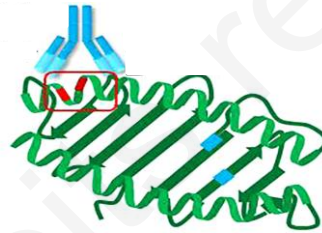


DU 6 AU 8
NOVEMBRE
2019

19^e
CONGRÈS
DE LA SFGM-TC
Cité des Congrès
de Nantes

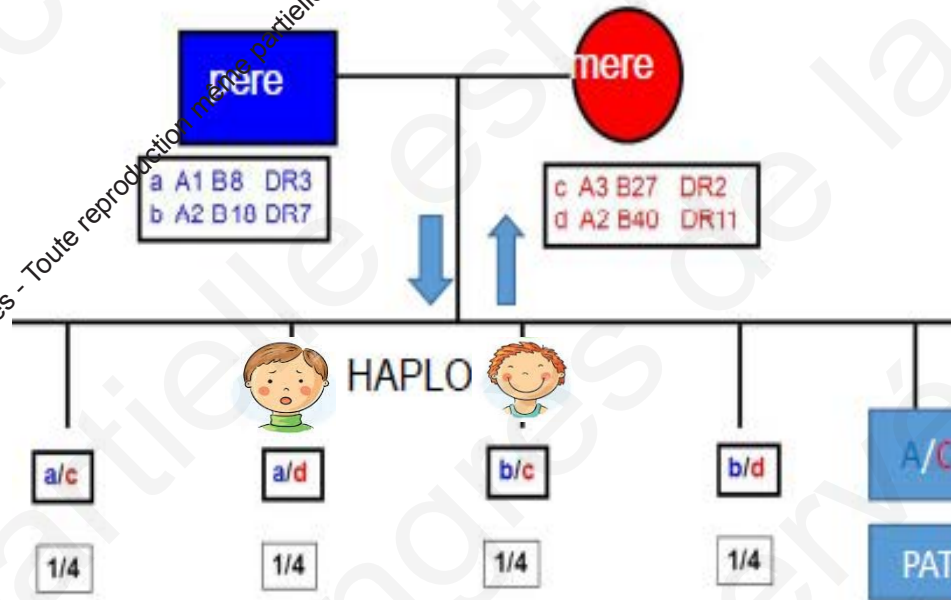
COMPATIBILITE EPITOPIQUE EN GREFFE DE CSH HAPLO-IDENTIQUE: NOUVEAU PARAMÈTRE À PRENDRE EN COMPTE POUR LA SÉLECTION DU MEILLEUR DONNEUR?



Nantes – 06 novembre 2019

Dr F.Delbos
Biologiste Laboratoire HLA
EFS Nantes

CHOIX DU DONNEUR HAPLO-IDENTIQUE



- Absence de DSA ++
- Age
- Sexe
- CMV
- Groupe sanguin

Recommandations SFGM-TC 2019
Ciurea, BMT 2019

CHOIX DU DONNEUR HAPLO-IDENTIQUE

- Impact de la compatibilité HLA → **données contradictoires** dans la littérature

✓ *Lorentino Blood advances 2017*

Aucun impact du nombre d'incompatibilité HLA sur la GVH, TRM, rechute

✓ *Ex: Solomon BBMT 2018*

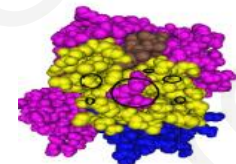
>3 incompatibilités → diminution de la rechute

Mismatch DR sens GVH → diminution de la survie



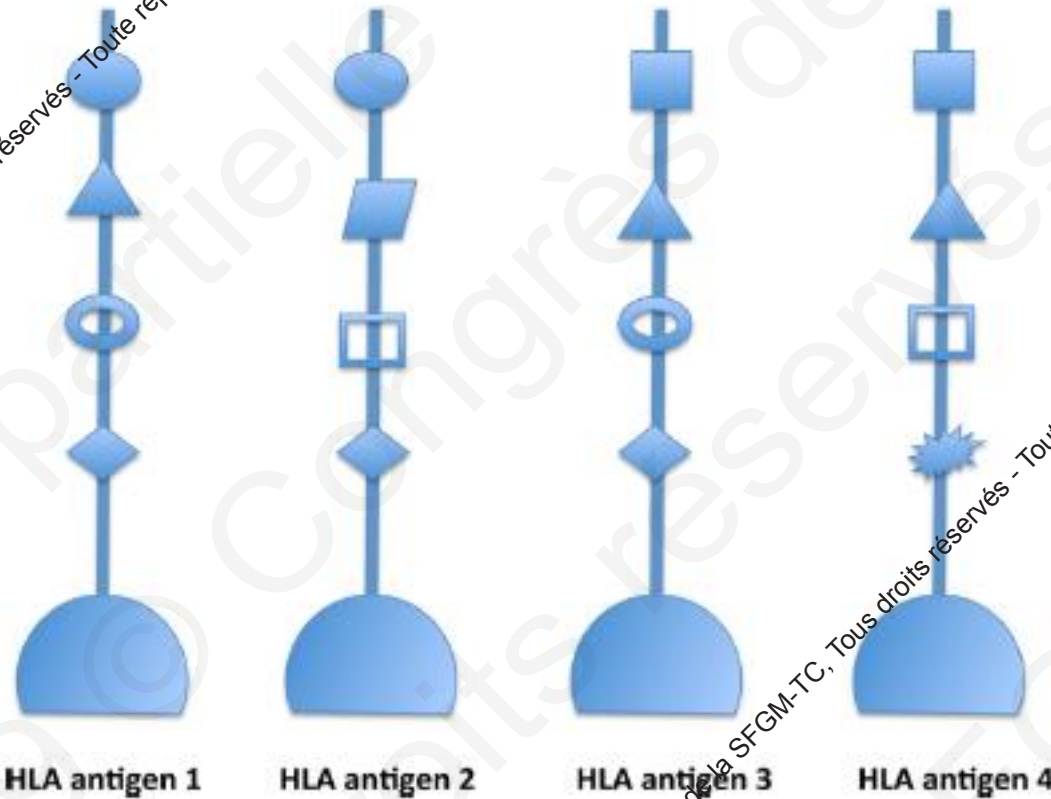
Tous les MM HLA ne se valent pas !!

Etude de la
Compatibilité Epitopique

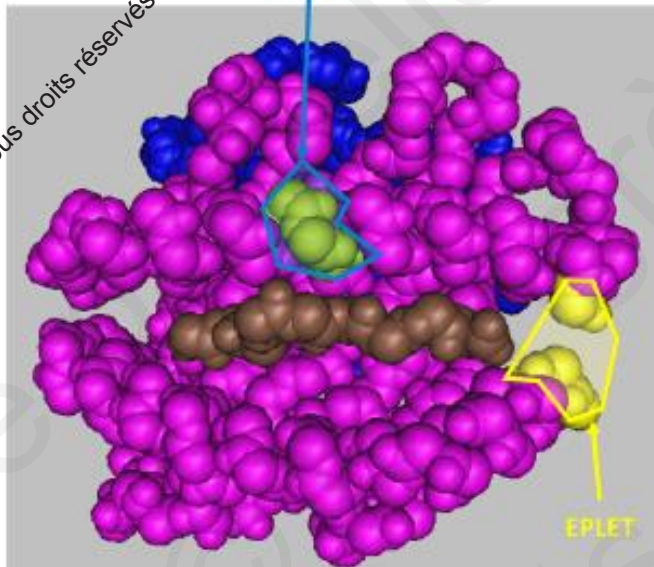


Qu'est ce que la compatibilité épitopique (HLA)??

- Antigènes HLA → **suites d'épitopes uniques**
- Epitopes = courtes séquences d'aa polymorphiques accessibles par des Ac



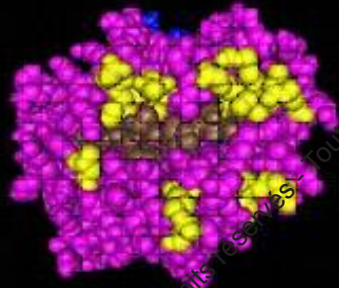
Triplet = Epitope linéaire



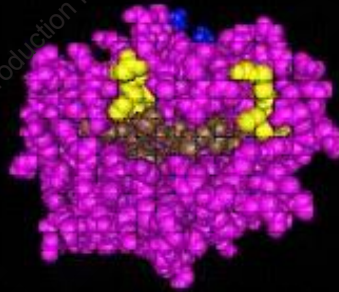
**Eplet = Epitope discontinu
environ 3,5 Å**



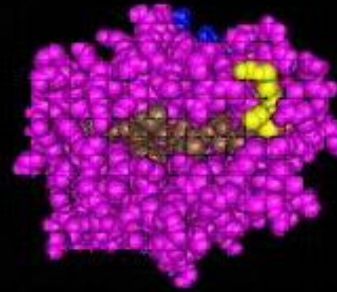
Polymorphic
Residues on B51



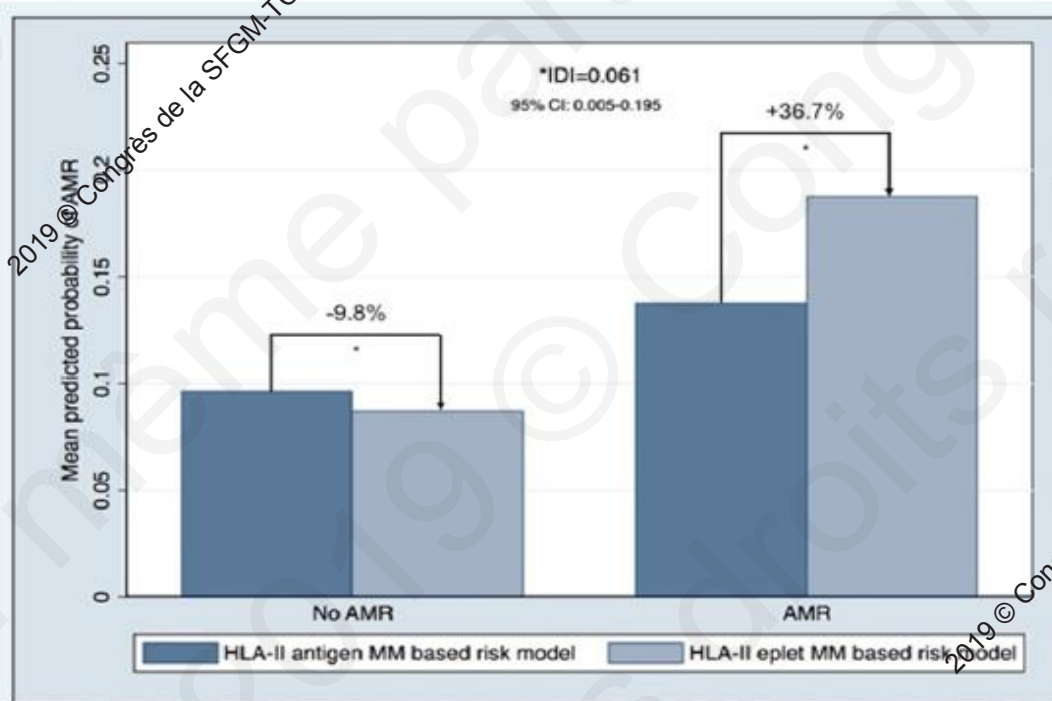
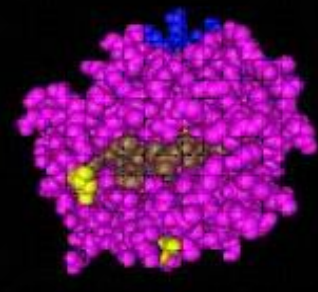
"Seen" by
A2, A68;
B27, B44



"Seen" by
A2, A68;
B35, B44



"Seen" by
A2, A24;
B7, B8



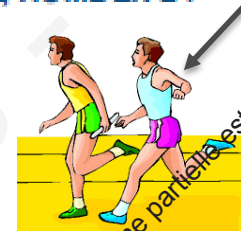
Compatibilité épitopique
>>> Compatibilité antigénique HLA
pour prédire un risque
immunologique

HLA epitope mismatch in haploidentical transplantation is associated with decreased relapse and delayed engraftment



Joseph Rimando,¹ Michael Slade,¹ John F. DiPersio,¹ Peter Westervelt,¹ Feng Gao,² Chang Liu,^{3,*} and Rizwan Romee^{4,*}

26 DECEMBER 2018 • VOLUME 2, NUMBER 24

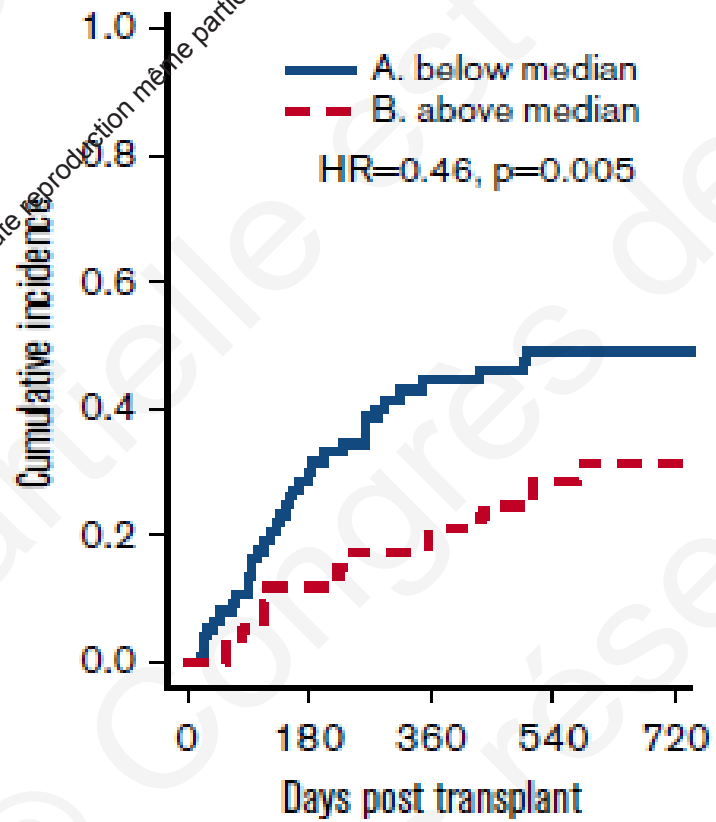


- 148 greffes haplo avec endoxan post greffe
- HLA –A-B-C-DR-DQ avec une grosse majorité de typage allélique déduit via haplostats
- 41% de conditionnement myéloablatif

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

A

Relapse: Class II GvH EM



Les receveurs ayant un nombre d'épitope mismatch (EM) au dessus de la médiane ont reçu plus de conditionnement myéloablatif p=0,035.....

2019 © Congrès de la SFGM-TC, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

ETUDE NANTAISE

- 56 greffes haplo-identiques avec endoxan post greffe (nov 2013 – mai 2017)
- Même conditionnement atténué pour tous les patients (adultes)
- CSP 100%
- Prise en compte des locus A-B-C-DRB1-DQB1-DQA1
- Typage haute résolution (PCR SBT +/- PCR SSP et PCR SSO)
- Absence de DSA pré greffe

Caractéristiques	
Age des receveurs	[29-71] (55) ans
Age des donneurs	[19-71] (46) ans
Sexe mismatch	21 (36%)
CMV mismatch	17 (30%)
Maladie à haut risque vs (faible/intermédiaire)	11 (22%)
RC vs (RP/ maladie active)	33 (59%)
Maladies	LAM (41%) LAI (11%) MDS(18%) lymphome (20%)

Analyse multivariée

ETUDE NANTAISE: MÉTHODE

- **Etude des épitopes:**

- HLA Matchmaker, base de juin 2016 (via le logiciel FUSION 4.2)
- **Programme HLA-EPI** mis au point avec le service de bio informatique du CHU de Nantes (<http://hla.univ-nantes.fr>)

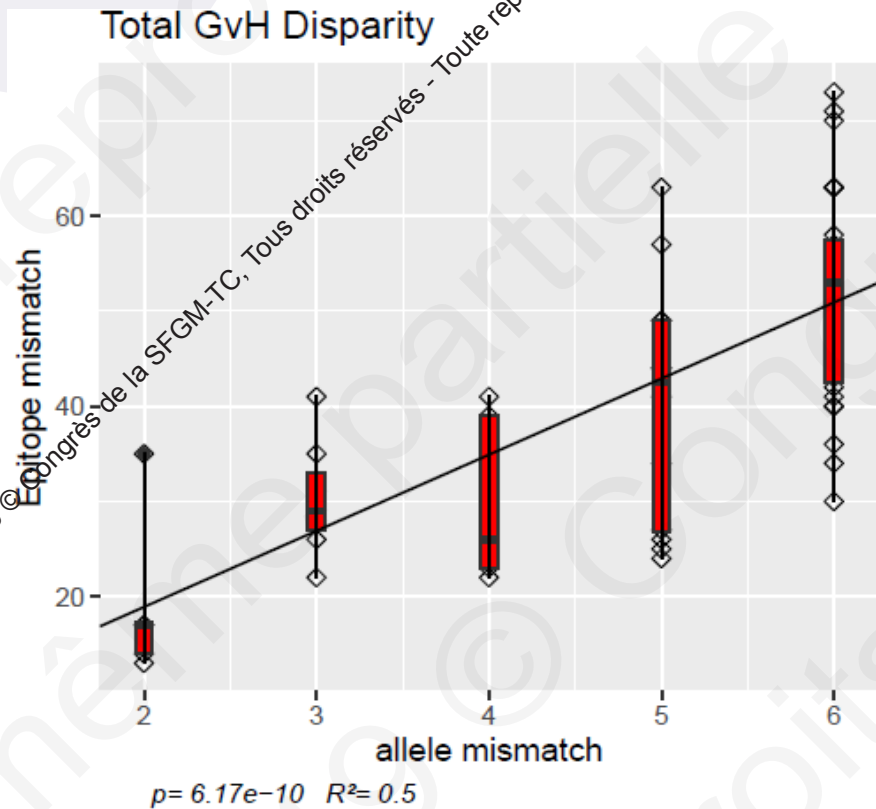


Objectif: évaluation de l'impact clinique du nombre de mismatch épitopique (D/R) en greffe haplo-identique

- MM épitopique total et confirmé
- Sens du MM GVH et HVG
- Comparaison avec le nombre de MM HLA classique

ETUDE NANTAISE : RÉSULTATS

- 1) Corrélation entre le nombre d'incompatibilité épitopique et le nombre de mismatch allélique HLA (R^2 de 0,42 à 0,69)



Mais grande disparité du nombre d'IE:

Sens GVH	MM HLA	2 – 6 (6)
	IE tot	13 – 76 (42)
	IE confirmé	3 – 31 (13)
Sens HVG	MM HLA	2 – 6 (5)
	IE tot	14 – 87 (56)
	IE confirmé	4 – 34 (17)

IE = incompatibilité épitopique

ETUDE NANTAISE : RÉSULTATS

2) Aucune association significative n'a été retrouvée avec la survie, la GVH et la rechute

Impact du nombre total d'IE sens GVH	
Survie globale :	
Analyse univariée	Analyse multivariée
p=0,59	p=0,77
Rechute :	
Analyse univariée	Analyse multivariée
p=0,79	p=0,72
GVH aigue :	
Analyse univariée	Analyse multivariée
p=0,63	p=0,64
GvH chronic	
Analyse univariée	Analyse multivariée
p=0,10	p=0,13

Impact du nombre total d'IE sens HVG:	
Survie globale :	
Analyse univariée	Analyse multivariée
p=0,56	p=0,81
Rechute :	
Analyse univariée	Analyse multivariée
p=0,93	p=0,85
GVH aigue :	
Analyse univariée	Analyse multivariée
p=0,55	p=0,59
GvH chronic	
Analyse univariée	Analyse multivariée
p=0,05	p=0,08

IE = incompatibilité épitopique

CONCLUSION

- Sur la base des données en greffe d'organe solide, l'alloréactivité semble être mieux appréciée par la compatibilité épitopique que la compatibilité HLA classique
- Bien qu'aucune association n'ait été retrouvée dans notre étude, nous ne pouvons émettre aucune conclusion
→ L'étude manque de puissance statistique (n= 56) pour répondre aux questions posées

 **Étude multicentrique SFGM-TC / SFHI ++
(outils analytiques et statistiques )**



L'objectif étant de pouvoir apporter une expertise supplémentaire aux cliniciens pour le choix du meilleur donneur haplo-identique basée sur une prédiction d'alloréactivité +/- importante entre D/R





- Service d'Hématologie du CHU de Nantes
Pr P. CHEVALLIER



- Centre de Recherche en Transplantation et Immunologie, Inserm
Pr P.A GOURRAUD et N. VINCE



MERCI POUR VOTRE ATTENTION

