

Valeur pronostique de la persistance d'anticorps anti- HLA fixant le C1q dans le rejet humoral aigu en transplantation rénale

Dr Elodie BAILLY
Néphrologie - Transplantation rénale
CHU de Tours

le 4 novembre 2016

Introduction



Facteurs prédictifs de la pathogénicité des Ac spécifiques du greffon (DSA) préformés / de novo ?

Facteurs prédictifs de survie du greffon après rejet humoral aigu ?

- Délai de survenue par rapport à la transplantation ?
- Caractéristiques du rejet ?
- Traitement du rejet ? Etude RITUX ERAH
- Caractéristiques des DSA ? Rôle de la voie classique du complément dans la destruction tissulaire

Définir des phénotypes cliniques et d'immunisation pour stratification pronostique

Objectif



Fixation de la fraction C1q du complément
par les DSA au moment du rejet =
facteur prédictif de l'évolution
après rejet aigu humoral ?

Persistance de DSA fixant le C1q ?

Matériel et Méthodes (Inclusions)



CRITERES D' INCLUSION :

Patients de l'étude RITUX ERAH (Sautenet et al. *Transplantation*. 2015) :

- étude randomisée multicentrique française en double aveugle
traitement du rejet aigu humoral (rituximab vs placebo)

- rejet aigu humoral au cours de 1^{ère} année défini par

1) dégradation de la fonction rénale OU absence d'amélioration dans 1^{er} mois postgreffe

ET 2 sur 3 critères :

2) lésions tissulaires selon les critères Banff

C4d au niveau des CPT

présence de DSA de MFI > 1500

- suivi clinique, biologique, histologique (biopsie au rejet, à 1 mois et 6 mois du rejet) et immunologique

Inclusion des patients avec sérums disponibles **prégreffe, jour du rejet, 3 mois** après rejet et **6 mois** après rejet

Matériel et Méthodes (Analyses - Exclusions)



ANALYSES RÉALISÉES (**centralisées** laboratoire HLA, EFS CA Tours) :

Identification des Ac anti-HLA spécifiques du greffon
en Luminex Single Antigen

Capacité de fixation du complément (fragment **C1q**) des ces Ac
en Luminex C1q Screen™

-> au moment du rejet ?

-> persistance 3 et/ou 6 mois après le rejet ?

Seuil de positivité : MFI > 500

Typage HLA –A/B/Cw/DP/DQ/DR des donneurs (et receveurs)

CRITERES D' EXCLUSION :

Absence d' Ac anti-HLA spécifiques du greffon

Bruit de fond important invalidant l'interprétation

Résultats (Population)



Etude **RITUX ERAH** (Rejet humoral < 1 an posttransplantation) : **38** patients
Echanges plasmatiques + IgIV + Corticoïdes + Tacrolimus + Mycophénolate mofetil
Rituximab ou Placebo

Sérums prégreffe + jour du rejet + M3 + M6 disponibles : **29** patients
Identification des DSA, capacité de fixation du C1q

2 patients sans DSA
2 patients avec bruit de fond important

Analyse : **25** patients

Résultats (Statut C1q)



Analyse : **25** patients

DSA **C1q** - : **8** patients (32%)

DSA **C1q** + : **17** patients (68%)

Persistance DSA **C1q** + : **5** patients

Pas persistance DSA **C1q** + : **12** patients

Rejet

**3/6 mois
après rejet**

Parmi 17 patients avec DSA C1q+ : 5 avaient DSA C1q+ déjà en prégreffe (4 étaient DSA immunodominant)

Résultats (Caractéristiques au rejet)

Characteristic	DSA C1q - (n=8)	DSA C1q+ (n=17)	P value
Recipients data			
Age (yr)	52.6±15.4	48.1±17.9	0.641
Male gender - no. (%)	6 (75%)	9 (52.9%)	0.402
Retransplantation - no. (%)	0 (0%)	8 (47.1%)	0.026
Transfusions - no. (%)	3 (37.5%)	8 (47.1%)	1.000
Pregnancies - no. (%)	2 (25%)	6 (35.3%)	1.000
Donors data			
Age (yr)	52.4±21.8	46.2±20.5	0.541
Male gender - no. (%)	3 (37.5%)	12 (70.6%)	0.194
Deceased - no. (%)	8 (100%)	17 (100%)	1.000
Non heart beating donor - no. (%)	1 (12.5%)	1 (5.9%)	1.000
Post transplantation regimen			
Anti-thymocyte globulin - no. (%)	4 (50%)	12 (70.6%)	0.394
Basiliximab - no. (%)	2 (25%)	5 (29.4%)	1.000
Ciclosporin - no. (%)	2 (25%)	4 (23.5%)	1.000
Tacrolimus - no. (%)	6 (75%)	12 (70.6%)	1.000
Mycophenolate mofetil or Mycophenolic acid - no. (%)	8 (100%)	15 (88.2%)	1.000
Corticosteroids - no. (%)	8 (100%)	16 (94.1%)	1.000
Treatment of AMR			
Rituximab (versus placebo) - no. (%)	5 (62.5%)	12 (70.6%)	1,000

Résultats (Caractéristiques au rejet)



Characteristic	DSA C1q - (n=8)	DSA C1q+ (n=17)	P value
Time to rejection			
<1 month - no. (%)	3 (37.5%)	10 (58.8%)	0.411
1-3 month - no. (%)	0 (0%)	1 (5.9%)	1,000
>3 month - no. (%)	5 (62.5%)	6 (35.3%)	0.389
Biological data			
Creatininemia ($\mu\text{mol/L}$)	219 \pm 109	337 \pm 226	0.322
Proteinuria (mg/day)	367 \pm 483	709 \pm 899	0.101
Histological data			
Glomerulitis	1.6 \pm 0.9	0.9 \pm 1	0.125
Peritubular capillaritis	1.4 \pm 1.2	1.3 \pm 1	0.826
Glomerulitis + peritubular capillaritis	3 \pm 1.9	2.2 \pm 1.6	0.355
Intimal arteritis	0.6 \pm 1.1	0.4 \pm 0.7	0.968
Chronic glomerulopathy	0.3 \pm 0.5	0.1 \pm 0.2	0.196
C4d score	1.8 \pm 1.2	2 \pm 1.2	0.623

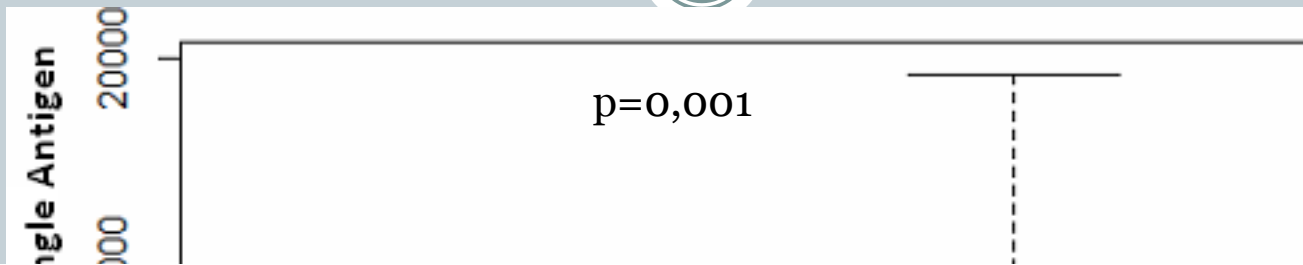
Résultats (Caractéristiques au rejet)

Characteristic	DSA C1q - (n=8)	DSA C1q+ (n=17)	P value
Immunologic characteristics			
No. of HLA-A/B mismatch	2.9±0.8	2.5±1.1	0.582
No. of HLA-DQ/DR mismatch	2.2±1	2.1±1.1	0.951
No. of HLA-A/B/DQ/DR mismatch	5.1±1.3	4.6±2	0.976
No. of patients with preformed DSA	4 (50%)	11 (64.7%)	0.667
No. of patients with preformed C1q binding DSA	0 (0%)	5 (29.4%)	NA
HLA class of DSAs - no. (%)			
Class I	3 (37.5%)	3 (17.6%)	0.344
Class II	3 (37.5%)	3 (17.6%)	0.344
Class I and II	2 (25%)	11 (64.7%)	0.097
Type of DSAs - no. (%)			
Preformed	2 (25%)	6 (35.3%)	1,000
<i>De novo</i>	4 (50%)	6 (35.3%)	0.667
Preformed + <i>de novo</i>	2 (25%)	5 (29.4%)	1,000
MFI of the immunodominant DSAs (Single Ag assay)	3383±2217	11316±4913	0.001

DSA C1q+ (n=17) : 8 anti-DQ, et à noter 2 anti-Cw et un anti-DPA

en Single Antigen : MFI entre 573 et 19592 : n=2 <3000 ; n=1 entre 6000 et 9000 ;
n= 14 > 9000 (moy 11316)

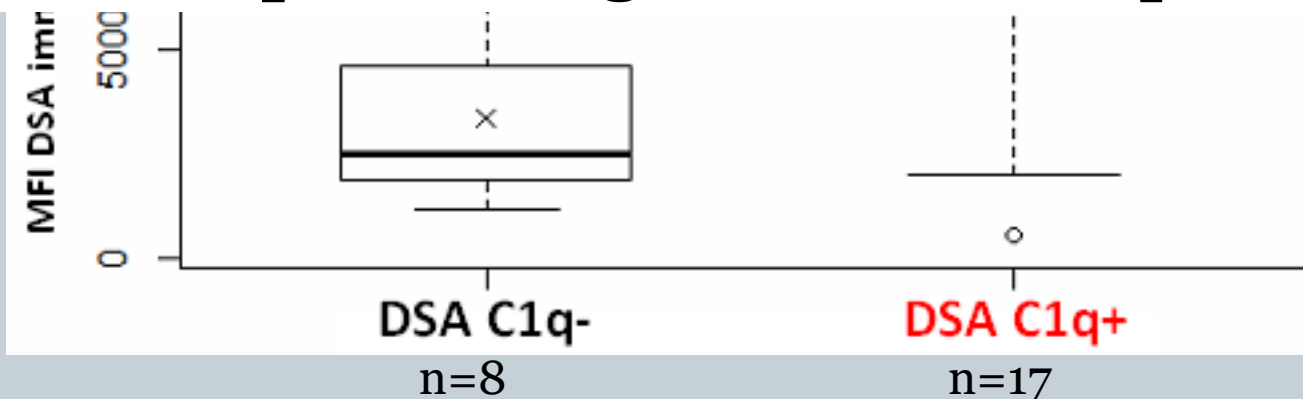
Résultats (Caractéristiques au rejet)



Mais 2 patients avec DSA C1q+ avec MFI en Single Antigen à 573 et 2002

- sans effet prozone

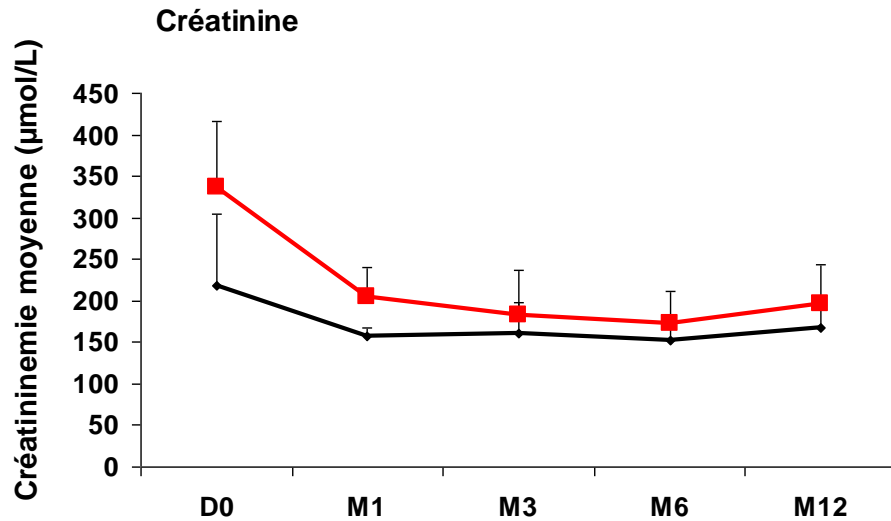
- dont une probable IgM anti-HLA C1q+



Résultats (Evolution après rejet : C1q- vs C1q+)

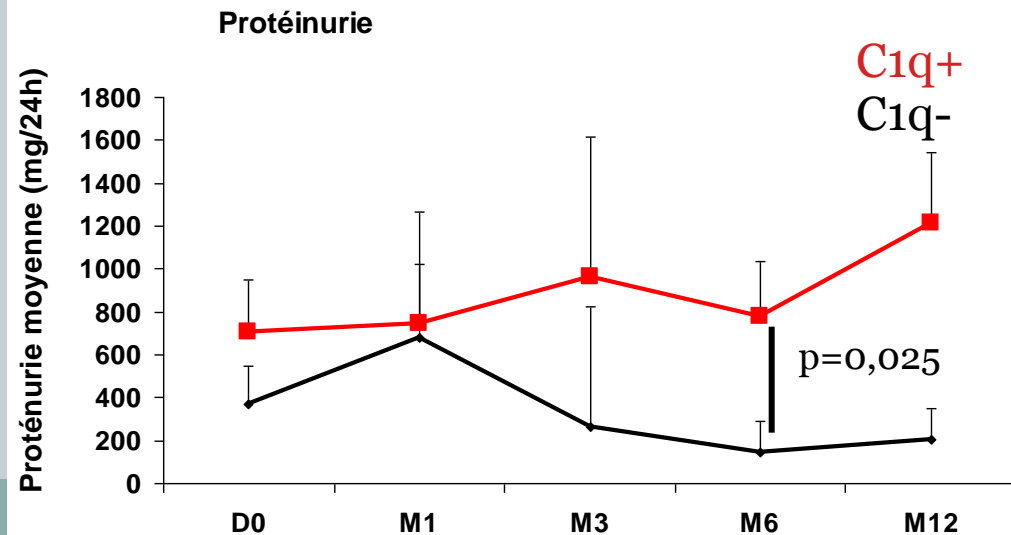
n=8

n=17



C1q+
C1q-

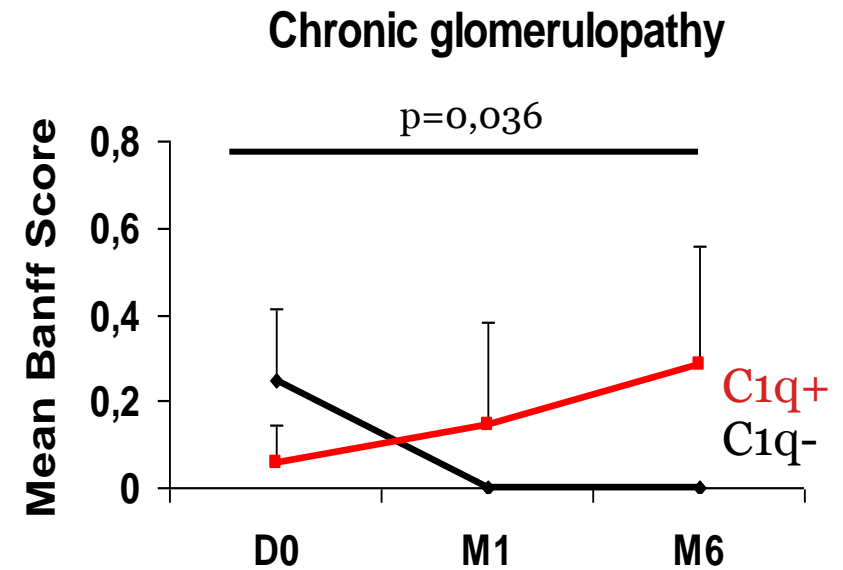
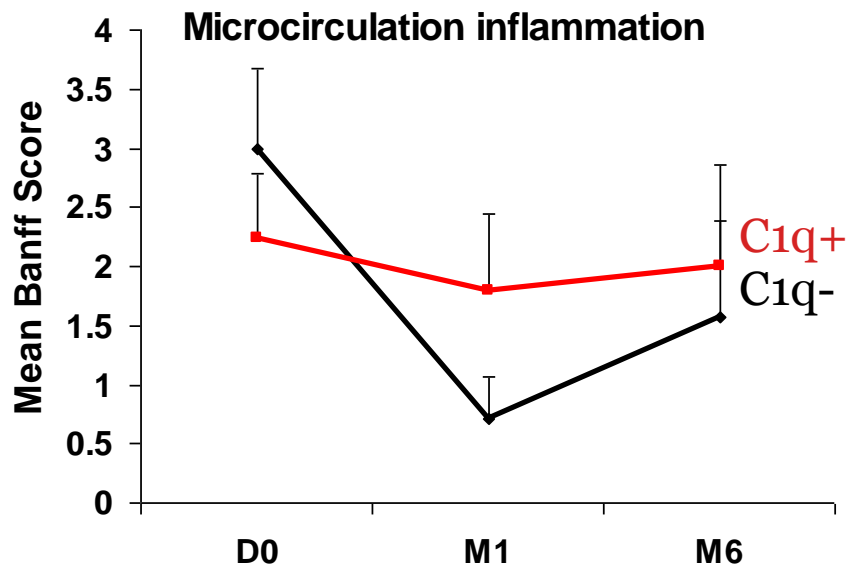
+ une perte de greffon à M10 chez un patient avec DSA C1q+



Résultats (Evolution après rejet : C1q- vs C1q+)

n=8

n=17



Lésions aiguës :

pas différence entre 2 groupes

Lésions chroniques :

Evolution plus sévère de glomérulopathie d'allogreffe

0 patient DSA C1q -
3 patients DSA C1q +

Résultats (Evolution après rejet : effet traitement)



- Absence d'effet significatif du rituximab (vs placebo) dans la cohorte
- Pas d'influence du rituximab dans l'évolution des patients avec DSA C1q+ versus DSA C1q-

Résultats (Evolution ap. rejet : persistance C1q+)



Analyse : **25** patients

Rejet

DSA **C1q -** : **8** patients (32%)

DSA **C1q +** : **17** patients (68%)

**3/6 mois
après rejet**

Persistance DSA C1q + : 5 patients

Pas persistance DSA C1q + : **12** patients

Résultats (Evolution ap. rejet : persistance C1q+)

DSA C1q+ persistant à M3/M6 (n=5)

Pas de DSA C1q+ persistant (n=20)

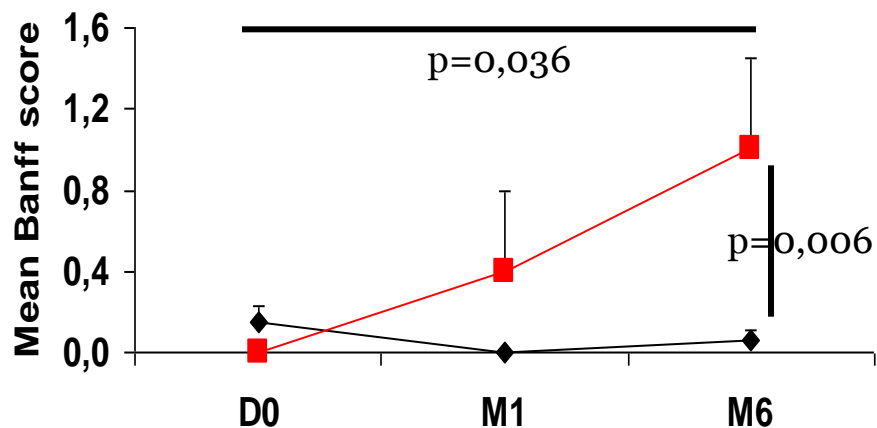
Pas de différence de créatinine à M3, M6, M12

Protéinurie + élevée à M12:

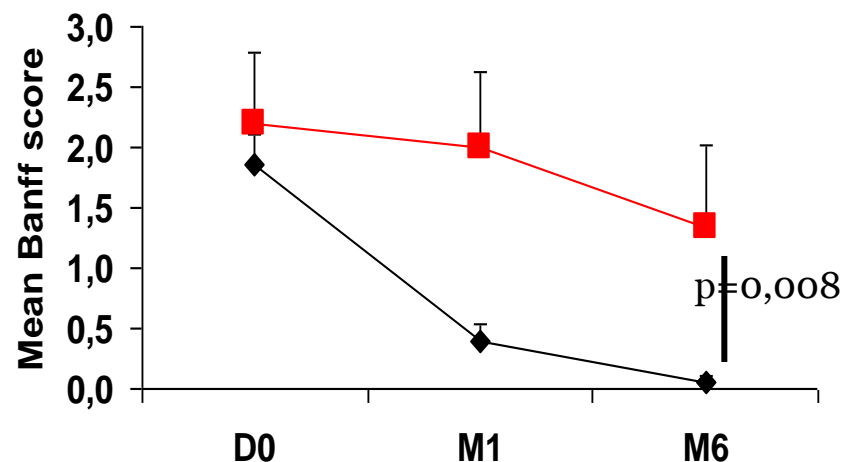
2102±1646 mg/jour vs 524±760 mg/jour, p=0,021

Glomérulopathie du transplant + sévère à M6 et plus de dépôts de C4d

Chronic glomerulopathy



C4d score



Résultats (Evolution ap. rejet : persistance C1q+)



DSA C1q+ persistants à 3-6 mois après le rejet (n=5) :

4 anti-DQ, 1 anti-Cw

4 sur 5 sont des DSA *de novo*

	DSA C1q+ persistant à M3/M6	Pas de DSA C1q+ persistant	p
Facteurs prédictifs de persistance de DSA C1q + :	n=5	n=20	
Nombre de DSA en Single Antigen	5±0,7	2,5±1,7	0,005
Nombre de DSA en C1q Screen	2,2±1,3	0,9±1,3	0,05
Somme des MFI des DSA en Single Antigen	23102±6819	13291±15121	0,013
Somme des MFI des DSA en C1q Screen	35077±14753	14912±20894	0,034

Discussion



- Rejet humoral aigu dans 1^{ère} année : 68% patients avec DSA C1q+ au rejet
- + de DSA fixant le C1q en contexte de retransplantation

Pas de mise en évidence d'un caractère + précoce ou sévère du rejet

- Corrélation entre capacité de fixation du C1q et MFI des DSA

Débatu dans la littérature. 5 DSA C1q+ avec MFI > 14000 mais aussi 2 DSA C1q+ avec MFI faible sans effet prozone

- Evolution péjorative 6 mois après rejet : sévérité de glomérulopathie du transplant surtout si persistance des DSA C1q+
- Nombre de DSA et somme des MFI des DSA prédictifs de persistance DSA C1q+
- Absence d'influence du rituximab sur l'évolution après rejet

Conclusion



Première étude de persistance de capacité de fixation du complément par les DSA après rejet humoral aigu en Tx rénale

Cohorte homogène de 25 rejets humoraux aigus traités de façon protocolaire

Analyse de 4 sérums à temps précis de façon centralisée

Absence d'effet prozone (pour les sérums « suspects »)

bien que

Effectif de la cohorte restreint

Durée de suivi de 1 an ==> POST RITUXERAH !