

EPURATION DES ANTICORPS ANTI-HLA PAR ECHANGES PLASMATIQUES ET IMMUNOADSORPTIONS

Jambon Frédéric¹, Merville Pierre^{1,2,3}, Guidicelli Gwendaline⁴, Taton Benjamin¹,
De Précigout Valérie¹, Couzi Lionel^{1,2,3}, Moreau Karine¹, Visentin Jonathan^{2,3,4}

¹CHU de Bordeaux, Service de Néphrologie, Transplantation, Dialyse et Aphérèses, Bordeaux, France;

²Université de Bordeaux, Bordeaux, France;

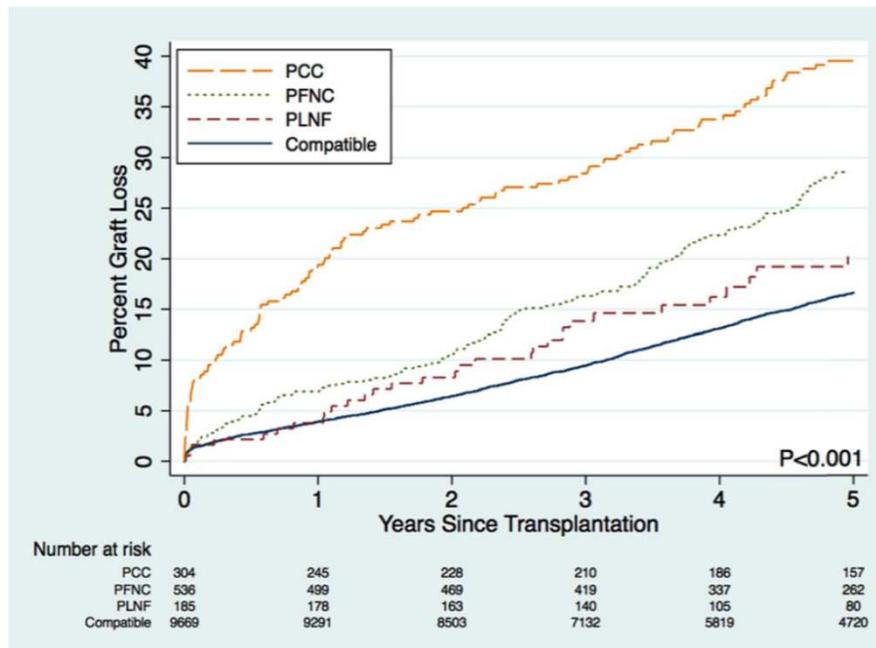
³Immuno ConcEpT, UMR CNRS 5164, Bordeaux, France;

⁴CHU de Bordeaux, Laboratoire d'Immunologie et Immunogénétique, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France;

Aphérèses et transplantation d'organe

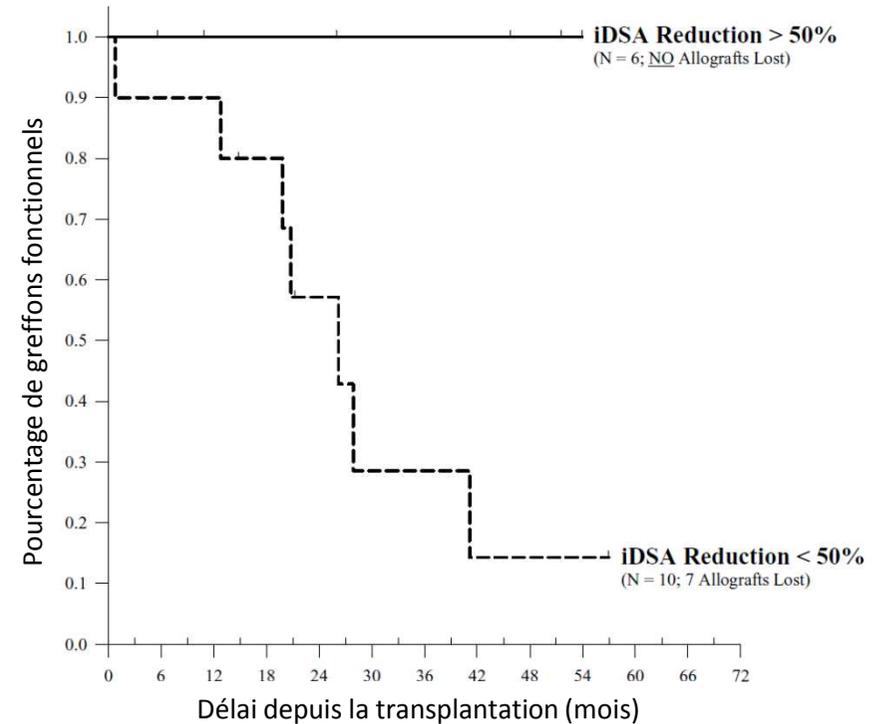
Disease name	TA Modality	Indication	Category Grade	
Renal transplantation, ABO compatible	TPE/IA	Antibody mediated rejection	I	1B
	TPE/IA	Desensitization, LD	I	1B
	TPE/IA	Desensitization, DD	III	2C
Renal transplantation, ABO incompatible	TPE/IA	Desensitization, LD	I	1B
	TPE/IA	Antibody mediated rejection	II	1B
	TPE/IA	A ₂ /A ₂ B into B, DD	IV	1B
Lung transplantation	ECP	Bronchiolitis obliterans syndrome	II	1C
	TPE	Antibody mediated rejection	III	2C
	TPE	Desensitization	III	2C
Cardiac transplantation	ECP	Cellular/recurrent rejection	II	1B
	ECP	Rejection prophylaxis	II	2A
	TPE	Desensitization	II	1C
	TPE	Antibody mediated rejection	III	2C
Liver transplantation	TPE	Desensitization, ABOi LD	I	1C
	TPE	Desensitization, ABOi DD	III	2C
	TPE	Antibody mediated rejection (ABOi & HLA)	III	2C

Rationnel d'utilisation



Orandi et al. AJT 2014

Désimmunisation

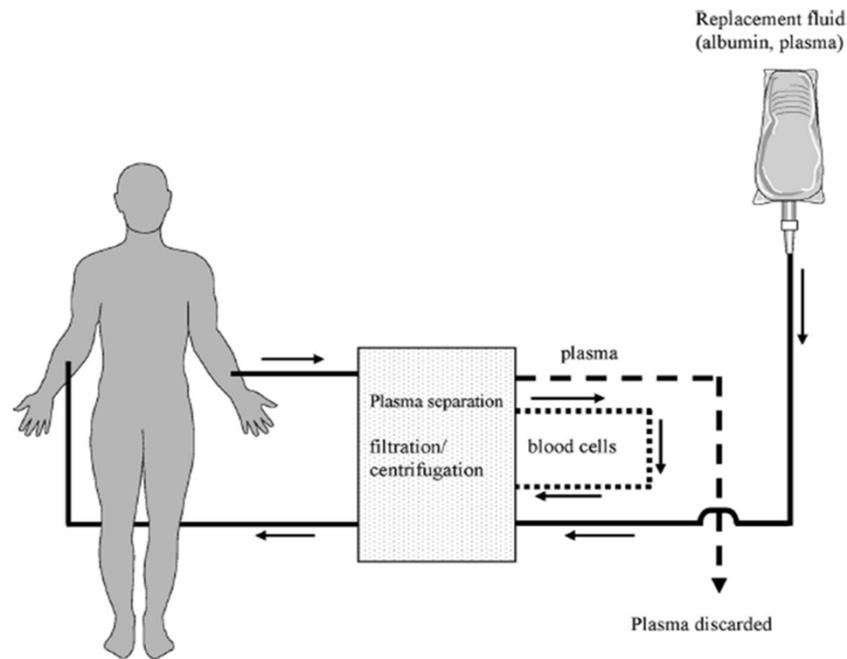


Everly et al. AJT 2009

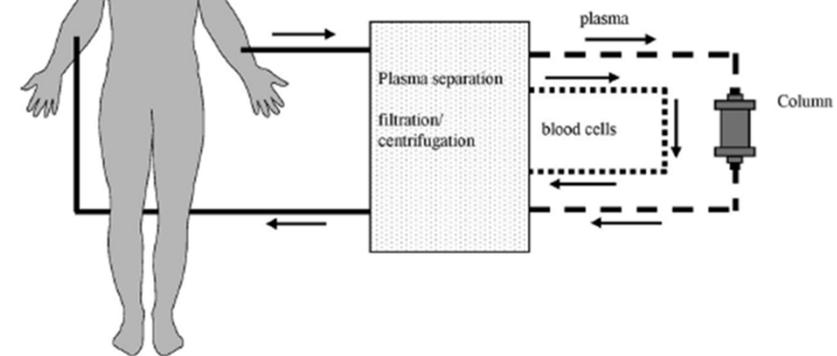
Rejet humoral

Elimination des DSA =
amélioration du pronostic

Les aphèreses : principes techniques



Echange plasmatique



Immunoabsorption

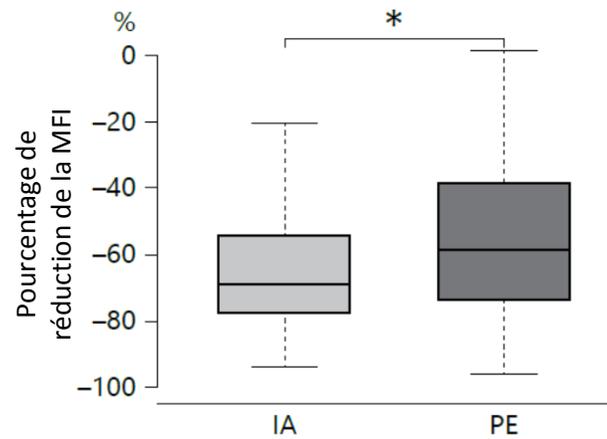
Tyden et al. Transplantation 2007

Elimination non
spécifique du plasma

VS

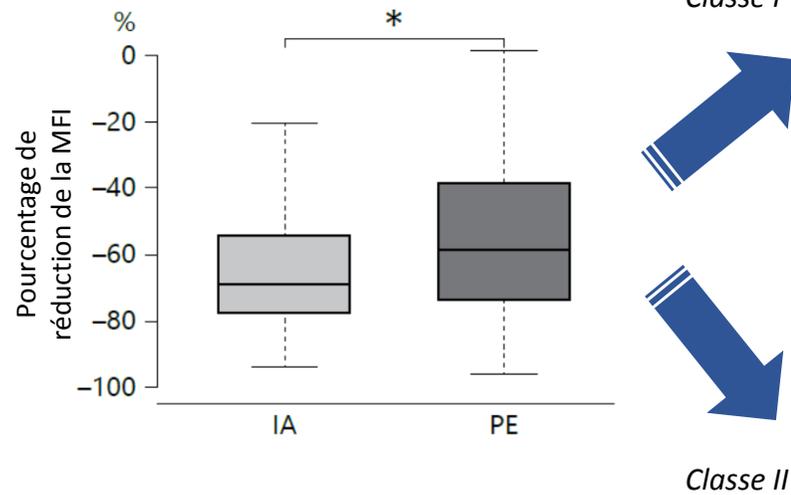
Adsorption semi-
sélective des IgG

Choix du protocole d'aphérèse

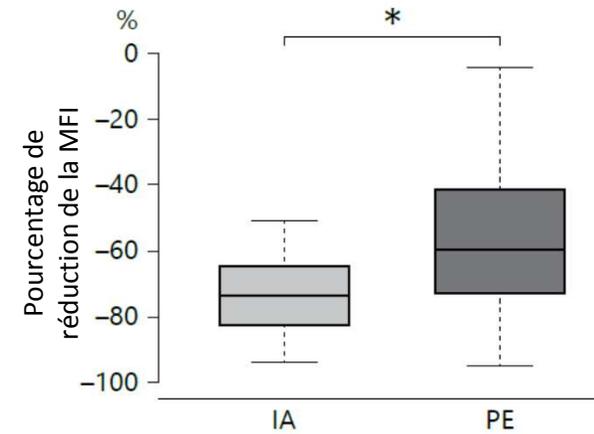


IA > EP ?

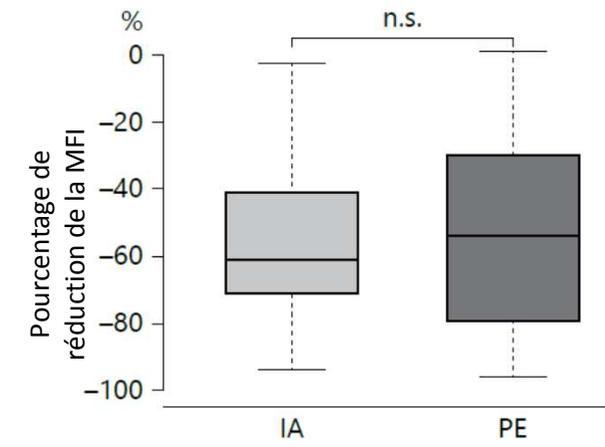
Choix du protocole d'aphérèse



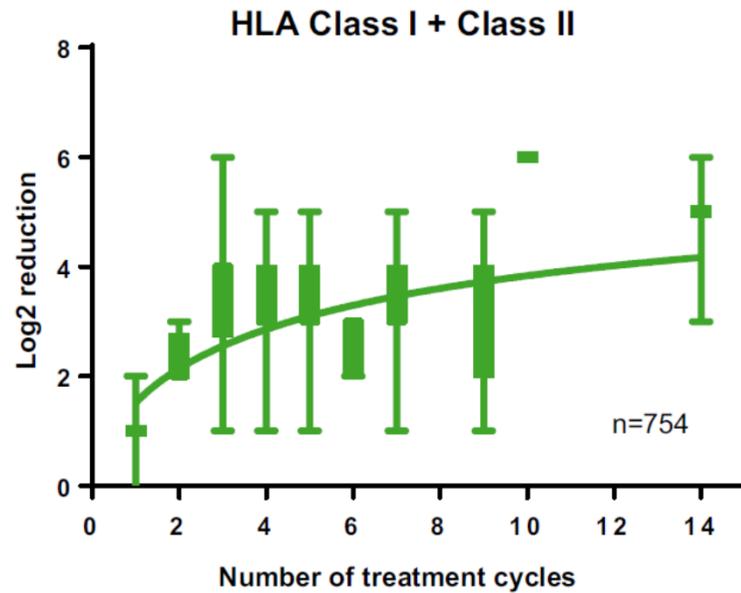
IA > EP ?



Spécificité ?



Choix du protocole d'aphérèse



Treatment Cycles	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	14
Best Fit Titer Reduction	1.53	2.13	2.57	2.85	3.09	3.31	3.45	3.61	3.75	3.85	4.17

Pinelli et al. AJT 2018

MFI reduction at	HLA I & II	
t-point 2 from t-point 1 value	2.7*	
HLA Class	I	II
t-point 2 from t-point 1 value	8.8*	-2.3

Yamada et al. Transfusion 2015

Nombre de séances ?

Introduction

Objectifs

Patients et Méthodes

Résultats

Discussion

IA vs EP ?

**Efficacité du protocole
d'aphérèse**

Taux des anticorps
anti-HLA

Spécificité des
anticorps anti-HLA

Nombre de séance

**Tolérance du protocole
d'aphérèse**

**Coût du protocole
d'aphérèse**

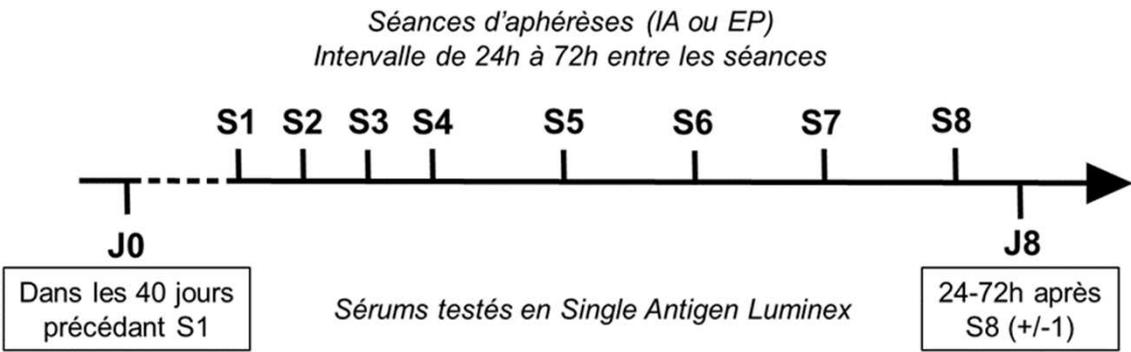


Schéma de l'étude

Traitement par
aphérèse : 2010-2018

Patients greffés d'organe
ou inscrit sur liste

Rejet humoral /
Désimmunisation



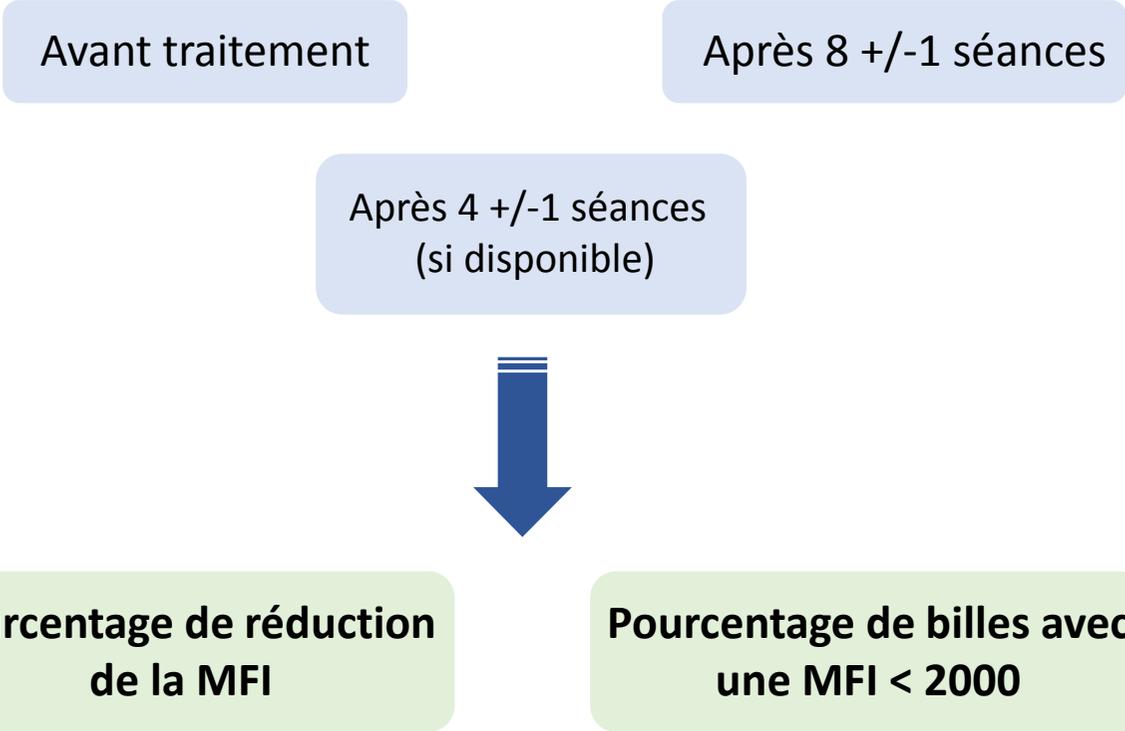
IA
100ml/Kg/séance
Colonnes semi-sélectives

EP
60ml/Kg/séance
Séparation par filtration



Critères de jugement

Mesure de la MFI par Single Antigen Luminex®



Caractéristiques cliniques

43 patients

EP

29 patients

Rejet humoral
97%

Désimmunisation
3%

Transplantation rénale : 86%

IA

14 patients

Rejet humoral
79%

Désimmunisation
21%

Transplantation rénale : 86%

Caractéristiques immunologiques

1416 billes
(MFI > 1000)

EP

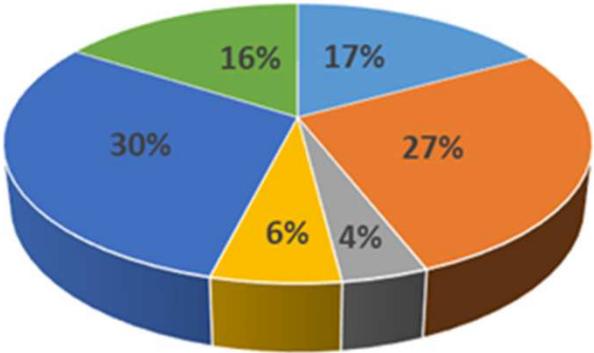
804 billes

MFI médiane : 5059 (1925-11659)

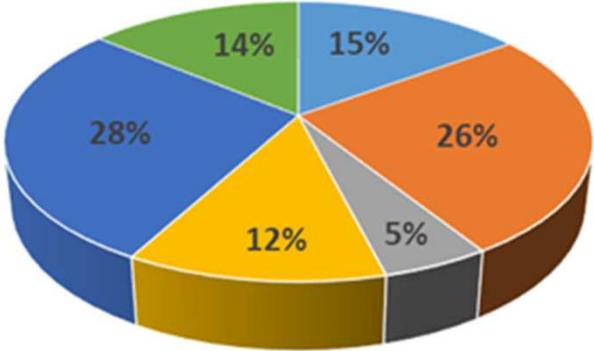
IA

612 billes

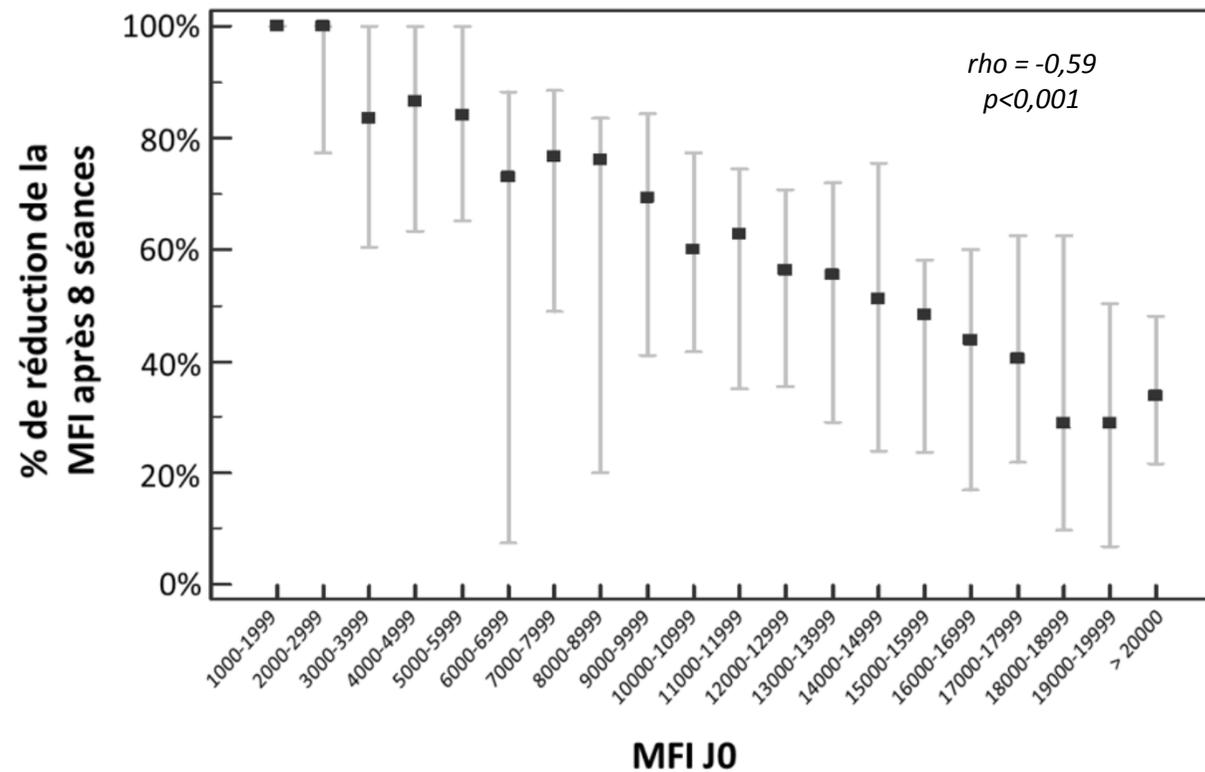
MFI médiane : 5421 (2452-10683)



A B C
DP DQ DR



Impact de la MFI initiale



Corrélation inverse entre la MFI J0 et l'efficacité de l'épuration



Impact de la spécificité

Pourcentage de réduction de la MFI

Classe I

79%
(47%-100%)

Classe II

77%
(35%-100%)

$p = 0,43$

Impact de la spécificité

Pourcentage de réduction de la MFI

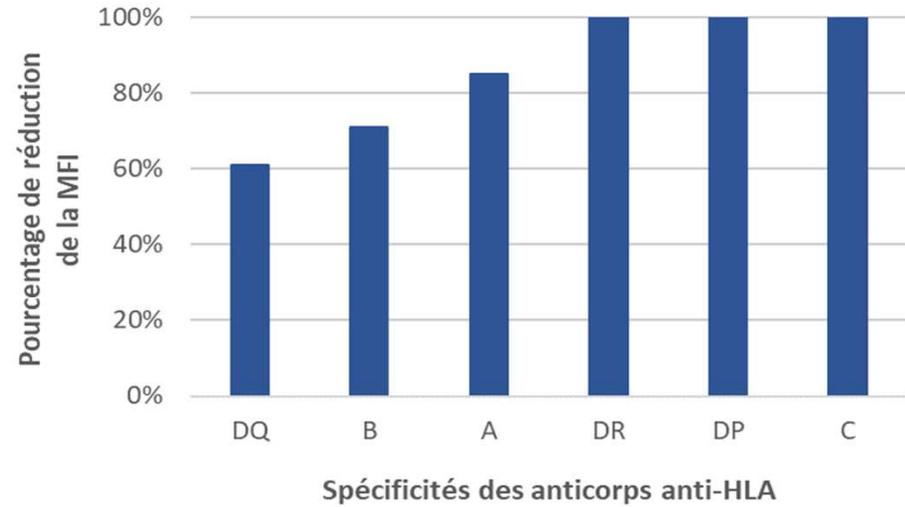
Classe I

79%
(47%-100%)

Classe II

77%
(35%-100%)

$p = 0,43$



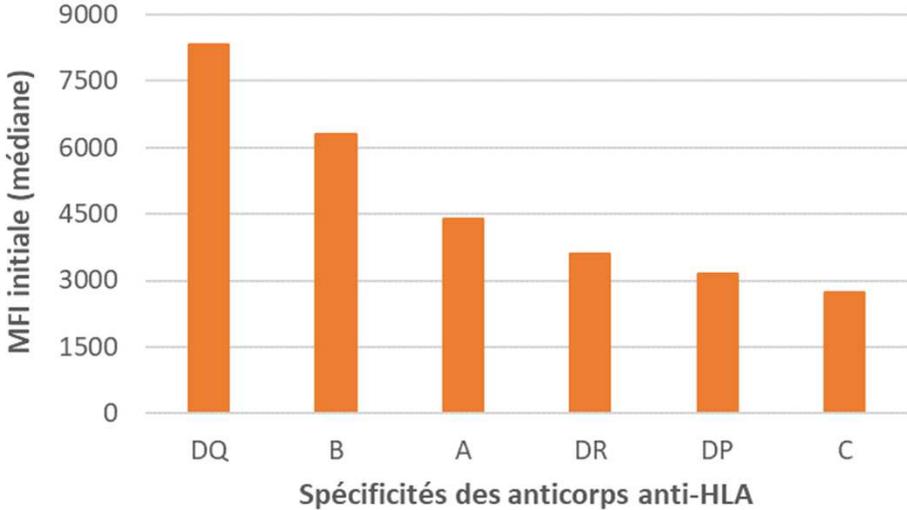
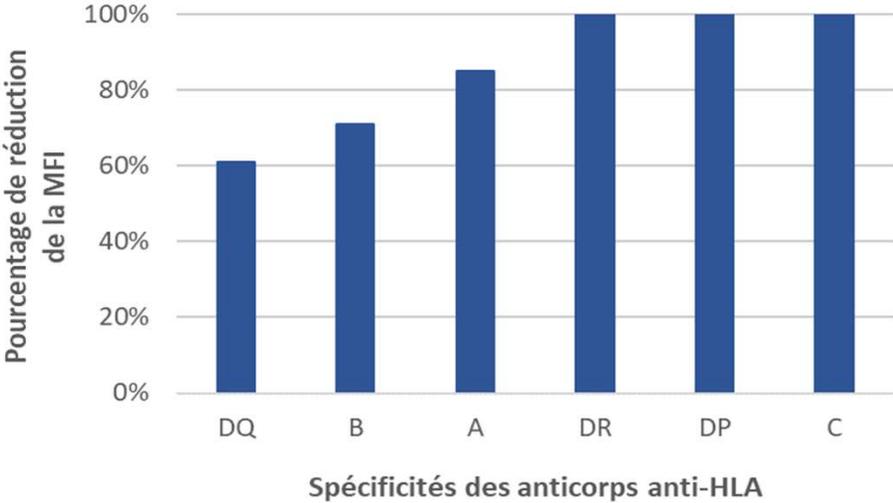
Impact de la spécificité

Pourcentage de réduction de la MFI

Classe I	Classe II
79% (47%-100%)	77% (35%-100%)

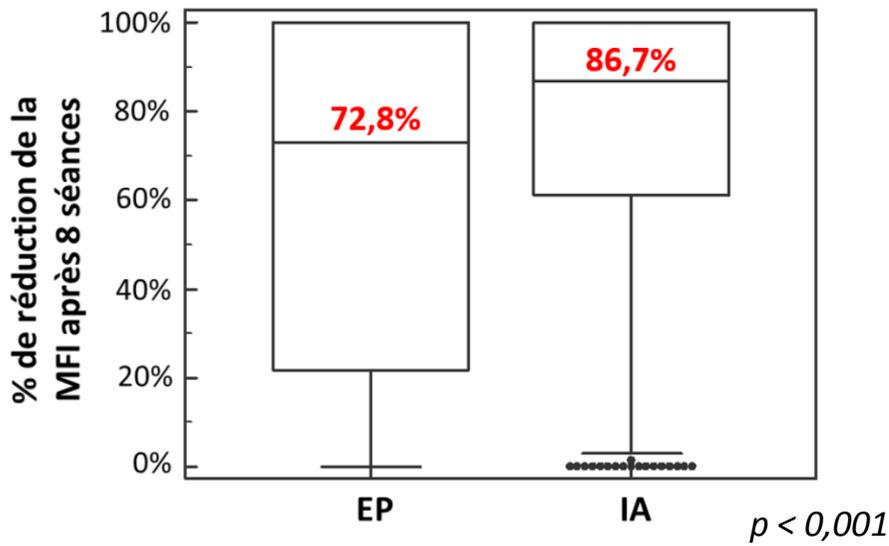
p = 0,43

Absence de corrélation entre spécificité et efficacité d'épuration



IA versus EP

Pourcentage de réduction de la MFI



Pourcentage de billes avec une MFI < 2000

Après 8 séances d'aphérèses

EP

38%

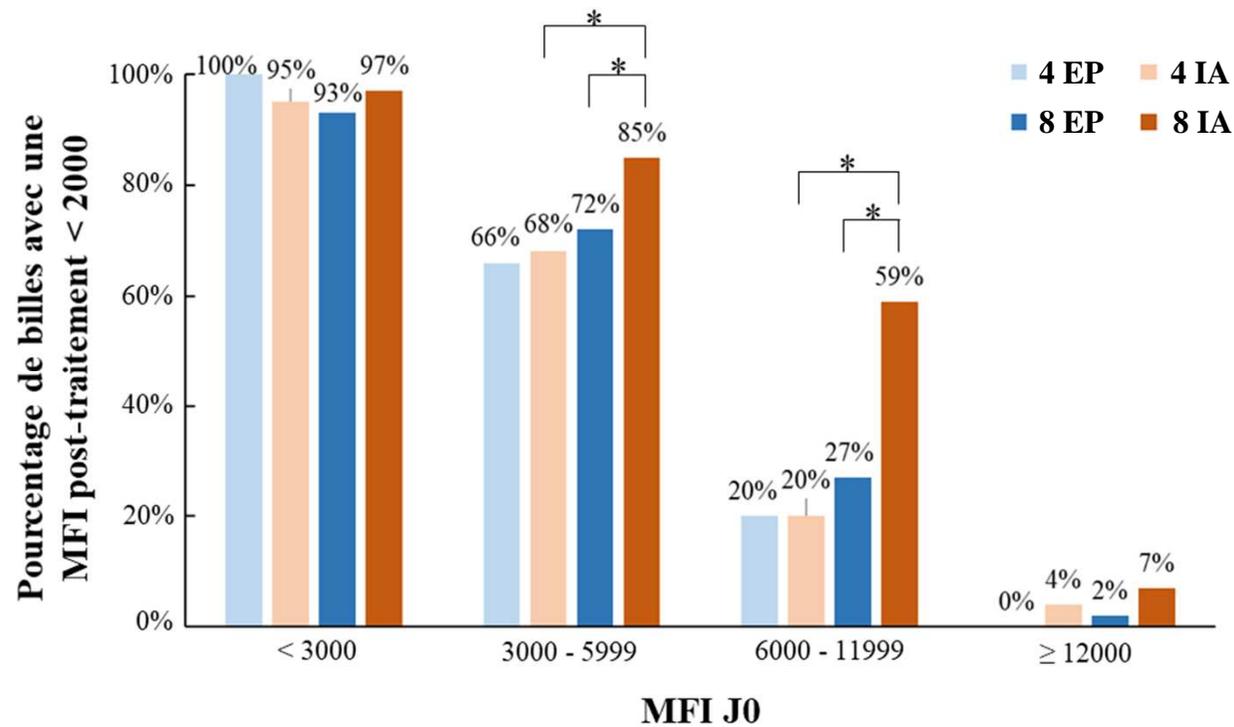
IA

59%

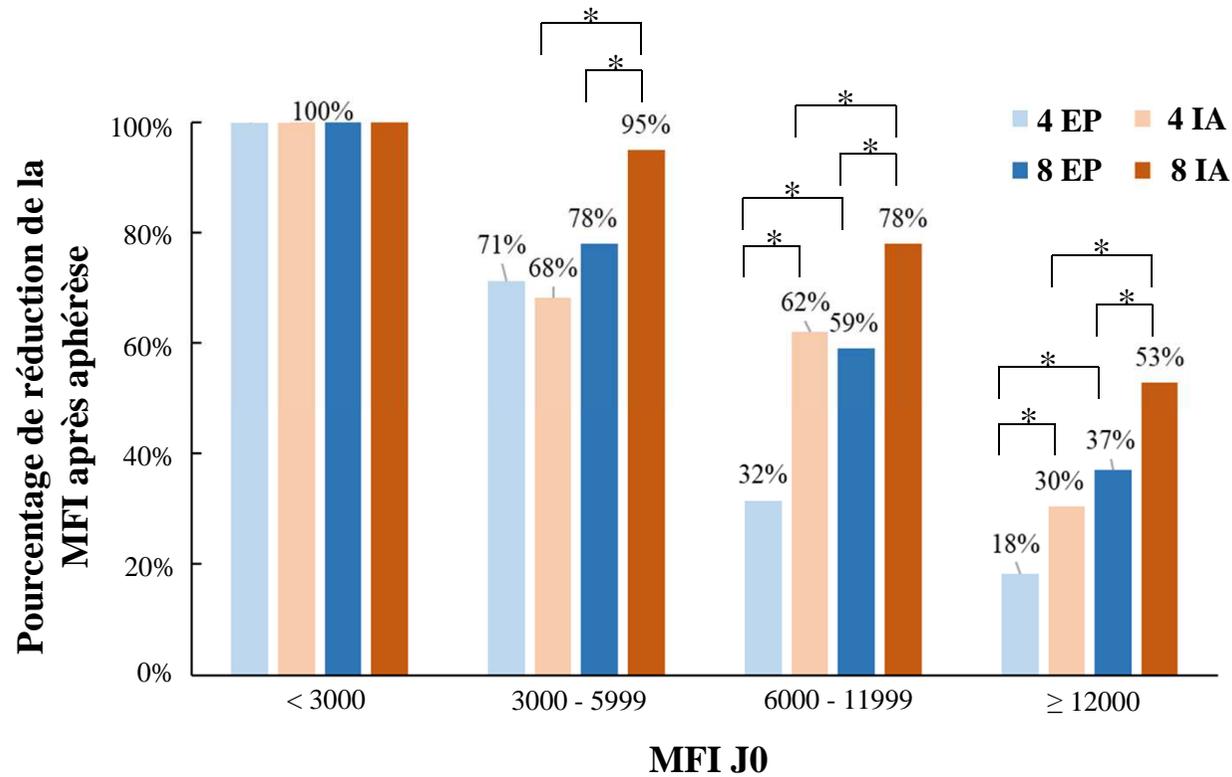
$p < 0,001$

IA > EP en terme d'efficacité de l'épuration

Quelle place pour les EP ?



Quelle place pour les EP ?

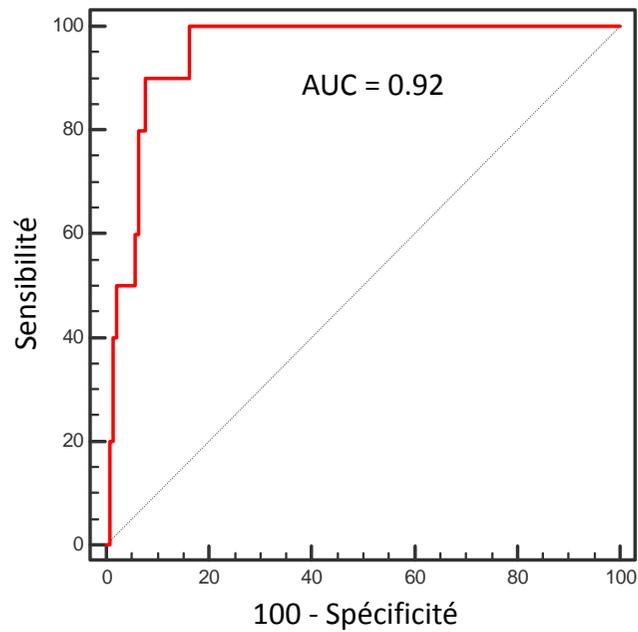


Résultats satisfaisants
pour les MFI faibles

Intérêt de la MFI après 4 séances ?

Prédiction d'une
MFI < 2000 après 8 séances

IA

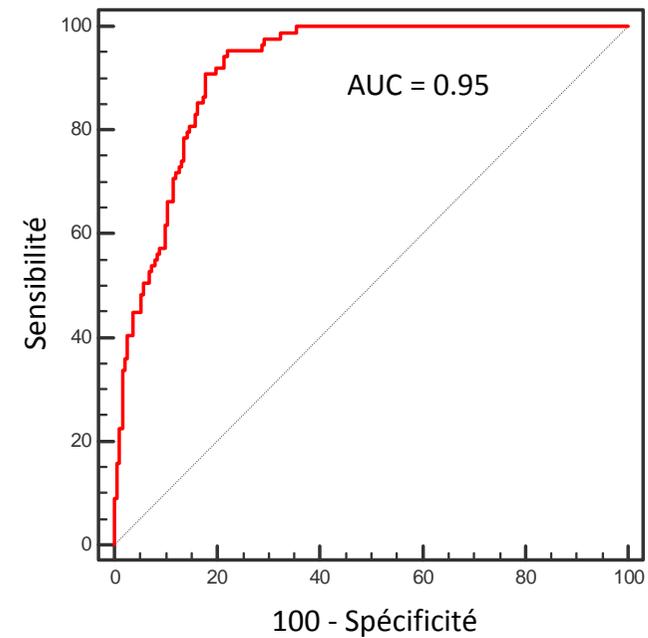


Seuil à 4835

VPN = 97%

VPP = 67%

EP



Seuil à 3654

VPN = 99%

VPP = 45%

VPP : valeur prédictive positive
VPN : valeur prédictive négative

Evaluation de la tolérance

	IA n=161	EP n=286	p
Durée d'une séance en minutes*	210 (175 ; 240)	160 (130 ; 190)	<0,001
Arrêt prématuré de séance [n(%)]	10 (6)	20 (7)	ns
Mauvaise tolérance clinique (n)	0	3	
<i>Hypotension (n)</i>	0	1	
<i>Douleurs lombaires (n)</i>	0	2	
Dysfonctionnement technique (n)	10	17	
Interruption temporaire de séance [n(%)]	9(6)	33 (12)	0,06
Mauvaise tolérance clinique (n)	0	15	
<i>Hypotension (n)</i>	0	11	
<i>Douleurs lombaires (n)</i>	0	4	
Dysfonctionnement technique (n)	9	18	
Tolérance hémodynamique			
Variation PAM en mmHg*	0,5 (-4 ; 5)	-4 (-10 ; 1)	<0,001
Variation PAS en mmHg*	-2 (-8 ; 5)	-7 (-16 ; 0)	<0,001
Survenue d'un épisode d'hypotension (PAM < 65mmHg) [n(%)]	10 (6)	29 (10)	ns
Prise de poids en Kg	0,8 (0,3 ; 1,3)	0,3 (0 ; 0,6)	<0,001
Tolérance hématologique			
Variation fibrinogène (%)*	-21 (-29 ; -15)	-76 (-79 ; -74)	<0,001
Nombre de patients ayant présenté une complication hémorragique [n(%)]	0 (0)	3 (8)	ns
Réactions d'hypersensibilité [n(%)]	0 (0)	5 (2)	ns

PAM = pression artérielle moyenne ; PAS : pression artérielle systolique ; PFC : plasma frais congelé

* : médiane (quartiles)

Evaluation de la tolérance

	IA n=161	EP n=286	p
Durée d'une séance en minutes*	210 (175 ; 240)	160 (130 ; 190)	<0,001
Arrêt prématuré de séance [n(%)]	10 (6)	20 (7)	ns
Mauvaise tolérance clinique (n)	0	3	
<i>Hypotension (n)</i>	0	1	
<i>Douleurs lombaires (n)</i>	0	2	
Dysfonctionnement technique (n)	10	17	
Interruption temporaire de séance [n(%)]	9(6)	33 (12)	0,06
Mauvaise tolérance clinique (n)	0	15	
<i>Hypotension (n)</i>	0	11	
<i>Douleurs lombaires (n)</i>	0	4	
Dysfonctionnement technique (n)	9	18	
Tolérance hémodynamique			
Variation PAM en mmHg*	0,5 (-4 ; 5)	-4 (-10 ; 1)	<0,001
Variation PAS en mmHg*	-2 (-8 ; 5)	-7 (-16 ; 0)	<0,001
Survenue d'un épisode d'hypotension (PAM < 65mmHg) [n(%)]	10 (6)	29 (10)	ns
Prise de poids en Kg	0,8 (0,3 ; 1,3)	0,3 (0 ; 0,6)	<0,001
Tolérance hématologique			
Variation fibrinogène (%)*	-21 (-29 ; -15)	-76 (-79 ; -74)	<0,001
Nombre de patients ayant présenté une complication hémorragique [n(%)]	0 (0)	3 (8)	ns
Réactions d'hypersensibilité [n(%)]	0 (0)	5 (2)	ns

PAM = pression artérielle moyenne ; PAS : pression artérielle systolique ; PFC : plasma frais congelé

* : médiane (quartiles)

Evaluation de la tolérance

	IA n=161	EP n=286	p
Durée d'une séance en minutes*	210 (175 ; 240)	160 (130 ; 190)	<0,001
Arrêt prématuré de séance [n(%)]	10 (6)	20 (7)	ns
Mauvaise tolérance clinique (n)	0	3	
<i>Hypotension (n)</i>	0	1	
<i>Douleurs lombaires (n)</i>	0	2	
Dysfonctionnement technique (n)	10	17	
Interruption temporaire de séance [n(%)]	9(6)	33 (12)	0,06
Mauvaise tolérance clinique (n)	0	15	
<i>Hypotension (n)</i>	0	11	
<i>Douleurs lombaires (n)</i>	0	4	
Dysfonctionnement technique (n)	9	18	
Tolérance hémodynamique			
Variation PAM en mmHg*	0,5 (-4 ; 5)	-4 (-10 ; 1)	<0,001
Variation PAS en mmHg*	-2 (-8 ; 5)	-7 (-16 ; 0)	<0,001
Survenue d'un épisode d'hypotension (PAM < 65mmHg) [n(%)]	10 (6)	29 (10)	ns
Prise de poids en Kg	0,8 (0,3 ; 1,3)	0,3 (0 ; 0,6)	<0,001
Tolérance hématologique			
Variation fibrinogène (%)*	-21 (-29 ; -15)	-76 (-79 ; -74)	<0,001
Nombre de patients ayant présenté une complication hémorragique [n(%)]	0 (0)	3 (8)	ns
Réactions d'hypersensibilité [n(%)]	0 (0)	5 (2)	ns

PAM = pression artérielle moyenne ; PAS : pression artérielle systolique ; PFC : plasma frais congelé

* : médiane (quartiles)

Evaluation de la tolérance

	IA n=161	EP n=286	p
Durée d'une séance en minutes*	210 (175 ; 240)	160 (130 ; 190)	<0,001
Arrêt prématuré de séance [n(%)]	10 (6)	20 (7)	ns
Mauvaise tolérance clinique (n)	0	3	
<i>Hypotension (n)</i>	0	1	
<i>Douleurs lombaires (n)</i>	0	2	
Dysfonctionnement technique (n)	10	17	
Interruption temporaire de séance [n(%)]	9(6)	33 (12)	0,06
Mauvaise tolérance clinique (n)	0	15	
<i>Hypotension (n)</i>	0	11	
<i>Douleurs lombaires (n)</i>	0	4	
Dysfonctionnement technique (n)	9	18	
Tolérance hémodynamique			
Variation PAM en mmHg*	0,5 (-4 ; 5)	-4 (-10 ; 1)	<0,001
Variation PAS en mmHg*	-2 (-8 ; 5)	-7 (-16 ; 0)	<0,001
Survenue d'un épisode d'hypotension (PAM < 65mmHg) [n(%)]	10 (6)	29 (10)	ns
Prise de poids en Kg	0,8 (0,3 ; 1,3)	0,3 (0 ; 0,6)	<0,001
Tolérance hématologique			
Variation fibrinogène (%)*	-21 (-29 ; -15)	-76 (-79 ; -74)	<0,001
Nombre de patients ayant présenté une complication hémorragique [n(%)]	0 (0)	3 (8)	ns
Réactions d'hypersensibilité [n(%)]	0 (0)	5 (2)	ns

PAM = pression artérielle moyenne ; PAS : pression artérielle systolique ; PFC : plasma frais congelé

* : médiane (quartiles)

Evaluation de la tolérance

	IA n=161	EP n=286	p
Durée d'une séance en minutes*	210 (175 ; 240)	160 (130 ; 190)	<0,001
Arrêt prématuré de séance [n(%)]	10 (6)	20 (7)	ns
Mauvaise tolérance clinique (n)	0	3	
<i>Hypotension (n)</i>	0	1	
<i>Douleurs lombaires (n)</i>	0	2	
Dysfonctionnement technique (n)	10	17	
Interruption temporaire de séance [n(%)]	9(6)	33 (12)	0,06
Mauvaise tolérance clinique (n)	0	15	
<i>Hypotension (n)</i>	0	11	
<i>Douleurs lombaires (n)</i>	0	4	
Dysfonctionnement technique (n)	9	18	
Tolérance hémodynamique			
Variation PAM en mmHg*	0,5 (-4 ; 5)	-4 (-10 ; 1)	<0,001
Variation PAS en mmHg*	-2 (-8 ; 5)	-7 (-16 ; 0)	<0,001
Survenue d'un épisode d'hypotension (PAM < 65mmHg) [n(%)]	10 (6)	29 (10)	ns
Prise de poids en Kg	0,8 (0,3 ; 1,3)	0,3 (0 ; 0,6)	<0,001
Tolérance hématologique			
Variation fibrinogène (%)*	-21 (-29 ; -15)	-76 (-79 ; -74)	<0,001
Nombre de patients ayant présenté une complication hémorragique [n(%)]	0 (0)	3 (8)	ns
Réactions d'hypersensibilité [n(%)]	0 (0)	5 (2)	ns

PAM = pression artérielle moyenne ; PAS : pression artérielle systolique ; PFC : plasma frais congelé

* : médiane (quartiles)

Evaluation de la tolérance

	IA n=161	EP n=286	p
Durée d'une séance en minutes*	210 (175 ; 240)	160 (130 ; 190)	<0,001
Arrêt prématuré de séance [n(%)]	10 (6)	20 (7)	ns
Mauvaise tolérance clinique (n)	0	3	
<i>Hypotension (n)</i>	0	1	
<i>Douleurs lombaires (n)</i>	0	2	
Dysfonctionnement technique (n)	10	17	
Interruption temporaire de séance [n(%)]	9(6)	33 (12)	0,06
Mauvaise tolérance clinique (n)	0	15	
<i>Hypotension (n)</i>	0	11	
<i>Douleurs lombaires (n)</i>	0	4	
Dysfonctionnement technique (n)	9	18	
Tolérance hémodynamique			
Variation PAM en mmHg*	0,5 (-4 ; 5)	-4 (-10 ; 1)	<0,001
Variation PAS en mmHg*	-2 (-8 ; 5)	-7 (-16 ; 0)	<0,001
Survenue d'un épisode d'hypotension (PAM < 65mmHg) [n(%)]	10 (6)	29 (10)	ns
Prise de poids en Kg	0,8 (0,3 ; 1,3)	0,3 (0 ; 0,6)	<0,001
Tolérance hématologique			
Variation fibrinogène (%)*	-21 (-29 ; -15)	-76 (-79 ; -74)	<0,001
Nombre de patients ayant présenté une complication hémorragique [n(%)]	0 (0)	3 (8)	ns
Réactions d'hypersensibilité [n(%)]	0 (0)	5 (2)	ns

PAM = pression artérielle moyenne ; PAS : pression artérielle systolique ; PFC : plasma frais congelé

* : médiane (quartiles)

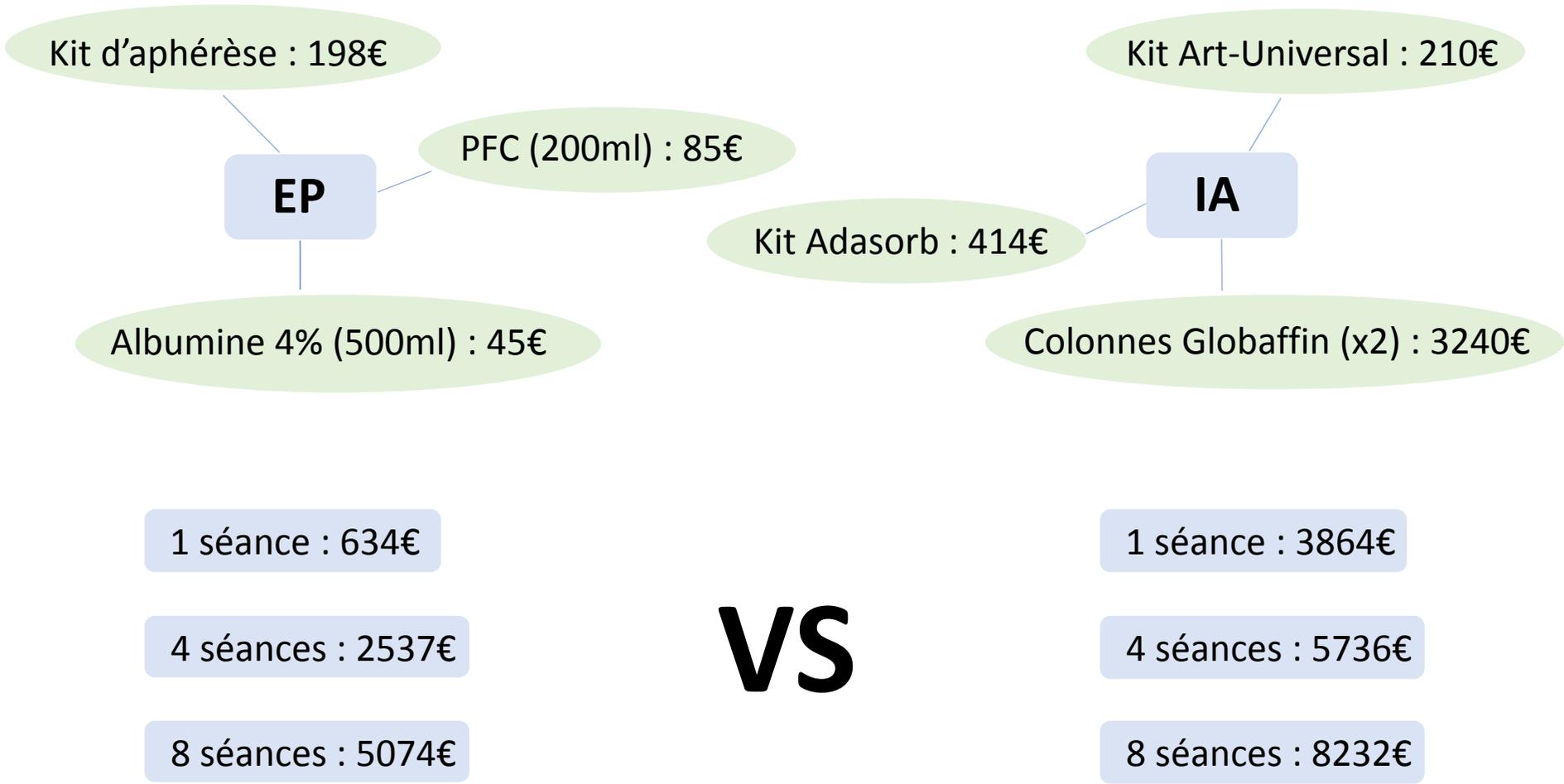
Evaluation de la tolérance

	IA n=161	EP n=286	p
Durée d'une séance en minutes*	210 (175 ; 240)	160 (130 ; 190)	<0,001
Arrêt prématuré de séance [n(%)]	10 (6)	20 (7)	ns
Mauvaise tolérance clinique (n)	0	3	
<i>Hypotension (n)</i>	0	1	
<i>Douleurs lombaires (n)</i>	0	2	
Dysfonctionnement technique (n)	10	17	
Interruption temporaire de séance [n(%)]	9(6)	33 (12)	0,06
Mauvaise tolérance clinique (n)	0	15	
<i>Hypotension (n)</i>	0	11	
<i>Douleurs lombaires (n)</i>	0	4	
Dysfonctionnement technique (n)	9	18	
Tolérance hémodynamique			
Variation PAM en mmHg*	0,5 (-4 ; 5)	-4 (-10 ; 1)	<0,001
Variation PAS en mmHg*	-2 (-8 ; 5)	-7 (-16 ; 0)	<0,001
Survenue d'un épisode d'hypotension (PAM < 65mmHg) [n(%)]	10 (6)	29 (10)	ns
Prise de poids en Kg	0,8 (0,3 ; 1,3)	0,3 (0 ; 0,6)	<0,001
Tolérance hématologique			
Variation fibrinogène (%)*	-21 (-29 ; -15)	-76 (-79 ; -74)	<0,001
Nombre de patients ayant présenté une complication hémorragique [n(%)]	0 (0)	3 (8)	ns
Réactions d'hypersensibilité [n(%)]	0 (0)	5 (2)	ns

PAM = pression artérielle moyenne ; PAS : pression artérielle systolique ; PFC : plasma frais congelé

* : médiane (quartiles)

Comparaison des coûts matériels



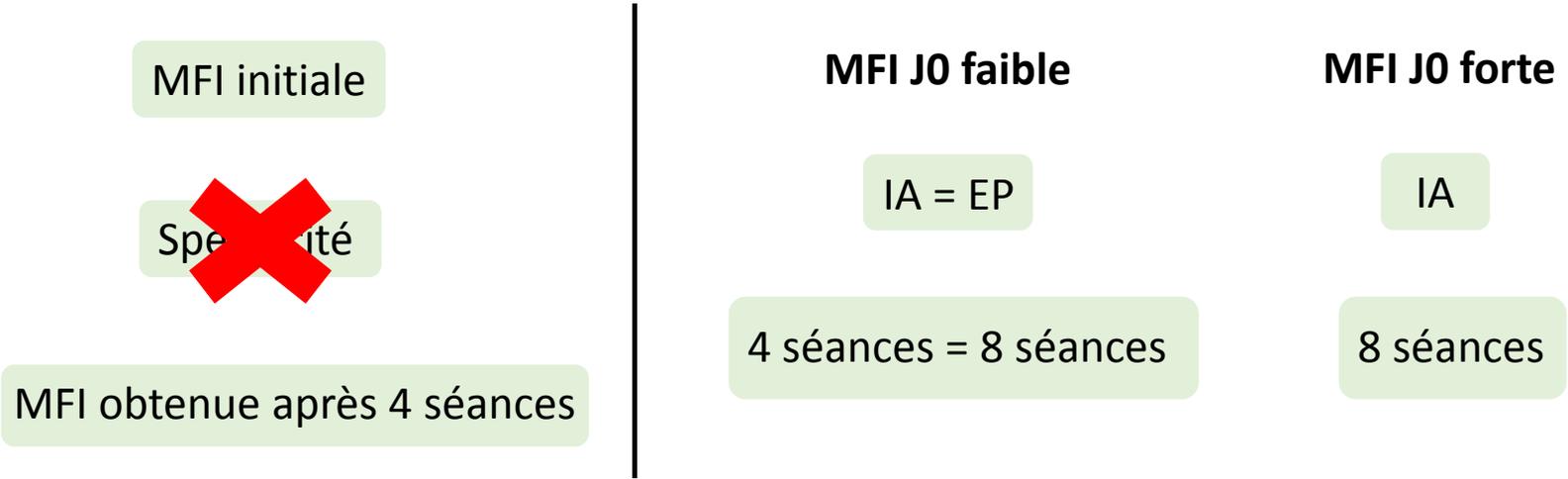
Efficacité de l'épuration des anticorps anti-HLA par les aphérèses

MFI initiale

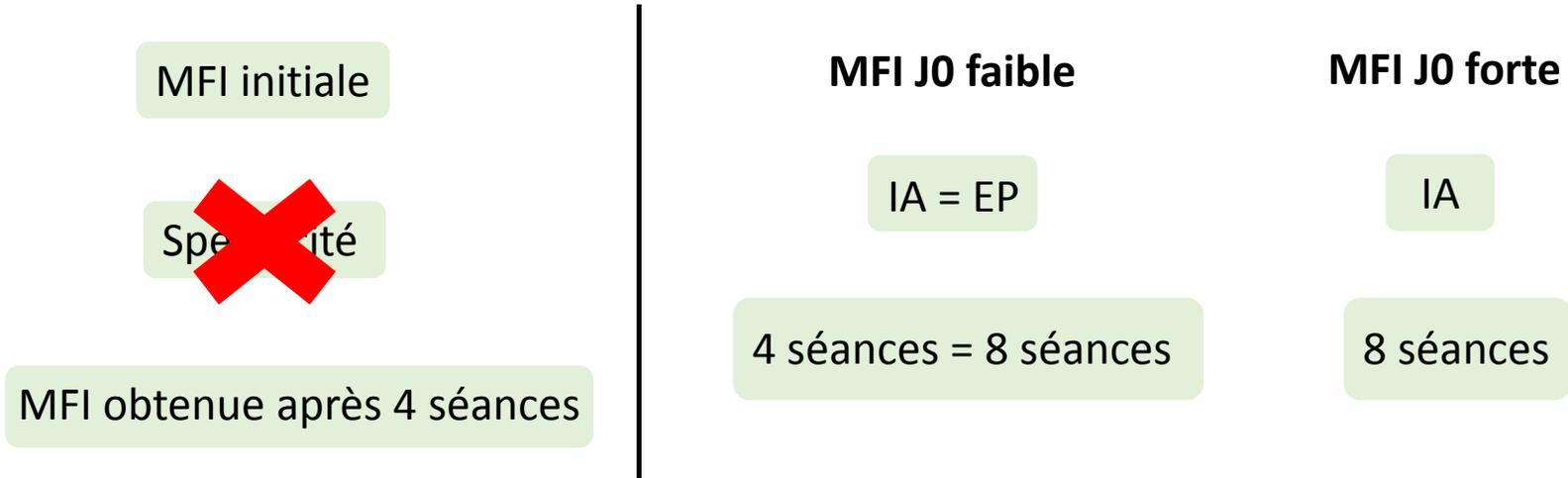
~~Spécificité~~

MFI obtenue après 4 séances

Efficacité de l'épuration des anticorps anti-HLA par les aphaèreses



Efficacité de l'épuration des anticorps anti-HLA par les aphérèses



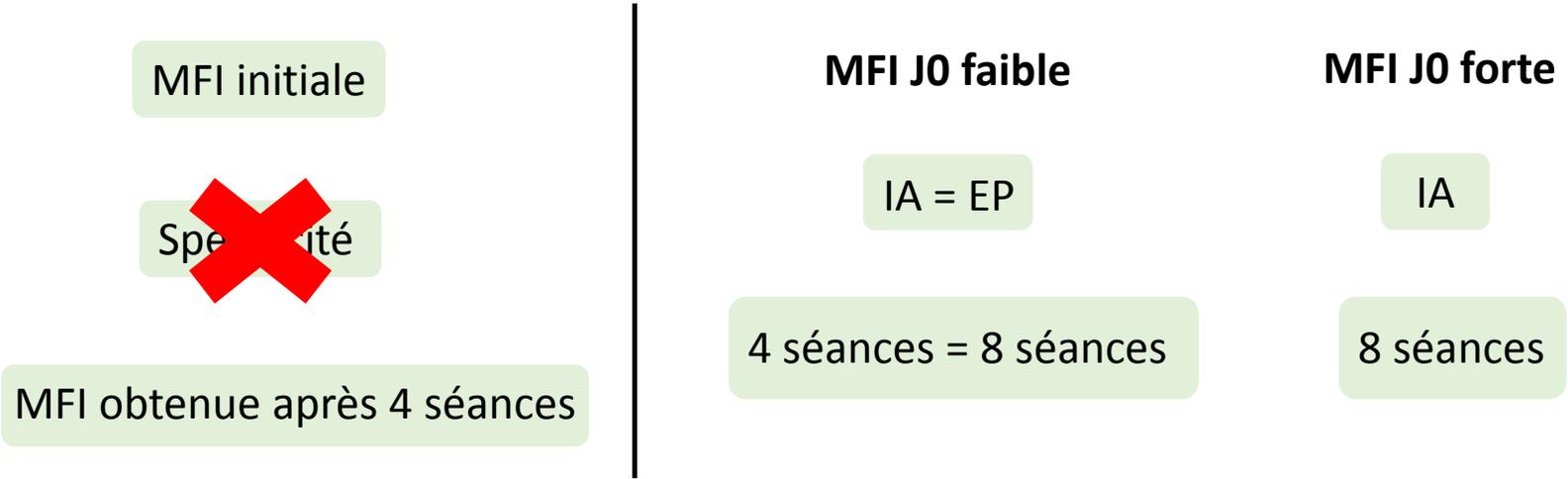
Tolérance des aphérèses

Excellente



Tolérance hémodynamique des EP

Efficacité de l'épuration des anticorps anti-HLA par les aphérèses



Tolérance des aphérèses

Excellente



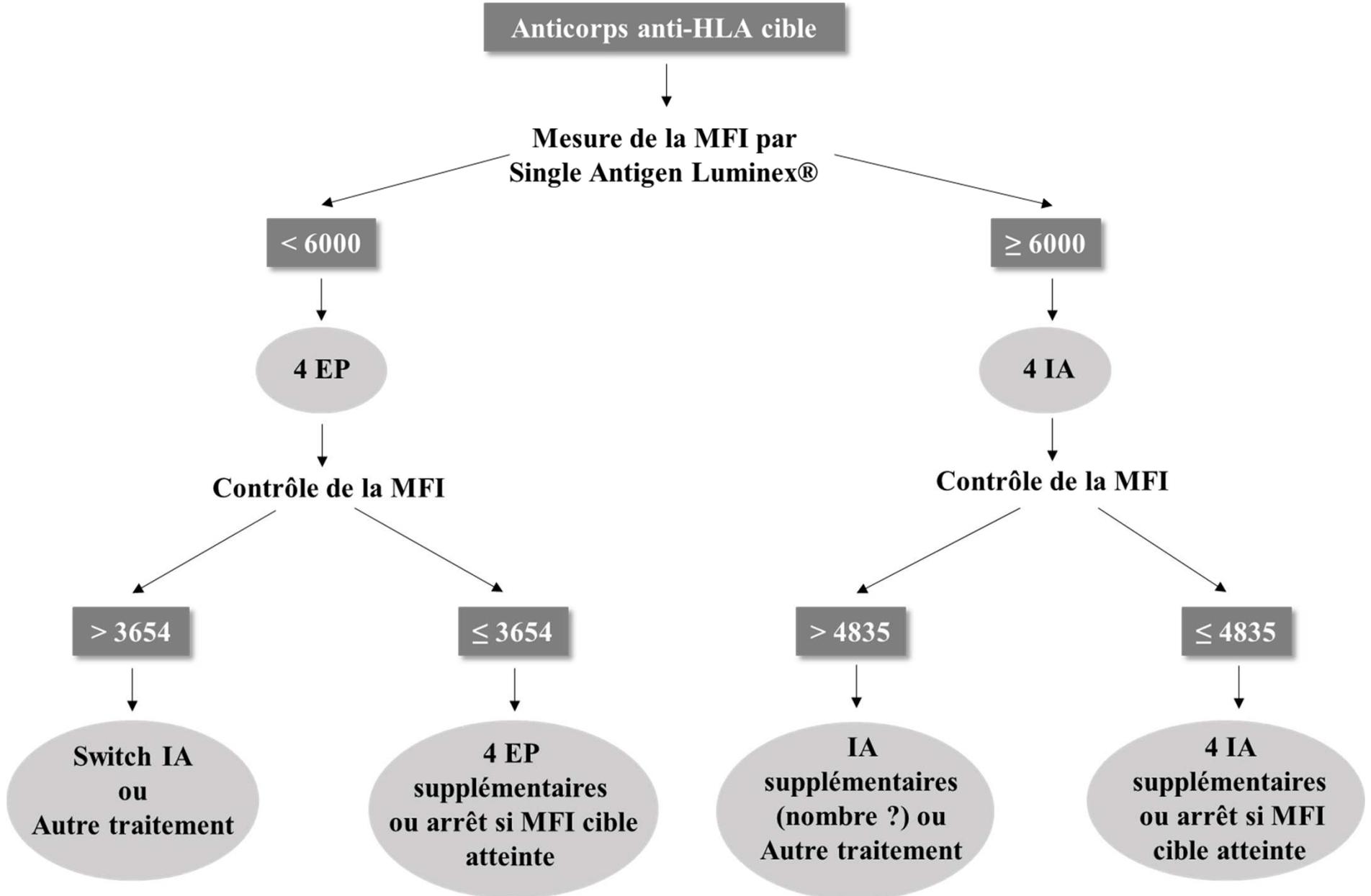
Tolérance hémodynamique des EP

Coût des aphérèses

Elevé



Surcoût des IA



Remerciements

Aux équipes soignantes du service d'hémodialyse-aphérèses

A l'équipe médicale et aux techniciennes du laboratoire HLA

Au laboratoire Fresenius pour leur soutien financier

MERCI POUR VOTRE ATTENTION

EPURATION DES ANTICORPS ANTI-HLA PAR ECHANGES PLASMATIQUES ET IMMUNOADSORPTIONS

Jambon Frédéric¹, Merville Pierre^{1,2,3}, Guidicelli Gwendaline⁴, Taton Benjamin¹,
De Précigout Valérie¹, Couzi Lionel^{1,2,3}, Moreau Karine¹, Visentin Jonathan^{2,3,4}

¹CHU de Bordeaux, Service de Néphrologie, Transplantation, Dialyse et Aphérèses, Bordeaux, France;

²Université de Bordeaux, Bordeaux, France;

³Immuno ConcEpT, UMR CNRS 5164, Bordeaux, France;

⁴CHU de Bordeaux, Laboratoire d'Immunologie et Immunogénétique, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France;