



HAL
open science

Utilisation de l'aphérèse granulo-monocytaire (AGM) dans les maladies inflammatoires du tube digestif: Le point de vue des aphérèseurs

Olivier Hequet

► **To cite this version:**

Olivier Hequet. Utilisation de l'aphérèse granulo-monocytaire (AGM) dans les maladies inflammatoires du tube digestif: Le point de vue des aphérèseurs. MICI AURA, Pr Stephane Nancey, Nov 2024, St Romain en Gal, France. hal-04949885

HAL Id: hal-04949885

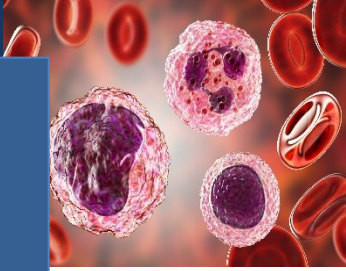
<https://hal.science/hal-04949885v1>

Submitted on 15 Feb 2025

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Utilisation de l'aphérèse granulomonocytaire (AGM) dans les maladies inflammatoires du tube digestif: Le point de vue des aphérèseurs



Olivier Hequet

Hematologue

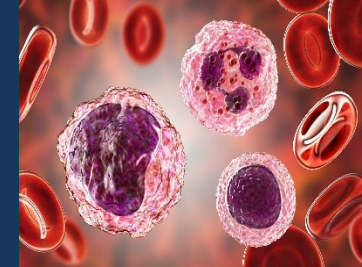
Service d'Aphérèse

Centre Hospitalier Lyon Sud

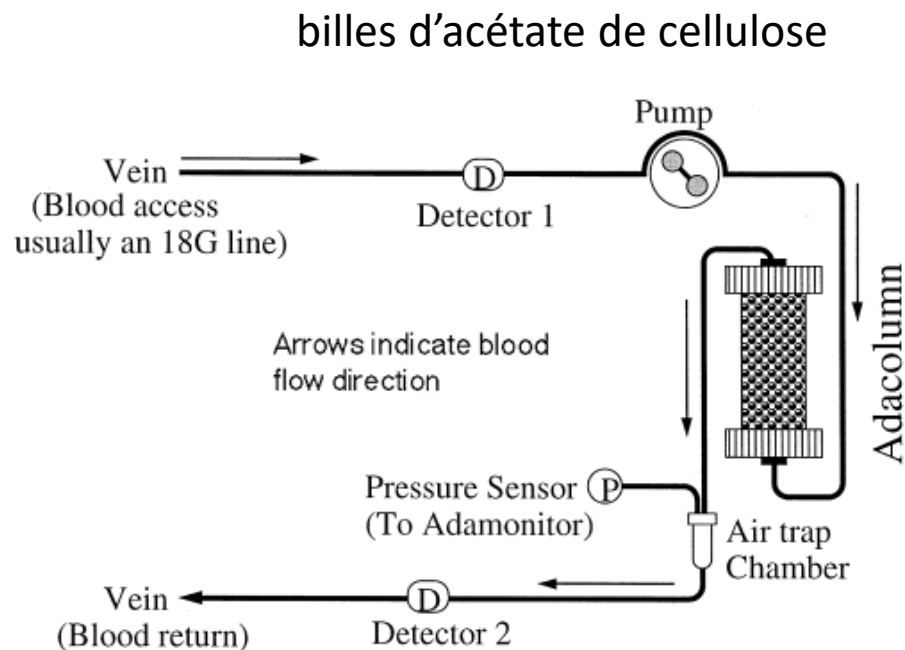
President Société Française Hemaphérèse



Principes de l'AGM



Technique



Typical apheresis blood flow rate: 30 mL/minute.
Typical apheresis time: 60 minutes/session.
Detector 1, detects pillow thickness (flow rate).
Detector 2, detects air bubbles.

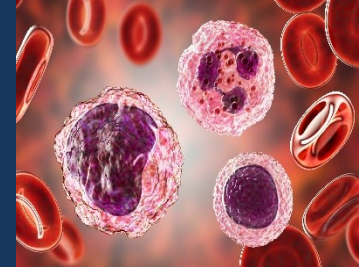
Vitesse prélèvement 30 ml/mn : 1800 à 2700 ml traités

Heparine : 2500 UI à 3700 UI pendant 60 à 90 mn

Technique facile et bonne observance

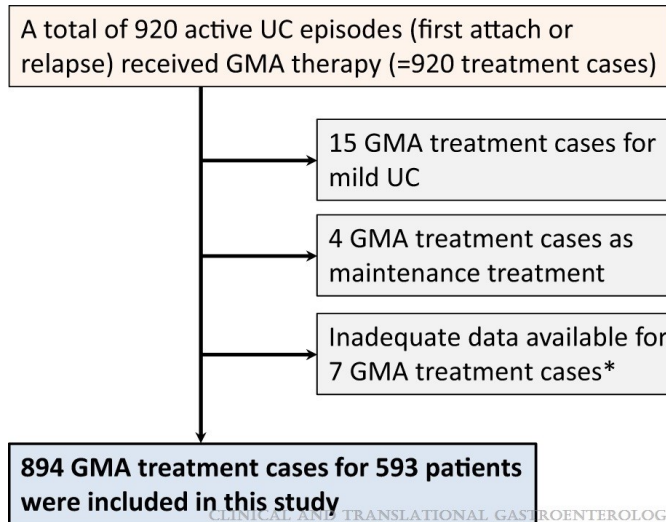
- Montage rapide
- 2 abords veineux de bon calibre ++ : équipe habituée (réchauffer veines...)
- Pas d'effet sur la volémie (si adultes)
- Séance rapide : 60 à 90 mn

Effets secondaires



Yamamoto et al. *Clinical and Translational Gastroenterology* (2018)9:170

DOI 10.1038/s41424-018-0037-0

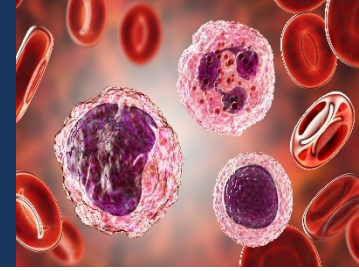


	Number of treatment (%)
Headache	113 (13%)
Fever	74 (8%)
Nausea	54 (6%)
Fatigue	34 (4%)
Dizziness	9 (1%)
Others	6 (0.7%)
Overall	290 (32%)

CLINICAL AND TRANSLATIONAL GASTROENTEROLOGY

500 – 1000 mg paracétamol avant séance si céphalée sur séances précédentes

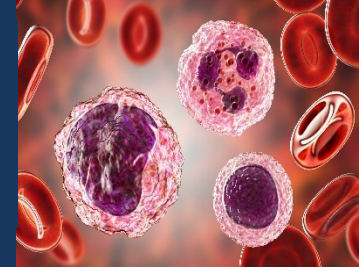
Schémas thérapeutiques



- 1 séance / semaine 5 semaines
- 1 séance / semaine 5 semaines puis, si efficacité, 1 séance/mois
- 2 séances / semaines 5 semaines
- 1 séance/semaine 5 semaines puis 1 séance / 15 jours 3 mois puis maintenance avec décroissance progressive (1 séance /3 semaines ...)

Quel est le schéma thérapeutique optimal ?

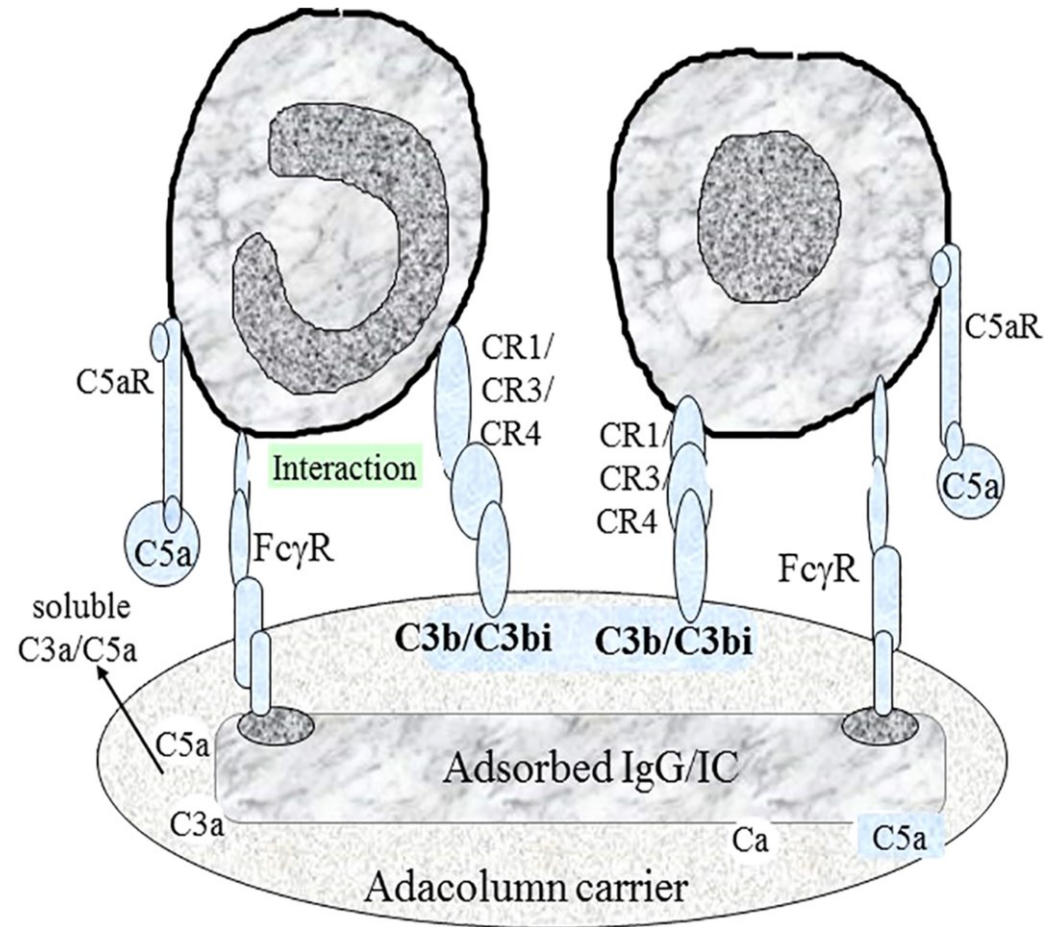
Mécanismes d'action immunologiques de l'AGM



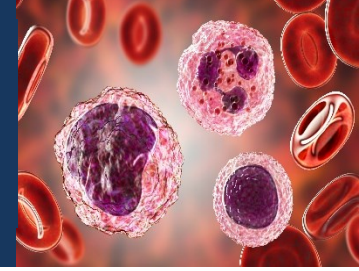
Passage du sang total dans une colonne qui contient des billes d'acétate de cellulose

Adsorption des PNN et monocytes /macrophages via leur récepteurs Fcγ par une liaison par IgG ou immuns complexes

Adsorption supplémentaire via opsonines C3b/C3bi immobilisées qui se lient aux leucocytes (exprimant les récepteurs du complément CR1, CR2 et CR3)



Mécanismes d'action immunologiques de l'AGM



Hanai H *et al* 2010

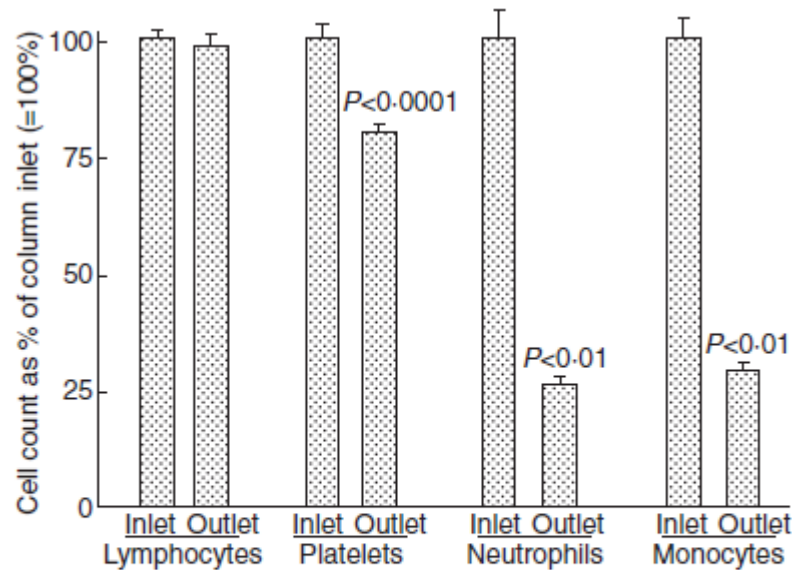
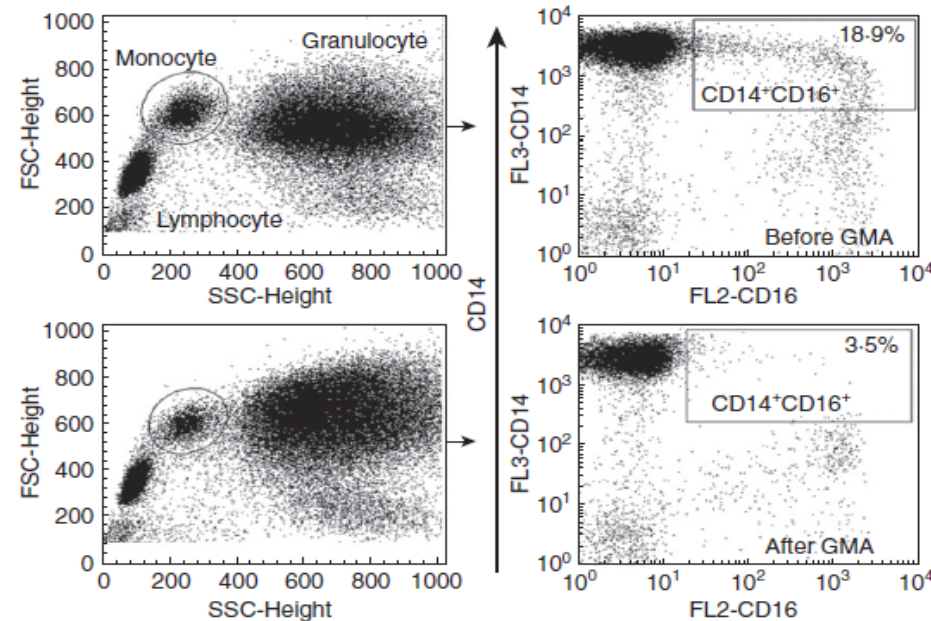
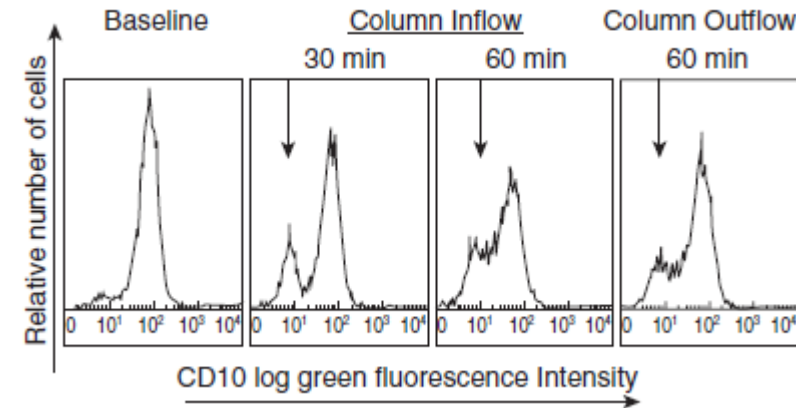


Fig. 3. Selective depletion of neutrophils, monocytes and platelets by the Adacolumn granulocyte/monocyte adsorption (GMA) in patients with inflammatory bowel disease (IBD). In each case, the column inflow count was expressed as 100% and the column outflow count (blood return to patient) as a % of the inflow count, taken 30 min

Lors d'une séance d'AGM :
 65% des granulocytes
 55% des monocytes
 2% of lymphocytes

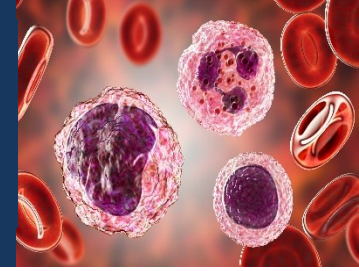
Sont retenus



Hanai H *et al*, 2008
 Apparition de PNNs naïfs CD10- d'origine médullaire

Kagiwashi N *et al*, 2002
 Déplétion des monocytes Inflammatoires (CD4+CD16+)

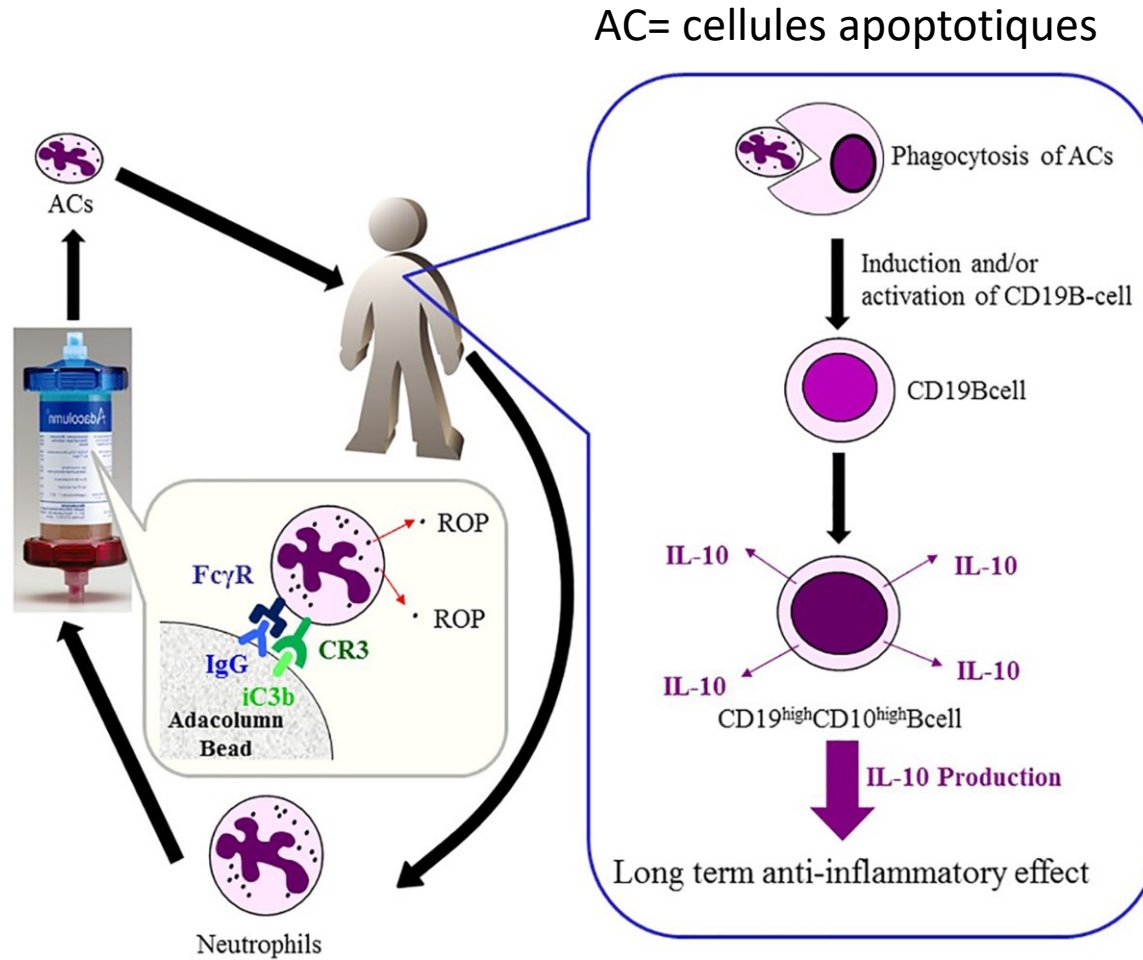
Mécanismes d'action immunologiques de l'AGM



effet court terme

- Baisse cytokines proinflammatoires: TNF α , IL-6, IL-1 β , IL-8
- Secretion d'agents antiinflammatoires: HGF, IL1RA, TNF soluble
- Diminution migration endotheliales et TD des leucocytes (L-selectine, CXCR3)

Immunité innée



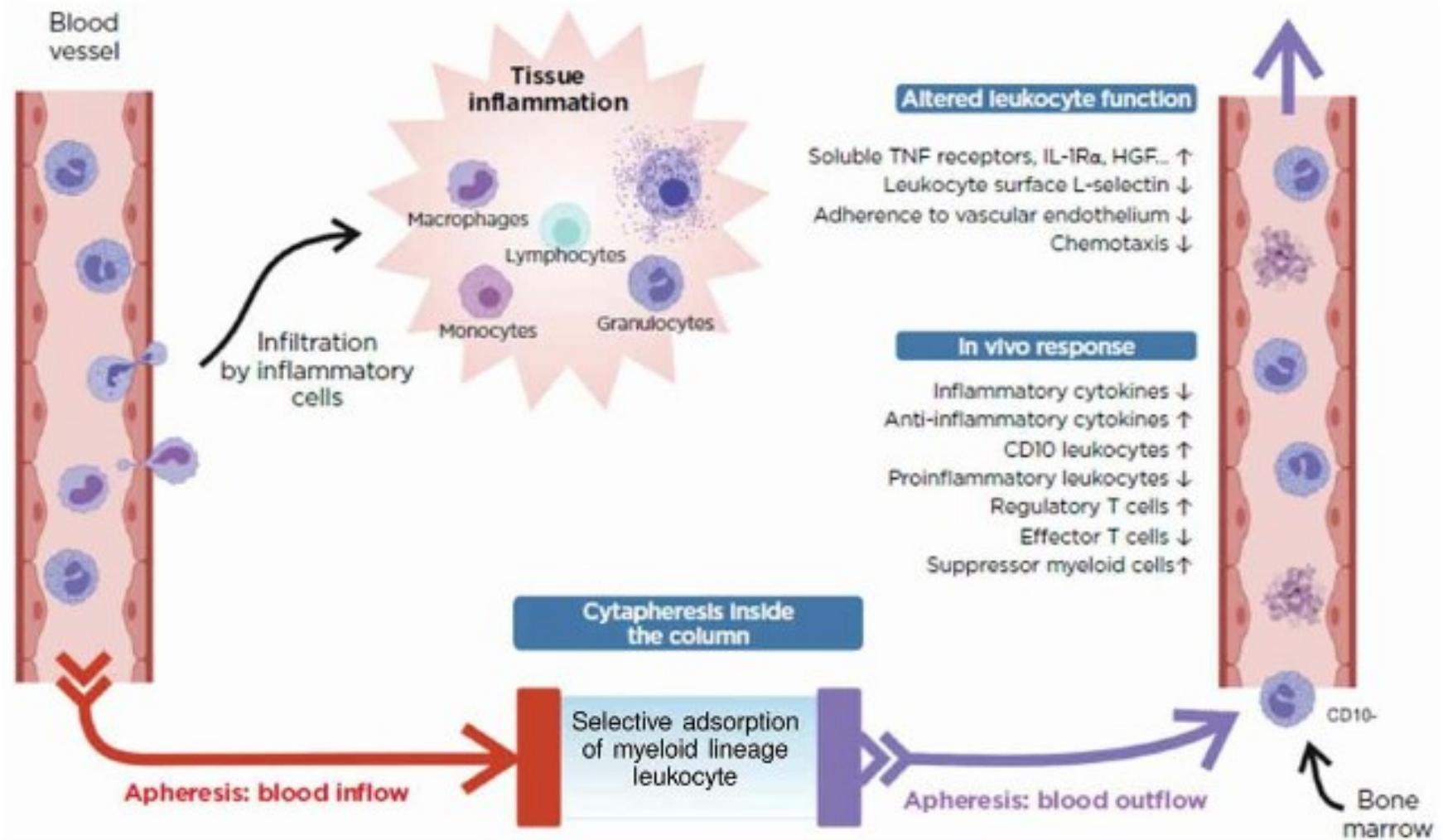
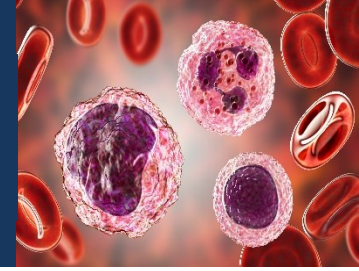
effet long terme

Phagocytose par macrophages ou DC

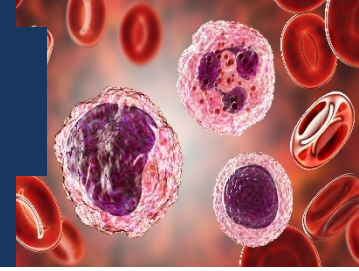
Induction de Tregs

Immunité adaptative

Mécanismes d'action immunologiques de l'AGM



Identifier les patients potentiellement répondeurs



A multicenter retrospective study aiming to identify patients who respond well to adsorptive granulomocytapheresis in moderately to severely active ulcerative colitis

Yamamoto et al. *Clinical and Translational Gastroenterology* (2018)9:170
DOI 10.1038/s41424-018-0037-0

A total of 920 active UC episodes (first attack or relapse) received GMA therapy (=920 treatment cases)

15 GMA treatment cases for mild UC

4 GMA treatment cases as maintenance treatment

Inadequate data available for 7 GMA treatment cases*

894 GMA treatment cases for 593 patients were included in this study

CLINICAL AND TRANSLATIONAL GASTROENTEROLOGY

	Odds ratio (95% confidence interval)	<i>p</i> ^a
Age at entry:>60 years	0.63 (0.40–0.99)	0.04
Gender: Male	1.02 (0.77–1.34)	0.91
Duration of UC before entry:<1 year	2.63 (1.03–6.67)	0.04
Number of prior relapses: No (First episode)	1.54 (0.61–3.90)	0.36
Duration of the current exacerbation before entry:<4 weeks	1.23 (0.86–1.76)	0.25
Disease severity: Severe	0.88 (0.51–1.51)	0.64
Endoscopic severity: Severe	0.53 (0.31–0.88)	0.01
Extraintestinal manifestations: Presence	0.95 (0.55–1.64)	0.86
Extent of disease: Proctosigmoiditis	1.29 (0.83–1.99)	0.26
5-ASA therapy at entry: Presence	1.28 (0.68–2.38)	0.44
Exposure to corticosteroids: Presence	0.63 (0.41–0.95)	0.03
Exposure to immunosuppressants: Presence	0.74 (0.49–1.10)	0.14
Exposure to biologics: Presence	0.45 (0.24–0.82)	0.01
Adverse events during GMA: Presence	1.10 (0.82–1.49)	0.54

^aMultiple regression analysis.

CLINICAL AND TRANSLATIONAL GASTROENTEROLOGY

Expérience dans service d'aphérèse de Lyon



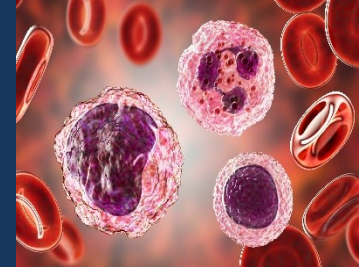
Patients	H/F	Durée évolution RCH quand AGM	TTT debut AGM	Nombre séances	Durée TTT	Raison d'arrêt AGM
LR	H	Depuis 10 ans	AntiTNF + cortico	5	1 mois	Efficacité insuffisante
MC	F	Depuis 4 ans	Imurel + cortico	5	1 mois	Echec
EC (Crohn)	F	Depuis 3 ans	antiTNF + cortico	5	1 mois	Echec
MD	F	Depuis 4 ans	Csa + Imurel	5	1 mois	Efficacité insuffisante
LF	H	Depuis 28 ans	antiTNF	30	4 ans	Amélioration et descalade progressive
OI	F	Depuis 3 ans	antiTNF	5	1 mois	Echec
VM	F	Depuis 2003	AntiTNF+ cortico	5 + 3	4 mois	Efficacité insuffisante
OB	F	Depuis 6 ans	Tacrolimus	5 + 3	4 mois	Efficacité incomplète (but arrêt tacro)
PG	H	Depuis 31 ans	antiTNF+ cortico	5 + 13	14 mois	Rechute
RP (Crohn)	H	Depuis 47 ans	MTX Prograf	5 + 46	18 mois (espacement)	Poussée et nouveau traitement
LS (Crohn)	F	Depuis 12 ans	vedolizumab	1	1 semaine	Accès veineux difficile
SA	H	Depuis 6 ans	AntiTNF	4	1 mois	céphalées
MM	F	Depuis 1 an	AntiTNF	4	1 mois	Accès veineux difficile
MT	H	Depuis 30 ans	Anti JAK + cortico	55	4 ans	Poursuite



1) Evaluation trop précoce

2) Durée traitement insuffisante

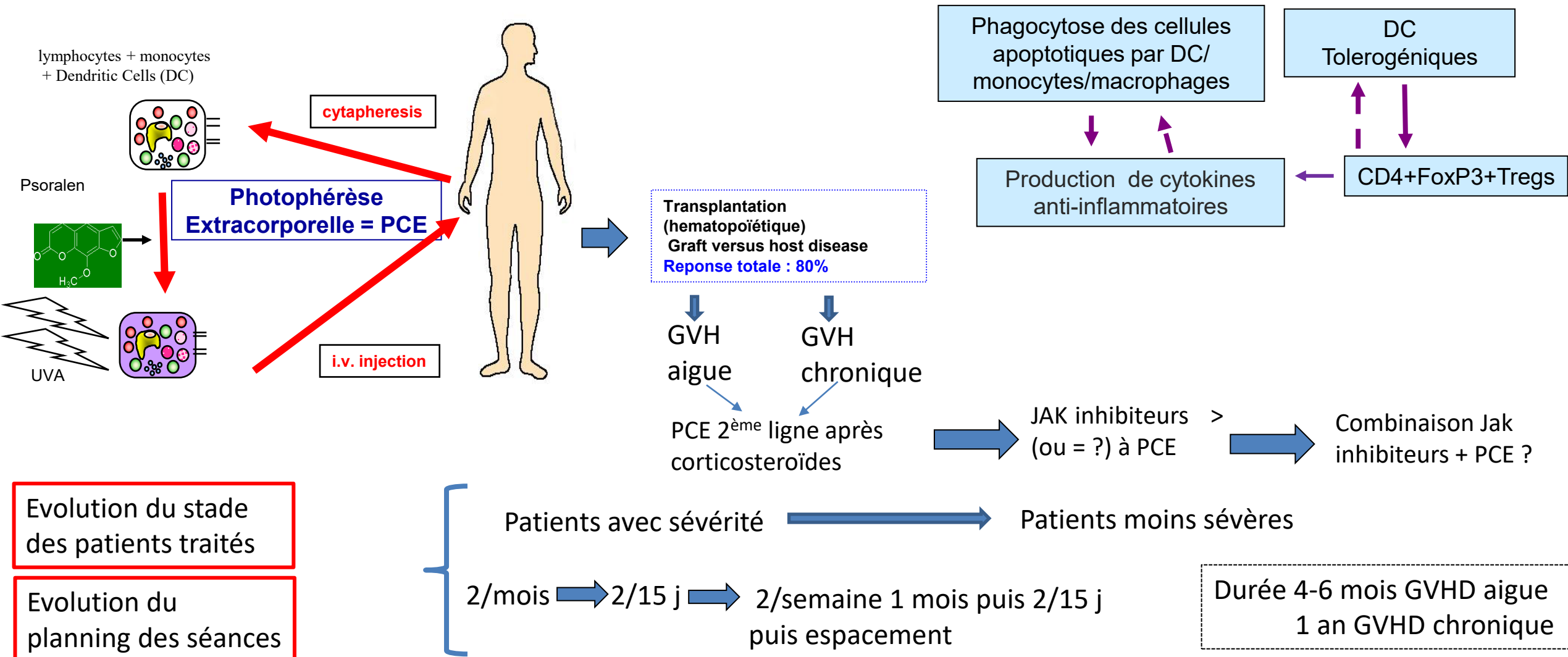
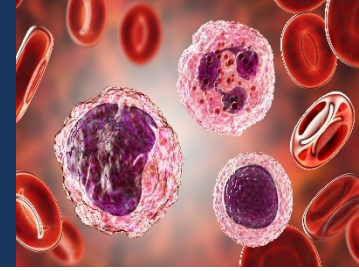
L'AGM du point de vue des patients



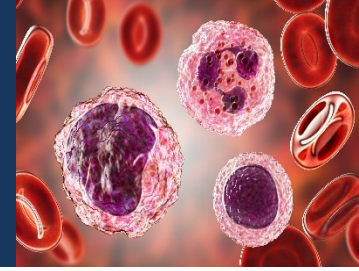
Rodriguez-Lago *et al*, Gastroenterol Hepatol 2018

- 45 patients , âge moyen 35 ans , 88% RCH, 12% Crohn
- AGM bien toléré et bien accepté
- 44% des patients satisfaits de l'efficacité de l'AGM
- 60% satisfait de la thérapie globale (AGM+autre TTT)
- 82% favorables à être traités à nouveau par cette technique en fonction des réponses aux TTT

Parallèle avec PCE dans GVHD : leçons d'une autre immunothérapie



Conclusions



Technique facile à réaliser et bien acceptée par les patients

Pas d'effets secondaires notables

Technique facile à réaliser par les équipes d'aphérèse ou dialyse: durée courte, facile à intégrer dans planning

Meilleure connaissance des mécanismes d'action : action court terme et action à long terme

Nécessité de redéfinir un planning soutenu, optimisé avec un traitement prolongé

Ne pas utiliser que chez des patients réfractaires mais également chez des patients avec sévérité moindre

Utiliser des combinaisons de traitements complémentaires