

ÉVOLUTION DES MÉTHODES D'HISTOCOMPATIBILITÉ DANS LA GREFFE D'ORGANE : LE POINT EN 2022

SCHMITT J (1), GOTHOT A (1)

RÉSUMÉ : L'évaluation de l'immunisation anti-HLA dans la transplantation d'organe a évolué de façon spectaculaire depuis la description des premiers crossmatches par lymphocytotoxicité entre donneur et receveur. Il en est de même pour le typage HLA, qui peut maintenant être réalisé par séquençage en haute résolution. Néanmoins, la greffe d'organe totalement compatible reste une exception et l'apparition d'anticorps anti-HLA dans le décours de la greffe est inévitable, ce qui conditionne la survie du greffon à long terme. De nouveaux outils informatiques sont actuellement développés pour évaluer et quantifier le degré d'incompatibilité entre donneur et receveur, dans la perspective de prédire le risque de rejet et adapter la thérapie immunosuppressive de façon ciblée pour chaque patient.

MOTS-CLÉS : *Greffe d'organe - Incompatibilité moléculaire - Anticorps spécifique du donneur - Techniques de compatibilité - Rejet de greffe*

EVOLUTION OF HISTOCOMPATIBILITY METHODS IN ORGAN TRANSPLANTATION : AN UPDATE IN 2022

SUMMARY : The evaluation of anti-HLA immunization in organ transplantation has evolved dramatically since the first lymphocytotoxic crossmatch between donor and recipient was described. The same is true for HLA typing, which can now be performed by high-resolution sequencing. Nevertheless, the transplantation of a totally compatible organ remains an exception and the appearance of anti-HLA antibodies during the transplantation is inevitable, which conditions the long-term survival of the graft. New computer tools are currently being developed to evaluate and quantify the degree of incompatibility between donor and recipient, with a view to predicting the risk of rejection and adapting immunosuppressive therapy in a targeted manner for each patient.

KEYWORDS : *Organ transplantation - Molecular mismatch - Donor specific antibody - Crossmatching techniques - Graft rejection*

INTRODUCTION : HLA ET GREFFE D'ORGANE

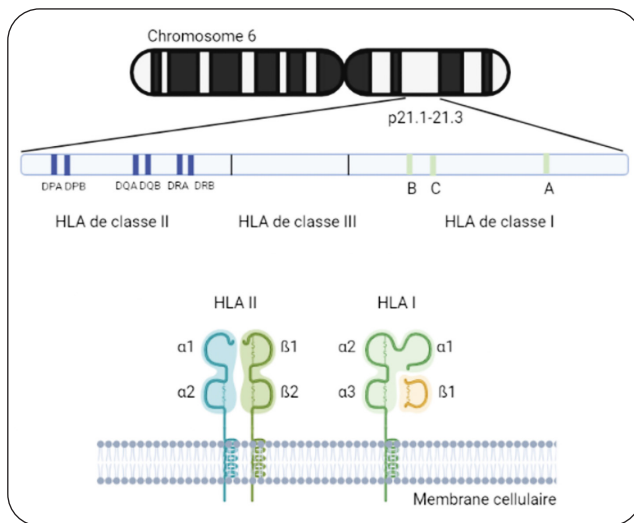
La réussite d'une greffe d'organe repose sur plusieurs éléments déterminants, parmi lesquels le respect des groupes sanguins ainsi que la compatibilité tissulaire entre donneur et receveur. Cette dernière fait intervenir le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) décrit chez la plupart des vertébrés, et dénommé plus spécifiquement HLA (Human Leucocyte Antigen, HLA) dans l'espèce humaine (1).

Les molécules du système HLA sont des glycoprotéines membranaires polymorphes, qui interviennent dans la présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T, et dans la tolérance immunitaire aux antigènes du soi afin d'éviter toute réaction auto-immune. On distingue les antigènes HLA de classe I (HLA-A, B, C) et de classe II (HLA-DR, DQ, DP) dont les gènes se trouvent sur le bras court du chromosome 6 (Figure 1). Les antigènes HLA de classe I sont exprimés par l'ensemble des cellules nucléées de l'organisme (2). Ils comportent une

chaîne polypeptidique α de séquence variable associée à une chaîne β 2-microglobuline invariante. Leur rôle est de présenter des peptides endogènes aux lymphocytes T CD8+ cytotoxiques, générant une réponse immunitaire cellulaire. Quant aux molécules de classe II, celles-ci sont situées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), parmi lesquelles on retrouve macrophages, cellules dendritiques et lymphocytes B, et sont constituées d'un hétérodimère formé de deux chaînes glycoprotéiques α et β , toutes deux polymorphes (3). Les CPA présentent des peptides exogènes aux lymphocytes T CD4+, lesquels induisent secondairement une réponse cellulaire (activation des macrophages) et humorale (activation des lymphocytes B et production d'anticorps). L'expression membranaire des molécules HLA de classe II par les lymphocytes T est renforcée en cas d'infection. Par contre, la perte d'expression des molécules HLA de classe I est communément observée dans les tumeurs solides et au cours de leucémies, que ce soit par mutation du domaine β 2-microglobuline ou par délétion partielle ou totale du bras court du chromosome 6 (4). Les gènes HLA sont co-dominants, dès lors toute cellule exprime 6 antigènes HLA de classe I (A, B, C) provenant des haplotypes paternel et maternel, voire 6 antigènes HLA additionnels de classe II (DR, DP, DQ) pour les CPA.

(1) Service d'Hématologie biologique et d'Immuno-Hématologie, Département de Biologie clinique, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. Localisation du complexe des gènes HLA situé sur le chromosome 6 et conformation des molécules HLA exprimées sur la membrane cellulaire



L'immunisation anti-leucocytaire fut découverte en 1958 par Jean Dausset, en observant l'agglutination de globules blancs par du sérum de patients transfusés ou de femmes multipares. L'incompatibilité dans le système HLA est le moteur principal du rejet de greffe. Le répertoire des lymphocytes T alloréactifs est unique à chaque paire donneur-receveur et inclut, potentiellement, des milliers de spécificités antigéniques liées au système HLA. À ce jour, les greffes d'organes compatibles au niveau des antigènes HLA A, B et DR représentent seulement 5 % des cas environ (5). Plusieurs études ont montré que le rejet humoral, médié par des anticorps anti-HLA, constitue la cause la plus fréquente de perte du greffon. Celui-ci peut se présenter de manière immédiate ou retardée après la transplantation.

Le rejet hyperaigu implique des anticorps anti-HLA cytotoxiques pré-formés du receveur contre le greffon et apparaît quelques minutes à quelques heures après l'anastomose de la circulation de l'hôte aux vaisseaux du greffon. Ces anticorps se fixent sur les antigènes HLA des cellules endothéliales et activent la cascade de la voie classique du complément avec, secondairement, une réponse inflammatoire médiée par les anaphylatoxines C3a et C5a (2). Une nécrose de la paroi du vaisseau et une thrombose intravasculaire se produisent. Un test de compatibilité HLA entre le donneur et le receveur réalisé dans les heures qui précèdent la greffe permet de mettre en évidence les anticorps pré-formés éventuellement présents et de

rediriger le greffon disponible vers un autre candidat receveur, si le test s'avère positif.

Le rejet aigu apparaît, dans 80 % des cas, endéans les trois mois après la greffe (6), mais peut intervenir également des années plus tard, en particulier en cas de perte d'adhésion au traitement immunosuppresseur. Il implique généralement des anticorps néoformés dirigés contre le donneur («donor-specific antibodies», DSA) et fait intervenir l'immunité cellulaire ou humorale, la composante humorale ayant un rôle prépondérant. Certains anticorps pré-existants peuvent aussi réapparaître à ce stade malgré un dépistage négatif lors de la greffe. Grâce aux traitements immunosuppresseurs, on estime qu'il existe moins de 15 % de rejets aigus dans l'année qui suit la greffe (7).

Finalement, le rejet chronique se manifeste par une fibrose interstitielle progressive du greffon avec prolifération des cellules musculaires lisses périvasculaires. Ces lésions sont l'aboutissement des épisodes répétés de rejets humoraux, dont les effets s'ajoutent, pour les greffes rénales, à la toxicité des médicaments immunosuppresseurs.

L'ALLOCATION D'ORGANES AU SEIN D'EUROTRANSPLANT

La Belgique fait partie des pays membres de l'organisme Eurotransplant, gestionnaire de l'allocation d'organes entre huit pays de l'Union Européenne (Belgique, Luxembourg, Pays-Bas, Allemagne, Autriche, Hongrie, Croatie et Slovaquie) et créé à Leiden en 1967 par le Professeur Jon van Rood. Cet organisme centralise l'allocation des organes entre les huit pays à partir d'une liste d'attente commune et de critères d'attribution acceptés par tous. Parmi ces critères, on peut citer le degré d'urgence de la greffe, le délai d'attente sur liste, les caractéristiques immunologiques du receveur (groupe ABO, typage HLA, immunisations éventuelles anti-HLA), et la possibilité de greffer plusieurs organes (rein-pancréas, cœur-poumon).

Avant l'inscription d'un nouveau patient sur la liste d'attente d'Eurotransplant, un bilan pré-greffe doit être réalisé dans le centre de transplantation auquel est affilié le patient (8). Le typage complet HLA-A, B, C, DR, DQ est déterminé deux fois, sur deux prélèvements différents afin de garantir une fiabilité maximale du résultat. En ce qui concerne le typage du locus HLA-DP, il n'est pas pris en compte actuellement dans l'allocation car son rôle n'est pas encore clairement défini dans la greffe d'organe, son

expression cellulaire étant plus faible que celle des autres antigènes HLA (9). Il est aujourd'hui conseillé de le déterminer lors du second typage HLA d'un candidat receveur, tout comme pour le typage des organes proposés. En effet, des anticorps anti-DP sont retrouvés chez certains patients, et des études récentes s'accordent à dire qu'il existe un taux de rejet plus élevé lorsqu'il existe des anticorps anti-DP pré-formés ou se développant *de novo* post-greffe (10, 11).

Parallèlement au typage HLA, une recherche d'anticorps est effectuée deux fois à partir du sérum du patient avant inscription, via plusieurs techniques. Les spécificités contre lesquelles le patient est immunisé doivent absolument être évitées lors du processus d'allocation. Environ 1/3 des patients sont immunisés avant la greffe (12). Les causes d'immunisation anti-HLA sont d'abord la grossesse, période au cours de laquelle les femmes s'immunisent contre les antigènes HLA paternels exprimés par le fœtus. Les transfusions de plaquettes peuvent induire une immunisation anti-HLA-A et/ou HLA-B; les concentrés érythrocytaires sont déleucocytés, mais comportent toujours un faible nombre de lymphocytes résiduels capables d'induire une réaction immunitaire anti-HLA. Enfin, la greffe allogénique d'organe ou de cellules souches constitue une dernière source d'immunisation anti-HLA.

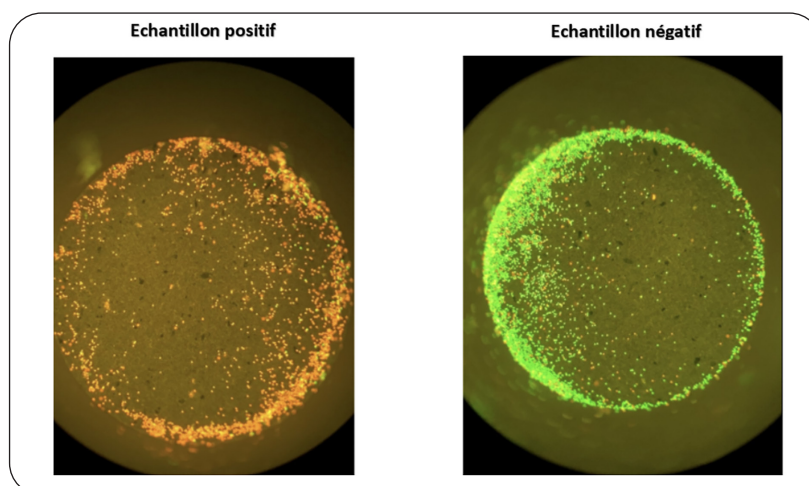
Actuellement, la médiane de survie pour les greffons rénaux de donneurs décédés est supérieure à 10 ans, et atteint 19 ans pour les greffons provenant de donneurs vivants (13). En d'autres termes, 50 % des greffons sont perdus avant ce stade et il n'y a plus d'évolution positive observée au cours des dernières années. Si l'on

peut encore espérer des avancées dans l'efficacité des traitements immunosuppresseurs, des progrès notables ont été réalisés dans la caractérisation et la quantification de l'incompatibilité HLA par les laboratoires. Nous allons les évoquer ici.

DÉTECTION DES ANTICORPS ANTI-HLA PAR CYTOTOXICITÉ DÉPENDANTE DU COMPLÉMENT

Développée en 1969 par Paul Terasaki, la technique de cytotoxicité dépendante du complément (CDC) met en présence un panel de lymphocytes dont le typage HLA est préalablement déterminé, avec le sérum du candidat receveur. Lorsque le sérum contient des anticorps anti-HLA complémentaires d'antigènes exprimés par les lymphocytes, une lyse cellulaire peut être mise en évidence en présence de complément. On peut ainsi identifier des anticorps anti-HLA de classe I en utilisant des lymphocytes T pour cible, ou des anticorps anti-HLA de classe II, en présence de lymphocytes B (Figure 2). Les spécificités reconnues par des anticorps cytotoxiques sont toujours considérées comme inacceptables en vue d'une greffe. Le profil d'immunisation est intégré dans l'algorithme d'allocation et permet d'éviter, en principe, un rejet hyperaigu. En fonction de la fréquence de chaque antigène HLA dans la population, il est possible de calculer le % PRA («Panel Reactive Antibodies») qui exprime la proportion des lymphocytes du panel incompatibles avec un candidat receveur donné.

Figure 2. Technique CDC : échantillons positifs (gauche) et négatifs (droite). Image de microscopie à fluorescence, laboratoire HLA, CHU de Liège



Un aliquot de sérum des patients immunisés est envoyé vers les 31 autres centres de transplantation membres d'Eurotransplant tous les trois mois. Ceci permet de réaliser un «pré-crossmatch» ou crossmatch d'allocation dans un centre donneur pour un patient d'un autre centre, et de vérifier ainsi, avant transport de l'organe, l'absence d'anticorps cytotoxiques pré-formés. Si la réaction est bien négative, un second crossmatch «final» a lieu dans le centre receveur avec le sérum du jour, prélevé chez le patient convoqué en vue de cette greffe. Dans l'intervalle, l'organe aura été transporté le plus rapidement possible vers le centre receveur.

La technique CDC a une sensibilité limitée, en particulier pour les anticorps de faible titre. Il faut aussi savoir que seuls les anticorps fixant le complément sont détectés par cette méthode. Par ailleurs, les panels de lymphocytes ne sont pas représentatifs de toutes les ethnies : certains antigènes HLA rares dans la population caucasienne, mais plus fréquents dans les populations d'origine africaine ou asiatique, sont sous-représentés. Enfin, tout anticorps cytotoxique se fixant sur les lymphocytes sera détecté par la technique de CDC, que la cible soit un antigène HLA ou non (12).

DÉTECTION DES ANTICORPS ANTI-HLA EN PHASE SOLIDE

Les techniques en phase solide sont apparues en 1995 et ont permis de mettre en évidence les anticorps anti-HLA avec une meilleure sensibilité et une meilleure spécificité. Elles reposent sur la fixation d'antigènes HLA sur des supports «solides» sur lesquels on dépose du sérum. Plusieurs supports existent comme les plaques multi-puits avec la technique ELISA, ou encore les billes de latex avec une lecture en cytomètre de flux, classique ou à double laser (Luminex). Cette dernière méthode est expliquée ici plus en détails, puisqu'elle est largement prépondérante dans les laboratoires HLA et utilisée au CHU de Liège.

La technique Luminex est basée sur l'utilisation de collections de billes de latex, chaque bille possédant une fluorescence intrinsèque détectée après excitation par un premier laser. Des antigènes HLA sont fixés sur chacune des billes. Après incubation avec le sérum à tester, la fixation éventuelle d'un anticorps anti-HLA est révélée par un anti-IgG couplé à la phycoérythrine, dont la fluorescence est révélée à l'aide du deuxième laser. Les billes peuvent être recouvertes d'antigènes HLA multiples de

classe I ou de classe II dans le test de dépistage, ou d'antigènes HLA individuels dans le test d'identification (Luminex Single Antigen, LSA) (14). Le test permet non seulement d'identifier les spécificités contre lesquelles le patient est immunisé, mais présente également un aspect semi-quantitatif, la fluorescence de chaque bille étant exprimée en «Median Fluorescence Intensity» (MFI), dont la valeur est corrélée avec la concentration de l'anticorps détecté (Figure 3). Un pourcentage vPRA («virtual Panel Reactive Antibodies») est calculé en cas de positivité contre un ou plusieurs antigènes spécifiques et représente la proportion de donneurs contre lesquels le patient est immunisé.

Les candidats inscrits sur liste d'attente sont prélevés tous les trois mois afin de réaliser un dépistage d'anticorps anti-HLA sur sérum.

La technique Luminex est devenue incontournable par sa facilité d'interprétation. Il faut néanmoins en connaître les limites. Certains antigènes fixés sur les billes sont sous forme dénaturée et ne sont, par conséquent, pas représentatifs de la conformation des antigènes présents dans l'organisme. Un anticorps fixé sur un antigène dénaturé représente, dès lors, un faux positif (15). Par ailleurs, la technique Luminex ne donne pas d'information sur la capacité d'activation du complément par les anticorps identifiés. L'échelle des MFI détectées est aussi dépendante de la densité de fixation des antigènes sur billes, ce qui peut être très différent de la densité d'expression cellulaire.

CROSSMATCH PHYSIQUE ET CROSSMATCH VIRTUEL

Lorsqu'un organe est proposé dans un centre receveur, un crossmatch physique «d'allocation» entre les lymphocytes du donneur et le sérum du receveur potentiel est réalisé, à l'aide des sérums envoyés trimestriellement. Si le test est bien négatif, l'organe est envoyé au centre receveur et un second crossmatch «définitif» a lieu avec le sérum du jour du patient, prélevé lorsqu'il est convoqué en vue de cette greffe.

On appelle crossmatch virtuel la comparaison du profil d'immunisation du patient avec les antigènes HLA exprimés par le donneur d'organe et ce, sans recourir à un test de compatibilité physique avec le sérum du patient. Si le typage HLA du donneur ne comporte pas de spécificités reconnues par le candidat receveur, on peut, en principe, autoriser la greffe et ainsi gagner un temps précieux d'ischémie du greffon. Pour être éligible au crossmatch virtuel, le patient doit

Figure 3. Technique en phase solide avec technologie Luminex; immunisation du patient contre les antigènes HLA-A6602, B702, B703 et B13 sur ce panel d'identification. La positivité est indiquée par la colonne «assignment». Extrait d'un panel d'identification Luminex

Bead	Raw Value	BCM	BCR	AD-BCR	Assignment	A	B	C	Bw	A Serology	B Serology	C Serology	Epitopes
103	160	-9	-0.07	-0.07	Negative	A*01:01				A1			
104	149	-59	-0.47	-0.43	Negative	A*02:01				A2			
106	154	-23	-0.18	-0.16	Negative	A*02:02				A2			
107	133	-23	-0.18	-0.16	Negative	A*02:03				A203			
108	184	-44	-0.35	-0.29	Negative	A*02:05				A2			
109	175	1	0.00	0.00	Negative	A*03:01				A3			
110	193	37	0.29	0.24	Negative	A*11:01				A11			
111	175	-43	-0.34	-0.26	Negative	A*11:02				A11			
112	315	124	0.98	0.81	Negative	A*23:01			Bw4	A23(9)			
113	239	43	0.34	0.28	Negative	A*24:02			Bw4	A24(9)			
114	270	35	0.27	0.21	Negative	A*24:03			Bw4	A2403			
115	149	-33	-0.26	-0.21	Negative	A*25:01			Bw4	A25(10)			
116	177	-22	-0.17	-0.16	Negative	A*26:01				A26(10)			
117	195	0	0.00	0.00	Negative	A*29:01				A29(19)			
118	247	65	0.52	0.47	Negative	A*29:02				A29(19)			
119	163	-24	-0.19	-0.19	Negative	A*30:01				A30(19)			
120	171	-30	-0.24	-0.26	Negative	A*31:01				A31(19)			
121	157	-10	-0.08	-0.07	Negative	A*32:01			Bw4	A32(19)			
122	234	7	0.05	0.05	Negative	A*33:01				A33(19)			
123	178	-5	-0.04	-0.04	Negative	A*33:03				A33(19)			
124	146	-49	-0.39	-0.34	Negative	A*34:02				A34(10)			
125	165	-20	-0.16	-0.15	Negative	A*36:01				A36			
126	152	-47	-0.37	-0.36	Negative	A*43:01				A43			
127	147	-9	-0.07	-0.06	Negative	A*66:01				A66(10)			
128	2037	1883	14.94	12.68	Positive	A*66:02				A66(10)			
129	126	-53	-0.42	-0.34	Negative	A*68:01				A68(28)			
130	174	-28	-0.22	-0.19	Negative	A*68:02				A68(28)			
131	204	-26	-0.20	-0.24	Negative	A*69:01				A69(28)			
132	226	14	0.11	0.10	Negative	A*74:01				A74(19)			
133	149	-7	-0.05	-0.05	Negative	A*80:01				A80			
134	6955	6690	61.94	54.24	Positive	B*07:02			Bw6		B7		
135	6255	6048	56.00	48.95	Positive	B*07:03			Bw6		B703		
136	192	32	0.30	0.23	Negative	B*08:01			Bw6		B8		
137	4217	4028	37.29	35.05	Positive	B*13:02			Bw4		B13		
138	174	-7	-0.06	-0.06	Negative	B*14:01			Bw6		B64(14)		
139	219	-30	-0.28	-0.26	Negative	B*14:02			Bw6		B65(14)		
140	268	115	1.06	0.81	Negative	B*15:01			Bw6		B62(15)		
141	191	9	0.08	0.08	Negative	B*15:02			Bw6		B75(15)		

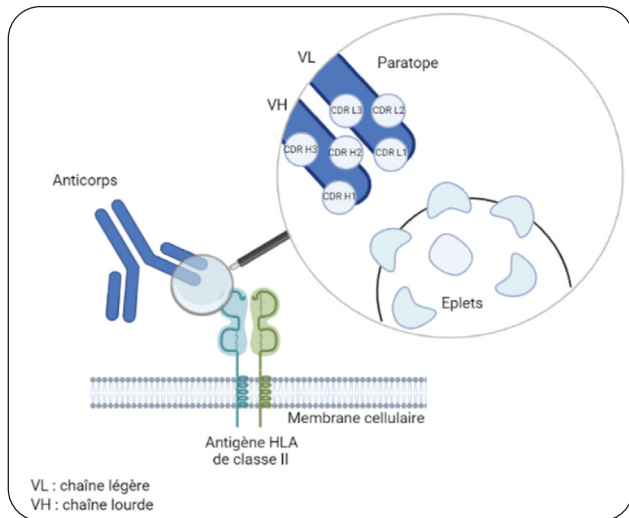
rencontrer plusieurs conditions. Il doit y avoir un contrôle strict des événements potentiellement immunisants par le centre de transplantation, en particulier l'accès aux données de transfusion. Le patient doit avoir été testé à deux reprises par la technique Luminex de type LSA, la dernière évaluation datant de moins de trois mois. Si le patient est sensibilisé, il ne peut avoir d'anticorps contre des antigènes HLA qui ne sont pas déterminés chez le donneur, par exemple des anticorps anti-DP actuellement. Une étude rétrospective en Ecosse dans deux centres de transplantation a été menée sur les résultats de crossmatch virtuel au cours d'une période de 10 ans et sur près de 1.000 patients receveurs de greffe rénale. Les patients pouvant bénéficier de ce crossmatch virtuel étaient soit non sensibilisés, avec deux tests de dépistage d'anticorps en phase solide négatifs, soit sensibilisés avec un profil stable d'anticorps. Dans ce dernier cas, et pour tenir compte d'une possible évolution du profil d'immunisation au cours des 3 derniers mois, une recherche LSA était également réa-

lisée en urgence avec le sérum du jour. Dans tous les cas, un crossmatch physique était réalisé de façon rétrospective en post-greffe. Cette étude a montré que la pratique du crossmatch virtuel n'entraînait pas une augmentation du risque de rejet aigu et contribuait à la réduction significative du temps d'ischémie froide d'environ 2,5 heures en moyenne, associée à une meilleure reperfusion et prise de greffe en conséquence. Cette approche est parfaitement admise et encouragée par Eurotransplant, mais reste, malgré tout, l'objet de vifs débats dans la communauté scientifique.

VERS UNE COMPATIBILITÉ MOLÉCULAIRE

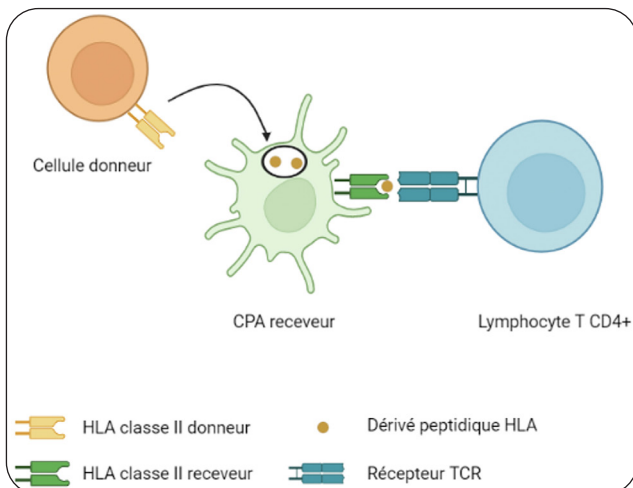
Malgré les précautions prises avec les techniques de compatibilité pré-greffe actuelles et l'efficacité des traitements immunosuppresseurs, environ 15 à 35 % des receveurs de greffe rénale s'immunisent contre les antigènes

Figure 4. Interface de présentation des épitopes de l'antigène HLA et du paratope d'un anticorps



Chaque paratope est constitué de plusieurs régions déterminant la complémentarité (CDR) permettant leur liaison à l'épitope correspondant. L'antigène HLA présente plusieurs épitopes fonctionnels ou éplets dont les résidus d'acides aminés déterminent la spécificité de la liaison aux anticorps.

Figure 5. Reconnaissance allogénique indirecte et épitopes T



Les CPA présentent les dérivés peptidiques de molécules HLA provenant des cellules du donneur, après internalisation et fragmentation dans les endosomes. Les peptides ainsi formés sont présentés au récepteur TCR du lymphocyte T helper du receveur via le complexe HLA de classe II.

du greffon dans les 5 ans (16), avec formation de DSA *de novo*, tout particulièrement des anticorps anti-classe II (17). Ceux-ci sont associés à une perte du greffon dans 40 % des cas lorsqu'ils apparaissent.

L'avènement des techniques de séquençage à haute résolution, notamment le séquen-

çage de nouvelle génération (NGS pour «Next Generation Sequencing»), permet de définir la séquence nucléotidique complète de chacun des loci HLA (séquençage allélique) par opposition au séquençage à basse résolution, qui classe les spécificités HLA par groupes d'allèles présentant un antigène commun (4). Il est aujourd'hui possible de déterminer l'ensemble des résidus d'acides aminés polymorphes exposés à la surface de chaque molécule HLA (18). Les épitopes fonctionnels ou «éplets» sont codés par une séquence nucléotidique continue ou discontinue, et leur conformation tridimensionnelle constitue l'unité fonctionnelle de liaison avec le paratope de l'anticorps (Figure 4). Les éplets sont nommés triplets lorsque la séquence nucléotidique est continue. Chaque antigène HLA est constitué de plusieurs éplets, communs en partie avec d'autres antigènes HLA. On peut ainsi comparer l'ensemble des éplets présentés par deux individus, et quantifier le nombre de différences, lesquelles ne reflètent pas l'incompatibilité antigénique définie classiquement. Par exemple, entre DQ5 et DQ8, il y a 27 éplets différents, tandis qu'entre DQ5 et DQ9, on compte seulement 2 éplets différents; pour autant, dans les deux cas, on comptabilise 1 mismatch antigénique.

Plusieurs logiciels existent à ce jour pour évaluer la concordance moléculaire entre les antigènes HLA d'un receveur et d'un donneur potentiel. La première méthode décrite, et qui est aussi la plus couramment utilisée, est configurée dans le logiciel HLA-Matchmaker développé par René Duquesnoy en 2001, à Pittsburgh. Son rôle est d'identifier le nombre d'éplets non concordants. Les éplets reconnus par les anticorps anti-HLA sont appelés «B-cell epitopes», puisqu'il s'agit des structures antigéniques reconnues par les lymphocytes B. Matchmaker considère ces épitopes pour calculer un score, celui-ci étant d'autant plus élevé que les différences donneur/receveur sont nombreuses. L'étude de Wiebe et coll. rapporte une haute corrélation entre le taux d'éplets discordants et le développement de DSA *de novo* pour la classe II (17).

On peut aussi parler de «T-cell epitope» pour désigner les structures antigéniques reconnues par le TCR du lymphocyte T. Le logiciel, PIRCHE-II (Predicted Indirect Recognizable HLA Epitopes presented in class II), développé par Eric Spierings à Utrecht, permet de calculer l'ensemble des peptides dérivés de molécules HLA allogéniques et susceptibles d'être présentés, via les molécules HLA de classe II, au lymphocyte T helper CD4+ (19) (Figure 5). Le

nombre de peptides allogéniques présentés au lymphocyte T helper dépend de leur affinité avec les molécules HLA de classe II du receveur; il existe donc un score spécifique d'incompatibilité pour chaque couple donneur-receveur (20, 21). Les études indiquent que le score PIRCHE-II est corrélé à l'apparition de DSA, tout comme le score Matchmaker (22).

CONCLUSION

Grâce à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires d'incompatibilité et l'utilisation de logiciels de plus en plus performants, le risque de développement d'anticorps dirigés contre le donneur peut être estimé avec une précision accrue. Des études prospectives seront nécessaires afin d'établir la validité de cette approche :

- (a) en allocation d'organe,
- (b) pour adapter individuellement le régime d'immunosuppression à distance de la greffe,
- (c) pour évaluer le risque en cas de non-adhérence du patient au traitement immunosuppresseur,
- (d) pour évaluer les conséquences d'événements immunisants préalables, comme la grossesse ou une greffe antérieure.

La mise en application de la compatibilité moléculaire nécessite également de disposer de techniques de séquençage à haute résolution suffisamment rapides pour être applicables en conditions d'allocation urgente à partir de donneurs décédés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Wiczorek M, Abualrous ET, Sticht J, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC Class II proteins: conformational plasticity in antigen presentation. *Front Immunol* 2017;**8**:292.
2. McCaughan J, Xu Q, Tinckam K. Detecting donor-specific antibodies: the importance of sorting the wheat from the chaff. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2019;**8**:37-52.
3. Sypek M, Kausman J, Holt S, Hughes P. HLA epitope matching in kidney transplantation: an overview for the general nephrologist. *Am J Kidney Dis* 2018;**71**:720-31.
4. Sette A, Chesnut R, Fikes J. HLA expression in cancer: implications for T cell-based immunotherapy. *Immunogenetics* 2001;**53**:255-63.
5. Hart A, Lentine KL, Smith JM, et al. OPTN/SRTR 2019 Annual data report: kidney. *Am J Transplant* 2021;**21**:21-137.
6. Lefaucheur C, Nochy D, Glotz D. Rejet aigu médié par anticorps. *Néphrologie & Thérapeutique* 2008;**4**(Suppl. 3):S188-91.
7. Moreau A, Varey E, Anegon I, Cuturi M-C. Effector mechanisms of rejection. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;**3**:a015461.
8. Eurotransplant. Chapter 10 Histocompatibility testing. Version 4.8. Eurotransplant Manual® 2021;p1-21.
9. Petersdorf EW, Malkki M, O'hUigin C, et al. High HLA-DP expression and graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2015;**373**:599-609.
10. Daniëls L, Claas FHJ, Kramer CSM, et al. The role of HLA-DP mismatches and donor specific HLA-DP antibodies in kidney transplantation: a case series. *Transpl Immunol* 2021;**65**:101287.
11. Hörmann M, Dieplinger G, Rebellato LM, et al. Incidence and impact of anti-HLA-DP antibodies in renal transplantation. *Clin Transplant* 2016;**30**:1108-14.
12. Tinckam K. Histocompatibility methods. *Transplant Rev (Orlando)* 2009;**23**:80-93.
13. Poggio ED, Augustine JJ, Arrigain S, et al. Long-term kidney transplant graft survival-making progress when most needed. *Am J Transplant* 2021;**21**:2824-32.
14. Lachmann N, Todorova K, Schulze H, Schönemann C. Luminex® and its applications for solid organ transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, and transfusion. *Transfus Med Hemotherapy* 2013;**40**:182-9.
15. Fuggle SV, Taylor CJ. Histocompatibility and immunogenetics. In Lain A, Mac Phee M, Jifí Froněk, editors. *Handbook of renal and pancreatic transplantation*. Oxford: Wiley-Blackwell;2012.p.55-75.
16. Wiebe C, Kosmoliaptis V, Pochinco D, et al. HLA-DR/DQ molecular mismatch: a prognostic biomarker for primary alloimmunity. *Am J Transplant* 2019;**19**:1708-19.
17. Wiebe C, Nickerson PW. Human leukocyte antigen molecular mismatch to risk stratify kidney transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2020;**25**:8-14.
18. Wiebe C, Nickerson P. Human leukocyte antigen mismatch and precision medicine in transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2018;**23**:500-5.
19. Geneugele K, Spierings E. PIRCHE-II: an algorithm to predict indirectly recognizable HLA epitopes in solid organ transplantation. *Immunogenetics* 2020;**72**:119-29.
20. Bezstarosti S, Kramer CSM, Claas FHJ, et al. Implementation of molecular matching in transplantation requires further characterization of both immunogenicity and antigenicity of individual HLA epitopes. *Hum Immunol* 2022;**83**:256-63.
21. Doxiadis II, Smits JM, Schreuder GM, et al. Association between specific HLA combinations and probability of kidney allograft loss: The taboo concept. *Lancet* 1996;**348**:850-3.
22. Daniëls L, Naesens M, Bosmans JL, et al. The clinical significance of epitope mismatch load in kidney transplantation: A multicentre study. *Transpl Immunol* 2018;**50**:55-9.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Schmitt J, Service d'Immuno-Hématologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Justine.schmitt@chuliege.be