



## **Transplantation rénale chez les patients hyperimmunisés ayant un crossmatch positif avec l'IMLIFIDASE : Recommandations d'utilisation par la Société Francophone de Transplantation (SFT), la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (SFNDT), et la Société Francophone d'Histocompatibilité et d'Immunogénétique (SFHI)**

### **1. Introduction :**

Le 23/02/2022, l'HAS a autorisé l'accès précoce post-AMM de l'implifidase (Idefrix) dans l'indication suivante : 'Traitement de désimmunisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif envers un greffon disponible de donneur décédé et non éligibles aux stratégies de désimmunisation actuelles.

Le laboratoire Hansa a réuni un groupe d'expert pour mieux définir des critères de sélection des patients éligibles à ce traitement. Ces critères ont été approuvés par la Société Francophone de Transplantation (SFT) et la Société Francophone de Néphrologie Dialyse et Transplantation (SFNDT) qui ont décidé dans la continuité de ce travail d'unir leurs efforts pour proposer des recommandations de traitements et de suivi afin d'homogénéiser les pratiques en France. L'objectif de ces recommandations est de proposer un cadre commun aux équipes qui utiliseront l'implifidase afin de pouvoir analyser les résultats et la tolérance de ce nouveau traitement.

### **2. Rappel des critères de sélection :**

#### **2.1. Patients éligibles à ce traitement**

- Age  $\leq$  65 ans
- Taux de greffons incompatibles (TGI)  $\geq$  98%
- Délai d'attente de 3 ans minimum
- Nombre de greffes antérieures de 0 à 2 (RCP au-delà de 2 greffes)
- Biopsie possible avec un faible risque de complication
- Greffe ABO compatible
- Caractéristiques des DSA :
  - MFI du DSA immunodominant A, B, DRB1, DQB1  $>$  6 000 l'exception de Cw et DP
  - Autoriser uniquement les antigène HLA cibles d'anticorps dont la MFI ne dépasse pas 5000 après dilution au 1/10
- Crossmatch (XM) :
  - Crossmatch virtuel positif sur sérum récent prédisant un crossmatch cellulaire (cytométrie en flux ou lymphocytotoxicité) positif
  - Second crossmatch en lymphocytotoxicité post implifidase négatif entre 2h et 6h

- Réalisation d'un crossmatch en cytométrie en flux prospectif ou à posteriori sur sérum récent, du jour, pré et post-implifidase
- Patient informé

## 2.2. Profil donneur

- Décédé (obligation par l'AMM)
- Éviter les donneurs trop âgés
- ABO compatible

## 2.2. Profil équipe

- Accès à la plasmaphérèse 7 jours sur 7

## 3. Information de l'Agence de la biomédecine

- Une fois l'accès précoce post-AMM obtenu, il est obligatoire de communiquer le NATT et NEFG du patient à Madame MALAQUIN Géraldine, responsable du PNRG ([geraldine.malaquin@biomedecine.fr](mailto:geraldine.malaquin@biomedecine.fr))

- Lors de la proposition du greffon par le PNRG, il est recommandé de rappeler à l'Agence de la biomédecine que le patient recevra de l'implifidase en désensibilisation.

- En cas d'administration de l'implifidase suivie de transplantation rénale, il est obligatoire de le faire apparaître sur la fiche CRISTAL « **RAPPORT DE GREFFE** » du patient en cochant les deux cases : Traitement de désimmunisation entre DGRF-30 et DGRF et Implifidase (Idefirix).

- En cas d'administration de l'implifidase NON SUIVIE de transplantation rénale, il est obligatoire de le faire apparaître sur la fiche CRISTAL « **SUIVI AVANT GREFFE** » du patient en cochant les deux cases: Traitement de désimmunisation et Implifidase (Idefirix).

## 4. Traitements associés :

Il est recommandé la stratégie thérapeutique suivante avec l'implifidase:

### - Corticoïdes

- 500 mg avant l'implifidase (avec 1 ampoule de polaramine) à J0
- 250 mg de J1 à J3
- 125 mg à J4
- 20 mg à J5
- puis décroissance selon les habitudes des équipes pour être à 5mg/jour à 3 mois. Pas d'arrêt des corticoïdes.

### - Thymoglobuline 1,5 mg/kg/jour pendant 5 jours

- débuter à J4 post-transplantation

### - IVIG 2g/kg sur 2 jours

- débuter à J4 post-transplantation

- Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> :
  - à J7 post-transplantation
  - Possibilité de faire une injection en amont de la transplantation, une fois que l'autorisation de traitement nominative a été obtenue, avant de désinterdire les anticorps anti-HLA. Cette injection pré-transplantation nécessitera impérativement la mise en œuvre d'un crossmatch cellulaire avec un anticorps anti-rituximab. Si cette technique n'est pas disponible, il est recommandé de ne pas injecter le Rituximab avant la transplantation.
- Tacrolimus avec des cibles résiduelles entre 8 et 10 ng/ml
- Mycophenolatemofetil 1 g x2 /jour ou Mycophenolate sodique 720 mg x2 /jour
- Aphérèses à discuter en fonction des résultats histologiques, en cas de rebond des DSA en post-transplantation

## 5. Crossmatch

**Il est obligatoire d'avoir un crossmatchen lymphocytotoxicité négatif sur lesérum prélevé 4 à 6 h après l'injection d'implifidase pour autoriser la transplantation rénale.** Le crossmatchen lymphocytotoxicité doit être réalisé prospectivement en intégrant les sérums historiques pertinents, et les sérums du jour à H0 et H4 et/ou H6 post-implifidase.

Le crossmatch en cytométrie en flux est indispensable pour stratifier le risque immunologique. Il pourra être réalisé prospectivement ou rétrospectivement, si besoin dans un laboratoire recommandé par la SFHI.

Les crossmatchs en lymphocytotoxicité et en cytométrie en flux devront impérativement être réalisés avec un anticorps anti-rituximab si le patient a reçu du Rituximab avant la transplantation.

## 6. Suivi immunologique et histologique :

### 6.1. DSA

Il est recommandé de faire une recherche des DSA avec la technique Luminex 'single antigen' aux temps suivants :

- H0 (avant l'injection d'implifidase)
- H4 et H6 post injection
- J2
- J5
- J7
- J10
- J15
- M1
- M3
- M12

Il est recommandé de prélever quotidiennement le patient au cours de la première semaine post-transplantation pour mettre du sérum en sérothèque, afin

de pouvoir dater rétrospectivement et précisément l'apparition d'un éventuel rebond.

## **6.2. Suivi histologique**

Il est recommandé de faire des biopsies systématiques de surveillance du greffon rénal aux temps suivants afin de dépister un rejet infraclinique :

- Entre J7 et J10
- M3
- M12

## **Membres du groupe de travail SFT/SFNDT**

- Dr Lucile AMROUCHE, Hôpital Necker, Paris
- Pr Dany ANGLICHEAU, Hôpital Necker, Paris
- Dr Dominique BERTRAND, Hôpital de Bois-Guillaume, Rouen
- Pr Gilles BLANCHO, Hôpital Hôtel Dieu, Nantes
- Pr Sophie CAILLARD, Hôpital Civil, Strasbourg
- Pr Lionel COUZI, Hôpital Pellegrin, Bordeaux
- Dr Marine FREIST, Centre Hospitalier Émile Roux, Le Puy-En-Velay
- Dr Gwenda Line GUIDICELLI, Hôpital Pellegrin, Bordeaux
- Pr Nassim KAMAR, Hôpital Rangueil, Toulouse
- Pr Carmen LEFAUCHEUR, Hôpital Saint-Louis, Paris
- Dr Paolo MALVEZZI, Hôpital de Grenoble, Grenoble
- Pr Christophe MARIAT, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne
- Pr Emmanuel MORELON, Hôpital Edouard Herriot, Lyon
- Pr Jean-Luc TAUPIN, Hôpital Saint-Louis, Paris
- Pr Olivier THAUNAT, Hôpital Edouard Herriot, Lyon
- Pr Antoine THIERRY, Hôpital de Poitiers, Poitiers