

Greffe rénale : passé, présent, futur

Prof. Lionel ROSTAING

Service de Néphrologie, Hémodialyse, Aphérèses et Transplantation Rénale

CHU Grenoble-Alpes

lrostaing@chu-grenoble.fr

Contextualisation de la maladie rénale chronique (1)

- Selon l'OMS l'insuffisance rénale chronique touche 10% de la population mondiale
 - Variations géographiques (sous-estimation)
 - Pays développés vs. pays en voie de développement
- Prévisions : +17% dans 10 ans (HTA, diabète type 2, obésité)
- En France la prévalence de la maladie rénale chronique (MRC) est autour de 8% soit environ 5 millions de personnes (données SNDS 2023)
- En France, le nombre de patients en insuffisance rénale terminale croît
 - Un peu moins de 60 000 traités par dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale)
 - Un peu plus de 50 000 traités par greffe rénale
- Budget annuel MRC (France) = 4 milliards d'euros
 - Plus de 3 milliards pour les dialysés dont 750 millions pour les transports

Contextualisation de la maladie rénale chronique (2)

- Possibilités de retarder la progression de la maladie rénale chronique:
 - ✓ Inhibiteurs de SGLT2 (dapagliflozine; empagliflozine)
 - ✓ Antagoniste non stéroïdien des récepteurs minéralo-corticoïdes : Finérénone
 - Ces médicaments ne sont pas encore accessibles dans le monde à la majorité des patients concernés
- Dépêche APMnews 5/10/23 “MRC: les gliflozines permettraient d’économiser jusqu’à 1,5 Md d’euros sur cinq ans (AstraZeneca)”

Histoire de la greffe (1)

- La première greffe rénale (ABO incompatible) à partir de rein de donneur décédé a été effectuée en 1933 à Kiev par Voronoï (au niveau femoral): elle n'a jamais fonctionné et la receveuse est décédée au bout de 4 jours
- David Hume et Charles Hufnagel à Boston en 1947: greffe rénale au pli du coude (donneur décédé) chez une femme en insuffisance rénale aiguë (IRA) suite à avortement : reprise immédiate de la diurèse puis récupération de l'IRA
- Richard Lawler à Chicago en 1951: greffe rénale de donneur décédé en position orthopotique après néphrectomie: le greffon a fonctionné 52 jours...
- 1951 en France : plusieurs tentatives (infructueuses) de greffes rénales à partir de donneurs vivants ou de condamnés à mort dont certaines par l'équipe du Pr Küss à Paris .. qui décrit sa technique pour implanter le greffon rénal .. en fosse iliaque
- 1952-53 : aux US 9 greffes rénales dont une a fonctionné 5 mois 1/2

Histoire de la greffe (2)

- 1952: Jean Dausset (1916 - 2009) met en évidence le système d'histocompatibilité (HLA) (Prix Nobel en 1980)
- 1952 : Les médecins français, Jean Hamburger (1909-1992) et Jean Vaysse de l'hôpital Necker tentent une greffe de rein à partir d'un donneur vivant. Le patient, Marius Renard, survivra 21 jours. La cause de la perte du rein : rejet humoral subaigu
- 1954 : A Boston, les équipes des professeurs Murray (Prix Nobel en 1990), Merrill et Harrison parviennent à réaliser avec succès la première greffe rénale à partir d'un donneur vivant entre deux vrais jumeaux .. qui fonctionna 8 ans
- 1958 : Des médecins de l'hôpital Saint Louis à Paris, Jean Dausset et Jean Bernard mettent en évidence le rôle et l'importance du système HLA en greffe
- 1959 : Première greffe rénale réussite entre faux jumeaux
- 1962 : Première transplantation réussie d'un rein prélevé sur un donneur décédé ; le patient survivra 21 mois grâce à un nouveau médicament immunosuppresseur, l'azathioprine (Imurel™)

Histoire de la greffe (3)

- 1963 : Première greffe hépatique tentée par Thomas Starzl à Denver qui se solde par un échec.
- 1963: Première greffe pulmonaire réalisée par James Hardy dans le Mississippi.
- 1966 : Première greffe du pancréas réalisée avec succès par Richard Lillche et William Kelly à Minneapolis
- 1967 : Première greffe du foie réussie par l'américain Thomas Starzl
- 1967: Le chirurgien cardiaque sud-africain Christian Barnard (1922-2001) réalise une première transplantation de cœur au Cap.

Greffe du cœur

Louis Vaskensky est mort le 21 décembre
1967, il a 58 ans.

Seconde Greffe du cœur

Phillip Blairberg on lui a change
son cœur le 2 janvier 1968 à l'âge
de 58 ans.

Tout les 2 hommes ont eu la
greffe du cœur par le professeur

Dr ~~Chris~~ Bernard
Hollandais
Français

Dr Christian Barnard

Ca été fait au Cap.

Louis Vaskensky a eu un cœur de
jeune fille de 24 ans -

Phillip Blairberg a eu un cœur
de jeune garçon âgé de 24 ans marié

Signature S-D

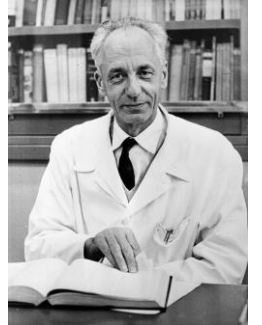
Histoire de la greffe (4)

- **1972** : Le biologiste suisse des laboratoires Sandoz Jean-François Borel découvre les propriétés immunosuppressives de la ciclosporine, extraite d'un champignon. En 1980, elle est synthétisée et peut dès 1983 être commercialisée.
- **1981** : La greffe combinée cœur-poumons est réalisée par Norman Shumway (1923-2006) et Bruce Reitz à Stanford
- **1984** : Le chirurgien français, Henri Bismuth, met au point la technique du split liver qui consiste à partager en deux le foie du donneur pour le greffer à deux receveurs.
- **1985** : La première greffe d'intestins est réalisée par le chirurgien canadien Z. Cohen à Toronto.
- **1989** : La première transplantation du foie d'un donneur vivant à Chicago est réussie.
- **1990** : La première transplantation d'un lobe pulmonaire est réussie à Stanford.
- **1998** : Jean-Michel Dubernard et l'australien Earl Owen réalisent la première greffe de tissus composite (greffe de la main); en 2000 ils greffent deux mains et avant-bras.
- **2005** : Première greffe partielle de visage – nez/bouche/menton est réalisée par Bernard Devauchelle d'Amiens et Jean-Michel Dubernard

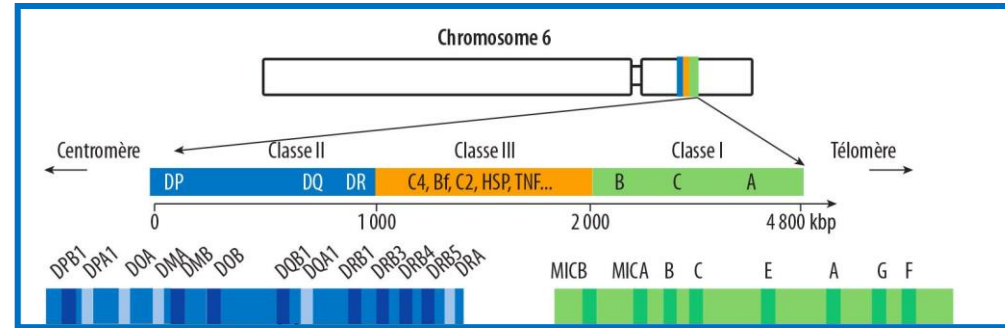
Le système d'histocompatibilité (HLA)

Historique du HLA

- 1937 : travaux de Gorer et Snell ont montré qu'une transplantation d'une tumeur d'une souris à une autre pouvait être rejetée → découverte du CMH murin ou complexe H2.
- HLA : Human Leucocyte Antigen (= Antigène des leucocytes humains)
 - ✓ Aussi appelé Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)
- Identifié par Jean Dausset en 1952 chez l'homme :
 - ✓ Identifie chez des patients leucopéniques l'existence d'anticorps capables d'agglutiner les globules blancs d'un autre individu □ en déduit qu'il existe des groupes de globules blancs, comme il existe les groupes de globules rouges.
 - ✓ Responsabilité dans les rejets de greffe
- Rôles du HLA :
 - ✓ Distinguer le soi du non soi
 - ✓ Contrôler la réaction immunitaire grâce à sa capacité de présenter les peptides aux lymphocytes
 - ✓ Compatibilité greffon / receveur
 - ✓ Susceptibilité génétique à certaines maladies
- Catégorisé en 3 groupes : classes I, II et III

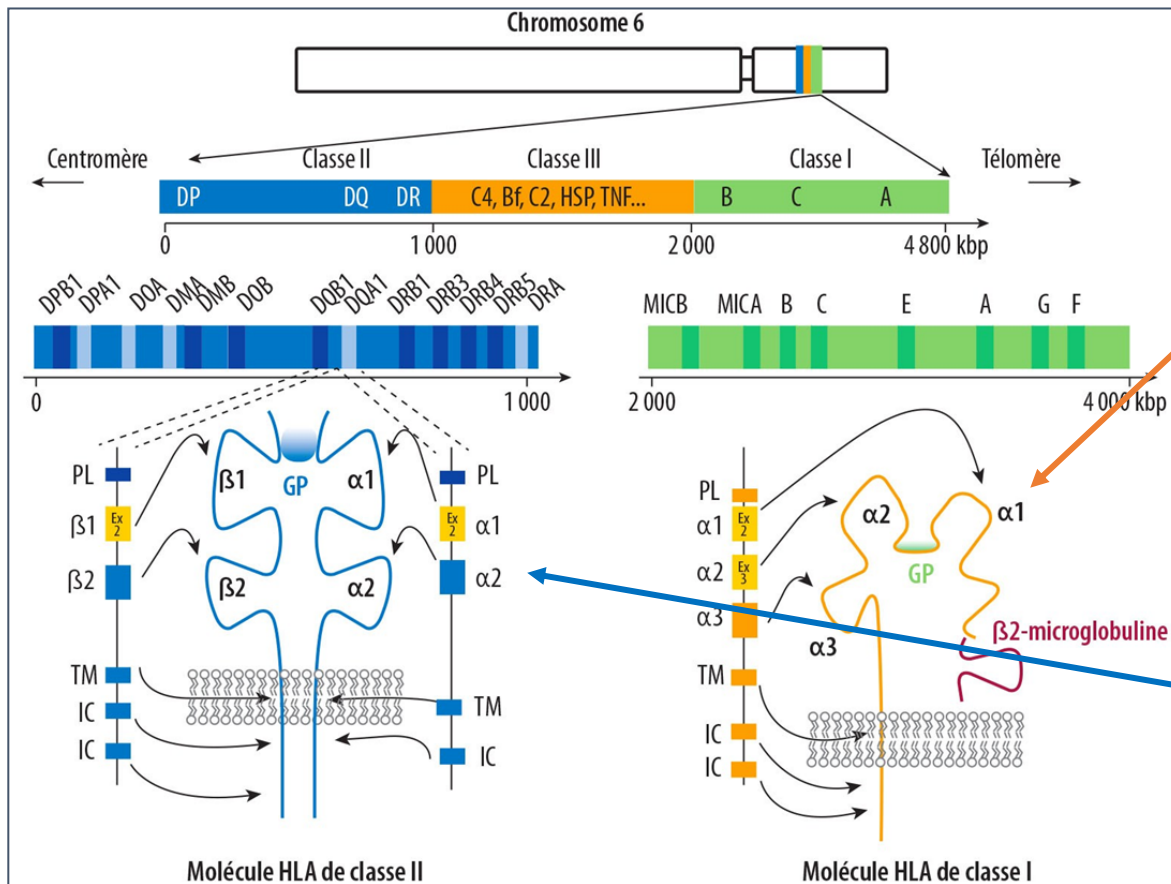


Structure Générale du Complexe HLA



	Région HLA classe I	Région HLA classe II	Région HLA classe III
Position	télométrique	centromérique	entre les loci DR et B
Nombre de gènes	~20	~32	~30
Principaux gènes	Les gènes HLA A, HLA B, HLA C codent pour les molécules HLA I classiques : HLA A, B et C Les gènes HLA E, HLA F, HLA G Codant pour les molécules HLA I non classiques HLA E, F et G	Les gènes HLA DR, DQ, DP codent pour les molécules HLA II HLA DR, HLA DQ et HLA DP.	codant pour des molécules qui interviennent dans la réponse immune (C2 C4, TNFα, TNFβ...) et pour les protéines du choc thermique (Hsp 70). Aucun rôle dans la présentation des peptides antigéniques.

Les gènes/protéines du Système HLA (1)



Classe I : HLA-A, B, C

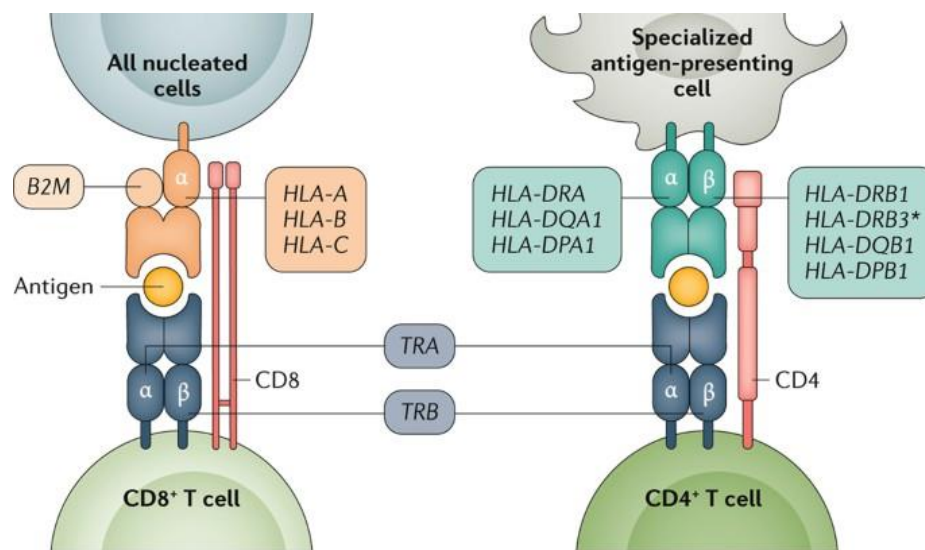
- ✓ Glycoprotéines transmembranaires
- ✓ Présentes sur toutes les cellules nucléées de l'organisme
- ✓ 1 chaîne lourde α + 1 molécule β 2-microglobuline

Classe II : HLA-DR, DQ, DP

- ✓ 2 chaînes polypeptidiques (α + β)
- ✓ Présentes sur toutes les cellules immunocompétentes de l'organisme (LB, LT activés, macrophages, cellules dendritiques,)

Les gènes/protéines du *Système HLA* (2)

- ✓ Reconnaître le soi du non soi
- ✓ Contrôler la réaction immunitaire grâce à sa capacité de présenter les peptides aux lymphocytes



Nature Reviews | Disease Primers

Classe I : HLA-A, B, C

- ✓ Présentent des fragments de peptides endogènes normaux (=soi) ou anormaux (=non soi)
- ✓ Activation des LT CD8+ (cytotoxiques) par les fragments antigéniques présentés par le CMH I

Classe II : HLA-DR, DQ, DP

- ✓ 2 chaînes polypeptidiques ($\alpha + \beta$)
- ✓ Activation des LT CD4+ par les fragments antigéniques présentés par le CMH II

Les gènes/protéines du *Système HLA* (4)

- ✓ Un polymorphisme important !
- ✓ Le nombre d'allèles au niveau de chaque gène est très élevé : en janvier 2019, il existait **19720 allèles HLA** !

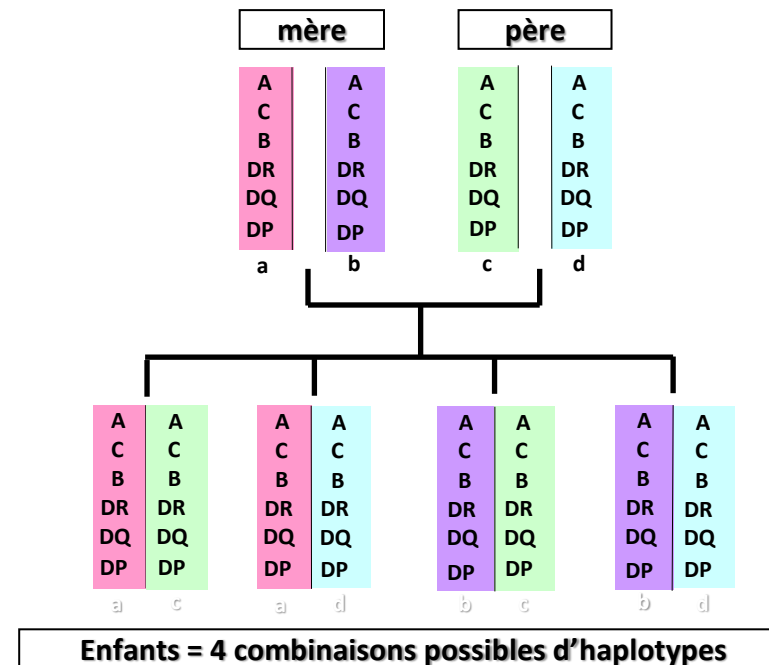
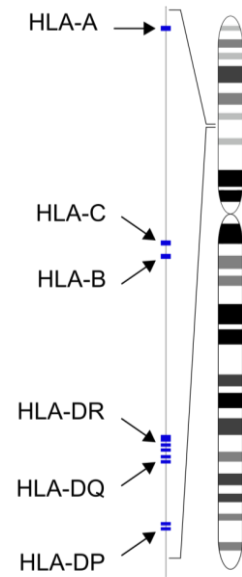
Gene	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>
Alleles	4,846	5,881	4,654
Proteins	3,286	4,088	3,070
Nulls	255	190	185



Une chance sur un million d'être compatible avec une autre personne dans le monde!

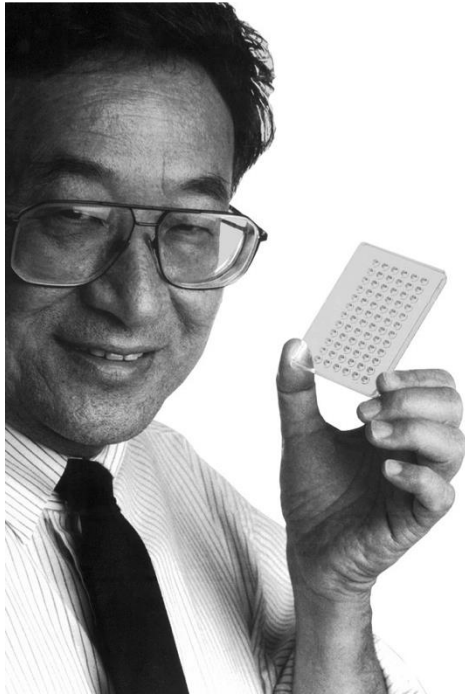
Les gènes/protéines du *Système HLA* (5)

- ✓ Expression codominante des gènes
- ✓ Transmission en bloc, par haplotype



*Peut-on prédire si un organe va être
(immédiatement) rejeté ?
OUI grâce au cross-match*

Paul Terasaki- Inventor of the Crossmatch



The presence of preformed cytotoxic antibodies against the donor appears to be a strong contraindication for transplantation.

The New England Journal of Medicine

Copyright, 1969, by the Massachusetts Medical Society

Volume 280

APRIL 3, 1969

Number 14

SIGNIFICANCE OF THE POSITIVE CROSSMATCH TEST IN KIDNEY TRANSPLANTATION*

RAMON PATEL, M.R.C.P., AND PAUL I. TERASAKI, PH.D.

Abstract Crossmatch tests of the prospective kidney-transplant donor's lymphocytes with the serum of the prospective recipient in 225 transplants showed that eight of 195 with negative crossmatch failed to function immediately, in contrast to 24 of 30 with positive crossmatch (p less than 0.001). Immediate failure occurred in significantly higher numbers among patients with a higher risk of having antibodies, such as multiparous females

and patients receiving secondary transplants. The effect was not a nonspecific one, for more immediate failures occurred among transplants from unrelated than among those from related donors. The corresponding frequency of positive crossmatch was also lower among related donors. The presence of preformed cytotoxic antibodies against the donor appears to be a strong contraindication for transplantation.

HLA system and organ transplantation

Very last test before transplantation : the **CROSS-MATCH**

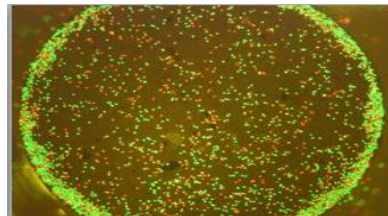
Performed 24 hours a day, 7 days a week

Rationale : to check within the recipient the **ABSENCE** of circulating complement-binding donor-specific alloantibody (ies)

Donor serums :

- + donor cells (lymphocytes or splenocytes)
- + Complement
- + Dyes

**Transplant:
OK**



**Transplant:
forbidden**

Les anticorps anti-HLA

- Are ONLY present after a sensitization event:
 - ✓ pregnancies/miscarriages
 - ✓ blood transfusions (platelets; red blood cells)
 - ✓ previous transplantation
- They have to be detected by a very sensitive technic
 - ✓ currently it should be assessed by Luminex technology (OneLambda or Immucor). Results are expressed in mean fluorescence intensity (MFI)
 - ✓ Complement-dependent cytotoxicity (CDC tests) only detect complement-binding anti-HLA antibodies
 - ✓ Elisa tests are not sensitive enough
- When they are positive they might be directed against a potential donor = donor-specific alloantibody (DSA)
- When they are positive for a given donor the cross-match has to be performed by CDC but also by flow cytometry (more sensitive)
- Should flow cross-match be positive it implies pretransplant desensitization

Qui peut donner un rein?

Donneurs

- Donneur vivant: toute personne y compris un/une ami (e) peut donner pourvu qu'elle puisse justifier de liens étroits et durables depuis au moins 2 ans
 - Evaluation médicale, chirurgicale et psychologique
 - Evaluation par le comité régional « Donneur vivant »
 - Tribunal de grande instance
- Donneur décédé : consentement présumé et registre du refus
 - En pratique l'avis de la famille est demandé (!!) = près de 40 % de refus
- Donneur décédé en mort encéphalique ou après arrêt cardiaque

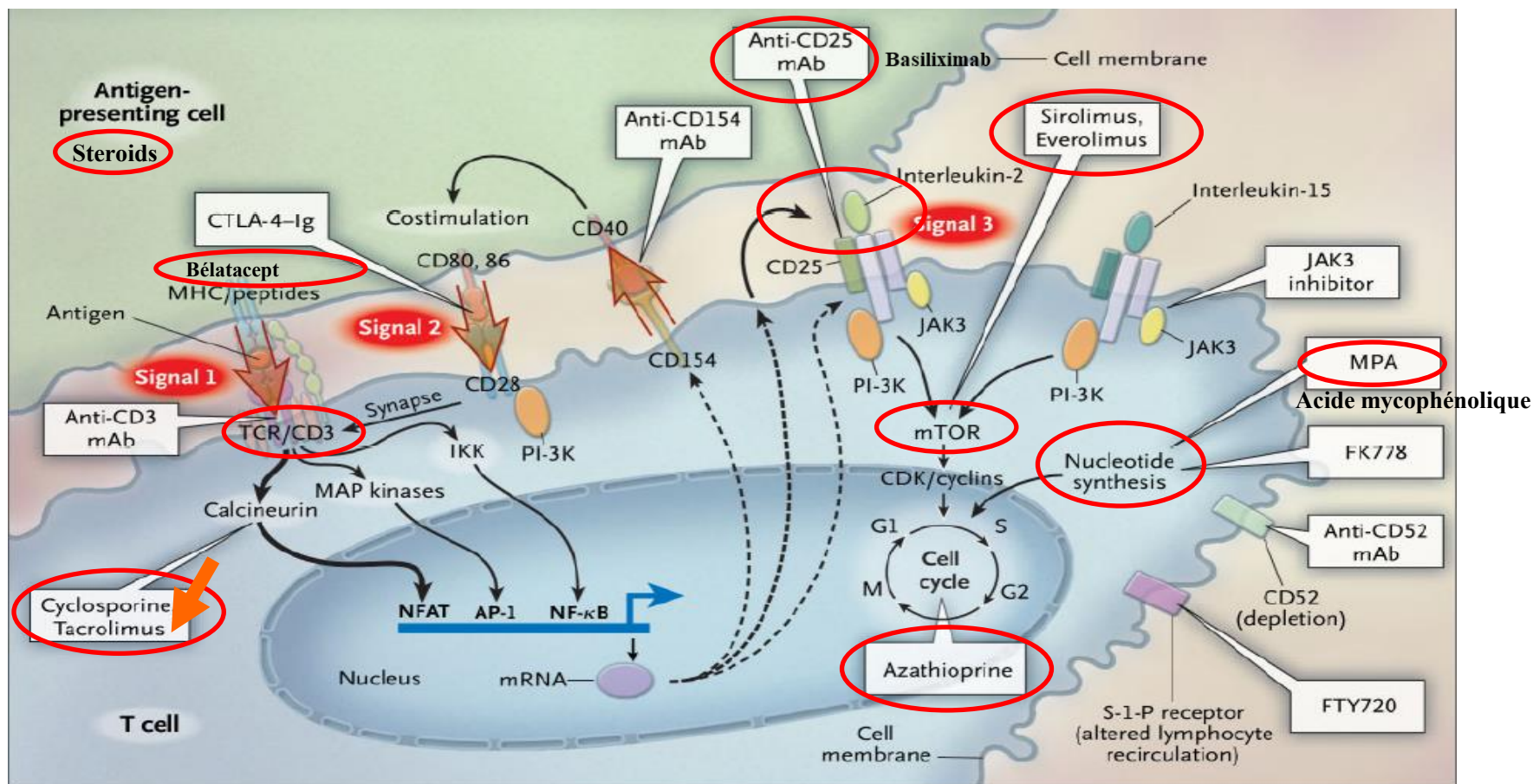
Catégories	Modalités de diagnostic du décès
1	Patient en arrêt cardiaque en dehors de prise en charge médicalisée, bénéficiant d'une RCP (Réanimation cardio-Pulmonaire) moins de 30 mn après l'arrêt
2	Patient en arrêt cardiaque en présence de secours qualifiés et bénéficiant de RCP inefficace
3	Patient hospitalisé dont on a décidé l'arrêt des traitements en raison de leur pronostic
4	Patient décédés en mort encéphalique faisant un arrêt cardiaque irréversible au cours de la prise en charge de réanimation

Immunosuppression

L'immunosuppression

- 1933 : découverte de la cortisone
- Début années 1960 :
 - Azathioprine
 - Irradiation corporelle totale
 - Drainage du canal thoracique
- Milieu des années 1960 : sérum anti-lymphocytaire (J. Traeger et M. Mérieux, Lyon)
- 1983 : Ciclosporine : première « révolution » (inhibiteur de la calcineurine) mais néphrotoxique
- 1986 : OKT3 = anticorps monoclonal anti-CD3
- 1994 : Tacrolimus, 10 fois plus puissant que la ciclosporine (2^e « révolution »)
- 2001 : Sirolimus (ouvrant la voie des inhibiteurs de mTOR), puis everolimus
- 2011 : Belatacept (3^e « révolution »), protéine de fusion (CTLA4Ig)

Mode d'action des immunosuppresseurs



Immunosuppression à vie ?

- En greffe d'organes il n'y a PAS de tolérance = si le patient arrête les immunosuppresseurs il va faire un rejet (sub) aigu et perdre son greffon / sa vie
- Le niveau d'immunosuppression requis par chaque patient n'est pas le même mais en 2023 nous n'avons toujours PAS de biomarqueurs pour nous aider à repérer les patients nécessitant peu vs. beaucoup d'immunosuppression
 - Essai international en cours (phase 3) comparant taux résiduel de tacrolimus vs. charge virale de TTV (torque tenovirus) chez des greffés rénaux au-delà du 4^e mois
- L'immunosuppression au long cours a des effets secondaires, en particulier elle facilite certains cancers viro-induits
- Immunosuppresseurs = marge thérapeutique étroite
 - On associe plusieurs classes d'immunosuppresseurs afin de minimiser les effets secondaires de chacun

Les immunosuppresseurs pivots

- Inhibiteurs de la calcineurine (ICNs):
 - tacrolimus >>> ciclosporine
 - Adaptation en fonction des taux résiduels
 - Si taux supra-thérapeutiques: HTA, néphrotoxicité
- Inhibiteurs de synthèse *de novo* des bases puriques:
 - Mycophénolate mofétil
 - Acide mycophénolique
 - Azathioprine
 - Pas d'adaptation thérapeutique
- Inhibiteurs de m-TOR:
 - Sirolimus
 - Everolimus
 - Adaptation thérapeutique (surdosage : aphtes; tubulopathies; pneumopathies)
- Belatacept (IV) en lieu et place des ICNs
- Corticoïdes

Les immunosuppresseurs: traitement d'induction pour faciliter “la prise” de greffe

- T cell depleting agents, i.e. to prevent T-cell mediated rejection:
 - **Polyclonal anti-thymocyte antibodies**
 - Thymoglobulin ®
 - Grafalon®
 - **Monoclonal antibodies**
 - Alemtuzumab – Campath ® (anti-CD52)
- Non T-cell depleting agents
 - **Anti-CD25 (IL2- R) monoclonal antibodies**
 - Basiliximab –Simulect®
- B-cell depleting agents, i.e. only in patients having preformed DSAs
 - **Anti-CD20 monoclonal antibodies**
 - Rituximab
 - Obinitumumab

Minimisation de l'immunosuppression?

Adverse Outcomes of Tacrolimus Withdrawal in Immune-Quiescent Kidney Transplant Recipients (1)

- The Clinical Trials in Organ Transplantation-09 (CTOT-09) Trial was a randomized, prospective study of non sensitized primary recipients of living donor kidney transplants.
- Subjects received rabbit antithymocyte globulin, tacrolimus, mycophenolate mofetil, and prednisone.
- Six months post-transplantation, subjects without de novo donor-specific antibodies (DSAs), AR, or inflammation at protocol biopsy were randomized to wean off or remain on tacrolimus. The intended primary end point was the change in interstitial fibrosis/tubular atrophy score between implantation and 24-month protocol biopsies.

Adverse Outcomes of Tacrolimus Withdrawal in Immune-Quiescent Kidney Transplant Recipients (2)

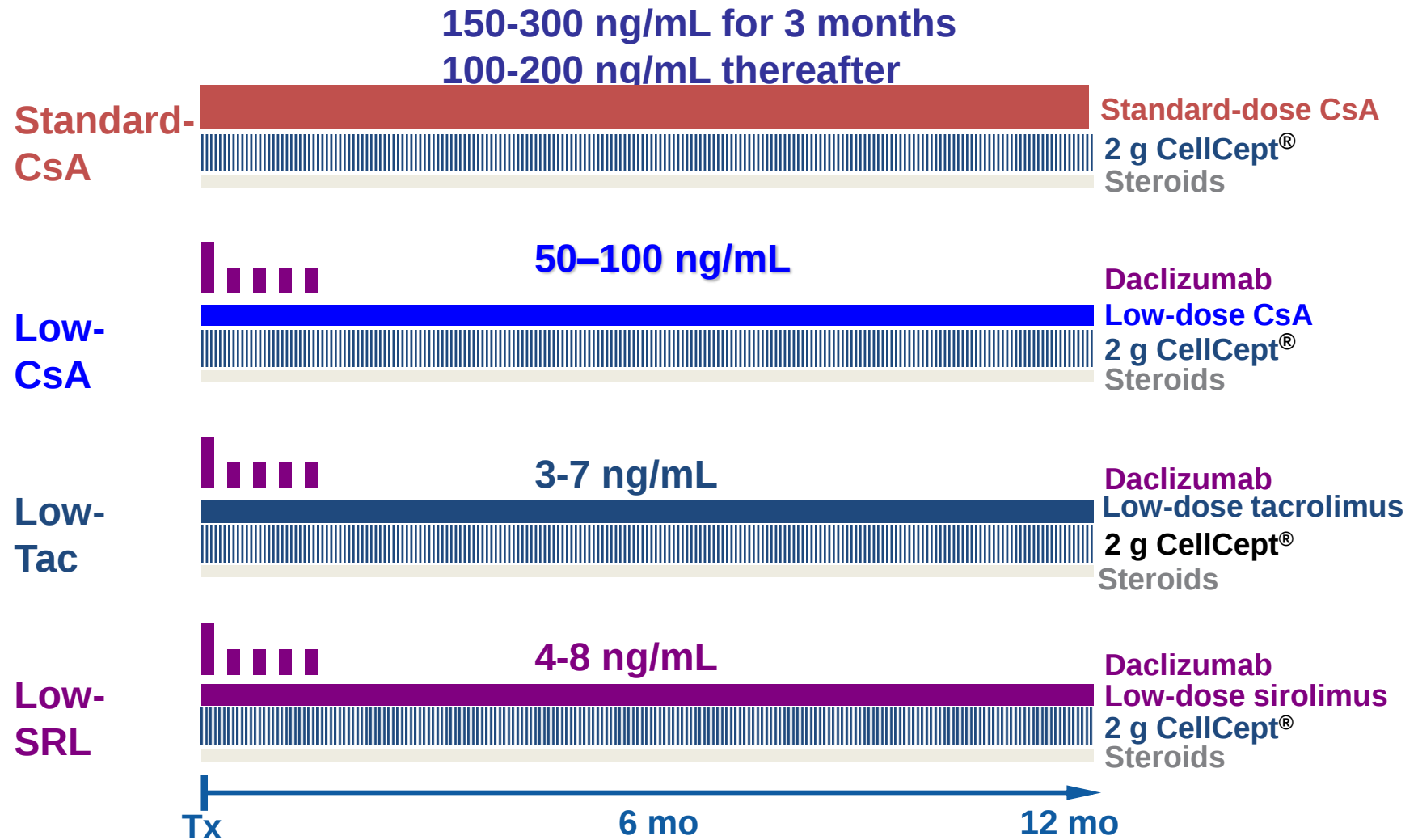
- **The study was terminated prematurely** because of unacceptable rates of acute rejection (AR) (4 of 14) and/or *de novo* DSAs (5 of 14) in the tacrolimus withdrawal arm.
- Positive urinary CXCL9 predated clinical detection of AR by a median of 15 days. Analyses showed that >16 HLA-DQ epitope mismatches and pretransplant, peripheral blood, donor-reactive IFN- γ ELISPOT assay results correlated with development of DSAs and/or AR on tacrolimus withdrawal.
- **CNI withdrawal must be strongly discouraged** in kidney transplant recipients who are receiving standard-of-care immunosuppression, including those who are deemed to be immunologically quiescent on the basis of current clinical and laboratory criteria.

Quelle est la meilleure immunosuppression?

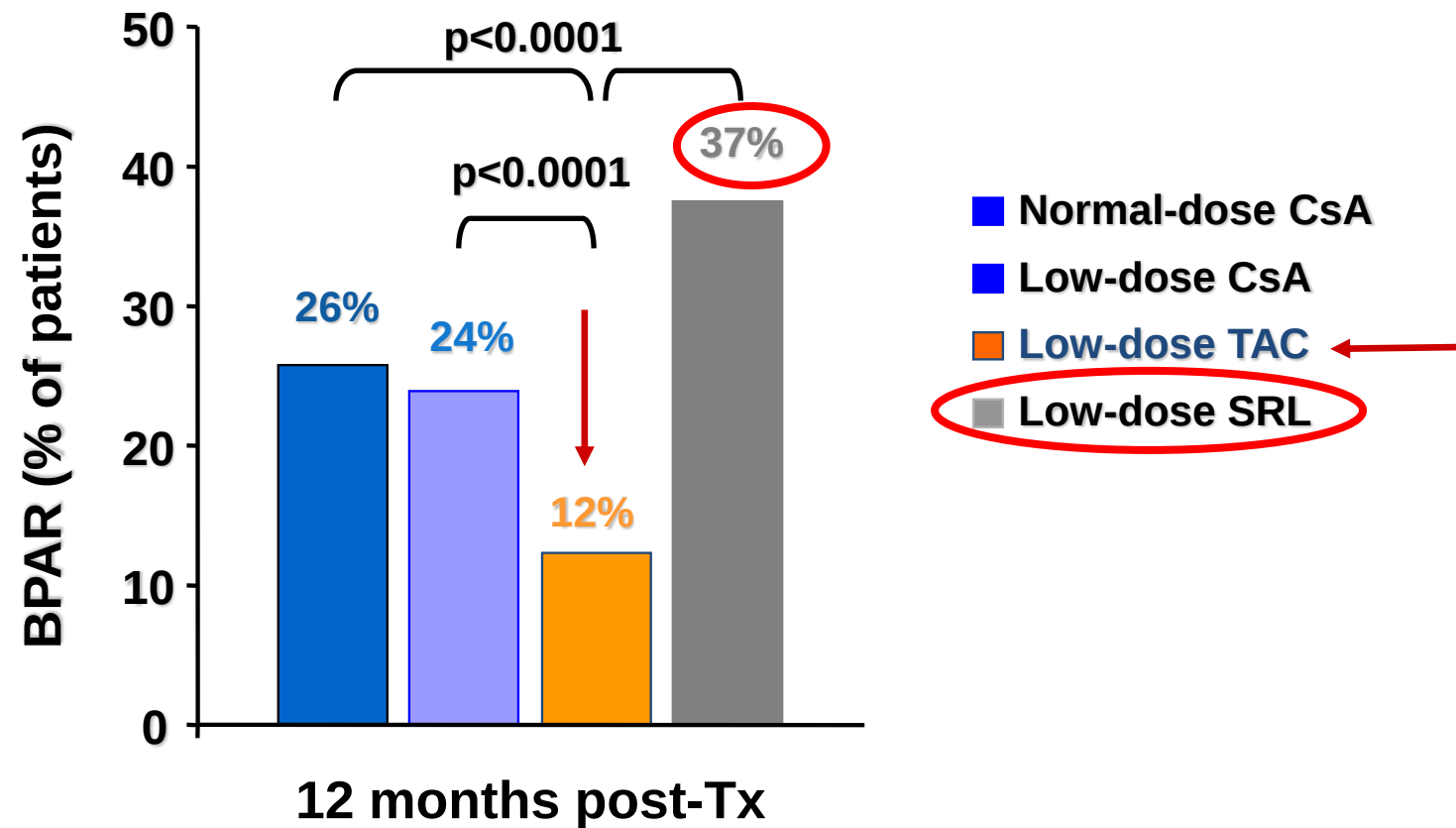
SYMPHONY study

- *De novo* kidney transplant recipients at low immunological risk (i.e., mostly first kidney transplantation, no anti-HLA antibody)
 - 1645 patients randomized before transplantation into 4 groups with daclizumab induction (daclizumab is a monoclonal antibody targeting CD25 on T-cell surfaces) and as the main immunosuppressant either ciclosporine, or tacrolimus or sirolimus
 - In the presence of induction therapy exposure to ciclosporine, or tacrolimus, or sirolimus was minimized
 - One group did not receive induction therapy but instead FULL doses of Ciclosporine
- Primary endpoint : rate of biopsy-proven acute rejection at 1-year post-transplantation

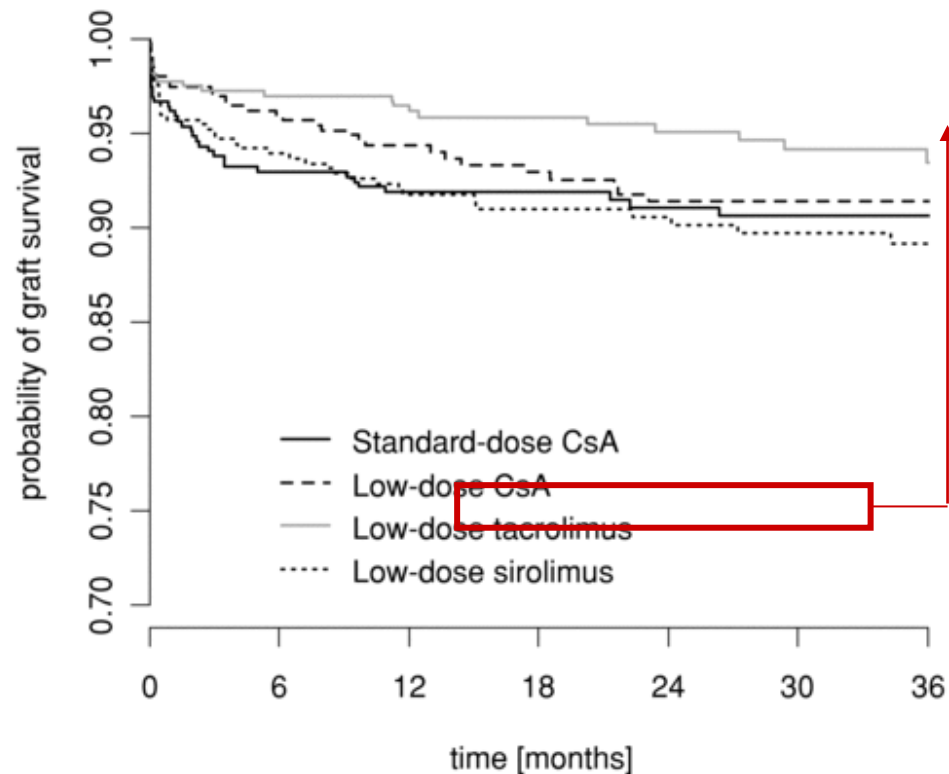
SYMPHONY Study



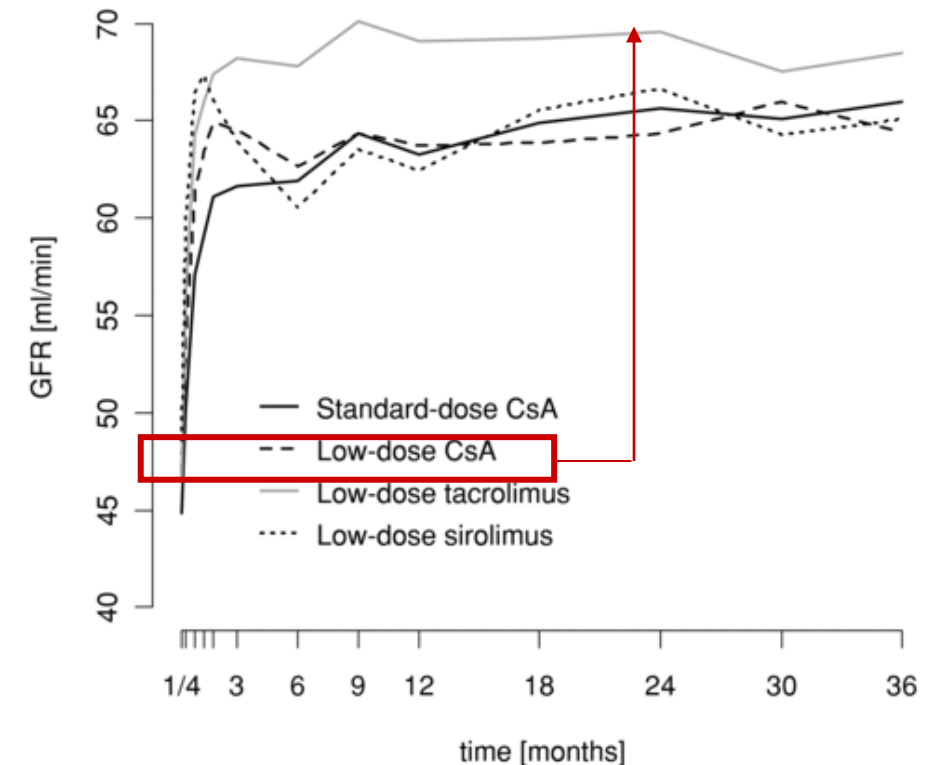
Biopsy Proven Acute Rejection at 1 year (ITT, Excluding Borderline)



SYMPHONY Study : 3-year results



Graft survival censored for patient death with a functioning graft in the four treatment groups. The analysis is based on the entire ITT population of the core study and patients not participating in the follow-up from 1 year onward are censored at their last visit.



Renal function over time (week 1–month 36, mean Cockcroft–Gault estimated GFR, without imputation and without carrying forward of serum creatinine values). The analysis is based on the entire ITT population of the core study, i.e. the first year also includes patients who did not participate in the follow-up.

TACROLIMUS

- Inhibiteur de la calcineurine
- Très efficace
- Mais chez certains patients
 - Néphrotoxique
 - Diabétogène

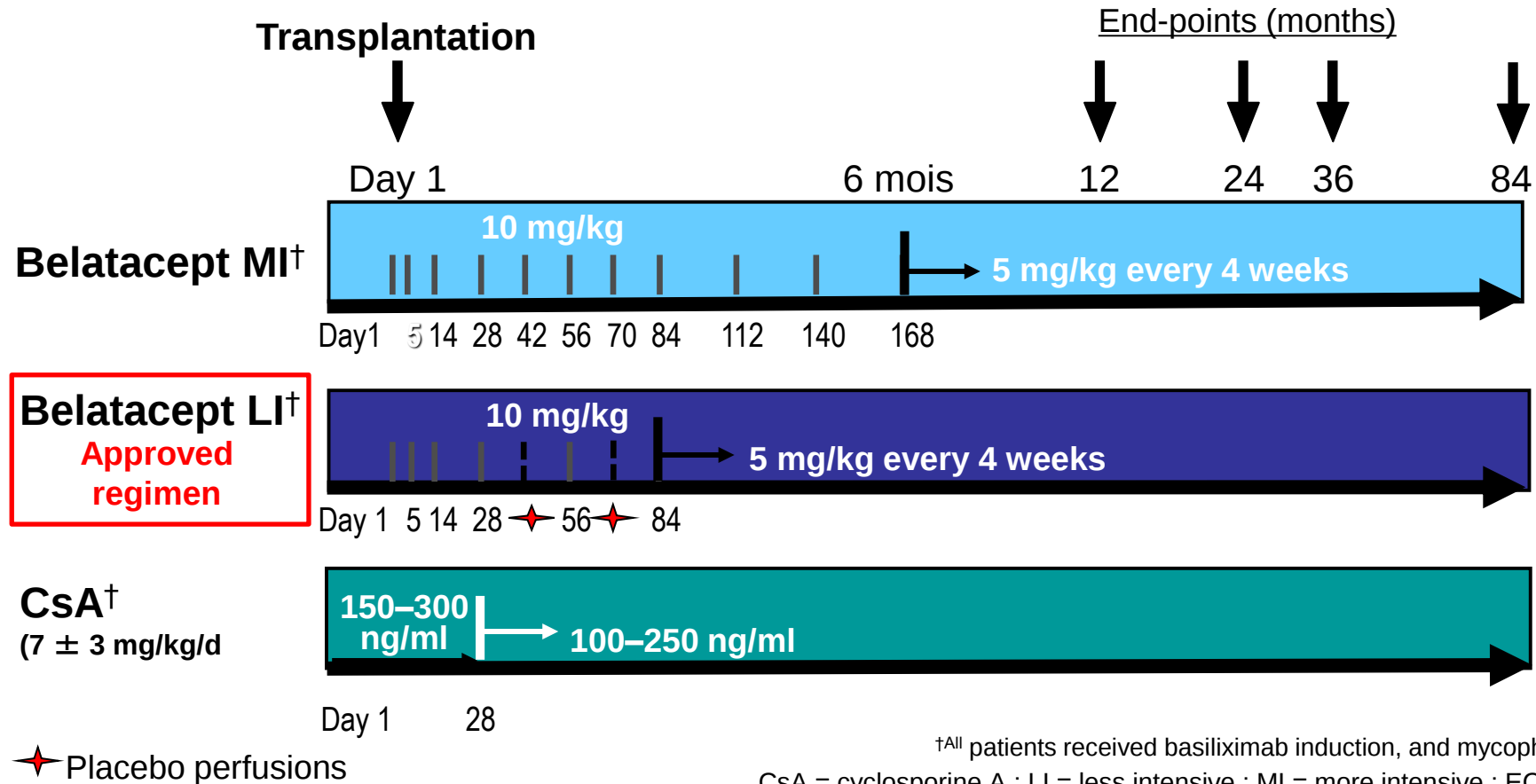
*Peut-on mieux faire que
SYMPHONY?*

BELATACEPT

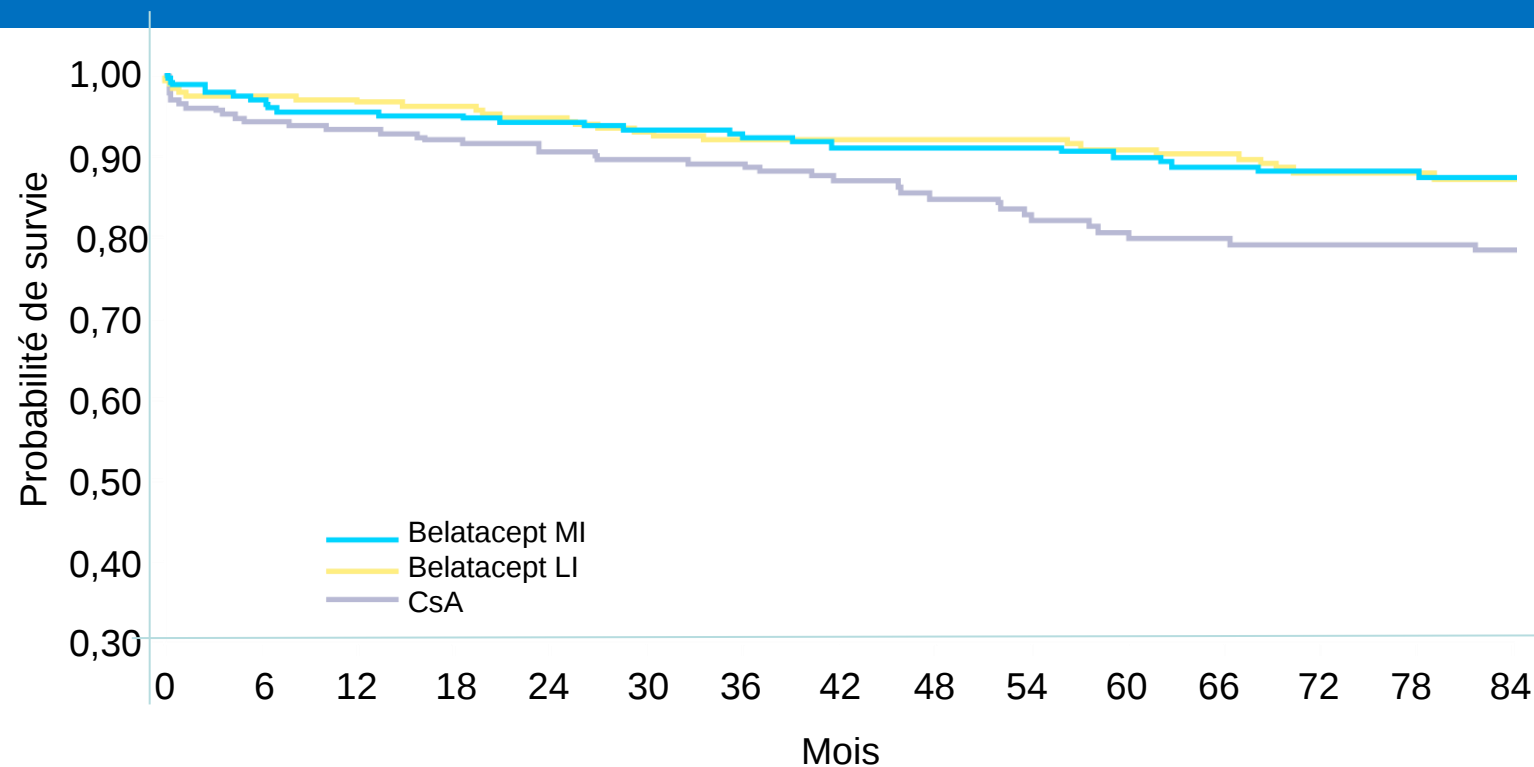
- Protéine de fusion; injection IV tous les 28 jours
- Bloque une voie de co-signal des lymphocytes T, les rendant anergiques
- Non néphrotoxique
- Profil métabolique neutre

BENEFIT studies; phase III studies (over 7 years)

Population : BENEFIT standard : living donors or standard criteria deceased donors;
BENEFIT-EXT : only deceased ECD



Patient and graft survival at 84th posttransplantation



N à risque

Belatacept MI	219	212	208	206	204	202	199	153	151	149	146	142	135	131	128
Belatacept LI	226	220	218	216	213	209	204	165	161	159	152	151	142	139	137
CsA	221	208	206	202	199	197	186	137	123	117	112	107	102	100	92

Mois 60

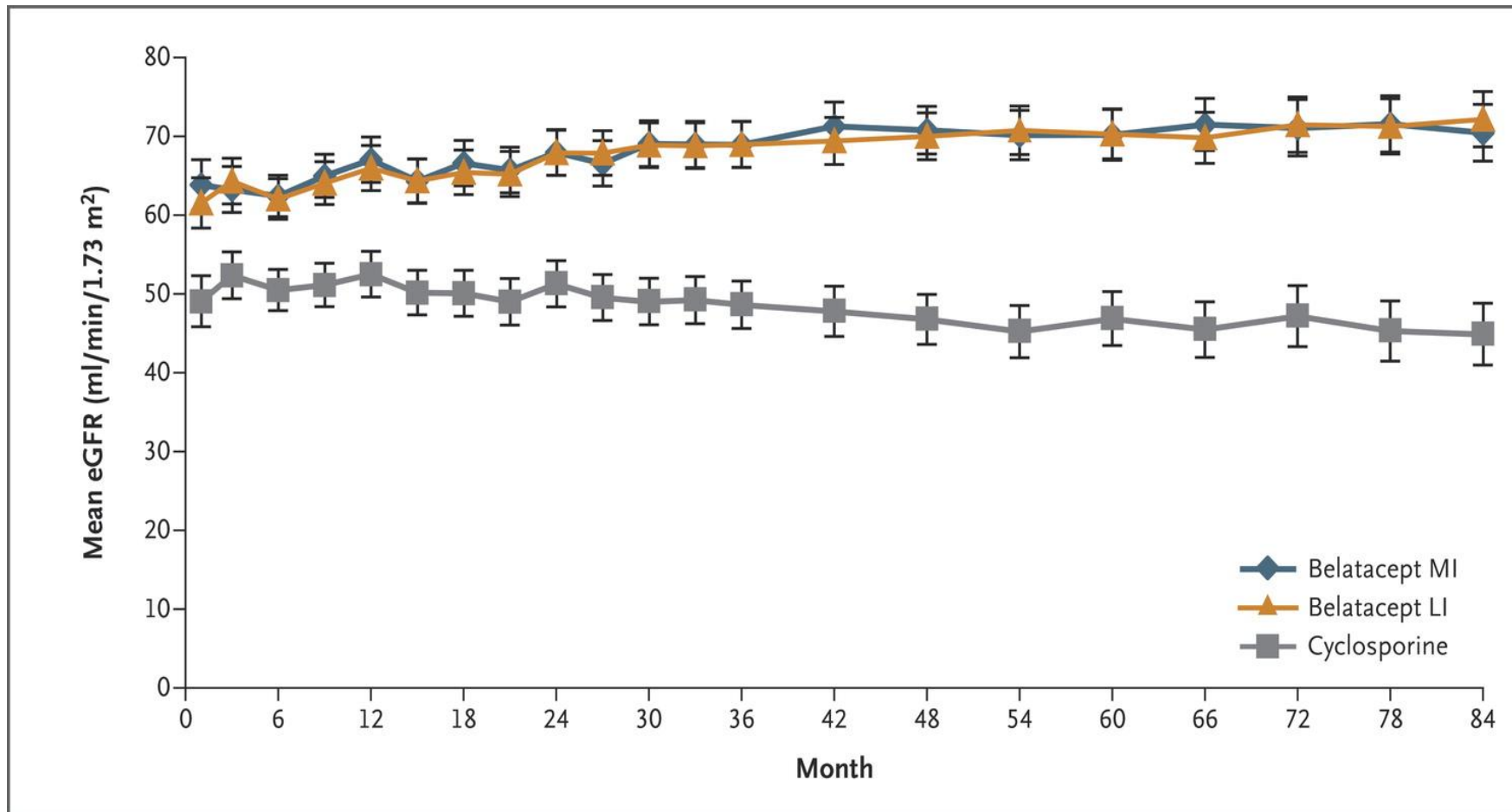
Mois 84

	Valeur P	HR (95 % IC)		Valeur P	HR (95 % IC)
Bela MI par rapport à CsA	0,0100	0,521 (0,306, 0,889)	Bela MI par rapport à CsA	0,0225	0,573 (0,348, 0,946)
Bela LI par rapport à CsA	0,0045	0,477 (0,277, 0,819)	Bela LI par rapport à CsA	0,0210	0,570 (0,348, 0,935)

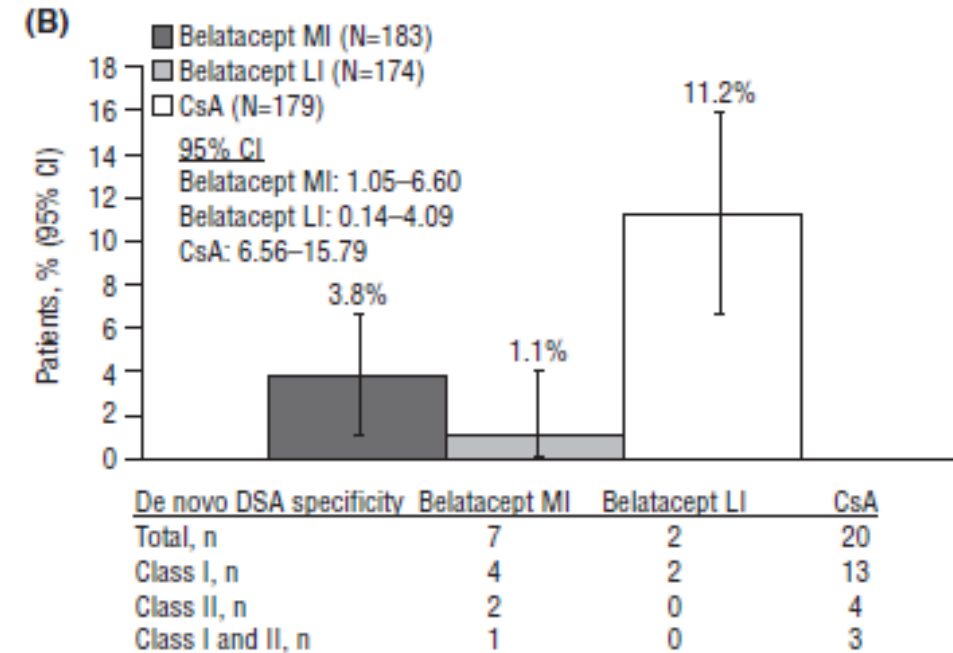
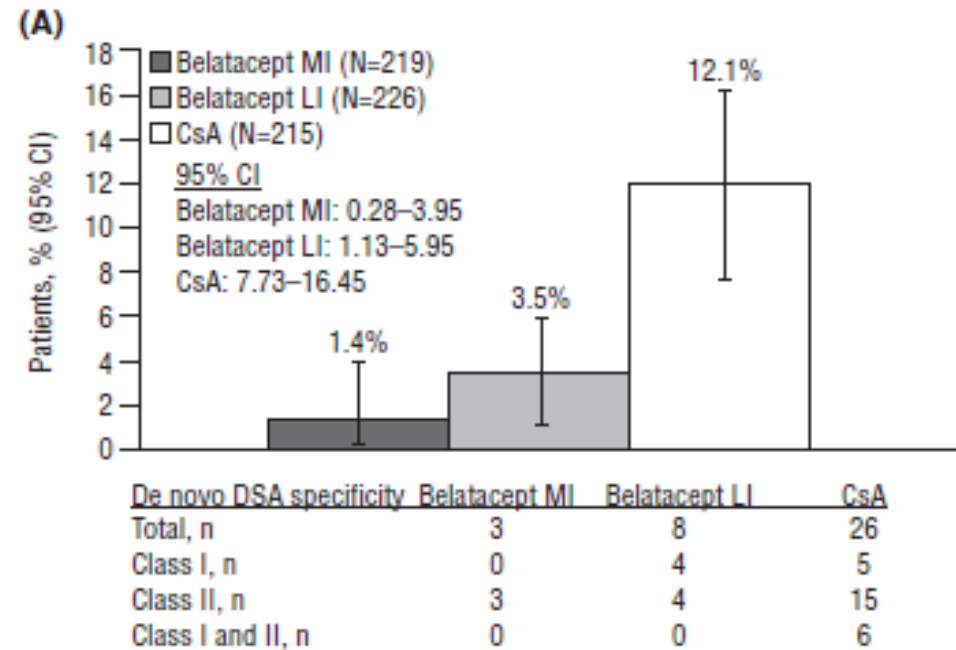
Bela = belatacept ; IC = intervalle de confiance ; CsA = ciclosporine A ; HR = rapport de risque ; LI = moins intensif ; MI = plus intensif.

Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation

Glomerular filtration rate over the period from month 1 to month 84

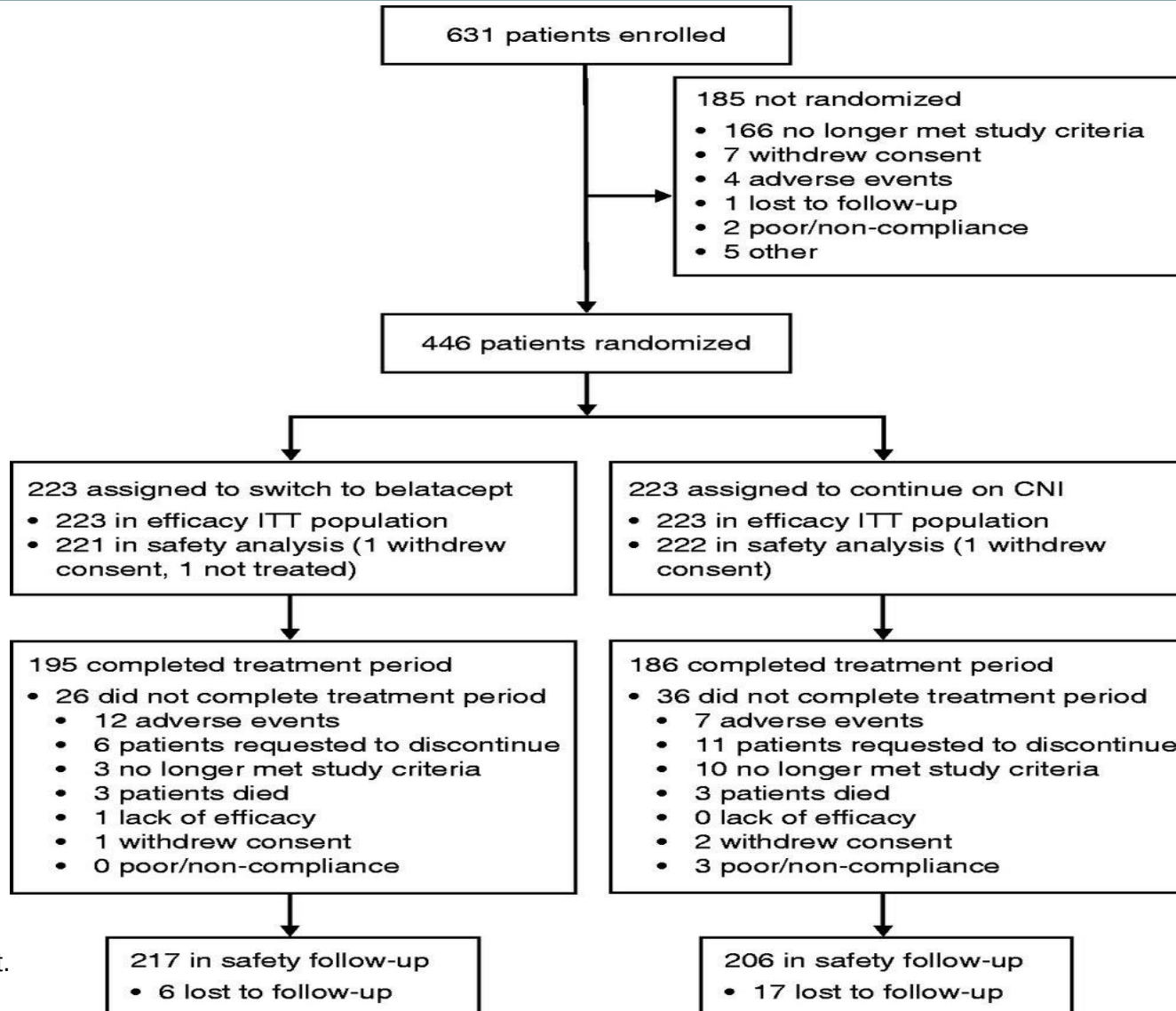


De novo donor-specific antibodies in belatacept-treated vs cyclosporine-treated kidney-transplant recipients: Post hoc analyses of the randomized phase III BENEFIT and BENEFIT-EXT studies



Absolute percentage of patients who developed de novo DSAs by month 84 in **(A) BENEFIT** and **(B) BENEFIT-EXT**.
CI, confidence interval; CsA, cyclosporine; DSA, donor-specific antibody; LI, less intense; MI, more intense

Conversion From Calcineurin Inhibitor to Belatacept-Based Maintenance Immunosuppression in Renal Transplant Recipients: A Randomized Phase 3b Trial

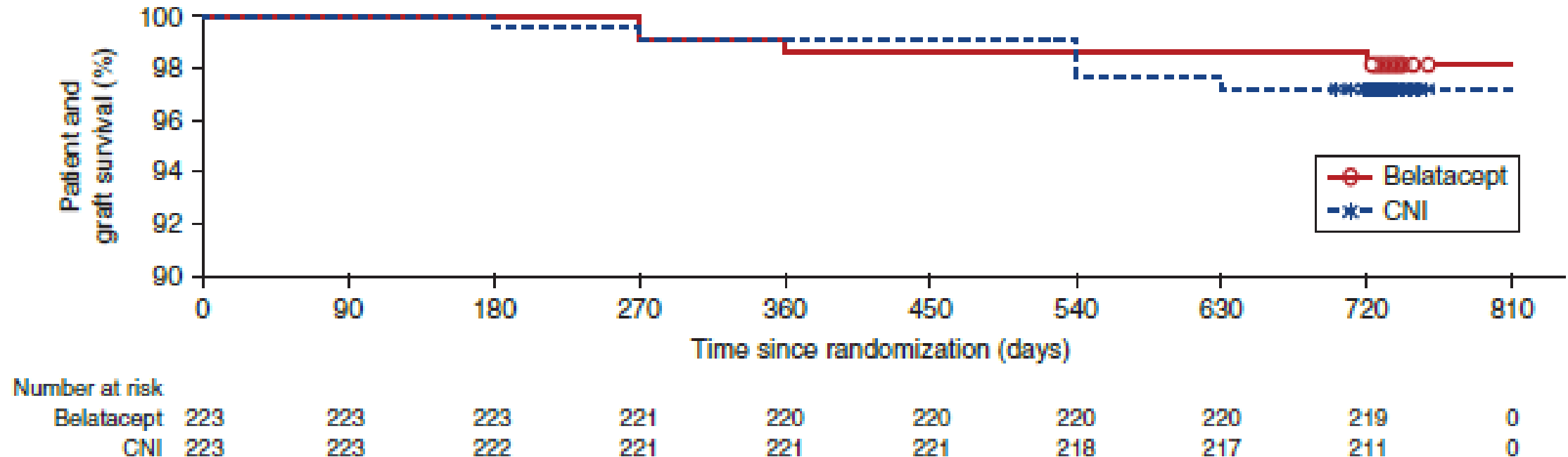


The trial profile of patient disposition shows 446 patients randomized to belatacept conversion (n = 223) or CN

The 24-month treatment period was completed by 87% of patients in the belatacept group and 83% in the CN

ITT, intention to treat.

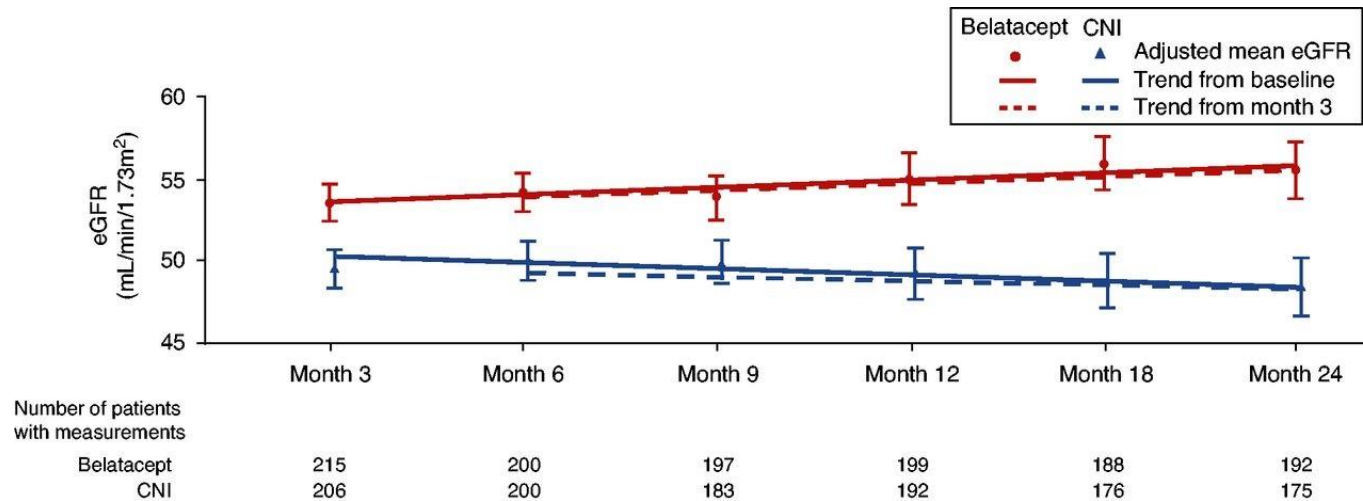
Conversion from Calcineurin Inhibitor to Belatacept-Based Maintenance Immunosuppression in Renal Transplant Recipients: A Randomized Phase 3b Trial



- **Kaplan-Meier analysis of the time to first occurrence of death or graft loss of the ITT population** showed a similar time to death or graft loss in the belatacept conversion group and in the CNI continuation group.
- No patient was imputed as having graft loss or death due to loss of follow-up.

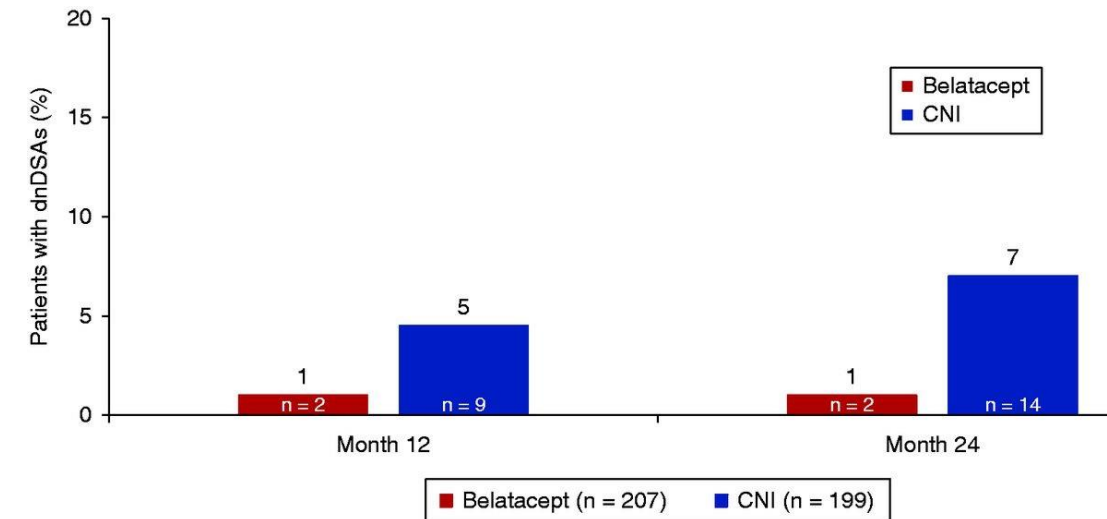
Conversion from Calcineurin Inhibitor to Belatacept-Based Maintenance Immunosuppression in Renal Transplant Recipients: A Randomized Phase 3b Trial

Plots of adjusted mean eGFR over time from randomization (solid lines) and month 3 (dotted lines)



The trend in baseline adjusted mean eGFR over 24 months showed an estimated positive slope of 0.68 ml/min/1.73 m² in the belatacept group and a negative slope of 20.11 ml/min/1.73 m² in the CNI group; $P < .001$

Analysis of the prevalence of dnDSAs



Devenir d'une greffe rénale

Un rein pour la vie (avec donneur décédé) !

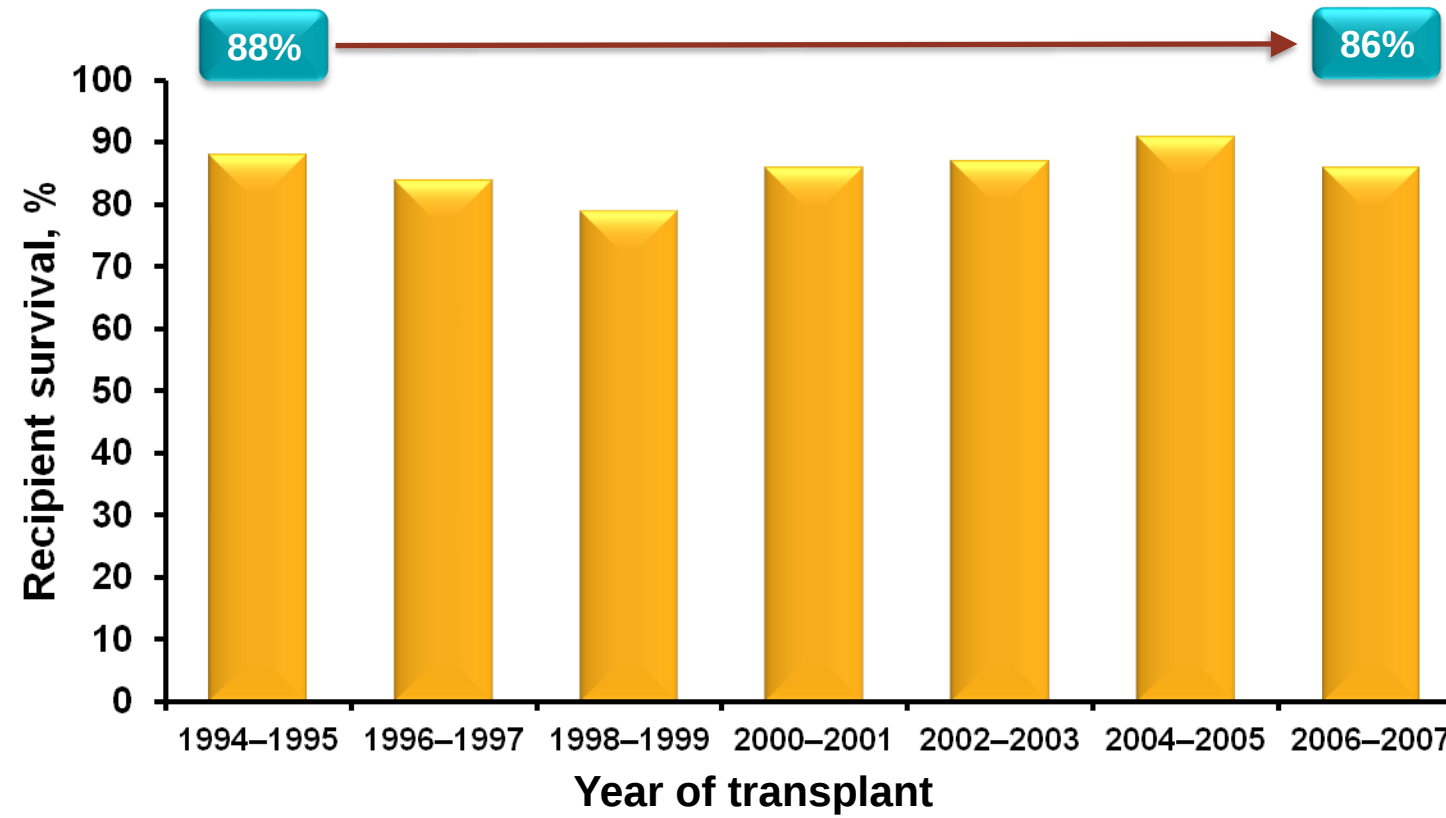
- Angela D. est née en 1946
 - 1° greffe rénale (donneur décédé) le 25 juillet 1970 (Cambridge UK, Sir Roy Calne)
 - HLA A et B matching : 4/4
 - Depuis 53 ans la fonction de son greffon est normale (créatinine à 90 mmol/L, soit un DFG_e à 54 mL/min; microalbuminuria at 17 mg/L)
 - Pas d'anticorps anti-HLA
 - Immunosuppression : Prednisone 5 mg/j et Azathioprine 100 mg/j
 - Elle a présenté 3 épisodes d'hématurie macroscopique (1993, 2018 et 2023) de résolution spontanée : bilan urologique normal; possible glomérulonéphrite à Ig A) mais refus de la biopsie du greffon
 - Elle a présenté quelques cancers cutanés (maladie de Bowen; cancer baso-cellulaires; cancers spino-cellulaires)
 - Elle a participé à plusieurs Jeux Mondiaux des transplantés

Près de Cahors (Août 23)



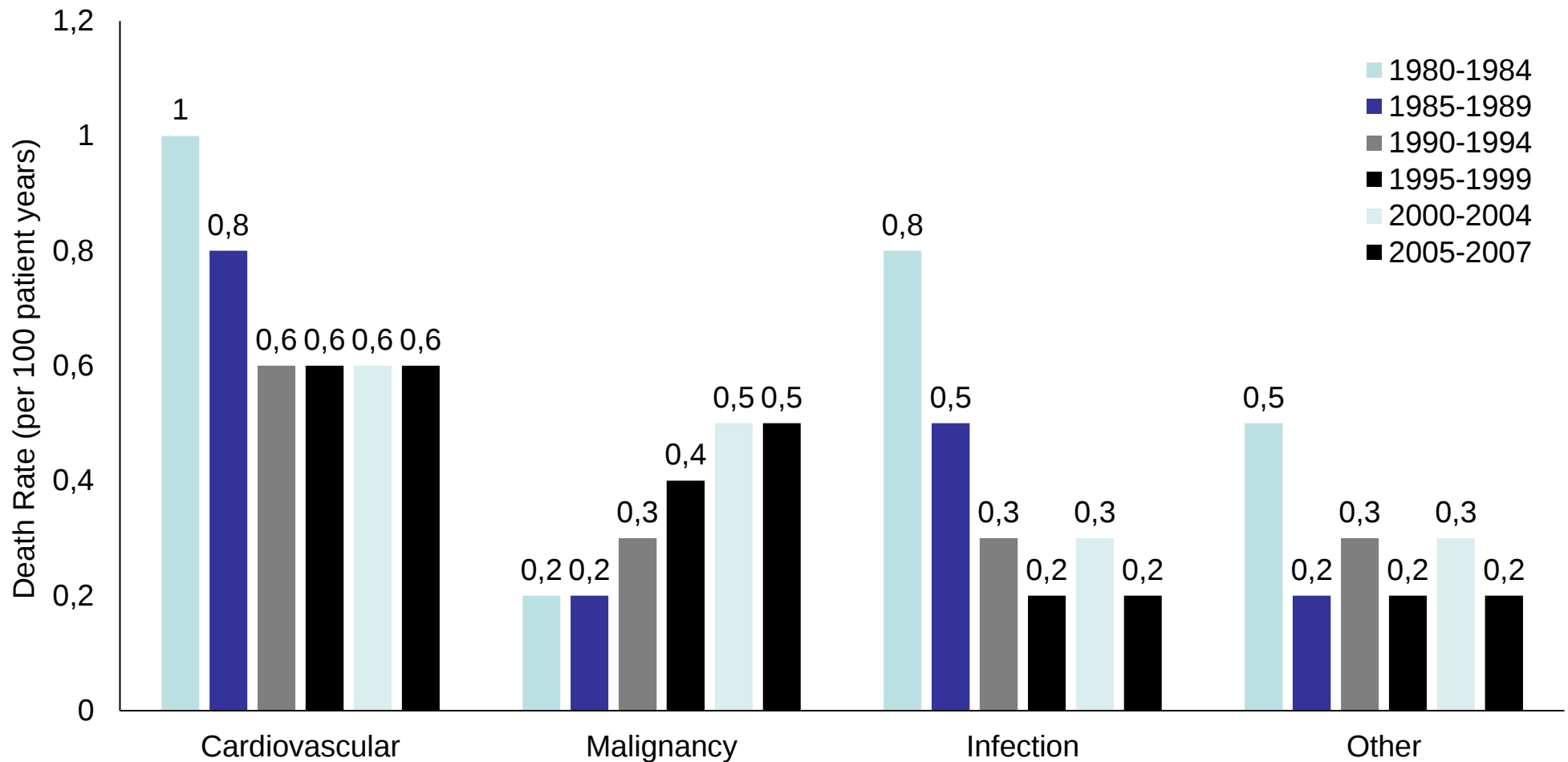
Première cause de perte du greffon = décès du patient

Patient 5-year survival 1994–2007
Recipients of a first deceased-donor kidney



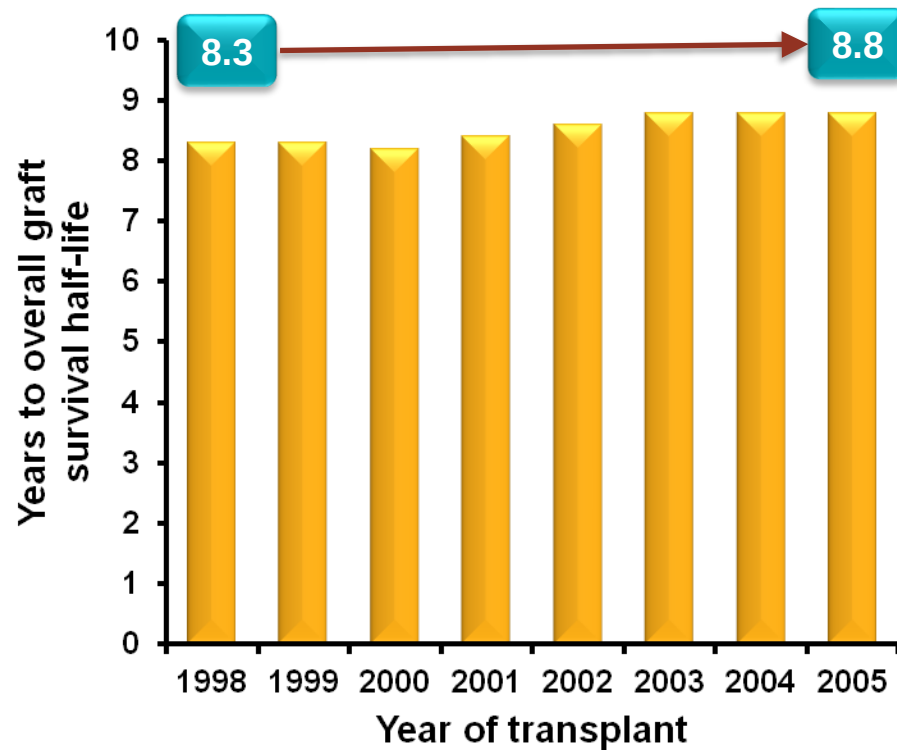
CVD Is the Major Cause of Death With a Functioning Graft

Data from the
Australia and New
Zealand Dialysis
and Transplant
registry

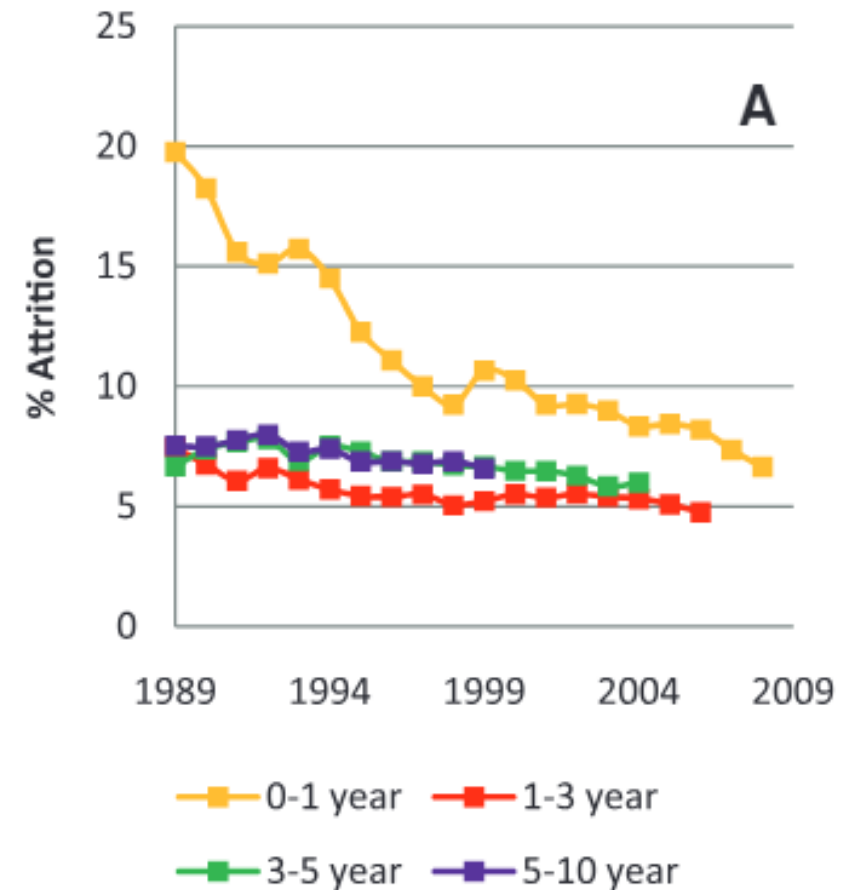


La demi-vie des greffons rénaux augmente peu

Cumulative graft $t_{1/2}$ by transplant year (forecasted Kaplan-Meier estimates)

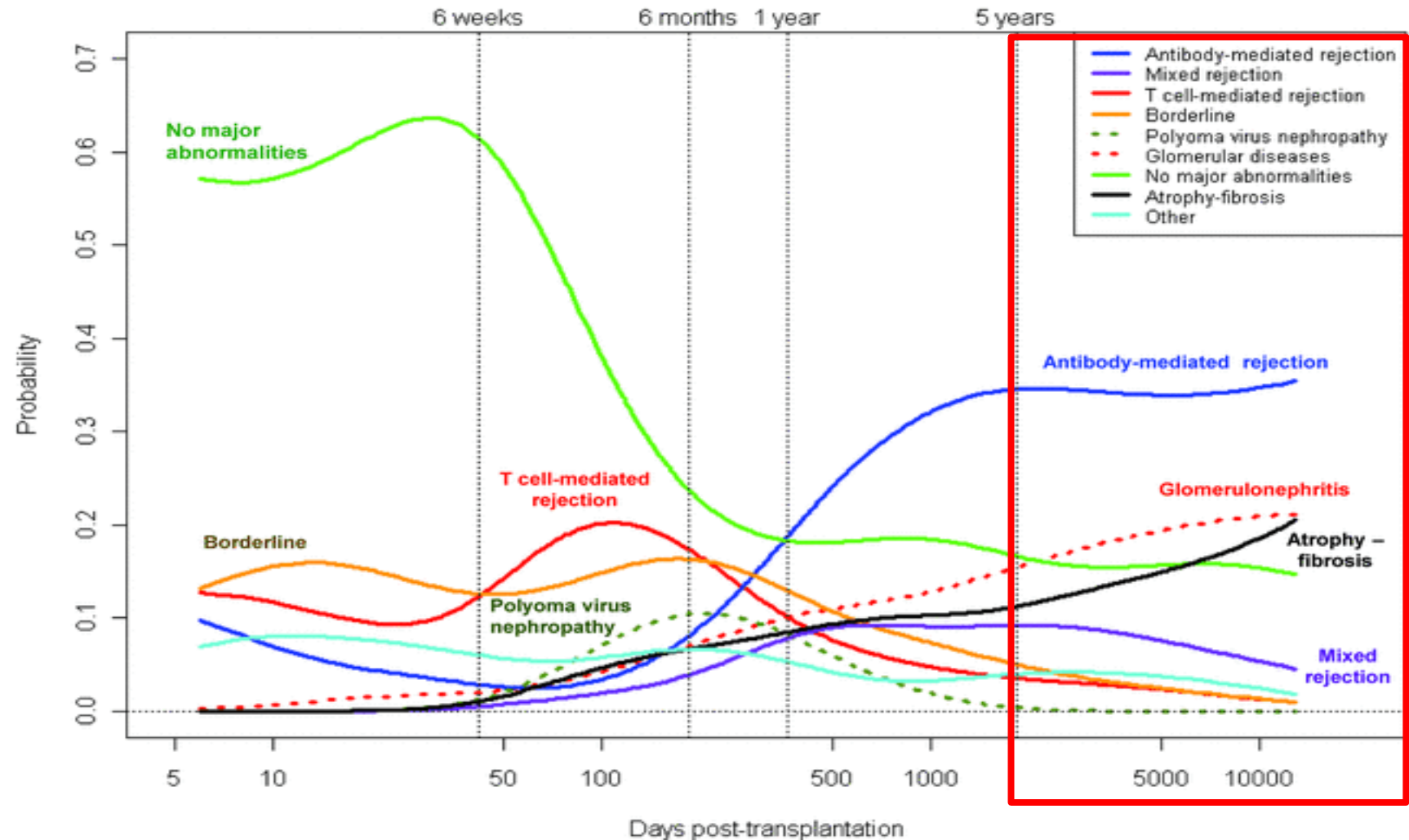


Deceased donor kidney transplant attrition rates in the United States (n=164,480)



Deuxième cause de perte du greffon : rejet humoral chronique actif avec ou sans anticorps contre le greffon (DSA)

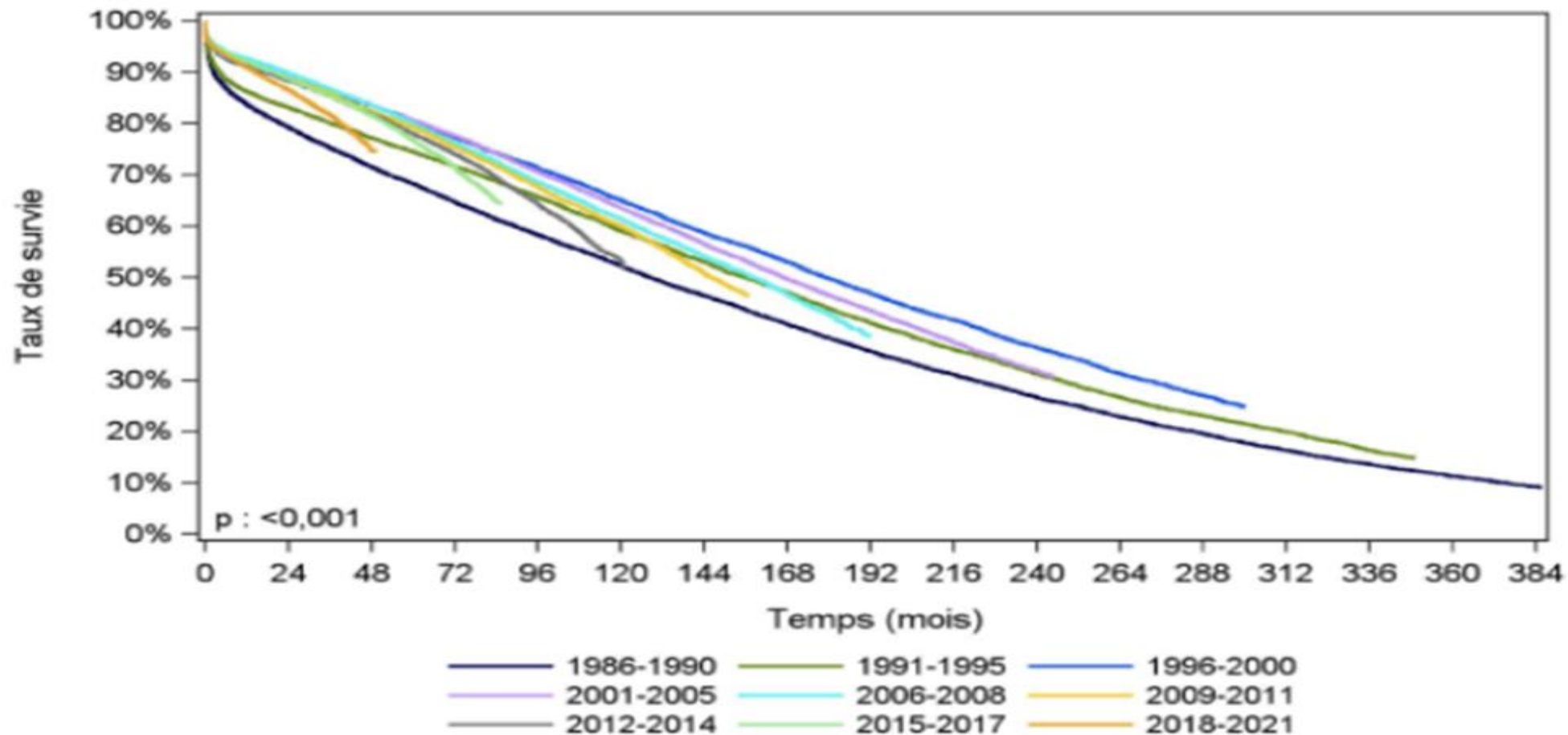
Distribution of histopathology diagnoses and adherence status in biopsies expressed as probability plots conditional on the time of biopsy posttransplantation



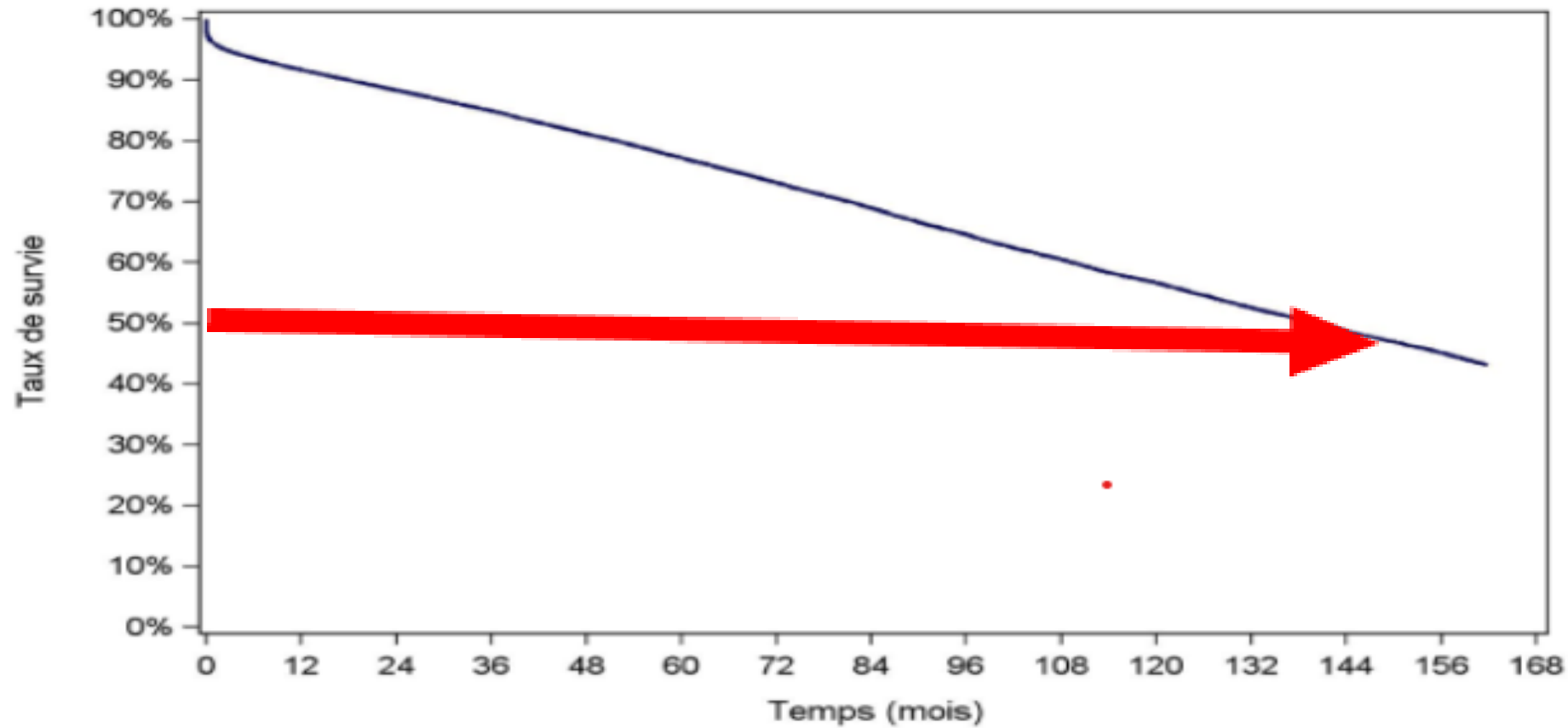
Demi-vie d'une greffe rénale

- Dépend du type de donneur :vivant vs. décédé
- Augmente très peu depuis une dizaine d'années
 - ✓ DV: plus de 20 ans
 - ✓ Donneur décédé : environ 15 ans
- Augmenter la demi-vie:
 - ✓ Gérer au mieux toutes les complications
 - ✓ Prévenir le rejet humoral chronique
 - ✓ Utiliser des médicaments immunosuppresseurs non toxiques pour le rein / Belatacept

Survie du greffon rénal selon la période de greffe (France)



Survie globale du greffon rénal (2007-2021) – France-



Quels sont nos défis après greffe rénale?

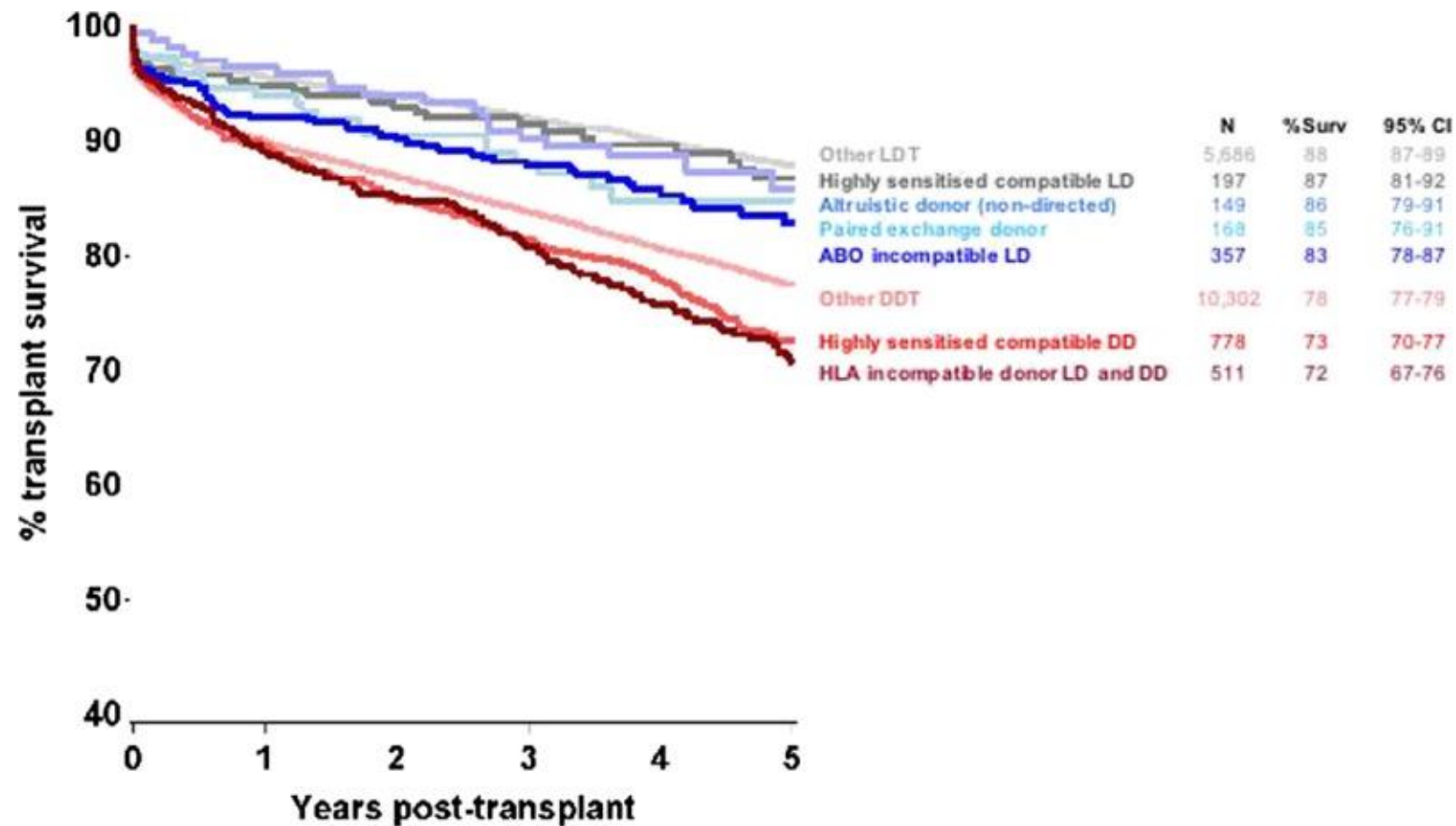
- Obtenir un meilleur taux de survie du greffon à long terme
 - Éviter/minimiser les toxicités des anti-calcineurines
 - Prévenir la formation d'anticorps anti-HLA dirigés contre le greffon (DSA)
- Éviter les complications virologiques / virus CMV, BKV
- Améliorer les paramètres cardio-vasculaires
 - Diminuer le taux de diabète *de novo*
 - Diminuer la masse ventriculaire gauche
- Prévenir les cancers *de novo* (surtout viro-induits)

Les greffes rénales incompatibles

Kidney transplant candidates at high immunological risk, i.e., incompatible transplants

- Patients with isoagglutinins directed against their blood type = ABO incompatible kidney transplantation
- Patients with preformed anti-HLA alloantibodies (panel reactive antibodies –PRA- > 0) BEFORE kidney transplantation:
 - Without antibodies against the potential donor (HLA-sensitized patients)
 - **NO desensitization is required at pretransplant ; only antithymocyte globulins (ATG) induction**
 - With antibody (ies) against the donor = **DSA** (donor-specific alloantibody) = HLA incompatible kidney transplantation
 - **Desensitization is REQUIRED pretransplant including Rituximab therapy**

The UK National Registry of ABO and HLA Antibody Incompatible Renal Transplantation: Pretransplant Factors Associated With Outcome in 879 Transplants

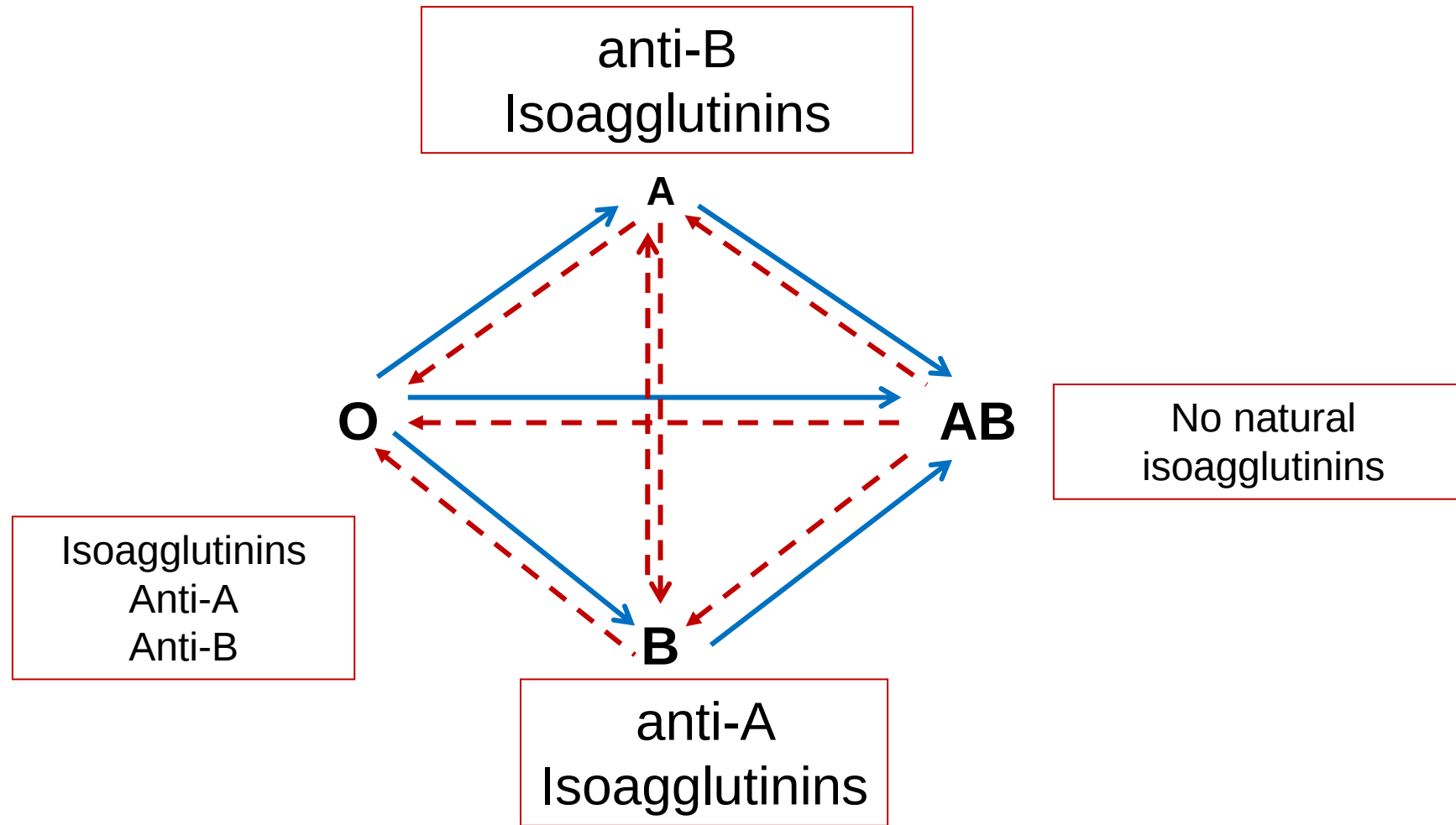


Five-year transplant survival for all kidney only transplants in the United Kingdom between January 1, 2005, and December 31, 2012.

Pourquoi des greffes incompatibles ?

- Quelle est la pertinence des greffes incompatibles quand il y a la possibilité de faire des chaînes de donneurs à grande échelle ??
- En France les chaînes de donneurs sont interdites y compris le don altruiste de rein..
- En France il y a un programme (en « mort encéphalique ») de don croisé ... mais limité à 6 paires
 - Que RESTE-t-il pour augmenter le pool de donneurs ??
 - Les greffes INCOMPATIBLES

When are we facing ABO incompatible transplantation ?



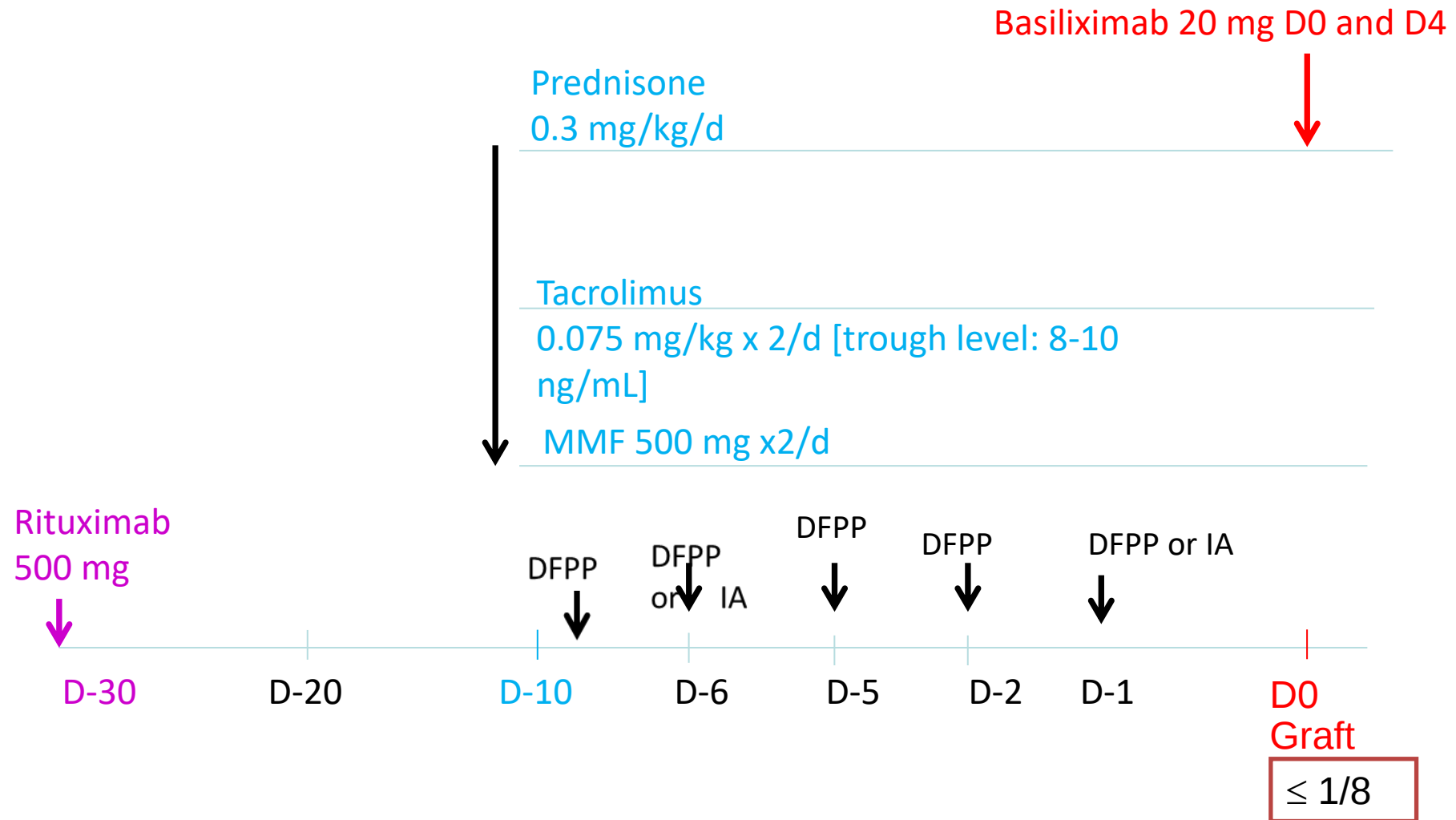
Isoagglutinins (IgG and IgM) may result in acute vascular / humoral rejection.

Ig M and IgG titers at transplantation: to be less than 1/16

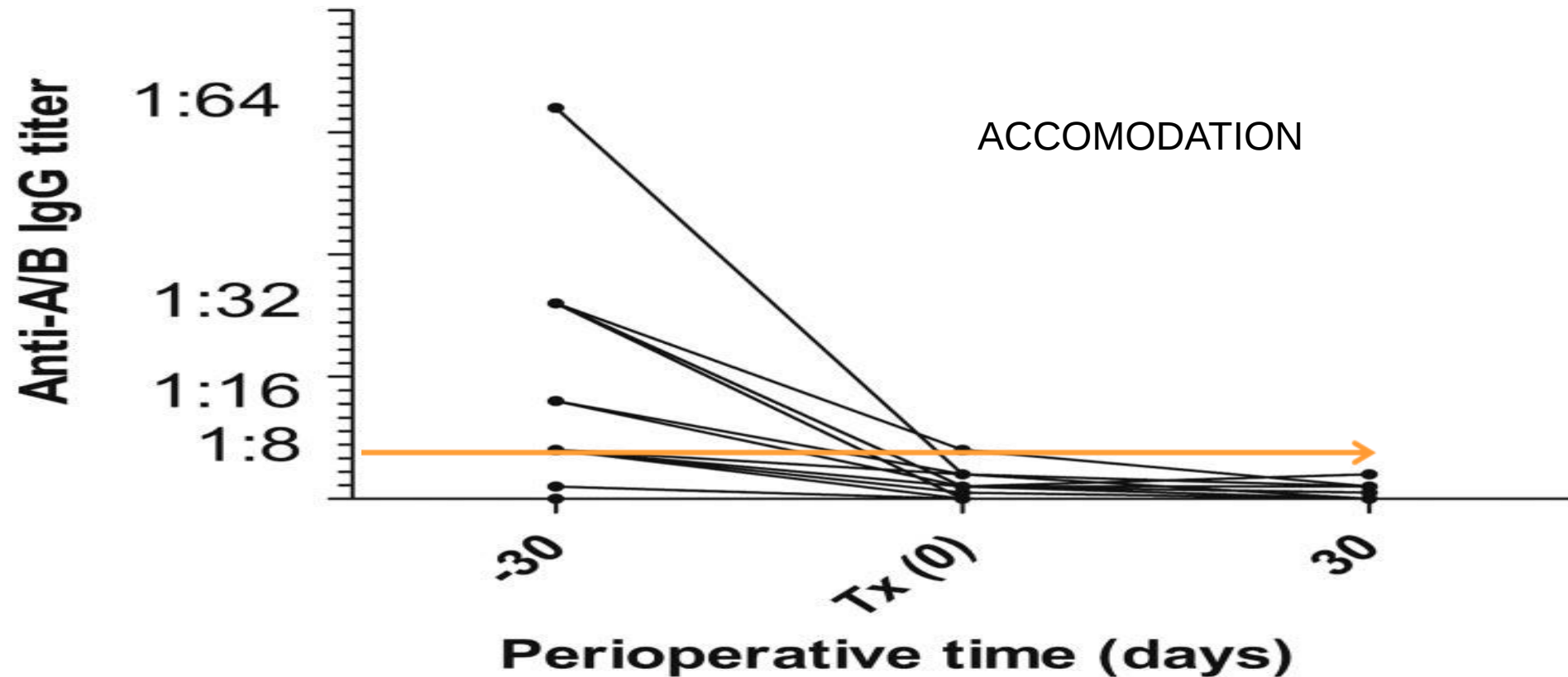
ABO KTx in Grenoble :

Our desensitization protocol

IA = SPECIFIC immunoadsorption ; DFPP ; double filtration plasmapheresis

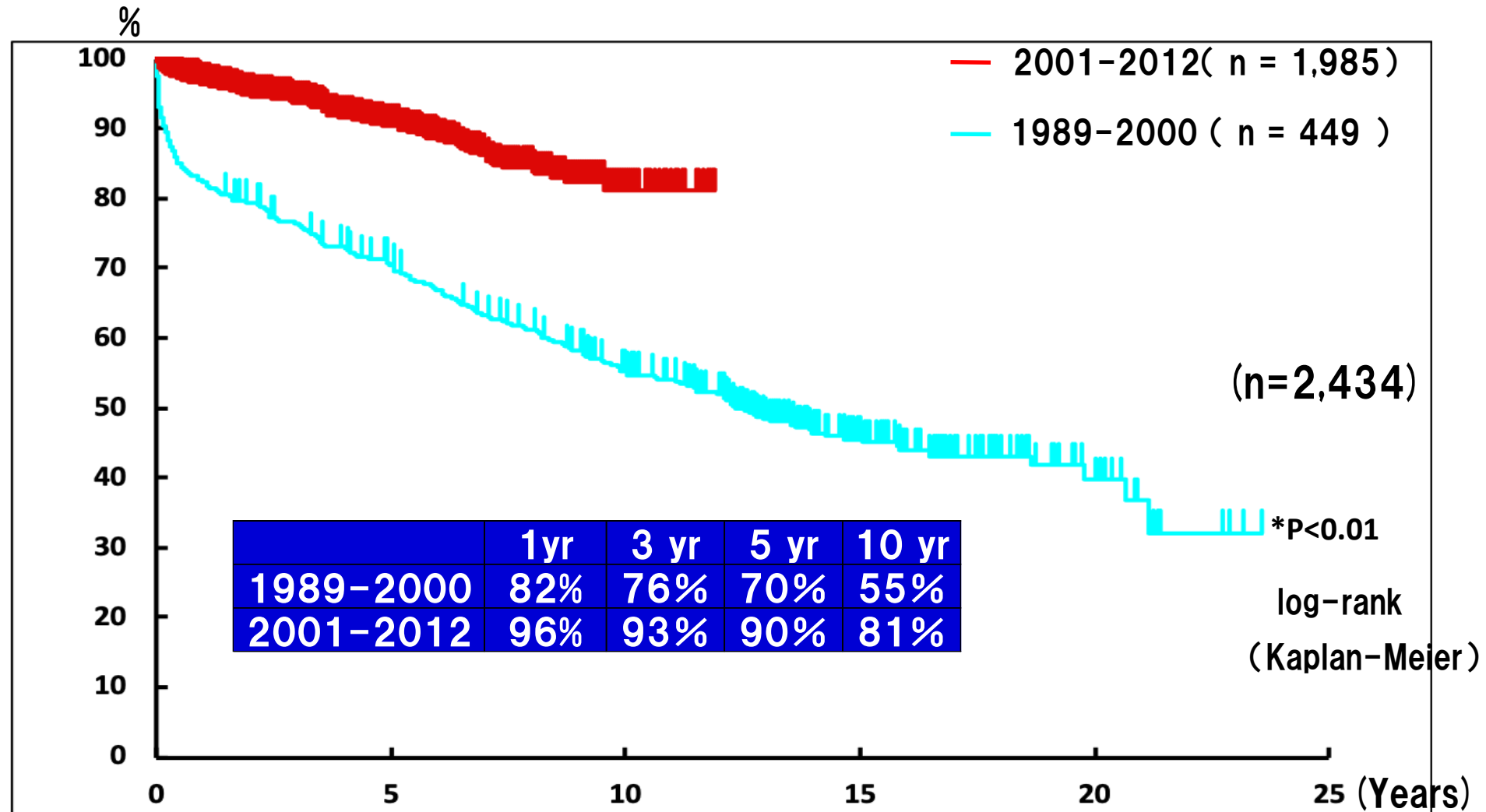


Isoagglutinin titres before and after treatment with pretransplant rituximab and specific immunoadsorption

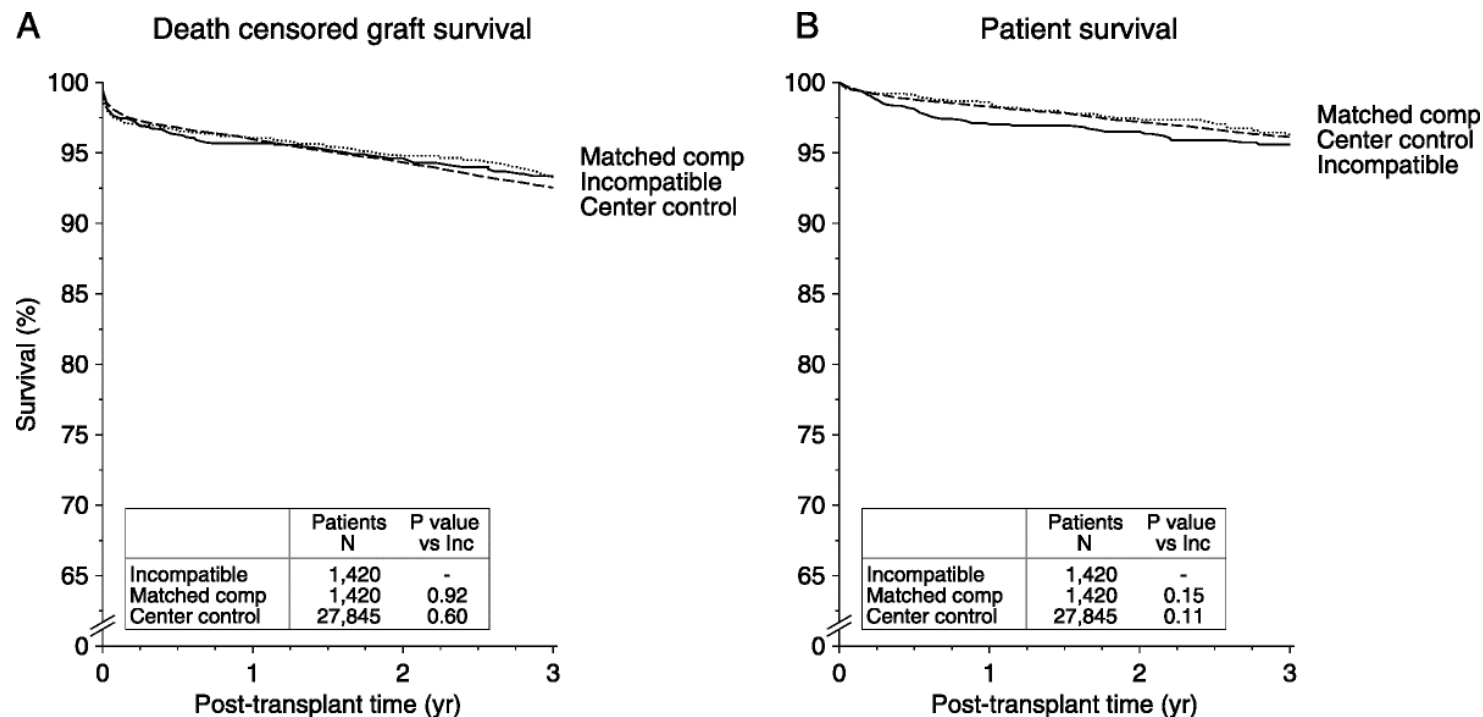


Anti-A/B IgG titers on day -30, the day of transplantation (0), and at postoperative day 30 in a cohort of 19 consecutive recipients of ABO-incompatible kidney transplantation.

ABOi kidney transplantation in Japan : Graft survival (1989-2000 vs 2001-2012)



Three-year outcomes following 1420 ABO-incompatible living-donor kidney transplants performed after ABO antibody reduction : results from 101 centers



Cumulative incidence of (A) death-censored graft survival and (B) patient death in living-donor recipients of an ABO-incompatible graft, matched controls receiving an ABO-compatible graft, or all ABO-compatible transplants from centers that performed at least five ABO-incompatible grafts during the study period ('center control' group) (Kaplan-Meier estimates). P values according to the log-rank test.

La greffe HLA incompatible c'est quoi ?

- Situation dans laquelle le receveur potentiel de greffe rénale à **avant greffe** un ou des anticorps anti-HLA (DSA) contre son donneur vivant et résultant en un cross-match POSITIF
 - La greffe n'est pas possible sauf si on fait « disparaître » ses anticorps anti-HLA
- Situation dans laquelle un patient « ingreffable » sur le plan immunologique (car a développé des anticorps anti-HLA contre tout ce qui n'est PAS lui) n'a pas de donneur vivant et se voit proposer une désimmunisation pour lui retirer un maximum de ses anticorps anti-HLA pour lui proposer ensuite le premier rein donneur décédé rendu HLA compatible (en respectant les compatibilités ABO)



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

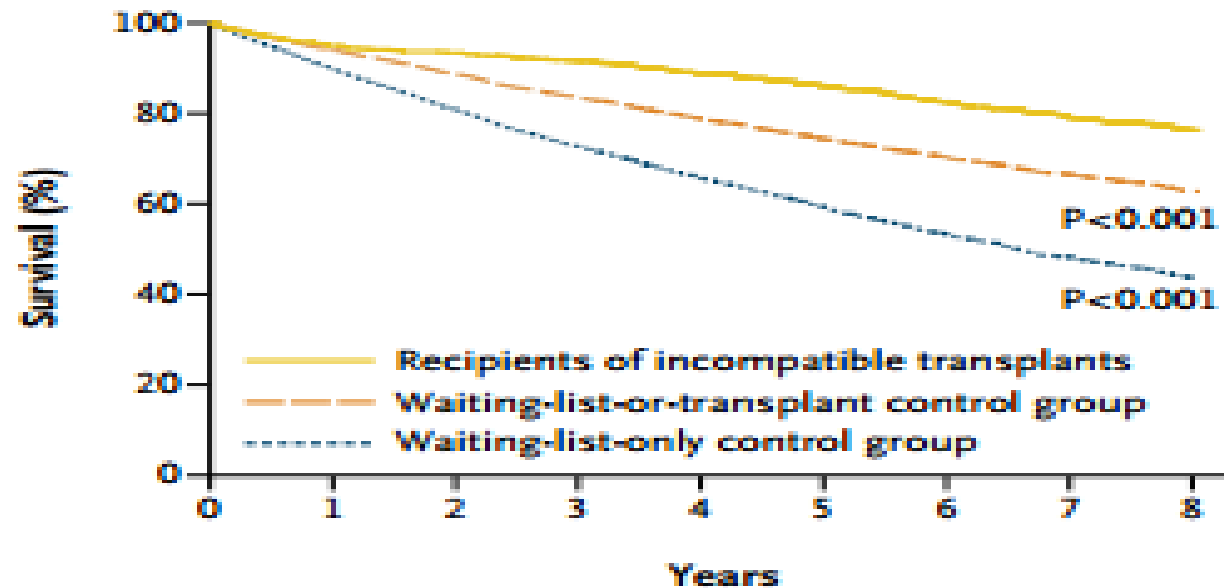
EDITORIAL

HLA-Incompatible Kidney Transplantation — Worth the Risk?

Lionel P.E. Rostaing, MD-PhD, and Paolo Malvezzi, MD

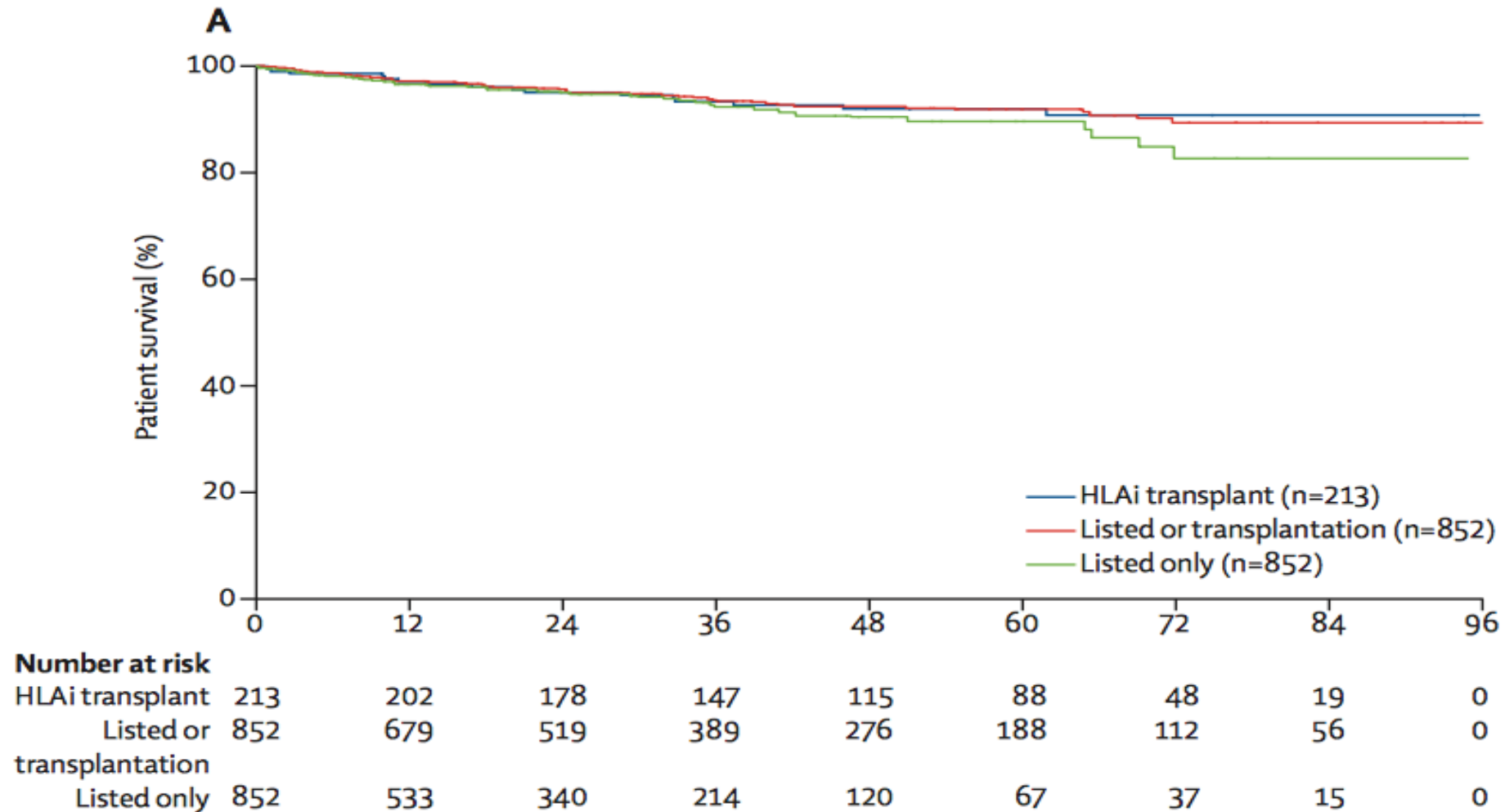
Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Living Donors

Overall Comparison of Survival between the Group That Received Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors and Each Group of Matched Controls. In one control group, the controls remained on the waiting list or received a transplant from a deceased donor. In the other control group, controls remained on the waiting list and did not receive a transplant from a deceased donor



No. at Risk					
Recipients of incompatible transplants	1025	958	832	584	327
Waiting-list-or-transplant control group	5125	4546	3673	2493	1414
Waiting-list-only control group	5125	4141	3024	1810	916

Patient survival (UK cohort) after HLA-desensitization



**Anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur avant greffe:
les faire “disparaître” = Désimmunisation**

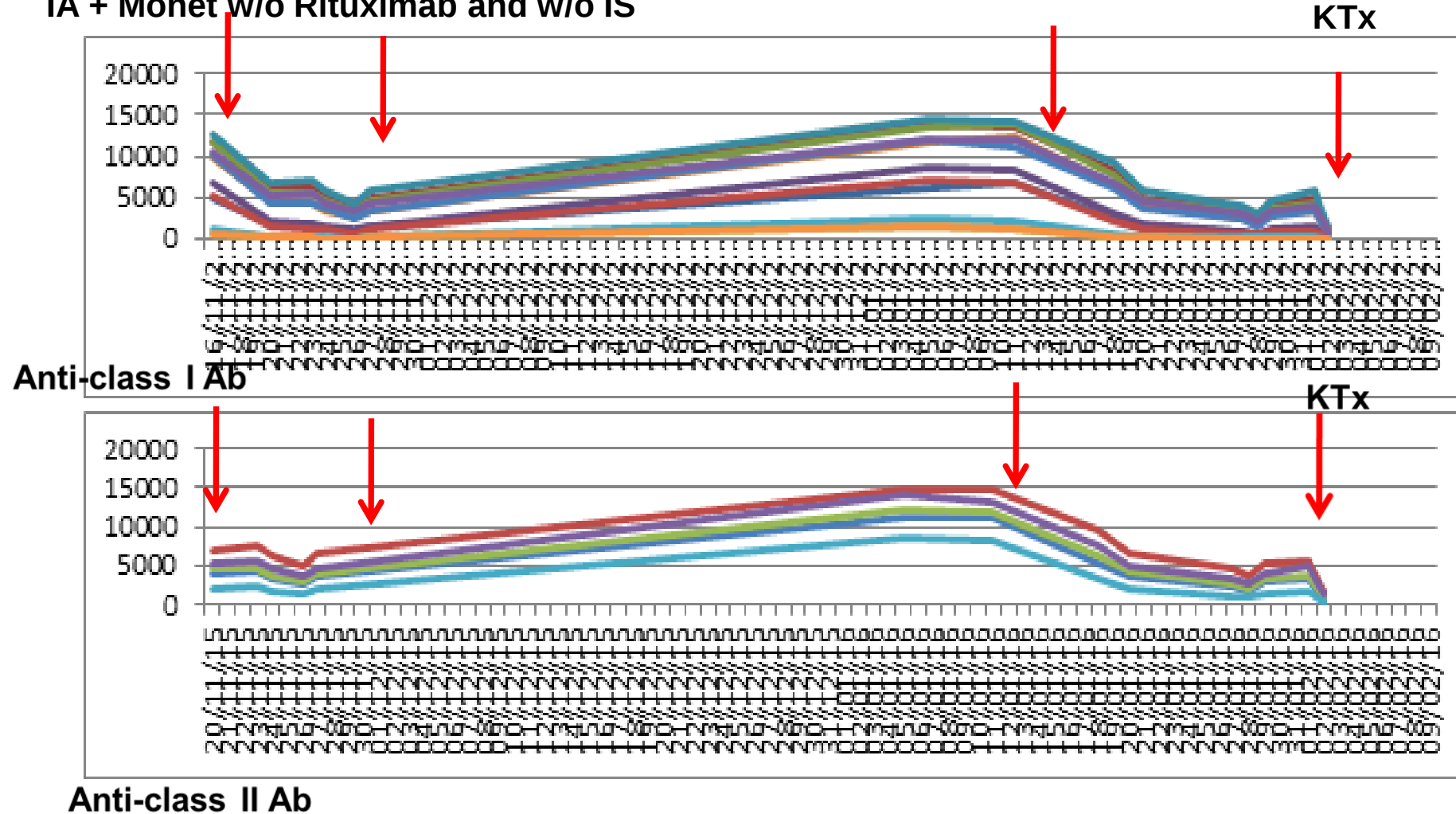
Immunoabsorption semi-spécifique - IA



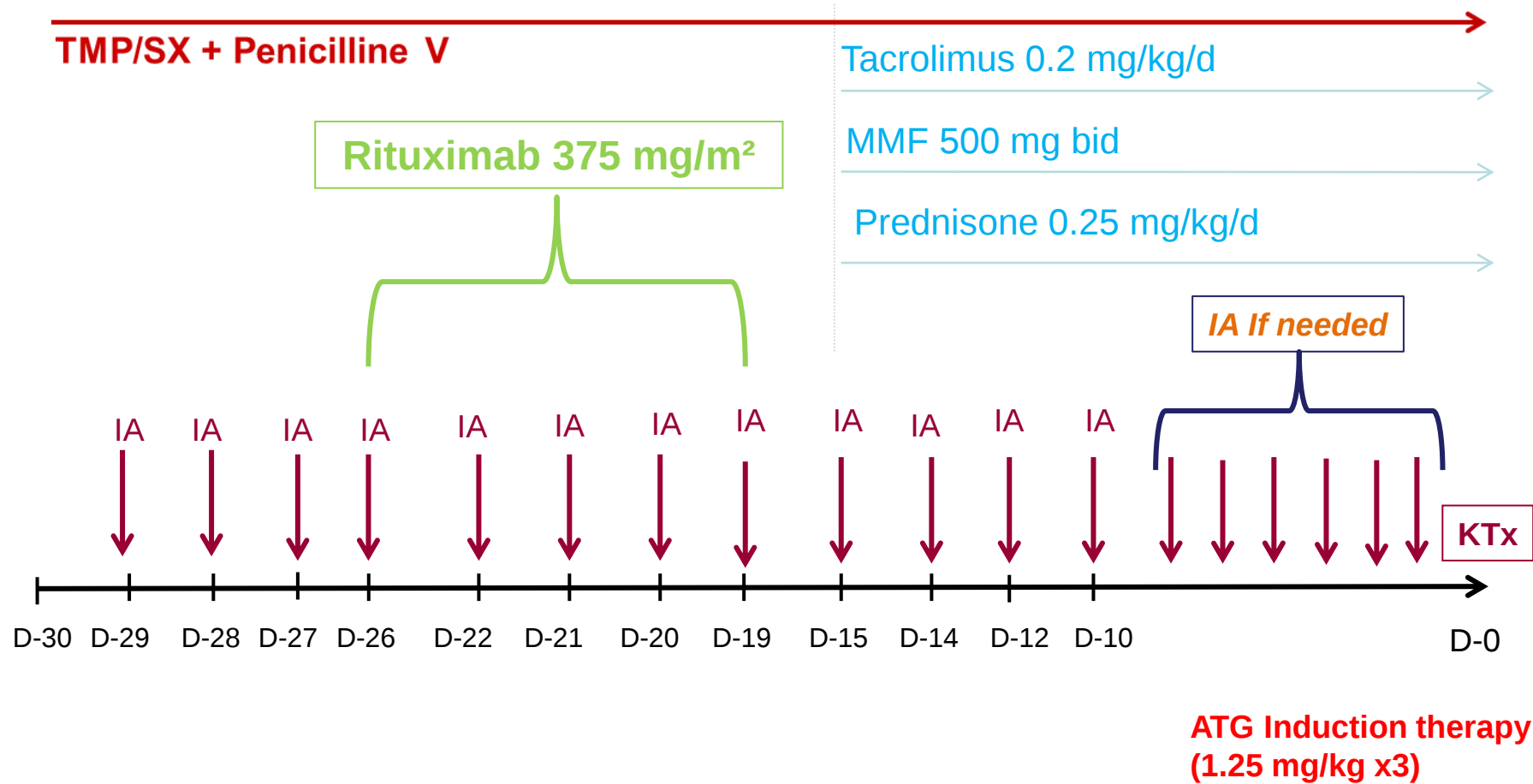
IA : effets sur les anticorps anti-HLA (classe I et classe II)

IA + Monet + Rituximab + immunosuppression

IA + Monet w/o Rituximab and w/o IS

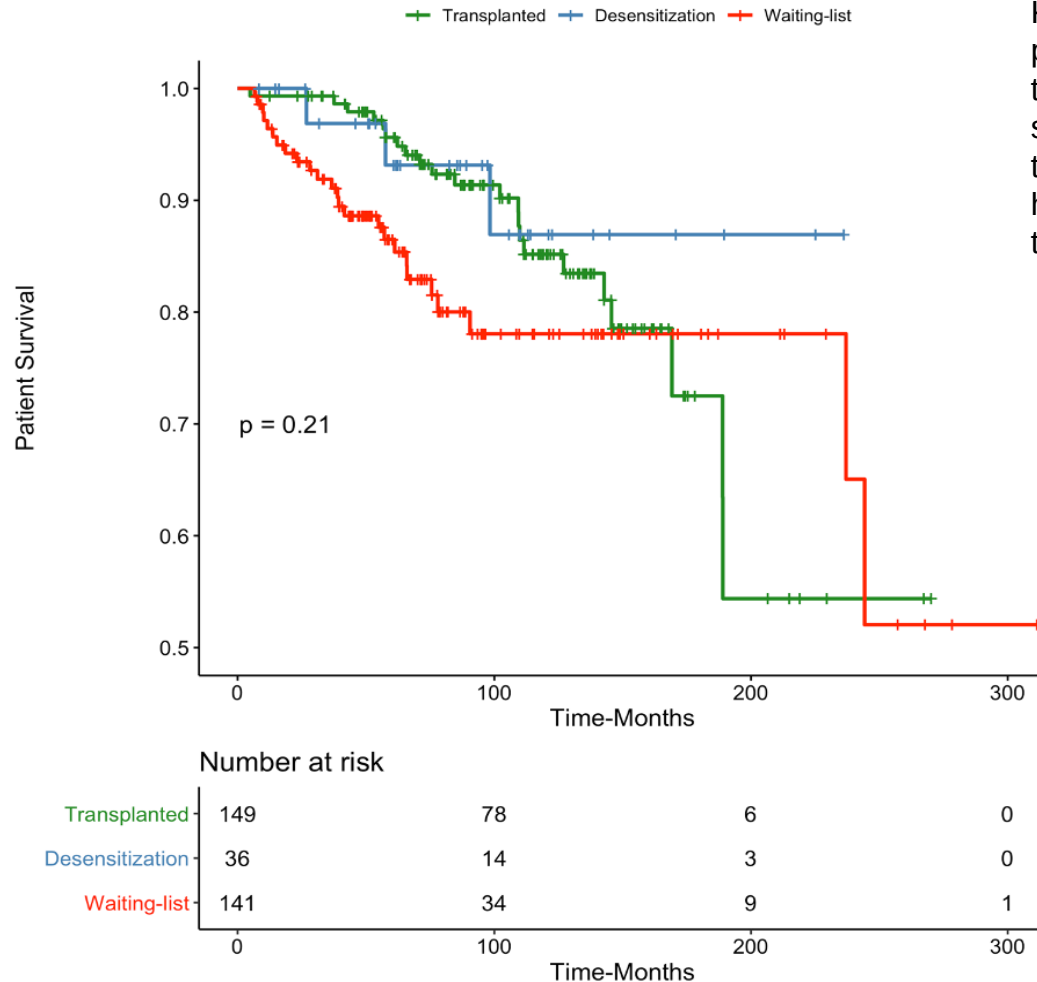


Greffe HLA incompatible avec donneur vivant : notre protocole



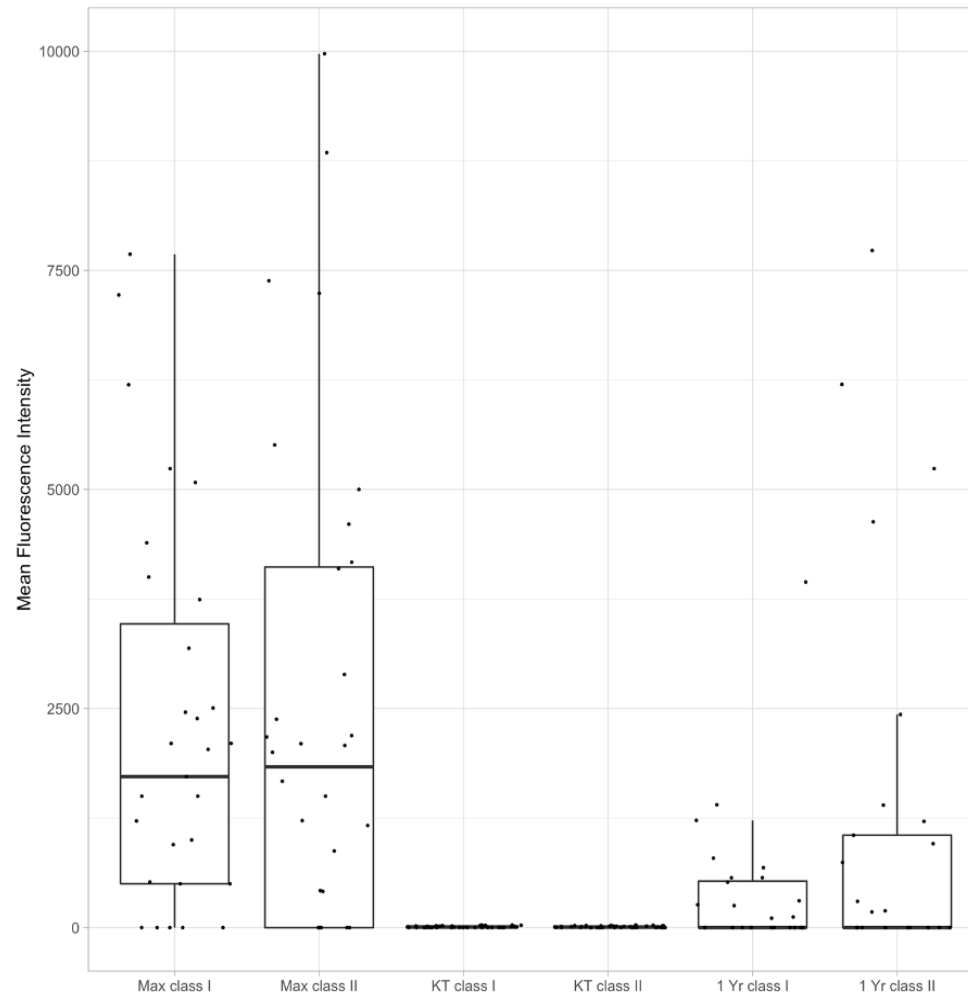
*: MFI goal : < 3,000; IA used semi-specific columns, i.e. Globaffin®

Patient survival : desensitized patients (n=36) compared to highly sensitized patients (n=129) (Grenoble experience)



Kaplan-Meier survival curves of desensitized patients in the setting of HLA incompatible kidney transplantation (blue) as compared to highly sensitized patients remaining on the kidney transplant waiting list at follow up (red) and of highly sensitized patients who received a transplant without desensitization (green).

One-year evolution of the Donor Specific Antibodies (DSA) in desensitized kidney transplanted patients : Grenoble experience



Box-plots of Mean Fluorescence Intensity (MFI) of DSAs. Max class I and II correspond to DSAs maximum MFI in class I and II before the desensitization protocol, KT class I and II correspond to DSAs maximum MFI in class I and II at kidney transplantation, and 1-year class I and II correspond to DSA maximum MFI one year after kidney transplantation.

Reviews

**Desensitization in Crossmatch-positive Kidney Transplant
Candidates**

**Noble, Johan MD; Jouve, Thomas MD, PhD; Malvezzi, Paolo MD;
Rostaing, Lionel MD, PhD**

***Transplantation* 107(2):p 351-360, February 2023.**

DOI: 10.1097/TP.0000000000004279

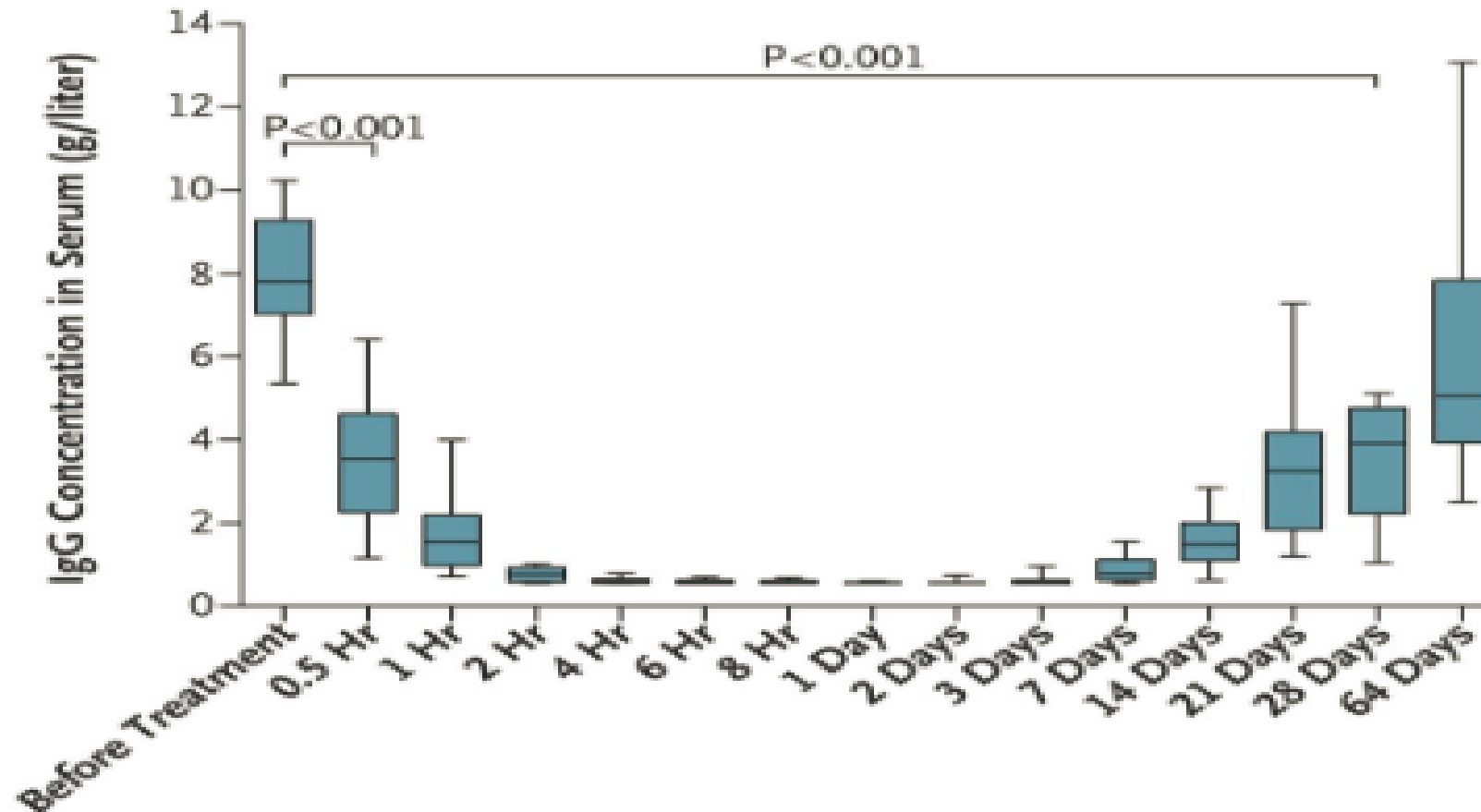
Alternatives à la désimmunisation

Imlifidase (IdeS): IDEFIRIX®

- Imlifidase, the IgG-degrading enzyme derived from *Streptococcus pyogenes*, can cleave all four human IgG subclasses with precise specificity.
 - All IgG molecules can be inactivated for ~1-to-2 weeks, until new IgG synthesis is detected.
 - Single injection because anti-implifidase antibodies
- Imlifidase was first studied for the desensitization of highly HLA-sensitized patients to enable kidney transplantation.
- It is currently being evaluated for kidney transplant recipients who have antibody-mediated rejection (AMR), those with acute kidney injury in the setting of anti-glomerular basement membrane disease (Goodpasture syndrome), and those with Guillain-Barré syndrome
- In 2020, imlifidase received conditional approval from the European Medicines Agency for use to desensitize deceased-donor kidney transplant recipients with a positive crossmatch.

Imlifidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation

Effect of Imlifidase on circulating IgG levels in highly sensitized patients



Jordan SC, et al. N Engl J Med. 2017;377(5):442-453.

Greffe rénale : FUTUR

- L'inadéquation demande/offre va croître
 - Plus de donneurs vivants
 - Plus de donneurs décédés? Plus de donneurs après arrêt cardiaque contrôlé (M3)
- Prolonger la vie des greffons en utilisant des combinaisons de médicaments immunosuppresseurs non néphrotoxiques (anti-CD28/ anti-CD40 ou anti-CD40L)
 - En IV une fois par mois
- Eviter les greffes incompatibles en promouvant les chaines de donneurs (altruistes / décédés)
- Xénotransplantation ?

Global kidney chains

Afshin Nikzad^a, Mohammad Akbarpour^b, Michael A. Rees^{c,d}, and Alvin E. Roth^{e,1} 

^aDepartment of Economics, University of Southern California, Los Angeles, CA 90089; ^bGraduate School of Business, Stanford University, Palo Alto, CA 94305; ^cAlliance for Paired Kidney Donation, Toledo, OH 43604; ^dDepartment of Urology, University of Toledo Medical Center, Toledo, OH 43614; and ^eDepartment of Economics, Stanford University, Palo Alto, CA 94305

Contributed by Alvin E. Roth, June 16, 2021 (sent for review April 13, 2021; reviewed by Joseph Keith Melancon and Julian Savulescu)

Kidney failure is a worldwide scourge, made more lethal by the shortage of transplants. We propose a way to organize kidney exchange chains internationally between middle-income countries with financial barriers to transplantation and high-income countries with many hard to match patients and patient–donor pairs facing lengthy dialysis. The proposal involves chains of exchange that begin in the middle-income country and end in the high-income country. We also propose a way of financing such chains using savings to US health care payers.

kidney exchange | transplantation | market design | global kidney exchange | chains

Transplantation is the treatment of choice for kidney failure, but many barriers prevent transplantation. The barriers in economically developed countries differ from those in developing countries, but transplantation is woefully undersupplied relative to the incidence of kidney failure in both richer and poorer nations.

In much of the developing world, transplantation or other treatment such as dialysis is largely unavailable due to financial constraints, and kidney failure is a death sentence (1–4). In the developed world, many people struggle on dialysis, a tem-

taken off dialysis, a much more expensive treatment. (That dialysis is much more expensive than transplantation is the key to the viability of GKE, in which the savings from reduced dialysis for American patients who would otherwise face long dialysis can pay for the care of foreign patient–donor pairs with whom they match.)

Although GKE has generated considerable support (22–24), it has also generated critics and rebuttals to those (e.g., refs. 25–32). One early criticism was that GKE somehow violated the laws against paying donors for their kidneys. This line of argument has been effectively rebutted by, among others, the European Society of Transplantation’s Committee on Ethical, Legal, and Psychosocial Aspects of Transplantation (24), which observed that the payments in GKE are essentially no different from those in domestic kidney exchange. In each case, payments flow from health care payers to hospitals for medical services, while each patient–donor pair donates a kidney without financial compensation.[†]

Two criticisms have not so far been directly addressed through the design of global exchanges (compare ref. 34). The first is that transplanting foreign patients in the United States does not increase the number of transplants carried out by hospitals in their home countries. The second related criticism is that

XENOTRANSPLANTATION

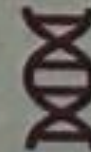
- Mathieu Jaboulay (Lyon) a été l'auteur en 1906 de la première xénogreffe mondiale: un rein de chèvre ou de porc greffé à hauteur du coude chez 2 femmes en insuffisance rénale terminale « afin d'établir une suppléance fonctionnelle pour la sécrétion urinaire, en installant un rein étranger mais sain ».
- 1964 : les premières xénogreffes rénales (n=12) sont réalisées à partir de reins de chimpanzé à la Nouvelle Orléans par le chirurgien Keith Reemtsma (1925-2000). Durée de fonction : maximum 9 mois.
- 1993: Thomas Starzl réalise deux xénogreffes de foie du chimpanzé vers l'homme à Pittsburgh.
- 2022: première xenotransplantation cœur de porc génétiquement modifié chez l'homme
- 2023: première xenotransplantation rein de porc génétiquement modifié chez personne en état de mort encéphalique (32 jours sans rejet)

challenges for xenotransplantation

Key challenges



Potential gene targets



Hyperacute rejection

- Innate Immunity: Pre-formed antibodies against pig antigens can drive rapid rejection

- Delete: Pig antigens (α Gal/GTKO, CMAH, B4galNT2)
- Add: Human complement inhibitor genes (CD46, DAF)

Coagulation / thrombosis

- Coagulation Dysregulation: Clotting can have severe outcomes for patients

- Add: Human anti-coagulant genes (TBM, EPCR)

Delayed Xenograft rejection

- Achieve similar levels of immunosuppressive drugs as used for human allografts

- Add: Human immunosuppr. (CD47) and anti-inflammatory (HO1) genes

Organ growth

- Provide pig organs that remain human sized (post-transplant)

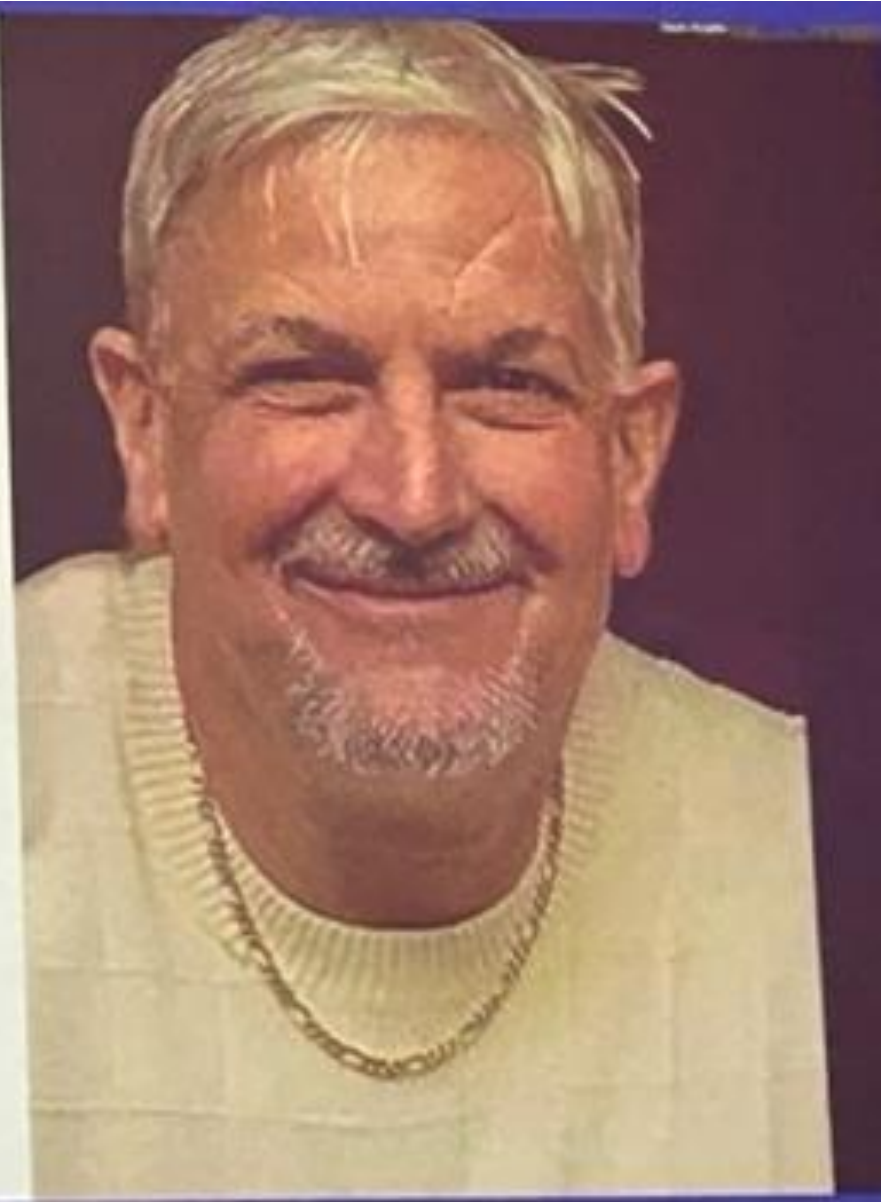
- Delete: Pig growth hormone receptor gene (GHR)



- Testing preclinical efficacy of GE organs in brain-dead humans
- Xenokidney (N=6)
 - UAB/Locke – 3, 3, 7 day survival studies
 - NYU/Montgomery – 3, 3, 61 day survival studies
 - Standard immunosuppression, little or no rejection (managed)
- Xenoheart (N=2; NYU/Montgomery)
 - 3 day survival studies, standard immunosuppression
 - Normal function; no evidence of rejection
- Important information (safety and efficacy) in advance of human clinical trials

World's First Pig-to Human Organ Transplant -David Bennett

- 57 year old patient
- Bi-ventricular heart failure, severe hypertension, prior mitral valve repair
- Patient was on ECMO (artificial heart support); only a few weeks to live
- University of Maryland (Drs. Mohiuddin and Griffith) submitted an expanded access IND to the FDA for treatment of an individual patient on Dec.20
- Dec.31: FDA approved for emergency use treatment of David Bennett
- Jan.7, 2022: First Clinical Xeno heart transplant with Revivacor 10GE pig



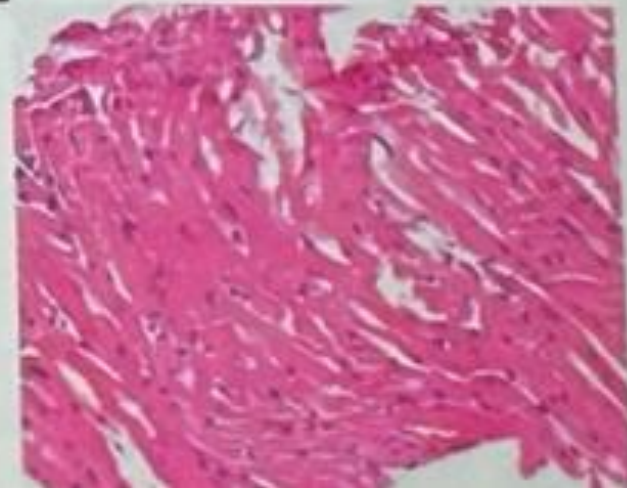


- Team led by Dr. Bart Griffith and Dr. Muhammad Mohiuddin
- 10GE pig heart procured from 1 yr old donor pig (Revivacor)
- Perfused for 4 hrs on XVIVO perfusion system to protect organ
- Despite aortic dissection the xenoheart was immediately life supporting
- Immunosuppression : anti-CD40 + MMF and steroids.

Success for the patient and the field of transplantation!



- **David Bennett at weeks 6 post-Tx**
- **Strong heart function**
- **Biopsy showed normal histology up to d47**



Ethique et Transplantation

- Inadéquation besoins de greffons rénaux et donneurs disponibles
 - Qui prioriser en l'absence de donneur vivant?
 - Comment augmenter le nombre de donneurs?
- Qu'en pensent les patients?
- Jusqu'où aller pour rendre la disparité moins criante?
- Elever des porcs génétiquement modifiés juste pour remplir nos besoins en organes?
- Et la greffe dans les pays émergents???

Merci :

***Aux équipes médicales et para-médicales (Néphrologie,
Hémodialyse/Aphérèses, Transplantation, Urologie)***

A l'équipe du laboratoire HLA

A la coordination hospitalière des prélèvements

Aux anatomo-pathologistes

Aux donateurs et à leurs familles

et bien sûr aux Patients

