

GREFFE D'ORGANE ABO INCOMPATIBLE



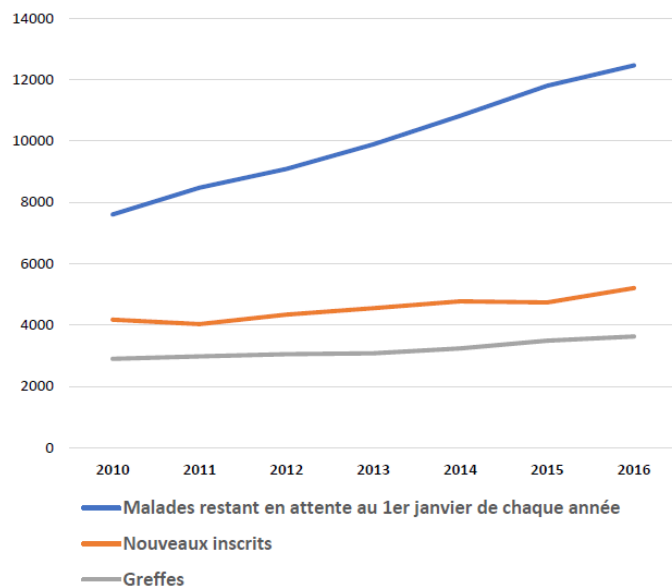
RENCONTRES TACT DIJON, 24 ET 25 MARS 2022

Guillaume DAUTIN, laboratoire d'immunogénétique, EFS BFC

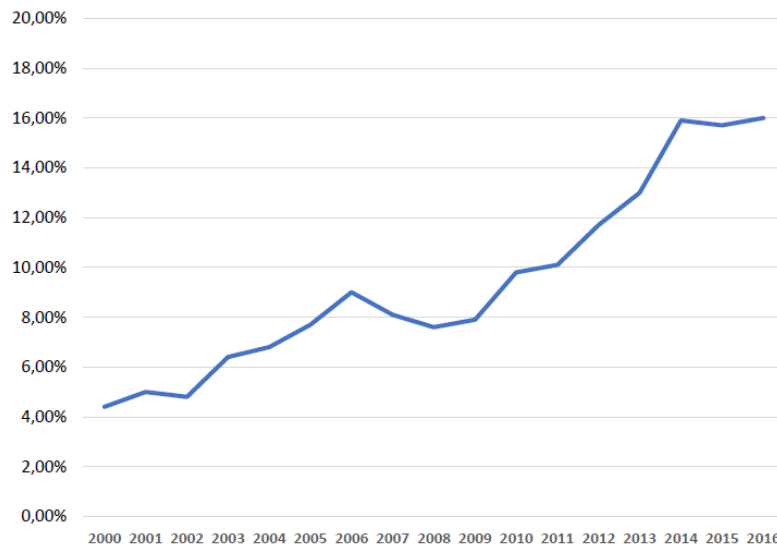
GREFFES ABO INCOMPATIBLES : POURQUOI ? (1)

- ➔ Rein : pénurie de greffons
- ➔ Temps d'attente de plus en plus long

Activité de greffe en France 2010- 2016



% donneurs vivants en France (données ABM)



GREFFES ABO INCOMPATIBLES : POURQUOI ? (2)

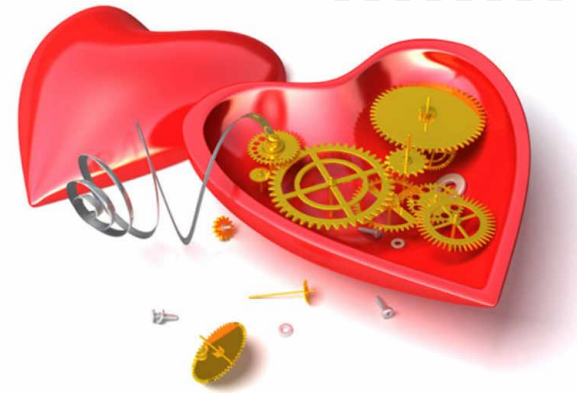
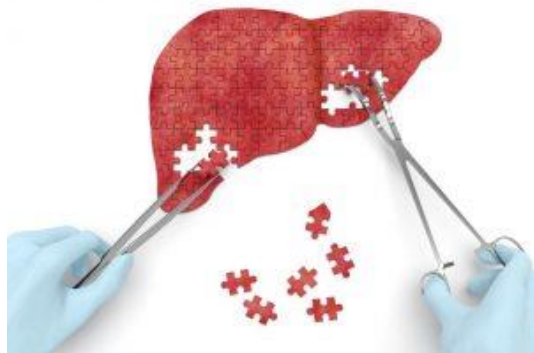
➔ Rein : inscription et transplantation suivant les groupes ABO

| Groupe | O | B | A | AB |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|
| Donneurs | 44% | 9% | 44% | 3% |
| En attente au 01/01 | 50% | 14% | 33% | 3% |
| Inscrits par an | 43% | 13% | 40% | 4% |
| Greffés par an | 41% | 11% | 44% | 4% |
| Cinétique % greffés : | | | | |
| À 12 mois | 16% | 16% | 31% | 34% |
| À 24 mois | 31% | 33% | 52% | 53% |
| A 36 mois | 43% | 45% | 66% | 64% |

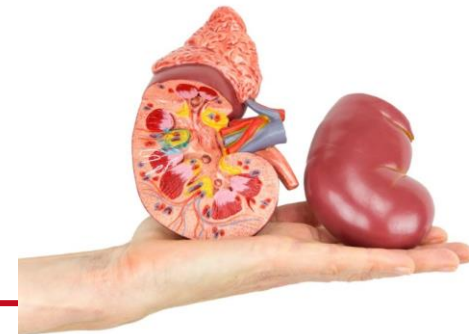
GREFFES ABO INCOMPATIBLES : QUI ? (1)

➔ Foie et cœur :

- ◆ nouveau-né et jeune enfant
- ◆ exceptionnelle chez l'adulte



➔ Rein : indication principale



GREFFES ABO INCOMPATIBLES : QUI ? (2)

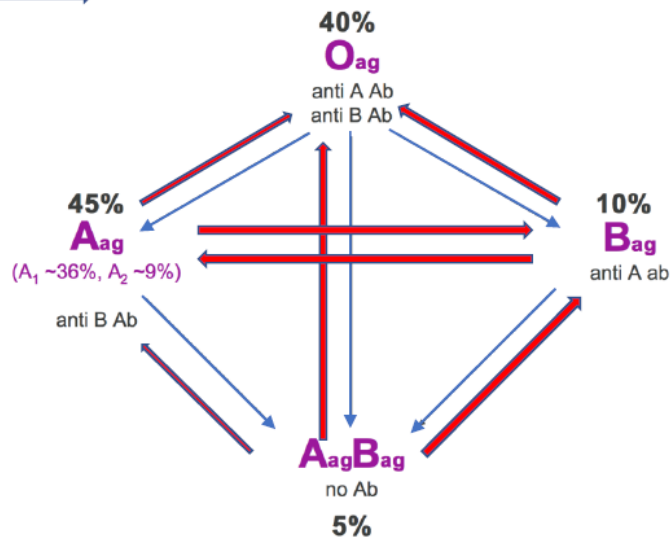
↪ Donneurs vivants

- ◆ principal frein à la greffe « donneur vivant » = respect de la compatibilité ABO
- ◆ Antigènes du système des groupes sanguins présents à la surface :
 - des globules rouges
 - des cellules endothéliales et épithéliales de différents organes comme le rein, le cœur, l'intestin, les poumons, le pancréas ...

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : QUI ? (3)

➔ Rappels antigènes des groupes sanguins

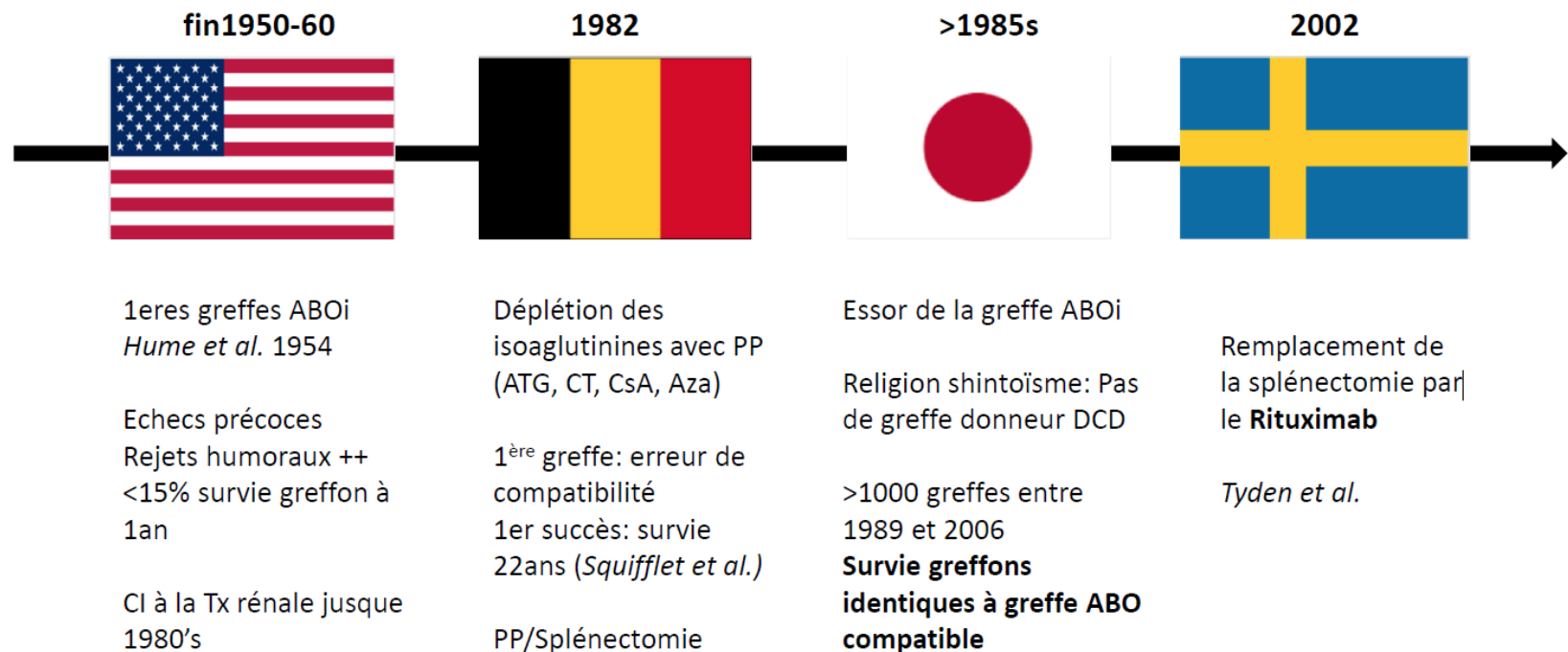
Greffes ABOi
➔



| | Probabilité de greffe ABOi |
|---------------------|----------------------------|
| Receveur Groupe O | 60% |
| Receveur Groupe A | 15% |
| Receveur Groupe B | 50% |
| Receveur groupe AB | 0% |
| Probabilité globale | ≈ 30% |

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : COMMENT ? (1)

↪ Petite histoire de la greffe ABO incompatible (ABOi)

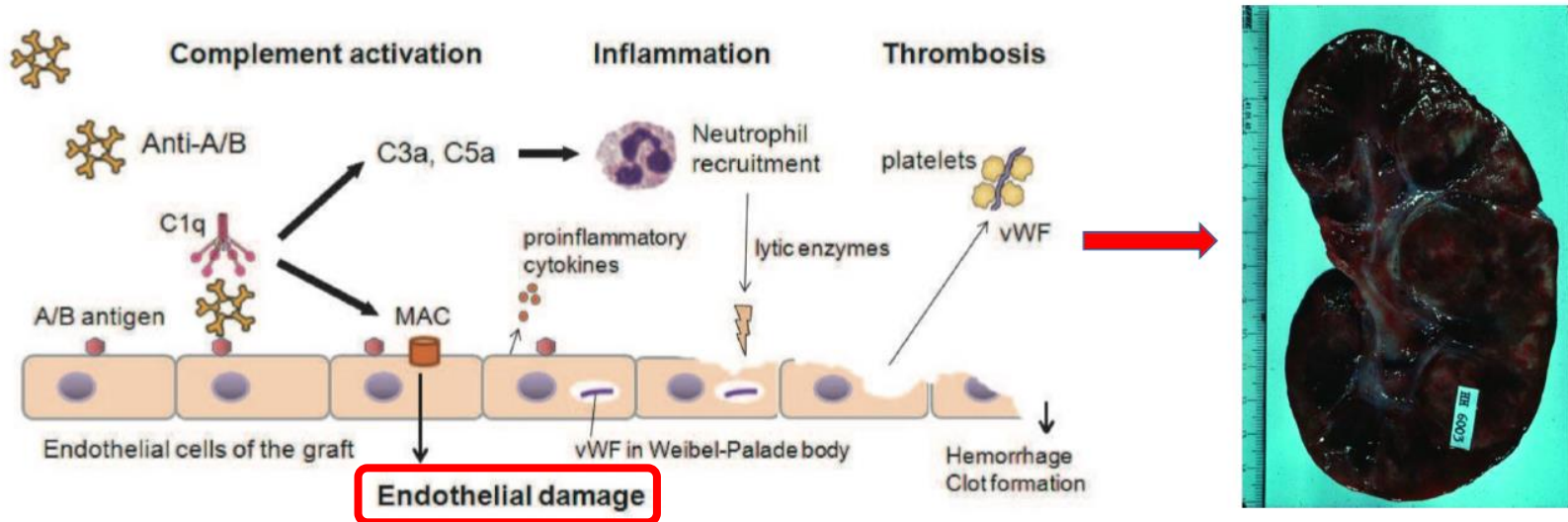


GREFFES ABO INCOMPATIBLES : COMMENT ? (2)

➔ Principal risque = rejet humoral

➔ rejet suraigu sur table ou rejet aigu (précoce)

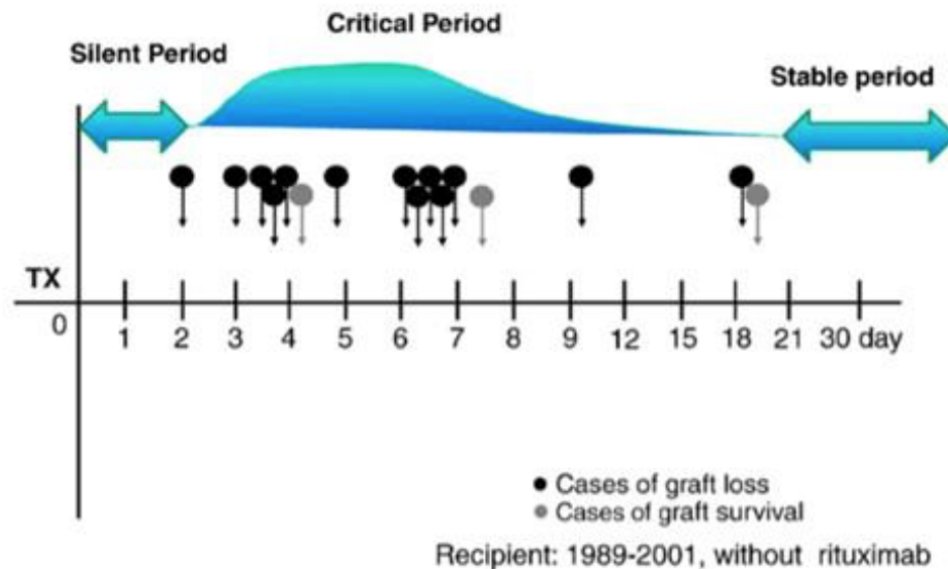
Mécanisme du rejet humoral après greffe ABOi



GREFFES ABO INCOMPATIBLES : COMMENT ? (3)

→ Evolution immédiate post-greffe :

494 patients étudiés entre 1989 et 2001
14 rejets aigus tous avant le 21^e jour de la greffe



Accomodation =
Production d'anticorps
sans induire de lésions
spécifiques sur le greffon

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : COMMENT ? (4)

↪ Devenir au-delà de J21 ? Phénomène d'accommodation :

- ◆ Pas de rejet humoral, même si remontée du titre d'isoagglutinine
- ◆ Accommodation : définie par l'absence de signe clinique et de lésions histologiques en présence de l'allo-anticorps
- ◆ Cependant 80% des biopsies protocolaires présentent des dépôts de C4d+ mais sans signe histologique de rejet humoral associé et sans aucun impact sur la survie du greffon
- ◆ Mécanismes :
 - Up-régulation des molécules protectrices de l'endothélium CD55 et CD59
 - Réduction de l'expression des Ag du groupe sanguin à la surface de l'endothélium
 - Développement d'un chimérisme endothélial ?

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : COMMENT ? (5)

↪ ENJEU = atteindre cet état d'accommodation. Comment ?

↪ PROTOCOLE DE DESENSIBILISATION : 2 traitements complémentaires :

- Epuration des iso-agglutinines : plasmaphérèses ou immunoadsorptions
- Diminuer ou éviter la resynthèse des iso-agglutinines : déplétion des lymphocytes B

↪ 2 catégories de donneurs : 2 cibles différentes

- Vivant : programmation obligatoire
- Cadavérique : pas de programmation possible, receveurs « particuliers »

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : COMMENT ? (6)

Techniques d'aphérèses

↪ Plasmaphérèse :

- Echanges plasmatiques standards
- Double filtration en cascade

↪ Immunoabsorptions :

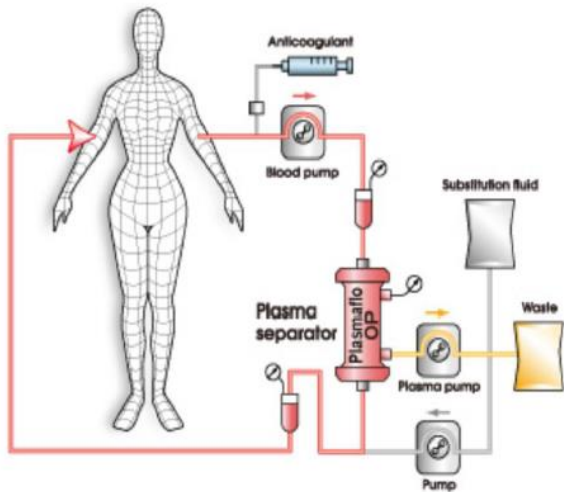
- Immunoabsorptions non spécifiques : Protéine A (Immunosorba ®) ou Ig (Therasorb ®)
- Immunoabsorptions spécifiques : Glycosorb ®

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : COMMENT ? (7)

Techniques de plasmaphèreses

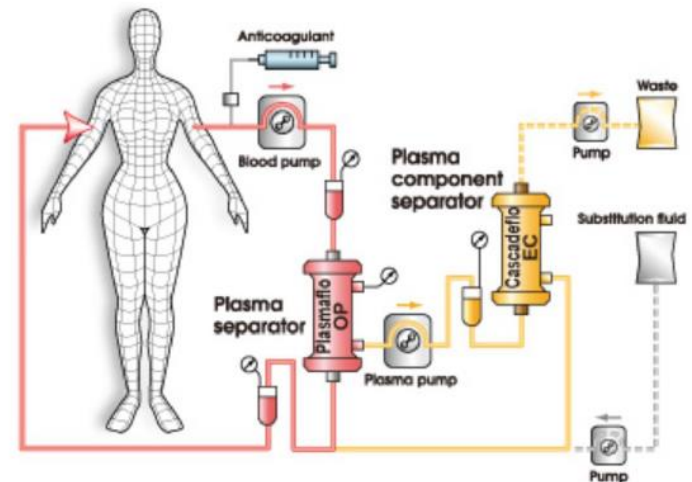
Echange plasmatique standard
(Plasmafiltration ou centrifugation)

Circuit diagram of PE



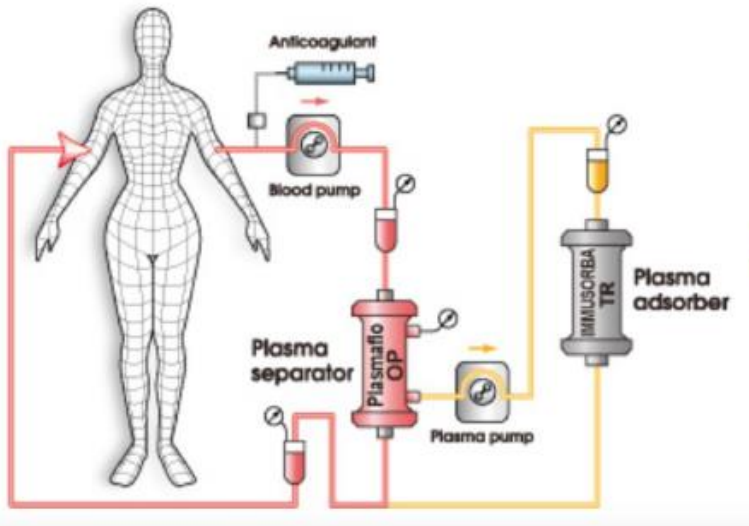
Double filtration cascade
DFPP

Circuit diagram of DFPP



GREFFES ABO INCOMPATIBLES : COMMENT ? (8)

Techniques d'immunoabsorption



Proteine A
Colonne Immunpsorba®

IgG1, IgG2 et IgG4+++
IgG3 + et IgM +

Ig polyclonales anti-Ig
Colonne Therasorb®

IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4 +++
IgM |+

Antigène A ou B
Colonne Glycosorb®

IgG et IgM anti-A ou Anti-B +++

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : COMMENT ? (9)

Comment choisir ?

| | AVANTAGES | INCONVENIENTS |
|--|---|---|
| Echanges plasmatiques standard | <ul style="list-style-type: none">- Simple- Elimination Ac anti HLA et isoagglutinines- Faible coût | <ul style="list-style-type: none">- Non sélectif- Elimination d'autres composants du plasma (facteur de coagulation)- Nécessité de PFC compatible avec le donneur (risque allergique et infectieux) |
| Double filtration cascade (DFPP) | <ul style="list-style-type: none">- Plus sélectif que EP (molécules haut PM)- Élimination anti HLA et isoagglutinines- Faible coût- Faible besoin de substitution | <ul style="list-style-type: none">- Elimination d'autres composants du plasma (facteur de coagulation)- Nécessité de PFC compatible avec le donneur (risque allergique et infectieux) |
| Immunoabsorption Protein A (Immunosorba®) | <ul style="list-style-type: none">- semi- sélectif- Élimination anti HLA et isoagglutinines- Pas besoin de substitution | <ul style="list-style-type: none">- Faible efficacité épuration des IgG3 et IgM- Réaction allergique rare- Coût élevé |
| Immunoabsorption Ig Therasorb® | <ul style="list-style-type: none">- semi-sélectif- Élimination anti HLA et isoagglutinines- Elimination de toutes les sous classes IgG- Pas besoin de substitution | <ul style="list-style-type: none">- Coût élevé |
| Immunoabsorption Glycosorb® | <ul style="list-style-type: none">- Très sélectif- Simple d'utilisation- Pas besoin de substitution | <ul style="list-style-type: none">- Pas d'élimination des Ac anti HLA- Coût élevé ++ |

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : COMMENT ? (10)

↪ Mesure de l'efficacité :

- Diminution du titre IgM/IgG
- Et/ou diminution de la quantité d'IgM/IgG
- Standardisation nécessaire de la technique de mesure des anticorps naturels et immuns?

↪ Techniques :

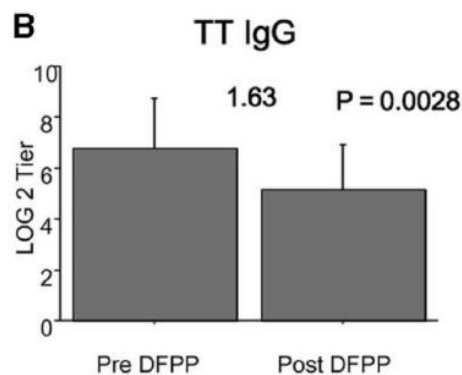
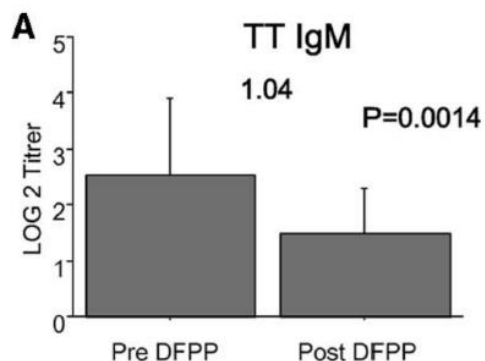
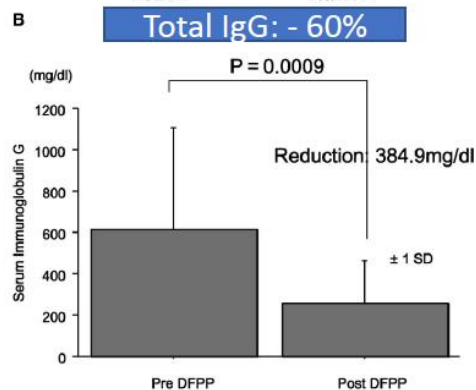
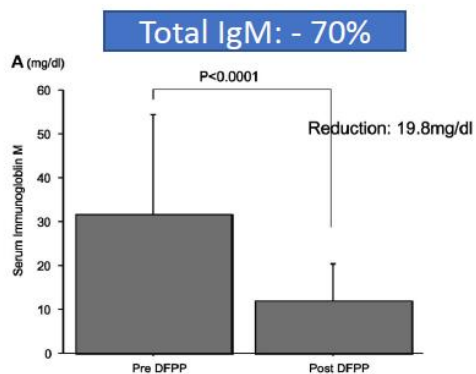
- « tube » ou « carte gel » : reproductibilité ?
- Cytométrie en flux ou Luminex

↪ Signification du titre ? Quels seuils faut-il atteindre ?

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : COMMENT ? (11)

Quelques résultats des différentes méthodes d'épuration

Double filtration en cascade (DFPP)



Pas d'étude comparative entre DFPP et les autres techniques d'aphérèse pour l'élimination des isoagglutinines

DFPP efficace pour élimination IgM+++ et IgG++

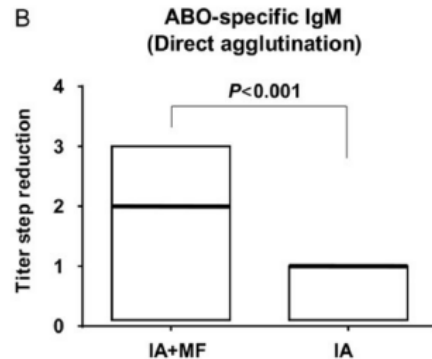
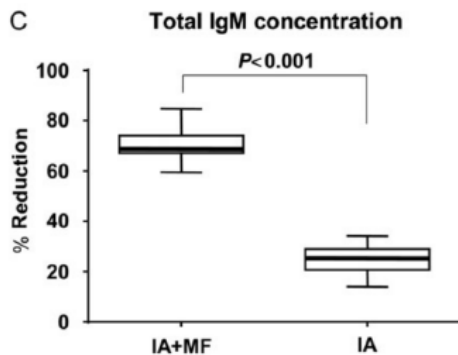
Très utilisée Japon

Attention aux troubles de la coagulation (Elimination fibrinogène +++)

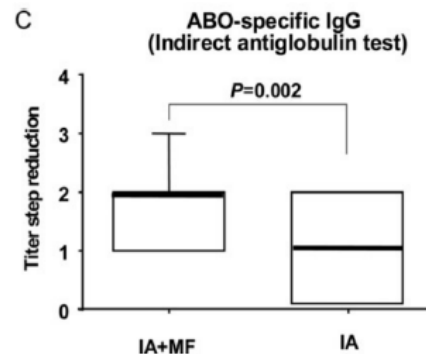
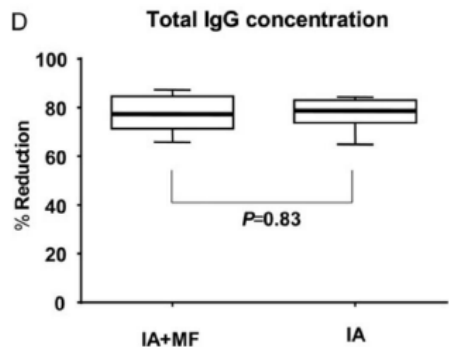
Tanabe K. Transplantation 2007;84: S30-S32

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : COMMENT ? (12)

Quelques résultats des différentes méthodes d'épuration *DFPP + immunoadsorption non spécifique (IANS)*

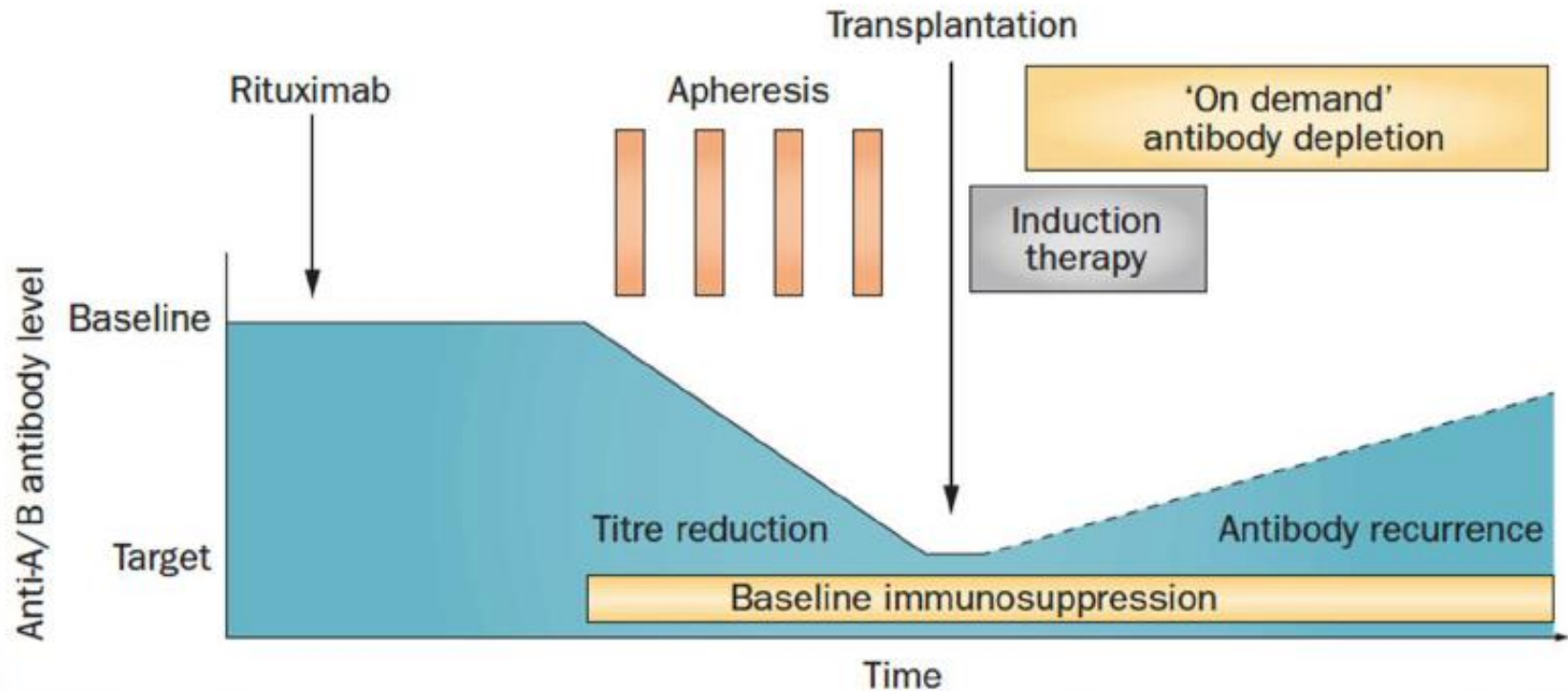


Le couplage DFPP + IANS permet une meilleure épuration des isoagglutines IgM et IgG que les IANS seules



Eskandaru F. et al. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : COMMENT ? (13)



[Böhmiq G et al. Nat Rev Nephrol. 2015 Dec;11\(12\):732-47](#)

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : QUAND ? (1)

↪ Le titre initial d'anticorps est primordial

- en fonction des protocoles, va orienter la technique d'aphérèse utilisée
- plus le titre est élevé, plus l'épuration sera spécifique (et coûteuse)
- certains protocoles contre-indiquent la greffe ABOi si titre initial > 256 pour risque immunologique majeur

↪ Donneur vivant : objectif titre anticorps inférieur à 1/8

↪ Période critique = 3 premières semaines post-greffe : SURVEILLANCE +++

↪ Si titre remonte : nouvelle aphaérèse possible voire nécessaire

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : QUAND ? (2)

↪ Donneur décédé :

● Receveur O, donneur A :

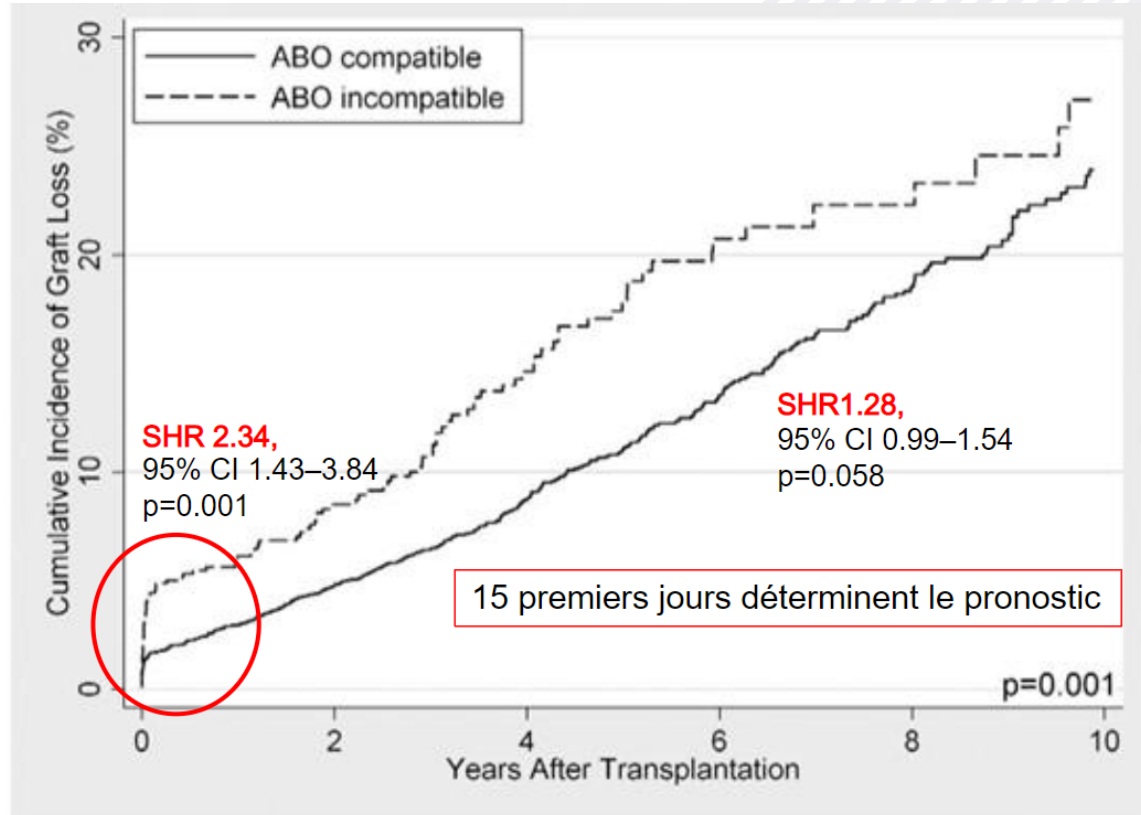
- Si titre anti-A inférieur à ou égal à $1/4$: excellente survie du greffon
- Si titre anti-A $> 1/8$: mauvaise survie du greffon, rejet aigu précoce
- Pas de renforcement de l'immunosuppression si titre bas

● Receveur B, donneur A2 :

- La majorité des patients B ont naturellement des titres bas d'anti-A, $< 1/8$
- Les donneurs A2 et A2B ont une faible expression de cet antigène sur les vaisseaux et le cortex rénal
- Risque faible d'augmentation du titre en post-greffe

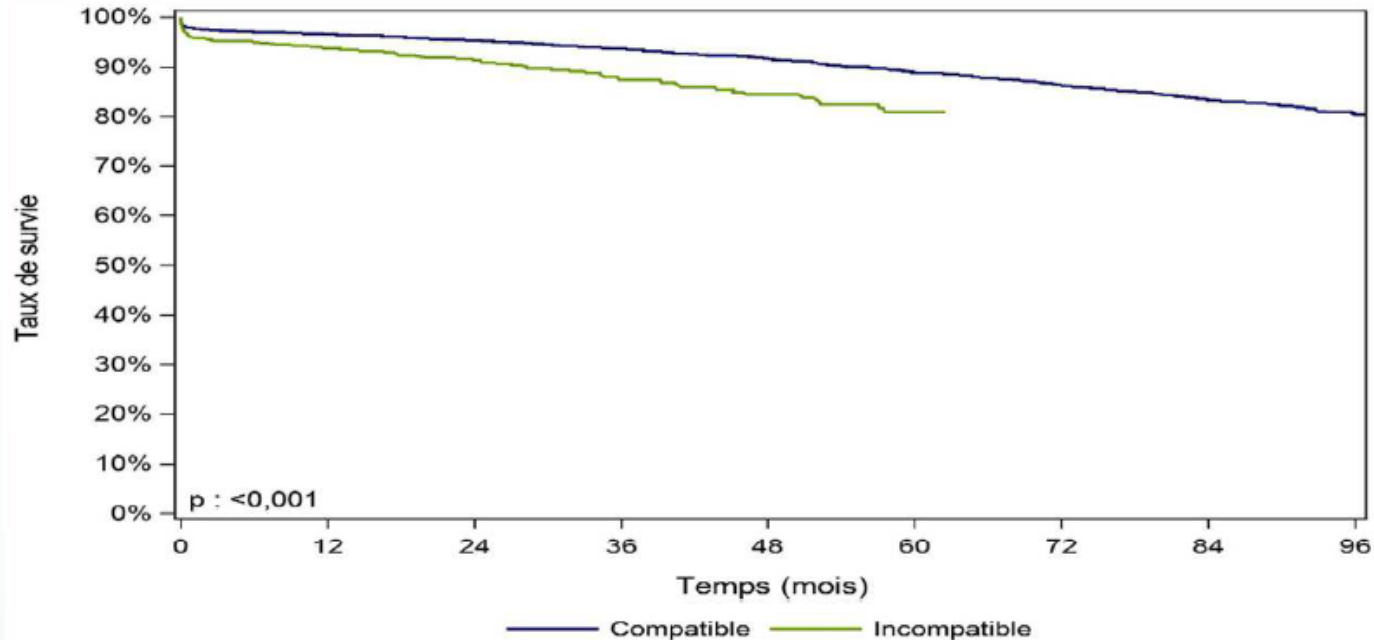
GREFFES ABO INCOMPATIBLES : RÉSULTATS ? (1)

- ➔ 280 centres
- ➔ 738 greffes ABOi vs 77 450 greffes ABOc
- ➔ Greffes entre 1995 et 2010



Montgomery et al. Transplantation 2012

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : RÉSULTATS EN FRANCE ? (2)



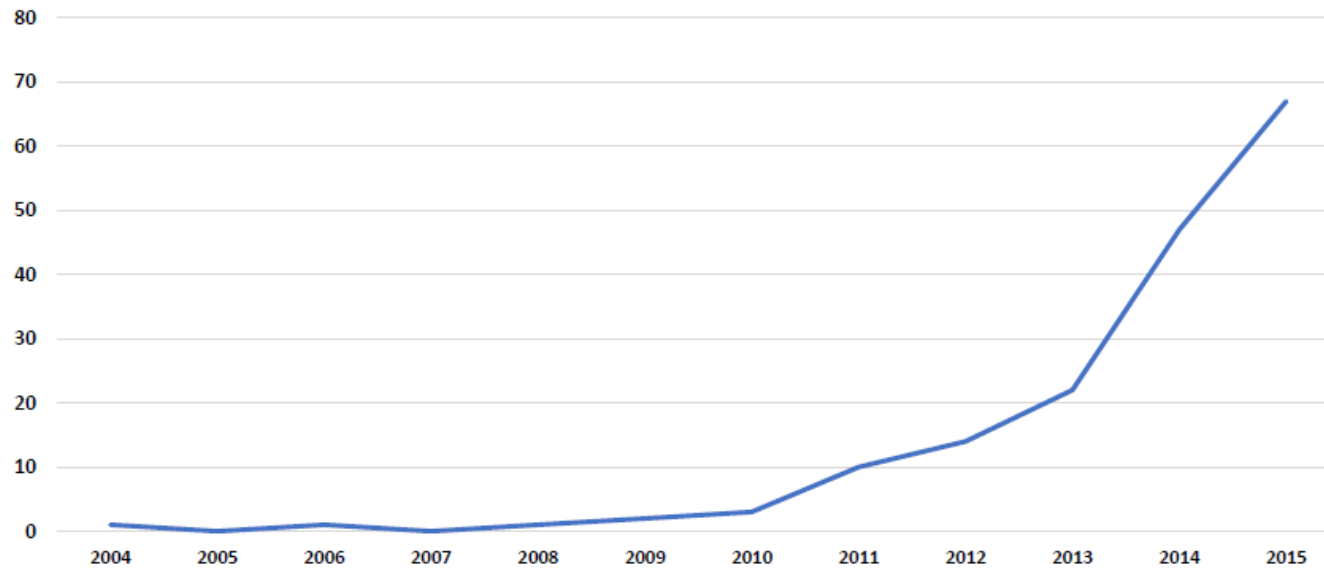
↪ Diminution initiale de la survie :

- Mortalité ++ pour cause infectieuse (BKV, CMV), complications infectieuses : 49% en ABOi vs 13% en ABOc
- Rejet humoral dans les premiers jours post-greffes
- Hémorragies

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : RÉSULTATS ? (3)

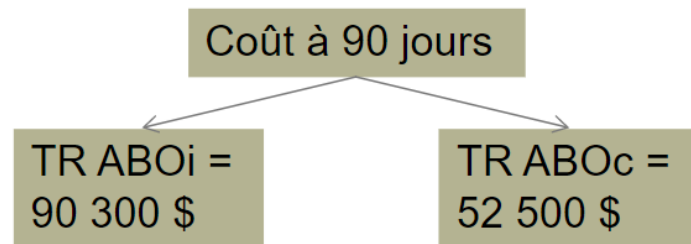
↪ **Greffe ABOi : activité en pleine expansion en France !**

Nombre de greffes ABOi en France



Données du rapport médical de l'ABM, 2016

GREFFES ABO INCOMPATIBLES : CELA COÛTE COMBIEN ?



Coût estimé sur 20 ans
TR ABO_i = 315 600 \$

15% moins que dialyse

Stegall et al. Transplantation 2006

A RETENIR

- ↪ L'incompatibilité ABO n'est plus une contre indication à la greffe rénale
- ↪ Les résultats des greffes ABOi sont comparables aux greffes ABO compatibles
- ↪ Réduit la durée d'attente avant la greffe / augmente le nombre de donneurs potentiels
- ↪ Existence de nombreux protocoles s'adaptant au profil du patient

Mais :

- ↪ Greffe à haut risque immunologique
- ↪ Plus de rejets aigus, risque hémorragique majoré
- ↪ Majoration de l'immunosuppression = risque infectieux majoré
- ↪ Coût initial plus élevé
- ↪ Surveillance péri opératoire indispensable pendant 3 semaines

Merci

↪ Contact

Guillaume Dautin

- e-mail : guillaume.dautin@efs.sante.fr
- Tél. : 03 80 70 60 37



efs.sante.fr