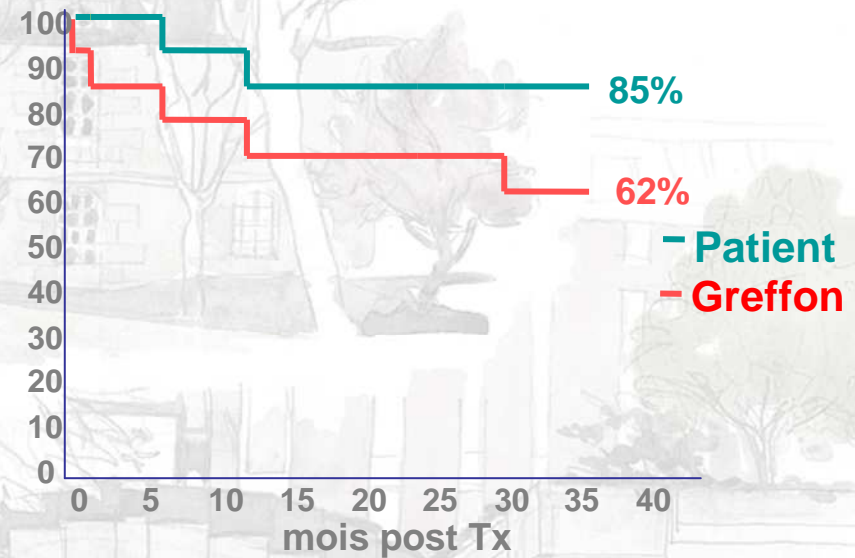
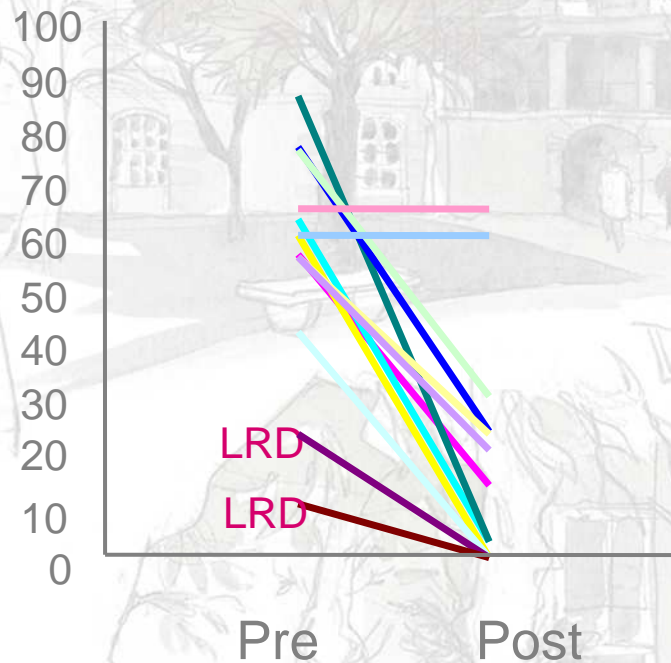
- Baisse de 50% du PRA 3 semaines après dernière cure (donneur dcd)
- Négativisation du CDCXM pour DV

Greffe si succès avec le premier rein ABO compatible et CDCXM du jour négatif

1. IVIg fortes doses

Protocole HEGP

Résultats



- 1 perte de greffon par thrombose à J1
- 3 rejets avec perte de greffon
- 1 perte du greffon par infection à virus BK
- 1 décès par P.T.L.D. à 6 mois
- 1 décès par accident vasculaire cérébral à 12 mois (re-transplantation du greffon rénal !)

Glantz D, AJT, 2002

Glantz D, Transplant Int, 2004

1. IVIg fortes doses

Seule étude randomisée (*NIH IG02 Trial*):

Albumine vs IVIg

- **Inclusion** : cytotoxique PRA $\geq 50\%$
- 101 pts IRCT
- Randomisation 1:1
 - IVIg (n=48 pts)
 - Albumine 0.1% (n=50 pts)
- 4 cures IVIg 2 g/Kg ou Albumine
- **Succès** : indéfini
- **Principal objectif** : diminution durée d'attente

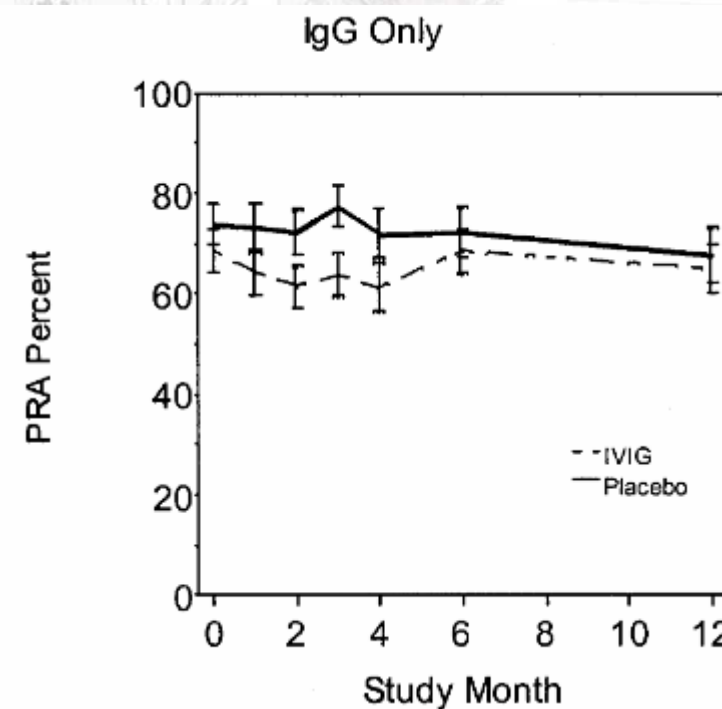
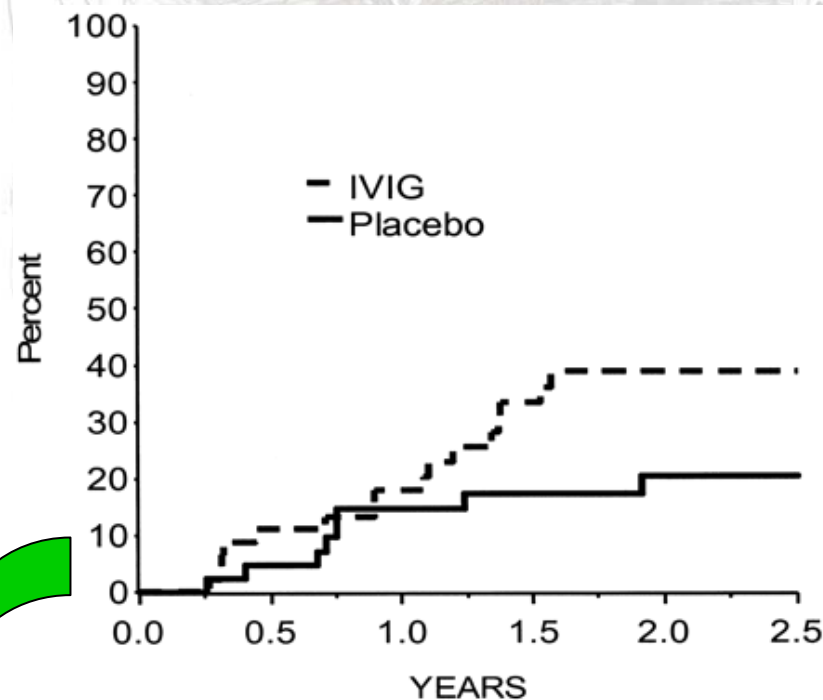
Jordan SC, JASN, 2004

NIH IG02 Trial : Albumine vs IVIg

LA COUR CARP
DE
L'HÔPITAL SAINT

**Plus de Tx dans le groupe IVIg
35% vs 17%**

**Diminution PRA dans le groupe
IVIg**



Diminution du temps d'attente de Tx

Jordan SC, JASN, 2004

Désimmunisation

2. IVIg/Echanges plasmatiques

Protocole John Hopkins

- 18 patients
- **Inclusion** : 8 CDCXM +, 10 flow CXM +
- PP et IVIg (0,1 g/Kg)
- **Succès** : négativation du CXM
- 5 épisodes de rejet aigu, C4d positif



... inadapté à la liste d'attente donneurs cadavériques

Montgomery R, Trans Proc, 2002

Désimmunisation

3. IVIg/Rituximab

- 20 pts
- **Inclusion** : “highly sensitized” ou donneurs vivants CXM pos
- **Succès** : T CDCXM négatif à 1:2 ou T flow CXM < 250



L'ENTRÉE
DU NOUVEAU
SAINT-LOUIS

2005
Jordan SC, NEJM, 2008

Désimmunisation

3. IVIg/Rituximab

Résultats

- 80% Tx
- 50% rejets (31% AMR)
- Survie Pts et Greffes à 1 an : 100%, 94%

mais.....

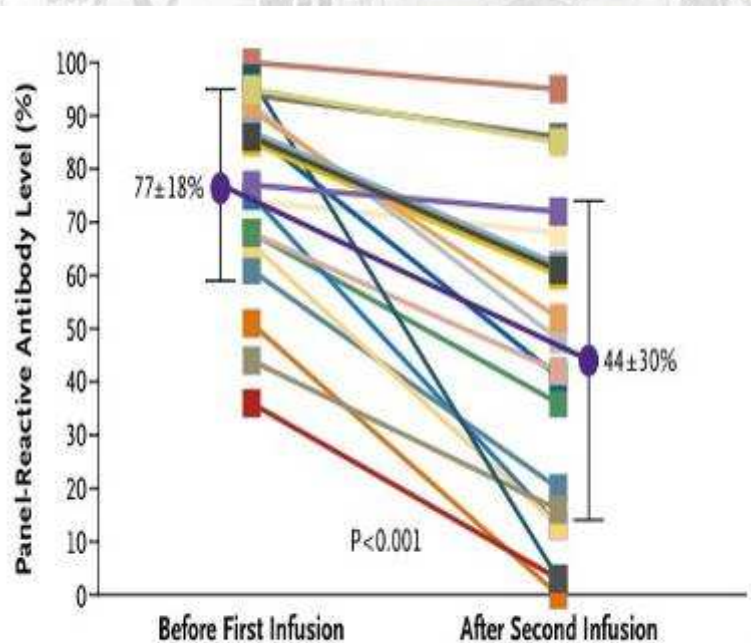


Figure 1. Panel-Reactive Antibody Levels in the 20 Study Patients.

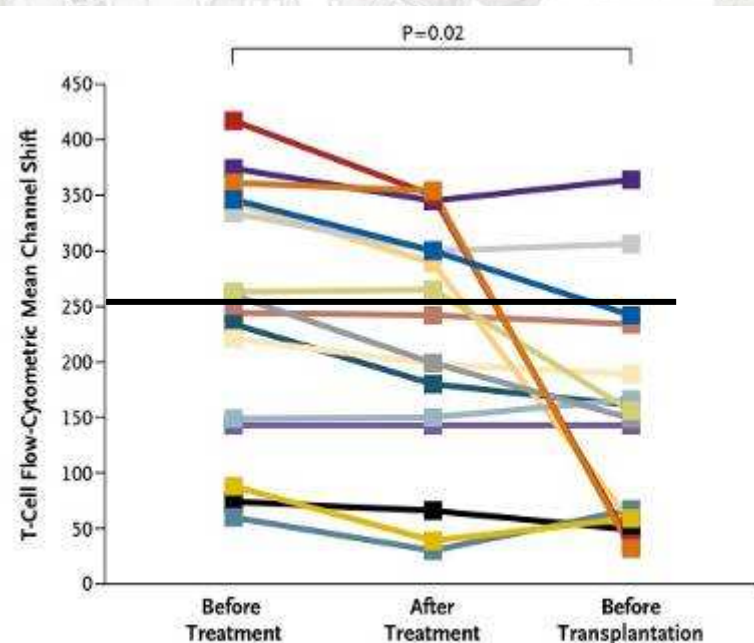


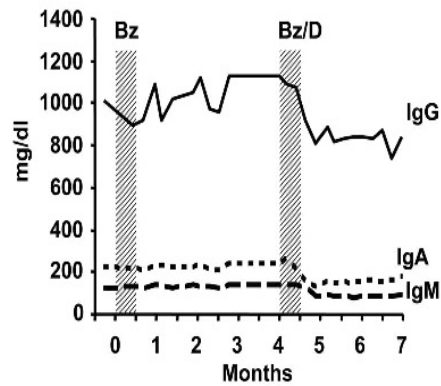
Figure 2. Mean Channel Shifts from T-Cell Flow-Cytometric Cross-Matching of the 16 Study Patients with Donors.

Désimmunisation

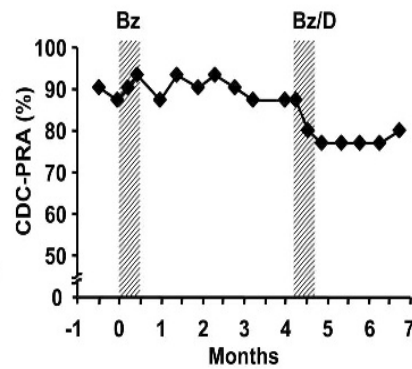
4. Bortezomib ...?

... Réalité

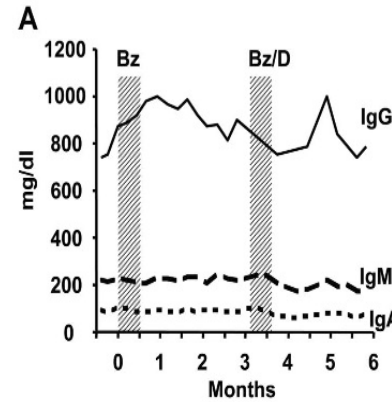
A Patient No.1



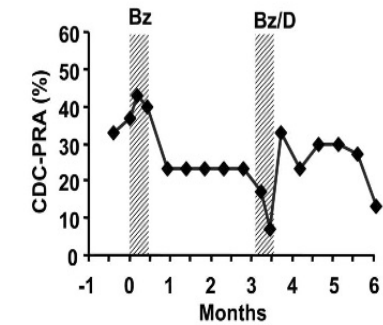
B



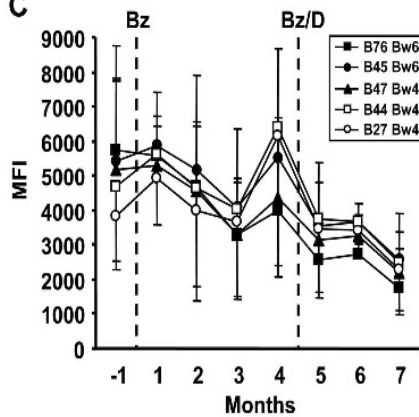
A Patient No.2



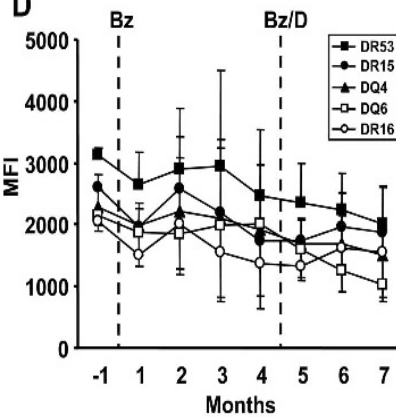
B



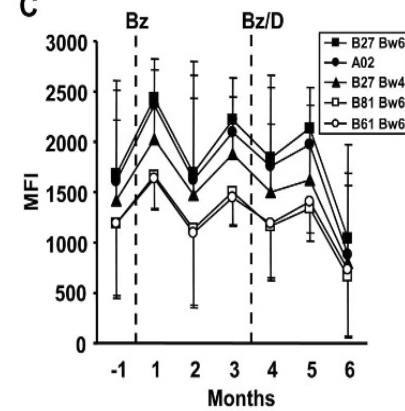
C



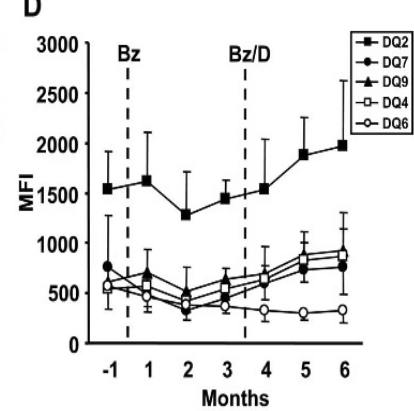
D



C



D



SAINT-LOUIS

Wahrmann, AJT, 2010

Protocoles de désimmunisation

Conclusion

- **IVIg fortes doses (donneur cadavérique) et PP/IVIg (donneur vivant)**



Meilleur niveau de preuve

- **La valeur de l'addition de Rituximab reste débattue**



Association intéressante : IVIg/Rituximab

- **La place des nouvelles molécules reste à définir ...**