

**LA DETERMINATION DES MISMATCHES EPITOPIQUES  
AMELIORE LA PREDICTION DU RISQUE D'APPARITION  
DE DSA EN TRANSPLANTATION RENALE**

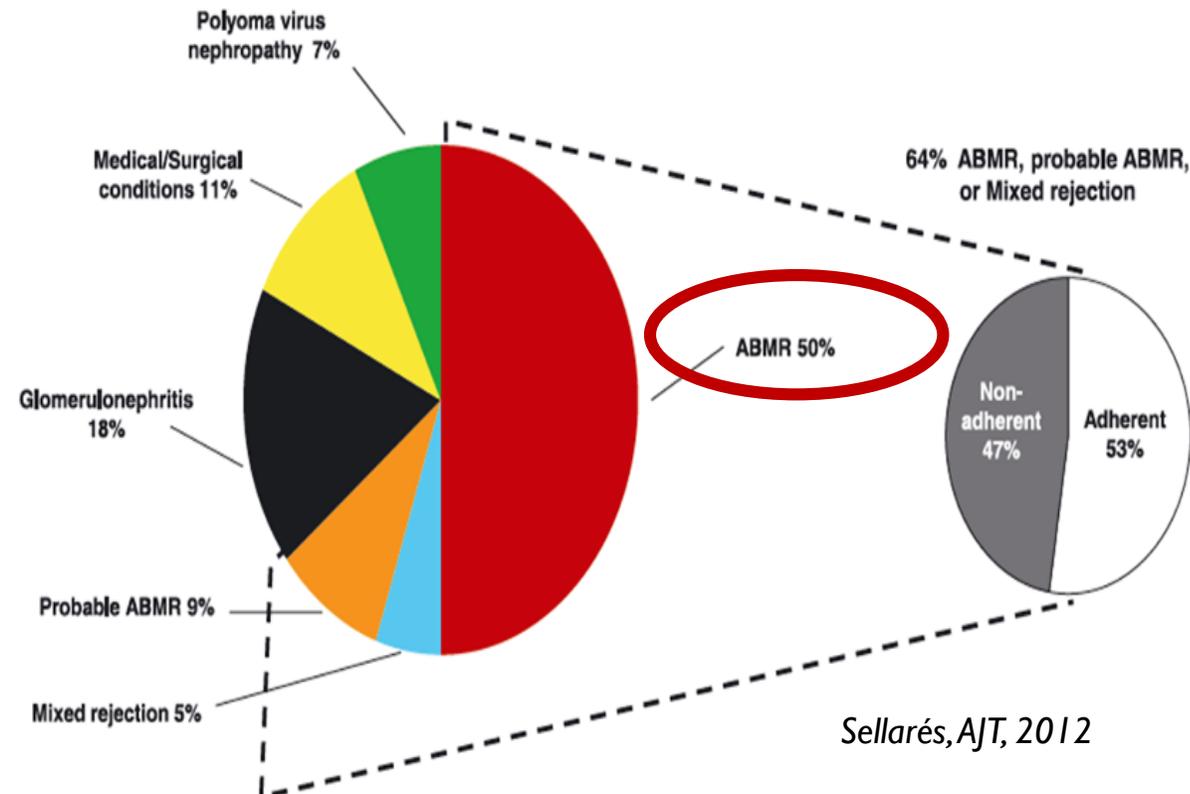
Présentée et soutenue publiquement  
le 15 Octobre 2024 par Roxane GAMOT

Thèse dirigée par le Professeur Philippe GATAULT

# PLAN

- Introduction
- Matériels et Méthodes
- Résultats
- Discussion

- Transplantation rénale = traitement de choix de l'insuffisance rénale chronique terminale
- Rejet humoral (Antibody Mediated Rejection, ABMR) = 1<sup>ère</sup> cause de perte de greffon



## Les DSA sont les acteurs principaux de l'ABMR



- Âge du receveur
- Diminution immunosuppression
- Type d'immunosuppression
- Mismatch HLA

Wiebe AJT 2012, Everly Transplantation 2013, Sellarés AJT 2012, Gatault AJT 2019

### Détection

- Cytométrie en flux avec microbilles fluorescentes (LUMINEX) : méthode sensible et spécifique
- Suivi post transplantation : 3-12 mois puis /an et après chaque évènement immunisant (*Recommandation HAS 2007*)
- DSA post-transplantation = DSA de novo (dnDSA)

## DSA

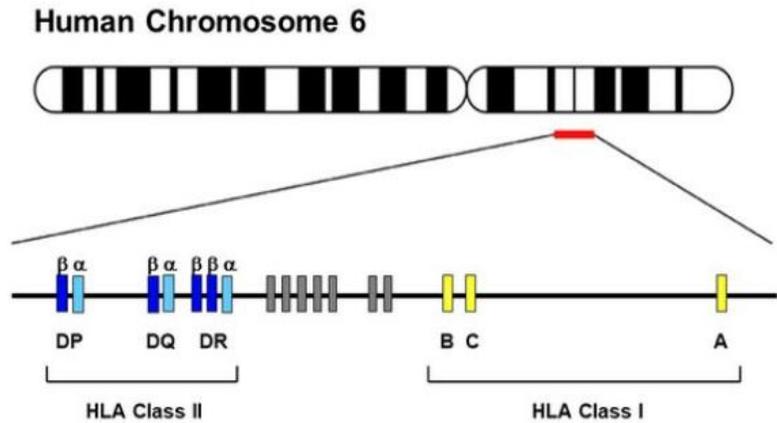
### Facteurs de risque

### Incidence

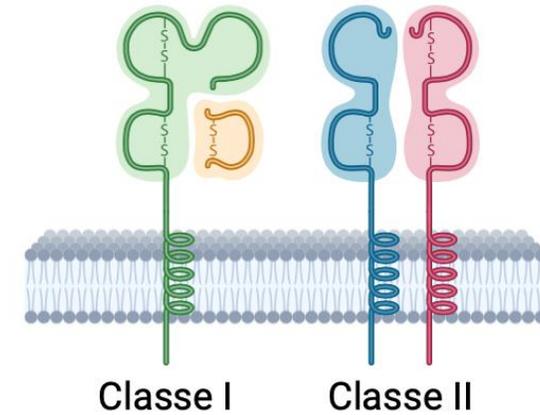
- 15% à 4,6 ans +/- 3 ans, *Wiebe AJT 2012*
- 18,2% à 5 ans, *Willicombe Transplantation 2012*

# Matching HLA : définition antigénique

## Polymorphisme génétique



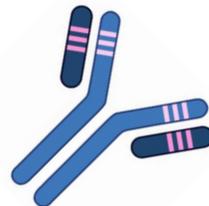
## Variation protéique



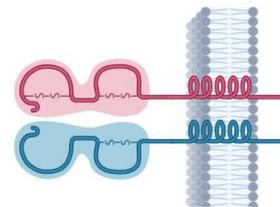
DQ9 - DQ2



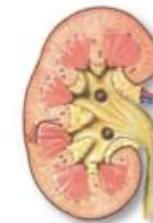
Receveur



DSA anti DQ7



HLA-DQ7



DQ7 - DQ2



Donneur



Introduction

Matériels et  
Méthodes

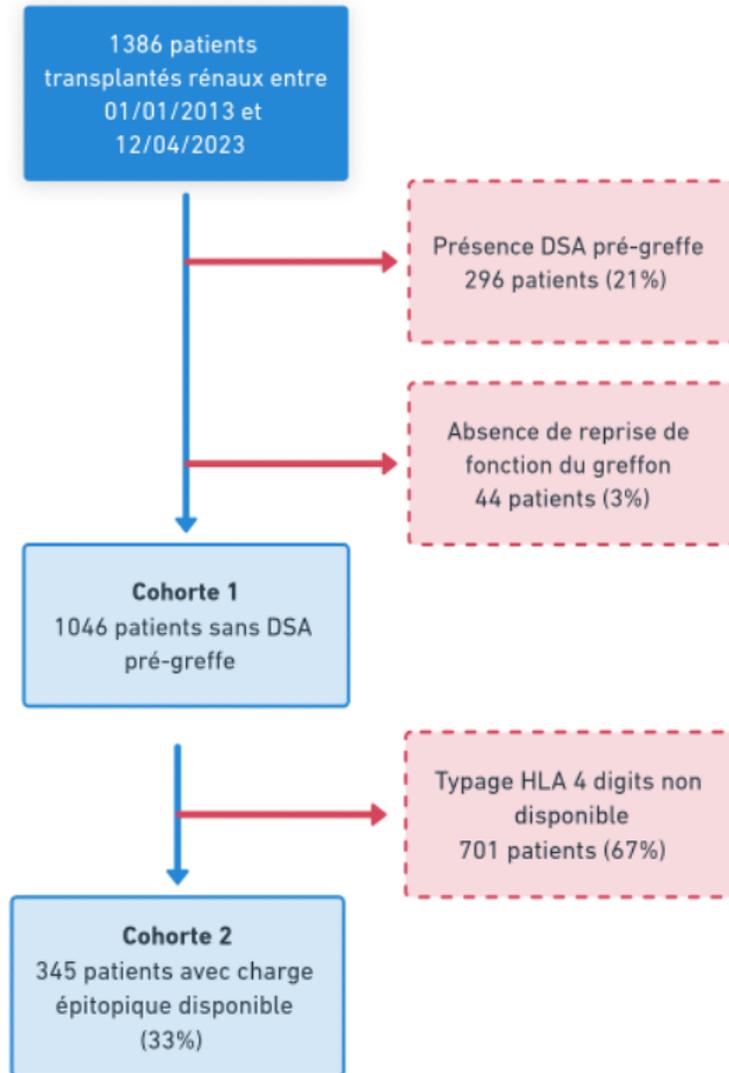
Résultats

Discussion

## OBJECTIF DU TRAVAIL

Déterminer la faisabilité de calcul charge épitopique et son intérêt dans l'évaluation du risque d'apparition de dnDSA au sein de la cohorte tourangelle

- Étude rétrospective
- Monocentrique : CHU Tours
- Données collectées : base de données du service transplantation et du laboratoire HLA
- Détermination DSA : Luminex (One Lambda), seuil positivité déterminé par MFI DSA > 500



### Cohorte 1

- Immunisation de novo
- Impact dnDSA sur la survenue d'ABMR
- Facteurs de risque associés aux dnDSA
- Association dnDSA classe I et II en fonction mismatch HLA antigénique I et II

### Cohorte 2

- Charge épitopique vérifiée et non vérifiée déterminée par équipe laboratoire HLA grâce HLA Eplet Registry (version IPD-IMGT/HLA 3.54)
- Impact mismatch épitopique sur l'apparition dnDSA
  - Etudier distribution charge épitopique → déterminer 4 groupes issus quartiles
  - Seuil de mismatch épitopique déterminant le risque de dnDSA via courbe ROC

## Caractéristiques des cohortes

## Quelques différences dans la cohorte 2

## Cohorte 1

- Âge médian 59 ans
- Homme 66,5%
- Néphropathie indéterminée 32,7%
- Dialyse pré-greffe 84,2%
- Donneur vivant 10,6%

	Cohorte 1 (n = 1046)	Cohorte 2 (n = 345)	<i>p</i>
<b>Première transplantation (%)</b>	933 (89,2)	321 (93,0)	<b>0,038</b>
<b>Thymoglobuline (%)</b>	267 (25,6)	60 (17,4)	<b>0,002</b>
<b>Immunosuppression initiale (%)</b>			
Tac-MMF	966 (92,4)	332 (96,2)	<b>0,008</b>
CsA-MMF	20 (1,9)	3 (0,9)	
Tac-mTOR	57 (5,5)	8 (2,3)	
Autre	3 (0,3)	3 (1,2)	
<b>Suivi (années)</b>	5,6 [IQ 3,4-7,9]	3,4 [IQ 2,2-4,7]	<b>&lt; 0,001</b>

Introduction

Matériels et  
Méthodes

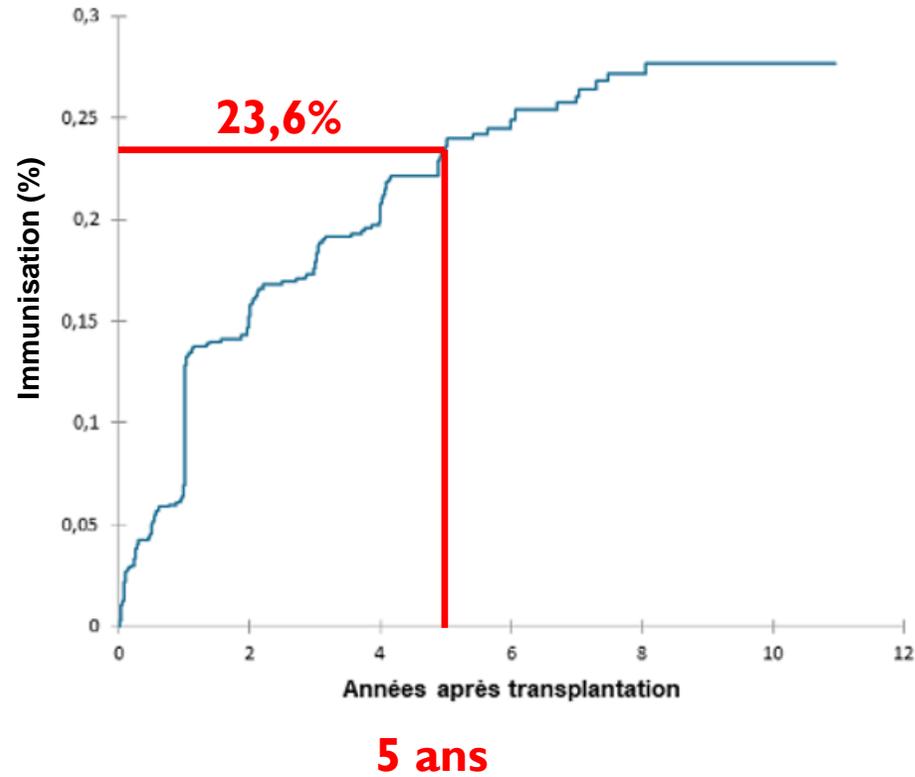
Résultats

Discussion

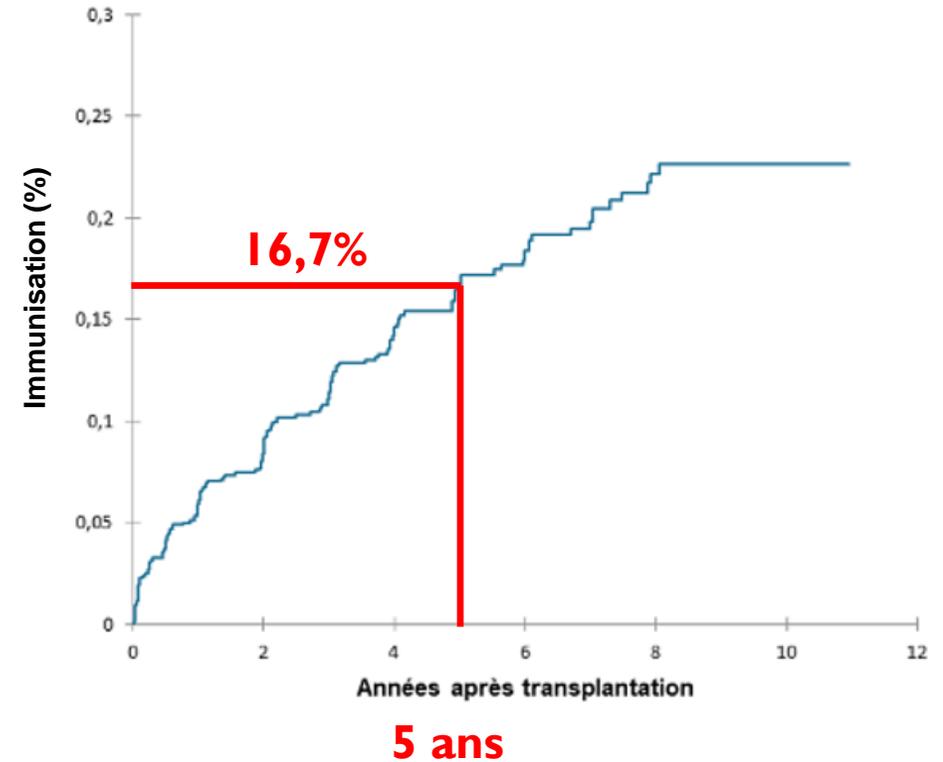
COHORTE I

## Quel seuil de MFI est le plus pertinent ?

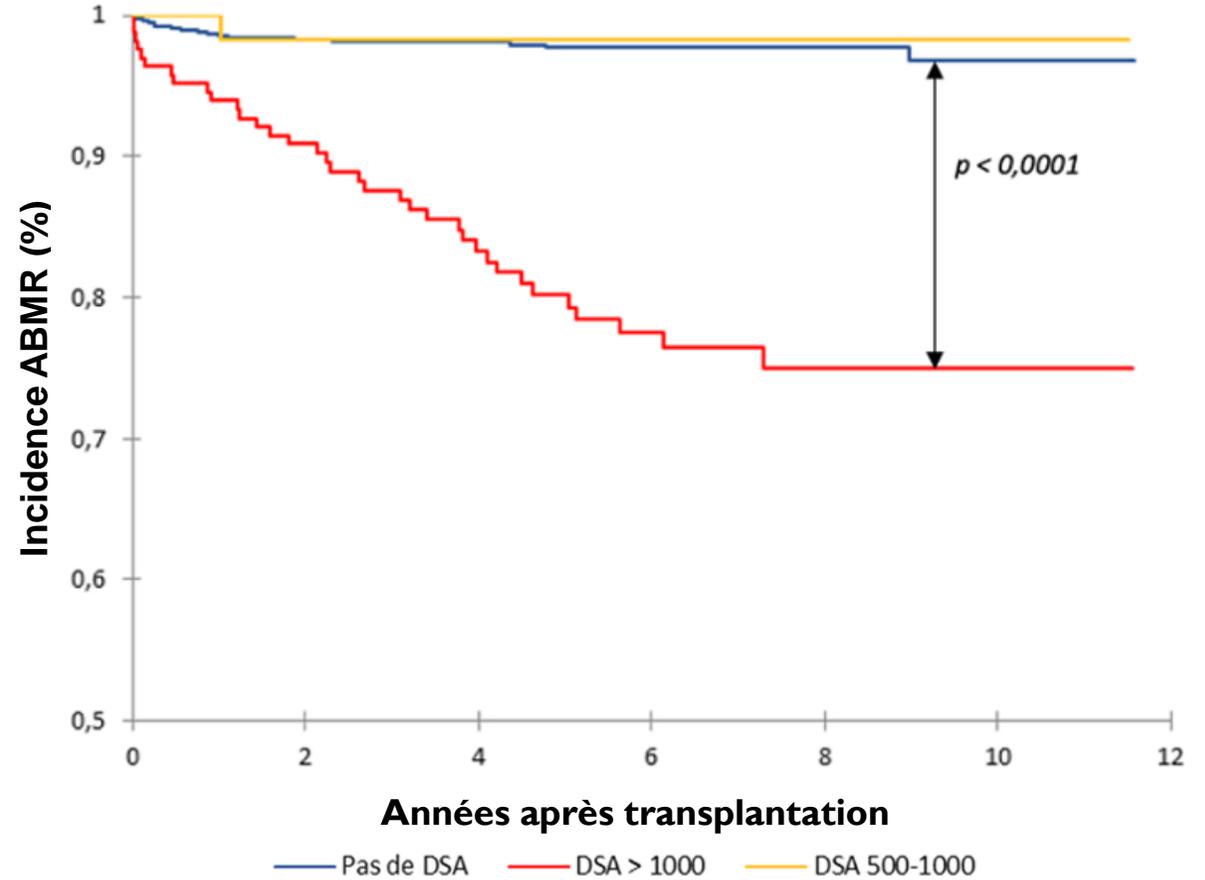
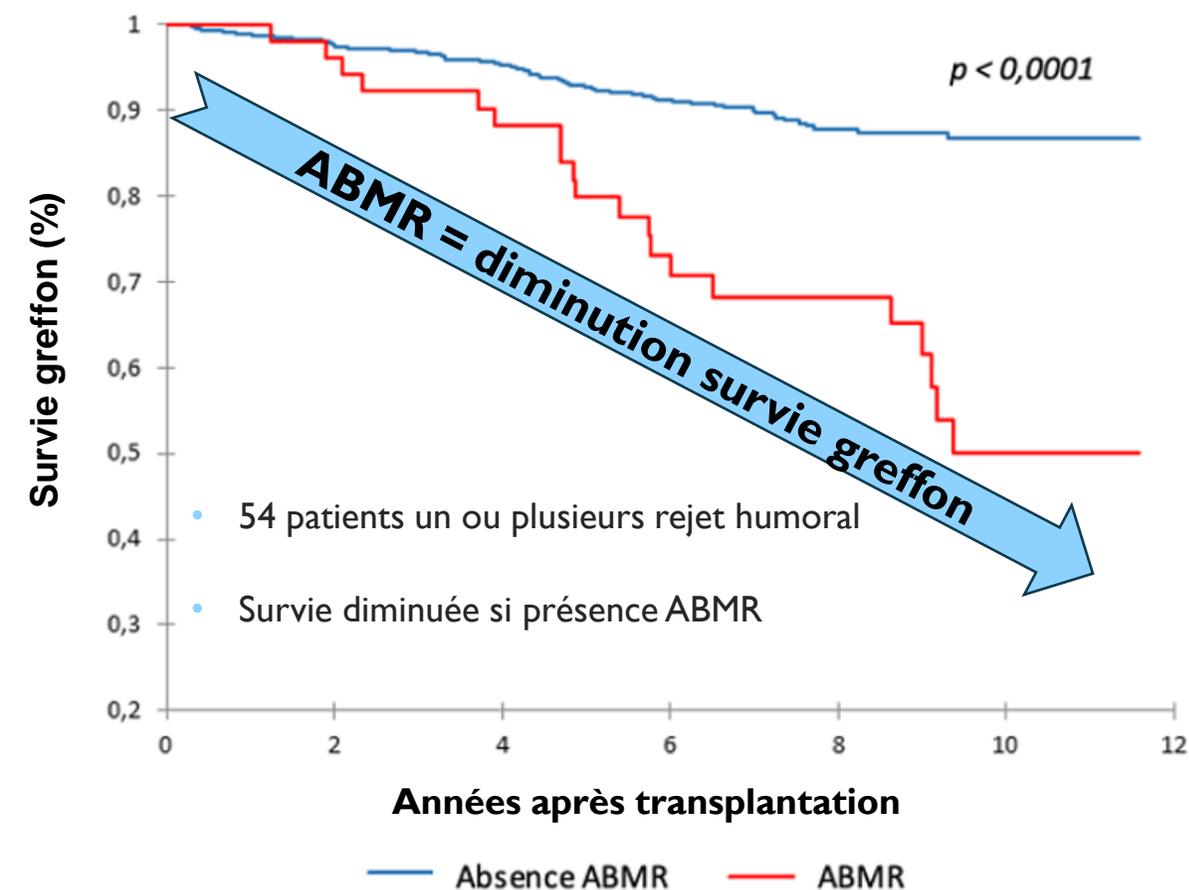
Toute immunisation  
(MFI > 500)



Immunisation certaine  
(MFI > 1000)



### Quel seuil de MFI est le plus pertinent ?

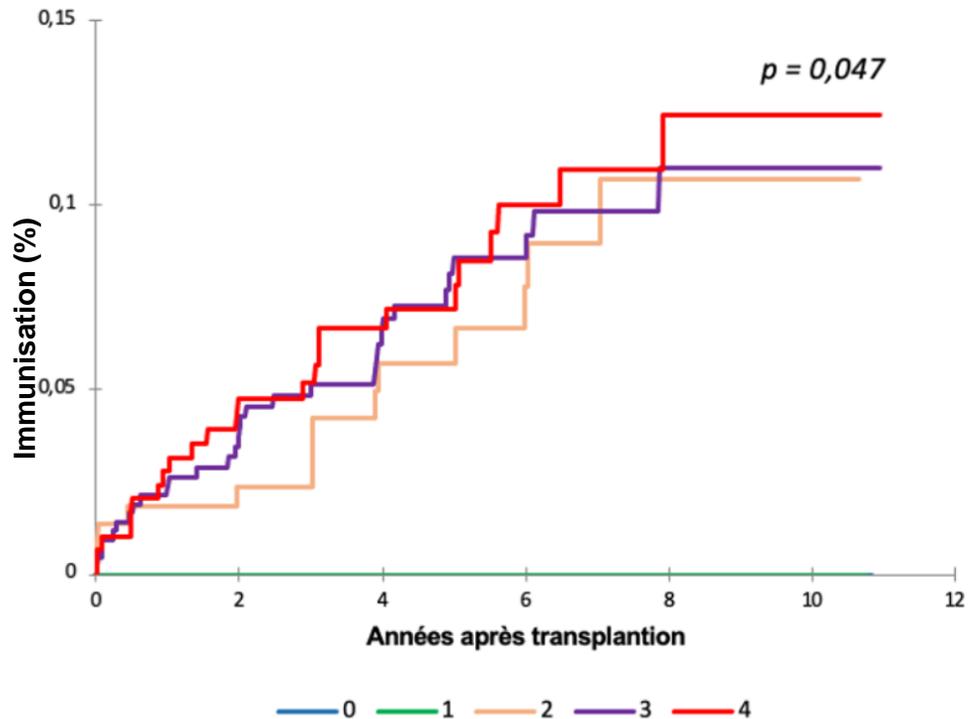


## Facteurs de risque de l'apparition de dnDSA

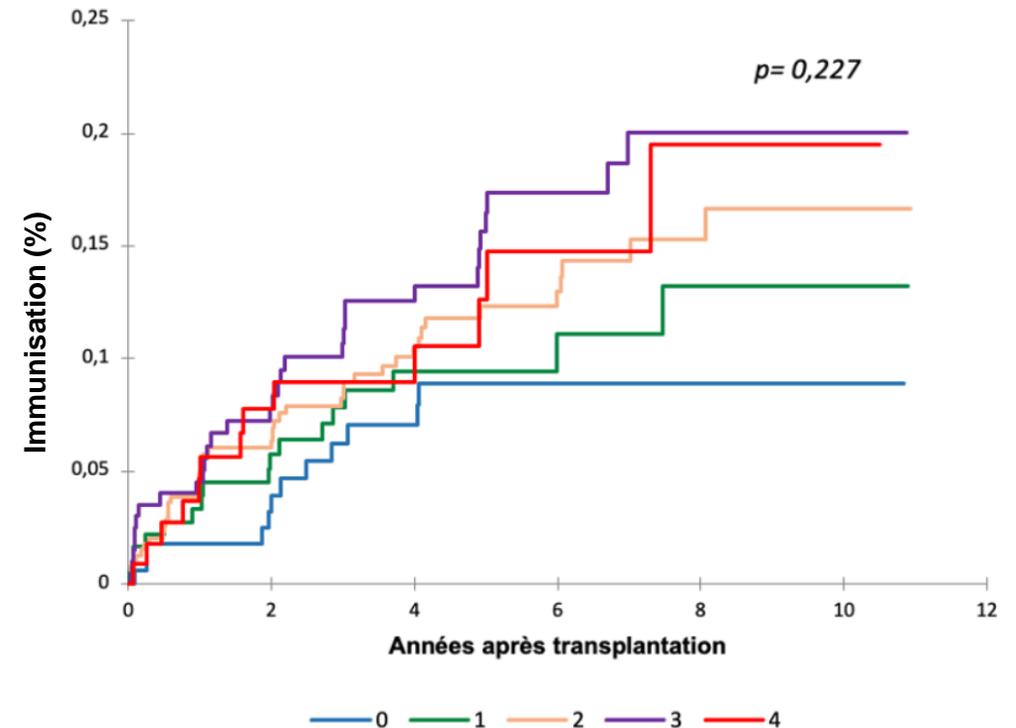
Analyse multivariés :

- 2 facteurs de risques d'apparition de dnDSA : âge jeune et la greffe issue donneur décédé
- Matching HLA antigénique : non associé au risque survenue de dnDSA

### Mismatch antigénique classe I



### Mismatch antigénique classe II



Introduction

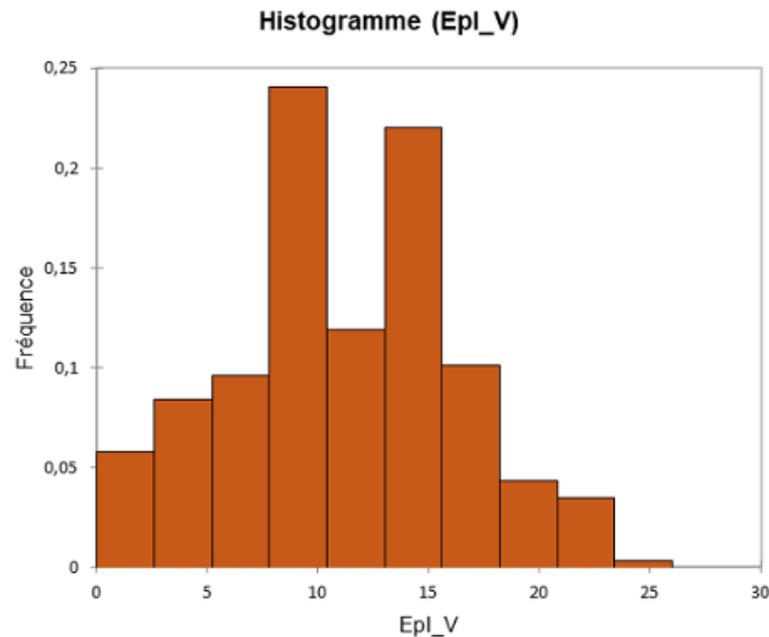
Matériels et  
Méthodes

Résultats

Discussion

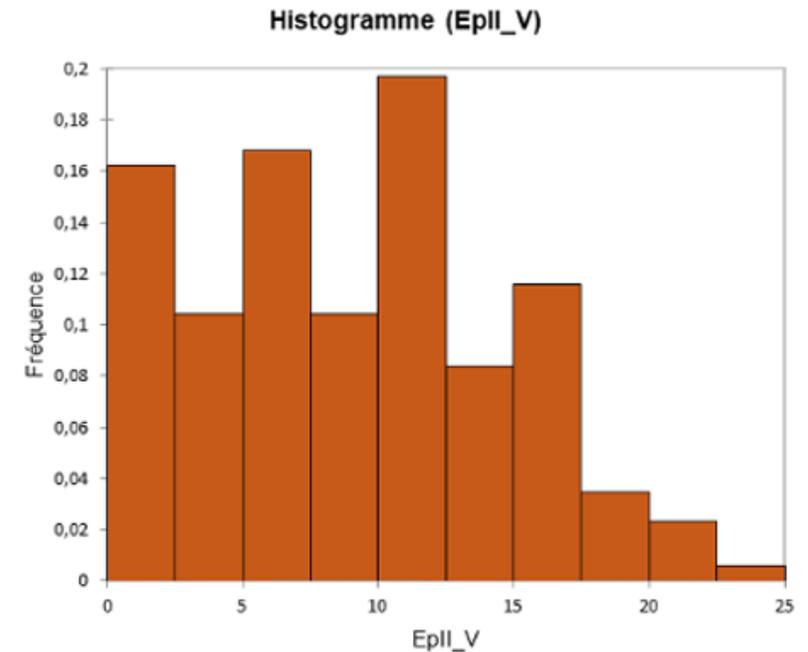
## COHORTE 2 : MISMATCH HLA EPITOPIQUE

## Charge épitopique



### Charge épitopique classe I :

- Distribution de 0 à 25
- Médiane : 11

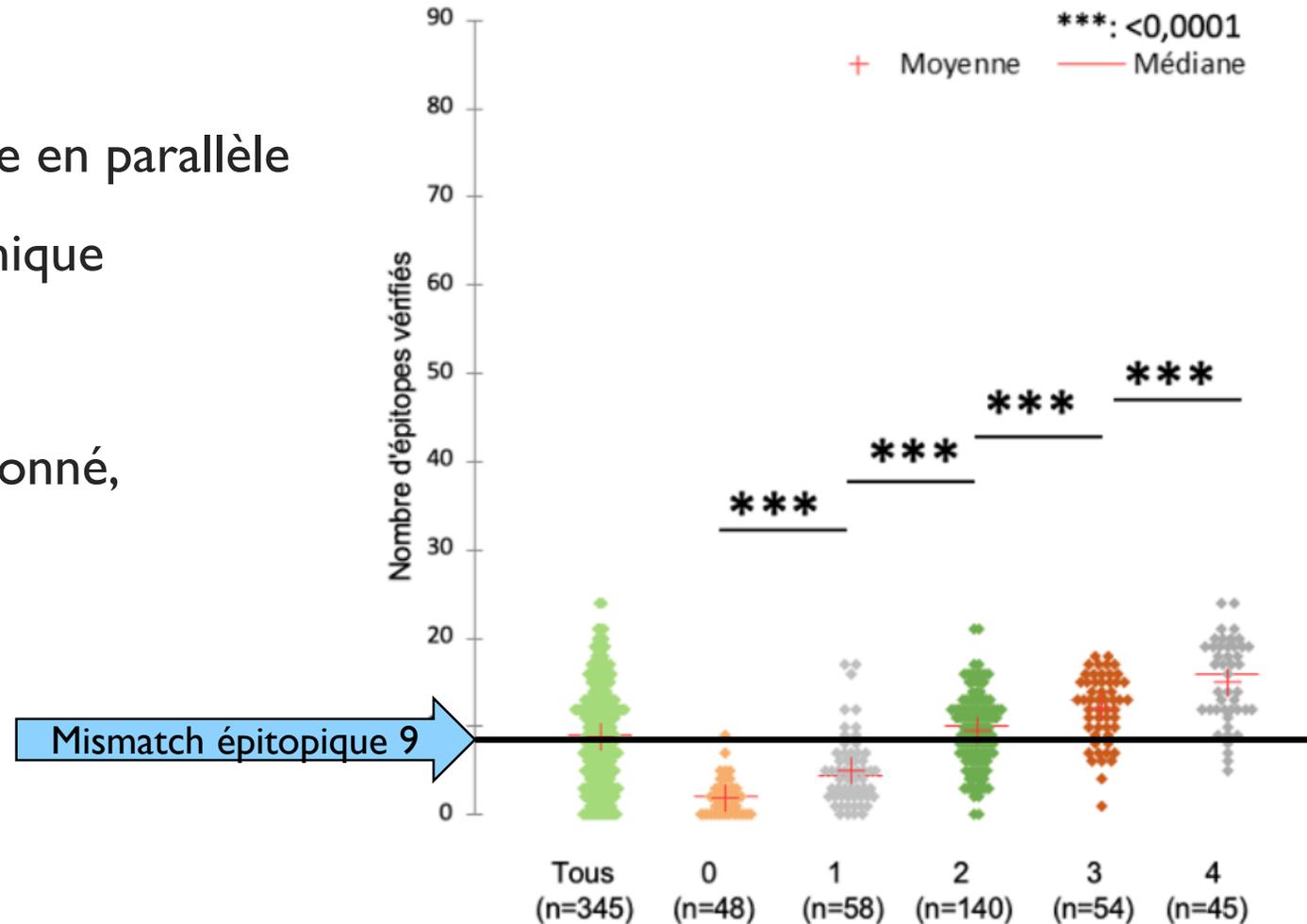


### Charge épitopique classe II :

- Distribution de 0 à 24
- Médiane : 9

## Distribution du nombre d'épitopes de classe II en fonction du nombre de mismatch antigénique HLA-DRDQ

- Augmentation charge épitopique en parallèle du nombre de mismatch antigénique
- Pour un mismatch épitopique donné, mismatch antigénique variable



Introduction

Matériels et  
Méthodes

Résultats

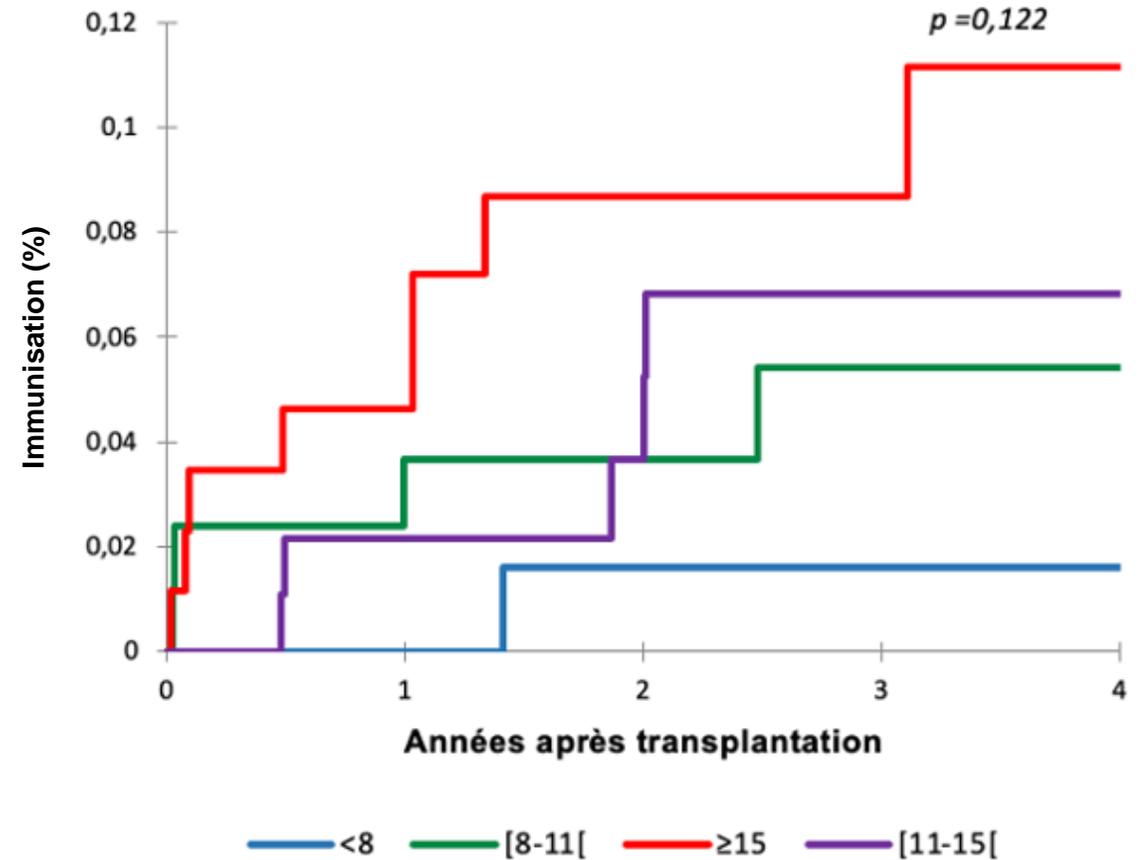
Discussion

MISMATCH HLA EPITOPIQUE

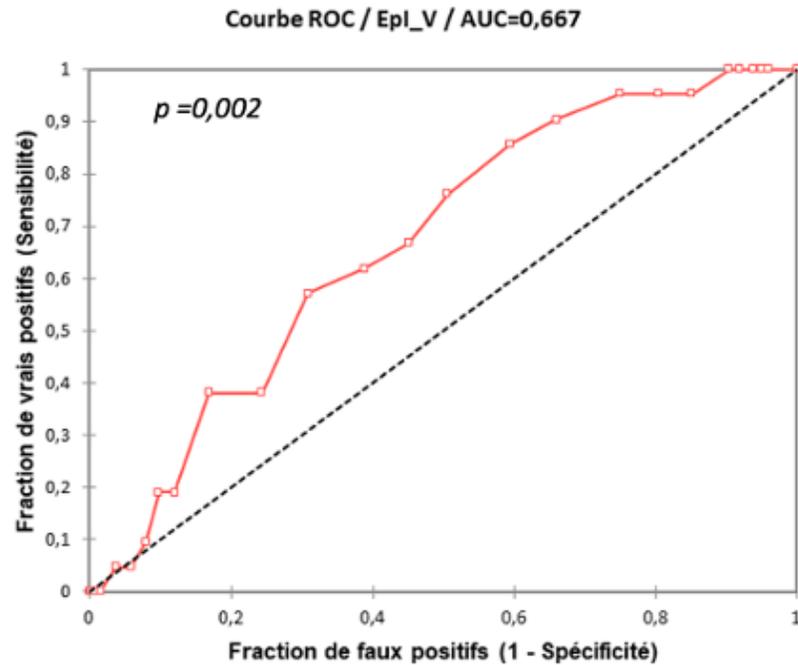
dnDSA CLASSE I

## Classe I et matching épitopique

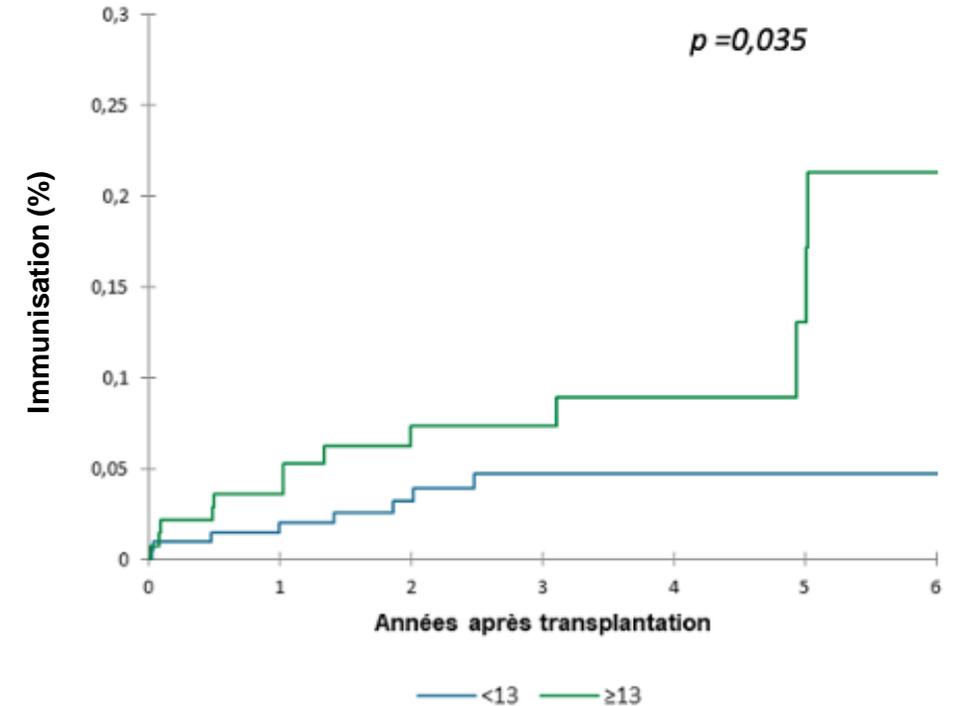
- Distribution charge épitopique → 4 groupes issus des quartiles
- Résultats non significatifs



## Classe I et matching épitopique



Seuil optimal 13



**Pas de meilleure stratification du risque de dnDSA en  
comparaison au mismatch antigénique**

Introduction

Matériels et  
Méthodes

Résultats

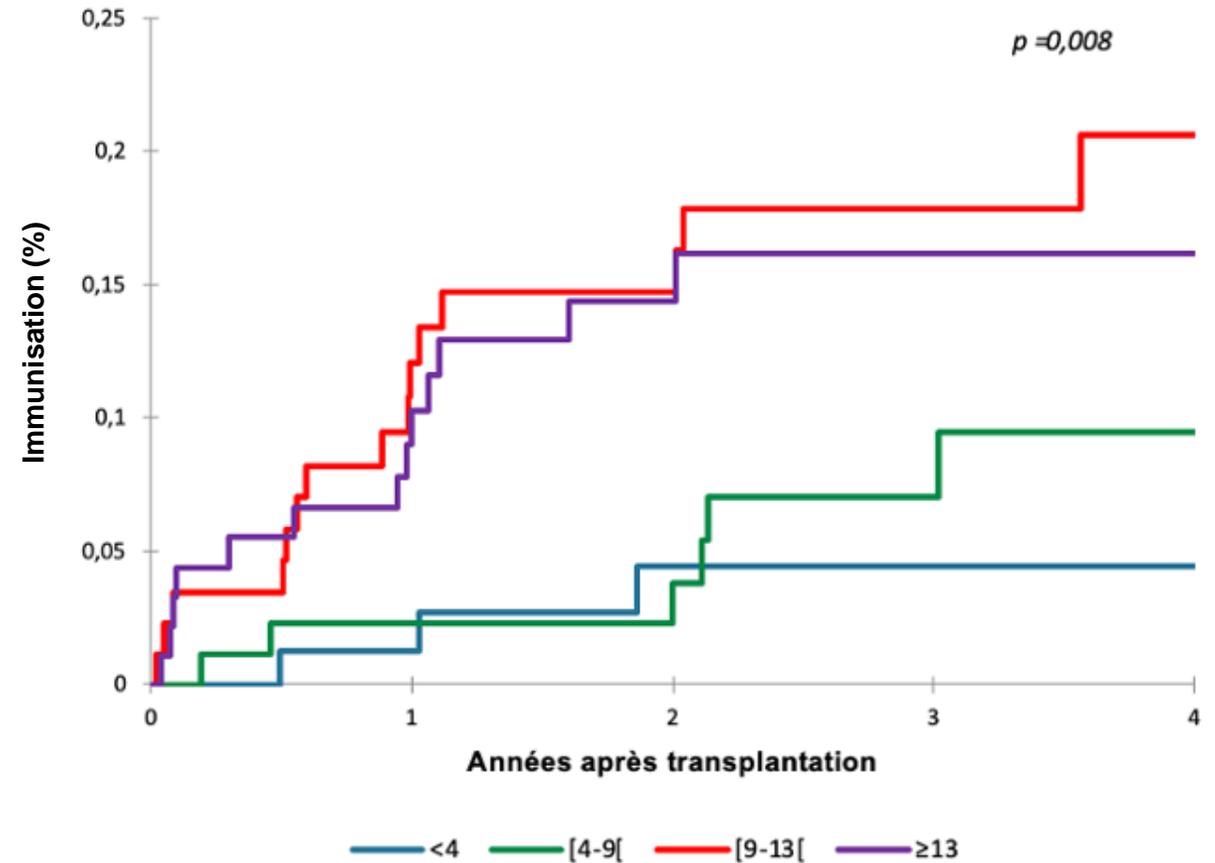
Discussion

MISMATCH HLA EPITOPIQUE

dnDSA CLASSE II

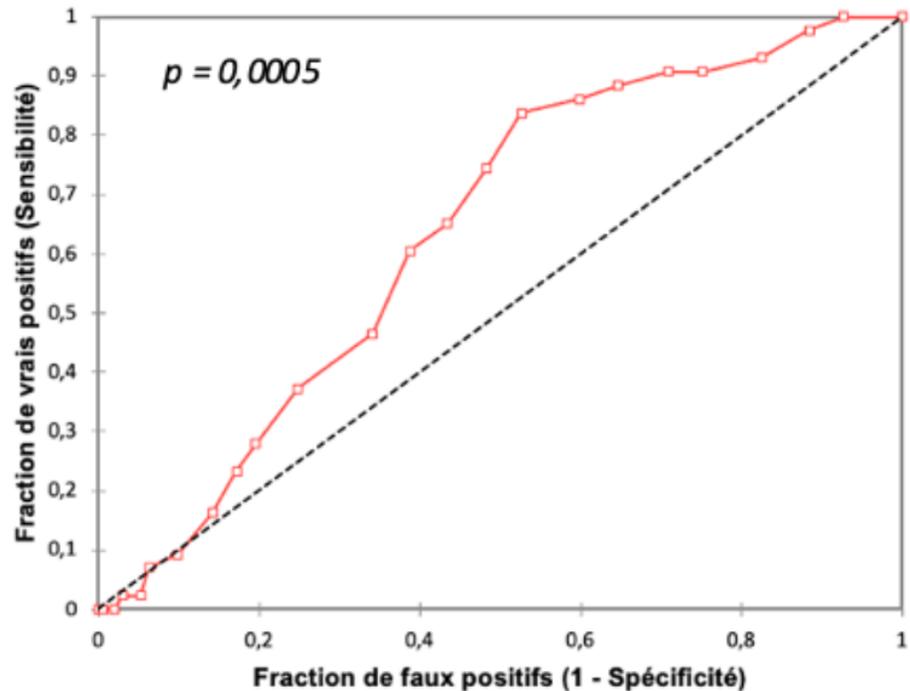
## Classe II et matching épitopique

- Distribution charge épitopique → 4 groupes issus des quartiles
- Résultats significatifs
- Risque graduellement croissant risque dnDSA

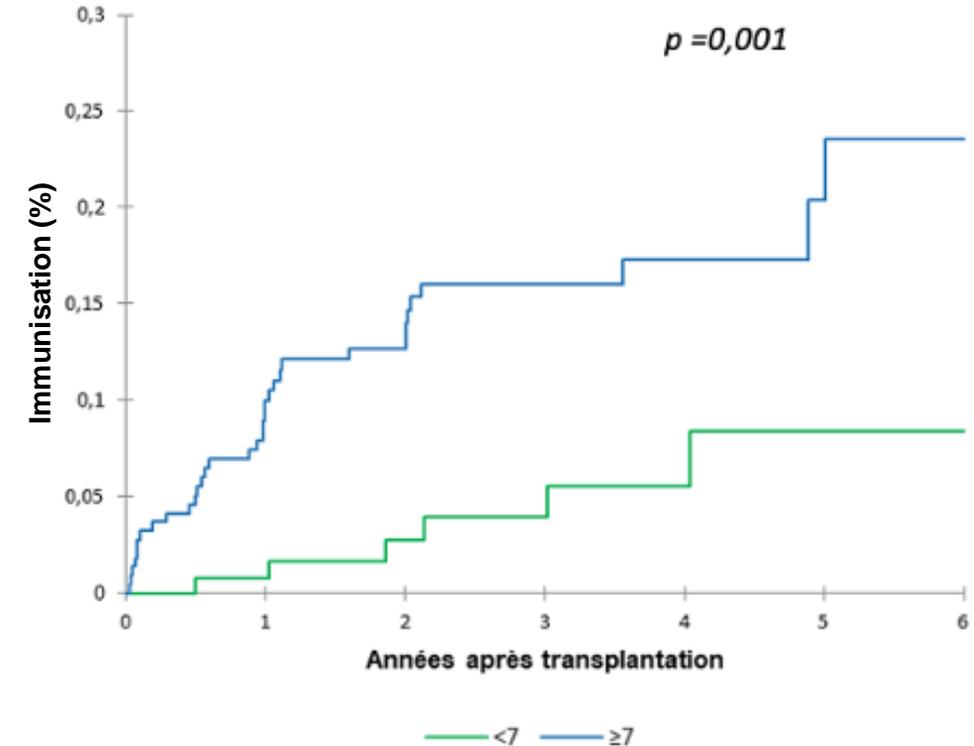


## Classe II et matching épitopique

Courbe ROC / EpiI\_V / AUC=0,637



Seuil optimal 7



**Meilleure stratification du risque de dnDSA en comparaison au mismatch antigénique mais évaluation reste imparfaite**

**Limites et perspectives**

**Analyse rétrospective**

- Observance non évaluée
- Etude prospective nécessaire

**Effectif réduit**

- Monocentrique
- Projet étude multicentrique (groupe SPIESSER)

**Immunosuppression**

- Intégrer données visites annuelles
- Isoler groupe avec allègement immunosuppression

# Intérêts charge épitopique

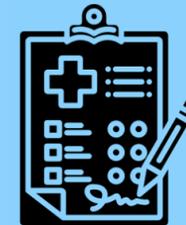
Attribution d'organe



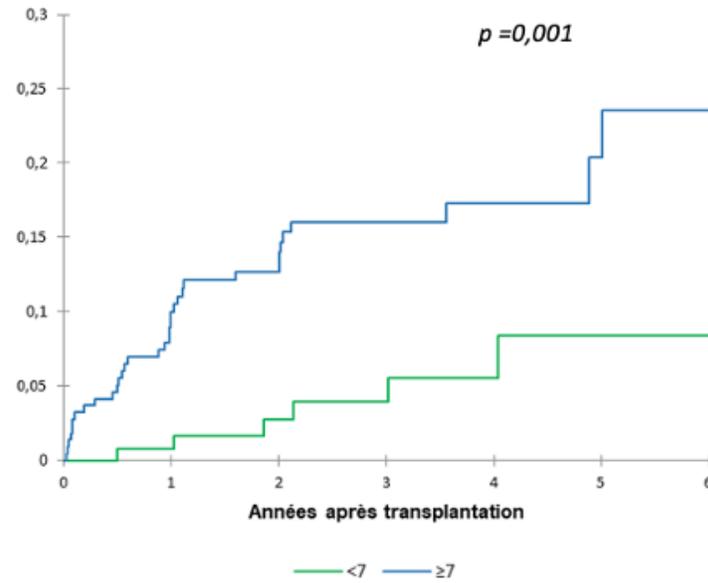
Immunosuppression



Suivi



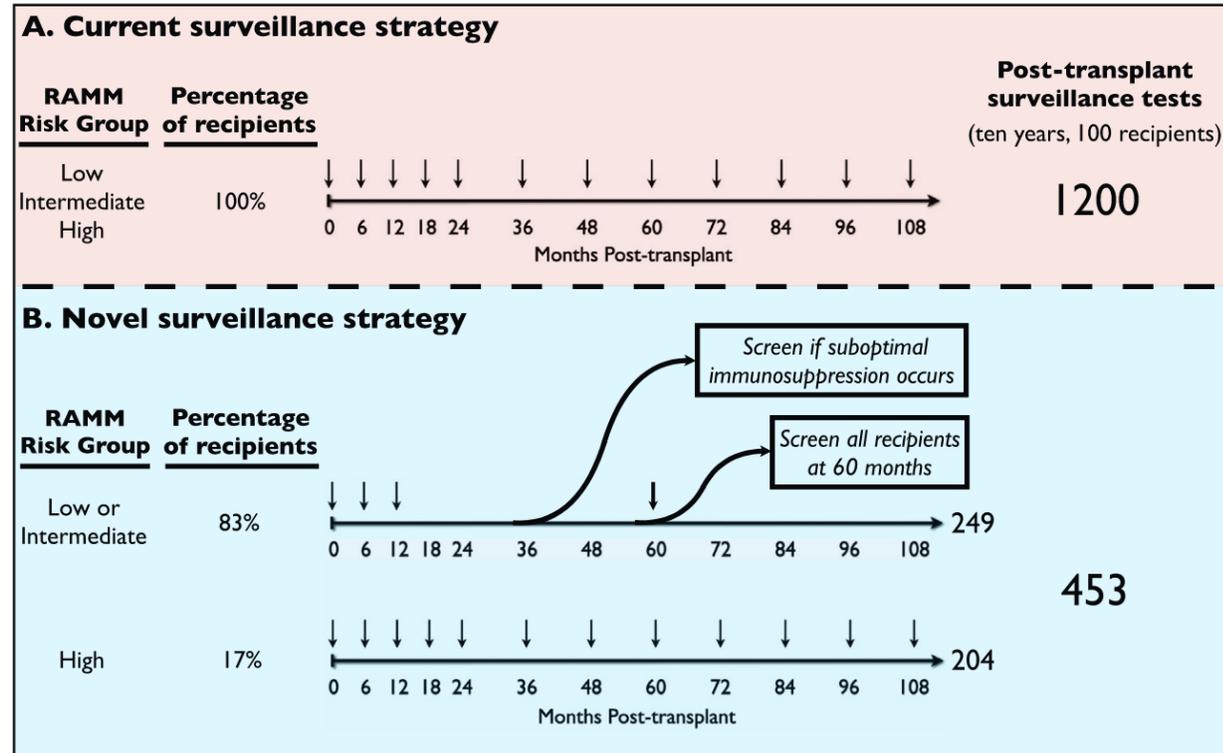
## Immunosuppression



- Belatacept?
- Suivi thérapeutique personnalisé renforcé

Allègement immunosuppression ?

## Suivi



Wiebe, AJT, 2023

## Etablissement d'un score de risque plus discriminant

→ La piste de l'analyse qualitative : certains épitopes plus immunogènes

JE VOUS REMERCIE POUR VOTRE ATTENTION