



Transplantation rénale ABO incompatible



Rev Med Suisse 2012; 8: 1310-3

K. Hadaya

Dr Karine Hadaya
Service de transplantation
Département de chirurgie
et Service de néphrologie
Département des spécialités
de médecine
HUG, 1211 Genève 14
karine.hadaya@hcuge.ch

ABO incompatible renal transplantation

ABO-incompatible living donor renal transplantation began in 1982. It may provide a significant source of organs. One dose of rituximab is given four weeks pre-operatively and oral triple immunosuppressive regimen is introduced 7 days pre-operatively. Anti A/B titres are lowered to less than 1 : 8 by specific immunoabsorption with Glycosorb® column. During the first 15 days post-transplant, accommodation state is acquired. Thereafter, graft and patient survivals, and acute humoral rejection rates are the same as those of ABO identical renal transplantations.

La transplantation rénale ABO incompatible a débuté en 1982. Elle permet d'augmenter significativement le nombre de greffes en provenance de donneurs vivants. Les futurs receveurs reçoivent une perfusion de rituximab environ un mois avant l'opération et débutent la trithérapie immunosuppressive *per os* sept jours auparavant. Les anticorps anti-ABO sont diminués par immuno-adsorption spécifique avec la colonne Glycosorb jusqu'à atteindre un taux < 1/8. Pendant les quinze premiers jours postopératoires, un état d'accommodation s'installe. Au-delà, les survies du patient et du greffon, de même que l'incidence de rejet humoral aigu, sont identiques à celles d'une transplantation rénale ABO identique.

INTRODUCTION

La barrière des groupes sanguins constitue la principale barrière immunologique en transplantation d'organe solide. Jusqu'à récemment, seules étaient acceptées les transplantations entre un donneur et un receveur de groupes sanguins identiques ou compatibles (donneur O universel pouvant être transplanté à un receveur de n'importe quel groupe sanguin). Transplanter entre groupes sanguins différents était une erreur médicale. Depuis 1982, plusieurs équipes médico-chirurgicales ont débuté des programmes de transplantations rénales ABO incompatibles (ABOi), permettant actuellement de proposer ce type de transplantation lorsqu'un donneur vivant est disponible.

GROUPES SANGUINS: ANTIGÈNES ET ANTICORPS

Karl Landsteiner (1868-1943), biologiste et médecin autrichien, découvrit en 1901 les groupes sanguins, antigènes et anticorps, en étudiant les phénomènes de coagulation. La loi de Landsteiner qui en découle démontre la relation inverse entre les antigènes exprimés à la surface des globules rouges et la présence physiologique d'anticorps, quand l'antigène correspondant dans le sérum est absent. Cette loi a permis de transfuser sans danger et efficacement, et a valu à son auteur le Prix Nobel de Médecine en 1930.

Les antigènes ABO sont des glycoprotéines dont la partie extracellulaire, polysaccharidique, confère la spécificité antigénique. C'est l'enzyme glycosyltransférase A₁, A₂ ou B qui rajoute la N-acétyl galactosamine (antigène A, phénotype A₁ chez 80% de la population caucasienne) et/ou le galactose (antigène B) sur la substance H, définissant ainsi, le groupe sanguin A, B, AB ou O (aucun antigène rajouté sur la substance H).

En 1959, l'expression des antigènes ABO est également mise en évidence dans les organes solides, dont le rein, à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux et sur la membrane basale des cellules épithéliales tubulaires. Ces antigènes sont dès lors considérés comme de véritables antigènes d'histocompatibilité et la transplantation rénale ABO incompatible (ABOi) est associée à un rejet humoral, médié par les anticorps. Il se produit une liaison antigène-anticorps immédiate, une activation de la cascade du complément, des thromboses vas-

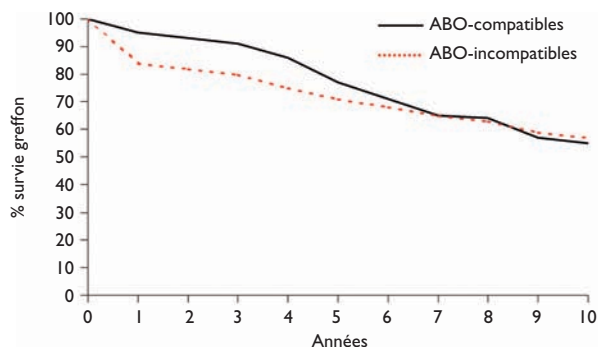


Figure 1. Survie identique des greffons rénaux ABO-compatible et ABO-incompatible (D'après réf. 3.)

laire et une destruction de l'organe. Malgré cela, entre 1955 et 1987, 53 transplantations rénales ABOi, principalement en provenance de donneurs décédés, ont eu lieu. Les résultats catastrophiques de survie du greffon à un an, 13% de greffons fonctionnels, ont contribué à l'abandon de cette technique.

PREMIÈRE TRANSPLANTATION RÉNALE ABOI RÉUSSIE ET IMPLÉMENTATION DES PROGRAMMES

En 1981, à Bruxelles, par erreur, un greffon rénal A₁ est transplanté à un receveur O. La prise en charge immédiate consista en des échanges plasmatiques, la perfusion d'anticorps polyclonaux, une triple immunosuppression de cyclosporine A, d'azathioprine et de corticoïdes et va permettre une survie du greffon pendant 22 ans.¹

Dès 1982, la Belgique va développer un programme de transplantation rénale ABOi en provenance de donneurs vivants.² La préparation du receveur consista en une splénectomie et des échanges plasmatiques prégreffe, suivie d'une immunosuppression à base d'anticorps polyclonaux, de cyclosporine A, d'azathioprine et de corticoïdes. La survie du greffon à un an est alors identique à celle d'une greffe ABO identique, soit 88%. Le Japon va rapidement s'intéresser à la transplantation rénale ABOi: en effet, de par sa culture religieuse – le shintoïsme est incompatible avec le prélèvement de donneurs décédés – toutes les modalités du don vivant vont être exploitées. La première transplantation ABOi réussie aura lieu en 1985, suivant le protocole belge.

Au Japon, entre 1989 et 2006, plus de 1000 greffes rénales ABOi ont été effectuées dans 82 centres. La survie des greffons rénaux ABO identique et ABOi à dix ans était la même (figure 1).³ Le protocole de prise en charge a évolué sur trois périodes, permettant une augmentation de la survie du greffon à un, trois et cinq ans (tableau 1).⁴

Face à ces très bons résultats, les Etats-Unis, le Canada et plusieurs pays européens (24 centres en Suède, Allemagne, Suisse, Royaume-Uni, Espagne...) ont débuté des programmes de transplantation rénale ABOi, la condition *sine qua non* étant d'avoir un donneur vivant afin de pouvoir préparer le receveur.

Tableau 1. Survie des greffons rénaux selon trois périodes, au Japon, n = 1012 (D'après réf. 4).

	1 an	3 ans	5 ans
2001-2006 (n = 567)	96%	94%	90%
1995-2000 (n = 277)	84%	79%	76%
1989-1994 (n = 168)	81%	78%	68%

POURQUOI DÉVELOPPER LA TRANSPLANTATION RÉNALE ABOI?

Le nombre de patients en attente de greffe rénale ne fait que croître. Ce phénomène mondial est le reflet d'un déséquilibre entre l'offre et la demande. La demande croissante s'explique par une espérance de vie augmentée de la population générale, une augmentation de la prévalence des causes principales d'insuffisance rénale terminale (hypertension artérielle, diabète), l'absence de traitement de la principale cause de maladie génétique rénale (la polykystose rénale autosomale dominante), l'absence de limite supérieure d'âge pour bénéficier d'une transplantation rénale et l'acceptation des patients VIH positifs avirémiques. D'autre part, l'offre de greffons rénaux en provenance de donneurs décédés reste faible, malgré une volonté politique mise en avant dans beaucoup de pays. En Suisse, le nombre de donneurs décédés par million d'habitants n'a pas progressé entre 2004 et 2010: 13 vs 12,6. Ce chiffre particulièrement faible est associé à des décès: 26 des 1171 patients en attente de greffe rénale sont décédés en 2011. Face à ce constat, et face aux meilleurs résultats lors de transplantations rénales en provenance de donneurs vivants, dès 1990, beaucoup de pays, dont la Suisse, ont décidé de développer la greffe rénale en provenance de donneurs vivants, incluant les transplantations ABOi. En effet, lorsqu'un couple se présente en prévision d'une greffe rénale, il y a 30% de risques que le donneur vivant et le patient soient de groupes sanguins différents (tableau 2).

PROTOCOLE DE CONDITIONNEMENT DU RECEVEUR

Le futur receveur d'une transplantation rénale ABOi nécessite une préparation préopératoire. Le protocole de conditionnement visera à diminuer le taux des anticorps anti-ABO, à empêcher leur réapparition et à favoriser l'acquisition d'un état d'accommodation. Diminuer le pool de

Tableau 2. Fréquence des groupes sanguins dans la population générale

Risque d'incompatibilité de 30% entre un donneur vivant et un receveur	O	41%
	A1	36%
	A2	10%
	B	9%
	AB	4%



lymphocytes B, cellules présentatrices d'antigènes et pré-curseurs des plasmocytes producteurs d'anticorps dont les anticorps anti-ABO, s'est fait initialement par splénectomie. L'utilisation du rituximab, anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, par l'équipe suédoise du Karolinska Institute, Stockholm, en 2002, a permis de ne plus recourir à la splénectomie.⁵ Administré en dose unique de 375 mg/m² 30 jours avant la date présumée de la transplantation, il est associé à une meilleure survie du greffon à trois ans (95,8% vs 93,5%) et à une incidence moindre de rejet humoral à six mois (16,7% vs 26%), comparé à la splénectomie.

Selon les centres, l'immunosuppression per os débute entre quinze et sept jours avant la date présumée de la transplantation, à base de tacrolimus ou de cyclosporine A, mycophénolate mofétil et prednisone. Le jour de la greffe, le patient recevra une induction à base de basiliximab, anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la chaîne alpha du récepteur IL2 à la surface des lymphocytes T activés. Tous ces immunosuppresseurs sont les mêmes que ceux prescrits lors d'une greffe ABO rénale identique.

L'élément-clé est la diminution des IgG et IgM anti-ABO à moins de 1/8, permettant la transplantation sans risque de rejet humoral aigu immédiat. Ces anticorps peuvent être éliminés par des échanges plasmatiques ou une immuno-adsorption.⁶ Dans le premier cas, tout le plasma est remplacé par un liquide de substitution, mettant le patient à risque d'hémorragies et d'infections. C'est la technique la moins chère, encore utilisée aux Etats-Unis. Dans l'immuno-adsorption, aucun liquide de substitution n'est nécessaire; la colonne de protéine A élimine 100% de toutes les IgG et 30-80% de toutes les IgM alors que les anticorps anti-ABO ne représentent que 0,25% de l'ensemble des anticorps. Une technique d'immuno-adsorption plus spécifique a été mise au point en Suède. La société Glycorex Transplantation a produit en 2001 un filtre, le Glycosorb: sur une matrice de sépharose sont fixées des trisaccharides de synthèse, A, B ou AB, identiques aux épitopes antigéniques des groupes sanguins. Le sang du patient passe par un premier filtre de plasmaphérèse, puis le plasma passe à travers le Glycosorb disposé en série: les anticorps anti-A et/ou anti-B qui s'y trouvent se lient aux trisaccharides. L'ensemble du plasma est rendu au patient et aucun liquide de substitution n'est administré. A chaque séance, une diminution du taux des IgG et des IgM de 2-4 dilutions est constatée. La spécificité du Glycosorb pour les anticorps anti-A et B n'est toutefois pas de 100%. En effet, 34% des IgM totales et 18% des IgG totales sont également éliminées, principalement celles dirigées contre des antigènes polysaccharidiques (antipneumocoques et anti-*haemophilus influenzae*).⁷

Dès que le taux des IgG et des IgM anti-ABO a atteint moins de 1/8, la greffe rénale doit se faire dans les douze heures. Il s'agit donc d'une greffe semi-élective, qui nécessite une grande disponibilité des chirurgiens, des anesthésistes, des biologistes et des immunologues.

ANTICORPS ANTI-ABO

Les IgG et IgM anti-ABO se dosent par une technique semi-quantitative d'hémagglutination: le sérum du patient, de dilutions variables, est incubé dans des tubes avec les

globules rouges du donneur. Les résultats sont obtenus en environ quatre heures. La cytométrie de flux donne des résultats plus sensibles. Toutefois, cette technique est plus longue, nécessite un personnel spécialisé et ne peut être effectuée en urgence; elle ne peut donc pas constituer actuellement un moyen de suivi des anticorps.

Les anticorps anti-ABO sont suivis pendant les quinze premiers jours post-transplantation. En cas de rebond associé à une augmentation de la créatinine, une biopsie du greffon est effectuée. La mise en évidence d'un rejet humoral motive alors la reprise des séances d'immuno-adsorption spécifique par Glycosorb. Au-delà de quinze jours, l'«accommodation» est acquise et maintenue sur le long terme.

RÉSULTATS EUROPÉENS, SUISSES ET GENEVOIS

La Suède a été pionnière en Europe pour la transplantation rénale ABOi. Le protocole, implémenté en 2002 par le Karolinska Institute à Stockholm, et associant une perfusion de rituximab et le Glycosorb, a permis d'obtenir des résultats identiques à ceux des greffes rénales ABO identiques. A un et trois ans, la survie du patient est de 100% et celle du greffon de 86,7%; aucun épisode de rejet humoral n'a été diagnostiqué.⁸ Les résultats allemands sont tout aussi satisfaisants.⁹

La même équipe suédoise a effectué dix transplantations rénales ABOi chez des enfants âgés d'un à seize ans, avec le même protocole de conditionnement. Le suivi de trois mois à trois ans n'avait pas montré de rebond des anticorps anti-ABO, et la survie des enfants et de leurs greffons était de 100%.¹⁰

En Suisse, cinq centres de transplantation, Bâle, Zurich, Genève, Berne et Saint-Gall, ont inclus dans leur programme la greffe rénale ABOi adulte et ont décidé d'un protocole commun (tableau 3). Celui-ci adapte les protocoles suédois et allemand, en réutilisant toutefois le Glycosorb vendu à usage unique, au prix de 3700 euros. Des solutions Fresenius permettent un rinçage de la colonne, l'éluion des anticorps, la neutralisation de la colonne et le remplissage avec une solution de préservation jusqu'à la prochaine utilisation. Avec ce système, des économies substantielles ont pu être faites sans risque pour le patient. Plus de 60 patients ont bénéficié d'une greffe rénale ABOi en Suisse avec d'excellents résultats, qui seront prochainement publiés.

Aux Hôpitaux universitaires de Genève, entre mai 2008 et février 2012, quatorze patients (onze hommes et trois femmes, âgés entre 22-77 ans) ont bénéficié d'une trans-

Tableau 3. Protocole suisse de transplantation rénale ABOi (2008)

Critères d'inclusion

- Receveur O, A, B
- VIH négatif
- \geq 1^{re} transplantation
- Crossmatch T et B négatifs
- IgG et IgM antidonneur \geq 1/8
- Contraception orale pendant une année
- Signature d'un consentement éclairé



plantation rénale ABOi. Les donneurs, âgés de 39-70 ans, étaient des conjoints (n=10), des mères (n=2) et des amis (n=2). Dans 78,6% des cas, la constellation donneur/receveur était A/O, dans 14% B/A et dans 7% A/B. Ainsi, les receveurs de groupe sanguin O, les plus nombreux en liste d'attente et ceux qui attendent le plus longtemps, sont les grands bénéficiaires des transplantations rénales ABOi. Au 15 avril 2012, la survie des patients et des greffons était de 100%; un rejet cellulaire infraclinique a été diagnostiqué sur la biopsie de routine effectuée à trois mois de la transplantation et traité avec succès avec des bolus de méthylprednisolone; deux infections à BK virus ont été traitées avec succès en diminuant l'immunosuppression. Aucun rebond des anticorps anti-ABO n'a été objectivé.

MÉCANISMES DE L'«ACCOMMODATION»

Le terme «accommodation» a été utilisé la première fois en 1982, pour caractériser un greffon rénal avec peu ou pas de lésions histologiques et à fonction normale, alors qu'il se trouve dans un environnement de groupe sanguin différent. Les anticorps anti-ABO circulants sont produits à très faibles taux par le receveur et se fixent sur les antigènes ABO exprimés à la surface de l'endothélium vasculaire et de l'épithélium tubulaire du greffon. La cascade du complément est activée comme le prouve le marquage C4d positif mais elle s'arrête avant le stade du complexe d'attaque membranaire (figure 2). Elle ne mène donc pas à la destruction du greffon. Cet état d'«accommodation» s'acquiert au cours des quinze premiers jours de la transplantation, au-delà desquels, il n'y a plus ou très peu de risques de rejet humoral. Une résistance active du greffon est le mécanisme actuellement retenu: par le biais d'une diminution de l'activation de la glycosyltransférase, le greffon exprime moins d'antigènes ABO à sa surface.¹¹ On ne peut toutefois pas parler de tolérance puisque l'immunosuppression est toujours nécessaire.

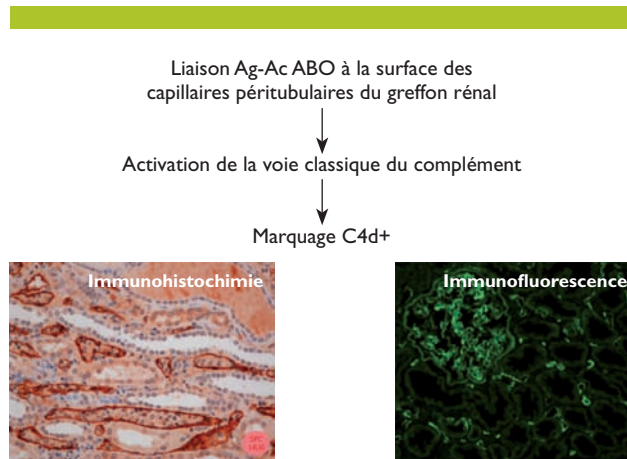


Figure 2. C4d positif par deux techniques

CONCLUSION

La transplantation rénale ABOi est considérée comme une technique sûre, tant chez les adultes que chez les enfants. Elle devrait permettre une augmentation du pool de donneurs vivants d'environ 15%, diminuant ainsi l'attente des patients, principalement ceux du groupe sanguin O. Elle nécessite toutefois le maintien d'une trithérapie immunosuppressive sur le long terme, alors que les corticoïdes sont habituellement sevrés au cours de la première année chez les receveurs de greffe rénale ABO identique. A court et moyen termes, la survie des patients et des greffons de même que l'incidence des rejets humoraux, des infections et des tumeurs sont identiques à celles d'une greffe rénale ABO identique. Les transplantations ABOi d'autres organes solides ont déjà eu lieu avec succès, principalement des greffes hépatiques ou hépatorénales mais également pulmonaires et cardiaques. ■

Bibliographie

- 1 Alexandre GP, Squifflet JP, De Bruyère M, et al. Present experiences in a series of 26 ABO-incompatible living donor renal allografts. *Transplantation Proc* 1987;19:4538-42.
- 2 * Squifflet JP, De Meyer M, Malaise J, et al. Lessons learned from ABO-incompatible living donor kidney transplantation: 20 years later. *Exp Clin Transplant* 2004;2:208-13.
- 3 Takahashi K, Saito K, Takahara S, et al.; Japanese ABO-Incompatible Kidney Transplantation Committee. Excellent long-term outcome of ABO-incompatible living donor kidney transplantation in Japan. *Am J Transplant* 2004;4:1089-96.
- 4 ** Ichimaru N, Takahara S. Japan's experience with living-donor kidney transplantation across ABO barriers. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:682-9.
- 5 Tydén G, Kumlien G, Fehrman I. Successful ABO-incompatible kidney transplantations without splenectomy using antigen-specific immunoabsorption and rituximab. *Transplantation* 2003;76:730-1.
- 6 ** Tydén G, Kumlien G, Efvergren M. Present techniques for antibody removal. *Transplantation* 2007;84:S27-9.
- 7 Valli PV, Puga Yung G, Fehr T, et al. Changes of circulating antibody levels induced by ABO antibody adsorption for ABO-incompatible kidney transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:1072-80.
- 8 ** Genberg H, Kumlien G, Wennberg L, Tydén G. Long-term results of ABO-incompatible kidney transplantation with antigen-specific immunoabsorption and rituximab. *Transplantation* 2007;84(Suppl. 12):S44-7.
- 9 Tydén G, Kumlien G, Berg UB. ABO-incompatible kidney transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2011;15:502-4.
- 10 ** Wilde B, Pietruck F, Kribben A, Witzke O. Isoagglutinin titre adsorption: Breaking the barrier in major ABO-incompatible organ transplantation. *Transfus Apher Sci* 2009;41:45-8.
- 11 ** Galili U. Immune response, accommodation, and tolerance to transplantation carbohydrate antigens. *Transplantation* 2004;78:1093-8.

* à lire
** à lire absolument