# Transplantation rénale: prise en charge clinique et tests de laboratoire

Formation continue mardi 27 avril 2010



Dr. Karine Hadaya Service de Néphrologie Service de Transplantation Hôpitaux Universitaires de Genève

### Transplantation rénale

« a transplant...can be considered only a temporary respite from the basic form of treatment, which is dialysis »

NEJM 1978; 298: 399-400

#### En 30 ans...

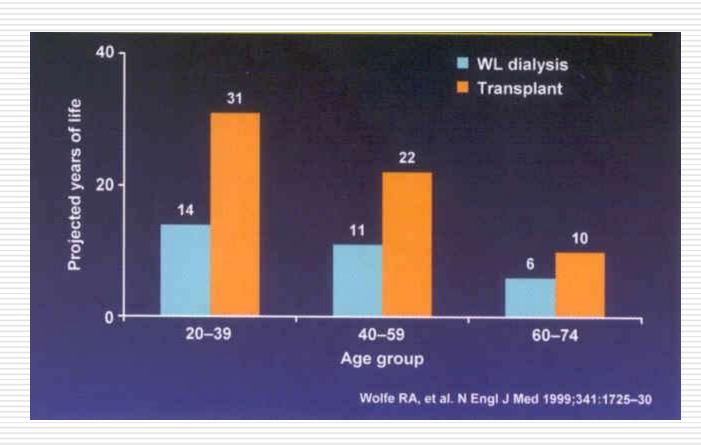
- □ Survie patient:
  - Études épidémiologiques
    - ☐ Âge, diabète, temps d'attente en dialyse
  - Sélection receveurs
  - Préventions infectieuse et tumorale post-transplantation
- ☐ Survie greffon:
  - Compatibilité HLA
  - Anticorps anti-HLA
  - ABO incompatibilité
  - Temps d'attente en dialyse
  - Immunosuppression

### Transplantation rénale

- Technique de choix des insuffisants rénaux terminaux
- 25-30% des dialysés chroniques
- Sélection des receveurs potentiels
- Survie augmentée
- Meilleure qualité de vie:
  - Réinsertion socioprofessionnelle
  - Activités sportives, voyages
  - Plus de restriction alimentaire

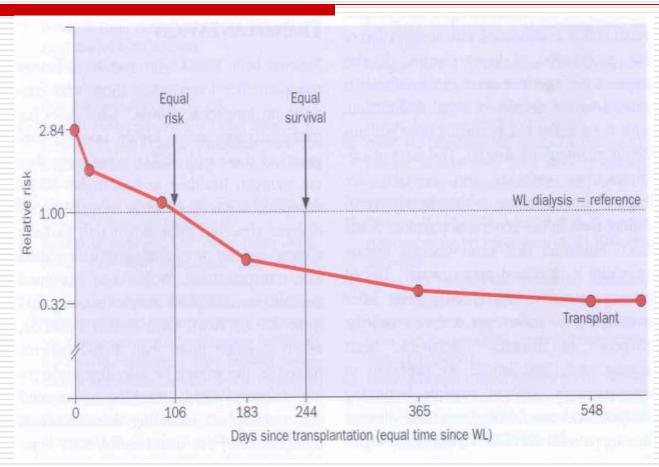
### Espérance de vie

Homme 81 ans en 2006 aux HUG: plus âgé de Suisse



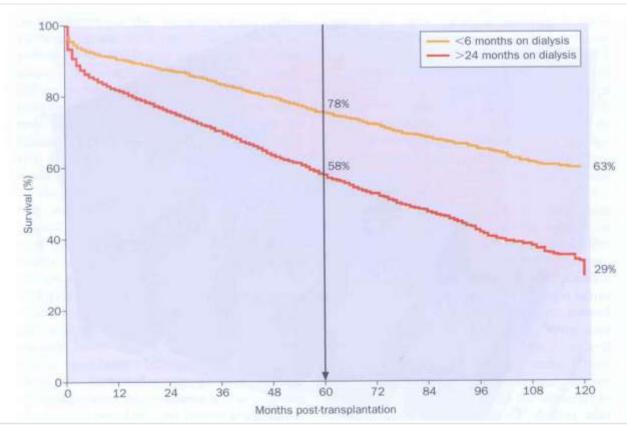
NEJM 1999;341:1725

### Mortalité dialysés en liste vs greffés



NEJM 1999;341:1725

### Mortalité et temps d'attente en dialyse



Transplantation 2002;74:1377

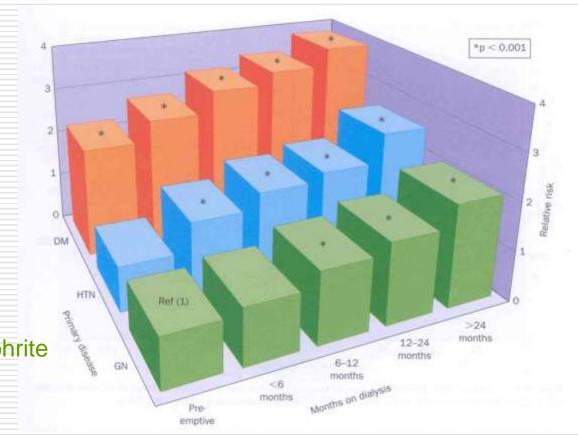
## Mortalité, origine IRT et temps de dialyse

Greffe préemptive dès CICr < 15ml/mn

Diabète

HTA

Glomérulonéphrite

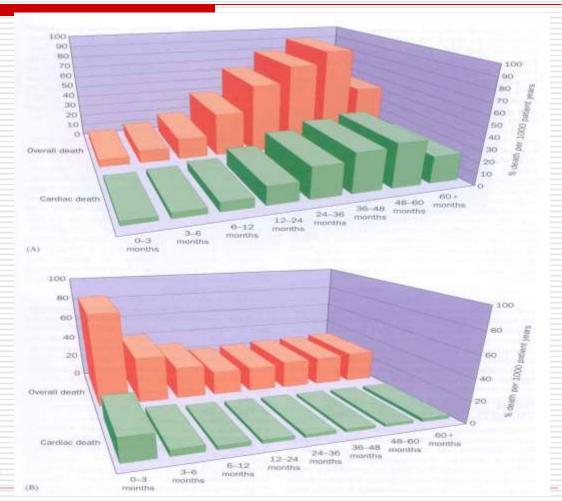


Kidney Int 2000;58:1311

### Mortalité cardio-vasculaire, dialyse et transplantation

Mois passés en dialyse

Mois post transplantation



Am J Transplant 2004;4:1662

### Indications à une greffe rénale

- Envisager et informer tout patient insuffisant rénal chronique
  - déjà en dialyse
  - dialyse imminente (clearance < 15ml/mn)</p>
- ☐ A condition:
  - que les risques encourus n'excèdent pas les bénéfices escomptés
  - que son espérance de vie estimée de plus de 2 ans
  - qu'il n'existe pas de contre-indication absolue

### Elargissement des critères d'inclusion

- □ Pas de limite d'âge « per se »
- Acceptation des patients HIV +

### Receveurs âgés ≥ 65 ans

- □ ≥ 50-60% des patients dialysés (57% Genève)
- Demande des patients!
- ☐ Si pas de contre indication:
  - cardiovasculaire et cancer latent
- 20-30% des patients sur liste d'attente
  - 30% Genève
- Entre 60-74 ans:
  - Espérance de vie: 6 ans si dialysé vs 10 ans si greffé NEJM 1999;341:1725
  - Immunosuppression moindre, incidence moindre de rejet aigue

#### Receveurs HIV+

- ☐ Si:
  - virémie indétectable, CD4>200/ul depuis min 6 mois
  - Pas de drogues illicites
  - Pas d'antécédents de lymphome, sarcome de Kaposi, aspergillose
- Depuis 1996, HAART:
  - N=38,quadrithérapie immunosuppressive RNA viral et CD4 ↔ survie patient et greffon à 5 ans idem

Transplantation, 2006,81(12):1659

- A Genève:
  - N=3, RNA viral indétectable et CD4 normaux
  - survie patient et greffon 100% à 5-3 ans de la greffe

### Contre-indications à la greffe rénale

- Absolues:
  - Cancer non contrôlé (ttt palliatif ou pas de ttt)
  - Infections systémiques actives (TBC)
- □ Relatives ou temporaires:
  - Cancer traité de manière curative
    - ☐ Suivi de 2-5 ans selon les cancers
    - Baso-spinocellulaire excisés in toto, vésical in situ, cervical in situ
  - Infections: HCV, HBV (ttt, greffe combinée foie-rein si cirrhose associée)
  - Affection psychiatrique sévère
  - Etat cardio-vasculaire

### Consultation spécialisée

- □ Aborder les aspects:
  - positifs
  - négatifs
  - problèmes médicaux, chirurgicaux et sociaux
- En présence d'un membre de la famille ou du cercle amical
- Organisation du bilan en intra-hospitalier ou en ambulatoire

### Points abordés et discutés

- Examens et consultations du bilan pré transplantation
   Contre-indications relatives ou absolues
- Effets indésirables des immunosuppresseurs, adhésion au traitement
- Critères de choix d'un receveur lors d'une offre de rein
- Procédure à suivre le jour de la greffe
- Suivi post-greffe.
- Arrêt et reprise du travail
- Possibilité et avantages d'un don vivant
- Cohorte suisse de transplantation
- Brochure, calendrier des réunions de préparation à la transplantation, mise en relation avec d'autres patients transplantés rénaux

### Bilan complet en prévision d'une greffe rénale

- Echographie cardiaque, test d'effort, coronarographie:
  - ☐ Si stent: Plavix pdt 1-12mois
- Fonctions pulmonaires, CT thoracique, TB spot:
  - ☐ Si +: ttt prophylactique de 4 mois
- Colonoscopie si > 50 ans, OGD selon anamnèse
- OPG et recherche de foyers dentaires
- RX thorax, ECG
- Consultation de psychiatrie

### Bilan complet en prévision d'une greffe rénale

- Tests immunologiques:
  - 2 typisations HLA, anticorps anti-HLA classe I et II, groupe sanguin
- Sérologies virales et virémies:
  - □ HIV, HBV, HCV, HAV, VCZ, toxoplasmose
- Selon origine du receveur:
  - sérologies parasitaires
- Selon cause de l'IRT et risque de récidive:
  - Bilan génétique (mutations facteurs de régulation de la voie du complément pour les SHU)

### Prévention des infections

- Prophylaxie chez tous les receveurs:
  - PCP pendant 6 mois: Bactrim®
  - CMV chez D+/R- pendant 6 mois: Valcyt®
- Réduction de l'immunosuppression
  - Diminution des taux résiduels
  - Bithérapie au delà d'1 année

- □ Néphropathie BK virus (1995)
  - □ 90% population générale IgG+, latence dans l'urothelium et l'épithelium tubulaire, virurie 4-6%
  - □ Pendant les 2 premières années:
    - 30-60% virurie, 10-20% virémie
    - Sténoses urétérales et urétrales; cystite hémorragique
    - 3-8% IRA; ad PBR, dd rejet aigue
    - Perte du greffon 10-30%
  - □ Tacrolimus, MMF et anticorps polyclonaux
  - Diminution de l'immunosuppression, antiviral?

- Incidence des tumeurs chez le greffé rénal p/r population générale:
  - **■** ↑20x:
    - baso et spino-cellulaire
    - sarcome de Kaposi
    - ☐ lymphome non Hodgkinien (B, EBV+; dosage des chaines légères libres, électrophorèse des protéines)
  - ↑15x: reins natifs
  - †5x: mélanome, leucémie, hépatobiliaire, cervical et vulvovaginal
  - †3x: testiculaire et vésical
  - †2x: colon,poumons,prostate,estomac,œsophage, pancréas,ovaires, seins

#### En 30 ans...

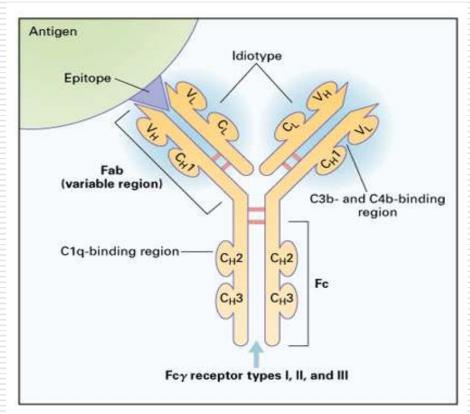
- ☐ Survie patient:
  - Études épidémiologiques
    - ☐ Âge, diabète, temps d'attente en dialyse
  - Sélection receveurs
  - Préventions infectieuse et tumorale post-transplantation
- ☐ Survie greffon:
  - Compatibilité HLA
  - Anticorps anti-HLA
  - ABO incompatibilité
  - Temps d'attente en dialyse
  - Immunosuppression

### Barrières à la transplantation rénale

- Anticorps anti-HLA
  - dirigés contre les antigènes HLA I et II
- Anticorps anti-A/B/AB
  - dirigés contre les antigènes A/B

### Anticorps ou immunoglobulines

- Protéines sériques
- □ IgM et IgG



### Physiopathologie

- □ Anticorps:
  - présents dans le sérum des receveurs au moment de la transplantation
  - mémoire
- Liaison à l'antigène exprimé sur le greffon
- Activation de la cascade du complément et de la coagulation
- Thrombose de l'organe transplanté

Rejet humoral hyperaigue/aigue

### Importance en transplantation

- Eléments-clés dans l'évaluation du risque de rejet humoral:
  - En pré transplantation
  - Au cours du suivi post-transplantation
- ☐ Tests effectués:
  - Quantitative
    - □ %PRA, Ac anti HLA, crossmatch, taux anti-ABO
  - Qualitative (recherche de spécificités, Luminex)
- □ Variation temporelle:
  - suivi régulier post transplantation

### Sytème Ag HLA - Ac anti-HLA

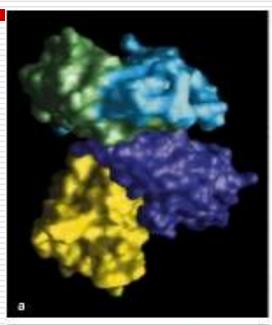
### Antigènes anti-HLA

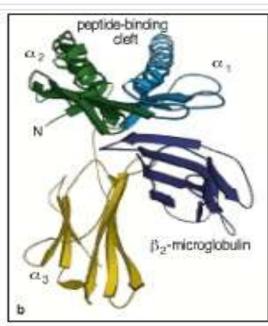
- ☐ HLA: human leucocyte antigen
- Complexe de protéines
- ☐ 2 groupes:
  - Classe I
  - Classe II

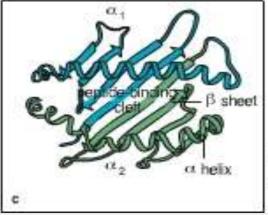
### HLA classe I

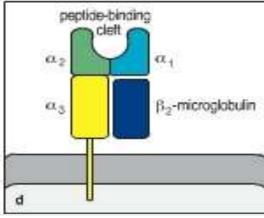
Exprimés à la surface de toutes les cellules sauf globules rouges

dans le rein





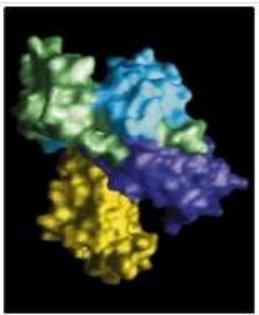


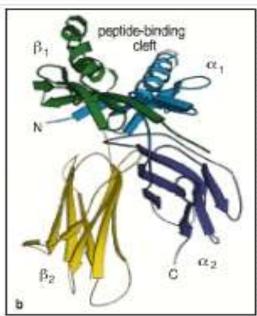


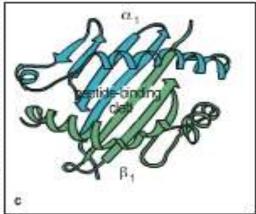
### HLA classe II

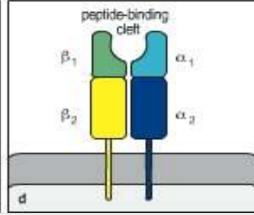
Exprimés à la surface de cellules spécialisées présentatrices d'antigènes: lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques...

dans le rein



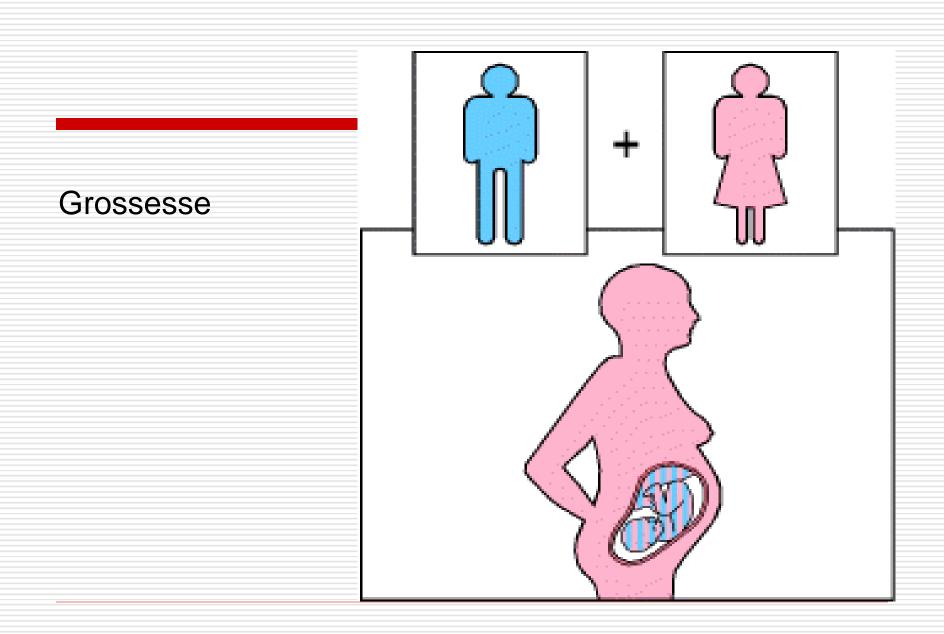






### Anticorps anti-HLA

- Toujours acquis
- Dans le sang circulant
- Mémoire immunologique
- Contact avec des allo-antigènes HLA:
  - Grossesse:
    - père
  - Transfusions:
    - globules blancs (culots globulaires déleucocytés irradiés)
  - Précédentes transplantations



### Anticorps anti-HLA

- Toujours acquis
- Dans le sang circulant
- Mémoire immunologique
- Contact avec des allo-antigènes HLA:
  - Grossesse:
    - père
  - Transfusions:
    - globules blancs (culots globulaires déleucocytés irradiés)
  - Précédentes transplantations

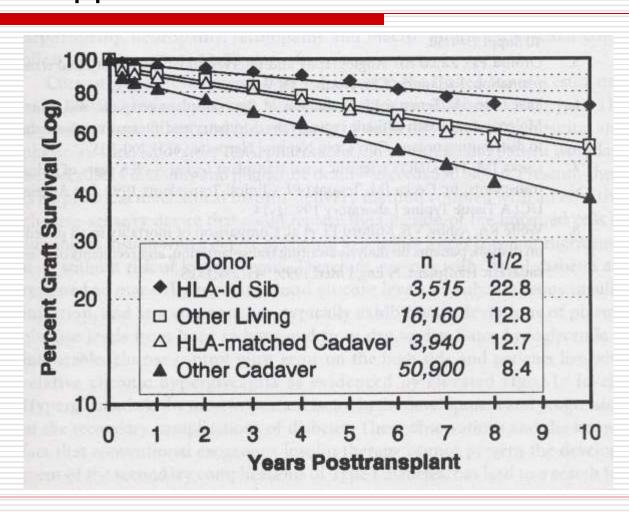
### Anticorps anti-HLA

- Dirigés contre le non soi
  - Agents pathogènes (virus, bactéries...)
  - Tumeurs
  - Organes greffés

Barrière immunologique

- □ Système antigènes HLA (A, B, DR)
  - HLA identique ; donneur vivant apparenté
  - Survie greffon dépend du nombre d'incompatibilités HLA entre donneur/receveur
    - □ À 5 ans:
      - 1MM 72%
      - 2MM 69%
      - ≥ 3MM 50%
  - importance compatibilité HLA sous forte immunosuppression

### Survie greffon rénal, compatibilité HLA, immunosuppression



#### Anticorps anti-HLA classe I et II

- Chez 30% des patients en attente de greffe rénale
- □ 14% hyperimmunisés:
  - IgG dirigés contre 80% du panel de lymphocytes testés
  - donor specific antibodies

# Techniques de détection des anticorps anti-HLA

Sensibilité et spécificité variables

- ☐ % PRA
- Anticorps anti HLA classe I et II
- Luminex
- Crossmatch (donneur sélectionné)

#### PRA (panel reactive antibodies)

#### Présence d'Ac anti-B27 positive reaction cell damaged antibody complement antiand HLA B27 positive cell reacts fixed dye enters add cells to panel of antisera lymphocyte antisera reaction complement eosin dye in microwell plate 70 **B27** antiantibody complement cell remains positive cell HLA-B8 doesn't react not fixed viable and unstained negative reaction Absence d'Ac anti B27

% PRA= % cellules lysées; >79%=hyperimmunisé

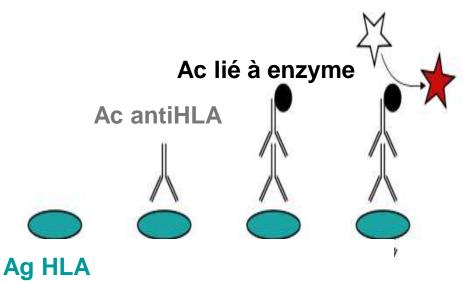
#### Anticorps anti HLA classe I et II

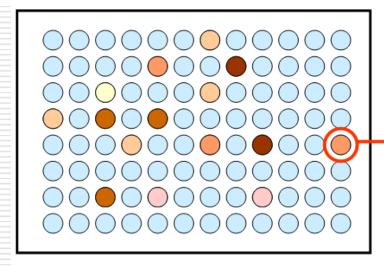


#### **ELISA:**

- 1 puits mix Ag HLA classe I →+/-
- 1 puits mix Ag HLA classe II →+/-

Substrat convertible en signal fluorescent





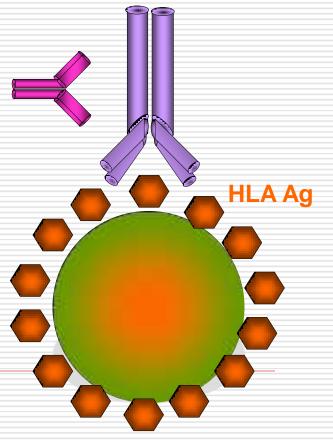
Plaque de microtitration

#### Luminex

☐ 1 Ag HLA fixé à une microsphère, dans puits

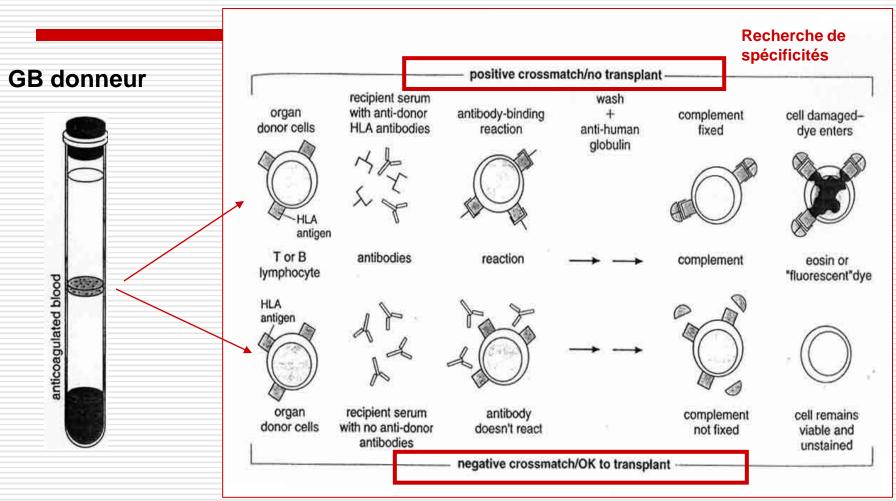
Détection par FACS

Ac anti-IgG PE



Ac anti-HLA

# Crossmatch: anticorps contre un donneur?



### Antigènes HLA - Anticorps anti-HLA classe I et II

□ Dès 1969:

Crossmatch positif
rejet aigue/hyperaigue
perte greffon



## Barrière immunologique Contre indication à la greffe

#### Crossmatch positif / Ac anti HLA donneur

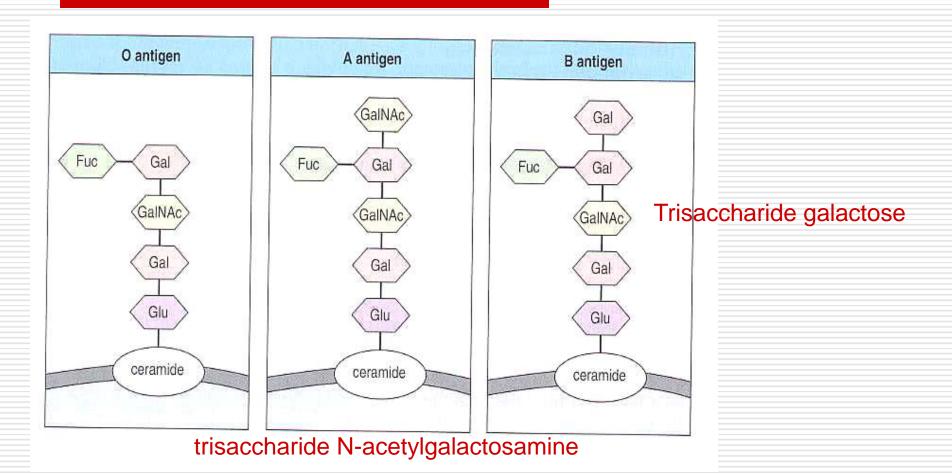
- ☐ Si donneur décédé:
  - contre indication à greffe
- ☐ Si donneur vivant:
  - désensibilisation: IVIG, plasmaphérèse, rituximab...
  - pour « négativer » le crossmatch
  - greffe en urgence
  - 50% succès; 50% rejet sévère allant jusqu'à la perte du greffon

### Système Ag ABO - Ac anti-A/B

#### Synthèse des Ag ABO

- Partie immunodominante= épitope sur différentes chaînes saccharides liées à des glycoprotéines ou des glycolipides
  - Glycosyltransférases:
    - Trisaccharide N-acetylgalactosamine: épitope A
      - Phénotypes A1 (80% caucasiens) et A2
    - Trisaccharide galactose: épitope B
    - □ Disaccharide : épitope O

# Expression des sucres à la surface des globules rouges



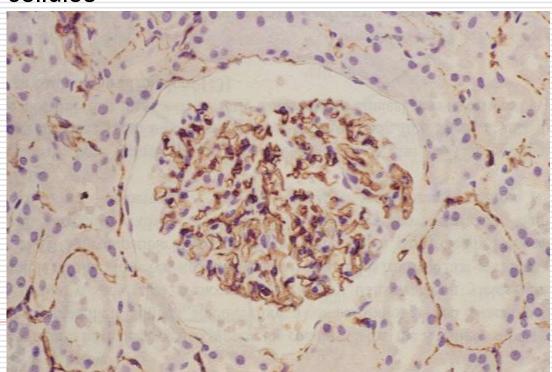
### Expression des Ag ABH à la surface de toutes les cellules

- Globules rouges (1M A1, 300000 A2, 600 000 B)
- Rein (1959):
  - Capillaires glomérulaires(A) et capillaires péritubulaires, membrane basale des cellules épithéliales du tube contourné distal et du tube collecteur (A, B)
- Foie:
  - artère hépatique, veine porte, capillaires, sinusoides, épithelium canaux biliaires
- Cœur:
  - endothélium vasculaire et cellules mésothéliales autour du péricardique
- Poumons,pancréas, cellules épithéliales intestinales,coliques...

## Expression des Ag ABO dans le rein

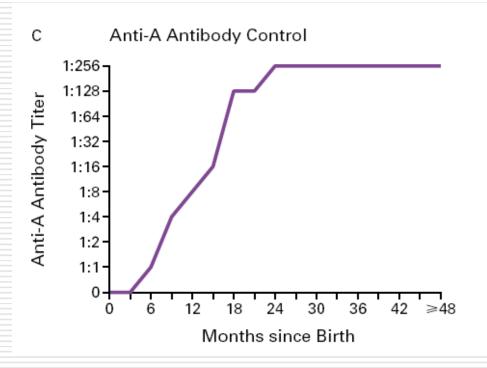
- □ Depuis1959:
  - Artères, veines, capillaires
     glomérulaires et péritubulaires
  - Membranes basales des cellules

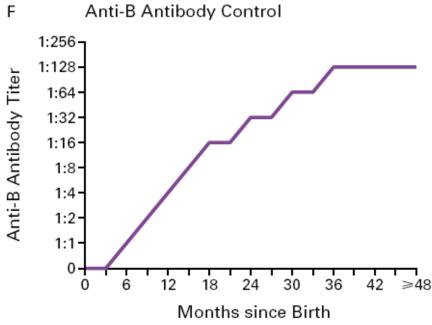
épithéliales des tubes



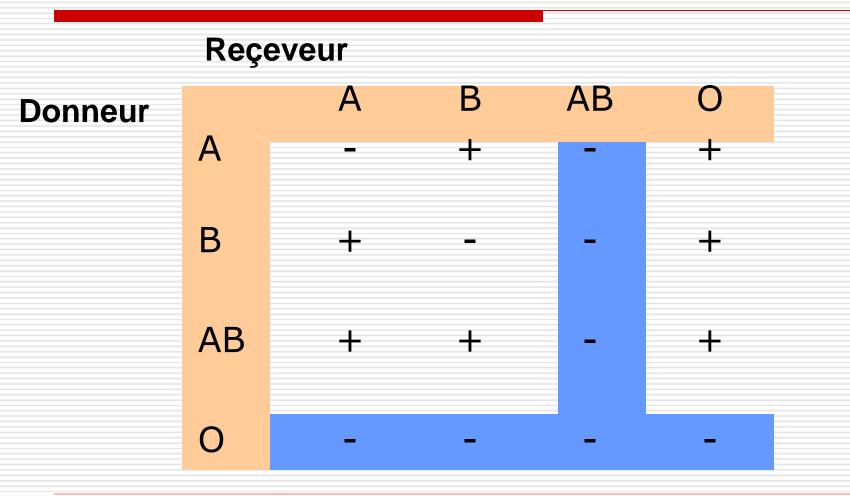
#### Acquisition des Ac anti A/B

- Bactéries intraluminales avec Ag saccharidiques de surface:
  - Réaction croisée avec trisaccharides A/B





### La loi de Landsteiner (1945)



Ac anti Ag absent de leur propres tissus

#### Groupes sanguins ABO

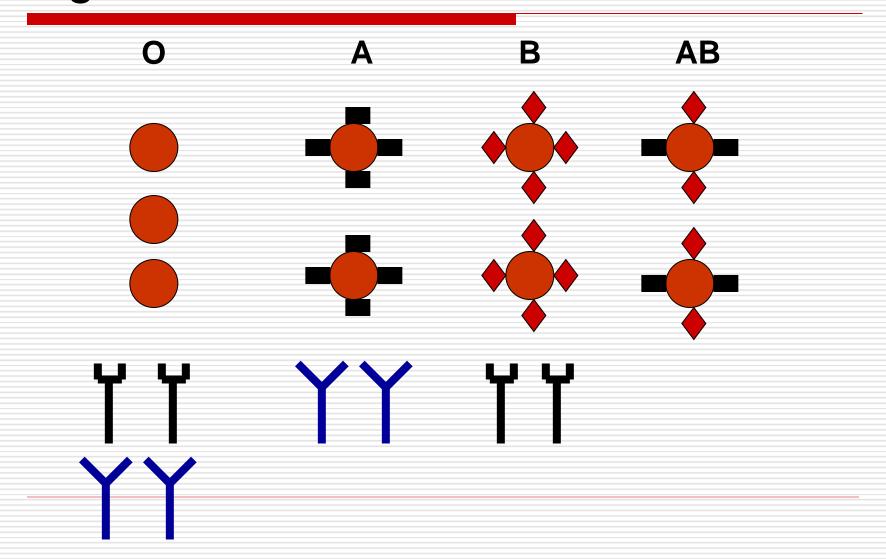
Le plus important système antigénique en transplantation d'organe solide

Transplantation d'organe solide ABOi

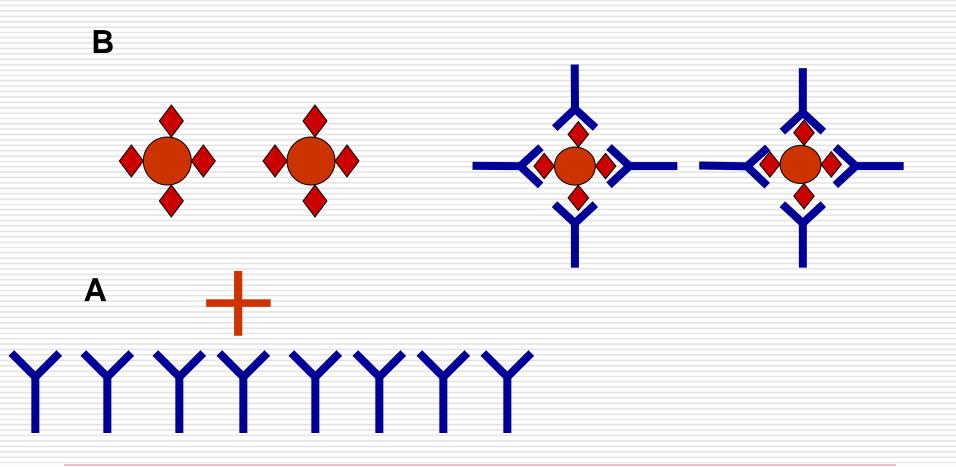
\_

exception ou erreur

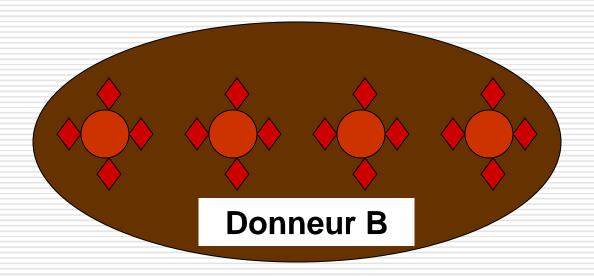
### Ag et Ac anti A/B

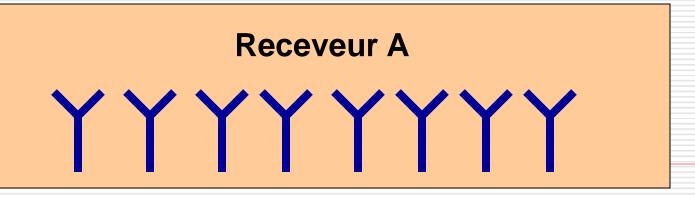


### Agglutination



# Transplantation rénale ABO-incompatible





#### Antigènes ABO - Anticorps anti-A/B

□ Dès 1945:

Agglutination
thrombose vasculaire
perte du greffon rénal



## Barrière génétique Contre indication à la greffe

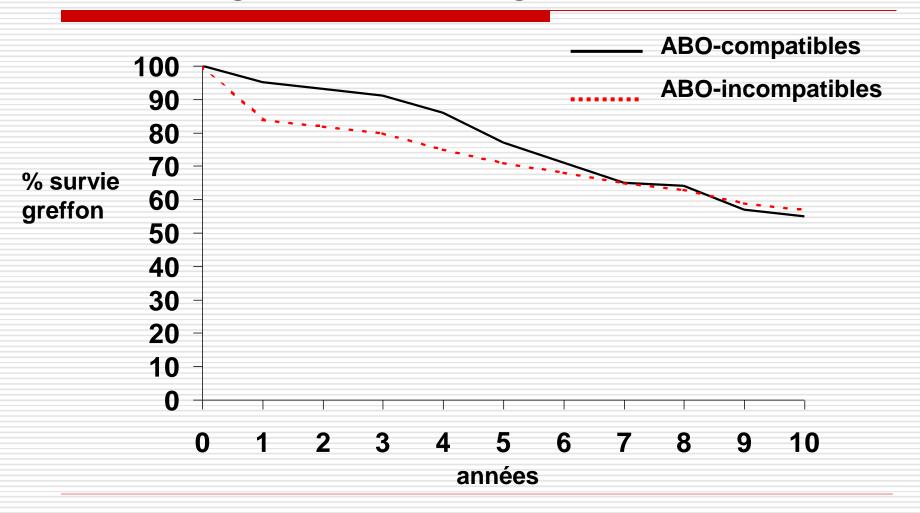
#### Résultats 1955 - 1987

| Etudes                  | DC DV     | n         | Survie greffons<br>à 1an (n) |
|-------------------------|-----------|-----------|------------------------------|
| Hume et al. (1955)      | DC        | 1         | 0                            |
| Murray et al. (1960)    | DC        | 1         | 0                            |
| Starzl et al. (1964)    | 3 DC/2 DV | 5         | 3                            |
| Dunea et al. (1965)     | 2 DC/1 DV | 3         | 0                            |
| Couch et al. (1966)     | DC        | 2         | 0                            |
| Murnaghan et al. (1967) | DC        | 1         | 1                            |
| Sheil et al. (1969)     | DC        | 2         | 0                            |
| Wilbrandt et al. (1969) | DC        | 12        | 2                            |
| Paul et al. (1978)      | DC        | 1         | 0                            |
| Cook et al. (1987)      | DC        | 25        | 1                            |
| Total                   |           | <b>53</b> | 7 (13%)                      |

#### Japon

- Culture religieuse japonaise:
  - Peu/pas de donneurs décédés
- **1985**:
  - 1ère greffe rénale ABOi réussie
  - CsA, AZA, CS
  - splénectomie
  - plasmaphérèse ou immunoadsorption:
    - □ Taux des Ac anti A/B ≤ 1/32

#### Survie greffon à long terme



Takahashi et al, Am J Transplant 2004; 4: 1089-1096

### Fréquence des groupes sanguins

| RISQUE d'incompatibilité  |
|---------------------------|
| de <b>30%</b> entre:      |
| donneur vivant - reçeveur |

| 0  | 41% |
|----|-----|
| A1 | 36% |
| A2 | 10% |
| В  | 9%  |
| AB | 4%  |

### Principes de la transplantation rénale ABOi

- Elimination des Ac anti donneur A/B/AB
  - Dosage des IgG et IgM
- Empêcher leur réapparition
- Etat d'accomodation

#### Comment éliminer ces anticorps?

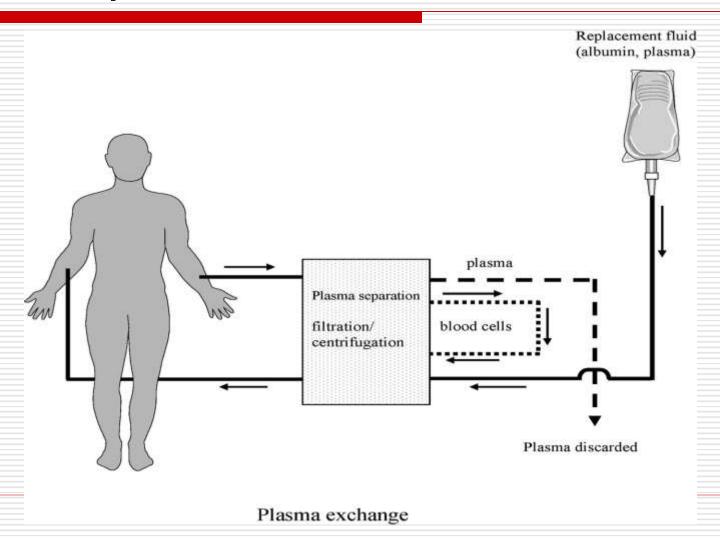
Plasmaphérèse

Immunoadsorption

#### Plasmaphérèses

- Technique la moins chère
- Liquide de remplacement
- Risque infectieux
- Perte facteurs de coagulation, hormones
- Diminution du taux des Ac 1-2x après chaque séance

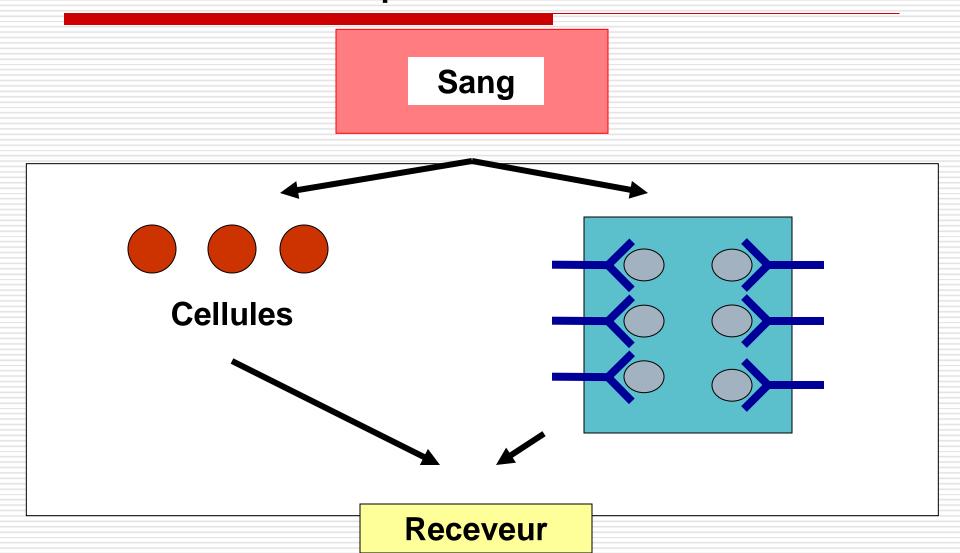
### Plasmaphérèse



#### Plasmaphérèse + Immunoadsorption

- Pas de liquide de remplacement (pas d'allergie ni de contamination)
- □ Colonne protéine A:
  - affinité pour Fc Ig
  - IgG1, IgG2 et IgG4 adsorbés à 100%
  - IgG3, IgA, IgM, IgE et IgD adsorbés entre 30-80%
    - 2-3x plus cher qu'une plasmaphérèse

### Immunoadsorption

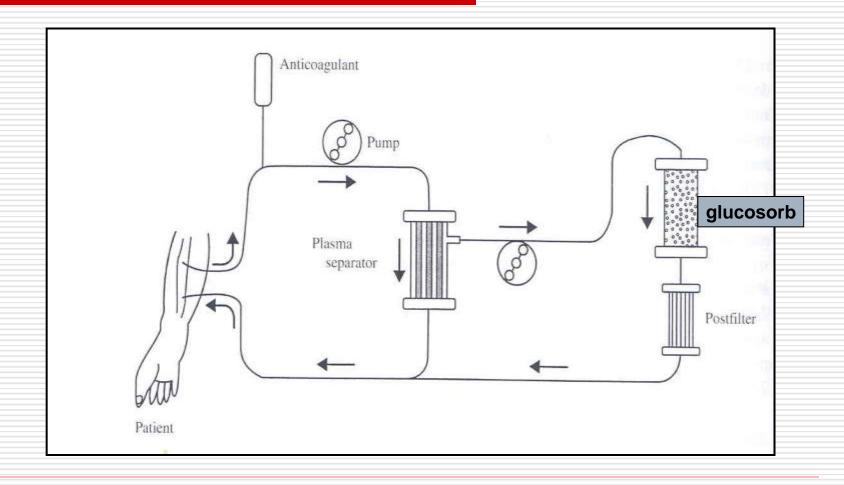


#### Glycosorb<sup>®</sup>

- ☐ Glucorex Transplantation,Suède
- **2001**:
  - Colonne
    - matrice Sépharose
    - trisaccharides de synthèse A ou B
    - Liaison covalente spécifique aux Ac anti A ou B (Fab)
    - ☐ Diminution des taux de 2-4x après chaque séance
  - Stockholm, Karolinska Institute



### Plasmaphérèse par centrifugation + immunoadsorption spécifique



Diminution des taux des Ac 2-4x après chaque séance

#### Titre des IgG et IgM anti-A/B/AB

- Hémagglutination:
  - Sérum de dilution variable incubé avec les GR du donneur dans tubes
  - technique semi-quantitative
  - IgM (isoagglutinines): directe dans NaCl
  - IgG (isoimmuns): test de Coombs indirect
    - □ 1/8 à 1/320
  - Environ 4 heures

#### Conditionnement du receveur

- Temps variable préopératoire
- Immunosuppression anti lymphocytes T
  - Prograf, Cellcept, corticostéroïdes
  - Simulect
- Diminution du pool de lymphocytes B
  - Rituximab

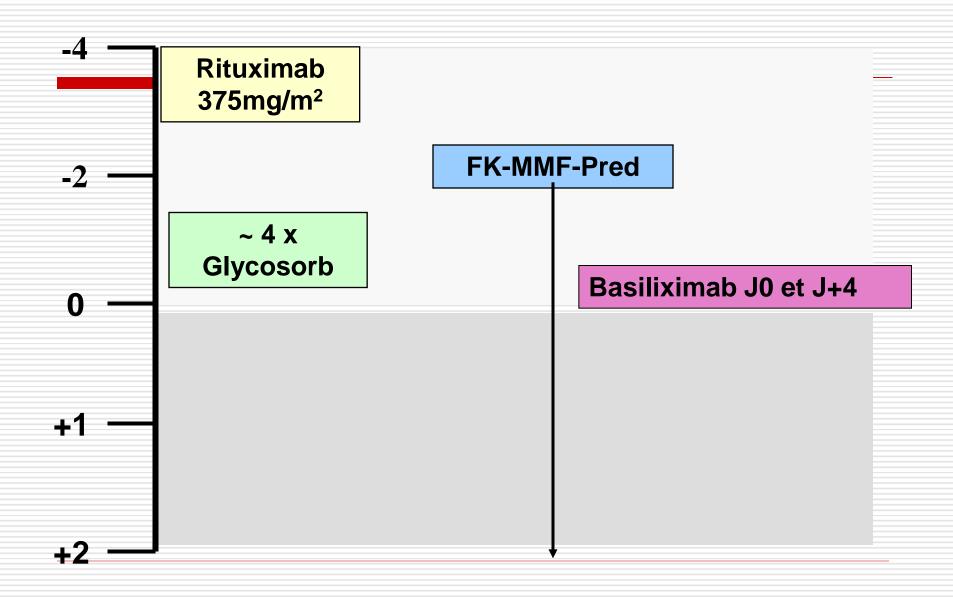
- $\square$  N = 90
- □ A 1 année
  - 100% survie patient
  - 95% survie actuarielle greffon
  - 0% rejet humoral
  - Pas de rebond tardif des Ac anti A,B, AB

### En Europe

- ☐ 24 centres:
  - Allemagne, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suisse, Espagne, Grèce...
- 250 greffes depuis 2001
- □ 100 greffes dans 4 centres
  - 3 Suède et Freiburg

# Protocole suisse de transplantation rénale ABOi (2008)

- Critères d'inclusion
  - Donneur vivant
  - Receveur O, A, B
  - HIV négatif
  - ≥ 1ère transplantation
  - CM T et B négatifs, DSA négatifs
  - IgG et IgM anti donneur ≥ 1/8
  - Contraception orale pendant 1 année
  - Signature d'un consentement éclairé



#### Conditionnement du receveur

- Mabthera® (rituximab, IgG1 anti-CD20)
  - J-30 375mg/m2 iv
- ☐ Prograf<sup>®</sup> dès J-15 (12ng/ml)
- □ Cellcept<sup>®</sup> dès J-15 ( ≥ 2ng/ml)
- □ Prednisone<sup>®</sup> dès J-15 (30mg/j)
- Stop IEC 7j avant Glycosorb (rares cas de réactions anaphylactiques)

#### Conditionnement du receveur

```
□ Glycosorb<sup>®</sup>
```

```
A →B filtre anti A
```

- A →O filtre anti A
- AB→B filtre anti A
- $\blacksquare$  B  $\rightarrow$ A filtre anti B
- B →O filtre anti B
- AB→A filtre anti B
- AB→O filtre anti A et B (jours alternés, en série)
- A débuter à J-6 ou -4 selon taux lg
- 2x volume plasmatique échangé [poids x (1-Hct) x 0.065]
- Débit plasmatique 30-40ml/mn

### Dosage des Ac au cours de la séance

- □ Taux IgG et IgM à doser:
  - avant début de la séance
  - après séance
  - à 10mn de la fin de la séance, à la sortie du filtre

- □ Dès que IgG et IgM ≤ 1:8:
  - ad greffe dans les 24h

#### Suivi

- Trithérapie immunosuppressive
- ☐ Période à risque: 15 jours post opératoire
  - IgG et IgM anti donneur 1x/j → J14
  - 1x/mois pendant 1 an
  - Tous les 6 mois
  - Selon taux, créatinine, biopsie: reprise de l'IA
- □ Biopsie de contrôle du greffon à :
  - 3, (6) et 12 mois
  - C4d péritubulaire, IgG donneur

## Coût du Glycosorb®

- Usage unique
- ☐ 3500 euros
- Entretien du Glycosorb®

### Entretien du Glycosorb®

- ☐ 3 Solutions Fresenius Medical care, Redmond, WA USA
- Attachement de la colonne à un support sur pied et passage des différentes solutions par gravité:
  - plasma rincé de la colonne avec 1000ml tampon PA pH 7.0
  - élution des anticorps avec une solution citratée, 1000ml Eluant PA pH 2.2
  - neutralisation de la colonne avec 1000ml tampon PA pH 7.0
  - rinçage de la colonne (volume 70ml) et remplissage avec 250ml
     Immunosorba Preservation Solution contenant 0.04% PHMB (biguanide polyhexamethylène)
- □ ~2 heures
- Lignes clampées et colonne stockées dans le noir, entre +2°C et +8°C

#### Accomodation

- □ Depuis 1982
- Survie et fonctionnement du greffon à long terme malgré:
  - Ac anti-donneur circulants
  - Ag donneur surface de l'endothélium vasculaire
- Résistance active du greffon au rejet humoral aigue

### Transplantation rénale ABOi

- □ Technique reconnue
- Recours croissant
- Donneur vivant
- Conditionnement du receveur
- Suivi strict pendant 15j
- Survies greffon/patient à moyen terme identiques à celles des greffes rénales ABO compatible; à long terme?

#### Mme K.D 1968

- □ 1988: LED
  - Atteinte cutanée, articulaire, rénale
  - 1992 neurolupus (hémorragie cérébrale)
  - corticoïdes, cyclophosphamide
- 1993: ciclosporine A, corticoïdes, AZA
- 1998 et 2001: grossesses
- 2006: angioedème, arthralgies-myalgies
  - Rituximab 2x
- 2007: hydroxychloroquine
  - Clearance mixte 13ml/mn

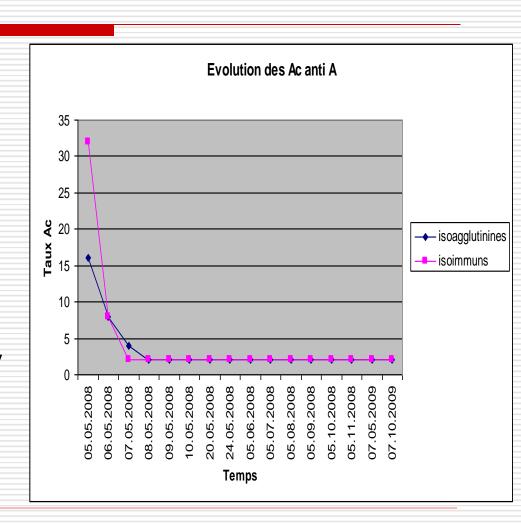
### Greffe préemptive

- □ Bilan pré-greffe sp; O+
- Donneur: mari, 41 ans, phénotype A1
  - Bilan pré-don sp
- Discussions, information à la receveuse et consentement signé par la receveuse et le donneur pour une greffe rénale ABOi

- Réunions pluridisciplinaires:
  - Hématologues
  - Immunologues
  - Anesthésistes
  - Chirurgiens
- Timing
- Apprentissage de l'hémagglutination à l'hôpital universitaire de Bâle
  - Taux identique

#### à 22 mois

- □ Créatinine 100µmol/l
- Pas de protéinurie
- ☐ IgM et IgG<1/2
- Prednisone 7.5mg/j, Prograf 8ng/ml,Cellcept 1g/j
- Calcimagon D3
- IU basses symptomatiques
- Pas de séroconversion CMV



## Comparaison des 2 types d'anticorps

- Ac anti HLA
  - Acquis
  - Crossmatch positif
  - Rejet humoral
  - Donneur vivant
  - Désensibilisation:
    - □ efficacité 50%
    - □ 50% survie greffon

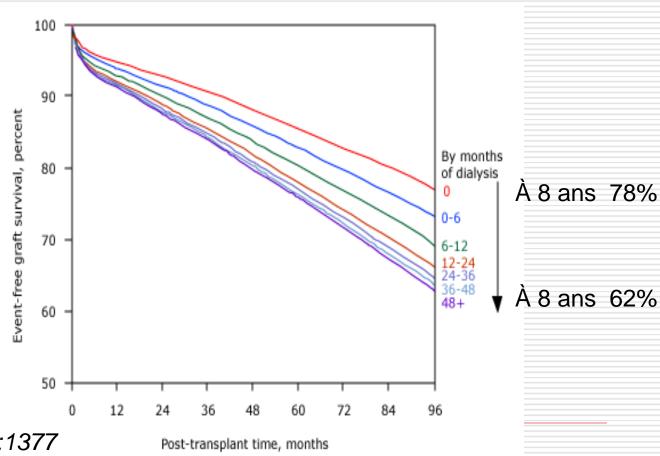
- Ac anti ABO
  - Innés
  - Lyse cellulaire
  - Rejet humoral
  - Donneur vivant
  - Conditionnement:
    - ☐ efficacité ~100%
    - survie greffon identique à celle d'une greffe ABO compatible

#### En 30 ans...

- ☐ Survie patient:
  - Études épidémiologiques
    - ☐ Âge, diabète, temps d'attente en dialyse
  - Sélection receveurs
  - Préventions infectieuse et tumorale post-transplantation
- ☐ Survie greffon:
  - Compatibilité HLA
  - Anticorps anti-HLA
  - ABO incompatibilité
  - Temps d'attente en dialyse
  - Immunosuppression

# Survie du greffon et temps d'attente en dialyse

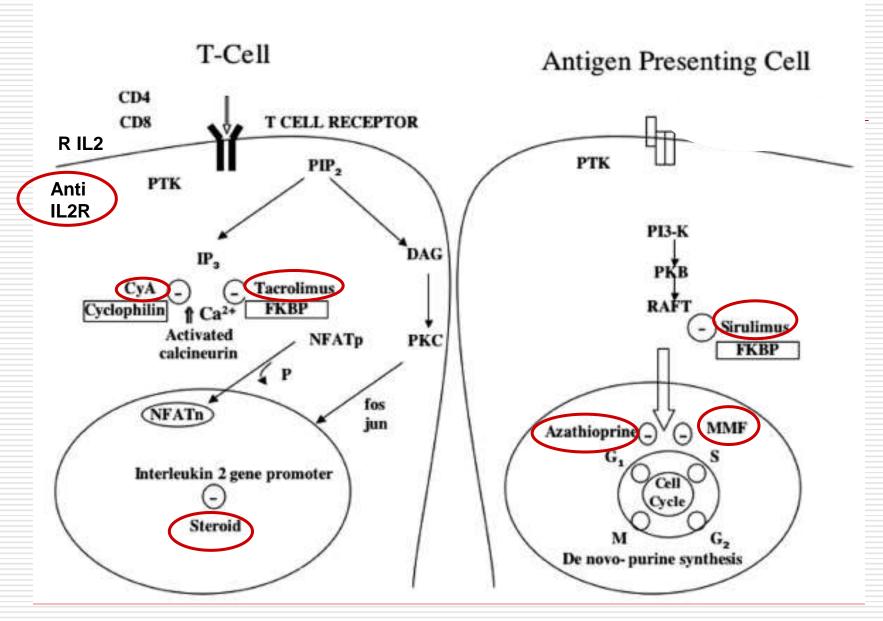
Greffe préemptive dès CICr < 15ml/mn



Transplantation 2002;74:1377

#### **IMMUNOSUPPRESSEURS**

- □ 1960-70: irradiation corporelle totale, corticostéroïdes (CS), azathioprim (Imurek®), anticorps polyclonaux
  - Survie greffon à 1 an: 50-75%
- □ 1980:ciclosporine A (Néoral®) → inhibe calcineurine → pas de production d'IL2
  - Survie greffon à 1 an: 80%



Mécanismes d'action des immunosuppresseurs

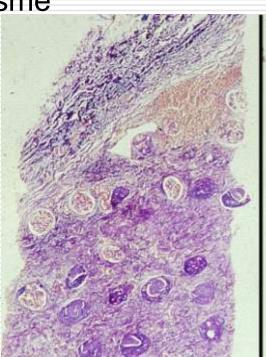
- ☐ 1990: MMF(Cellcept®), tacrolimus (Prograf®), Anticorps anti IL2R (Simulect® ou Zenapax®)
  - Survie greffon à 1 an: ≥90%
- ☐ 1999: sirolimus (Rapamune®),évérolimus (Certican®)→ inhibiteurs mTOR:
  - Immunosuppresseur et antiprolifératif
  - Indispensable à la prolifération, croissance et survie des lym T en réponse aux facteurs de croissance et à l'IL2
  - Inhibe le cycle cellulaire (G1→S)

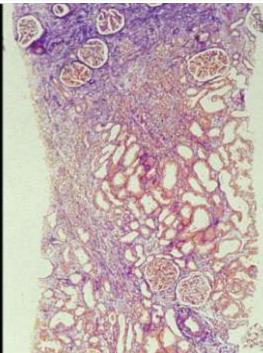
# Effets indésirables des immunosuppresseurs

- □ Tous diminuent les défenses:
  - anti-infectieuses:
    - Prévention, vaccination
    - Prophylaxie post greffe: Bactrim (infections urinaires et PCP) et Valcyt (anti CMV) pendant 6 mois
    - consultation postgreffe rapidement
  - anti-tumorales (cancer et lymphome):
    - □ Bilan prégreffe, arrêt tabac, suivi postgreffe (peau)

# Effets indésirables des immunosuppresseurs

- ☐ Effets propres à une classe:
  - Anticalcineurines (ciclosporine et tacrolimus):
    - Tremblement, diabète, HTA, cholestérol, perte cheveux, hirsutisme
    - ☐ Néphrotoxicité créatinine, biopsie
    - Dosage taux résiduels





# Effets indésirables des immunosuppresseurs

- ☐ Effet propre à une classe:
  - Antimétabolites (Cellcept® et Myfortic®):
    - □ Diarrhées, douleurs abdominales
    - □ Diminution des GB (agranulocytose)
    - Dosage taux résiduels
  - Corticostéroides:
    - Prise de poids, diabète, fragilité cutanée et capillaire, HTA, cataracte, nécrose de hanche...

# Réduction des effets indésirables de l'immunosuppression

- ☐ Diminution de l'incidence:
  - BK virus
  - tumeurs
  - facteurs de risque cardiovasculaire
  - néphrotoxicité
  - ostéoporose

- Individualiser l'immunosuppression:
  - Si donneur vivant apparenté, éviter les corticoïdes au long court
- Diminuer des taux résiduels
- Maintien d'une bithérapie immunosuppressive au-delà de la première année post transplantation:
  - Stop corticostéroïdes
  - Introduction d'un inhibiteur mTOR

### Du bilan ...à la mise en liste

# Colloque multidisciplinaire de mise en liste

- Tous les mois
- Néphrologues, chirurgiens, psychiatre, immunologues, infirmiers, coordinatrices
- Les patients y sont présentés et discutés une fois leur bilan complet terminé
- La décision de mettre en liste un patient est prise de façon consensuelle entre les différents membres présents.
- Un procès verbal est rédigé et envoyé à tous les membres ayant assisté à la réunion ou n'ayant pu y assister

# Inscription sur le liste d'attente nationale suisse

- Effectuée par le Dr J. Villard (responsable du Laboratoire d'Immunologie de la Transplantation)
- Envoie d'une lettre au patient:
  - l'informer de la décision de la réunion
  - son inscription sur la liste d'attente
  - toujours atteignable, portable allumé
  - Vacances: selon le lieu en CIT
  - Selon état de santé: CIT

### Loi fédérale sur la transplantation

- **01/07/2007**
- Uniformisation des lois cantonales
- Prélèvement des organes
  - Donneur décédé en mort cérébrale:
    - Consentement explicite
    - « Key donors professionnals »
  - Donneur vivant
- Allocation des organes
  - Patient
  - □ Niveau d'immunisation, compatibilité HLA et temps d'attente en liste

#### Critères de sélection du donneur décédé

- Swisstransplant
  - Tout patient en mort cérébrale en Suisse, ayant exprimé son consentement ou si le consentement a été obtenu auprès des proches, lui est annoncé
  - Organe distributeur, allocation centralisée

#### Critères de sélection du donneur décédé

- Premiers tris:
  - groupe sanguin
  - enfants âgés de moins de 20 ans.
- Puis, par un système complexe de points incluant:
  - caractéristiques immunologiques (rejet au cours d'une précédente greffe en moins de 6 mois, anticorps anti-HLA>79%, meilleure compatibilité HLA donneur/receveur)
  - Greffe combinée (rein+îlots, pancréas, foie, cœur)
  - temps d'attente en liste

#### PATIENT SELECTIONNE

# Processus décisionnel d'acceptation de l'organe

**Swisstransplant** 

**Coordination HUG** 



néphrologue senior de garde



Critères médicochirurgicaux:

état du receveur et du donneur; discussion avec chirurgien de garde Critères immunologiques:

Ac anti HLA, compatibilité HLA

Discussion avec immunologue de garde

# Processus décisionnel d'acceptation de l'organe

- Patient contacté par téléphone:
  - Doit se rendre dans les plus brefs délais aux HUG
  - A jeun
- ☐ Bilan sanguin, urinaire, radiologique...
  - Crossmatch, 4 heures
- Néphrologue, anesthésiste, chirurgien
- Dialyse, plasmaphérèse

# Processus décisionnel d'acceptation de l'organe

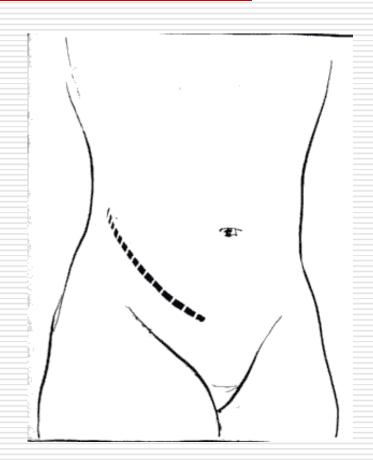
- ☐ Si anomalie biologique:
  - état inflammatoire, infection, crossmatch positif
  - Pas de transplantation
- ☐ Si pas de contre indication:
  - Attente:
    - du bloc opératoire
    - de l'arrivée du rein
  - Immunosuppression per os

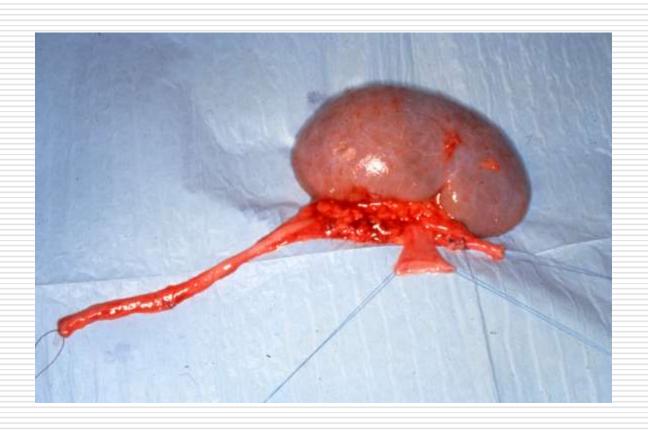
### Temps d'ischémie

- Temps pendant lequel le rein ne reçoit pas de sang:
  - Ischémie chaude:
    - ☐ Greffon déconnecté du corps du donneur et pas encore mis dans le liquide froid de conservation
  - Ischémie froide:
    - Greffon dans le liquide de conservation jusqu'à la suture artérielle entre son artère et celle du receveur

## Technique chirurgicale

Incision en crosse de hockey

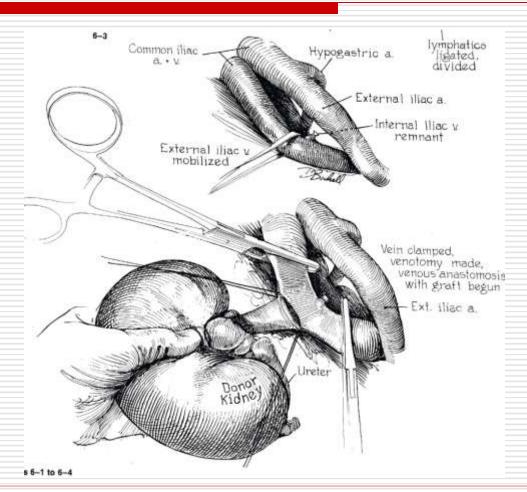


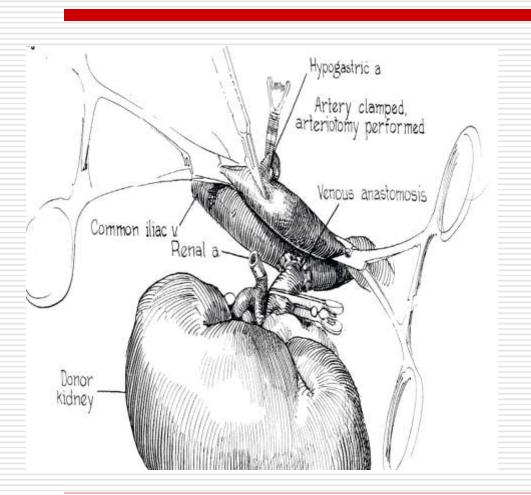


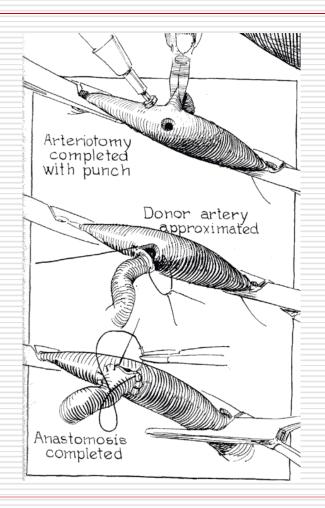
## Implantation en fosse iliaque

Dissection vaisseaux iliaques

Anastomose veineuse

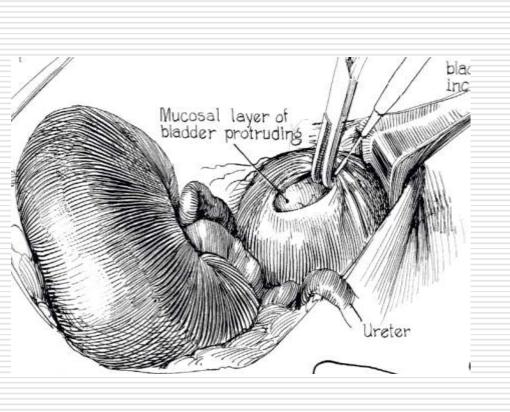


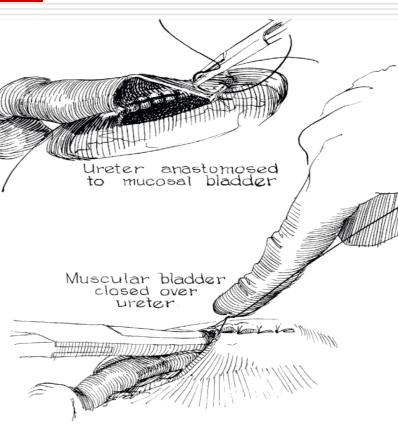




Anastomose artérielle

## Anastomose urétéro-vésicale





### Immunosuppression

- Quadrithérapie immunosuppressive:
  - induction (antilL2R ou Anc polyclonaux selon risque immunologique)
  - □ Prograf®, Cellcept® Myfortic®, corticostéroides
- Préventions:
  - □ PCP, IU: Bactrim® pendant 6 mois
  - □ CMV D+R-: Valcyt® pendant 6 mois
- 80% HTA et hypercholestérolémie
- Ostéoporose cortisonique:
  - ☐ Calcium, vitamine D et biphosphonates min 1 année

## Complications post transplantation rénale

Infection de plaie

< 1%

Lymphocèle

1-10%

asmptomatique à compressif

diag par US

patience, marsupialisation dans la cavité péritonéale

Urinome jonction urétérovésicale

douleur, †créat dans liquide drains, chir

- Hémorragie
- Non reprise de fonction primaire <1% technique, immunologique</p>
- Retard de reprise de fonction: IF >24h;donneur>50ans

#### RESULTATS HUG

- Greffe préemptive (collectif rein seul)
  - □ 2005: 18.7%
  - □ 2006: 46%
  - **2007: 7%**
- Donneurs vivants
  - □ 2005: 18%
  - □ 2006: 46%
  - □ 2007: 42%
  - □ 2008: 50%

## Transplantations rénales adultes HUG 2009

- □ N=28
  - 17 hommes, 11 femmes
  - Âge moyen: 58 ans (33-77)
  - 25 1ère transplantation,
  - 2 2<sup>nd</sup> transplantation et 1 3<sup>ème</sup>
  - 8 greffes préemptives (28%)
  - 14 donneurs vivants/ 14 donneur décédés
  - 4 ABOi

#### Greffes rénales ABOi aux HUG

- Mai 2008-Décembre 2009
- $\square$  N= 6
  - 4 hommes, 2 femmes
  - 25-77 ans
- Donneurs
  - 5 conjoints, 1 mère
- □ Suivi
  - 2 ans 3 mois
  - Pas de rejet humoral aigue
  - IgG et IgM indosables

#### **Patients**

- ☐ Survie patient à 1 an: 99-100%
- ☐ Survie patient 5 ans: 95-97%
- Cause de décès avec un greffon fonctionnel:
  - □ Cardio-vasculaire 40%
  - ☐ Infection 24%
  - ☐ Tumeur 9%
  - ☐ Autres 27%

#### Greffon rénal

- Incidence rejet aigu à 1 an:
  - □ 11% (9.6-13%)
- Survie greffon:
  - 1 an
  - ☐ 5 ans
- ½ vie du greffon:
  - DV

- 96.5% (100-94%)
- 85 %

- 21.6 ans
- 13.8 ans

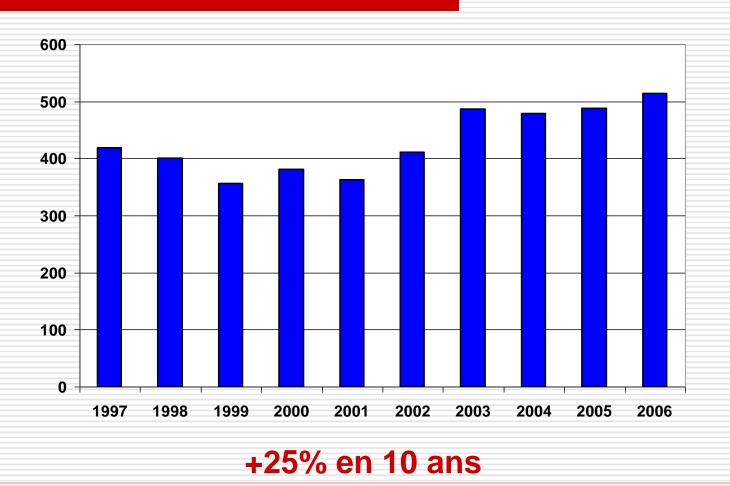
- ☐ Causes de perte du greffon au delà d'1 an:
  - Néphropathie chronique de transplantation

|                                    | 40% |
|------------------------------------|-----|
| Décès                              | 30% |
| Rejet aigue                        | 7%  |
| Récidive                           | 2%  |
| Arrêt traitement immunosuppresseur | 3%  |
| Autres (tumeurs)                   | 18% |

# Augmentation du nombre de receveurs potentiels

- □ Espérance de vie
- Prévalence IRT (HTA, diabète)
- Élargissement des critères d'éligibilité pour une transplantation
- Promotion du don d'organe
  - Donneurs décédés
  - Donneurs vivants

#### Patients sur liste d'attente rénale suisse

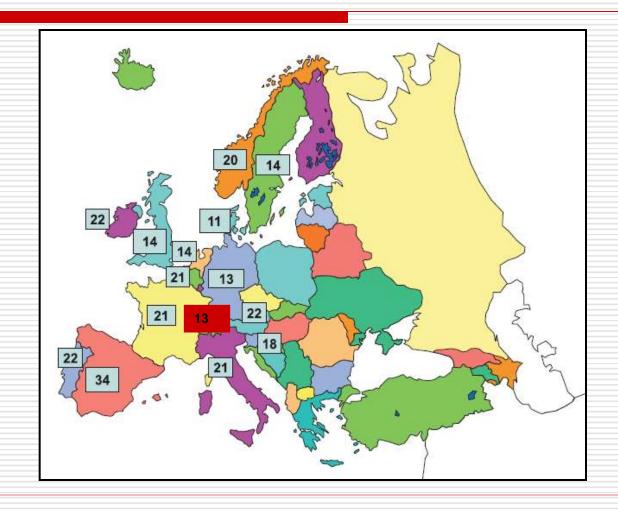


# Nombre de donneurs décédés par million d'habitants en 2004

12.7 en 2005

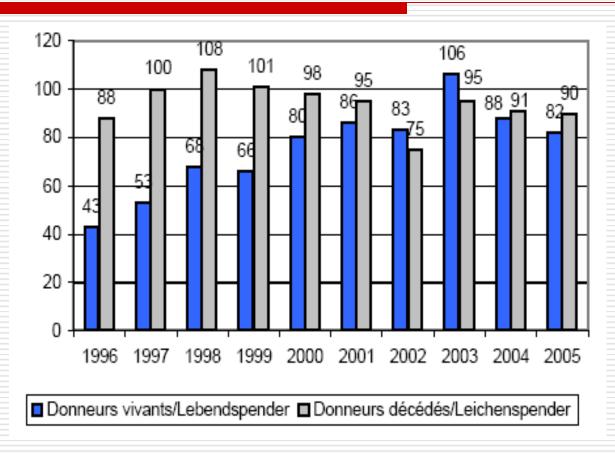
10.7 en 2006

11.8 en 2008



Temps d'attente moyen:482 jours

## Origine des donneurs de rein suisse

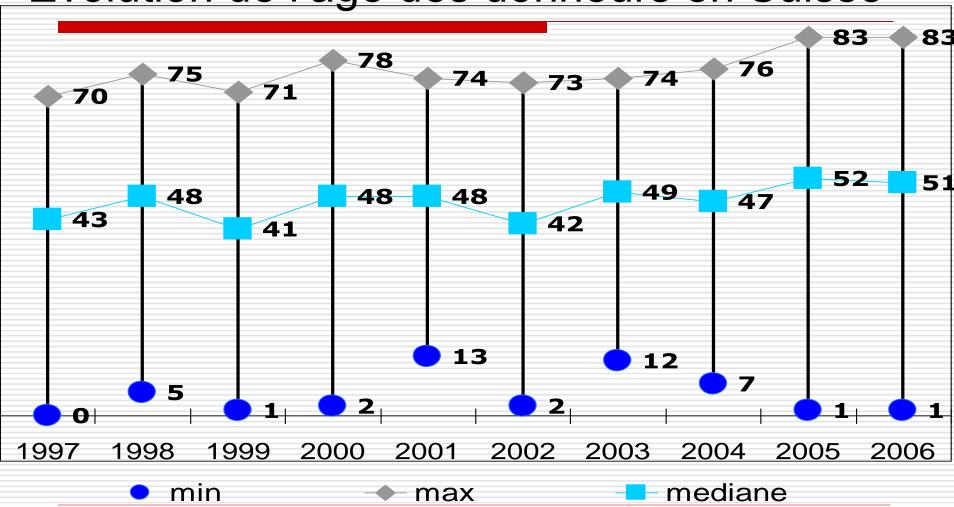


+100% en 10 ans

## Augmenter le pool des donneurs

- Donneurs décédés:
  - Marginaux (>70 ans, HTA, protéinurie...)
  - NHBD (à cœur arrêté)
- Donneurs vivants:
  - Apparentés: lien de sang ou acquis
  - Lien émotionnel
  - Altruiste
  - ABO incompatible
  - Désensibilisation si crossmatch +
  - Marginaux

#### Evolution de l'âge des donneurs en Suisse



## MERCI!!