



19^e CONGRÈS DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'HÉMAPHÉRÈSE

LES TERRASSES DU PARC, 115 BOULEVARD STALINGRAD
LYON - Villeurbanne



Aphérèse dans la greffe rénale ABO incompatible

Arnaud Del Bello

Département de Néphrologie et Transplantation d'Organes

CHU de Toulouse



Agenda Greffe rénale ABO incompatible et Aphérèse

1. Avant la transplantation ABO incompatible

- La problématique du titre des anticorps anti-groupe sanguin
- Quelle technique
- quel protocole?

2. Après la transplantation ABO incompatible

- Faut il reprendre systématiquement en cas de rejet ?

3. Perspectives - Conclusions

Greffe rénale ABO incompatible: quel titre d'Ac anti-groupe sanguin cible

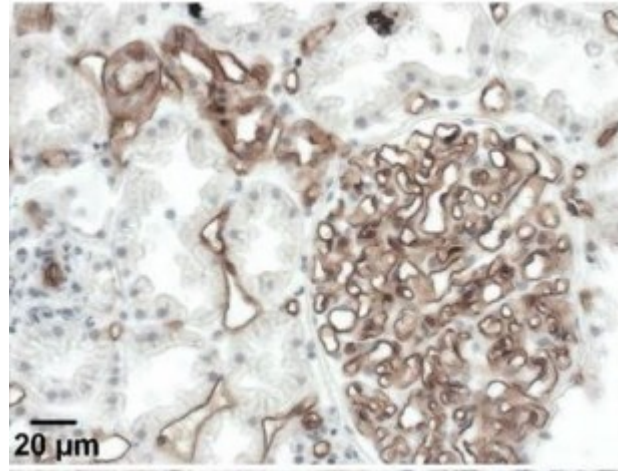
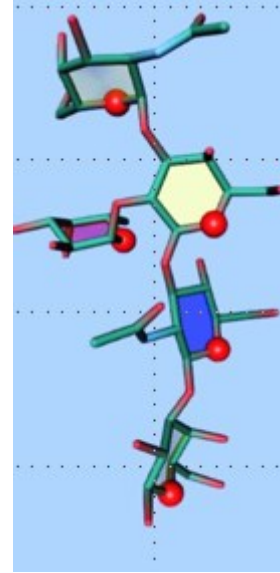
Spécificités du système ABO incompatible

Chaines polysaccharidiques

Exprimées libres (fluides),
surface globules rouges,
épithéliums muqueux, digestif, rénal,
et endothélium



K. Landsteiner



Greffe rénale ABO incompatible: quel titre d'Ac anti-groupe sanguin cible

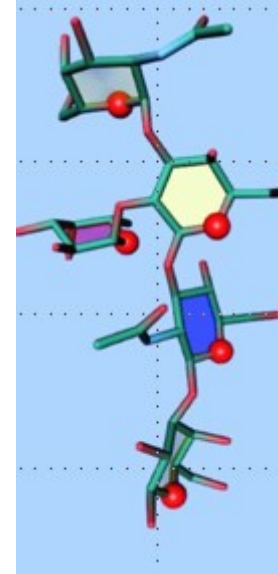
Spécificités du système ABO incompatible

Chaines polysaccharidiques

Exprimées libres (fluides),
surface globules rouges,
épithéliums muqueux, digestif, rénal,
et endothélium



K. Landsteiner



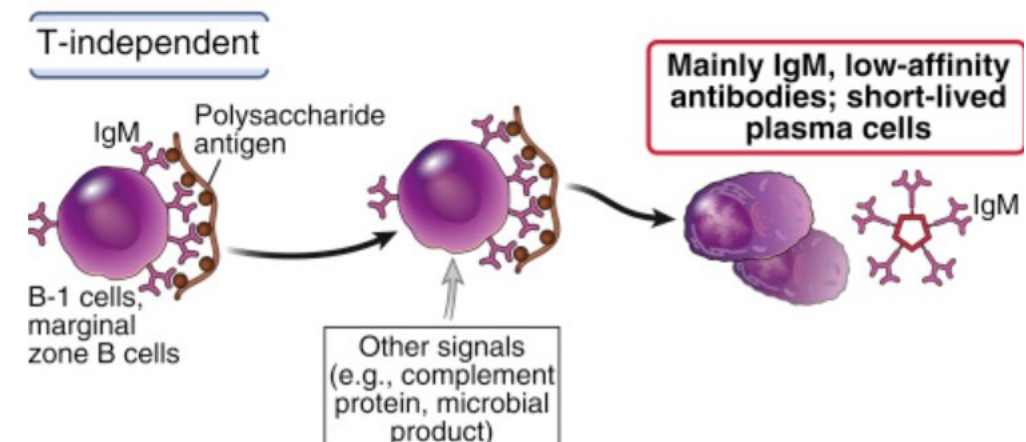
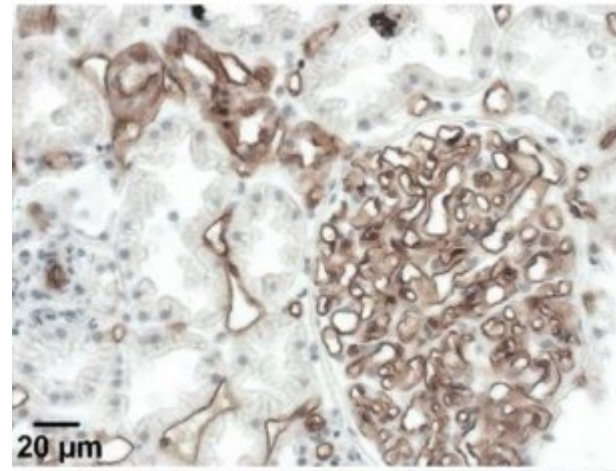
	Antigen A	Antigen B	Antigens A and B	Neither antigen A nor B
RBC				
Plasma			Neither anti-A nor anti-B antibodies	
Blood Type	Type A Erythrocytes with type A surface antigens and plasma with anti-B antibodies	Type B Erythrocytes with type B surface antigens and plasma with anti-A antibodies	Type AB Erythrocytes with both type A and type B surface antigens, and plasma with neither anti-A nor anti-B antibodies	Type O Erythrocytes with neither type A nor type B surface antigens, but plasma with both anti-A and anti-B antibodies

« Loi de Landsteiner »

tout sujet possède dans son sérum le
ou les Ac contre le(s) antigènes qu'il
n'exprime pas

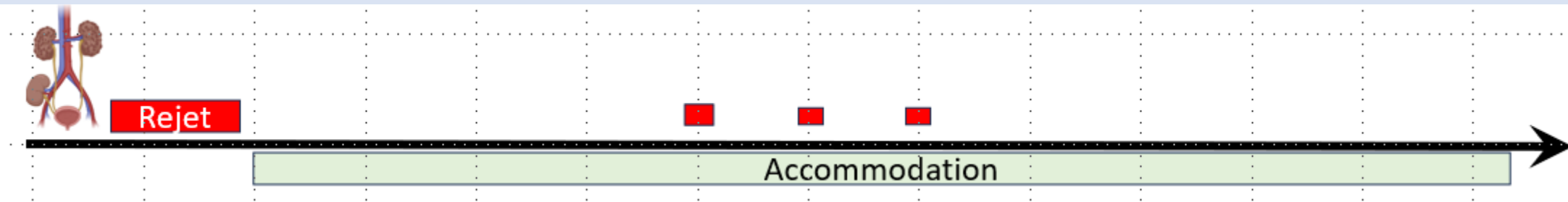
Anticorps « Naturels »

Mécanisme T indépendant
Impact du microbiote urinaire et
intestinal



Greffe rénale ABO incompatible: quel titre d'Ac anti-groupe sanguin cible

Le rejet de greffe rénale



Période « critique » du 1^{er} mois

Prévalence : **sans préparation 90 %** (Cook, transplant proceed 1987)

avec préparation 5 - 10%

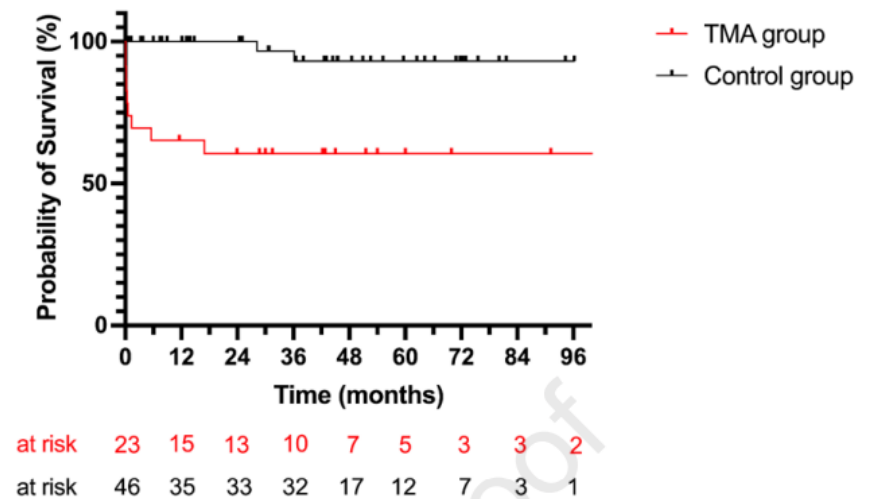
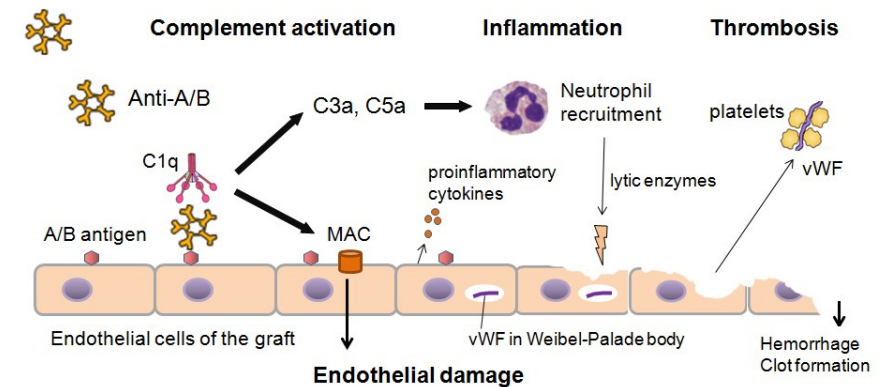
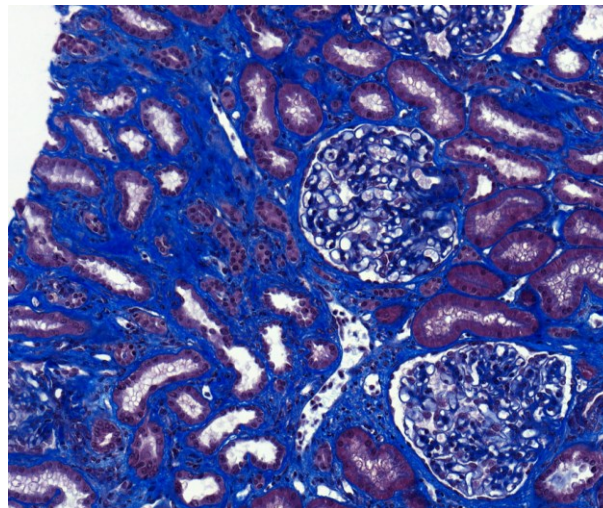
(Wekerle Nat rev Nephrol 2015)

Agression endothéliale

Phénotype: vasculaire,

lésions de microangiopathie thrombotique histologique ou biologique

Pronostic sombre

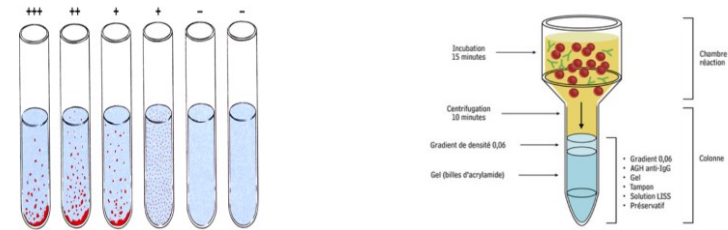


Greffe rénale ABO incompatible: quel titre d'Ac anti-groupe sanguin cible

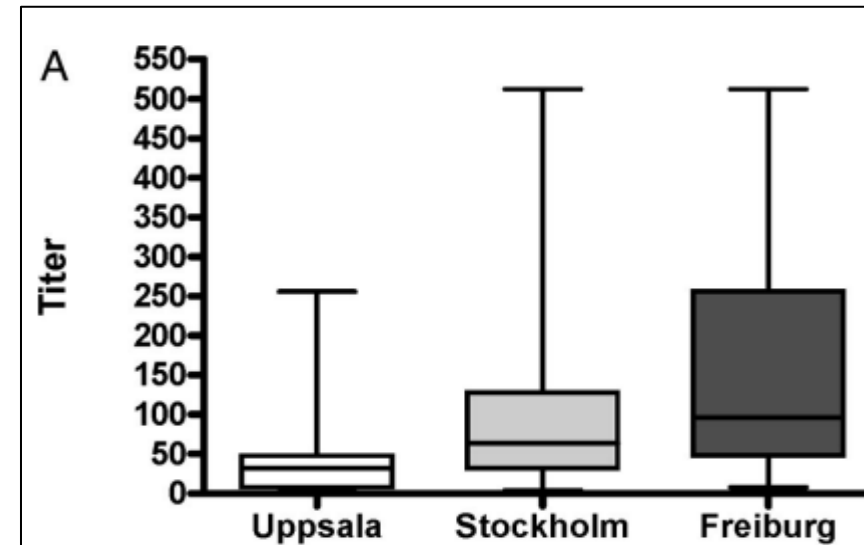
Cible: dilution de 1:4 à 1:32 selon les séries (Toki 2009, Chung 2013, Kim 2020)

IgG ET IgM (Ko 2025)

Mais: **les techniques de détection actuelles sont peu reproductibles**



Kumlien, Transplantation 2007



Greffe rénale ABO incompatible: quel titre d'Ac anti-groupe sanguin cible

Cible: dilution de 1:4 à 1:32 selon les séries (Toki 2009, Chung 2013, Kim 2020)

Jeyakanthan 2015

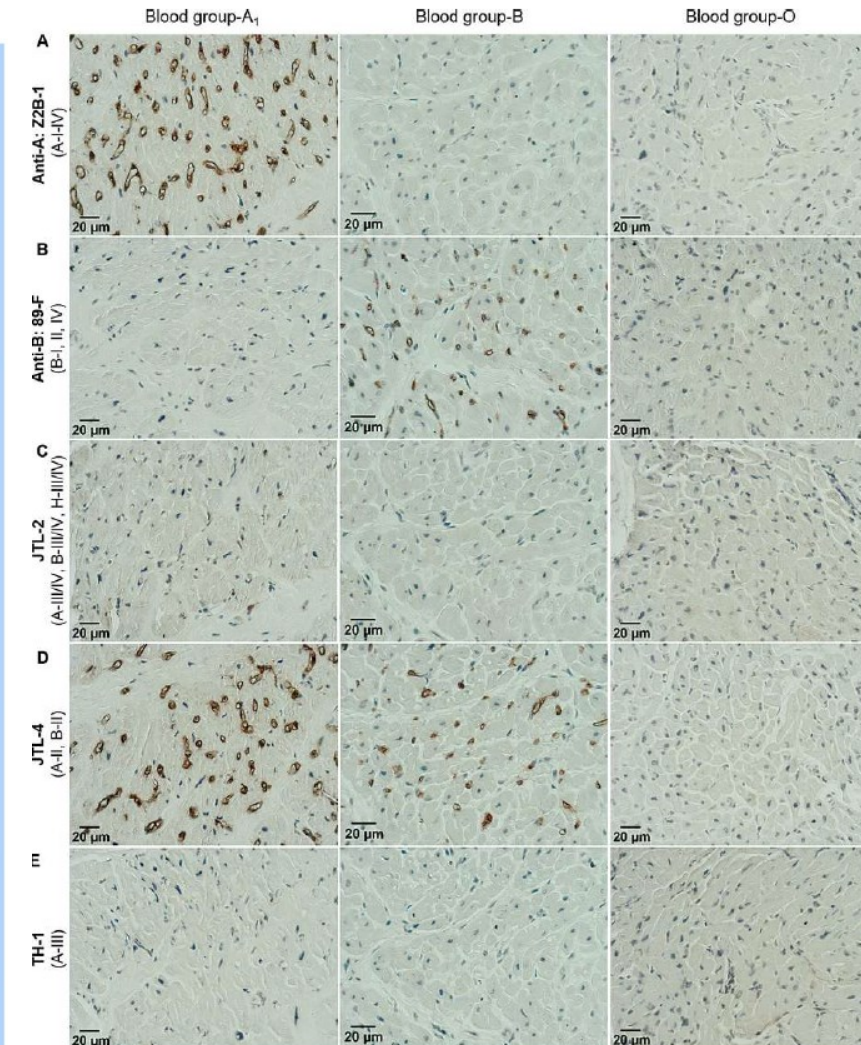
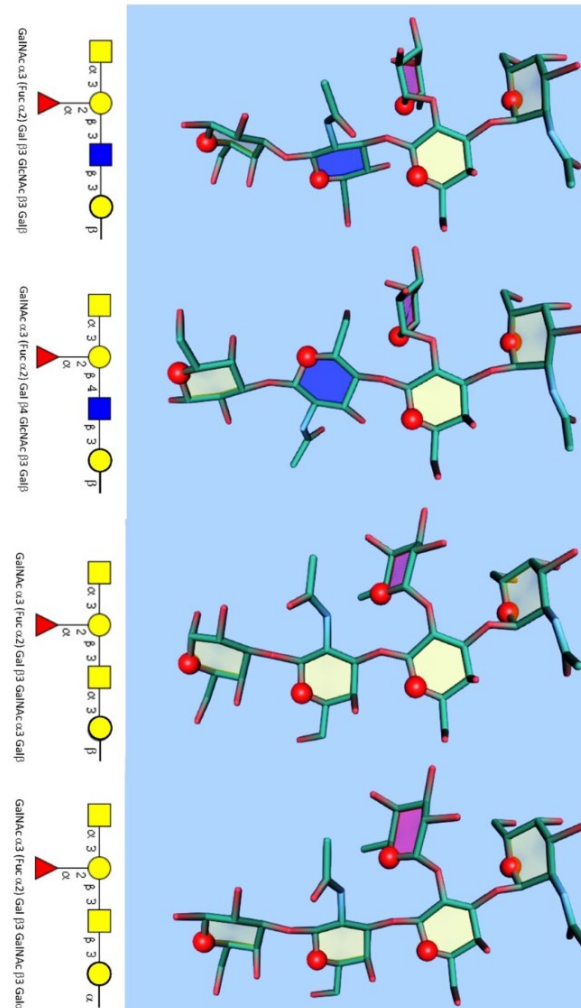
IgG ET IgM (Ko 2025)

Mais: **les techniques de détection actuelles sont peu reproductibles**
Les techniques basées sur l'hémagglutination sont inadaptées

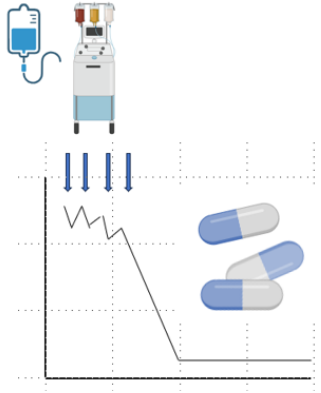
L'expression des sous-types antigéniques tissulaires est différente de celle des érythrocytes

Clausen, Vox Sang 1989, Jeyakanthan 2015

Endothelium : type –II
Epithelium renal : type I – IV
Erythrocyte type I-IV



Greffe rénale ABO incompatible: désensibilisation pré-greffe quelle technique d'aphérèse



Abaissé le titre: aphérèses:

- EP / DFPP
- IA spécifiques / non spécifique

Prévenir le rebond: traitement B déplétant
Traitement de maintenance

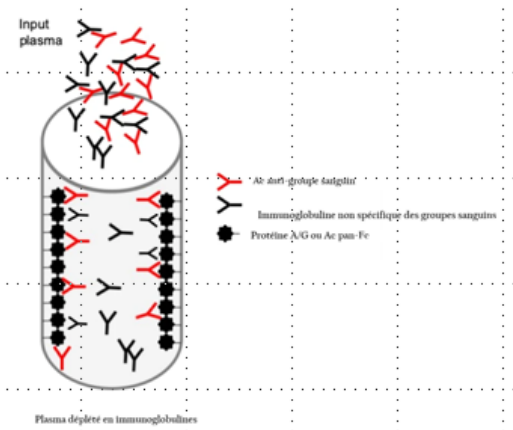
DFPP

IgM+++
IgG
Complément
Fibrinogène
Facteur Willebrand



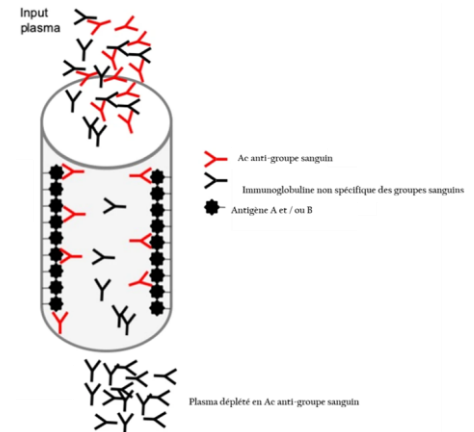
IA non spécifique

IgM
IgG



IA spécifique

IgM anti-A/B
IgG anti-A/B



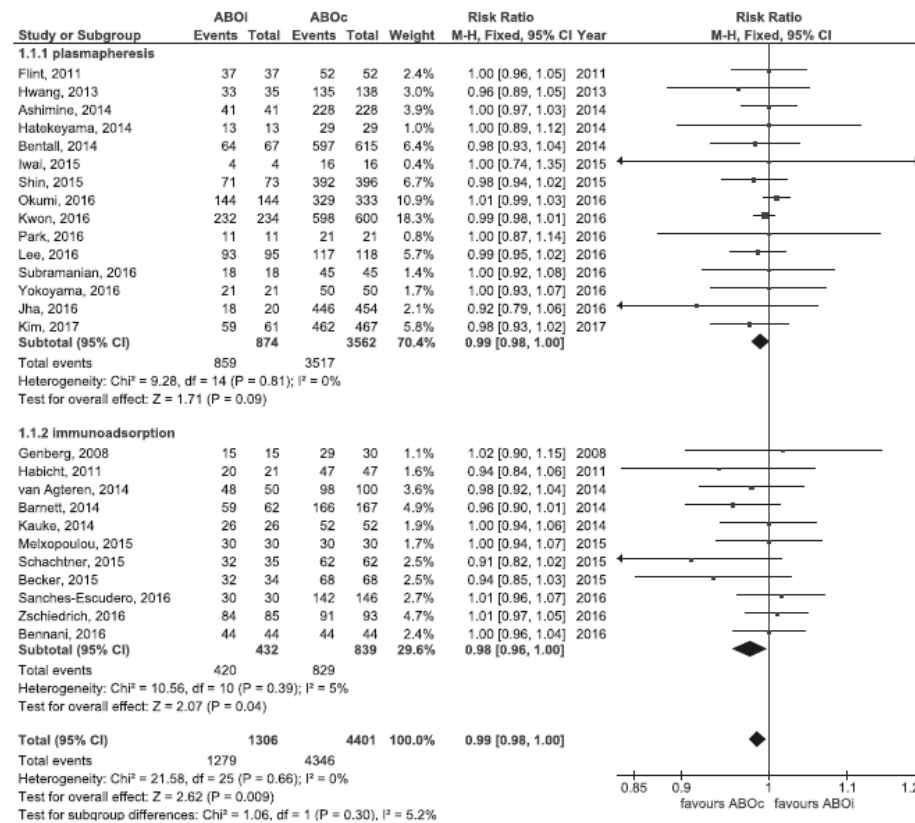
Greffe rénale ABO incompatible: désensibilisation pré-greffe quelle technique d'aphérèse



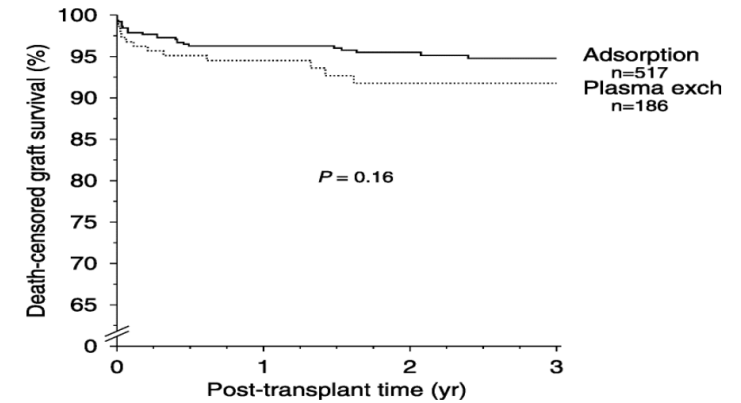
De Weerd, cJASN 2018

Opelz, Transplantation 2015

Survie patient ABOi vs ABOc selon technique

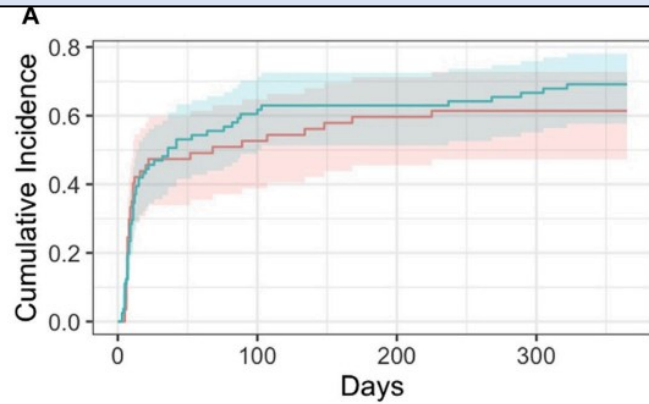


ABOc: ABO-compatible ABOi: ABO-incompatible 95% CI: 95% confidence interval M-H: Mantel-Haenszel.

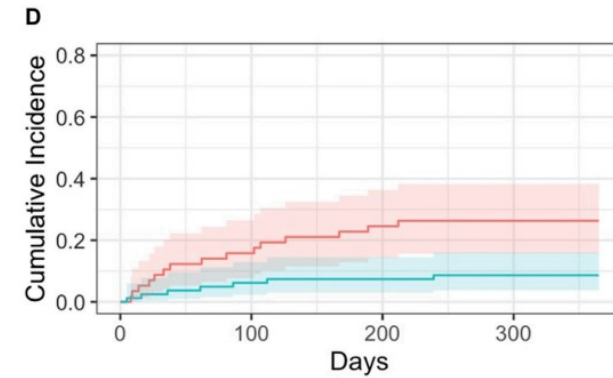


Peu d'impact de la technique
choisie sur la survenue d'1 rejet
post greffe ABOi

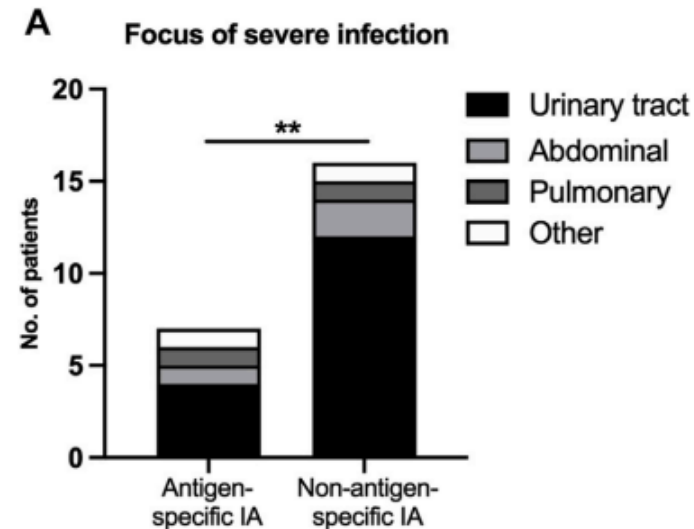
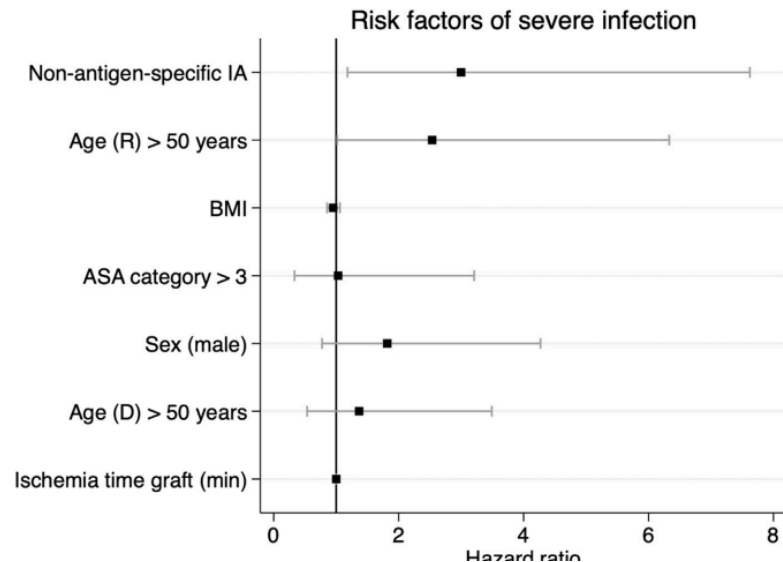
Rôle majeur des aphérèses dans la survenue d'infections post greffe



nsIA				
At Risk	57	26	22	21
Events	0	30	34	35
sIA				
At Risk	81	32	30	27
Events	0	50	51	54



nsIA				
At Risk	57	46	41	40
Events	0	9	14	15
sIA				
At Risk	81	76	75	74
Events	0	5	6	7



Choix de l'aphérèse: IAS vs DFPP



DFPP

Peu cher
Disponible

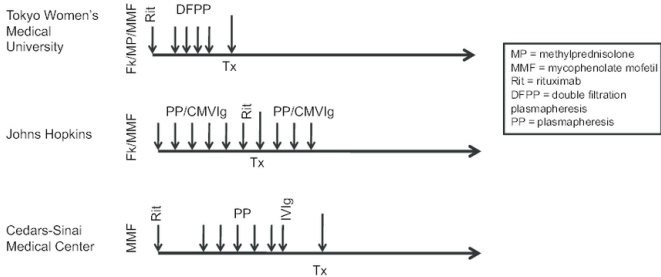
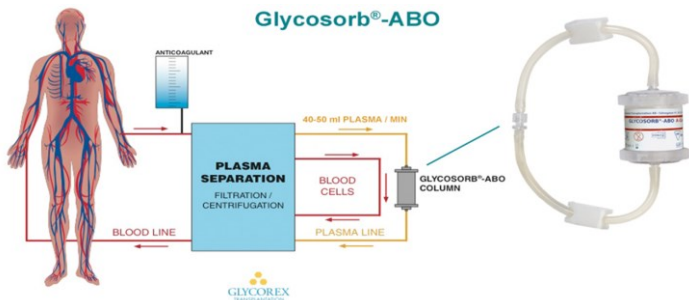
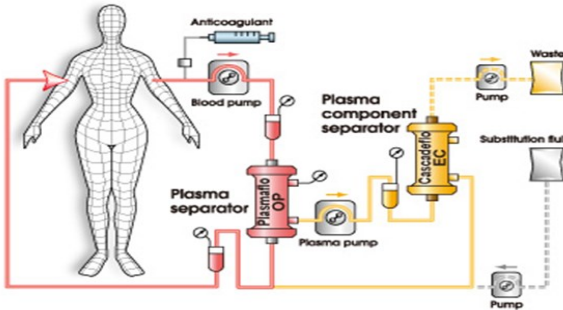
Saignements / perte protéines de la coagulation
Volume traité par séance limité

IAS

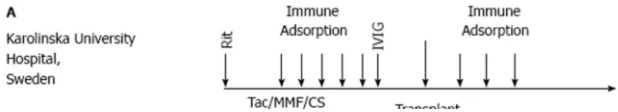
Longues séances bien tolérées = volume traité pouvant être augmenté
Pas de trouble de l'hémostase / coagulation

Colonnes à usage unique: coût
Disponibilité limitée en urgence
Euration très ciblée, pas d'élimination du complément

Circuit diagram of DFPP



Pre-conditioning protocols for ABOi transplantation



Greffe rénale ABO incompatible: désensibilisation pré-greffe

1 seule séance d'IAS avant la greffe

30 ABOi KT

IsoAggl ini : $\geq 1:8$ et $\leq 1:128$

Traitement IS:

Tac /MMF/Cs débuté J-15, relai MMF par imTOR possible dès J15

Rituximab 375mg/m² : J-15

Sérum anti-Lymphocytaire (Grafalon) : 9mg/kg 1 perfusion le jour de la Tx

Randomisation selon l'éval initiale des IsoAggl IgG:

1^{ère} strate : 1/8 à 1/32

2^{ème} strate : 1/64 à 1/128

DFPP

SIA

$1/16 < x < 1/4$	1 séance J-1 avant chirurgie*	1 séance le jour avant la chirurgie†
$1/64 < x \leq 1/16$	2 séances, J ₋₃ and J ₋₁ avant chirurgie*	
$1/128 < x \leq 1/64$	3 séances, J ₋₅ , J ₋₃ and J ₋₁ avant chirurgie*	
$x = 1/128$	4 séances, J ₋₇ , J ₋₅ , J ₋₃ and J ₋₁ avant chirurgie*	2 séances, à J ₋₂ et J ₋₁ avant la chirurgie†
Volume cible par session	4 Litres	3 <u>plasma</u> volumes
* 1 séance suppl de DFPP peut être réalisée si les <u>IsoAggl</u> sont au dessus de la cible (<1/8)		
† 1 séance suppl de DFPP peut être réalisée si les <u>IsoAggl</u> sont au dessus de la cible (<1/8)		

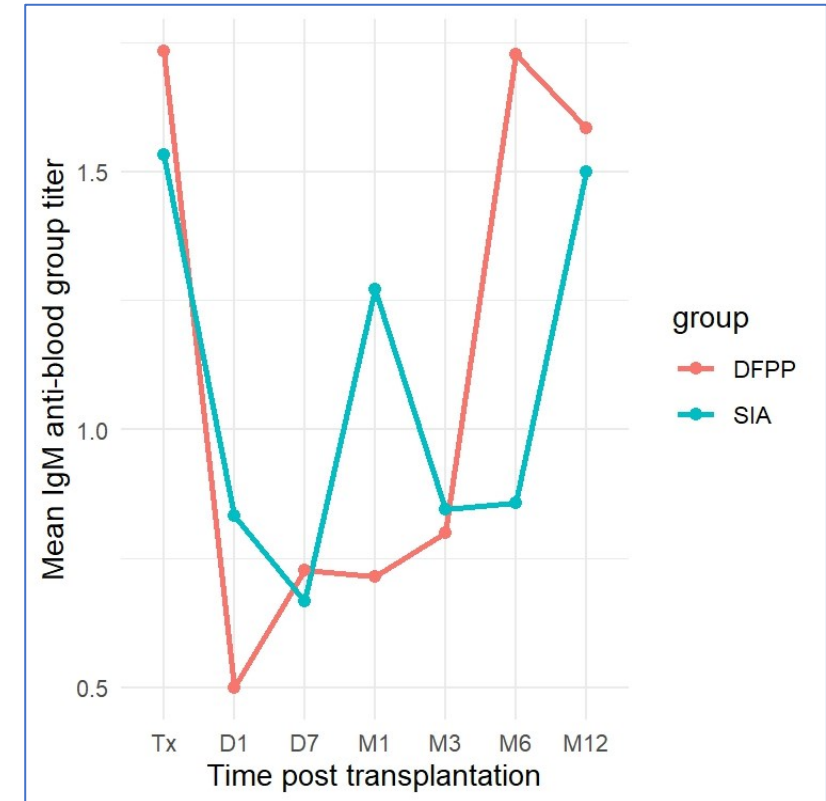
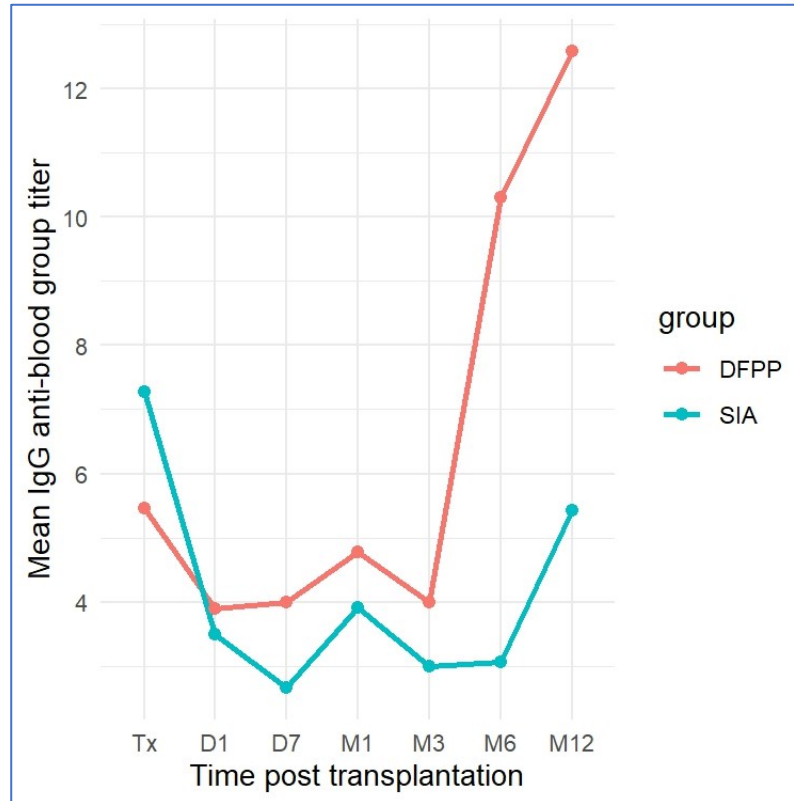
Greffe rénale ABO incompatible: désensibilisation pré-greffe

1 seule séance d'IAS avant la greffe

CJP % réussite titre $\leq 1/8$ selon la technique

SIA 100% (IC95% [78.2 - 100.0])

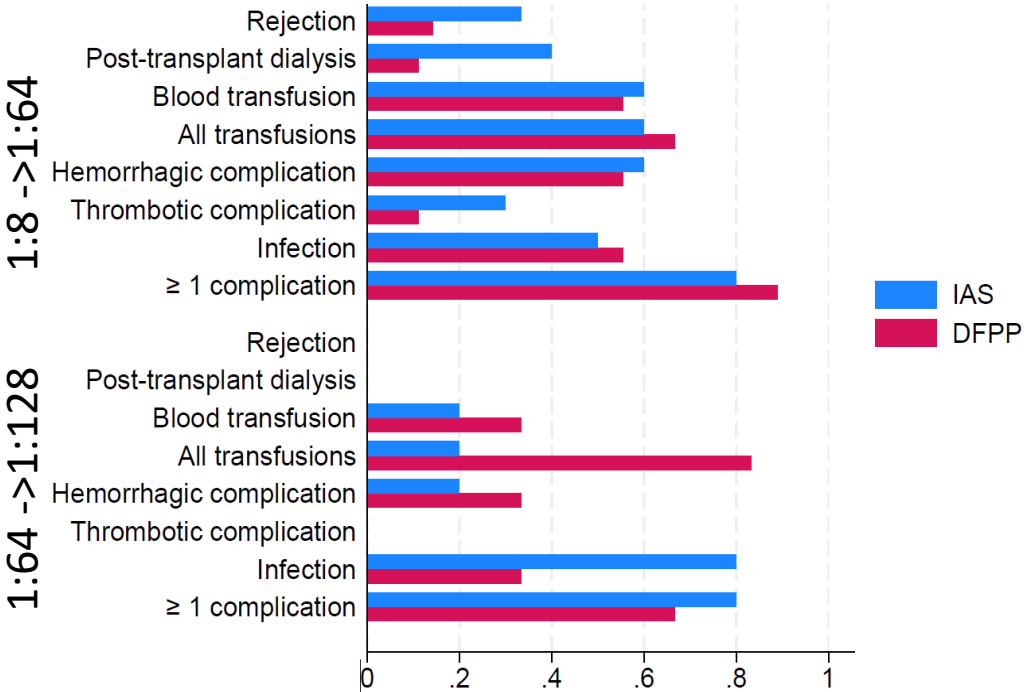
DFPP 93.3% (IC95% [68.1 - 99.8])



Greffe rénale ABO incompatible: désensibilisation pré-greffe

1 seule séance d'IAS avant la greffe

Parameters	DFPP		SIA		p-value (DFPP vs SIA at Tx)	p-value (changes induced by DFPP vs SIA)
	Tx	Δ	Tx	Δ		
Fibrinogen (g/L), mean (± SD)	1.5 ± 0.5	2.3 ± 1.0	3.1 ± 0.8	1.1 ± 0. 6	<0.001	<0.001
Need for fibrinogen transfusion (g/L), mean (± SD)	1.5 ± 1.5		0		<0.001	-
Number of patients requiring fibrinogen transfusion	11 (73)		0		<0.001	-
sCD40L (ng/mL), median (IQR)	0.0 (0; 0)	0.0 (0; 0)	0.0 (0; 0)	0.0 (0; 0)	0.29	0.90
PF4 (μG/MI), median (IQR)	66.9 (39.0; 244.6)	12.9 (- 8.6; 45.7)	128.6 (92.4; 169.0)	- 80.8 (-50.3; - 36.8)	0.28	0.07
D-dimers (ng/mL), median (IQR)	290 (270; 410)	65.0 (5.0; 125.0)	980 (390; 2047.5)	-240 (-535; -65)	0.02	0.50
ADAMTS13 activity (%),mean (± SD)	32.0 ± 16.0	44.5 ± 22.0	74.0 ± 19.7	78.0 ± 229.5	<0.0001	0.0001
vWF activity (%),mean (± SD)	136 ± 61	39 ± 58	174 ± 79	14 ± 55	0.04	0.14
vWF antigen (%),mean (± SD)	134 ± 45	64 ± 53	195 ± 62	10.9 ± 62	<0.0001	0.009
Factor VIII (%),mean (± SD)	156 ± 60	77 ± 56	224 ± 71	21 ± 90	0.03	0.05
Prothrombin time (%),mean (± SD)	72.3 ± 10.2	19.4 ± 10.2	95.9 ± 6.3	0.4 ± 5.3	<0.0001	<0.0001
Activated cephalin time (sec), mean (± SD)	31.1 ± 5.5	0.2 ± 8.2	24.7 ± 7.2	3.3 ± 8.9	0.0009	0.001
Factor XIII (%),mean (± SD)	42.7 ± 24.4	74.9 ± 42.8	91.5 ± 34.8 *	25.4 ± 35.0	0.002	0.0003
Endogenous thrombin potential (nM.min), median (IQR)	588.0 (138.0; 1299)	501.0 (329.0; 654.0)	896.5 (536.0; 2021)	-42.0 (-389.0; 27.0)	0.02	0.006
Thrombin peak (nM), median (IQR)	149 (97; 179)	104 (46; 163.0)	164 (113; 203)	-25.0 (-102.5; 5.5)	0.25	0.05



Greffe rénale ABO incompatible: désensibilisation pré-greffe

Réutiliser les colonnes d'IAS

Schiesser, Transplantation 2015

Etude prospective multicentrique

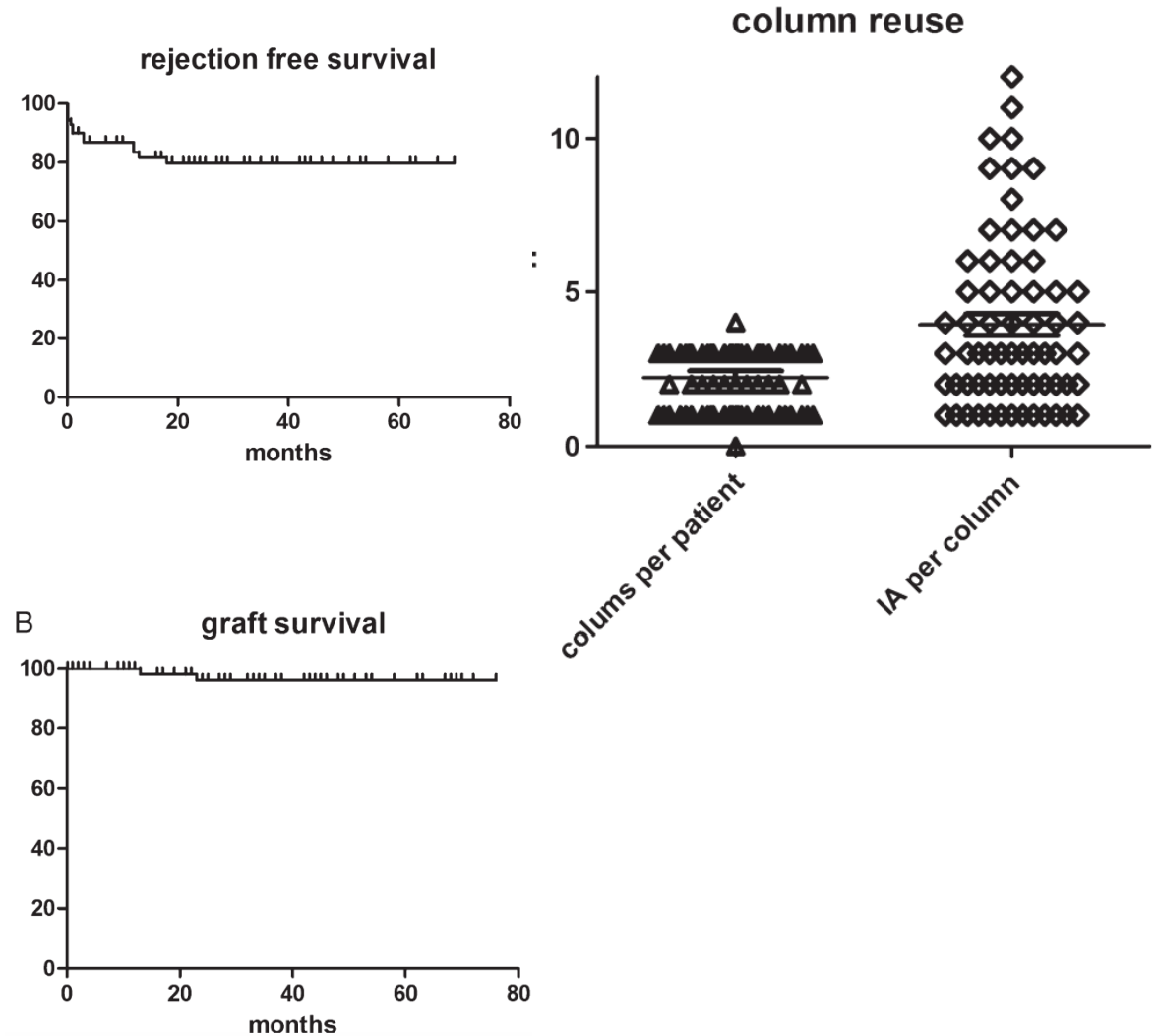
71 greffes ABOi objectif titre Tx <1:8

54 patients ayant reçu plusieurs séances avec la meme colonne (394 séances au total)

Objectif atteint 100%

Excellente survie, taux de rejet comparable littérature

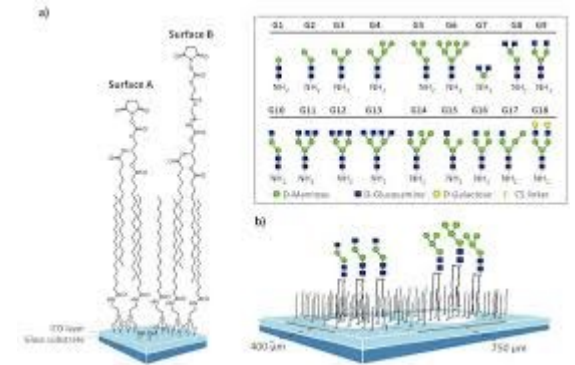
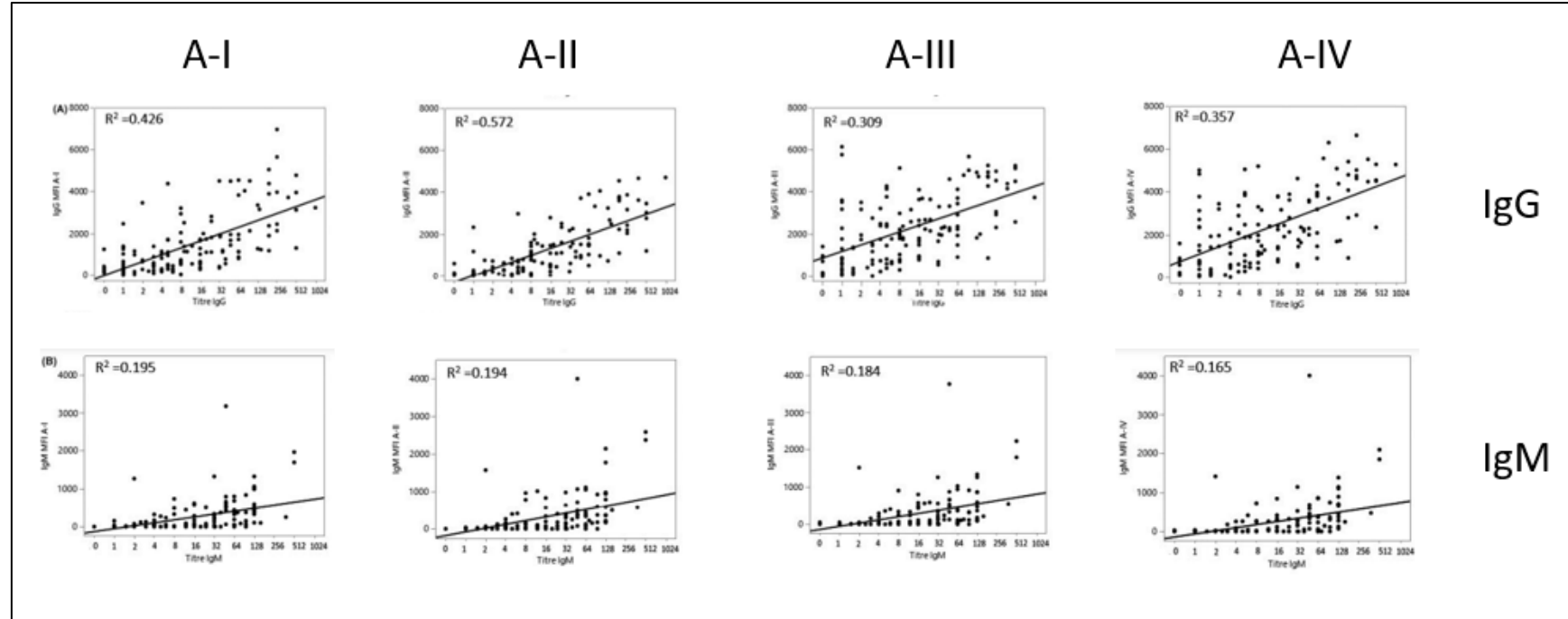
Il est possible de réutiliser les colonnes d'IAS
(si la réglementation du pays le permet)



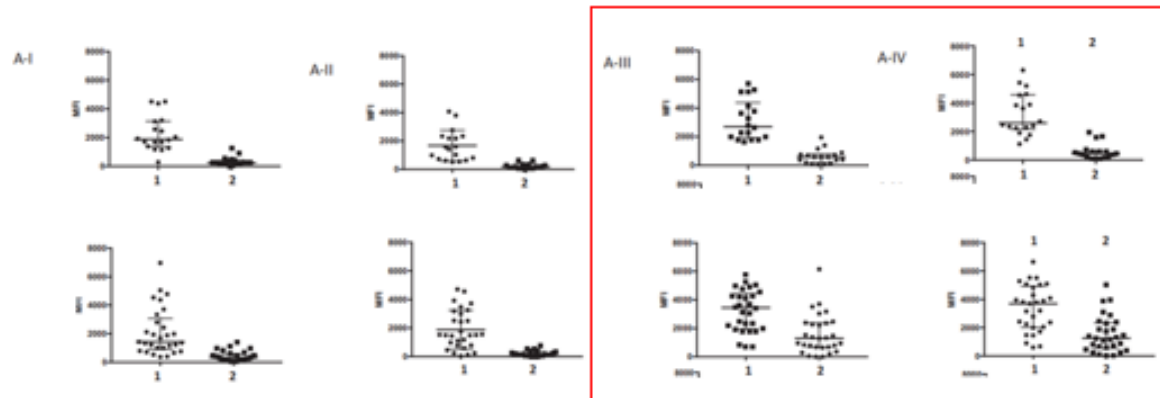
Greffe rénale ABO incompatible: différence IAS vs DFPP dans l'épuration des sous types

Pas de corrélation HA et sous classes

Bentall, Am J Transplant 22



Epuration différente DFPP- IA pour IgG anti-A-III et IV



DFPP

IAS

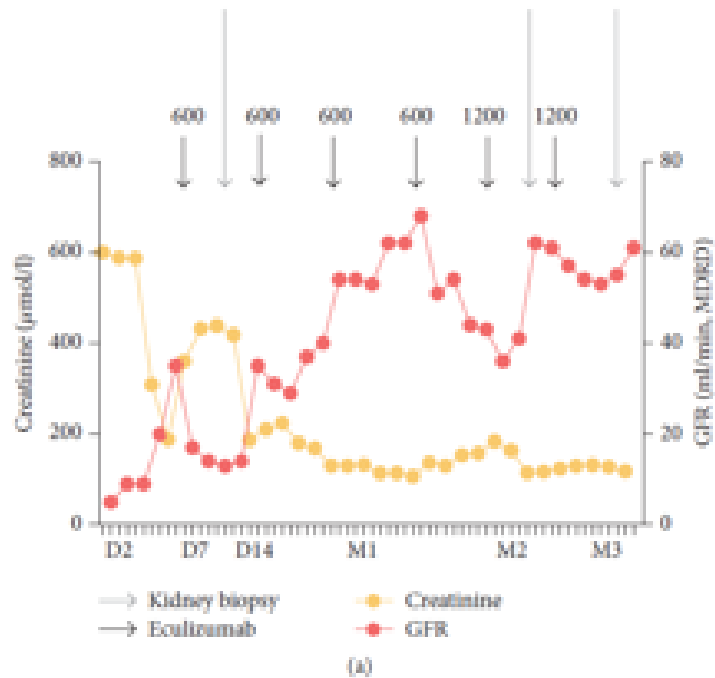
53 patients

Greffe A1 -> O

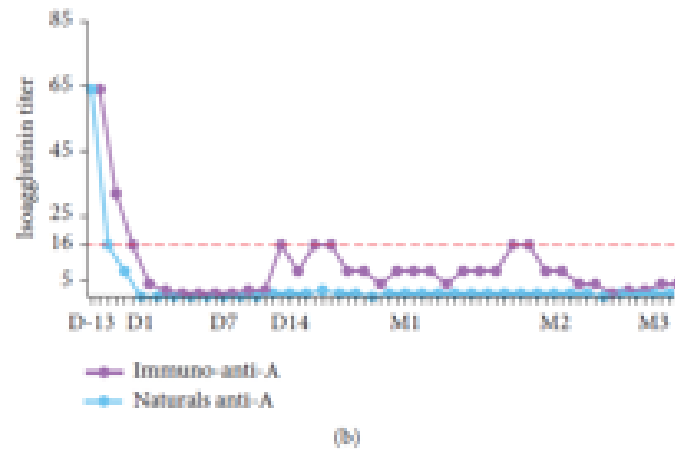
Serum pré-Désensibilisation, pré-Tx, 1 an

Greffe rénale ABO incompatible: aphérèses pour traiter le rejet de greffe

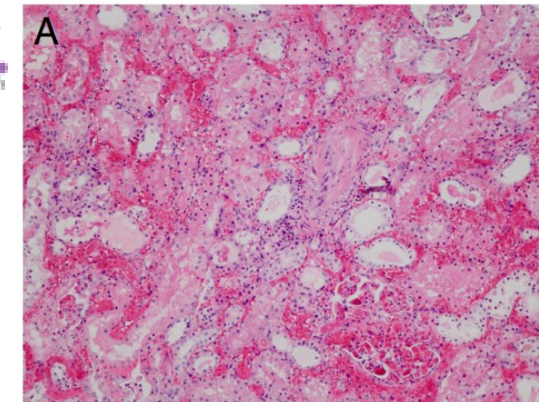
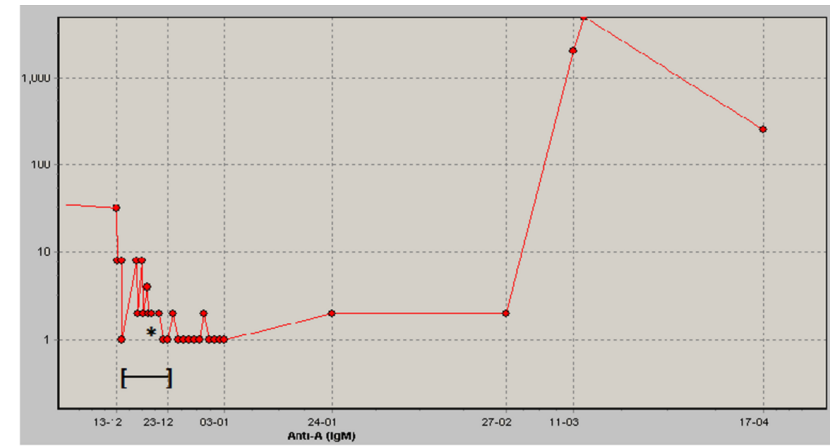
Rejets très précoces sans rebond



Lanfranco 2017



Rejets différé avec rebond



**Rebond précoce
= risque majeur
De perte de greffe**

Eculizumab: le « game changer » dans le traitement du rejet

Aphérèses en greffe rénale ABO incompatible

La technique reste indispensable pour limiter le rejet mais

Poids de la technique dans les complications
(DFPP / complications hémorragiques, IA non spécifique/ complications infectieuses)

Incertitude quant au titre cible à atteindre

Post greffe: traiter le rebond / le rejet



Merci pour votre attention