

**INDUCTION CHEZ LES PATIENTS TRANSPLANTÉS RÉNAUX À
PARTIR DE DONNEURS MAASTRICHT III :**

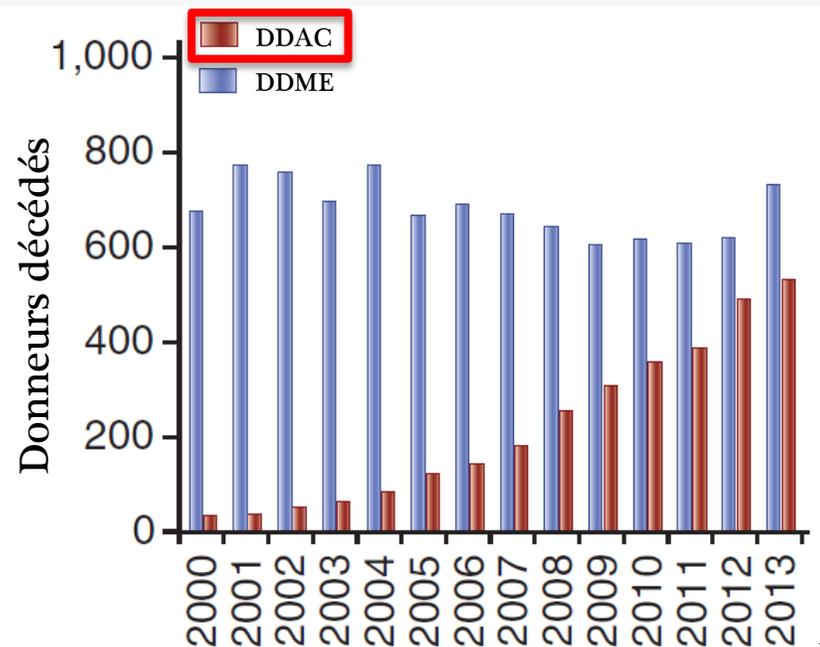
**SÉRUM ANTILYMPHOCYTAIRE
VERSUS
ANTICORPS ANTI-IL2-RÉCEPTEUR**

Nicolas Goin - Tours
15/11/2019

Introduction : transplantation rénale et pénurie d'organes

- Transplantation rénale : meilleur traitement de l'insuffisance rénale terminale
- Plus de patients inscrits / taux stable de transplantation = **pénurie d'organes**
 - **nécessité d'augmenter le nombre de donneurs**
- donneurs vivants / donneurs décédés
- donneurs décédés : état de mort encéphalique / **arrêt cardiocirculatoire (DDAC)**

↓
exemple du
Royaume Uni



Adapté de Summers et al., *Kidney Int.* 2015

Introduction : donneurs Maastricht III

- DDAC = classification de Maastricht :
 - arrêt non contrôlé (catégories I, II, IV)
 - **arrêt contrôlé (catégorie III)**

« décision de limitation ou d'arrêt programmé des thérapeutiques en raison du pronostic des pathologies ayant amené la prise en charge en réanimation »

Thuong et al., Transpl. Int. 2016

Introduction : préservation des organes

- plus de lésions d'ischémie reperfusion - plus de retard de reprise de fonction du greffon

Morrissey et al., Transplantation 2014

Summers et al., Kidney Int. 2015

- Préservation des organes *in situ* chez le donneur :
circulation régionale normothermique
- Machines de perfusion des greffons
- Induction du receveur :
 - différer l'introduction des inhibiteurs de la calcineurine
 - induction déplétante par **sérum antilymphocytaire (SAL)**
 - faible niveau de preuve

Introduction : préservation des organes

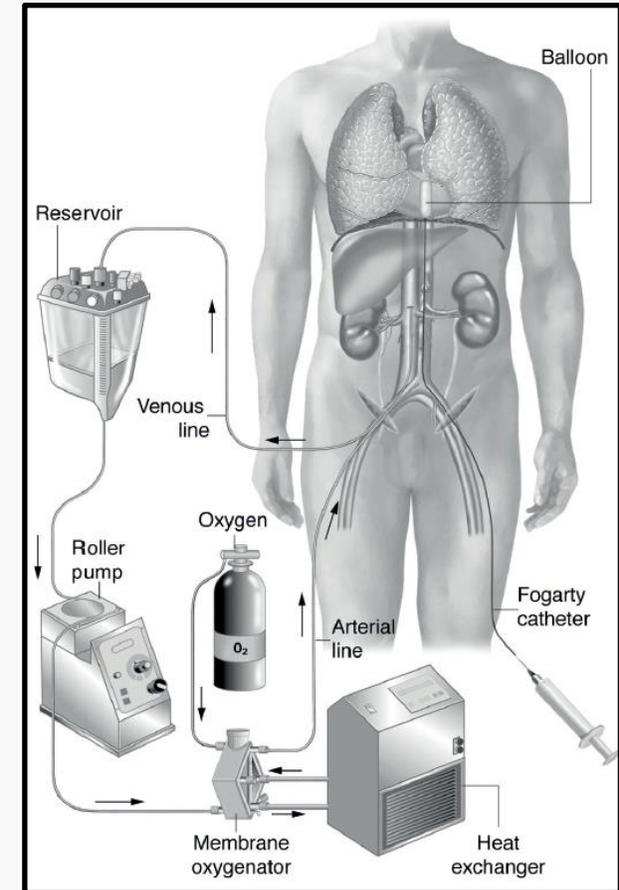
- plus de lésions d'ischémie reperfusion - plus de retard de reprise de fonction du greffon

- Préservation des organes *in situ* chez le donneur :
circulation régionale normothermique

- Machines de perfusion des greffons

- Induction du receveur :

- différer l'introduction des inhibiteurs de la calcineurine
- induction déplétante par sérum antilymphocytaire (SAL)
- faible niveau de preuve



Hessheimer *et al.*, *Adv. Extracorp. Membr. Oxyg.* 2019

Introduction : préservation des organes

- plus de lésions d'ischémie reperfusion - plus de retard de reprise de fonction du greffon
- Préservation des organes *in situ* chez le donneur :
circulation régionale normothermique
- Machines de perfusion des greffons →
- Induction du receveur :
 - différer l'introduction des inhibiteurs de la calcineurine
 - induction déplétante par sérum antilymphocytaire (SAL)
 - faible niveau de preuve



Hartono *et al.*, *Nat. Rev. Nephrol.* 2009

Introduction : préservation des organes

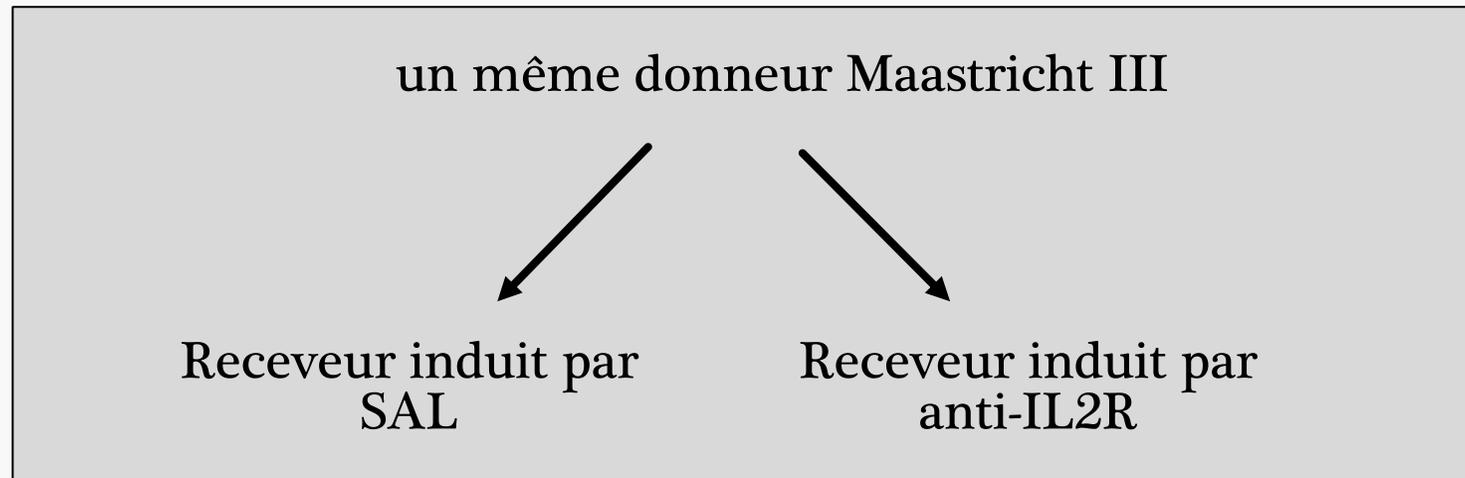
- plus de lésions d'ischémie reperfusion - plus de retard de reprise de fonction du greffon
- Préservation des organes *in situ* chez le donneur :
circulation régionale normothermique
- Machines de perfusion des greffons
- Induction du receveur :
 - différer l'introduction des inhibiteurs de la calcineurine
 - induction déplétante par **sérum antilymphocytaire (SAL)**
 - faible niveau de preuve

Introduction : préservation des organes

- plus de lésions d'ischémie reperfusion - plus de retard de reprise de fonction du greffon
- Préservation des organes *in situ* chez le donneur :
circulation régionale normothermique
- Machines de perfusion des greffons
- Induction du receveur :
 - différer l'introduction des inhibiteurs de la calcineurine
 - induction déplétante par **sérum antilymphocytaire (SAL)**
 - faible niveau de preuve

Objectif : intérêt des anticorps anti-IL2-récepteur

→ anti-IL2R et introduction précoce des inhibiteurs de la calcineurine?



retard de reprise de fonction du greffon

Matériel et Méthodes

- Etude rétrospective multicentrique : Tours, Nantes, Poitiers (centres Maastricht III)
- 11/2015 à 12/2018
- Inclusion des donneurs M-III pour lesquels 1 receveur SAL + 1 receveur anti-IL2R
- Procédure de prélèvement codifiée par l'Agence de la Biomédecine
- Répartition des greffons : 1 local + 1 régional / national → score REIN
 - temps d'attente sur liste / en dialyse
 - compatibilité HLA
 - différence d'âge donneur - receveur
 - **distance jusqu'au centre de transplantation**

Matériel et Méthodes

- Receveurs : majeurs, 1^{ère} transplantation, faible risque immunologique, consentement
- Caractéristiques des donneurs / receveurs
- Critère de jugement principal : retard de reprise de fonction = dialyse dans les 7 jours
- Critères secondaires :
 - reprise lente = créatininémie > 250 $\mu\text{mol/L}$ à J5
 - fonction rénale : DFG et protéinurie à 3, 6 et 12 mois
 - histologie des biopsies à 3 mois (classification de Banff)
 - rejet
 - survie greffons
 - survie patients
 - infections : CMV, BK virus, autres infections ayant nécessité une hospitalisation

Résultats : sélection des donneurs

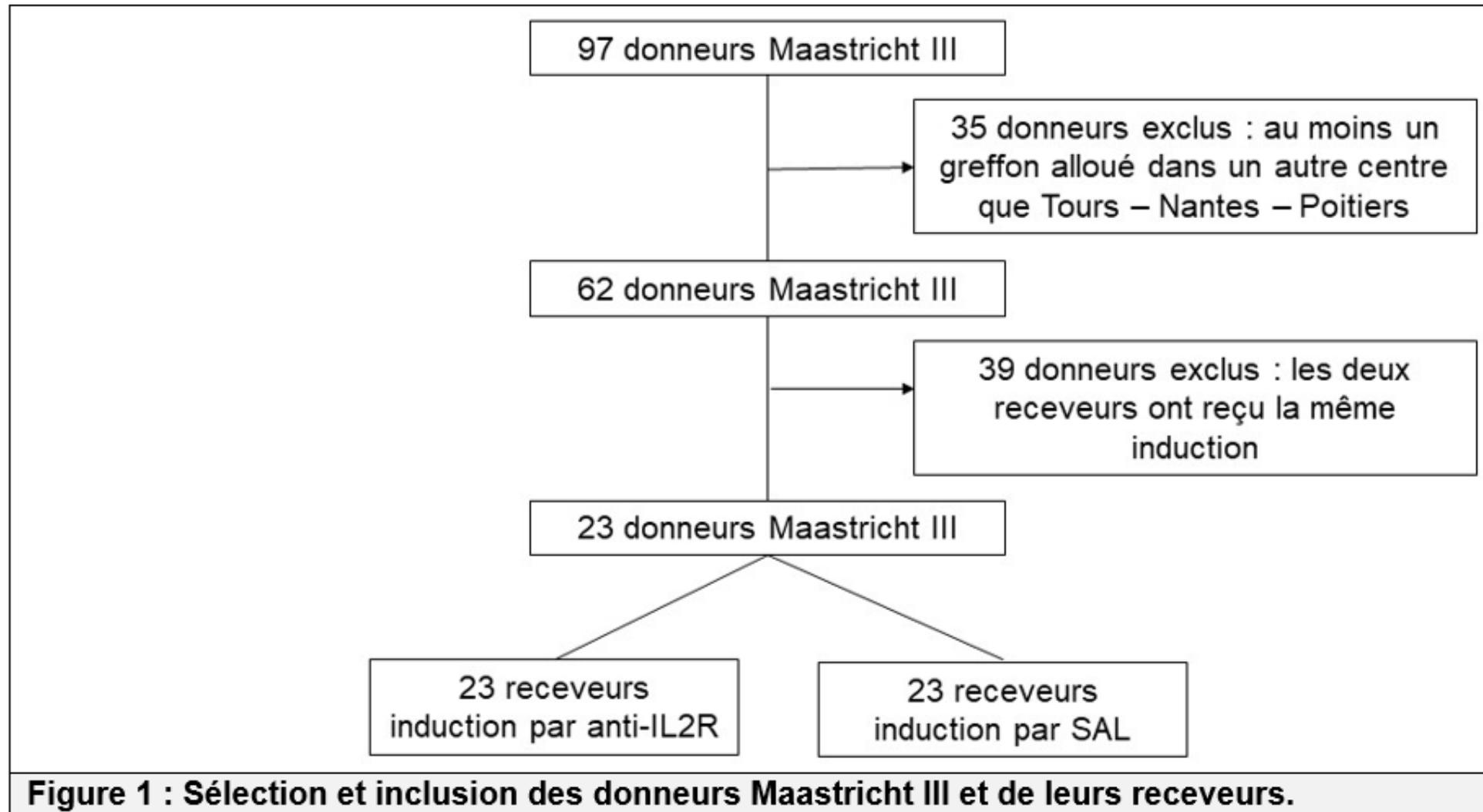


Figure 1 : Sélection et inclusion des donneurs Maastricht III et de leurs receveurs.

Résultats : donneurs (n=23)

Age (ans)	50.2 ± 13.2
Sex Ratio (M/F)	19/4
IMC (kg/m ²)	25.9 ± 5.3
Cause d'admission en réanimation (%)	
Traumatique	7 (30)
Vasculaire	8 (35)
Arrêt cardiaque	8 (35)
Créatininémie à l'arrivée en réanimation (μmol/L)	77 ± 23
Créatininémie avant le prélèvement (μmol/L)	65 ± 22
Durée de la phase agonique (min)	26 ± 29
Durée de la phase d'asystolie (min)	25 ± 9
Ischémie chaude (min)	30 ± 11

100% circulation régionale normothermique + machines de perfusion

Résultats : receveurs (1)

Tableau 2 : Caractéristiques des receveurs selon l'immunosuppression d'induction.			
	anti-IL2R (n=23)	SAL (n=23)	p
Age à la transplantation (ans)	59.1 ± 7.6	58.2 ± 9.4	ns
Sex Ratio (M/F)	18/5	18/5	ns
IMC (kg/m ²)	27.6 ± 6.0	25.0 ± 3.8	ns
Durée d'attente en dialyse (mois)	22.8 ± 15.0	27.7 ± 22.6	ns
Transplantation préemptive (%)	3 (13)	5 (22)	ns
Néphropathie initiale (%)			
Glomérulaire	6 (26)	9 (39)	ns
Vasculaire	2 (9)	5 (22)	ns
Génétique	7 (30)	3 (13)	ns
Tubulo-interstitielle	2 (9)	2 (9)	ns
Autre	6 (26)	5 (22)	ns
Matching CMV entre donneur et receveur (%)			
D+/R-	2 (9)	5 (22)	ns
D+/R+	6 (26)	3 (13)	ns
D-/R+	6 (26)	7 (30)	ns
D-/R-	9 (39)	8 (35)	ns
Matching EBV entre donneur et receveur (%)			
D+/R-	1 (4)	1 (4)	ns
D+/R+	22 (96)	22 (96)	ns
D-/R+	0 (0)	0 (0)	ns
D-/R-	0 (0)	0 (0)	ns

Résultats : receveurs (2)

Tableau 2 : Caractéristiques des receveurs selon l'immunosuppression d'induction.			
	anti-IL2R (n=23)	SAL (n=23)	p
Nombre de mismatches HLA entre donneur et receveur (pour les HLA A, B, DR and DQ)	3.7 ± 1.4	5.3 ± 1.8	p < 0.05
Ischémie froide (min)	639 ± 269	486 ± 176	ns
Traitement par inhibiteur de la calcineurine (%)			
à 3 mois	23 (100)	22 (96)	ns
à 6 mois	23 (100)	23 (100)	ns
à 12 mois	20 (95)	18 (90)	ns
Traitement par IEC ou ARAII			
à 3 mois	6 (26)	5 (22)	ns
à 6 mois	6 (26)	8 (36)	ns
à 12 mois	6 (29)	10 (50)	ns

Résultats : reprise de fonction du greffon

Tableau 4 : Résultats à un an des transplantations réalisées à partir de donneurs Maastricht III selon l'induction reçue par les receveurs.

	anti-IL2R (n=23)	SAL (n=23)	p
Retard de reprise de fonction du greffon (%)	4 (20)	2 (11)	ns
Reprise lente de fonction du greffon (%)	7 (37)	9 (43)	ns

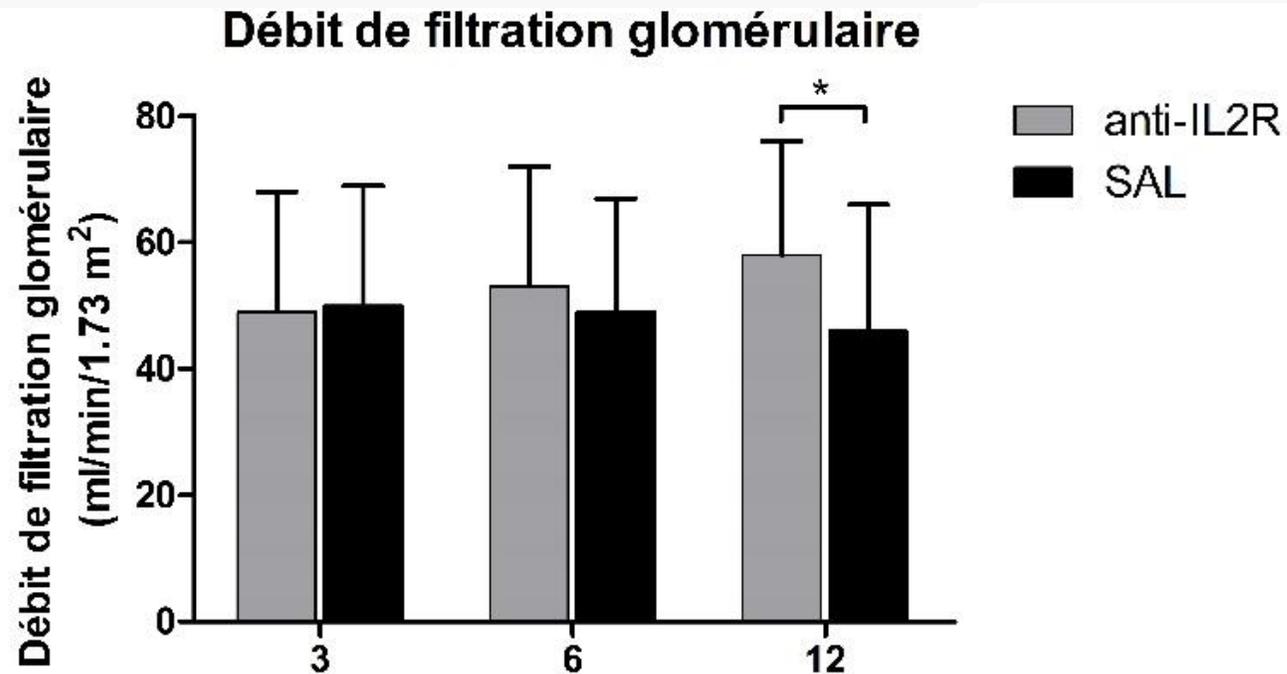
Retard de reprise de fonction : transplantations préemptives exclues

Reprise lente de fonction : retard de reprise exclus

Résultats : fonction rénale (DFG)

Tableau 4 : Résultats à un an des transplantations réalisées à partir de donneurs Maastricht III selon l'induction reçue par les receveurs.

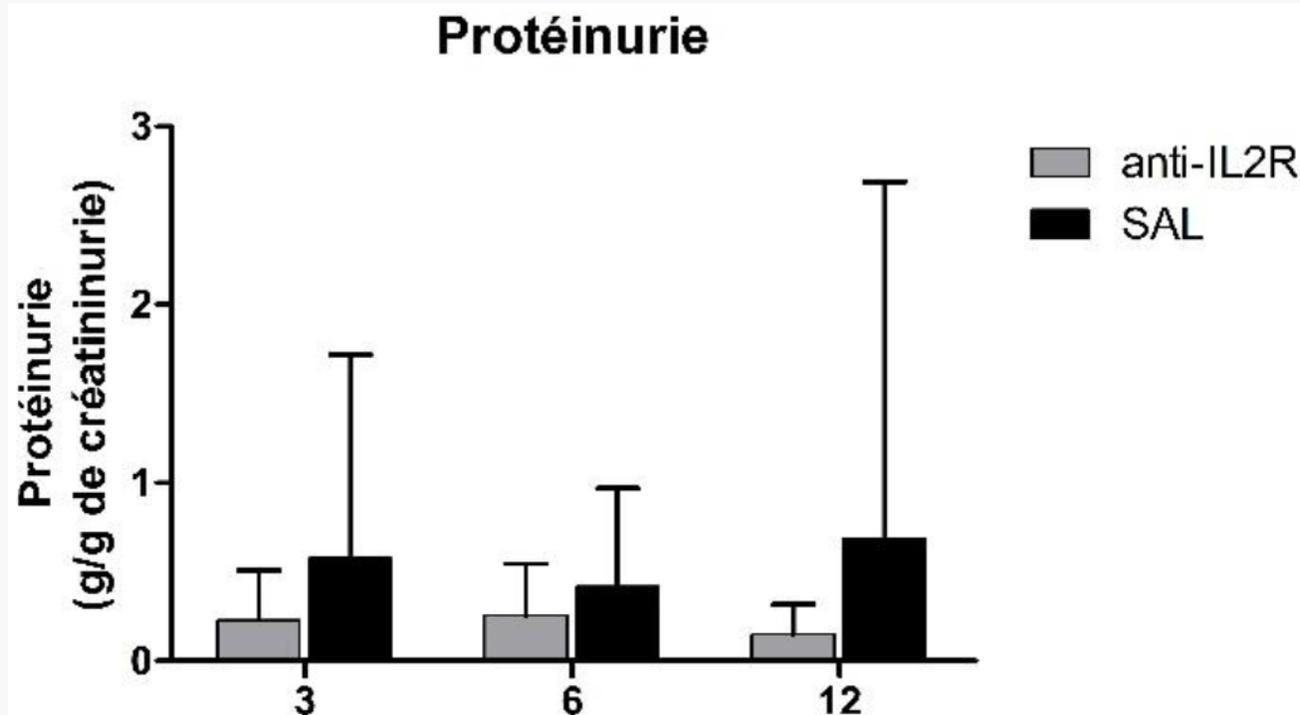
	anti-IL2R (n=23)	SAL (n=23)	p
Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1.73m ²)			
à 3 mois	49 ± 19	50 ± 19	ns
à 6 mois	53 ± 19	49 ± 18	ns
à 12 mois	58 ± 18	46 ± 20	<0.05



Résultats : fonction rénale (protéinurie)

Tableau 4 : Résultats à un an des transplantations réalisées à partir de donneurs Maastricht III selon l'induction reçue par les receveurs.

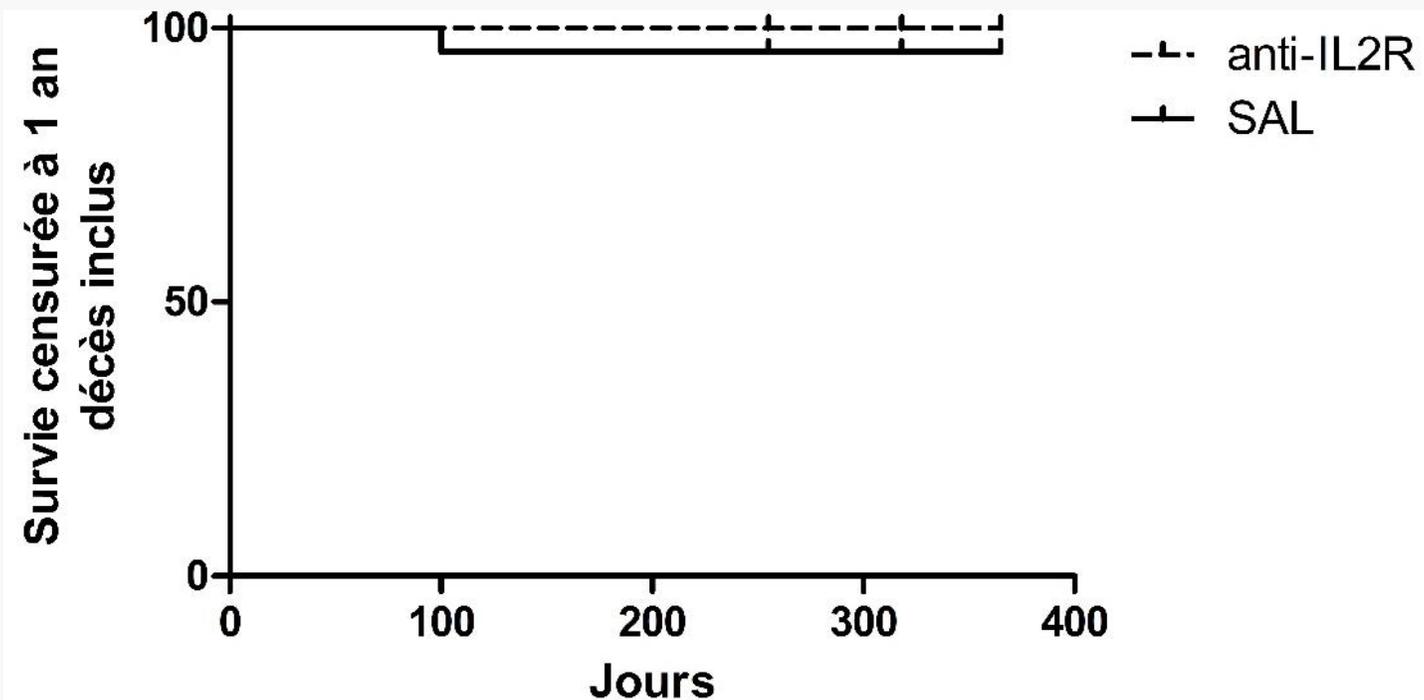
	anti-IL2R (n=23)	SAL (n=23)	p
Protéinurie (g/g de créatininurie)			
à 3 mois	0.23 ± 0.28	0.58 ± 1.14	ns
à 6 mois	0.26 ± 0.29	0.42 ± 0.55	ns
à 12 mois	0.15 ± 0.17	0.69 ± 2.00	ns



Résultats : rejet et survie de greffon

Tableau 4 : Résultats à un an des transplantations réalisées à partir de donneurs Maastricht III selon l'induction reçue par les receveurs.

	anti-IL2R (n=23)	SAL (n=23)	p
Rejet aigu cellulaire prouvé ou suspecté (%)	2 (9)	2 (9)	ns
Rejet aigu cellulaire (%)	0 (0)	1 (4)	ns
Rejet aigu borderline (%)	2 (9)	1 (4)	ns
Survie censurées des greffons à 1 an décès inclus (%)	100	95.7	ns



Résultats : biopsie à 3 mois

Biopsy performed at 3 months Banff Score	anti-IL2R (n=10)	SAL (n=10)	p
g	0.09 ± 0.30	0.18 ± 0.40	ns
i	0.27 ± 0.65	0.09 ± 0.30	ns
t	0.45 ± 0.93	0.00 ± 0.00	ns
v	0.09 ± 0.30	0.00 ± 0.00	ns
cpt	0.09 ± 0.30	0.00 ± 0.00	ns
cg	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	ns
ci	0.36 ± 0.50	0.36 ± 0.50	ns
ct	0.45 ± 0.52	0.64 ± 0.50	ns
cv	1.09 ± 1.04	0.78 ± 0.83	ns
ah	0.80 ± 0.92	0.64 ± 0.81	ns
mm	0.25 ± 0.46	0.27 ± 0.65	ns
C4d	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	ns

Résultats : complications

Tableau 4 : Résultats à un an des transplantations réalisées à partir de donneurs Maastricht III selon l'induction reçue par les receveurs.			
	anti-IL2R (n=23)	SAL (n=23)	p
Survie censurées des patients à 1 an (%)	100	95.7	ns
Complications infectieuses			
Infection à CMV (%)	1 (4)	4 (17)	ns
Maladie à CMV (%)	1 (4)	0 (0)	ns
Virémie BK virus (%)	6 (26)	8 (35)	ns
Néphropathie à BK virus (%)	2 (9)	1 (4)	ns
Autre infection nécessitant une hospitalisation (%)	4 (17)	11 (48)	<0.05
Durée d'hospitalisation initiale (jours)	11.9 ± 5.7	11.0 ± 4.5	ns

Discussion

- anti-IL2R : pas d'impact sur le reprise de fonction des greffons
 - même donneur : limite les biais de confusion
 - CRN et machines de perfusion
- peu d'impact sur la fonction rénale la première année ni sur le risque de rejet ou la survie greffon
- histologie similaire
- bonne survie patient
- moins de complications infectieuses sous anti-IL2R

Discussion

- Limites :
 - effet centre : anti-IL2R Tours = 20/23
 - faible effectif mais exhaustif
 - éloignement de la greffe = plus de facteurs confondants

Conclusion et perspectives

- Anti-IL2R et donneurs Maastricht III

- pas d'impact sur la reprise de fonction
- bon pronostic rénal
- moins de complications infectieuses

—————> changement des recommandations?

- Perspectives

- augmentation du nombre de centres Maastricht III : étude prospective
- base de données commune donneurs / receveurs

Remerciements

Pr Büchler Dr Bailly

Equipes de coordination de prélèvements

Equipes de transplantation rénale

Tours – Nantes – Poitiers – La Roche-Sur-Yon

Prélèvement de reins sous CRN

[LAT-Arrêt circ < 180 mn] + [PAM < 45- Arrêt circ < 100 min]

