# Transplantation chez le patient hyperimmunisé : défis et stratégies actuelles

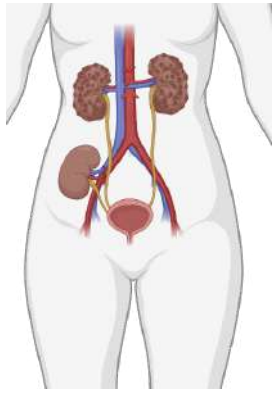
**Dr Alice Koenig**

Service de transplantation, néphrologie et immunologie Clinique

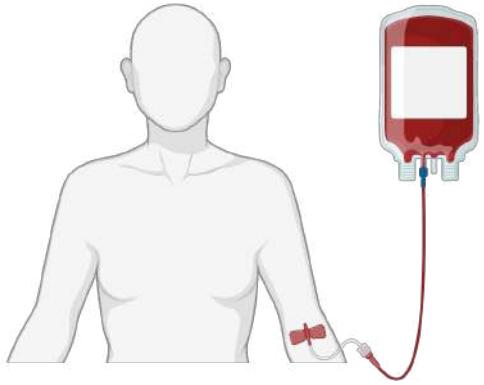
Hospices Civils de Lyon

# Les patients immunisés

Transplantation



Transfusion

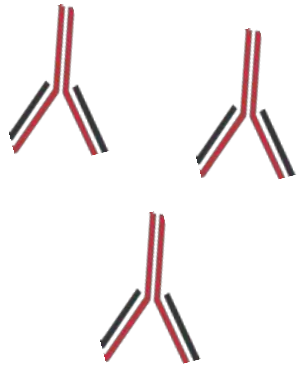


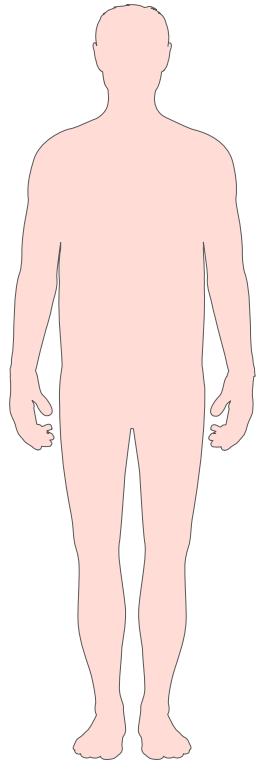
Grossesse





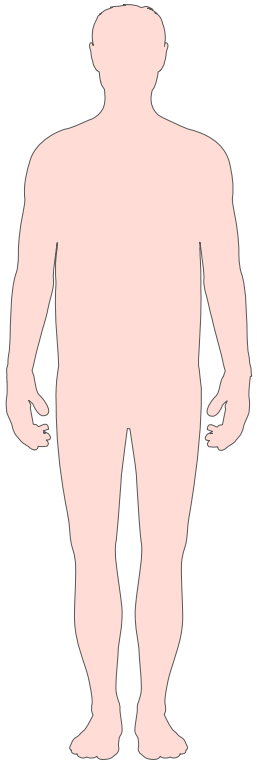
Anticorps anti-HLA





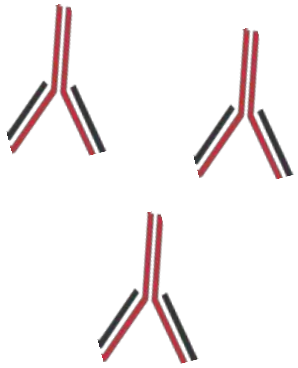
RECEVEUR IMMUNISE

# Les patients hyperimmunisés



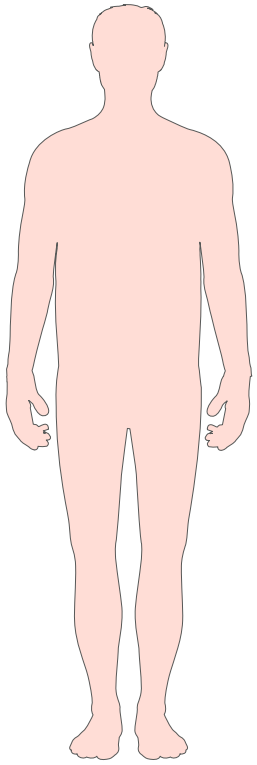
RECEVEUR
HYPERIMMUNISE

Anticorps anti-HLA



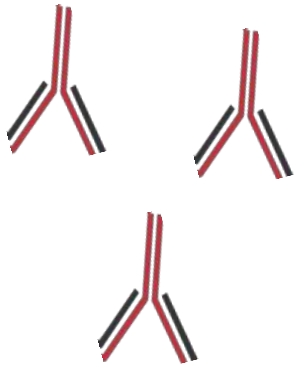
Taux de greffons incompatible (TGI)
entre 85 et 100 %

# Les patients hyperimmunisés



RECEVEUR
HYPERIMMUNISE

Anticorps anti-HLA

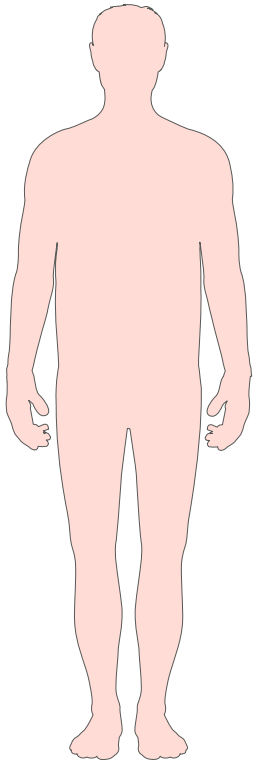


Taux de greffons incompatible (TGI)
entre 85 et 100 %

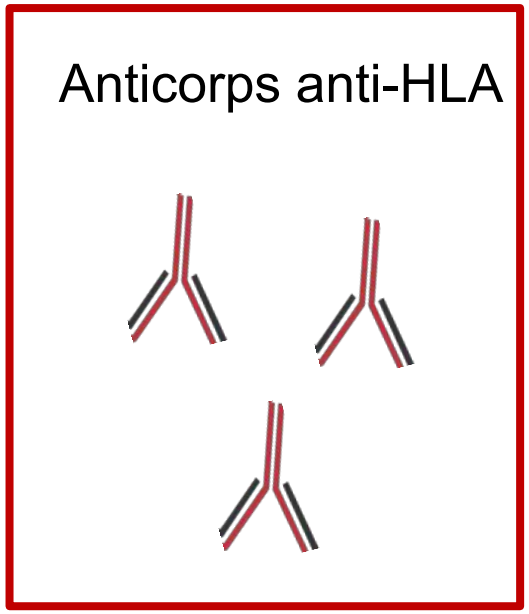
Environ 17 % des patients

inscrits sur liste d'attente

# Les patients hyperimmunisés



RECEVEUR
HYPERIMMUNISE

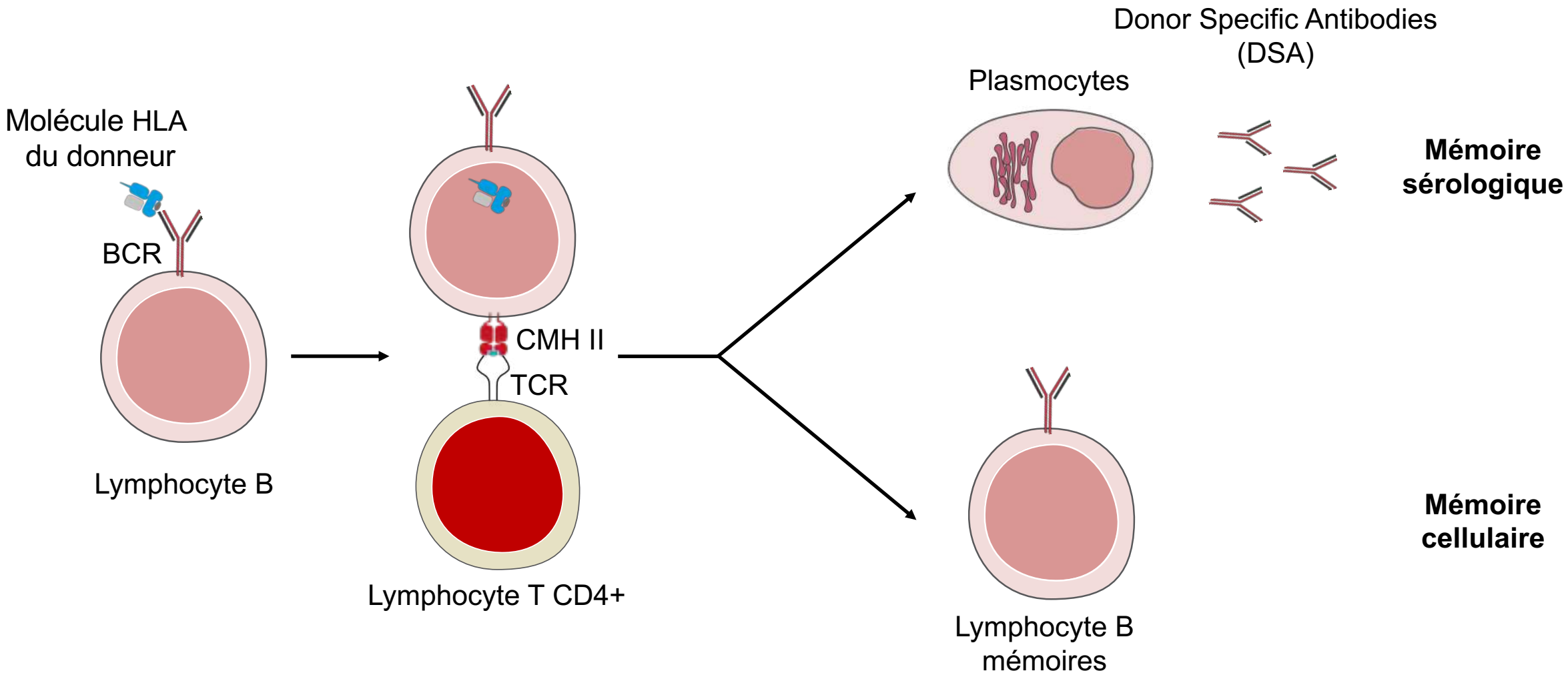



Taux de greffons incompatible (TGI)
entre 85 et 100 %

Environ 17 % des patients

inscrits sur liste d'attente

# Rappels sur la réponse humorale anti-HLA



# Transplantation rénale chez les patients hyperimmunisés

PATIENT
HYPERIMMUNISÉ
(TGI entre 85 et 100 %)

→

Transplantation rénale
**HLA compatible** ?

# Transplantation rénale HLA compatible

HUMORAL RISK

RISK CATEGORIES & MANAGEMENT

HUMORAL MEMORY



5 no DSA and no cellular memory

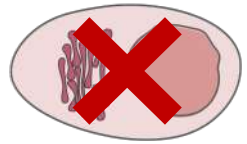
=> **Tx possible** lower risk for AMR but de novo DSA still possible

*NB: patient with day-zero non DSA HLA antibodies are "good humoral responders" with possible increased risk for subsequent de novo DSA generation*

NAIVE



LB mémoires



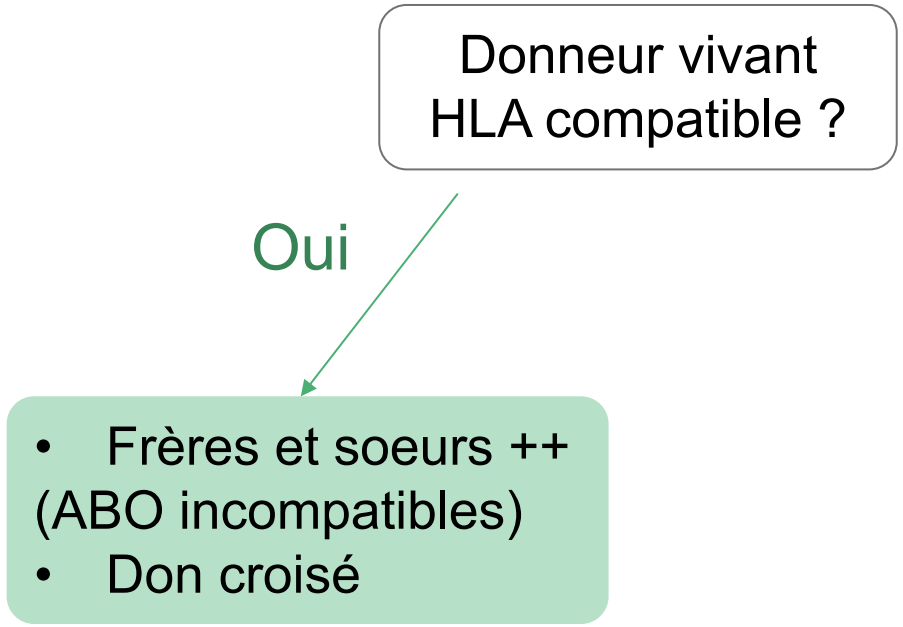
Plasmocytes



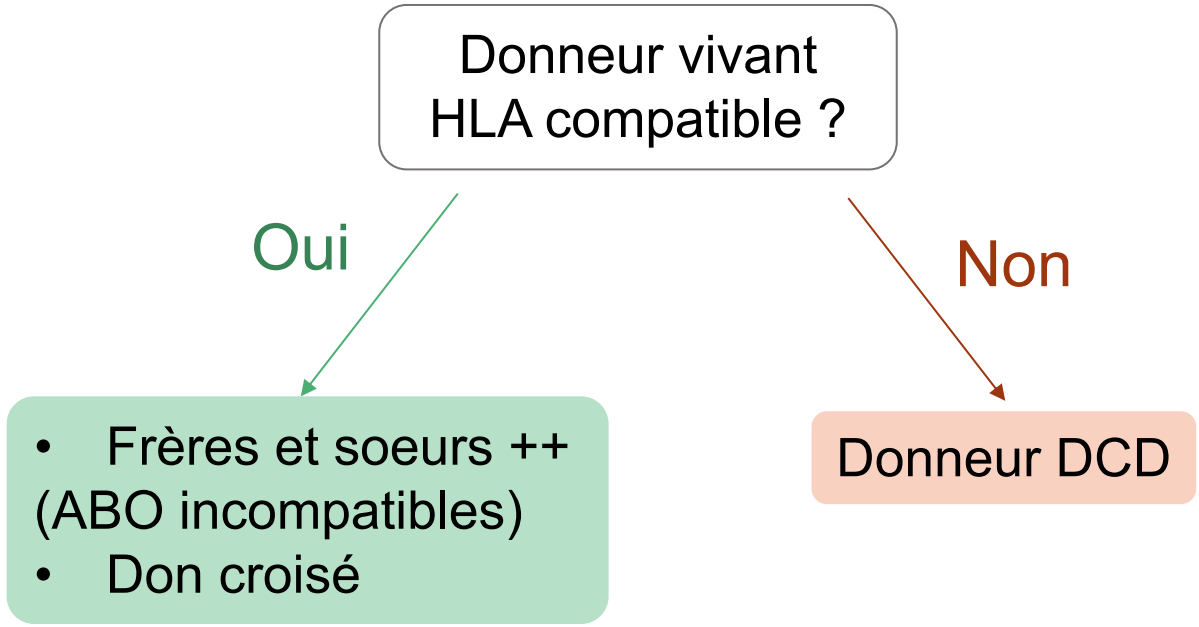
DSA

D'après Mamode, Transplant International 2022; 35:10511

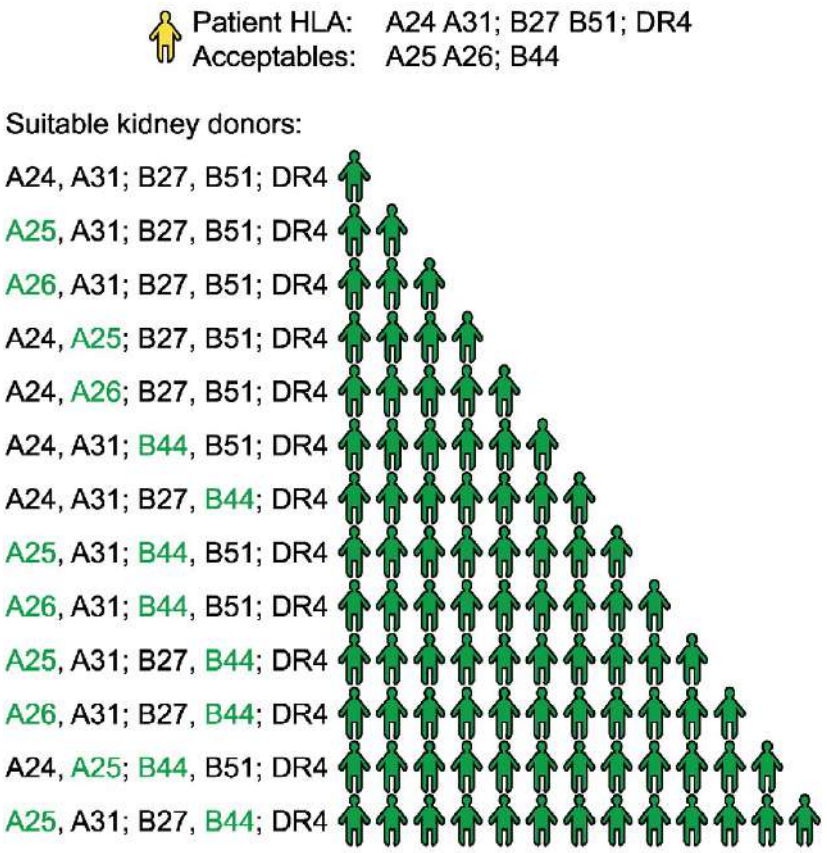
# Transplantation rénale HLA compatible avec donneur vivant



# Transplantation rénale HLA compatible avec donneur vivant



# Transplantation rénale HLA compatible avec donneur décédé




Phénotype “HLA étendu”

Programme antigène permis
Agence de la Biomédecine

**Antigènes permis** :

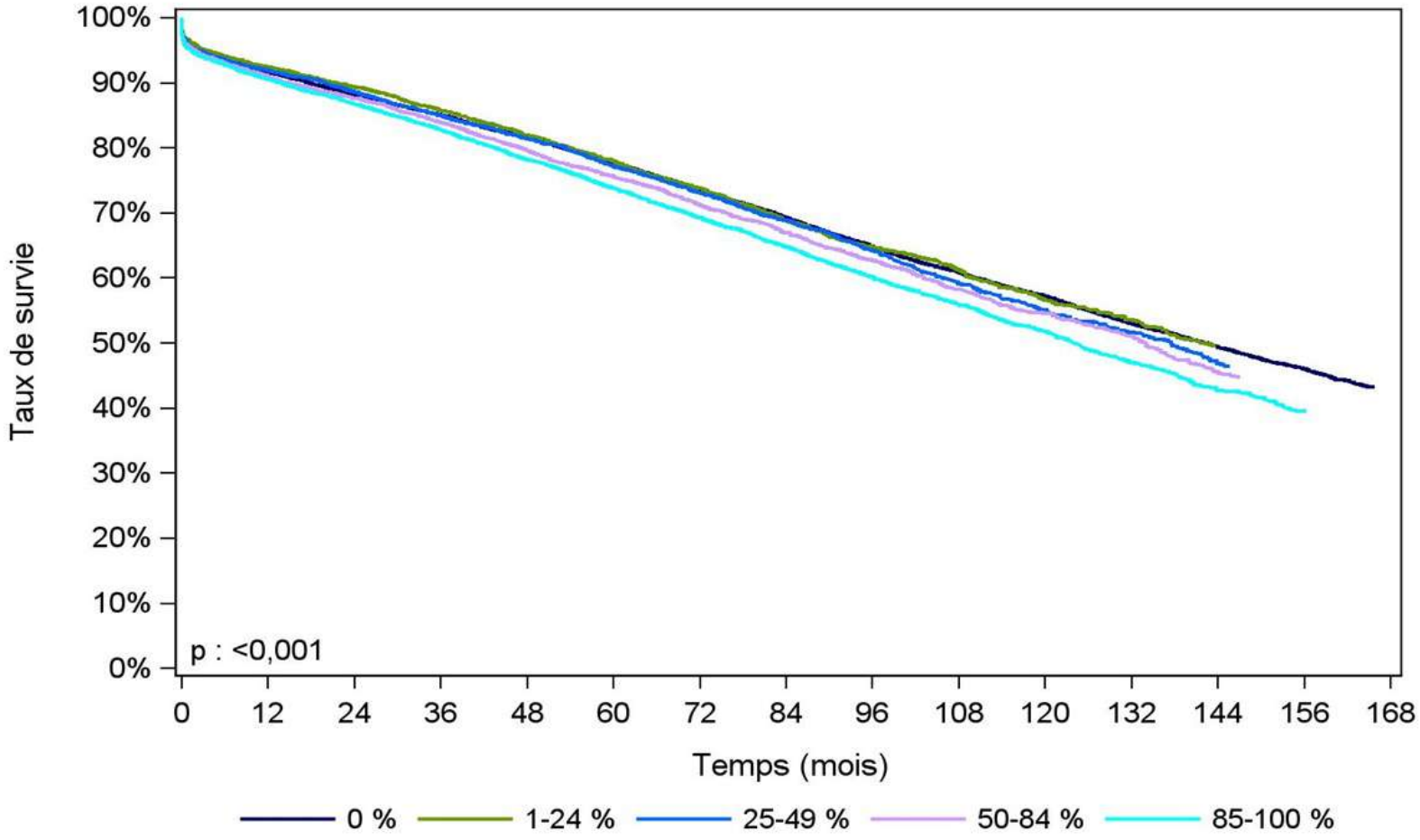
tous les antigènes HLA contre lesquels le receveur n’a jamais eu d’anticorps sont considérés comme ces propres antigènes HLA

**Antigènes interdits :**

tous les antigènes HLA contre lesquels le receveur a eu un anticorps au moins une fois

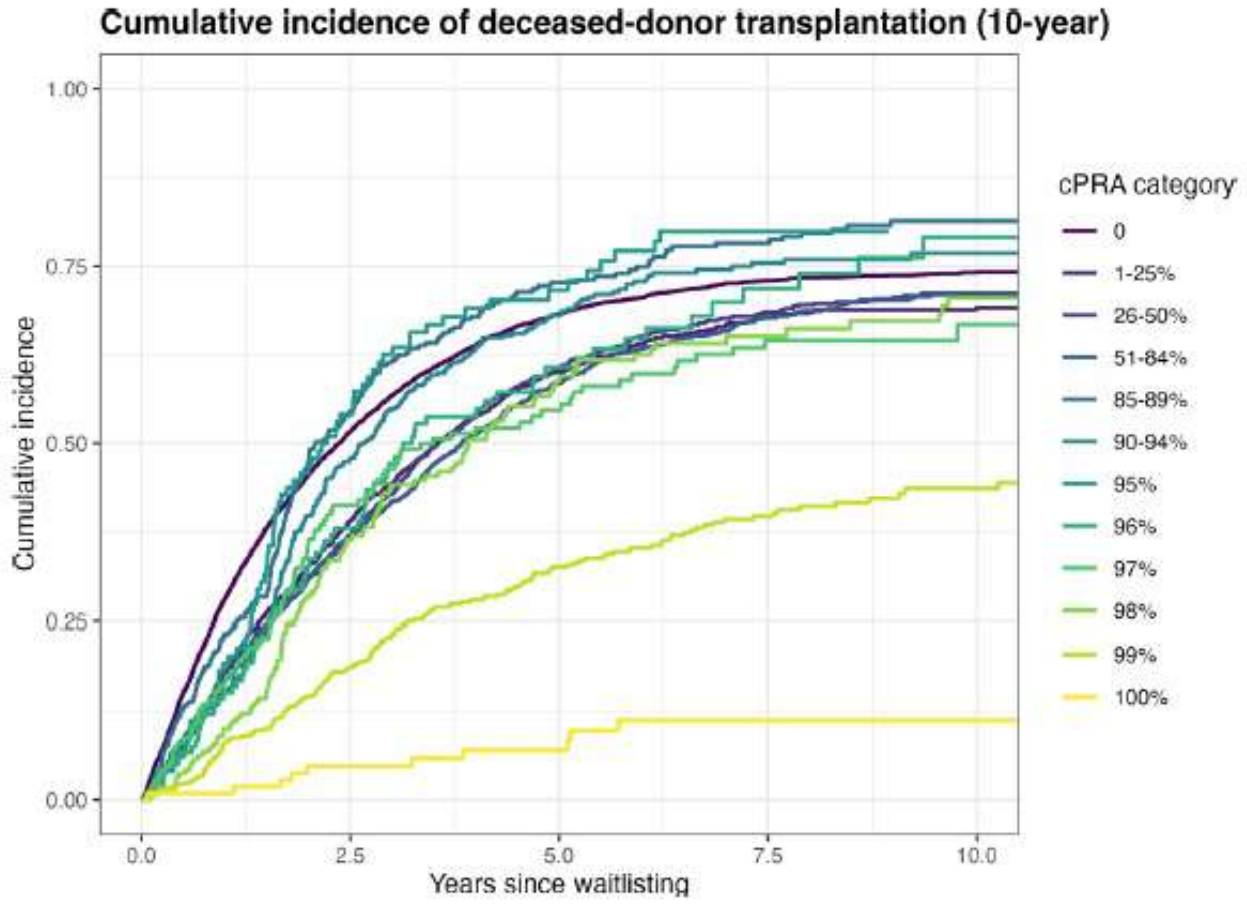
Heidt, Transplant int 2015

# Résultats de la tx HLA compatible chez hyperimmunisés



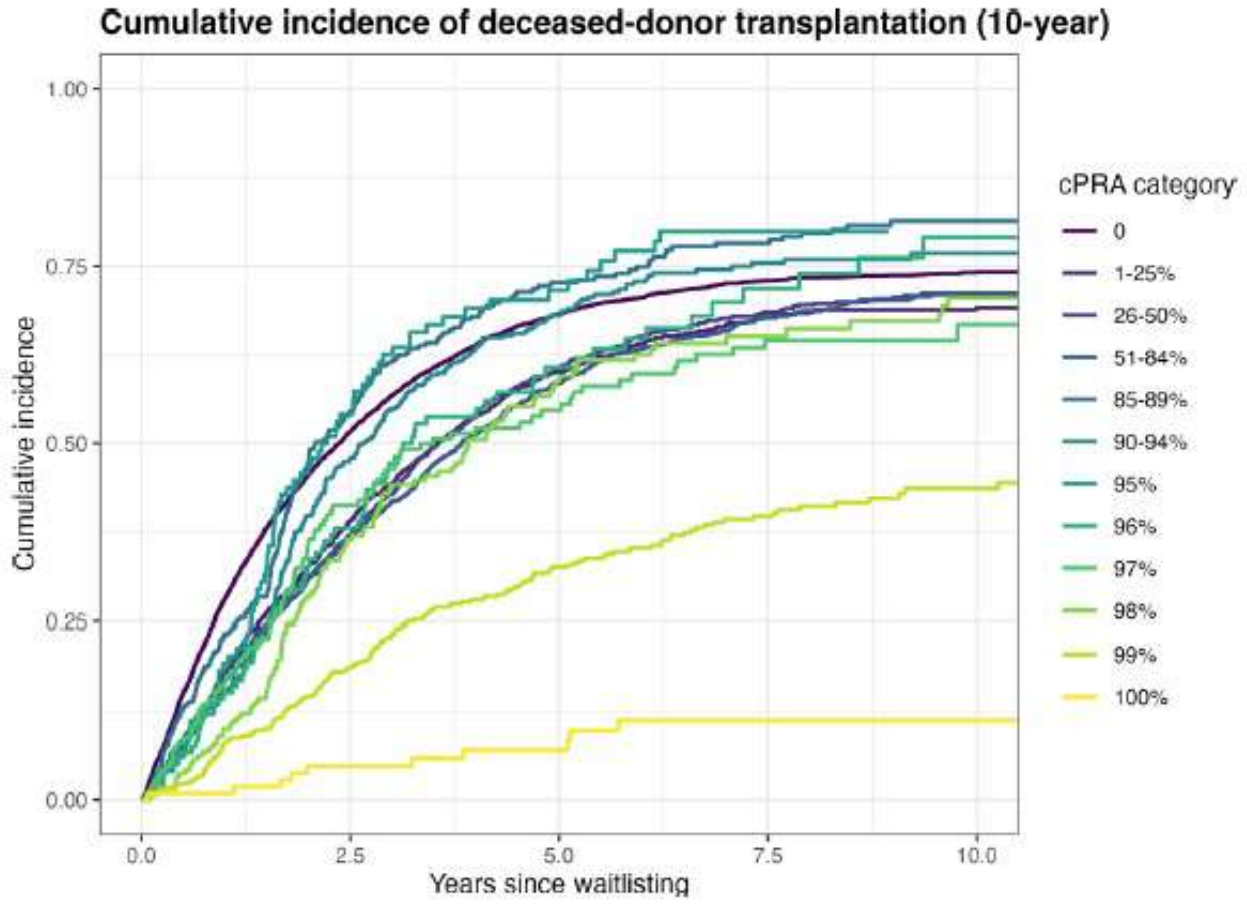
# Limites de la tx HLA compatible chez hyperimmunisés

Accès à une transplantation à partir d'un donneur DCD selon le TGI



# Limites de la tx HLA compatible chez hyperimmunisés

Accès à une transplantation à partir d'un donneur DCD selon le TGI




**=> Difficultés d'accès à la greffe  uniquement pour les patients avec TGI > ou = 96 %**

# Transplantation rénale chez les patients hyperimmunisés

PATIENT HYPERIMMUNISÉ (TGI entre 85 et 100 %)

→ Transplantation rénale **HLA compatible** ?

Non → Transplantation rénale **HLA incompatible** ?

Oui →

- Donneur **vivant**
- Donneur **décédé**
  Programme antigène permis

# Transplantation rénale chez les patients hyperimmunisés

PATIENT HYPERIMMUNISÉ (TGI entre 85 et 100 %)

→ Transplantation rénale **HLA compatible** ?

Non → Transplantation rénale **HLA incompatible** ?

Oui ↓

- Donneur **vivant**
- Donneur **décédé**
  Programme antigène permis

Oui ↓

1. Désimmunisation “**naturelle**”

# Tx rénale HLA incompatible chez les hyperimmunisés

HUMORAL RISK



RISK CATEGORIES & MANAGEMENT

**1. Day-zero DSA with positive CDC**
**=> Tx impossible. Require desensitization before Tx**

**2. Day-zero DSA with positive flow and negative CDC**
**=> Tx possible** but very high risk for acute AMR and accelerated chronic AMR. Require adaptation of follow up and maintenance IS

**3. Day-zero DSA with negative flow**
**=> Tx possible** with risk for acute AMR, and acceptable medium-term graft survival. Require adaptation of follow up and maintenance IS

**4. Absence of day-zero DSA but potential cellular memory against donor HLA**
**=> Tx possible** with risk for AMR increased.

**4.a. Probable cellular memory if :**
-historical DSA
-pregnancy and/or previous transplant with repeat Ag
**4.b. Possible cellular memory if :**
-transfusion(s) with no information on blood donors

HUMORAL MEMORY

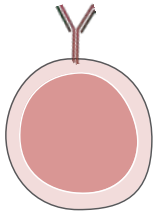
**SEROLOGICAL MEMORY**

**CELLULAR MEMORY**

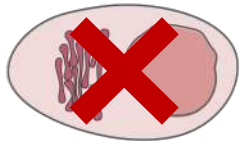
D'après Mamode, Transplant International 2022; 35:10511

# Tx rénale HLA incompatible avec DSA J0 négatif

| HUMORAL RISK | RISK CATEGORIES & MANAGEMENT | HUMORAL MEMORY |
|---|---|---|
|  | **1. Day-zero DSA with positive CDC**<br>**=> Tx impossible. Require desensitization before Tx** | |
| | **2. Day-zero DSA with positive flow and negative CDC**<br>**=> Tx possible** but very high risk for acute AMR and accelerated chronic AMR. Require adaptation of follow up and maintenance IS | **SEROLOGICAL MEMORY** |
| | **3. Day-zero DSA with negative flow**<br>**=> Tx possible** with risk for acute AMR, and acceptable medium-term graft survival. Require adaptation of follow up and maintenance IS | |
| | **4. Absence of day-zero DSA but potential cellular memory against donor HLA**<br>**=> Tx possible** with risk for AMR increased.<br>**4.a. Probable cellular memory if :**<br>-historical DSA<br>-pregnancy and/or previous transplant with repeat Ag<br>**4.b. Possible cellular memory if :**<br>-transfusion(s) with no information on blood donors | **CELLULAR MEMORY** |



**LB Mémoires ????**



Plasmocytes

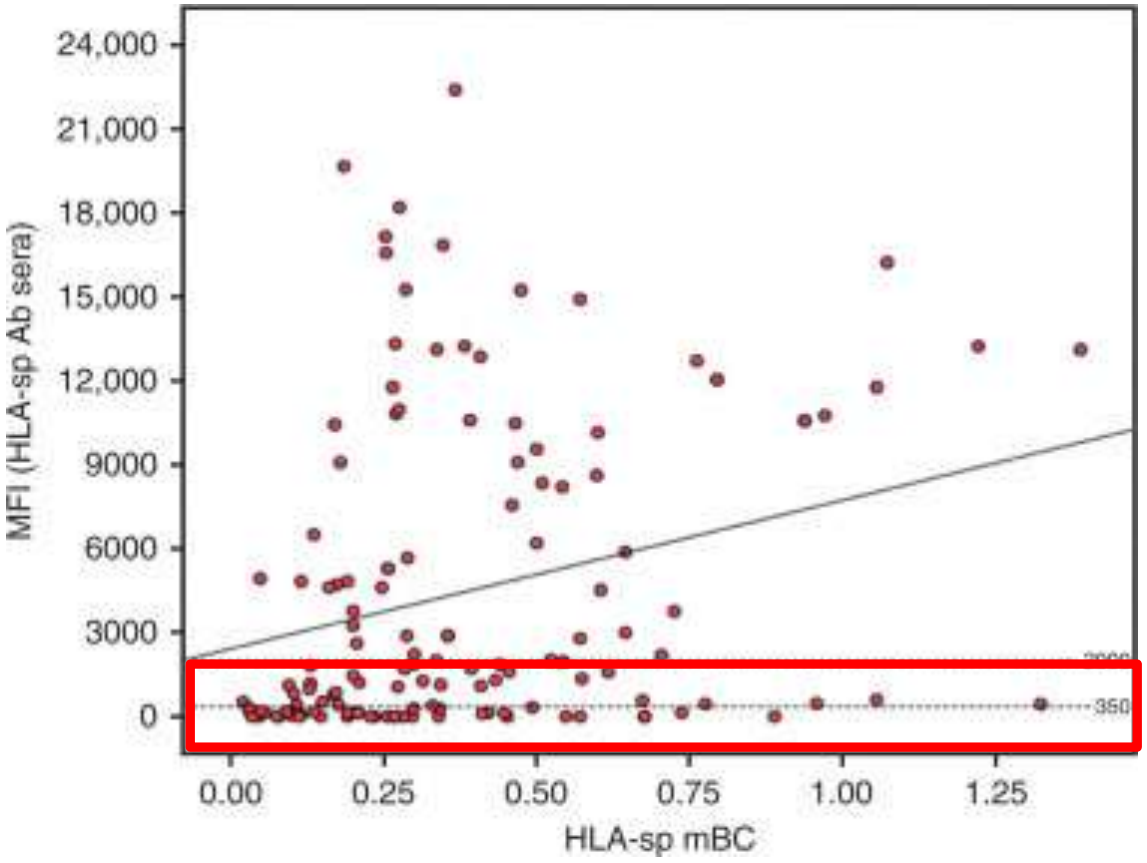


DSA

D'après Mamode, Transplant International 2022; 35:10511

# Tx rénale HLA incompatible avec DSA J0 négatif

Désimmunisation “**naturelle**”



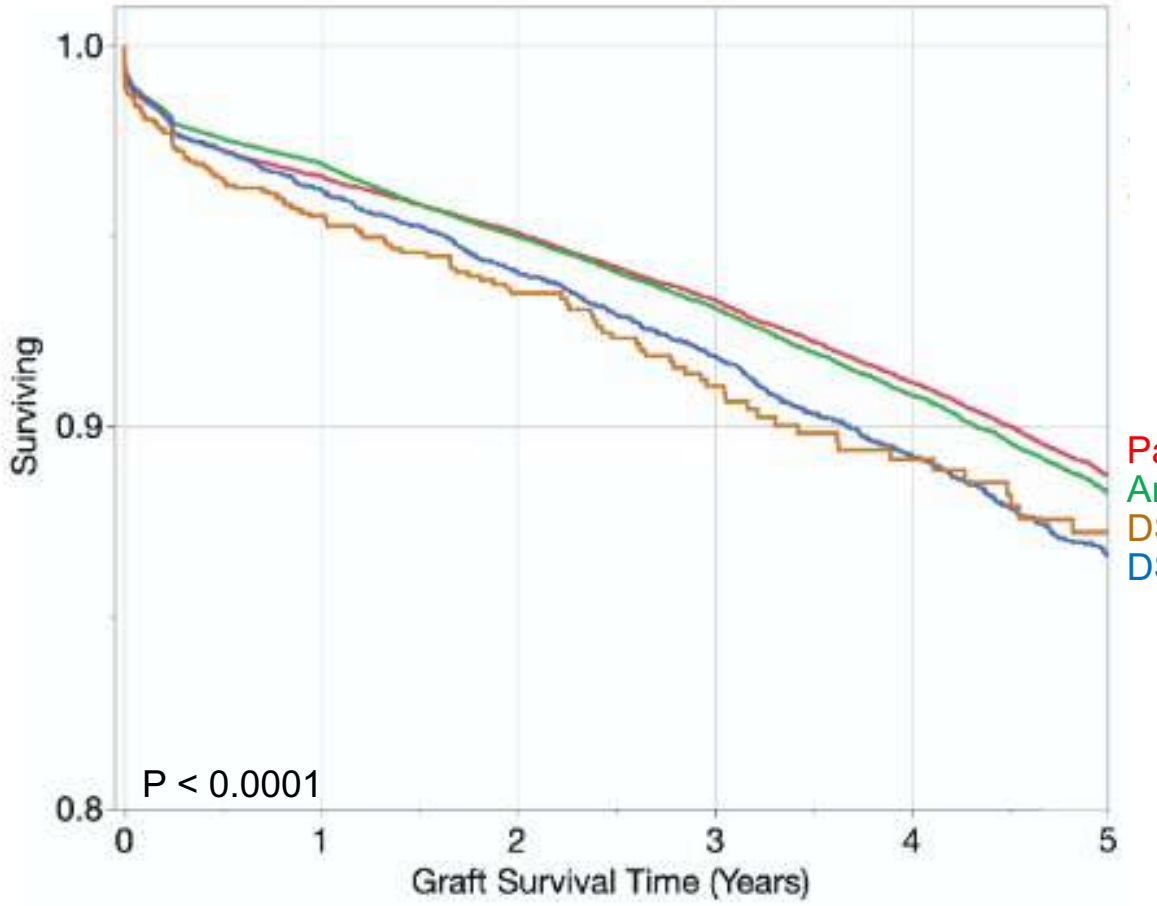

- Pas de DSA présents…
- Mais présence de lymphocytes B mémoires

➔ Risque de rejet humoral avec réduction de la survie des greffons

Lucia, Kidney int 2015

# Tx rénale HLA incompatible avec DSA J0 négatif

Registre UNOS : 153 897 Tx rénaux adulte entre 2015 et 2024




Pas d'antigène interdit
Antigènes interdits sans DSA
DSA historiques
DSA presents dans les 30 jours pré-tx

# Transplantation rénale chez les patients hyperimmunisés

PATIENT HYPERIMMUNISÉ (TGI entre 85 et 100 %)

→ Transplantation rénale **HLA compatible** ?

Non → Transplantation rénale **HLA incompatible** ?

Oui ↓

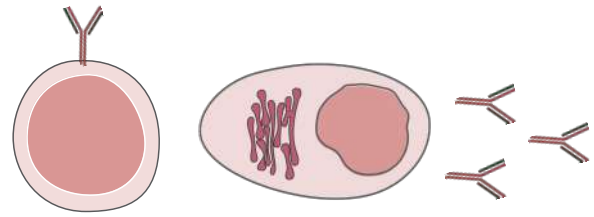
- Donneur **vivant**
- Donneur **décédé**
  Programme antigène permis

Oui ↓

1. Désimmunisation “**naturelle**”
2. Désimmunisation “**active**”

# Tx rénale HLA incompatible avec DSA+ à J0

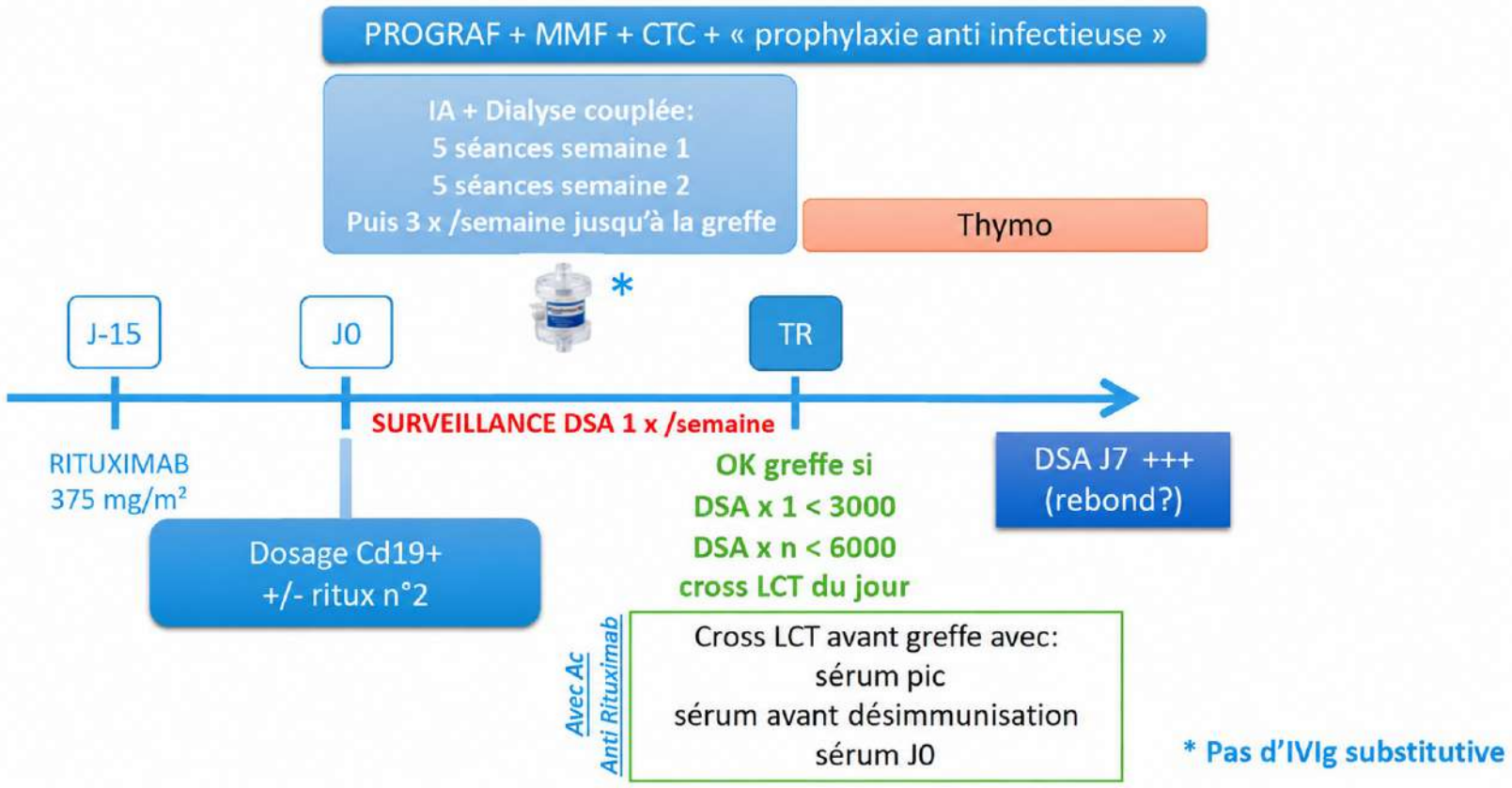
| HUMORAL RISK | RISK CATEGORIES & MANAGEMENT | | HUMORAL MEMORY |
|---|---|---|---|
| | **1. Day-zero DSA with positive CDC**<br>**=> Tx impossible. Require desensitization before Tx** | DSA+++ | SEROLOGICAL MEMORY |
| | **2. Day-zero DSA with positive flow and negative CDC**<br>**=> Tx possible** but very high risk for acute AMR and accelerated chronic AMR. Require adaptation of follow up and maintenance IS | DSA++ | |
| | **3. Day-zero DSA with negative flow**<br>**=> Tx possible** with risk for acute AMR, and acceptable medium-term graft survival. Require adaptation of follow up and maintenance IS | DSA+ | |
| | **4. Absence of day-zero DSA but potential cellular memory against donor HLA**<br>**=> Tx possible** with risk for AMR increased.<br>**4.a. Probable cellular memory if :**<br>-historical DSA<br>-pregnancy and/or previous transplant with repeat Ag<br>**4.b. Possible cellular memory if :**<br>-transfusion(s) with no information on blood donors | | CELLULAR MEMORY |



**LB Mémoires** **Plasmocytes** **DSA**

D'après Mamode, Transplant International 2022; 35:10511

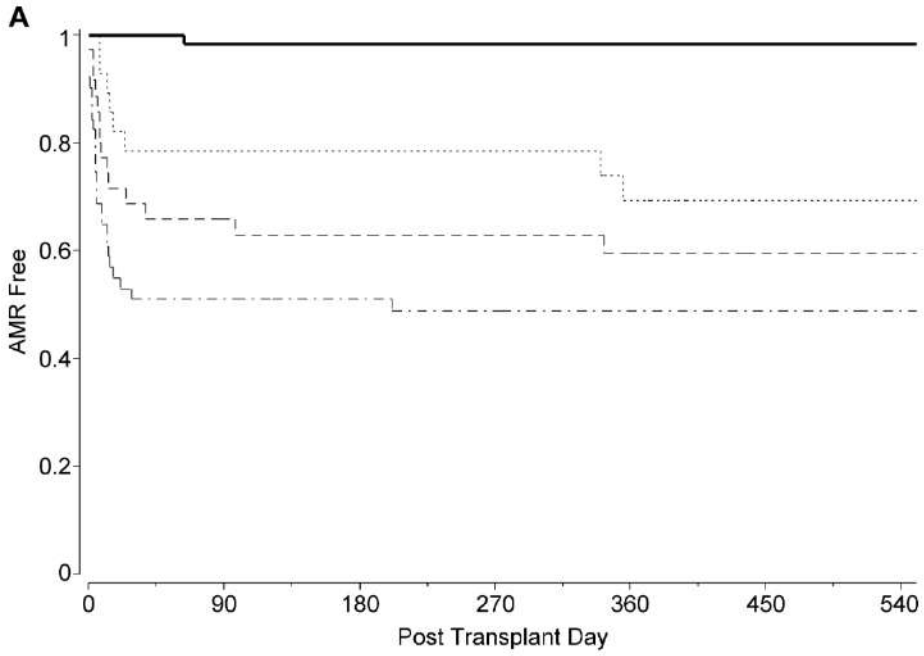
# Désimmunisation active par IA/EPs avant la transplantation




Jordan et al., Transplantation 2021; Jordan et al., NEJM 2017

# Risque de rejet et de perte de greffon

## Risque de rejet humoral

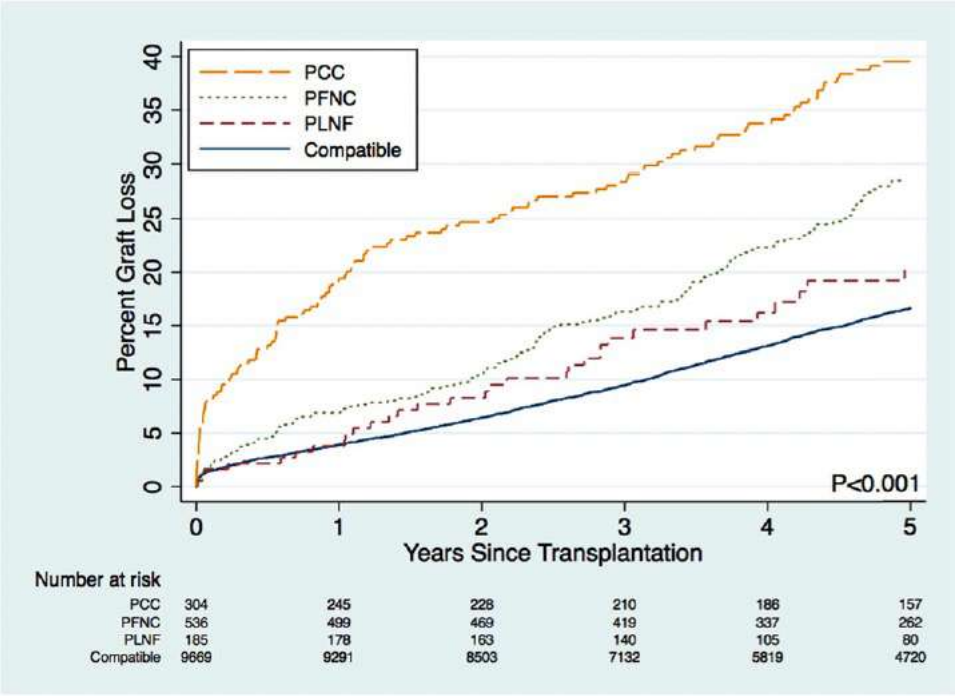



DSA neg ou DSA+

DSA++

DSA+++

## Risque de perte de greffon



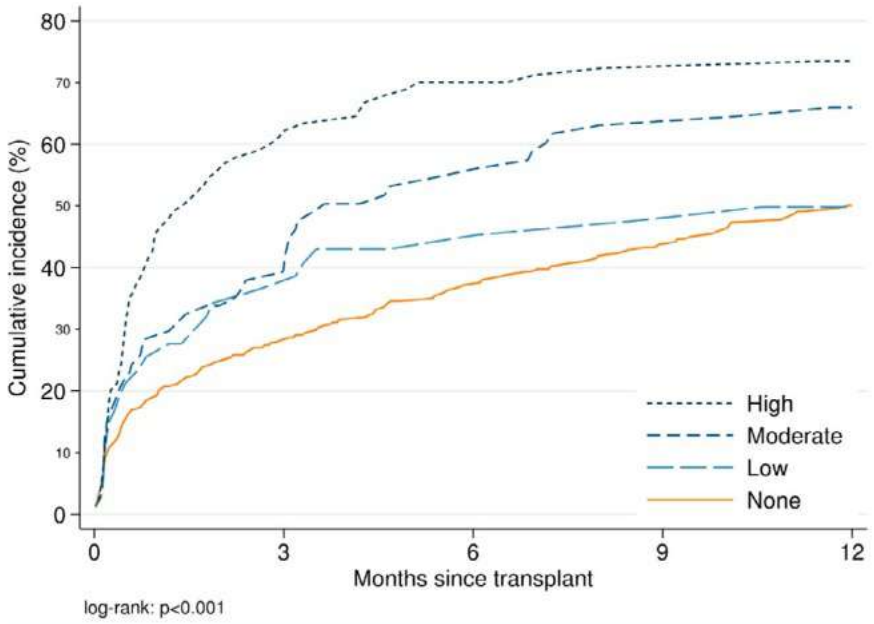

DSA+++

DSA++

DSA+
DSA-

Gloor, AJT 2010 & Orandi, AJT 2014

# Risque infectieux

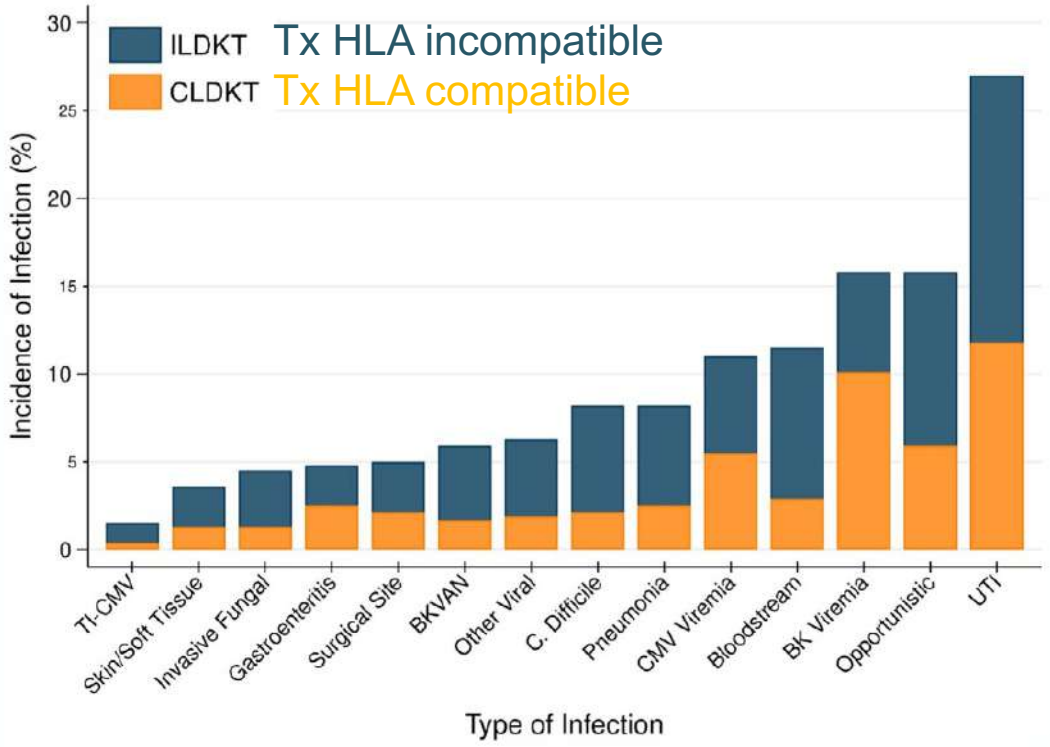



EPs >9

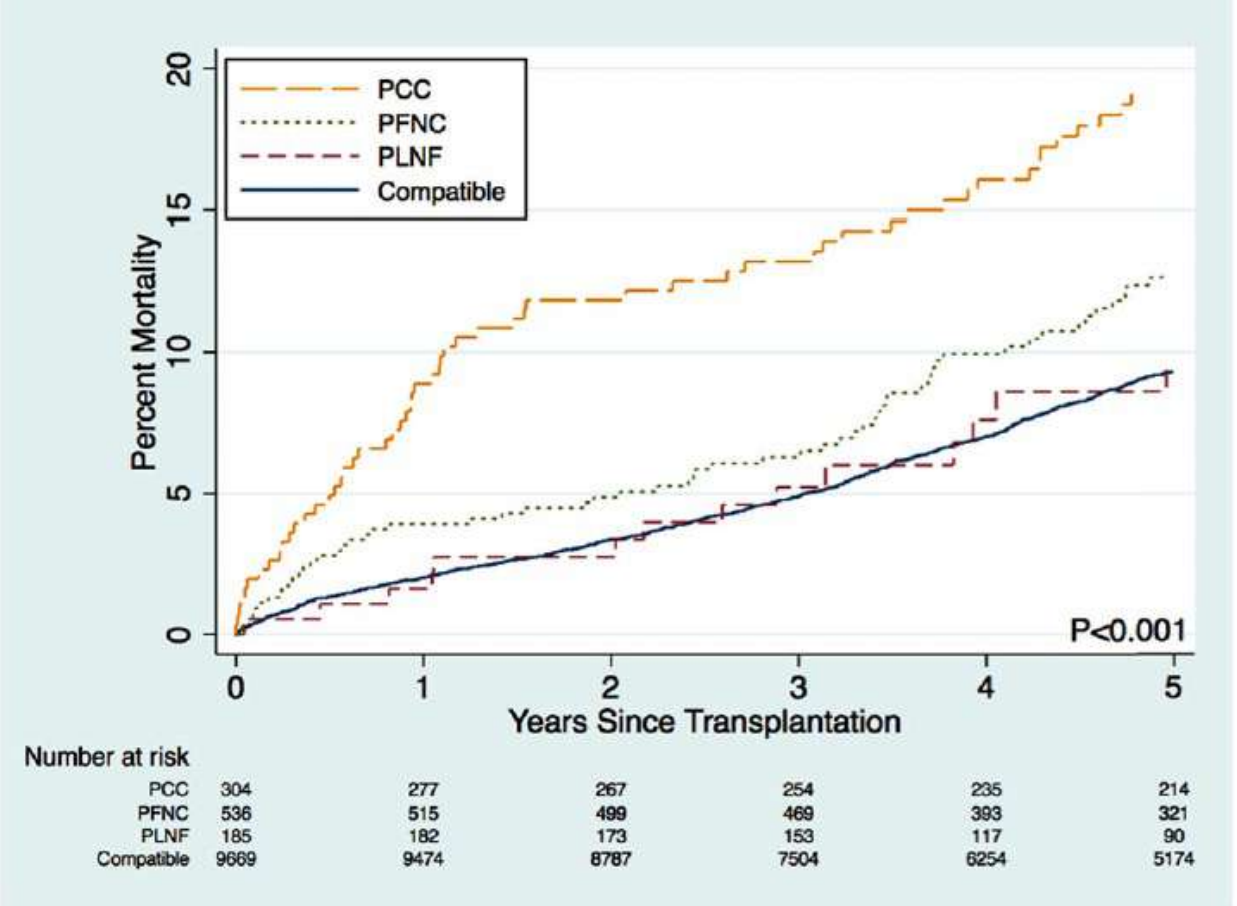
EPs 5-9

EPs < 5

Ctrl



# Risque de mortalité




DSA+++

DSA++

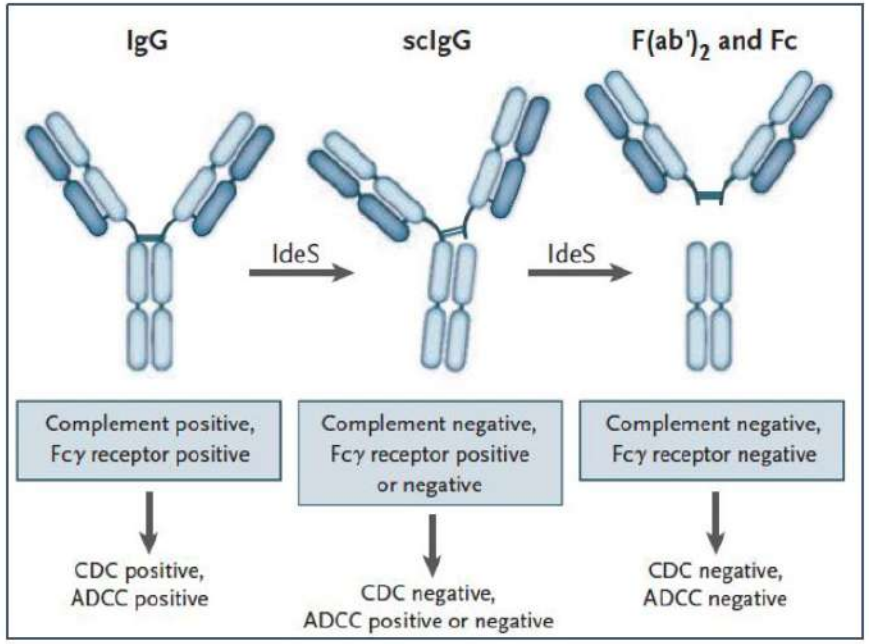
DSA+

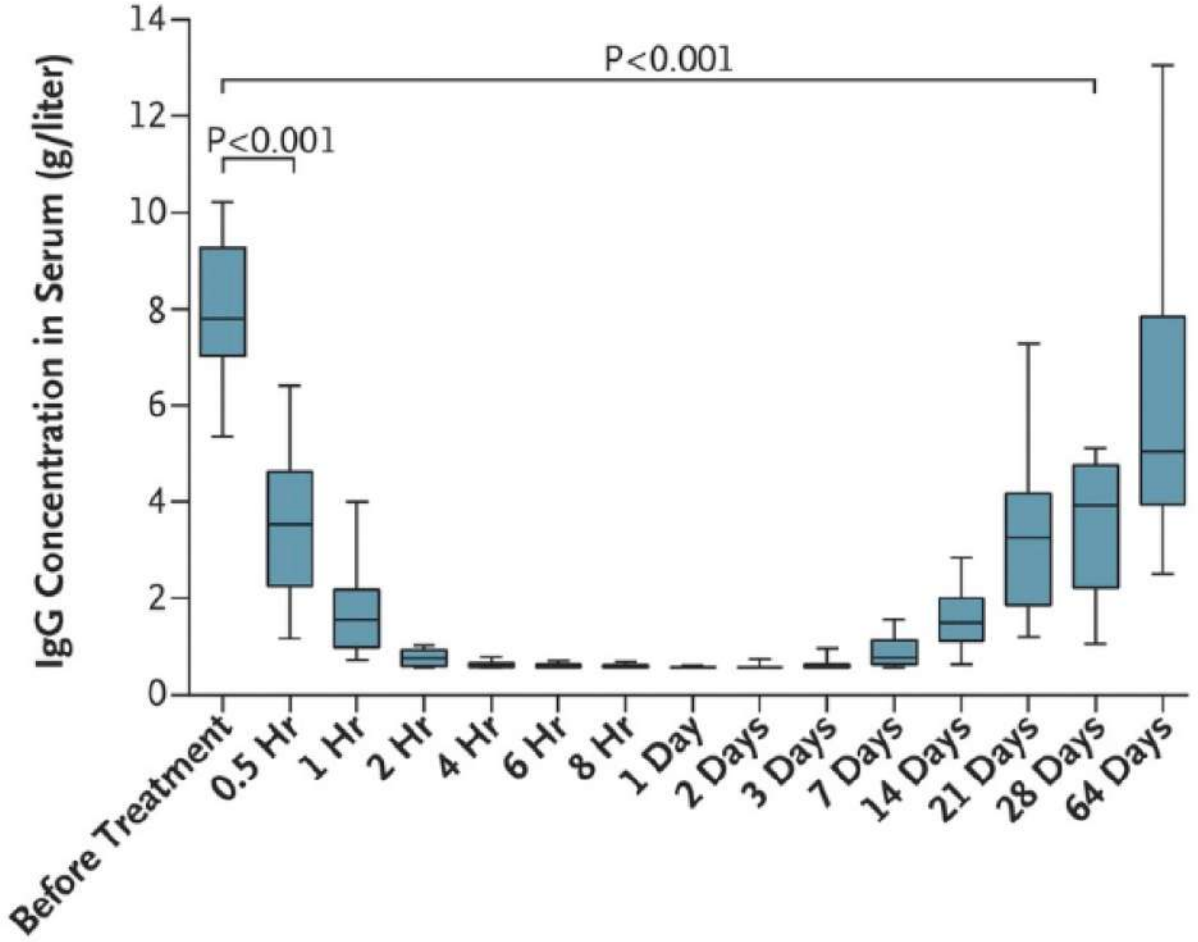
DSA-

PCC : positive cytotoxic cross match
PFNC : positive flow cross match
PLNF : positive single antigen

Orandi, AJT 2014

# Désimmunisation active par imlifidase



# Recommandations d'utilisation françaises

## Imlifidase for Kidney Transplantation of Highly Sensitized Patients With a Positive Crossmatch: The French Consensus Guidelines

*Lionel Couzi[1,2]*, Paolo Malvezzi[3], Lucile Amrouche[4], Dany Anglicheau[4], Gilles Blancho[5], Sophie Caillard[6], Marine Freist[7], Gwenda Line Guidicelli[8], Nassim Kamar[9], Carmen Lefaucheur[10], Christophe Mariat[11], Alice Koenig[12], Johan Noble[3], Olivier Thaunat[12], Antoine Thierry[13], Jean-Luc Taupin[10] and Dominique Bertrand[14]*

[1]Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France, [2]CNRS-UMR 5164 Immuno ConcEpT, Université de Bordeaux, Bordeaux, France, [3]Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, La Tronche, France, [4]Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France, [5]Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes, Nantes, France, [6]Hôpital Civil, Strasbourg, Strasbourg, France, [7]Centre Hospitalier Emile Roux, Le Puy-en-Velay, France, [8]Hôpital des Enfants, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Bordeaux, France, [9]Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France, [10]Hôpital Saint-Louis, Paris, France, [11]Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Saint-Étienne, Saint-Etienne, France, [12]Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, [13]Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers, Poitiers, France, [14]Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen, Rouen, France

# Critères de sélection cliniques et immunologiques

- Patients entre 18 et 65 ans
- TGI > 97 % sur sérum récent après décochage des anticorps anti-HLA négatifs / faibles
- Durée d'attente > 3 ans
- Nombre de greffes précédentes < 3
- Donneur décédé ABO compatible de bonne qualité
- Biopsie du greffon rénal à faible risque
- DSA++ ou DSA+++

# Registre français (Aout 2026)

214 eligible patients according to the French guidelines

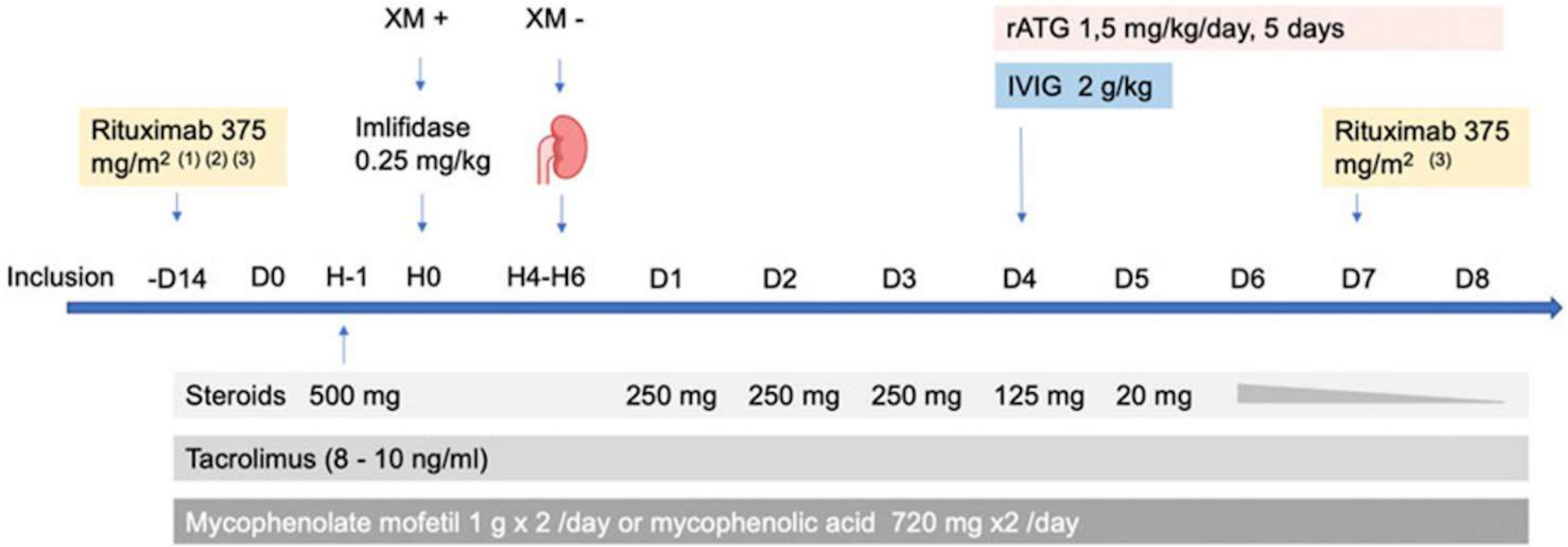
↓

99 transplantations with imlifidase

↓

53 transplantations with a 12-month follow-up at May 2026

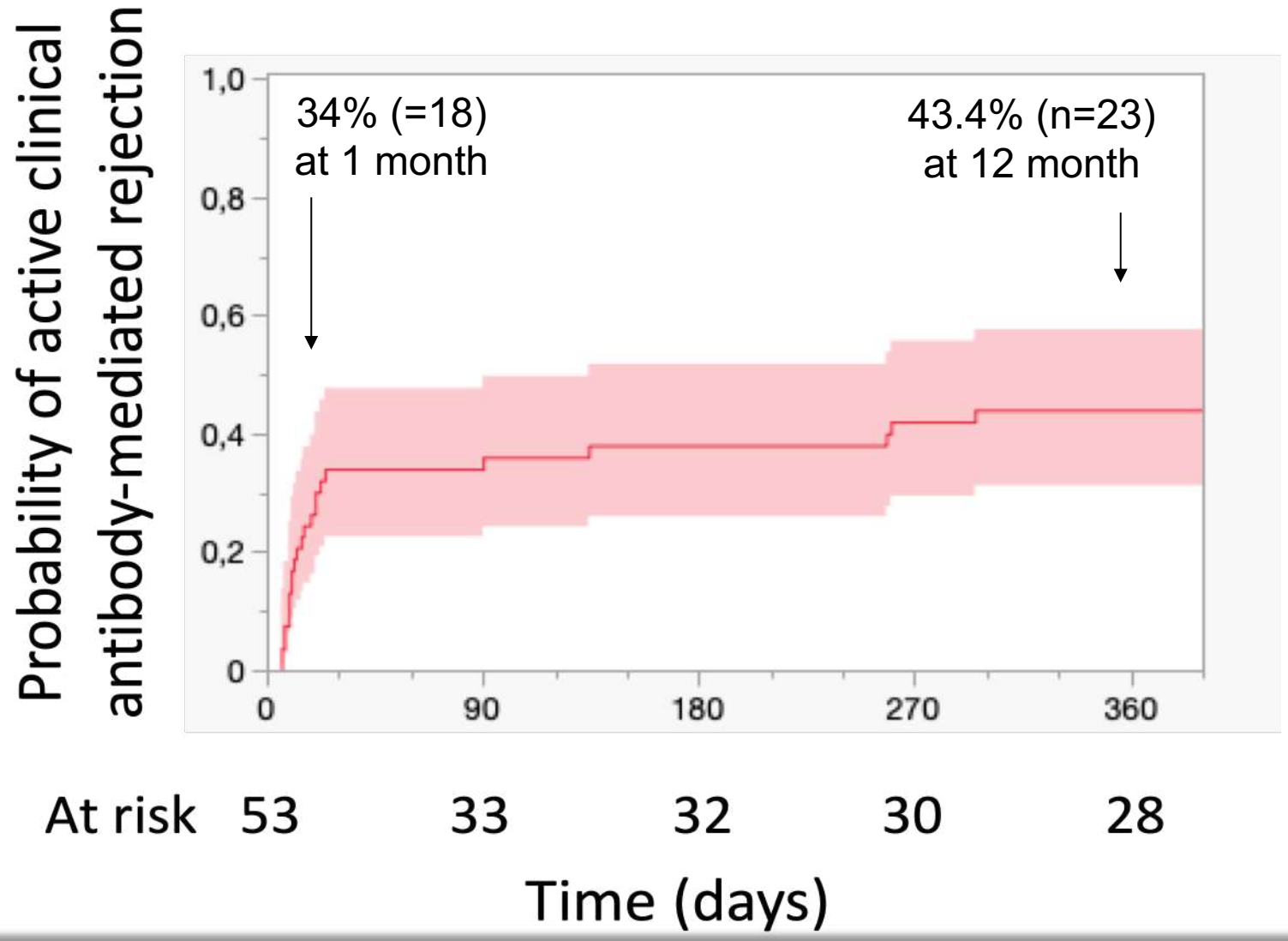
# Protocole IS



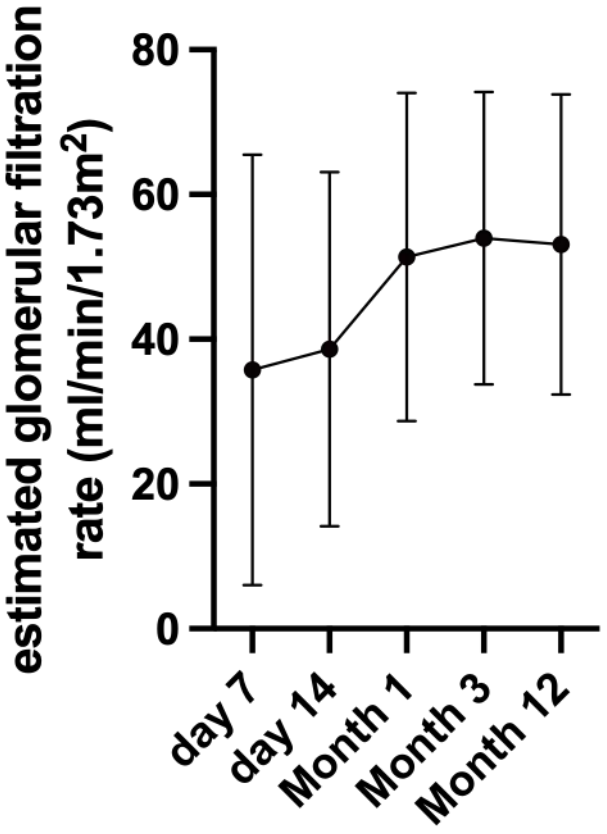

*(1) A pre-transplant injection of Rituximab can be proposed at least two weeks before transplantation (-D14)*
*(2) A pre-transplant injection requires a crossmatch with an anti-rituximab antibody*
*(3) This is an off-label use of Rituximab*

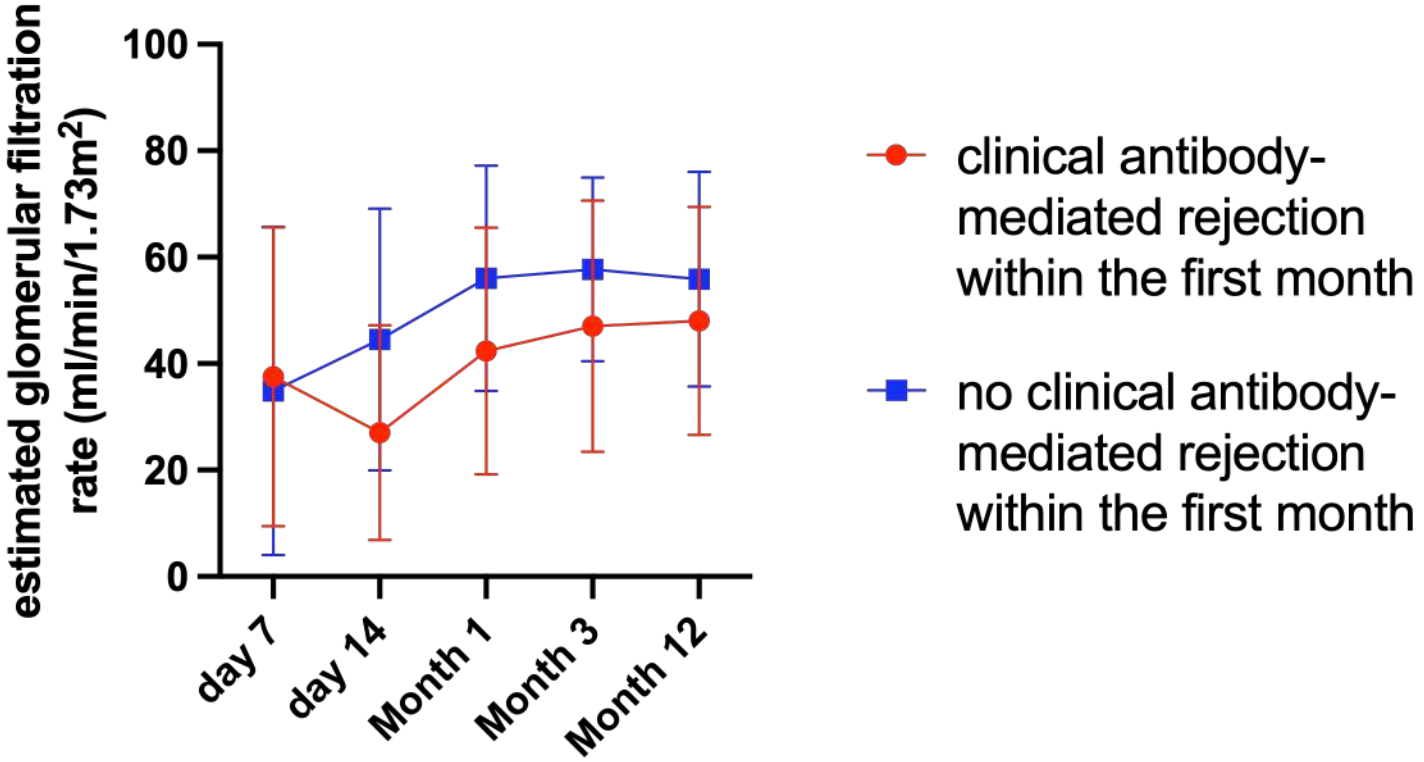
Couzi, Transplant int 2023

# Rejets humoraux cliniquement significatifs

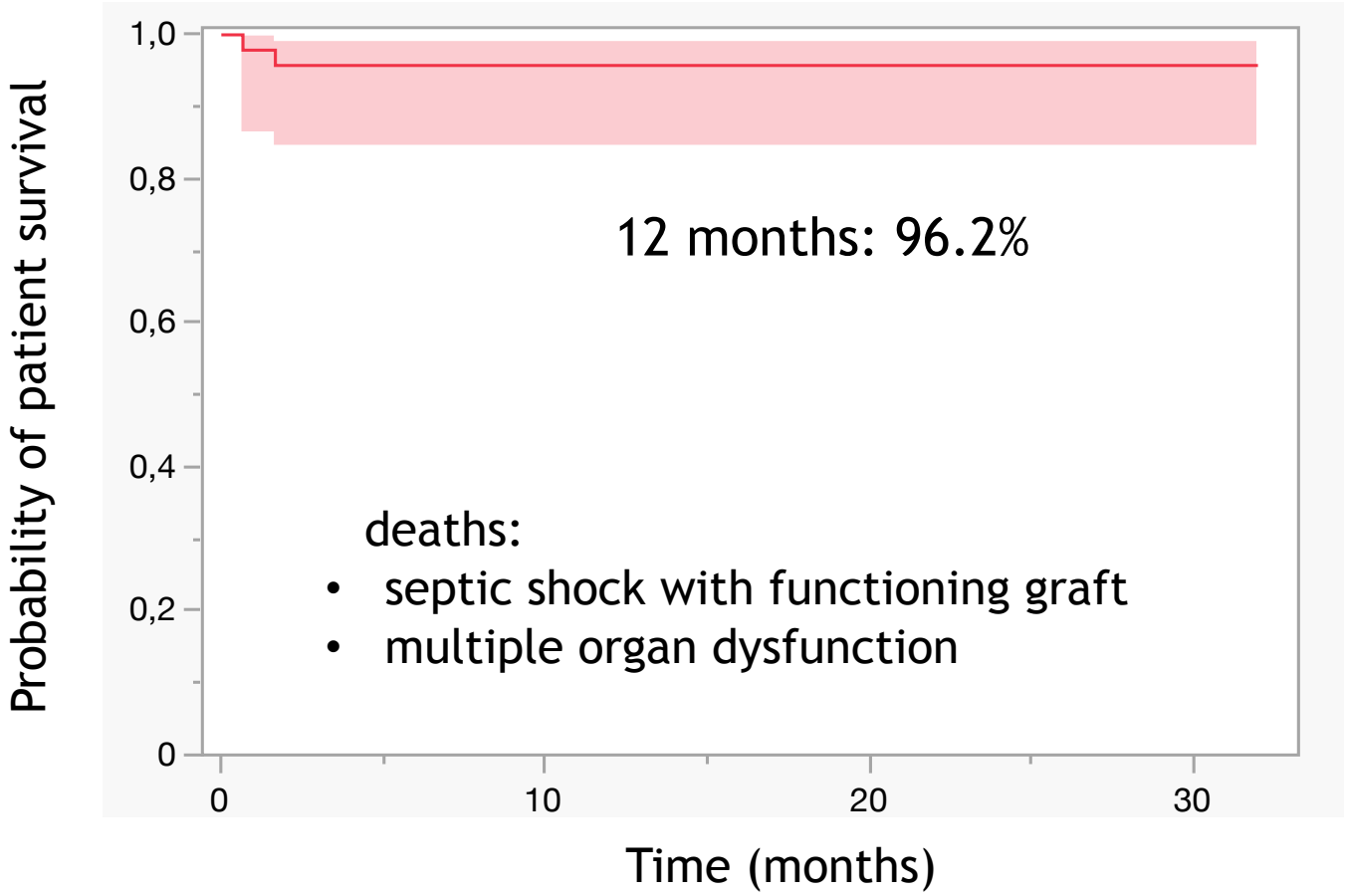


# Fonction rénale post-tx



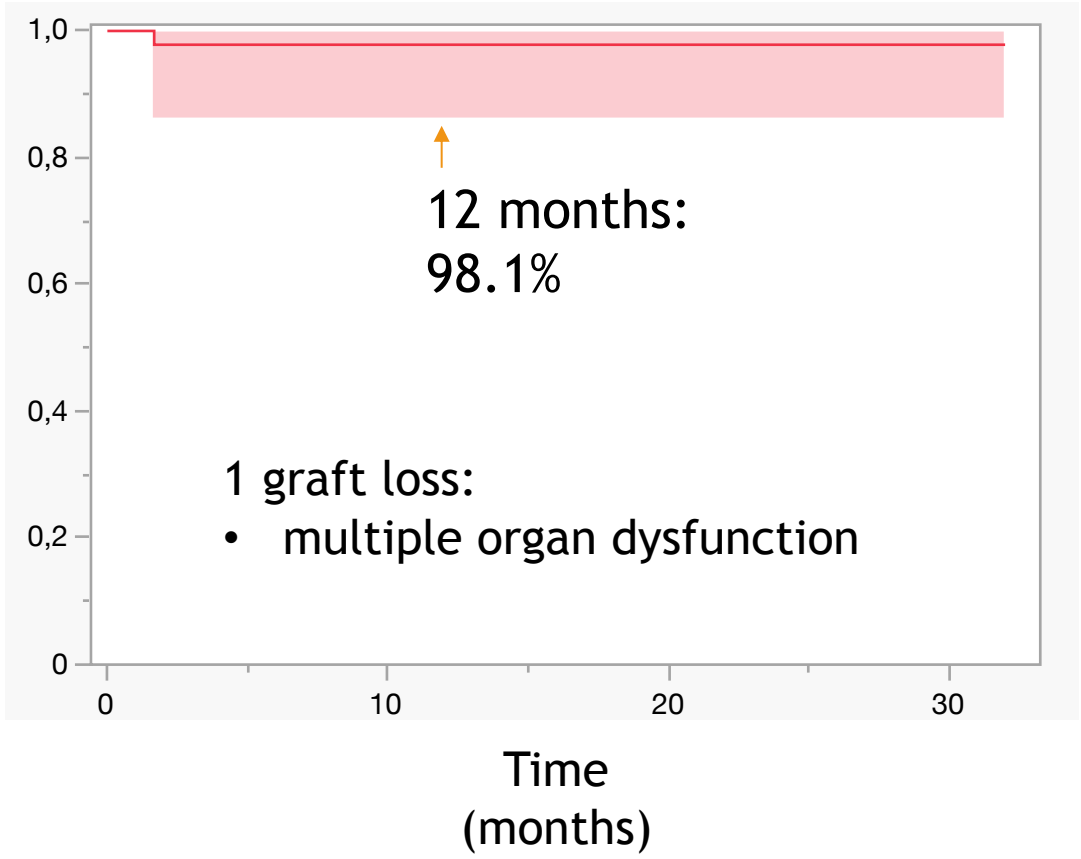



# Survie patient

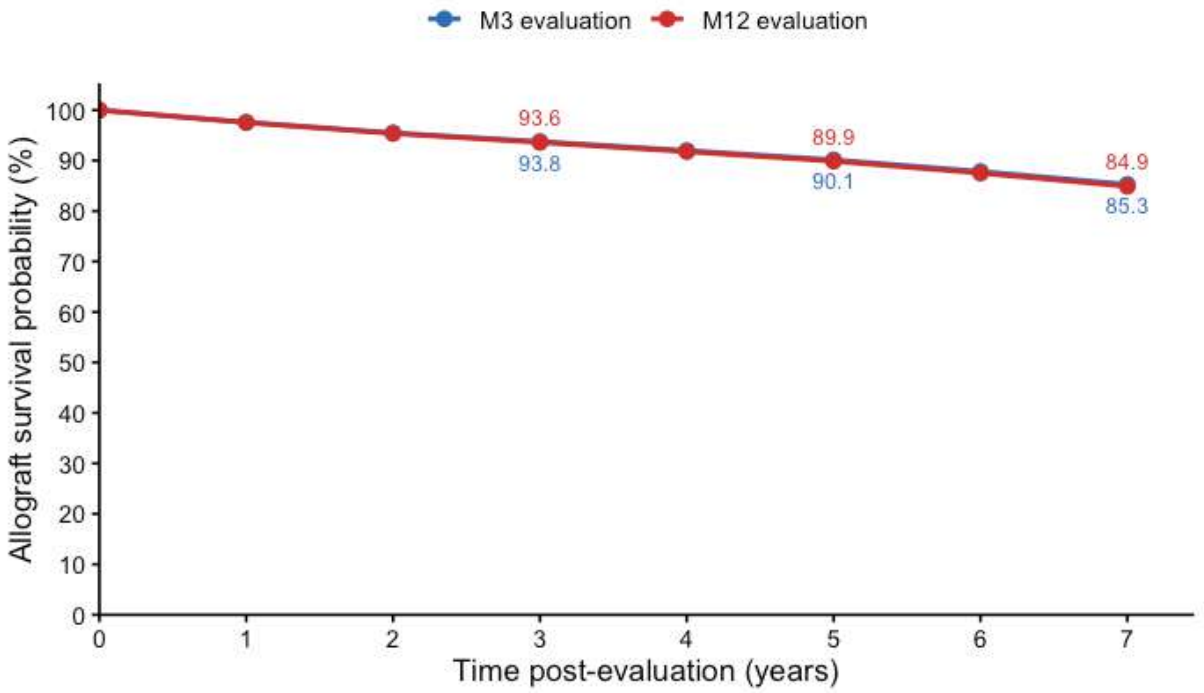


# Survie greffon

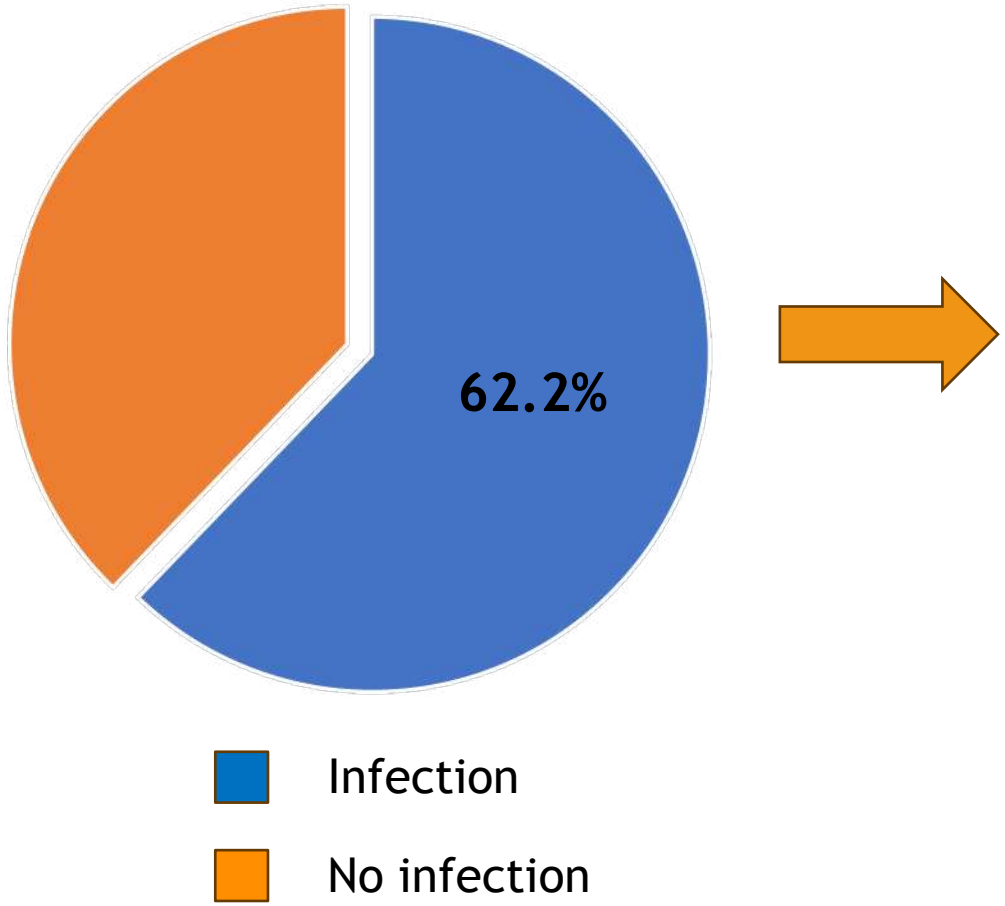
Death-censored graft survival




7-years predicted Graft survival by iBox



# Effets adverses




| | n (%) |
|---|---|
| UTI | 18 (34%) |
| PyVAN or BKPyV DNAemia>10,000 c/mL | 9 (17%) |
| CMV disease or clinically significant CMV infection requiring a treatment | 7 (13.2%) |
| Pneumonia requiring hospitalization | 6 (11.6%) |
| Invasive fungal infection | 2 (3.8%) |
| Septic Shock | 1 (1.9%) |

# Transplantation rénale chez les patients hyperimmunisés

PATIENT HYPERIMMUNISÉ (TGI entre 85 et 100 %)

→ Transplantation rénale **HLA compatible** ?

Oui →
- Donneur **vivant**
- Donneur **décédé**
  Programme antigène permis

Non → Transplantation rénale **HLA incompatible** ?

Oui →
1. Désimmunisation “**naturelle**”
2. Désimmunisation “**active**”
   - EP/IA
   - Imlifidase

# Take home messages

- Patients hyperimmunisés de plus en plus fréquents
- Une stratégie par étape: toujours privilégier une tx rénale sans DSA préformés
- En l'absence de DV possible et en l'absence de désimmunisation naturelle , envisager une désimmunisation active ! Risque AMR, risque infectieux, risque de mortalité
- Evaluation générale du patient indispensable avant d'aller vers tx HLA incompatible
- Balance entre qualité de vie des patients et survie du greffon / patient ????

# Merci de votre attention




https://renaloo.com/2-brochures-pour-mieux-comprendre-la-greffe-des-patients-hyperimmunises/