



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt du dosage des anticorps spécifiques du donneur (DSA) et
de la spécificité de la liaison à la fraction C1q du complément pour
le suivi des transplantés hépatiques**

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2022 à 18h00
au Pôle Formation
par **Caroline ZHANG**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Asseseurs :

Madame le Docteur Valérie CANVA

Madame le Docteur Isabelle TOP

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations (par ordre alphabétique)

BMI : Body Mass Index = Indice de Masse Corporelle (IMC)

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

DMS : Durée Moyenne de Séjour

DSA : Donor Specific Antibodies = Anticorps anti HLA dirigés contre le donneur

DSA DN : DSA *De Novo*

DSA PF : DSA Préformé

HLA : Human Leukocyte Antigens = Antigènes leucocytaires humains

MFI : Mean Fluorescence Intensity = Intensité Moyenne de Fluorescence

SA : Single Antigen

TH : Transplantation Hépatique

TABLE DES MATIÈRES

RESUME	5
INTRODUCTION	6
MATERIELS ET METHODES	10
I. Caractéristiques générales de l'étude	10
II. Objectifs de l'étude	10
III. Critères de jugement	10
IV. Définitions	11
V. Données collectées	11
VI. Aspects réglementaires	13
VII. Analyses statistiques	13
RESULTATS	15
I. Caractéristiques de la population générale	15
II. Caractéristiques de la population avec ou sans anticorps anti-HLA	21
III. Caractéristiques de la population avec ou sans DSA	23
IV. Facteurs de risque de rejet	30
V. Évolution des anticorps anti-HLA, des DSA et des MFI	33
VI. Relation entre la quantité de DSA et les valeurs du bilan hépatique	36
DISCUSSION	42
CONCLUSION	44
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	45

RÉSUMÉ

Introduction : L'Agence de biomédecine recommande une recherche d'anticorps anti-HLA lors du suivi de la greffe, quel que soit l'organe greffé. Mais l'intérêt du dosage des anticorps spécifiques du donneur (DSA) et de la spécificité de la liaison à la fraction C1q du complément, reste une question débattue en transplantation hépatique (TH). Les données de la littérature sont insuffisantes et contradictoires. On ne sait pas précisément si la présence de DSA conduit à un rejet ou à une diminution de la survie du greffon et du patient.

Méthodes : C'est une étude observationnelle prospective, incluant des patients transplantés hépatiques entre 2016 et 2018 au CHU de Lille. La recherche et l'identification des anticorps anti-HLA reposent sur la technologie LUMINEX®. Les tubes sont prélevés lors de la TH, puis à M3 et M12 lors du suivi post-TH. Le critère de jugement principal est le rejet. Les critères de jugement secondaires sont les perturbations du bilan hépatique et les facteurs de risque d'avoir des anticorps anti-HLA ou DSA positifs.

Résultats : 143 patients greffés sont inclus dans l'étude. La présence d'anticorps anti-HLA et de DSA à M12 sont des facteurs de risque de rejet. Le nombre de DSA et leurs MFI influent sur les valeurs du bilan hépatique à M12. L'apparition des DSA DN se fait dans les trois premiers mois suivant la greffe. Il existe peu d'intérêt au dosage des DSA avant la greffe. Les DSA PF disparaissent après la TH.

Conclusion : La présence de DSA à un an de la greffe est associée à un risque de rejet.

INTRODUCTION

La transplantation hépatique (TH), réalisée depuis 1963 [1], est le traitement des maladies graves du foie. Son essor a été rendu possible grâce à l'avènement des anticalcineurines et de la ciclosporine, utilisées pour réduire les risques de rejet. Ces derniers étaient jusqu'alors associés à 70-80% de perte du greffon dans l'année suivant la TH. Après 1985 et avec l'introduction de la ciclosporine, le taux de survie du greffon à un an a été multiplié par deux [2]. Par la suite, l'utilisation du tacrolimus a permis de réduire encore davantage les épisodes de rejet aigu, de rejet résistant aux corticoïdes et de rejet réfractaire, par rapport à la ciclosporine [3]. L'arrivée de ces immunosuppresseurs n'a pas pour autant permis d'éliminer entièrement le risque de rejet, qui est aujourd'hui évalué à 15% environ [4] [5].

Il existe deux types de rejet, cellulaire et humoral. Le rejet cellulaire est médié par les lymphocytes T du receveur. La sévérité du rejet s'appuie sur la classification de Banff et est définie par des caractéristiques histologiques comprenant l'inflammation portale, l'atteinte des voies biliaires et l'inflammation endothéliale. Le rejet cellulaire est dit aigu lorsqu'il survient dans les 90 jours suivant la TH et son incidence varie de 10% à 30%. Les modifications du traitement immunosuppresseur ou les bolus de corticoïdes suffisent généralement à contrôler un rejet modéré ou sévère. De fait, ce type de rejet n'a que peu d'impact sur la survie du greffon et du patient [6]. Le rejet cellulaire tardif arrive, quant à lui, plus de 90 jours après la greffe, et est observé chez 7,5% à 23% des patients greffés. Il est associé à une diminution de la survie du greffon [7]. Comme pour le rejet aigu, le traitement repose sur la majoration des traitements immunosuppresseurs ou l'instauration des bolus de corticoïdes.

En l'absence de contrôle des phénomènes immunitaires, le rejet peut devenir chronique, avec l'apparition de lésions biliaires ou vasculaires irréversibles [8].

Le rejet humoral, médié par les anticorps, est plus rare. Sa définition repose sur les critères de Banff, associés à la présence de dépôts de CD4+ dans les capillaires, la présence dans le sang d'anticorps spécifiques dirigés contre le donneur, appelés Donor Specific Antibodies (DSA), et l'exclusion des autres causes possibles. Les rejets humoraux aigus et légers sont traités par les bolus de corticoïdes tandis que les rejets plus sévères nécessitent un traitement par immunoglobulines intraveineuses ou un échange de plasmaphérèses. Il n'y a pas de stratégie thérapeutique validée et efficace en cas de rejet humoral chronique [6].

Dans ces phénomènes de rejet, le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) joue un rôle prépondérant. Il s'agit d'un locus génétique codant pour un groupe de molécules permettant la reconnaissance du "soi". Le chimérisme donneur-receveur constitue l'histocompatibilité. Le système HLA (Human Leucocyte Antigens) correspond au CMH humain. Ces molécules sont regroupées en classe I (HLA-A, -B, -C) et classe II (HLA-DR, -DQ, -DP), selon leurs structures biochimiques. Toutes les cellules nucléées comportent des molécules de classe I, tandis que les molécules de classe II sont exprimées avant tout sur les lymphocytes B, les cellules dendritiques et les macrophages.

L'allo-immunisation en cas de transfusion sanguine, de grossesse ou d'antécédent de transplantation peut conduire à l'apparition d'anticorps anti-HLA [9].

L'intérêt de la compatibilité HLA est essentiel lors d'une transplantation rénale. Il est démontré que la présence d'anticorps anti-HLA préformés est associée à un risque plus important de rejet humoral et de perte du greffon rénal [10] [11]. Des anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur peuvent être présents avant la greffe : ce sont des DSA préformés (DSA PF). Si ces anticorps anti-HLA apparaissent après

la greffe, ils sont alors appelés DSA *de novo* (DSA DN). L'apparition de ces DSA DN peut être favorisée par une sous immunosuppression après la greffe rénale, pouvant être ainsi à l'origine du développement d'un rejet médié par les anticorps [12].

Par ailleurs, il est mis en évidence que la présence de DSA fixant le complément est associée à un risque accru de perte du greffon rénal [13]. Le système du complément correspond à un ensemble de protéines appartenant à l'immunité innée. Une fois activé, le système du complément joue un rôle important dans l'induction de lésions tissulaires et dans les événements de rejet. Il peut être activé en cascade par trois voies : la voie classique, la voie des lectines ou la voie alterne. La protéine C1q est une protéine de reconnaissance, appartenant au complexe initiateur de la voie classique [14].

Le foie présente une certaine tolérance immunologique. En cas de transplantation combinée foie-rein provenant d'un même donneur, il existe une meilleure chance de survie du greffon rénal qu'en cas de transplantation rénale isolée [15]. Lors d'une TH, la présence d'anticorps anti-HLA préformés n'est pas prise en compte dans le choix du donneur. Un résultat de cross-match positif n'est pas une contre-indication à la TH et son impact sur la survie du greffon reste discuté [16], avec un retentissement faible ou nul sur la survie [17].

Il existe peu de données dans la littérature sur les conséquences de l'allo-immunisation en greffe hépatique. Ces dernières s'appuient sur des séries limitées et rétrospectives, avec des techniques de caractérisation des anticorps anti-HLA différentes. Ces questions restent donc aujourd'hui débattues. Il semble que plus l'incompatibilité HLA est importante, plus le risque de rejet aigu est élevé [18]. Il est possible que la présence de DSA PF soit associée à une augmentation de rejet aigu et à une diminution de la survie du greffon à un an [19], mais cette donnée doit être confirmée, car elle n'est pas totalement reproductible entre les études [20].

De même, certaines analyses ont mis en évidence l'existence d'une corrélation entre le nombre de DSA persistant après la greffe et l'augmentation du risque de lésions immunologiques [21], sans que cette dernière n'ait pour autant été démontrée pour toutes les classes de DSA [22].

Le dépistage des anticorps anti-HLA avant la TH est réalisé en routine mais l'identification de leur spécificité ne l'est pas. Après la greffe, l'Agence de la biomédecine recommande une recherche d'anticorps anti-HLA à trois mois et à un an de la TH, puis une fois par an, quel que soit l'organe greffé [23]. Néanmoins, cette recommandation en greffe de foie n'a pas d'application pratique sur la gestion des immunosuppresseurs et l'interprétation des résultats reste vague.

L'objectif de cette étude est d'analyser de manière prospective, la fréquence des DSA PF, des DSA DN et de la spécificité C1q du complément, ainsi que leur lien avec le risque de rejet en greffe hépatique.

MATERIELS ET METHODES

I. Caractéristiques générales de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, monocentrique, réalisée au Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Lille, portant sur des patients transplantés hépatiques, entre 2016 et 2018.

II. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de déterminer le lien entre DSA PF ou DN et le risque immunologique de rejet en greffe hépatique.

Les objectifs secondaires sont :

- analyser la fréquence des DSA, DSA PF, DSA DN et DSA liant le C1q,
- étudier les facteurs de risque de DSA PF, DSA DN et DSA liant le C1q,
- observer s'il existe un retentissement des DSA sur le bilan hépatique,
- étudier les facteurs de risque de rejet.

III. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est le rejet.

Les critères de jugement secondaires sont :

- les perturbations du bilan hépatique,
- les facteurs de risque d'avoir des anticorps anti-HLA ou DSA positifs et une fixation à la fraction C1q du complément,
- les facteurs de risque de rejet.

IV. Définitions

Dans un souci d'homogénéité au sein de l'étude, le rejet est défini par l'apparition de perturbations significatives du bilan hépatique associée à un tableau clinique compatible, et après avoir exclu les autres causes plausibles telles qu'une complication vasculaire (thrombose), une complication biliaire ou un dysfonctionnement de l'anastomose, une hépatite aiguë, une réactivation du CMV, une étiologie infectieuse ou encore une récurrence de la maladie initiale.

Les rejets sont dits sévères lorsqu'ils nécessitent des bolus de corticoïdes, tandis que les rejets dits non sévères, ne nécessitent pas de bolus de corticoïdes mais seulement des majorations ou modifications des traitements immunosuppresseurs.

En cas de biopsie hépatique réalisée, le type de rejet, humoral ou cellulaire, est précisé. De même, la sévérité du rejet est définie en utilisant la classification de Banff.

V. Données collectées

Données cliniques et biologiques

Les données cliniques principales des patients sont collectées à partir du registre CRISTAL de l'Agence de biomédecine. Cela comprend : le sexe, l'âge au moment de la greffe, l'indice de masse corporelle (IMC ou BMI), le groupe sanguin, la maladie principale ayant conduit à la TH, la date de la TH, le score de MELD à la greffe, l'antécédent de TH. Il a été possible de calculer la durée moyenne de séjour (DMS) d'hospitalisation (comptabilisée à partir du jour de la greffe) et le nombre de culots transfusés en peropératoire, grâce aux dossiers informatisés du logiciel SILLAGE du CHU de Lille.

Les données biologiques recueillies sont le bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, PAL, bilirubine totale) et la créatinine. Ces résultats sont récupérés sur site le jour de la greffe puis via les laboratoires extérieurs, le plus souvent lors des consultations de suivi à M1, M3 et à un an.

Données histologiques

Les résultats anatomopathologiques sont recueillis chez les patients ayant bénéficiés d'une ponction biopsie hépatique, permettant alors de définir le type et la sévérité du rejet.

Techniques et données immunologiques

La recherche et l'identification des anticorps anti-HLA sont réalisées par l'équipe du laboratoire d'immunologie du CHU de Lille, avec la technologie LUMINEX®. Cette dernière s'appuie sur le principe de la cytométrie en flux associée à deux lasers. Ce système utilise des billes de polystyrène dans lesquelles sont incorporés deux fluorochromes à différentes concentrations. Elles sont ensuite recouvertes d'antigène HLA. Puis, ces microsphères sont excitées par le jeu de lasers, permettant alors l'identification de chacune d'entre elles et d'identifier la réaction à la surface de ces dernières lorsqu'il existe une fixation de l'anticorps du patient sur l'antigène. La quantité d'anticorps fixée est évaluée par la mesure de la fluorescence, définie par l'intensité moyenne de fluorescence (MFI). Cette technique permet donc le dépistage des anticorps anti-HLA de classe I ou de classe II, et l'identification de la spécificité des anticorps.

Pour tous les patients inclus, on identifie ceux possédant des anticorps anti-HLA à M0, c'est-à-dire avant la TH.

Les patients positifs sont ensuite testés en Single Antigen (SA), ce qui permet de définir les spécificités et la MFI de chaque DSA PF.

A M3, les patients avec des anticorps anti-HLA positifs sont à nouveau identifiés. Puis, on définit les spécificités des DSA afin de distinguer les DSA PF des DSA DN. De même, la MFI est quantifiée, et on recherche s'il existe une fixation à la fraction C1q du complément au DSA.

A M12, la même procédure qu'à M3 est réitérée.

VI. Aspects réglementaires

L'étude a été autorisée par la CNIL le 18 novembre 2015 et a reçu un avis favorable du CPP le 9 juin 2015.

VII. Analyses statistiques

L'analyse statistique s'est déroulée en plusieurs étapes.

La première étape consiste à effectuer une analyse descriptive de la population d'étude, et de la fréquence des anticorps anti-HLA, DSA PF, DSA DN et C1q. Les données continues quantitatives sont exprimées en médiane avec leur écart interquartile.

La seconde étape consiste à comparer au suivi de la cohorte (n=143), les patients avec et sans anticorps anti-HLA, puis les patients avec et sans DSA, et à rechercher les facteurs de risque de rejet. Les comparaisons sont effectuées avec les tests du Chi-2 pour les données qualitatives et avec les tests de Student ou Fisher exact pour les données continues quantitatives. Les données dont la distribution n'est pas "normale" ou gaussienne, sont comparées avec les tests non paramétriques de Mann-Whitney.

Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

Une valeur de p située entre $0,05$ et $0,10$ indique une tendance.

RÉSULTATS

I. Caractéristiques de la population générale

Entre 2016 et 2018, 189 patients ont bénéficié d'une TH au CHU de Lille. Finalement, 143 patients sont inclus dans l'étude. Parmi les 46 patients exclus, les raisons sont : le refus personnel (34), une deuxième TH durant la période de l'étude (6), une greffe multiple (2), l'inaptitude à consentir (2) et des patients mineurs (2).

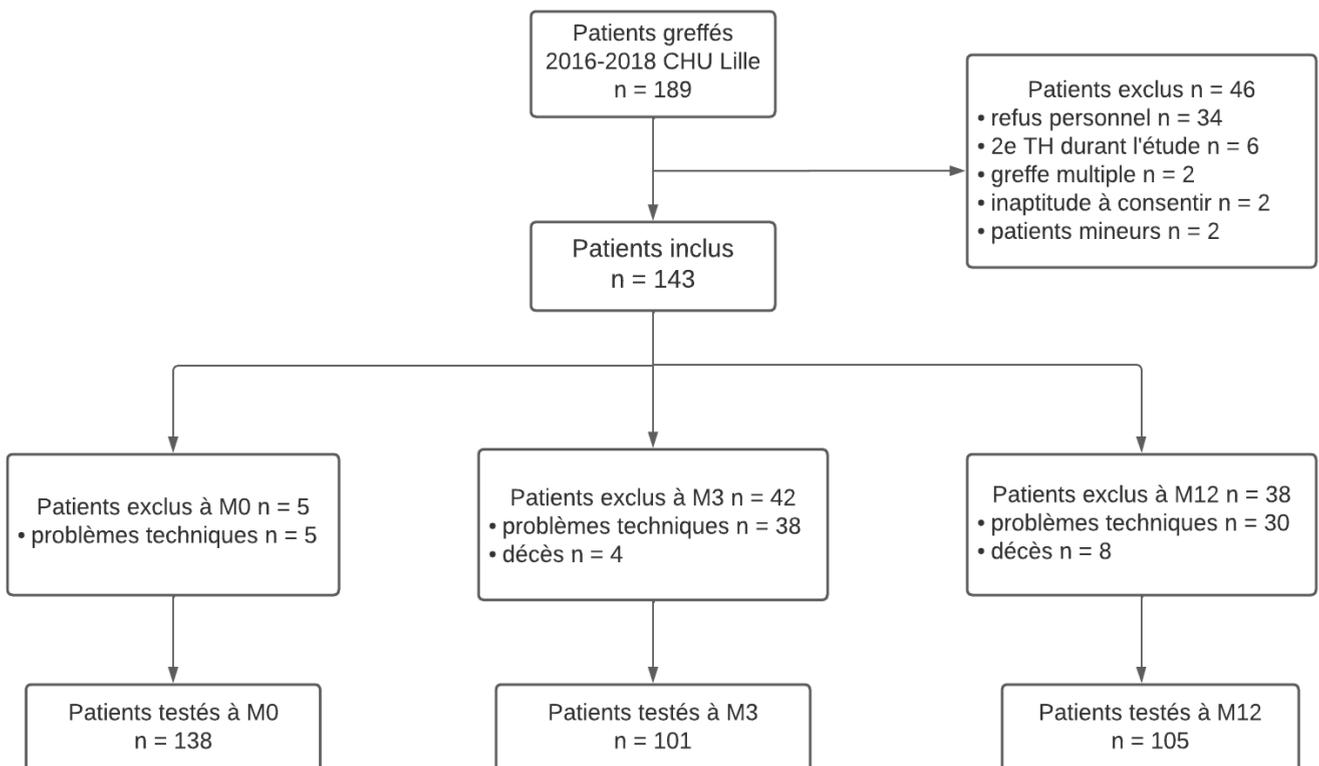


Figure 1a : Flowchart de l'étude

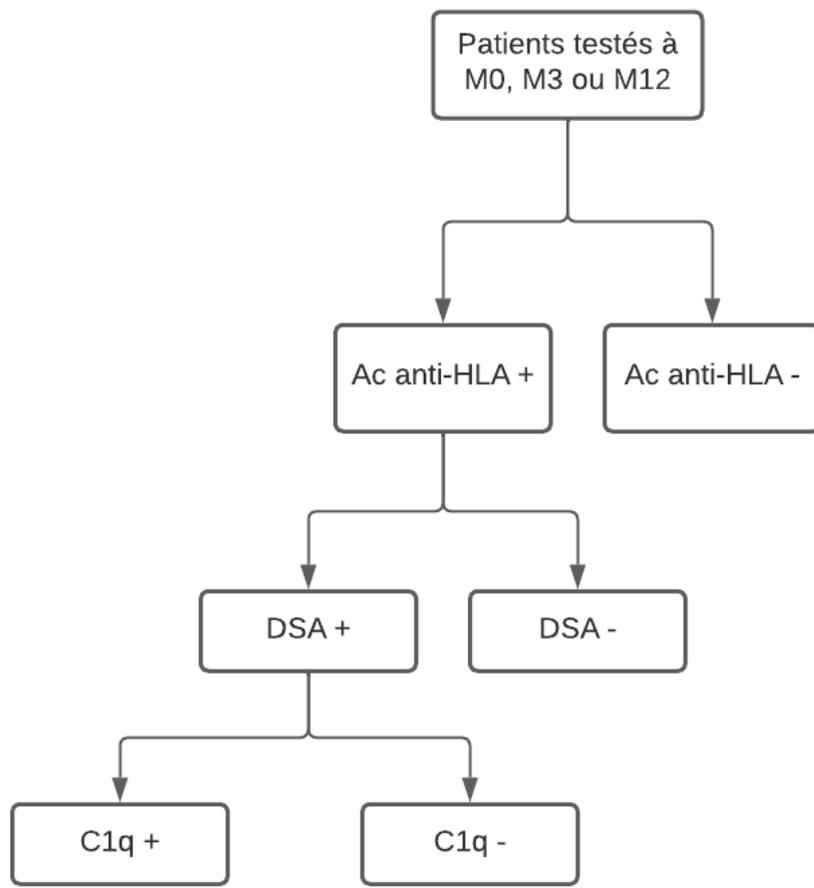


Figure 1b.: Stratégie de séquence de dosage des anticorps

La population générale est majoritairement composée d'hommes à 67,8%, avec un âge médian à 57,3 ans et un BMI à 26,2 kg/m². Les patients appartiennent principalement au groupe sanguin A (44,0%) et O (42,7%). Les indications de TH sont essentiellement le carcinome hépatocellulaire (40,6%) et la cirrhose liée à l'alcool (30,8%). Six patients ont bénéficié d'une greffe de foie précédemment. Ces six patients sont regroupés avec les patients ayant une hépatopathie auto-immune. La médiane du score de MELD le jour de la greffe est de 17. Le nombre médian de culots globulaires transfusés en peropératoire est de 3. La durée moyenne de séjour hospitalière après la TH est de 19 jours.

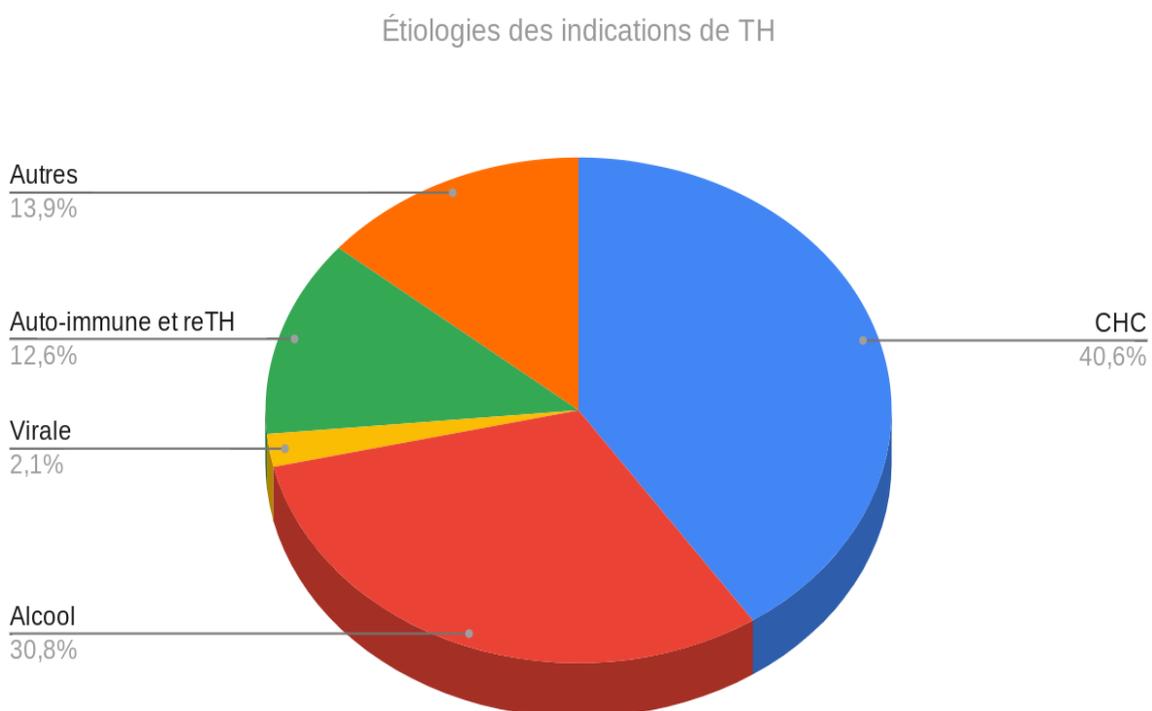


Figure 2 : Etiologies des indications de TH dans la population générale

A M0, 138 patients sont finalement testés pour la recherche d'anticorps anti-HLA. Cinq sérums ne sont pas analysés suite à des problèmes techniques (manque de sérum ou mauvaise conservation du tube par exemple) ou à des tubes manquants (cf. Figure 1a). On observe que 45,7% des patients ont des anticorps anti-HLA avant la greffe. Parmi ces derniers, 66,6% d'entre eux possèdent des DSA, correspondant donc à des DSA PF.

A M3, 101 patients sont testés car quatre patients sont décédés avant et trente-huit tubes ne sont pas analysés en raison de problèmes techniques similaires à M0 ou de tubes endommagés. On note que 33,7% des patients greffés présentent des anticorps anti-HLA.

A M12, un total de 105 patients sont testés. Quatre patients supplémentaires sont décédés et trente tubes ne sont pas analysés. Finalement, 32,4% de ces patients ont des anticorps anti-HLA positifs.

Vingt-six patients, soit 18,2%, de la population générale présentent un rejet, sévère ou non sévère, durant le suivi de l'étude.

L'ensemble de ces résultats se trouve dans le tableau 1.

Tableau 1: Caractéristiques de la population générale

	n	% (Nb)	Médiane [IQR]
Âge (ans)	143		57,3 [50.7-62.8]
Sexe :	143		
- Masculin		67,8 (96)	
- Féminin		32,2 (47)	
BMI (kg/m²)	143		26,2 [22.7-29.5]
Groupe sanguin :	143		
- O		42,7 (61)	
- A		44,0 (63)	
- B		9,8 (14)	
- AB		3,5 (5)	
ATCD de TH	143	4,2 (6)	
Etiologie à la TH :	143		
- CHC		40,6 (58)	
- Liée à l'alcool		30,8 (44)	
- Virale		2,1 (3)	
- Auto-immune/reTH		12,6 (18)	
- Autres		13,9 (20)	
MELD à la greffe	143		17 [11-25]
Transfusion per op	143		3 [2-5]
DMS (jours)	143		19,0 [15.0-25.6]
Rejet	143	18,2 (26)	
Ac anti-HLA M0	138	45,7 (63)	
Ac anti-HLA M3	101	33,7 (34)	
Ac anti HLA M12	105	32,4 (34)	
DSA PF M0	63	66,6 (42)	

Concernant les paramètres biologiques, les différents taux résiduels de tacrolimus sont recueillis à chaque consultation et des moyennes à M3 et à M12 sont calculées pour chaque patient concerné. La médiane de tacrolimus est de 8,8 ng/ml à M3 et de 8,0 ng/ml à M12. Les données du bilan hépatique (ASAT, ALAT, GGT, bilirubine totale) sont récupérées à M1, M3 et M12.

Les résultats sont regroupés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Paramètres biologiques de la population générale

	n	Médiane [IQR]
Tacrolimus M3 (ng/ml)	110	8,8 [7.1-10.7]
Tacrolimus M12 (ng/ml)	100	8,0 [6.8-9.4]
Biologie M1 :	130	
- ASAT (UI/l)		19 [14-31]
- ALAT (UI/l)		23 [15-44]
- GGT (UI/l)		56 [33-93]
- PAL(UI/l)		128 [99-181]
- Bilirubine totale (mg/l)		8 [5-13]
- Créatinine (mg/l)		12,0 [9.0-16.0]
Biologie M3 :	130	
- ASAT (UI/l)		17 [14-22]
- ALAT (UI/l)		16 [12-22]
- GGT (UI/l)		22 [14-43]
- PAL(UI/l)		93 [70-124]
- Bilirubine totale (mg/l)		4 [3-6]
Biologie M12 :	127	
- ASAT (UI/l)		20 [16-25]
- ALAT (UI/l)		16 [12-24]
- GGT (UI/l)		24 [16-44]
- PAL(UI/l)		95 [72-135]
- Bilirubine totale (mg/l)		5 [3-7]

II. Caractéristiques de la population avec ou sans anticorps anti-HLA

Parmi les 143 patients inclus, on identifie premièrement les patients possédant des anticorps anti-HLA. Puis, parmi ces derniers, on recherche la présence de DSA et en cas de positivité, on précise s'il s'agit de DSA PF ou de DSA DN. Enfin, en cas de DSA DN positif, on identifie ceux ayant une liaison à la fraction C1q du complément (cf. Figure 1b).

On commence par comparer les populations en fonction de la présence (ac anti-HLA+) ou non des anticorps anti-HLA (ac anti-HLA-). On observe que les femmes ont significativement plus d'anticorps anti-HLA positifs. L'âge n'est pas différent entre les deux groupes. Les patients ont tendance à être plus souvent transplantés pour une hépatopathie d'étiologie auto-immune dans le groupe ac anti-HLA+, 19,1% vs 8,0% ($p=0,05$). Il semble qu'il existe moins d'allo-immunisation chez les patients ayant un CHC. En effet, on retrouve 50,7% de patients atteints de CHC dans le groupe ac anti-HLA- versus 27,0% dans le groupe ac anti-HLA+ ($p<0,01$). Le score de MELD à la greffe est plus élevé de façon significative chez les patients ayant des ac anti-HLA+, avec une médiane à 20 contre 15.

Le taux de rejet tend à être plus fréquent au sein du groupe ac anti-HLA+, avec un taux de 23,8% contre 13,3% ($p=0,1$).

Il n'y a pas de différence entre les deux groupes concernant la moyenne du taux résiduel de tacrolimus à M3 et à M12.

La durée moyenne de séjour hospitalière n'est pas différente.

Concernant les résultats biologiques, il existe une tendance à une augmentation des PAL à M3 dans le groupe ac anti-HLA+. Cette différence est plus importante et est significative à M12.

L'ensemble de ces résultats se trouve dans le tableau 3.

Tableau 3 : Comparaison de la population avec et sans ac anti-HLA à baseline

	HLA +		HLA -		p
	%	Médiane [IQR]	%	Médiane [IQR]	
Âge (ans)		56,5 [53.5-57.5]		58,1 [55.1-61.3]	0,48
Sexe :					
- Masculin	58,7		76,0		0,03
- Féminin	41,3		24,0		0,03
Gpe sanguin :					
- O	42,9		40,0		0,73
- A	39,7		49,3		0,26
Etiologie :					
- CHC	27,0		50,7		p<0,01
- Alcool	36,5		26,7		0,21
- Auto-immun/ reTH	19,1		8,0		0,05
Rejet	23,8		13,3		0,1
Tacrolimus M3		8,7 [8.3-9.0]		9,0 [7.6-9.9]	0,94
Tacrolimus M12		8,6 [7.3-9.3]		8,0 [7.6-8.4]	0,34
Biologie M1 :					
- ASAT (UI/l)		22 [18-28]		17 [16-21]	0,06
- ALAT (UI/l)		23 [17-33]		23 [18-30]	0,89
- GGT (UI/l)		50 [40-61]		52 [40-64]	0,77
- PAL(UI/l)		136 [116-165]		127 [116-142]	0,57
- Bilirubine T		8 [6-13]		8 [5-11]	0,34
- Créatinine		12 [10-13]		12 [10-14]	0,73
Biologie M3 :					
- ASAT (UI/l)		18 [16-20]		16 [15-18]	0,32
- ALAT (UI/l)		16 [13-19]		15 [14-18]	0,71
- GGT (UI/l)		24 [19-34]		21 [17-33]	0,71
- PAL(UI/l)		107 [87-122]		91 [76-97]	0,05
- Bilirubine T		4 [3-5]		4 [4-5]	0,61
Biologie M12 :					
- ASAT (UI/l)		20 [18-25]		19 [17-20]	0,13
- ALAT (UI/l)		19 [14-22]		16 [13-18]	0,19
- GGT (UI/l)		25 [20-30]		23 [19-32]	0,84
- PAL(UI/l)		110 [98-135]		88 [78-95]	p<0,001
- Bilirubine T		5 [4-7]		5 [4-6]	0,53
MELD à la TH		20 [17-23]		15 [12-17]	0,03
DMS (jours)		19 [16-22]		19 [17-21]	0,93

Le tacrolimus est exprimé en ng/ml.

La bilirubine totale et la créatinine sont exprimées en mg/l.

III. Caractéristiques de la population avec ou sans DSA

Une comparaison est réalisée entre les patients ayant des DSA positifs (DSA+) et les patients sans DSA (DSA-) avant la TH.

De même que ce qui est mis en évidence dans la comparaison des patients avec ou sans ac anti-HLA, il semble qu'il y ait moins d'allo-immunisation parmi les hommes ($p=0,08$) et parmi les patients atteints de CHC ($p=0,06$). Le score de MELD à la greffe tend à être plus élevé dans le groupe DSA+, avec une médiane à 21 contre 15 ($p=0,05$).

Il n'y a pas de modification significative des valeurs du bilan hépatique à M1, M3 et M12 entre les deux groupes. Il n'y a pas non plus de différence concernant la moyenne du taux résiduel de tacrolimus à M3 et M12.

La présence de DSA PF ne semble pas associée à un risque de rejet plus important.

Les résultats sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Comparaison de la population avec et sans DSA PF

	DSA PF +		DSA PF -		p
	%	Médiane [IQR]	%	Médiane [IQR]	
Âge (ans)		56,7 [49.4-62.0]		57,7 [55.5-60.5]	0,22
Sexe :					
- Masculin	57,1		72,3		0,08
- Féminin	42,9		27,7		0,08
Gpe sanguin :					
- O	50,0		39,6		0,25
- A	35,7		47,5		0,20
Etiologie :					
- CHC	28,6		45,5		0,06
- Alcool	40,5		26,7		0,10
- Auto-immun/ reTH	16,7		10,9		0,34
Rejet	21,4		16,8		0,52
Tacrolimus M3		8,8 [7.7-10.4]		8,7 [7.9-9.4]	0,80
Tacrolimus M12		8,8 [6.9-9.5]		8,0 [7.6-8.2]	0,22
Biologie M1 :					
- ASAT (UI/l)		19 [17-24]		20 [17-22]	0,63
- ALAT (UI/l)		20 [16-29]		25 [19-30]	0,73
- GGT (UI/l)		50 [38-58]		51 [41-60]	0,90
- PAL(UI/l)		121 [108-164]		129 [116-146]	0,97
- Bilirubine T		9 [6-14]		7 [4-13]	0,17
- Créatinine		13 [11-14]		12 [10-14]	0,82
Biologie M3 :					
- ASAT (UI/l)		18 [16-20]		16 [15-18]	0,48
- ALAT (UI/l)		16 [12-19]		15 [10-26]	0,80
- GGT (UI/l)		24 [19-34]		21 [17-25]	0,28
- PAL(UI/l)		102 [86-124]		92 [80-97]	0,18
- Bilirubine T		4 [3-5]		4 [4-5]	0,46
Biologie M12 :					
- ASAT (UI/l)		20 [17-25]		20 [15-29]	0,70
- ALAT (UI/l)		19 [12-22]		16 [13-38]	0,68
- GGT (UI/l)		25 [19-30]		23 [20-30]	0,97
- PAL(UI/l)		99 [91-121]		91 [82-104]	0,08
- Bilirubine T		5 [4-7]		5 [4-7]	0,69
MELD à la TH		21 [18-24]		15 [13-17]	0,05
DMS (jours)		19 [15-22]		19 [17-21]	0,85

Le tacrolimus est exprimé en ng/ml.

La bilirubine totale et la créatinine sont exprimées en mg/l.

A M3, on compare à nouveau les patients ayant des DSA positifs (DSA PF ou DN) au reste de la population sans DSA.

L'allo-immunisation semble moins importante à M3 chez les hommes, avec 70,7% d'hommes dans le groupe DSA-, mais le résultat manque de significativité ($p=0,13$). On ne met pas en évidence de différence concernant les étiologies d'indication de la TH. Il n'y a pas non plus d'écart de score de MELD entre les deux groupes.

La présence de DSA positifs n'est pas associée à des perturbations plus importantes du bilan hépatique.

Il n'y a pas de sous immunosuppression par le tacrolimus chez les patients ayant des DSA positifs à M3.

On ne retrouve pas de retentissement du nombre de transfusions peropératoires de culots globulaires sur la positivité des DSA.

La présence de DSA à M3 n'est pas prédictive du rejet.

L'ensemble de ces résultats se trouve dans le tableau 5.

Tableau 5 : Comparaison de population avec DSA à M3 et sans DSA

	DSA +		DSA -		p
	%	Médiane [IQR]	%	Médiane [IQR]	
Âge (ans)		55,1 [50.6-61.6]		57,5 [50.7-63.2]	0,13
Sexe masculin	55,6		70,7		0,13
Etiologie :					
- CHC	30,3		42,2		0,40
- Alcool	40,7		28,5		0,21
- Auto-immun/ re TH	18,5		11,2		0,30
Rejet	22,2		17,2		0,55
Tacrolimus M3		8,8 [7.7-10.7]		8,6 [7.0-10.7]	0,72
Biologie M3 :					
- ASAT (UI/l)		18 [14-21]		16 [14-22]	0,76
- ALAT (UI/l)		16 [12-19]		16 [11-22]	0,97
- GGT (UI/l)		25 [18-29]		21 [14-41]	0,26
- PAL(UI/l)		110 [84-122]		91 [68-123]	0,14
- Bilirubine T		3 [3-4]		5 [2-11]	0,08
MELD à la TH		20 [15-24]		16 [10-25]	0,20
Transfusion per op		4 [3-5]		3 [1-5]	0,27
DMS (jours)		21 [15-25]		19 [15-26]	0,62

Le tacrolimus est exprimé en ng/ml.

La bilirubine totale est exprimée en mg/l.

Ensuite, la comparaison des patients ayant des DSA DN positifs liant le C1q (C1q+) à M3, à ceux ne liant pas le C1q (C1q-), montre que le taux résiduel moyen de tacrolimus à M3 est plus faible dans le groupe C1q+ ($p < 0,01$). De plus, on observe que le taux de rejet est plus important dans ce groupe (26,1% versus 16,7%) mais le résultat manque de puissance ($p = 0,37$).

On ne relève pas d'association à des modifications du bilan hépatique lorsqu'il existe une liaison à la fraction C1q du complément.

Il n'a pas été possible de comparer les étiologies d'hépatopathie entre les deux groupes, du fait d'un nombre de patients insuffisant pour cette analyse.

Ces résultats se situent dans le tableau 6.

Tableau 6 : Comparaison de population DSA DN avec liaison au C1q et sans liaison au C1q

	C1q +		C1q -		p
	%	Médiane [IQR]	%	Médiane [IQR]	
Âge (ans)		53,2 [51.1-61.9]		56,5 [49.8-59.8]	1,00
Tacrolimus M3		6,85 [6.3-8.3]		9,0 [8.3-11.9]	0,008
Biologie M3 :					
- ASAT (UI/l)		17 [13-24]		18 [14-23]	0,93
- ALAT (UI/l)		15 [12-22]		16 [11-30]	0,81
- GGT (UI/l)		26 [14-55]		25 [19-42]	0,79
- PAL(UI/l)		104 [85-126]		115 [77-151]	0,64
- Bilirubine T		4 [3-5]		3 [3-4]	0,45
Rejet	26,1		16,7		0,37
MELD à la TH		16 [12-24]		20 [18-25]	0,65
Transfusion per op		4 [3-5]		3 [3-6]	0,93
DMS (jours)		22 [17-39]		21 [15-24]	0,22

Le tacrolimus est exprimé en ng/ml.

La bilirubine totale est exprimée en mg/l.

Enfin, une dernière comparaison entre les patients présentant des DSA positifs à M12 et les patients n'ayant pas de DSA est effectuée.

De même qu'à M3, les hommes représentent plus de 70% de la population parmi le groupe DSA-, mais le résultat n'est pas assez significatif ($p=0,22$). On observe une tendance à un âge plus élevé chez les patients sans DSA.

Parmi les patients ayant des DSA positifs à M12, il y a un nombre plus important de patients atteints d'hépatopathie auto-immune ou de patients bénéficiant d'une nouvelle TH : 26,9% versus 9,4% ($p=0,01$). En revanche, l'allo-immunisation est moins importante chez les patients affectés par un CHC. En effet, il y a 44,4% de patients atteints de CHC dans le groupe DSA- versus 23,1% dans le groupe DSA+ ($p=0,04$).

On observe une modification des valeurs du bilan hépatique à M12, chez les patients ayant des DSA ($p<0,01$).

Le taux résiduel moyen de tacrolimus à M12 ne diffère pas entre les deux groupes.

La présence de DSA à M12 semble être prédictive du rejet ($p=0,02$).

Ces résultats sont résumés dans le tableau 7.

Il n'a pas été réalisé d'analyse de groupe de patients avec la liaison à la fraction C1q du complément, en raison d'un échantillon de patients trop faible.

Tableau 7 : Comparaison de population avec DSA à M12 et sans DSA

	DSA +		DSA -		
	%	Médiane [IQR]	%	Médiane [IQR]	p
Âge (an)		55,1 [46.1-58.3]		57,5 [55.5-60.5]	0,06
Sexe masculin	57,7		70,1		0,22
Etiologie :					
- CHC	23,1		44,4		0,04
- Alcool	34,6		29,9		0,64
- Auto-immun/ reTH	26,9		9,4		0,01
Rejet	34,6		14,5		0,02
Tacrolimus M12		8,6 [6.3-10.3]		8,0 [7.8-8.6]	0,42
Biologie M12 :					
- ASAT (UI/l)		25 [20-29]		19 [18-20]	0,001
- ALAT (UI/l)		23 [18-28]		16 [13-18]	0,003
- GGT (UI/l)		28 [22-44]		23 [19-29]	0,11
- PAL(UI/l)		99 [88-124]		93 [86-102]	0,16
- Bilirubine T		5 [4-8]		5 [4-6]	0,59
Transfusion per op		4 [3-5]		3 [3-4]	0,30
MELD à la TH		18 [14-21]		17 [14-19]	0,72
DMS (jours)		21 [15-24]		19 [17-20]	0,74

Le tacrolimus est exprimé en ng/ml.

La bilirubine totale est exprimée en mg/l.

IV. Facteurs de risque de rejet

Les facteurs de risque de rejet retrouvés sont principalement la positivité des anticorps anti-HLA et DSA à un an. On observe à M12, que parmi les patients ayant présenté un épisode de rejet, 61,1% et 34,6% d'entre eux ont respectivement des anticorps anti-HLA et DSA positifs contre 26,4% et 14,5% des patients n'ayant pas fait de rejet ($p < 0,05$).

Les différences d'âge, de sexe ou de BMI n'apparaissent pas comme des facteurs de risque.

On ne met pas en évidence de phénomènes de rejet plus importants selon l'indication de la TH ou selon le score de MELD.

Concernant les immunosuppresseurs (IS) à M12, on remarque que les patients sont plus fréquemment sous corticothérapie en cas de rejet, 52,5% versus 20,8% ($p < 0,05$). Parmi le groupe de patients n'ayant pas présenté de rejet, 83,7% d'entre eux sont traités par tacrolimus contre 61,9% dans le groupe opposé ($p = 0,04$).

L'ensemble de ces résultats sont regroupés dans le tableau 8.

A propos des valeurs du bilan hépatique, en cas d'épisode de rejet, on retrouve des perturbations du bilan hépatique à M1, M3 et M12, avec notamment une cholestase supérieure à une fois et demi de la normale à M1.

Ces résultats sont détaillés dans le tableau 9.

Tableau 8 : Facteurs de risque de rejet

	Rejet +		Rejet -		p
	%	Médiane [IQR]	%	Médiane [IQR]	
Âge (ans)		60,6 [51.1-63.4]		57,2 [55.0-58.4]	0,39
Sexe :					
- Masculin	65,4		68,4		0,77
- Féminin	34,6		31,6		0,77
BMI (kg/m²)		27,3 [22.9-29.4]		26,0 [24.5-27.1]	0,84
Gpe sanguin :					
- O	50,0		41,0		0,40
- A	30,8		47,1		0,13
Etiologie:					
- CHC	46,2		39,3		0,52
- Alcool	19,2		33,3		0,16
- Auto-immune/ reTH	19,2		11,1		0,26
MELD à la TH		16 [10-23]		17 [14-20]	0,30
IS à M12:					
- MMF*	72,7		75,5		0,80
- Tacrolimus	61,9		83,7		0,04
- Corticoïdes	52,4		20,8		p<0,05
- Ciclosporine	14,3		4,2		0,14
- Everolimus	43,9		25,0		0,14
Ac anti-HLA + :					
- M0	60,0		42,5		0,11
- M3	35,0		33,3		0,89
- M12	61,1		26,4		p<0,05
DSA + :					
- M0	34,6		28,2		0,52
- M3	23,1		18,0		0,55
- M12	34,6		14,5		p<0,05

MMF* = Mycophenolate Mofetil

Tableau 9 : Paramètres biologiques en fonction de la présence ou non d'un rejet

	Rejet +	Rejet -	
	Médiane [IQR]	Médiane [IQR]	p
Tacrolimus M3	9,0 [8.5-11.26]	8.7 [7.8-9.1]	0,50
Tacrolimus M12	8.3 [7.5-8.9]	8.0 [7.6-8.8]	0,73
Biologie M1 :			
- ASAT (UI/l)	25 [19-34]	19 [17-21]	0,03
- ALAT (UI/l)	30 [19-66]	21 [18-28]	0,07
- GGT (UI/l)	82 [56-109]	44 [40-53]	p<0,01
- PAL(UI/l)	205 [115-250]	126 [116-136]	0,01
- Bilirubine T	9 [6-13]	8 [7-9]	0,15
- Créatinine	11 [8-14]	13 [11-14]	0,25
Biologie M3 :			
- ASAT (UI/l)	21 [16-24]	16 [15-18]	p<0,01
- ALAT (UI/l)	20 [15-27]	14 [13-16]	p<0,01
- GGT (UI/l)	43 [25-89]	20 [17-23]	p<0,01
- PAL(UI/l)	132 [80-205]	92 [86-97]	0,03
- Bilirubine T	6 [6-7]	4 [4-5]	0,04
Biologie M12 :			
- ASAT (UI/l)	22 [19-25]	19 [18-21]	0,04
- ALAT (UI/l)	19 [15-24]	16 [13-18]	0,07
- GGT (UI/l)	44 [23-84]	23 [20-26]	0,02
- PAL(UI/l)	114 [90-231]	93 [85-100]	0,07
- Bilirubine T	5 [4-7]	5 [4-6]	0,74

V. Evolution des anticorps anti-HLA, des DSA et des MFI

On observe que la présence d'anticorps anti-HLA positifs ainsi que le nombre de DSA positifs diminuent avec le temps après la TH. Mais cette diminution semble moins importante entre M3 et M12.

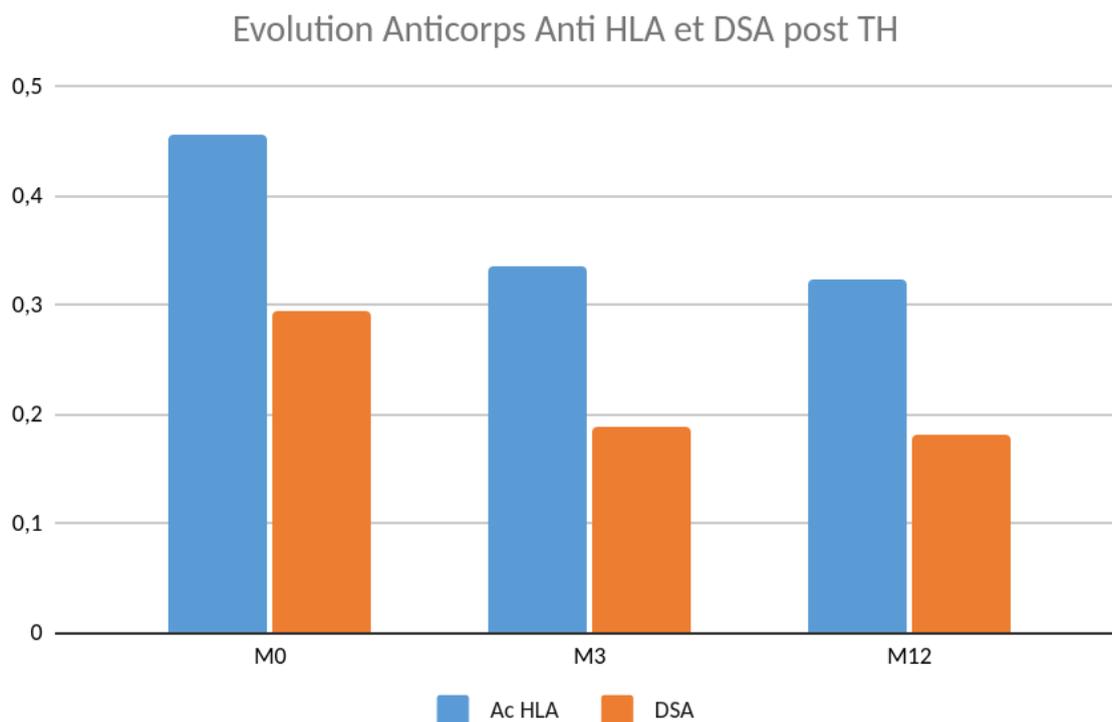


Figure 3 : L'évolution des ac anti-HLA + et des DSA + après TH

Parmi les patients ayant des DSA positifs à M12, 65,4% d'entre eux avaient au préalable des DSA positifs à M3. Si les patients n'ont pas de DSA à M3, alors 92,2% d'entre eux n'en auront pas non plus à M12 ($p < 0,01$).

Plus précisément, tous les patients testés positifs avec des DSA DN à M12, l'étaient aussi à M3. Et 71,4% des patients qui sont positifs à M3, le sont encore à M12 ($p < 0,01$).

En suivant la cinétique du nombre de DSA cumulés chez les patients avant et après la TH, on observe que les DSA PF disparaissent au fil du temps, en parallèle de l'apparition des DSA DN.

Tableau 10 : Nombre de DSA PF et DSA DN en fonction du temps

	DSA PF	DSA DN	DSA totaux
M0	100	0	100
M3	78	41	119
M12	50	38	88

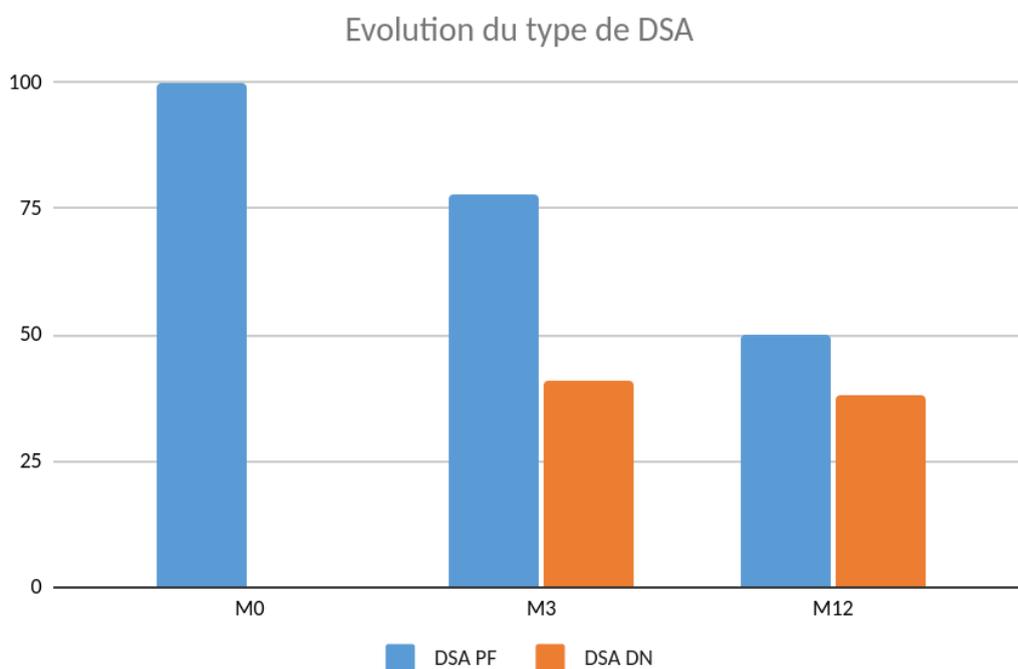


Figure 4 : L'évolution des DSA PF et DN en fonction du temps

De même, en suivant la cinétique de la somme de la MFI des DSA PF, on remarque qu'elle diminue avec le temps après la TH tandis que la somme de la MFI des DSA DN augmente.

Tableau 11 : La MFI des DSA PF et DSA DN en fonction du temps

	MFI DSA PF	MFI DSA DN
M0	3950	0
M3	7500	1700
M12	800	8500

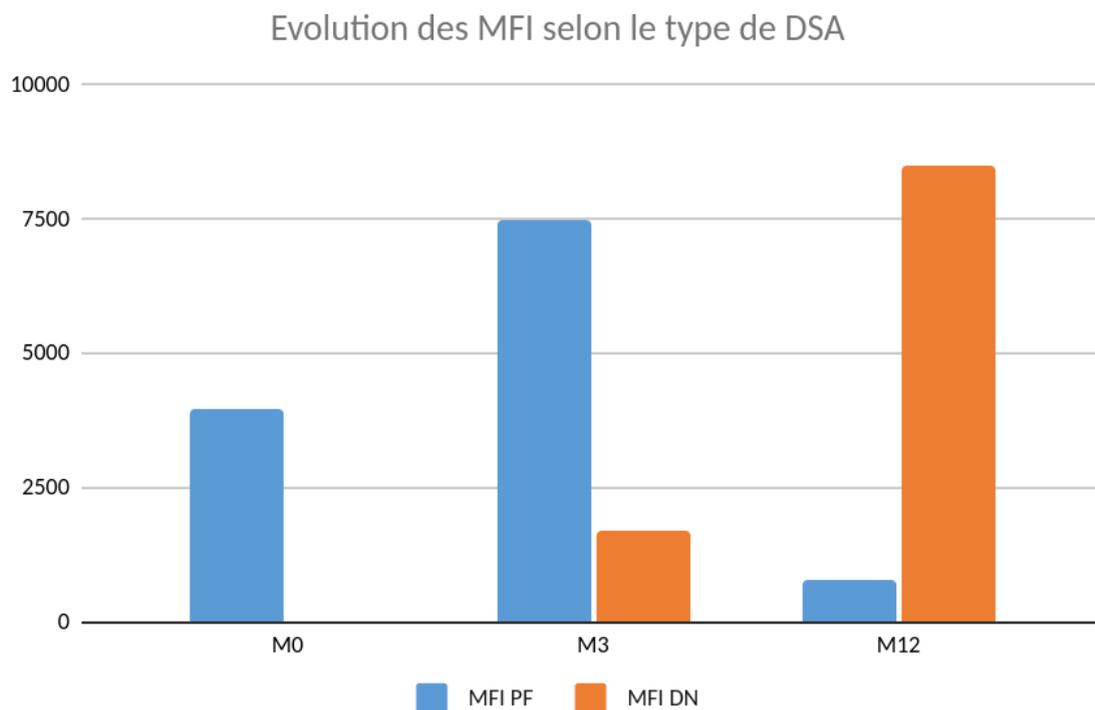


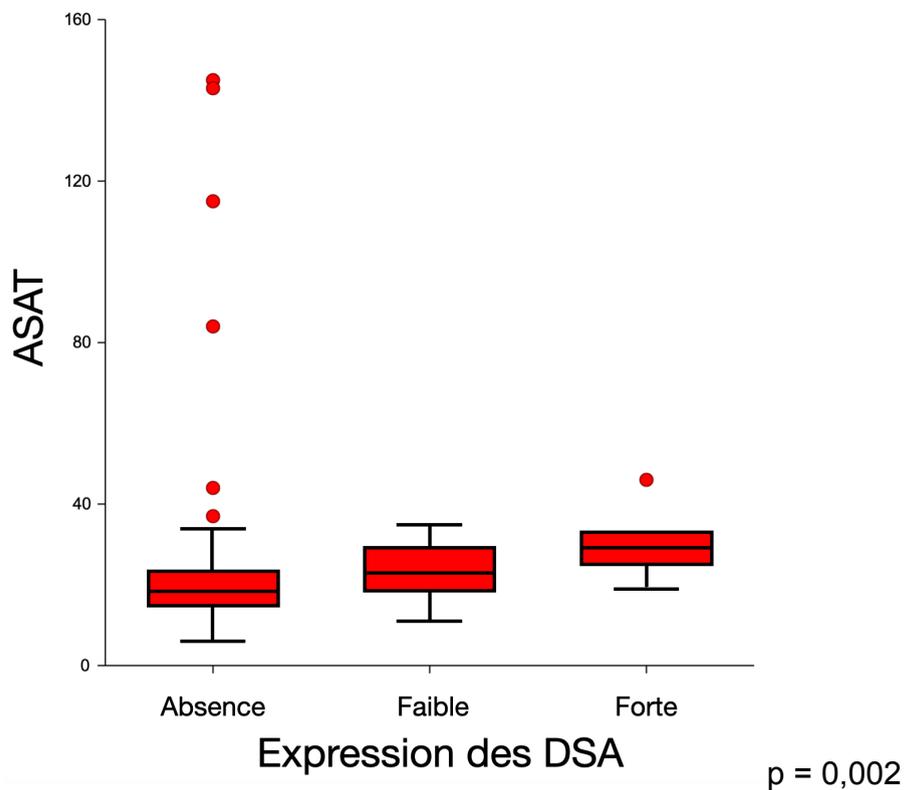
Figure 5: L'évolution de la MFI des DSA PF et DN en fonction du temps

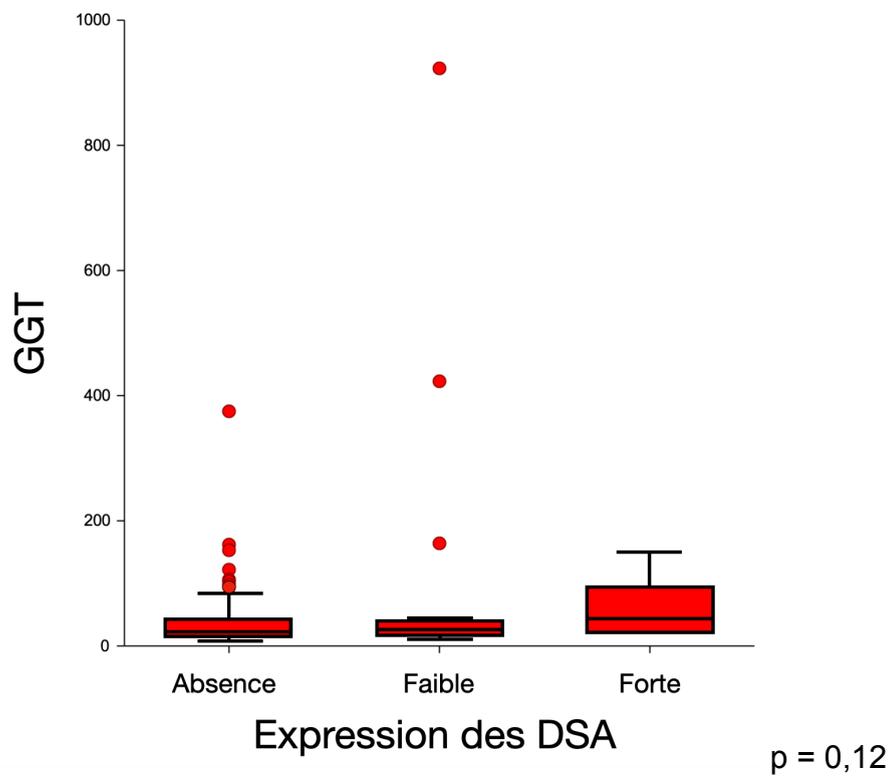
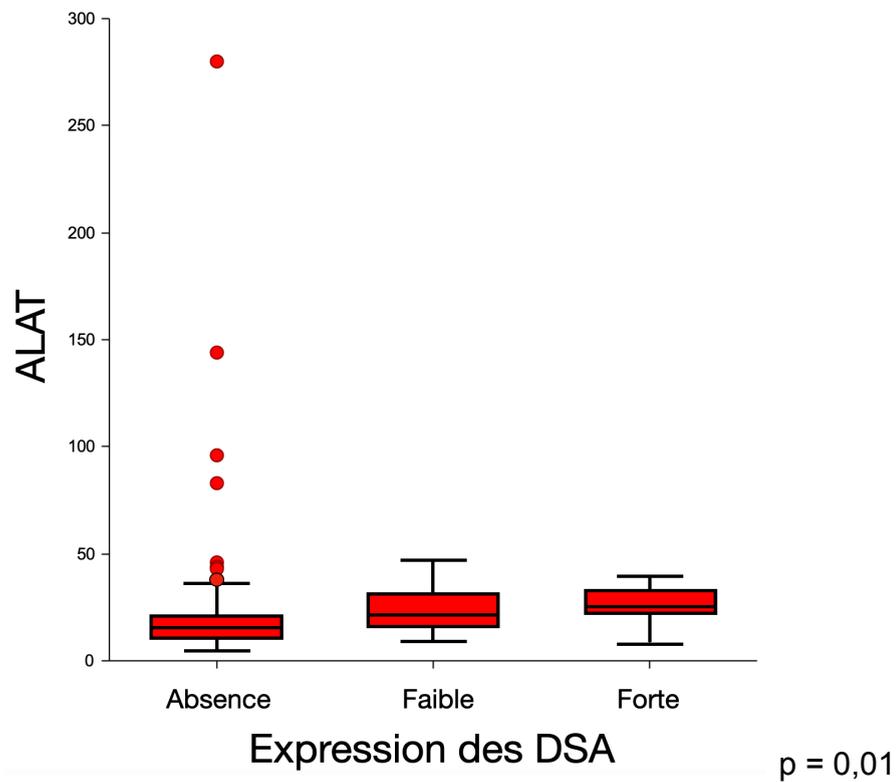
VI. Relation entre la quantité de DSA et les valeurs du bilan hépatique

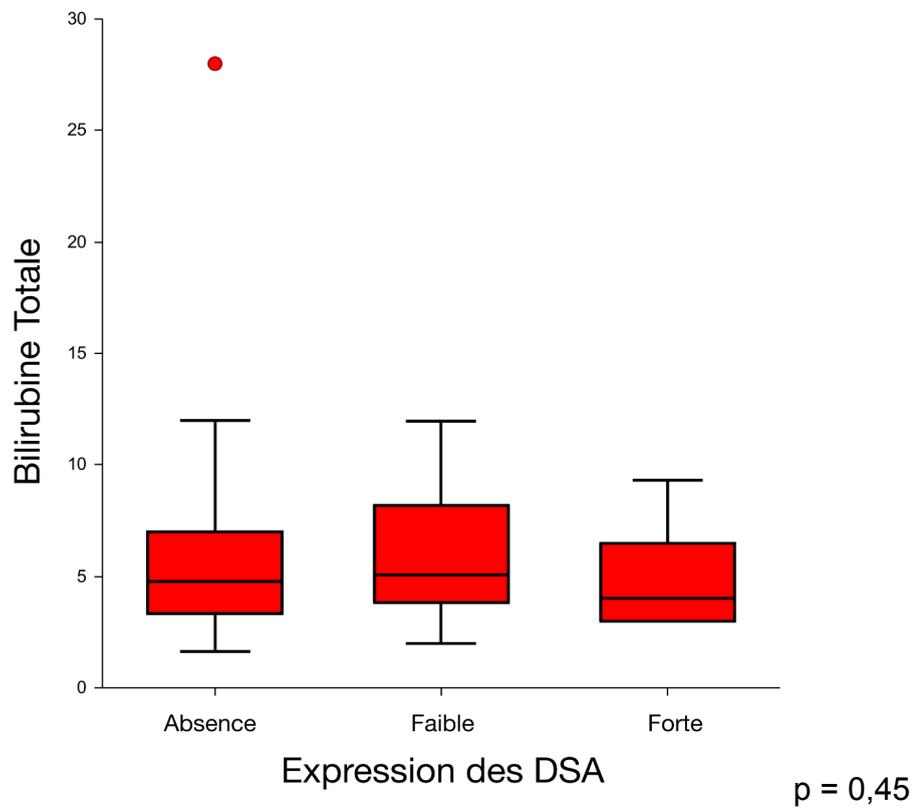
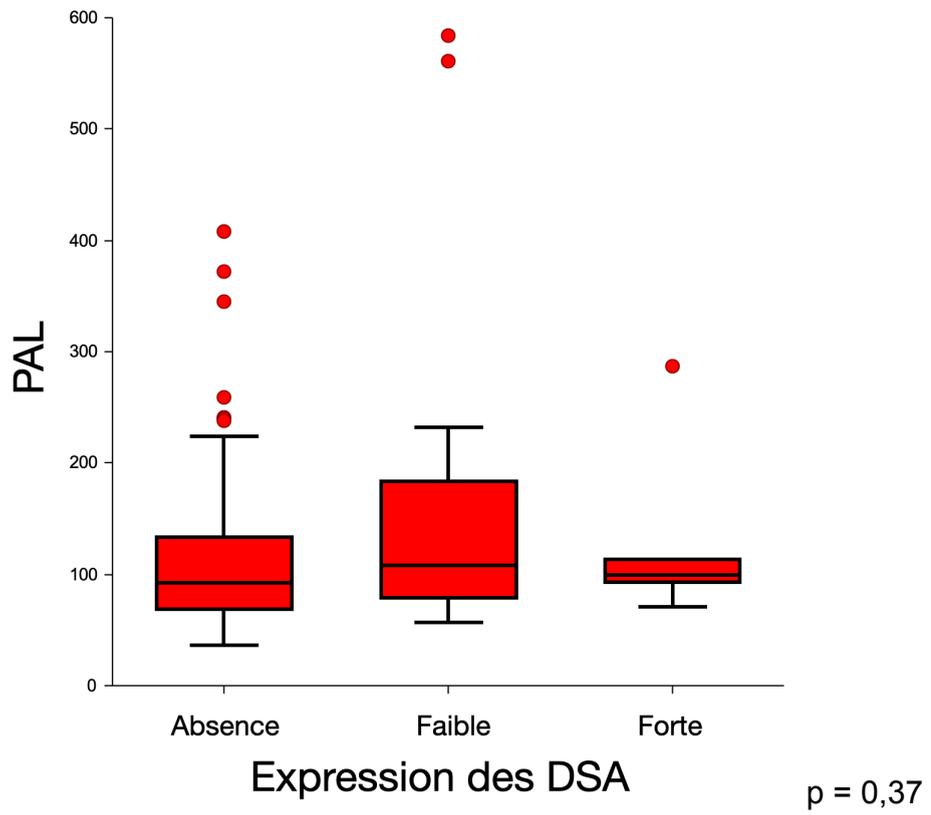
Afin d'évaluer le lien entre la quantité de DSA et les valeurs du bilan hépatique, les patients sont divisés en trois groupes, selon leur nombre de DSA :

- **absence** d'expression de DSA,
- expression **faible** de DSA (présence d'un à 2 DSA),
- expression **forte** de DSA (nombre de DSA ≥ 3).

Comme le montrent les graphiques ci-dessous, on observe qu'il existe des perturbations du bilan hépatique plus importantes en cas d'expression forte des DSA.



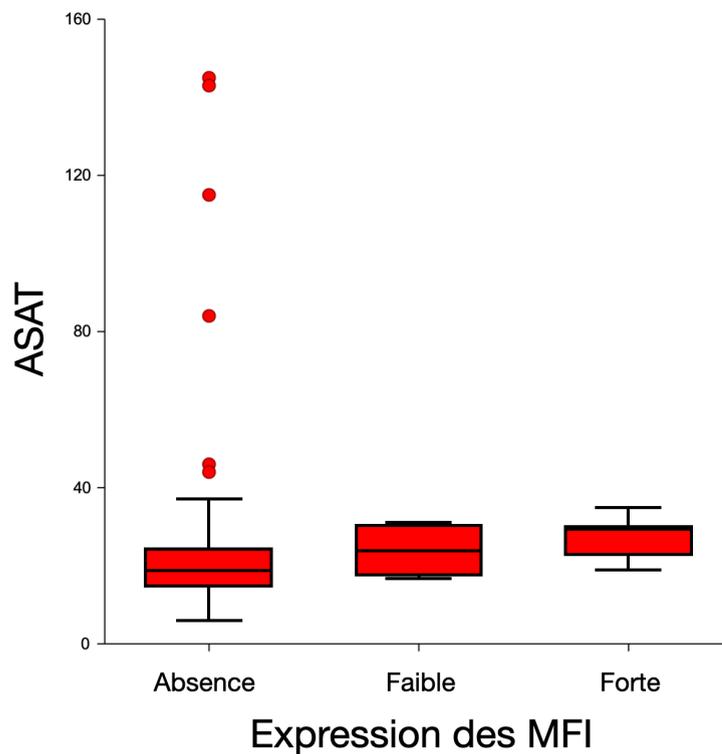




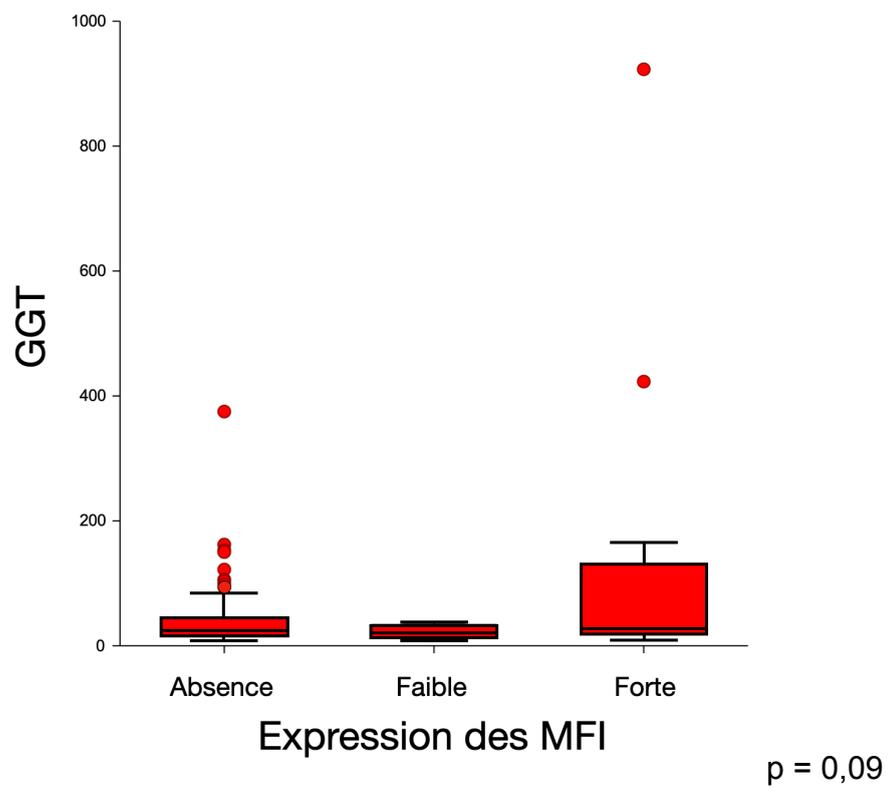
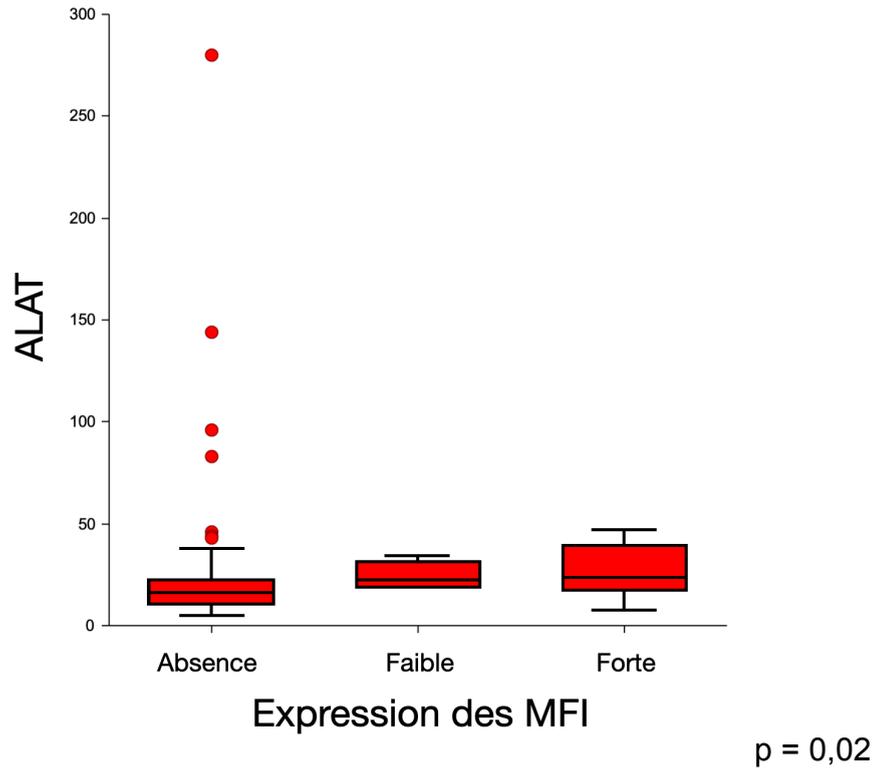
De la même manière, les patients sont répartis en trois groupes, selon la somme de la MFI des DSA, sachant que le seuil de 1600 correspond à la médiane :

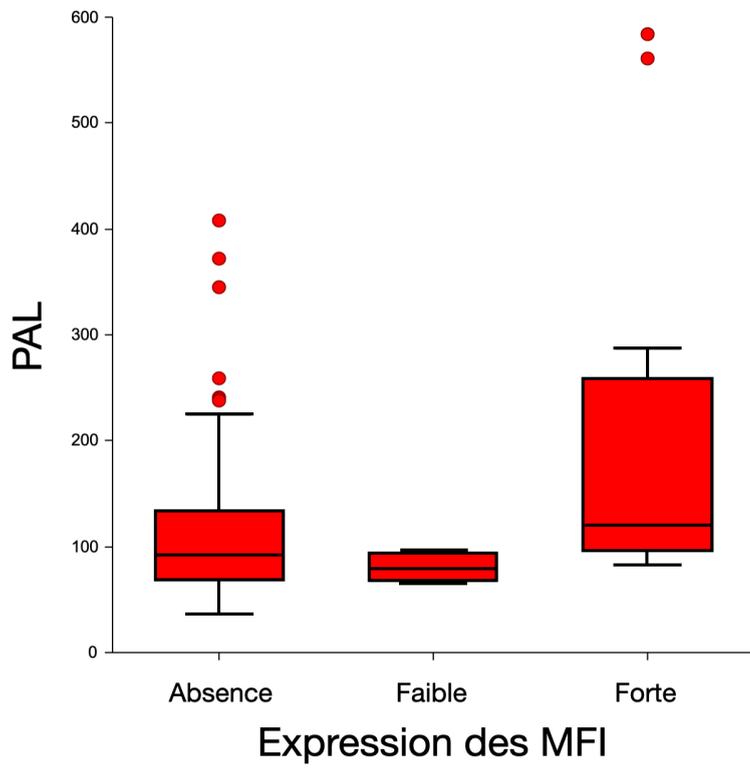
- **absence** de MFI,
- MFI **faible** (<1600),
- MFI **forte** (>1600).

On observe alors que la quantité d'expression de la MFI influe sur les valeurs du bilan hépatique. Plus la somme de la MFI est élevée, plus les perturbations du bilan hépatique sont importantes.

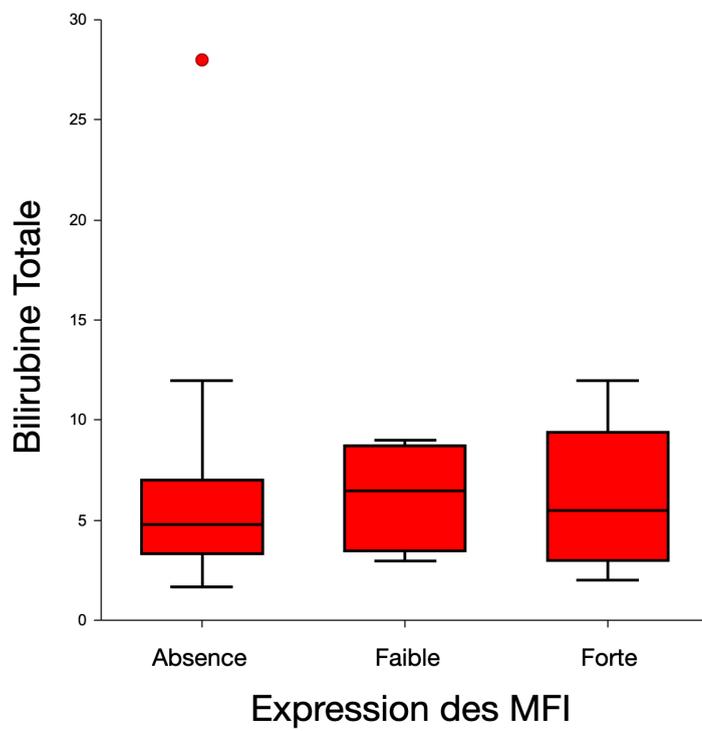


$p < 0,001$





$p < 0,01$



$p = 0,69$

DISCUSSION

Cette étude évalue le lien entre les DSA et le rejet en transplantation hépatique. Elle montre que la présence de DSA est associée au risque de rejet. Plus précisément, la caractérisation de la spécificité des DSA permet de révéler que seuls les DSA *de novo* ont une significativité, qu'ils soient liés ou non au C1q. À l'inverse, les DSA préformés n'ont pas d'impact sur le risque de rejet, ni de répercussion sur les valeurs du bilan hépatique.

Le nombre d'antigènes positifs après la greffe, mais aussi l'intensité de leur positivité (MFI), sont quant à eux associés à des perturbations plus importantes du bilan hépatique. On note des valeurs de transaminases plus élevées, mais surtout une cholestase plus marquée, sans que les valeurs ne diffèrent de la normale.

L'apparition de DSA *de novo* se fait principalement dans les trois premiers mois suivant la transplantation. Tous les patients testés positifs à M12, avec la présence de DSA *de novo*, l'étaient aussi à M3.

La présence ou l'apparition de DSA *de novo* liant le C1q à M3, est associée à un taux résiduel moyen plus faible sur les trois premiers mois après la greffe. Mais ce résultat reste à confirmer sur un effectif de patients plus important.

Par ailleurs, on observe que les patients ayant des DSA *de novo* fixant le C1q présentent plus de rejet. Néanmoins, ce résultat manque de puissance, probablement à cause du faible nombre de patients dans le groupe. Cependant, cette donnée a été démontrée par O'Leary et al [24].

Cette étude confirme l'absence de l'intérêt du dosage des DSA avant la greffe, puisque les DSA préformés disparaissent rapidement en post-transplantation et n'ont finalement que peu d'impact sur le risque de rejet [25]. Aujourd'hui, la présence de DSA préformés n'influe pas sur le choix du greffon hépatique. De même, un crossmatch positif n'est pas une contre-indication à la transplantation hépatique, et le dépistage des anticorps anti-HLA avant la greffe semble peu nécessaire [26] [27].

En revanche, d'autres études ont montré que la persistance de DSA préformés de classe II, avec une MFI ≥ 5000 , était associée à un risque de rejet précoce [22].

On propose dans l'étude, des seuils pour définir l'intensité de l'expression des DSA et de la MFI. La médiane de la somme des MFI est à 1600. Au-dessus de cette valeur, l'expression de la MFI est considérée comme forte, et pour les valeurs <1600 , l'expression est considérée comme faible. Dans la littérature scientifique, les seuils de positivité des DSA sont généralement fixés pour des MFI > 1000 [28].

Cette étude présente plusieurs limites. L'une des principales est l'absence de ponction biopsie hépatique systématique. En effet, nous ne savons pas s'il existe un rejet histologique à minima parmi les patients ayant des DSA positifs et ne manifestant pas de signes de rejet clinique ou biologique apparents. Le deuxième point faible de l'étude est la durée du suivi qui s'arrête à un an. En conséquence, il n'est pas possible d'évaluer le lien entre les DSA et le rejet chronique.

Le point fort de cette étude est son caractère prospectif incluant les patients greffés entre 2016 et 2018 au CHU de Lille.

CONCLUSION

Cette étude met en évidence l'existence d'une association entre les DSA et le rejet en transplantation hépatique. La présence de DSA positifs, notamment à un an de la greffe, est un facteur de risque de rejet.

Il existe un intérêt à continuer l'étude, afin de déterminer si la persistance des DSA *de novo* à un an est associée à la perte ou à une diminution de la survie du greffon. La poursuite de l'étude permettrait de répondre à la question de l'intérêt de la modulation de l'immunosuppression en fonction de la positivité des DSA.

Cette étude n'a pas permis d'élucider l'effet du C1q.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] STARZL T E, MARCHIORO T L, KAULLA K N V, HERMANN G, BRITAIN R S and WADDELL W R 1963 HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS *Surg. Gynecol. Obstet.* 117 659–76
- [2] Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas J C, Rodríguez F S J and Burroughs A 2012 Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR) *J. Hepatol.* 57 675–88
- [3] The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group 1994 A Comparison of Tacrolimus (FK 506) and Cyclosporine for Immunosuppression in Liver Transplantation *N. Engl. J. Med.* 331 1110–5
- [4] Watt K D, Pedersen R A, Kremers W K, Heimbach J K and Charlton M R 2010 Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post Liver Transplant: Results of the NIDDK Long Term Follow-up Study *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 10 1420–7
- [5] Choudhary N S, Saigal S, Bansal R K, Saraf N, Gautam D and Soin A S 2017 Acute and Chronic Rejection After Liver Transplantation: What A Clinician Needs to Know *J. Clin. Exp. Hepatol.* 7 358–66
- [6] Charlton M, Levitsky J, Aqel B, O'Grady J, Heimbach J, Rinella M, Fung J, Ghabril M, Thomason R, Burra P, Little E C, Berenguer M, Shaked A, Trotter J, Roberts J, Rodriguez-Davalos M, Rela M, Pomfret E, Heyrend C, Gallegos-Orozco J and Saliba F 2018 International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients *Transplantation* 102 727–43
- [7] Levitsky J, Goldberg D, Smith A R, Mansfield S A, Gillespie B W, Merion R M, Lok A S F, Levy G, Kulik L, Abecassis M and Shaked A 2017 Acute Rejection Increases Risk of Graft Failure and Death in Recent Liver Transplant Recipients *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 15 584-593.e2
- [8] Demetris A J 2000 Spectrum of chronic hepatic allograft rejection and arteriopathy and the controversy of centrilobular necrosis *Liver Transplant. Off. Publ. Am. Assoc. Study Liver Dis. Int. Liver Transplant. Soc.* 6 102–3
- [9] Cesbron Gautier A, Gagne K, Retière C, Devys A and Bignon J-D 2007 Système HLA EMC - *Hématologie* 2 1–20
- [10] Lefaucheur C, Loupy A, Hill G S, Andrade J, Nochy D, Antoine C, Gautreau C, Charron D, Glotz D and Suberbielle-Boissel C 2010 Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation *J. Am. Soc. Nephrol. JASN* 21 1398–406

- [11] Amico P, Hönger G, Mayr M, Steiger J, Hopfer H and Schaub S 2009 Clinical Relevance of Pretransplant Donor-Specific HLA Antibodies Detected by Single-Antigen Flow-Beads *Transplantation* 87 1681–8
- [12] Everly M J, Everly J J, Arend L J, Brailey P, Susskind B, Govil A, Rike A, Roy-Chaudhury P, Mogilishetty G, Alloway R R, Tevar A and Woodle E S 2009 Reducing De Novo Donor-Specific Antibody Levels during Acute Rejection Diminishes Renal Allograft Loss *Am. J. Transplant.* 9 1063–71
- [13] Loupy A, Lefaucheur C, Vernerey D, Prugger C, van Huyen J-P D, Mooney N, Suberbielle C, Frémeaux-Bacchi V, Méjean A, Desgrandchamps F, Anglicheau D, Nochy D, Charron D, Empana J-P, Delahousse M, Legendre C, Glotz D, Hill G S, Zeevi A and Jouven X 2013 Complement-Binding Anti-HLA Antibodies and Kidney-Allograft Survival *N. Engl. J. Med.* 369 1215–26
- [14] d'Immunologie C des E 2018 *Immunologie fondamentale et immunopathologie: Enseignements thématique et intégré - Tissu lymphoïde et sanguin / Immunopathologie et immuno-intervention* (Elsevier Health Sciences)
- [15] Rasmussen A, Davies H F, Jamieson N V, Evans D B and Calne R Y 1995 Combined transplantation of liver and kidney from the same donor protects the kidney from rejection and improves kidney graft survival *Transplantation* 59 919–21
- [16] Donaldson P T and Williams R 1997 CROSS-MATCHING IN LIVER TRANSPLANTATION *Transplantation* 63 789–94
- [17] Joo D J, Ju M K, Huh K H, Kim M S, Choi G H, Choi J S, Jeon K O and Kim S I 2012 Does Lymphocyte Cross-Matching Predict Acute Rejection and Graft Survival in Liver Transplantation? *Transplant. Proc.* 44 418–20
- [18] Neumann U P, Guckelberger O, Langrehr J M, Lang M, Schmitz V, Theruvath T, Schonemann C, Menzel S, Klupp J and Neuhaus P 2003 Impact of human leukocyte antigen matching in liver transplantation *Transplantation* 75 132–7
- [19] Castillo-Rama M, Castro M J, Bernardo I, Meneu-Diaz J C, Moreno Elola-Olaso A, Calleja-Antolin S M, Romo E, Morales P, Moreno E and Paz-Artal E 2008 Preformed antibodies detected by cytotoxic assay or multibead array decrease liver allograft survival: Role of human leukocyte antigen compatibility *Liver Transpl.* 14 554–62
- [20] Gordon R D, Fung J J, Markus B, Fox I, Iwatsuki S, Esquivel C O, Tzakis A, Todo S and Starzl T E 1986 The antibody crossmatch in liver transplantation *Surgery* 100 705–15
- [21] O'Leary J G, Demetris A J, Friedman L S, Gebel H M, Halloran P F, Kirk A D, Knechtle S J, McDiarmid S V, Shaked A, Terasaki P I, Tinckam K J, Tomlanovich S J, Wood K J, Woodle E S, Zachary A A and Klintmalm G B 2014 The role of donor-specific HLA alloantibodies in liver transplantation *Am. J. Transplant. Off. J. Am. Soc. Transplant. Am. Soc. Transpl. Surg.* 14 779–87

- [22] O'Leary J G, Kaneku H, Jennings L W, Bañuelos N, Susskind B M, Terasaki P I and Klintmalm G B 2013 Preformed class II donor-specific antibodies are associated with an increased risk of early rejection after liver transplantation *Liver Transpl.* 19 973–80
- [23] Anon
recommandations-concernant-le-suivi-immunologique-des-patients-en-attente-de-greffe-d-organes-ou-greffes.pdf
- [24] O'Leary J G, Kaneku H, Banuelos N, Jennings L W, Klintmalm G B and Terasaki P I 2015 Impact of IgG3 Subclass and C1q-Fixing Donor-Specific HLA Alloantibodies on Rejection and Survival in Liver Transplantation *Am. J. Transplant.* 15 1003–13
- [25] Taner T, Gandhi M J, Sanderson S O, Poterucha C R, De Goey S R, Stegall M D and Heimbach J K 2012 Prevalence, Course and Impact of HLA Donor-Specific Antibodies in Liver Transplantation in the First Year *Am. J. Transplant.* 12 1504–10
- [26] Ciszek M, Foroncewicz B, Mucha K, Żochowska D, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Krawczyk M and Pączek L 2013 Anti-HLA and Anti-MICA Antibodies in Liver Transplant Recipients: Effect on Long-Term Graft Survival *Clin. Dev. Immunol.* 2013 e828201
- [27] Badawy A, Kaido T, Yoshizawa A, Yagi S, Fukumitsu K, Okajima H and Uemoto S 2018 Human leukocyte antigen compatibility and lymphocyte cross-matching play no significant role in the current adult-to-adult living donor liver transplantation *Clin. Transplant.* 32 e13234
- [28] O'Leary J G, Kaneku H, Susskind B M, Jennings L W, Neri M A, Davis G L, Klintmalm G B and Terasaki P I 2011 High Mean Fluorescence Intensity Donor-Specific Anti-HLA Antibodies Associated With Chronic Rejection Post Liver Transplant *Am. J. Transplant.* 11 1868–76

AUTEURE : Nom : ZHANG

Prénom : Caroline

Date de soutenance : 28 septembre 2022

Titre de la thèse : Intérêt du dosage des anticorps spécifiques du donneur (DSA) et de la spécificité de la liaison à la fraction C1q du complément pour le suivi des transplantés hépatiques

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Hépatologie

DES + FST/option : DES hépato-gastro-entérologie

Mots-clés : transplantation hépatique, rejet, HLA, DSA, C1q, MFI, bilan hépatique

Introduction : La transplantation hépatique (TH) est le traitement des maladies graves du foie. Le rôle des anticorps anti-HLA et des DSA dans les phénomènes immunitaires de rejet restent contradictoires. Cette étude porte sur l'intérêt du dosage des DSA pour le suivi des patients transplantés hépatiques.

Méthode : C'est une étude observationnelle prospective, incluant des patients transplantés hépatiques entre 2016 et 2018 au CHU de Lille. La recherche et l'identification des anticorps anti-HLA reposent sur la technologie LUMINEX®. Le dosage des anticorps est réalisé avant la greffe, puis à M3 et M12 de la TH. Le critère de jugement principal est le rejet. Les critères de jugement secondaires sont les perturbations du bilan hépatique et les facteurs de risque d'avoir des anticorps anti-HLA ou DSA positifs.

Résultats : 143 patients greffés sont inclus dans l'étude. La présence d'anticorps anti-HLA et de DSA à M12 sont des facteurs de risque de rejet. Le nombre de DSA et leurs MFI influent sur les valeurs du bilan hépatique à M12. L'apparition des DSA DN se fait dans les trois premiers mois suivant la greffe. Il existe peu d'intérêt au dosage des DSA avant la greffe. Les DSA PF disparaissent après la TH.

Conclusion : La présence de DSA positifs, notamment à 1 an de la greffe, est un facteur de risque de rejet.

Composition du Jury :

Président :

Professeur Sébastien Dharancy

Asseseurs :

Docteur Valérie Canva

Docteur Isabelle Top

Directeur de thèse :

Docteur Guillaume Lassailly