



UNIVERSITÉ DE NANTES



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES

Protocole de Désensibilisation Non Active

Chez les patients hyper-immunisés en attente de transplantation rénale

S.Le Bot¹, F. Delbos², C.Garandeu¹, S. Malard Castagnet², A. Cesbron², M. Hourmant¹

¹ CHU de Nantes

² EFS Nantes



L'accès à la greffe des patients Hyper-immunisés TGI > 85%

- 7% des patients sur liste attente en 2009 > **25 % en 2015**
- Accès limité à la transplantation des hyperimmunisés TGI > 95%
Rapport ABM 2015
Lefaucheur C et al. Am. J. Transplant. 2011
- Désensibilisation active difficile à mettre en place en dehors des donneurs vivants et insuffisamment performante
Marrero K et al. CJASN 2011
- Décroissance spontanée de certains anti-HLA
Adeyi, O. et al. Am. J. Transplant. 2016

Objectifs du protocole NAD:

- 1/ Améliorer l'accès à la transplantation des patients HI en retirant leurs anticorps anti-HLA de décroissance spontanée
- 2/ Sans augmenter le risque immunologique

Protocole Désensibilisation Non Active

1. Critères d'inclusions :

- Patients TGI > 95%
- Anticorps anti-HLA en décroissance spontanée :
« hDSA » MFI < 3000 depuis 3 ans et < 10000 depuis 5 ans

2. NAD = Retrait des spécificités interdites dans Cristal

Date du sérum	10/01/2011	03/12/2012	26/08/2013	24/02/2014	25/02/2015	26/11/2015	25/05/2016	24/08/2016	25/11/2016	24/02/2017	Ac<3000 during the last 3 years
A*01:01											
A*02:01	0	0	39,57	91,87	120,28	4,84	55,25	30,85	101,03	1,34	
A*02:03	4176,62	3435,55	3297,31	2297,31	2979,39	1299,21	1352,86	902,93	852,24	337,33	A*02:01
A*02:06	110,07	36,81	115,51	482,4	213,46	86,92	194,14	132,8	444,77	182,8	
A*03:01	4295,35	3316,97	2797,58	2225,63	2908,39	1342,08	2226,26	1909,16	1044,85	509,78	A*02:06
A*11:01	27,54	0	0	7,49	0	0	0	0	0	0	
A*11:02	12,18	0	9,86	24,13	0	0	0	0	0	0	
A*23:01	0	0	19,73	33,36	0	0	0	0	0	0	
	3254,43	2141,33	1476,64	490,49	335,18	277,5	517,94	184,07	252,64	138,21	A*23:01

NAD – Méthodologie – Retrait des anti HLA de Cristal

❖ Données saisies par le laboratoire

▶ Spécificités des anticorps Classe 1

A9 A19 A23 A24 A29 A30 A31 A33 A34 A68 A80 B8 B15 B21 B49 B50 B57 B59 B62 B63 B70 B71 B72 B75 B76 B77

▶ Spécificités des anticorps Classe 2

DQ3 DQ7 DQ8 DQ9 DR11

▶ Spécificités HLA de la zone grise (antigènes ni interdits ni permis)

▶ Antigènes permis

A1 A3 A25 A36 A66 A74 B16 B38 B39 B58 B73 B78 DR1 DR3 DR9 DR18

▶ Commentaire

Présence Ac antiHLA C* - étude ac MFI <3000 depuis au moins 3 ans , au 27 .07 .16 ac retirés A2 A69 B7 B13 B18 B42 B45 B46 B48 B52 B55 B56 B60 B61 B67 B81 B82 DR8 DR12 DR13 DR16 DR15 DR95 /

❖ Nombre d'incompatibilités acceptables

A :

B :

DR :

Maximum :

❖ Accès à la greffe

NFAG : 110

NFAG A : 0

NFAG B : 0

NFAG AB : 0

NFAG O : 110

3. Lors d'une proposition de greffon :

Si plusieurs hDSA : Σ sur le sérum du jour doit être < 6000 MFI

Attendre les résultats du crossmatch en cytotoxicité avant le bloc

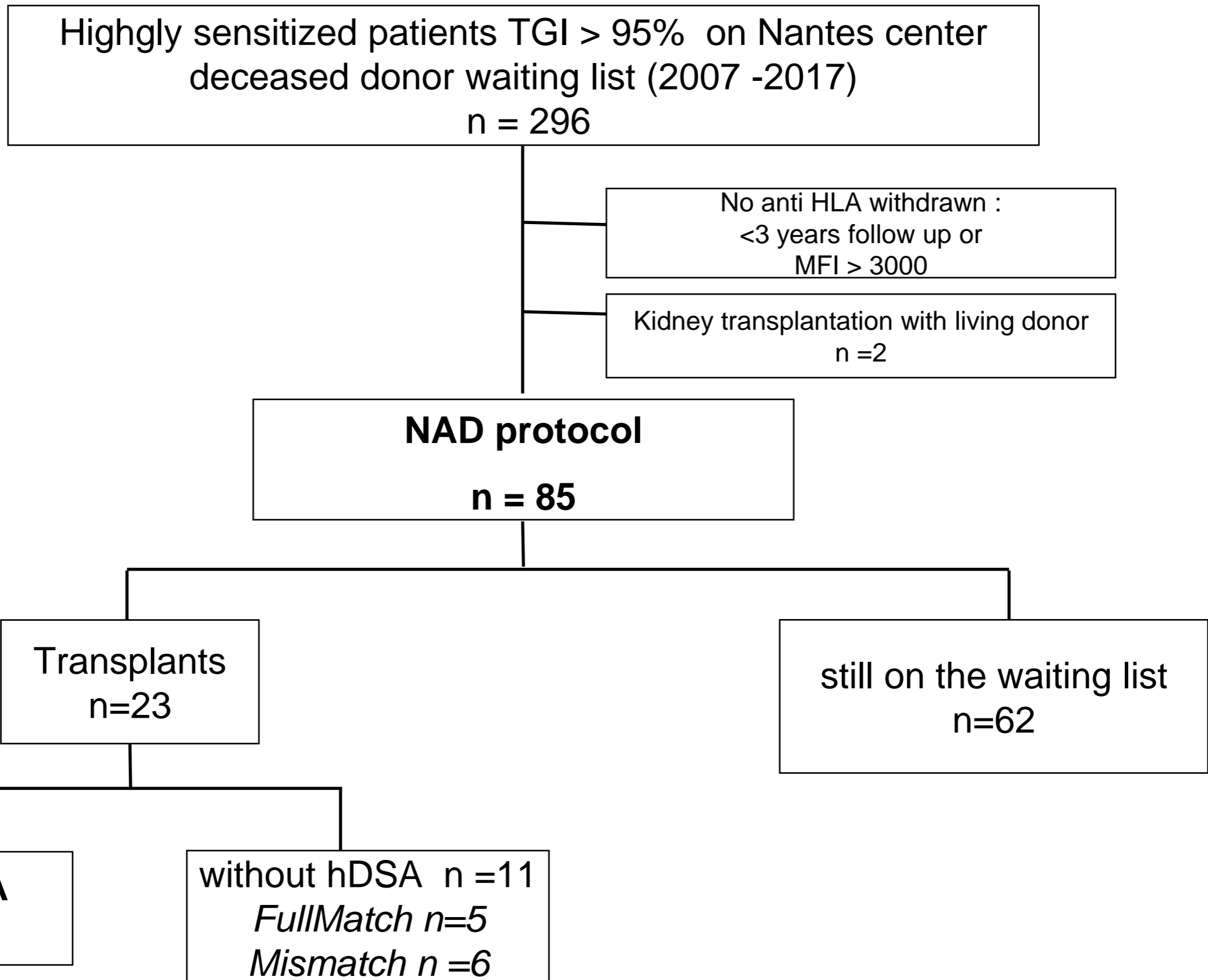
4. Traitement Immunosuppresseur idem HI classique :

Induction ATG puis trithérapie CNI MMF Corticoïdes

Pas de RITUXIMAB ni d'IVIG systématiques.

5. Suivi de greffe créatinine, DSA et biopsies de greffon à M3 et M12

NAD - Flow Chart



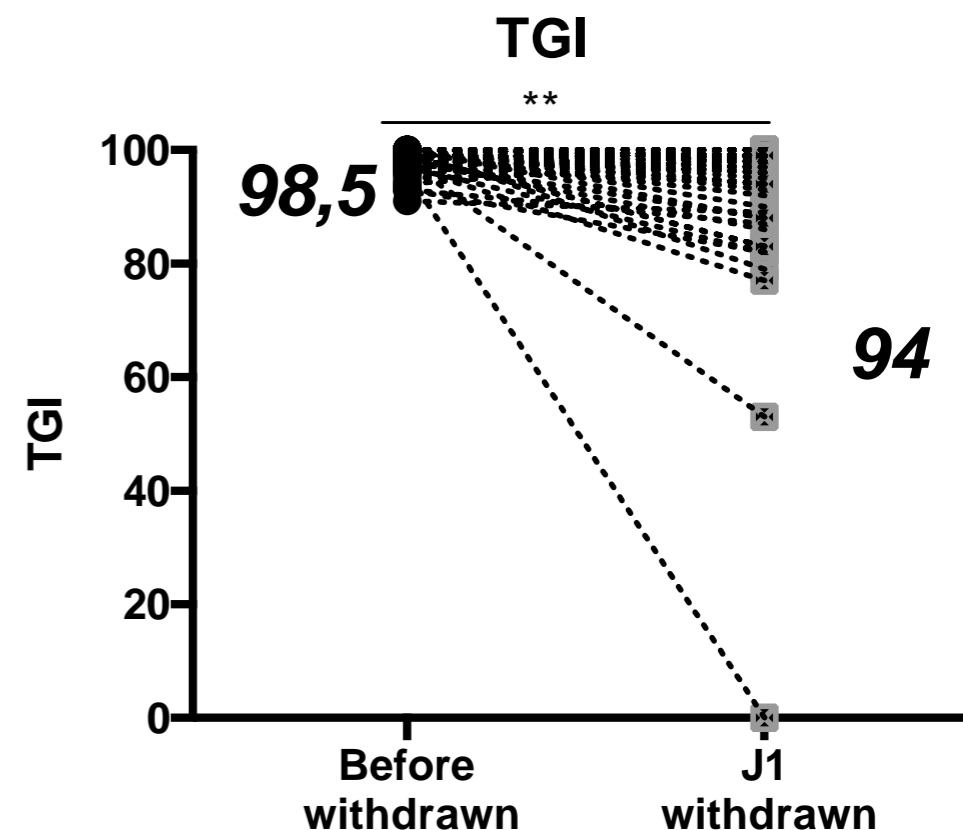
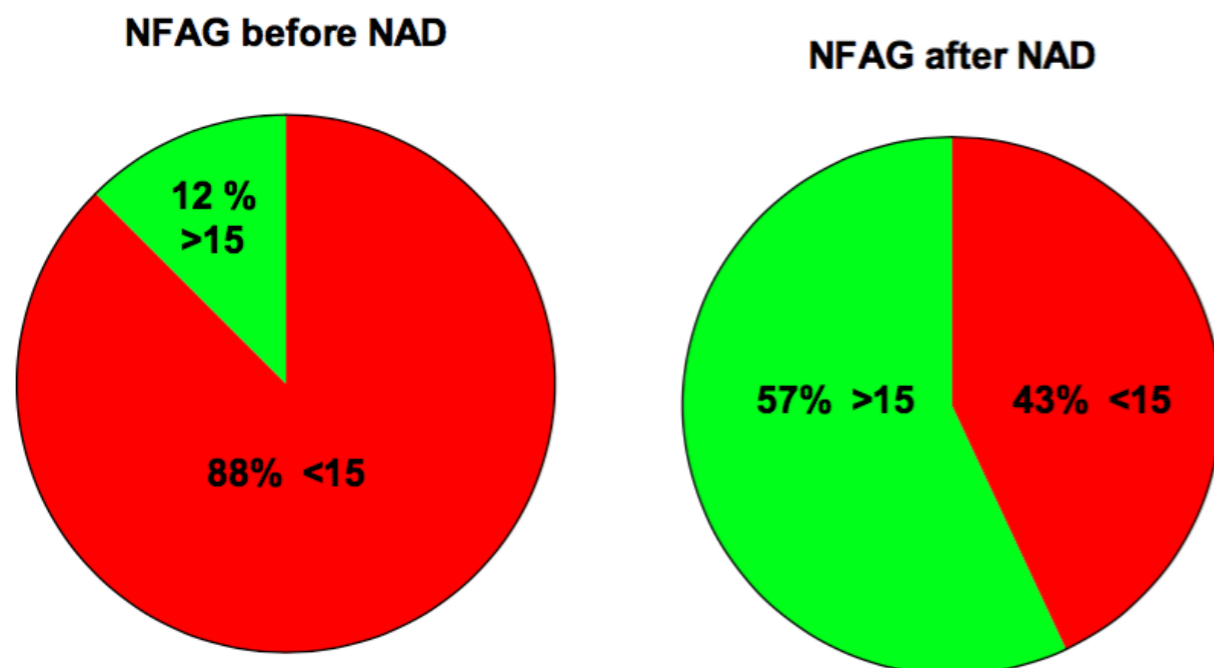
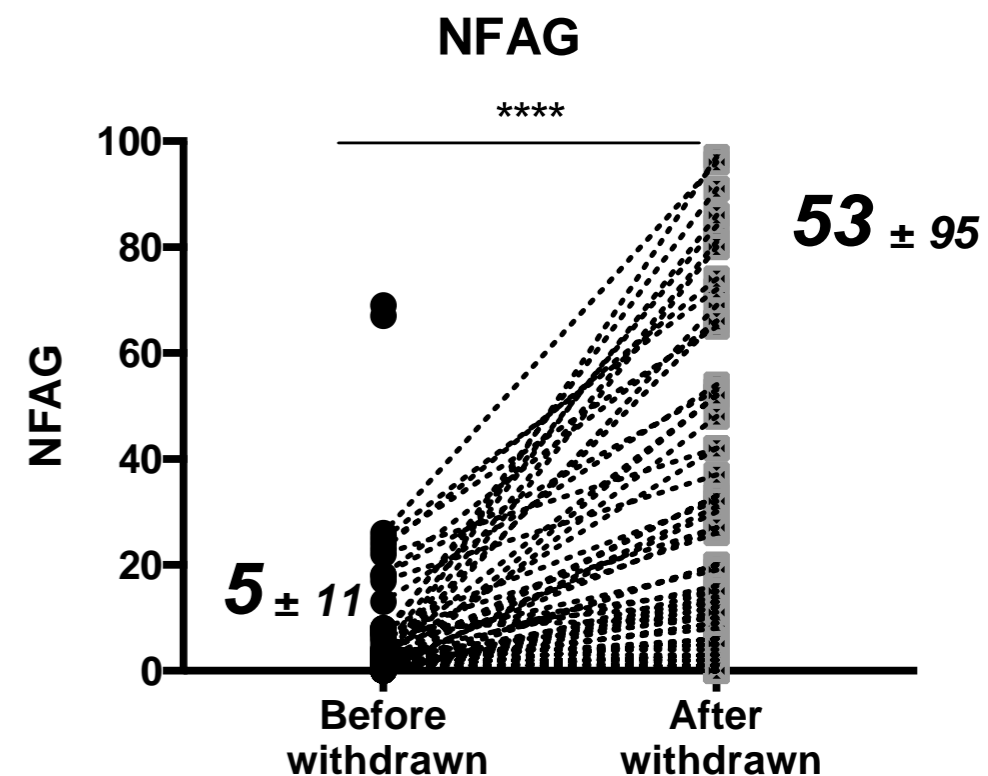
NAD - Baseline

	All N=85		All N=85
Sex, female	45 (53%)	<u>Number of anti HLA / patient</u>	
Age	51 [43 ; 60,5]	Anti class I	48 [39;57]
Time on waiting list before NAD (months)	54 [28; 106]	Anti HLA-A	23 [14; 30]
<u>Sensitizing events</u>		Anti HLA-B	36 [23;42]
Previous renal transplants		Anti class II	15 [10;19]
0	8 (9%)	Anti HLA-DR	11 [7;13]
1	46 (54%)	Anti HLA-DQ	5 [1,5;6]
2	24 (28%)	<u>TGI before NAD (%)</u>	99 [98 ; 100]
3	7 (8%)	<u>NFAG before NAD</u>	2 [0 ; 6]
History of transfusions	75 (88%)		
Pregnancies / women	40 / 45 (89%)		
<u>ABO</u>			
A	32 (38%)		
O	37 (44%)		
B	15 (18%)		
AB	1 (1%)		

Data are n (%) or median (Q1; Q3).

Résultats – NAD améliore les indices d'accès à la transplantation

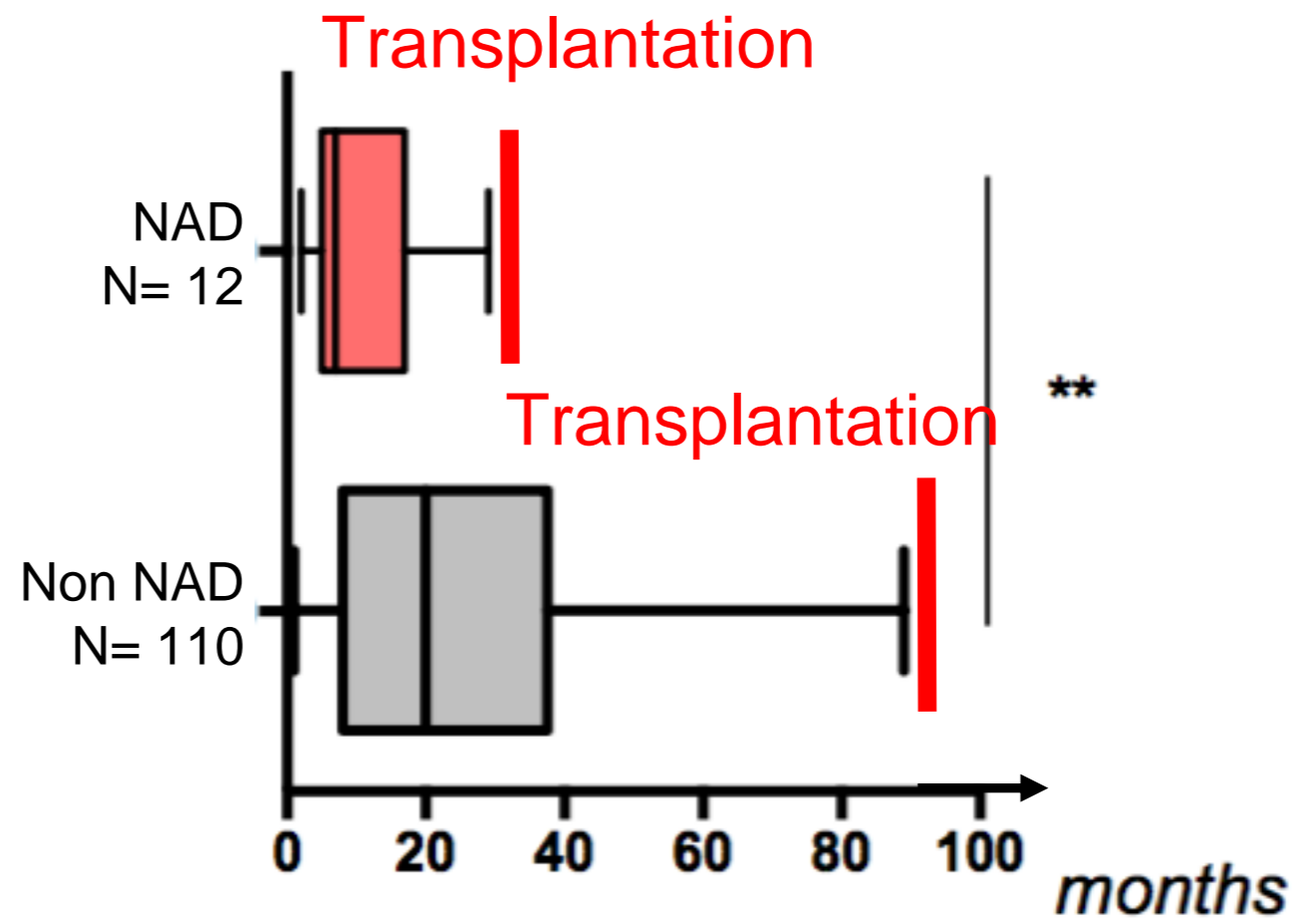
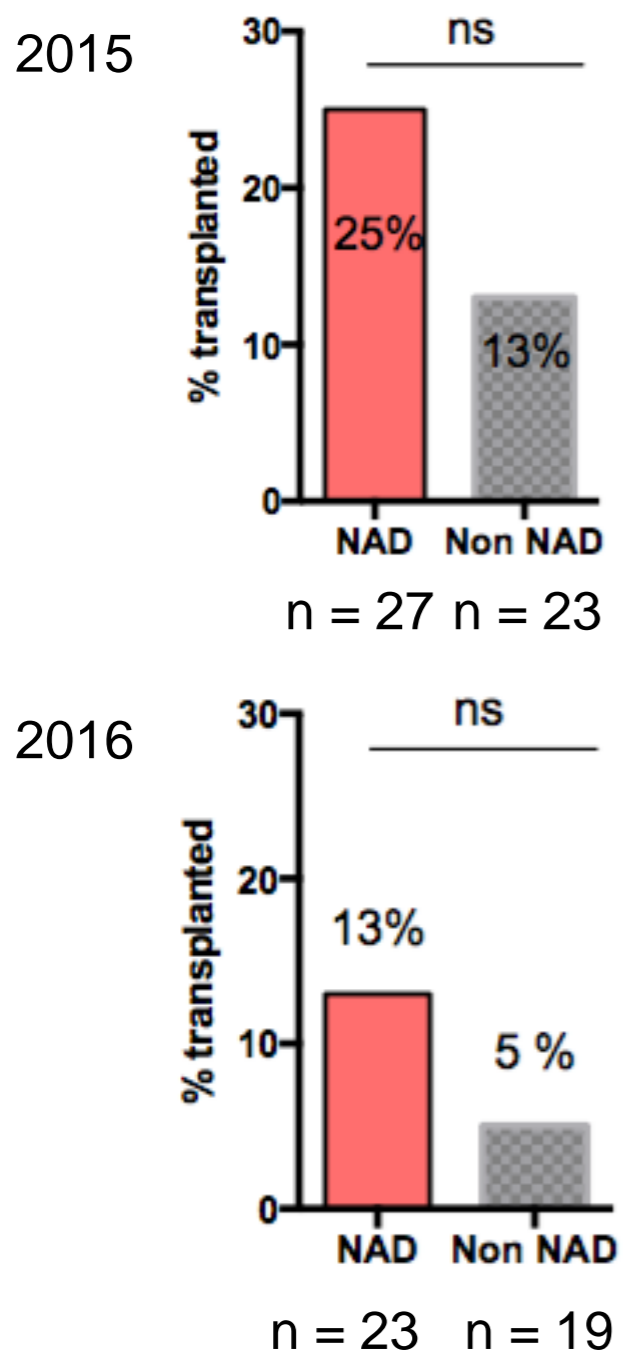
<u>Number of anti HLA withdrawn / patient</u>		All N=85	
		Median [Q1; Q3]	%
Anti class I		9 [4 ; 18]	23%
Anti HLA-A		2 [0; 7]	14%
Anti HLA-B		6,5 [3 ; 15]	22%
Anti class II		3 [1; 5]	25%
Anti HLA-DR		2 [0; 5]	25%
Anti HLA-DQ		0 [0; 1]	0



Data are mean ± SD, no. (%) or median (Q1; Q3).

Résultats – NAD améliore l'accès la transplantation

- NAD augmente le pourcentage de patients HI greffés
- NAD diminue le temps d'attente sur liste



T0: Enrollment

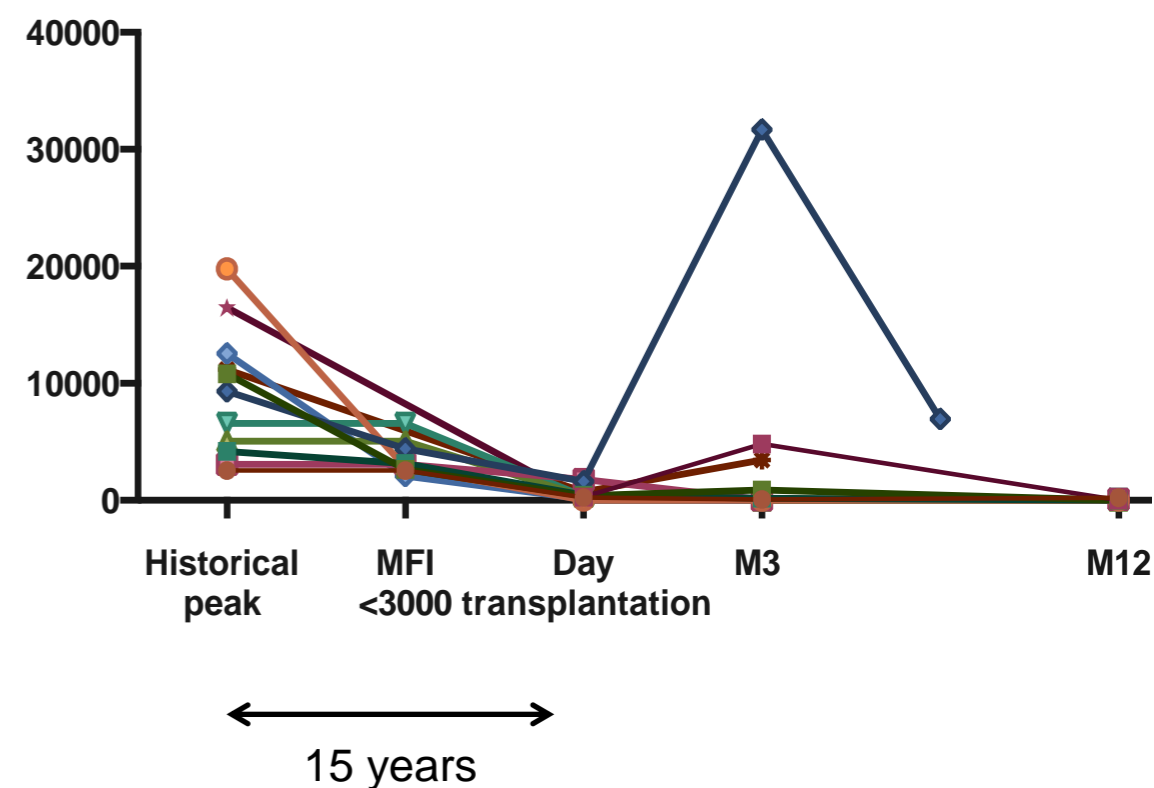
NAD : the day antibodies were withdrawn

Non NAD the day patients were registred on WL

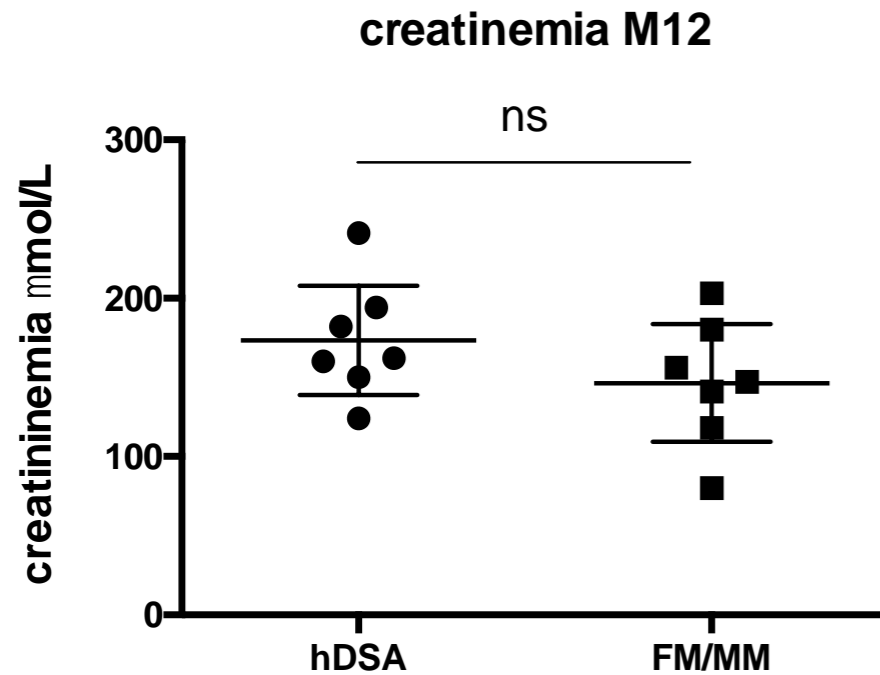
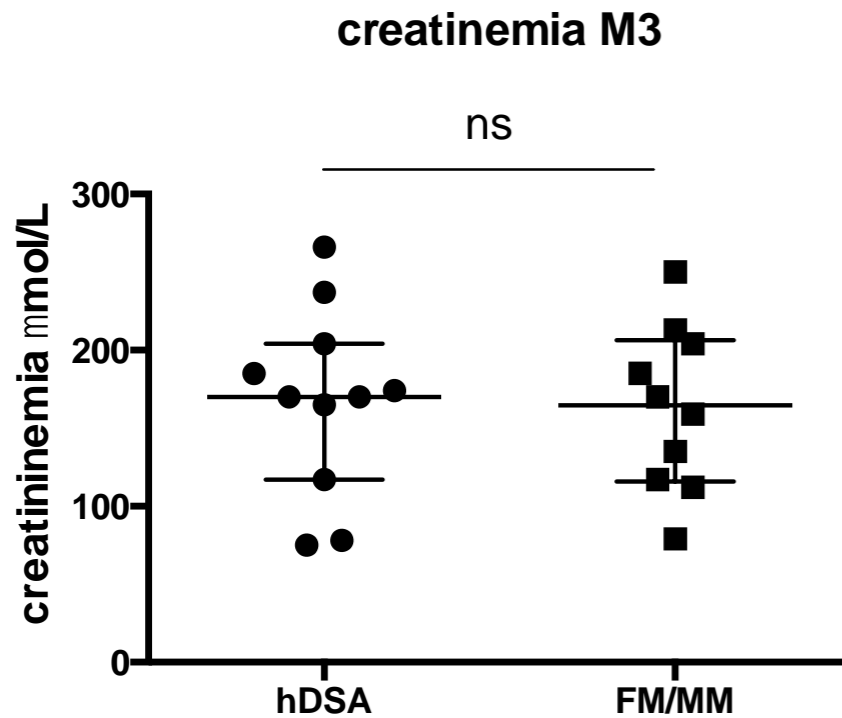
Résultats – 12 patients greffés avec hDSA

	Transplanted with hDSA N =12
Age	49 [37 ; 61]
hDSA <i>n = ab</i>	1 [1;2,75]
1 / 2 / 3/ 6	8 / 1 / 2 / 1
hDSA Class I (<i>n = patient</i>)	6 (50%)
hDSA Class II	3 (25%)
hDSA Class I + II	3 (25%)
MFI Historical peak (<i>sum if several</i>) [<i>median min;max</i>]	9326 [2538;19772]
Delay between peak- transplant	15 [7 ; 27]
MFI current sera (<i>sum if several</i>) [<i>median min;max</i>]	352[0;1792]
Induction	
ATG+CNI+MMF+Corticoides	12 (100%)
+ IVIg	4 (33%)
+ Rituximab 375mg/m	3 (25%)

MFI values



Résultats – 12 patients greffés avec hDSA



	hDSA n=12	FM/Mismatched n=11	p
Follow up (month)	17 [11 ; 56]	22 [10 ; 41]	ns
Cold ischemia (h)	20,5 [8 ; 60]	18 [15 ; 19]	ns
MisMatch A B DR DQ	3,5 [1,2 ; 4]	3 [1 ; 3,5]	ns
Creatinemia μ mol/L M3	170 [117 ; 194]	164,5 [115 ; 206]	ns
M12	162 [150 ; 194]	147 [118 ; 180]	ns
Antibody mediated rejection n(%)	2 (16%)	2 (18%)	ns
De novo DSA n patient (%)	2 (16%)	1 (9%)	ns
Graft loss M12 n(%)	0	1 (9%)	ns
Death M12 n(%)	2 (16%)	2 (18%)	ns

Data are n (%) or median (Q1; Q3).

Conclusion – Désensibilisation Non Active

- Le retrait des anti-HLA de décroissance spontanée améliore significativement l'accès à la transplantation des patients hyperimmunisés
- Pas de majoration du risque immunologique



ÉTABLISSEMENT FRANÇAIS DU SANG

