

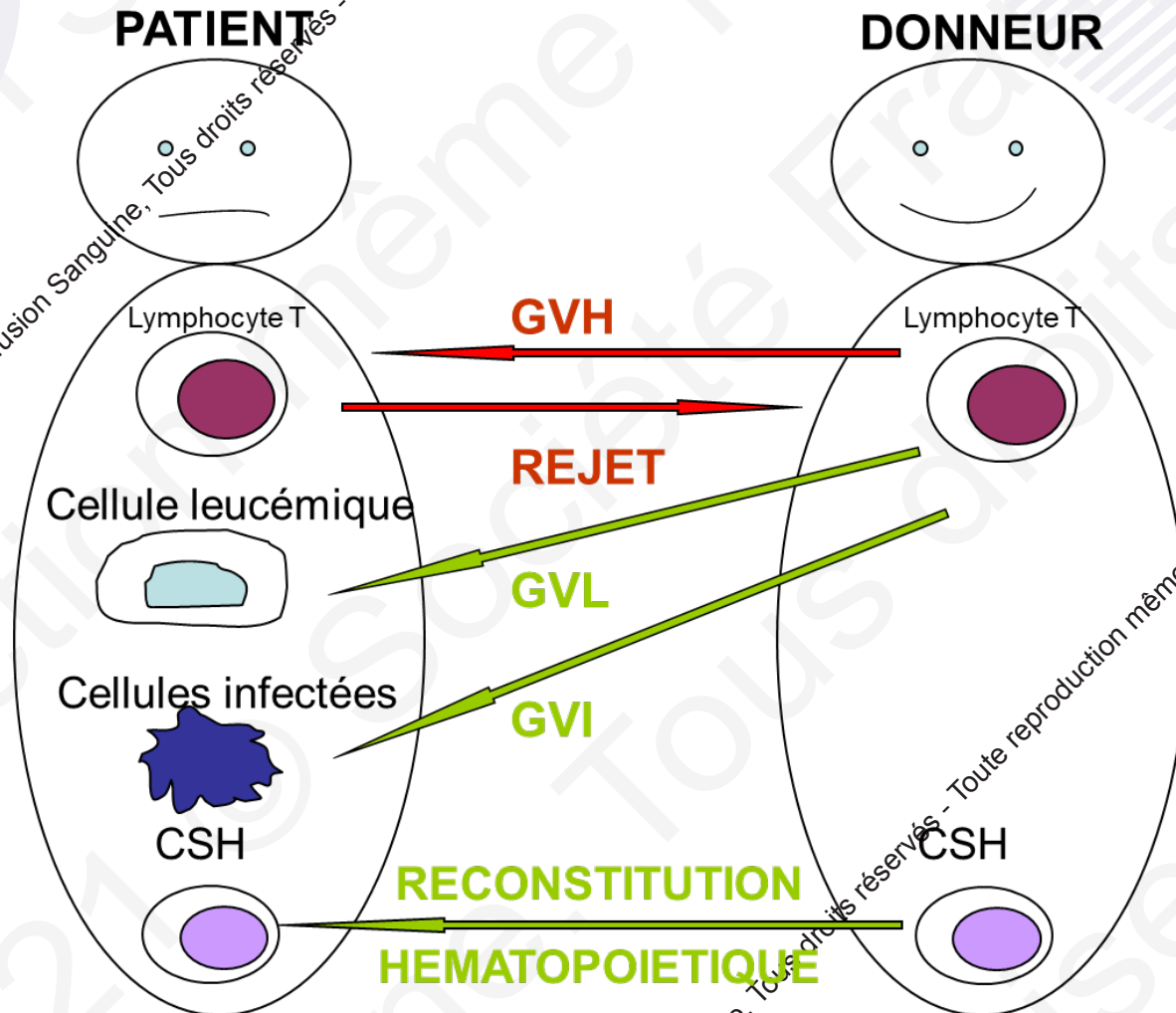
NOUVEAUTÉS DANS LA SÉLECTION DES DONNEURS POUR L'ALLOGREFFE DE CSH 2015 - 2021



Dr. Christophe PICARD

Laboratoire d'immunogénétique
Etablissement Français du Sang PACA-Corse

ASPECTS IMMUNOLOGIQUES DE L'ALLOGREFFE



DONNEUR NON-APPARENTÉ

HLA - PHÉNO-IDENTIQUE

- ➔ Il s'agit d'un sujet non apparenté (donneur volontaire inscrit sur un registre international)
- ➔ Le groupe HLA a été déterminé par un typage HLA A*, B*, C*, DRB1*, DQB1* pour le donneur et le receveur
- ➔ La compatibilité entre le donneur et le receveur est :
10/10 HLA A*, B*, C*, DRB1*, DQB1* haute résolution (4 digits)

IMPACT DE HLA MISMATCH

Etude rétrospective du NMDP : 1988-2003, 1840 greffes,
Conditionnement myeloablatif,
Typage niveau haute résolution HLA-A, B, C, DRB1, DQB1, DPB1

Table 2. Single locus mismatches at HLA-A, -B, -C, and -DRB1

Factor	Survival			Disease-free survival			Treatment-related mortality			Acute graft-versus-host disease		
	RR	95% CI	P	RR	95% CI	P	RR	95% CI	P	RR	95% CI	P
Any single locus (n = 985) vs matched (n = 1840)	1.25	1.13-1.38	<.001	1.23	1.12-1.36	<.001	1.40	1.25-1.56	<.001	1.48	1.29-1.68	<.001
Any single allele (n = 412) vs matched	1.30	1.14-1.46	<.001	1.28	1.13-1.46	.002	1.40	1.20-1.63	<.001	1.34	1.12-1.61	.002
Any single antigen (n = 573) vs matched	1.22	1.08-1.37	.001	1.20	1.07-1.35	.002	1.40	1.22-1.60	<.001	1.59	1.35-1.86	<.001
Any single allele vs any single antigen	1.07	0.92-1.24	.40	1.07	0.92-1.24	.39	1.00	0.83-1.19	.98	0.85	0.68-1.04	.12

Numbers in each group are for the survival model. Other models may have had fewer evaluable patients, as described in "Biostatistical methods." RR indicates relative risk; and CI, confidence interval.

Risque de mortalité plus élevé si 9/10 match au lieu de 10/10 match

Pas de différence si le mismatch niveau basse ou haute résolution

IMPACT DE HLA MISMATCH

	n*	Survival			Disease-free survival			Treatment-related mortality			Acute graft-versus-host disease		
		RR	95% CI	P	RR	95% CI	P	RR	95% CI	P	RR	95% CI	P
Matched	1840	1.00	—	—	1.00	—	—	1.00	—	—	1.00	—	—
HLA-A													
Allele	113	1.50	1.20-1.88	<.001	1.46	1.71-1.82	.001	1.65	1.24-2.10	<.001	1.62	1.19-2.20	.002
Antigen	161	1.24	1.02-1.52	.03	1.27	1.05-1.55	.02	1.39	1.10-1.77	.006	1.54	1.18-2.03	.002
Allele vs antigen	—	0.83	0.62-1.10	.19	0.87	0.65-1.15	.34	0.86	0.62-1.21	.39	0.95	0.64-1.41	.81
HLA-B													
Allele	99	1.25	0.97-1.60	.09	1.18	0.92-1.51	.20	1.41	1.06-1.87	.02	1.63	1.19-2.23	.002
Antigen	17	0.78	0.42-1.45	.43	0.72	0.38-1.34	.29	1.01	0.52-1.96	.97	1.60	0.79-3.21	.19
Allele vs antigen	—	0.62	0.32-1.21	.17	0.61	0.31-1.18	.14	0.72	0.35-1.46	.36	0.98	0.46-2.08	.96
HLA-C													
Allele	96	1.03	0.79-1.34	.84	1.11	0.86-1.42	.43	1.05	0.77-1.44	.76	0.98	0.68-1.40	.90
Antigen	382	1.22	1.06-1.39	.004	1.19	1.04-1.36	.009	1.40	1.20-1.64	<.001	1.60	1.33-1.93	<.001
Allele vs antigen	—	1.18	0.89-1.57	.24	1.08	0.82-1.41	.59	1.33	0.95-1.87	.09	1.63	1.11-2.42	.01
HLA-DRB1													
Allele	104	1.42	1.13-1.80	.003	1.39	1.10-1.75	.005	1.52	1.16-4.48	.002	1.20	0.83-1.73	.32
Antigen	13	1.81	0.96-3.41	.07	1.65	0.85-3.10	.12	2.29	1.17-4.48	.02	1.77	0.83-3.78	.14
Allele vs antigen	—	1.27	0.64-2.48	.49	1.19	0.61-2.31	.62	1.50	0.72-3.08	.26	1.46	0.64-3.37	.36

* Is the number for survival model. Other models may have had fewer evaluable patients, as described in "Biostatistical methods."

—, Indicates not applicable.

HLA-B ou HLA-C mismatch > HLA-A et HLA-DRB1 mismatch
HLA-C allélique mismatch > HLA-C antigénique mismatch

QUELQUES RÈGLES

Privilégier l'incompatibilité allélique au locus C?

-> Impact bénéfique vraisemblablement lié à l'incompatibilité permissive HLA-C*03:03/*03:04 fréquente (estimée à 68% des MM C)

Vina F et al. Blood 2014

Incompatibilité DQB1 **isolée** non associée à un risque de GVHD élevée ou mortalité

Lee SJ et al. Blood 2007; Horan J et al. Blood 2014

Incompatibilité DQB1 associée à une incompatibilité HLA de classe I ou DRB1 diminue la survie

Arora M et al. J Clin Oncol 2009

Si receveur homozygote sur un locus A, B, C ou DRB1 incompatibilité dans le sens HVG sans impact sur la survie, GVHD, rechute et prise de greffe

Hurley CK et al. Blood 2013

INCOMPATIBILITÉ PERMISSIVE VERSUS NON PERMISSIVE

Etudes fonctionnelles:

Absence d'alloréactivité T dans le cas d'incompatibilité hors de la poche à peptides:

B*44:02 vs B*44:27, C*03:03 vs C*03:04

Bettens F et al. Tissue antigen 2013

Etudes de cohortes de patients:

Absence d'effet péjoratif de certaines incompatibilités :

- **C*03:03 vs C*03:04**
- **DRB1*14:01 vs DRB1*14:54**
- **DQB1*03:01 vs DQB1*03:02**

Vina F et al. Blood 2014; Pasi A et al. Bone Marrow Transplant 2011; Tiercy JM et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1991

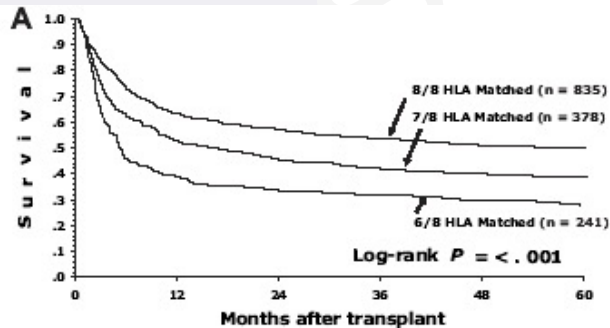
Incompatibilités à éviter:

Polymorphisme en **position 116** de la chaîne alpha des molécules HLA de classe I (site de fixation des peptides) notamment HLA-C et HLA-B.

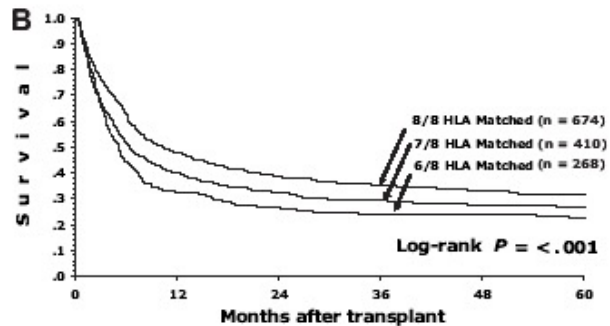
Petersdorf EW et al. Blood 2014

IMPORTANCE DU STADE DE LA MALADIE : SURVIE GLOBALE

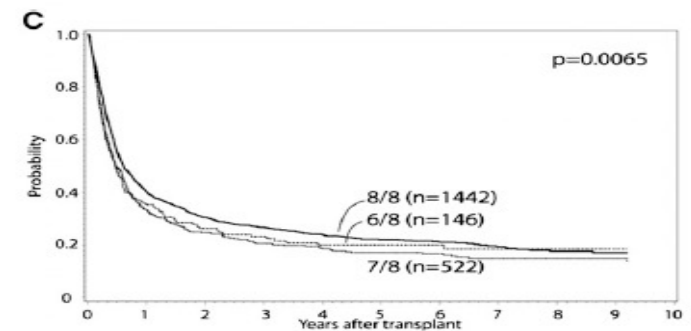
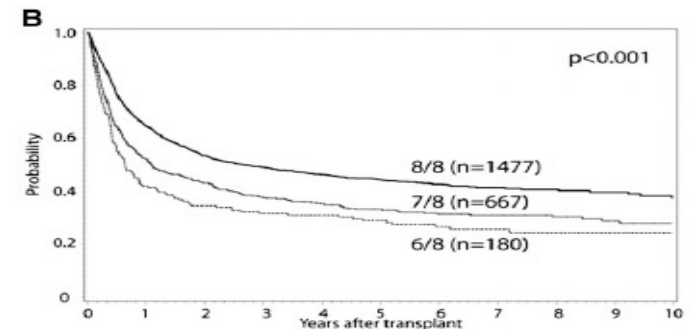
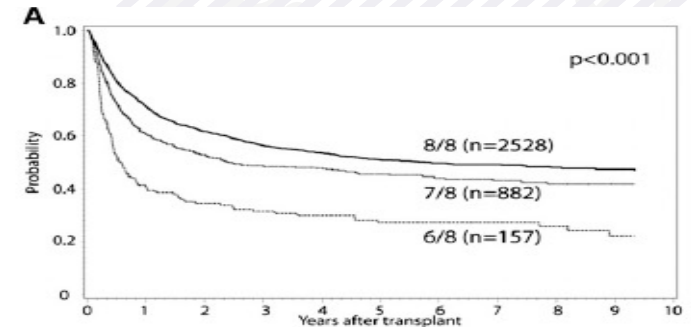
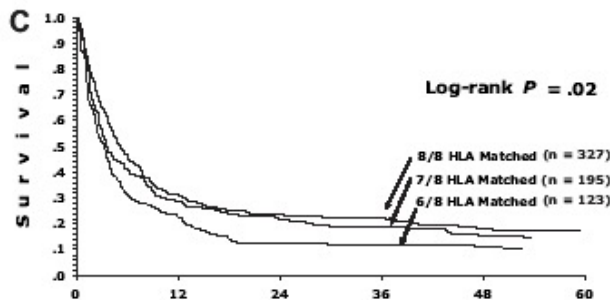
route reproduit la même partie



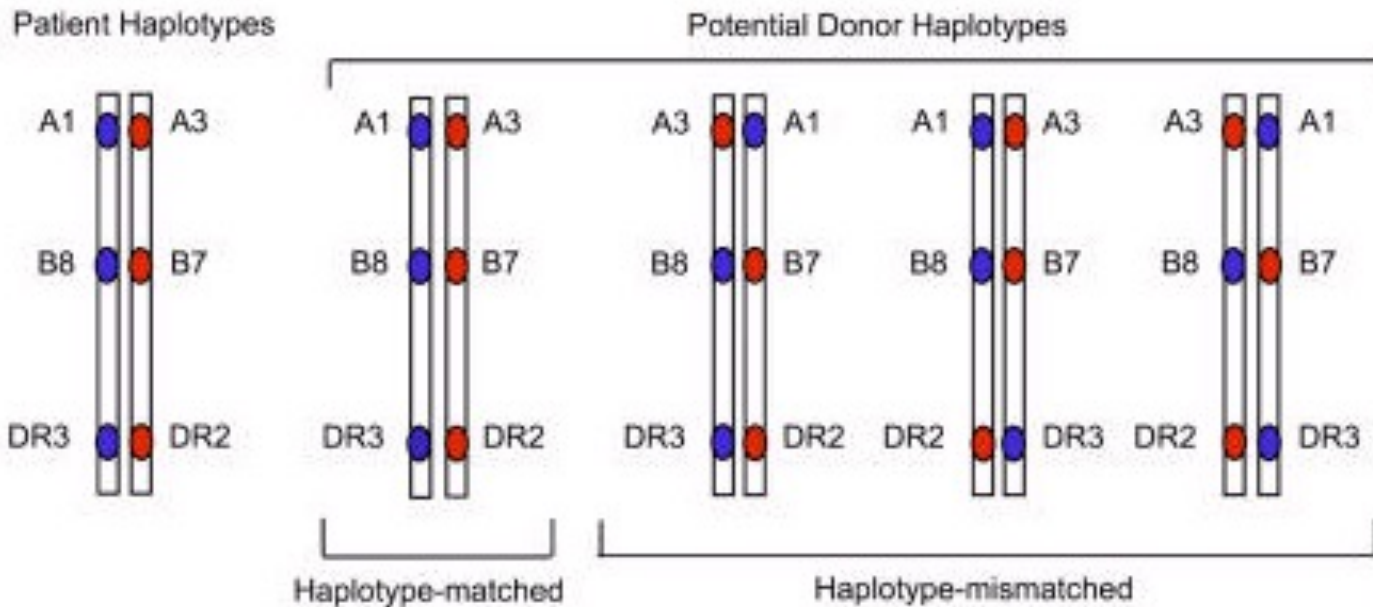
➔ A : patients à bas risque : mortalité plus élevée si 1 mismatch et 2 mismatches



➔ B, C : patients à risque moyen/élevé : mortalité plus élevée si 2 mismatches



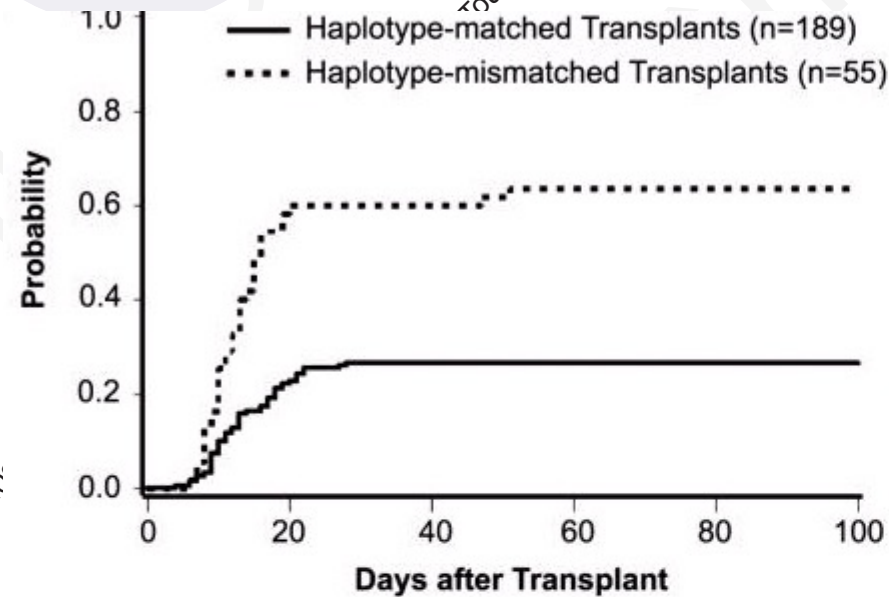
INTÉRÊT DE LA SÉLECTION DES HAPLOTYPES



Petersdorf et al, 2007

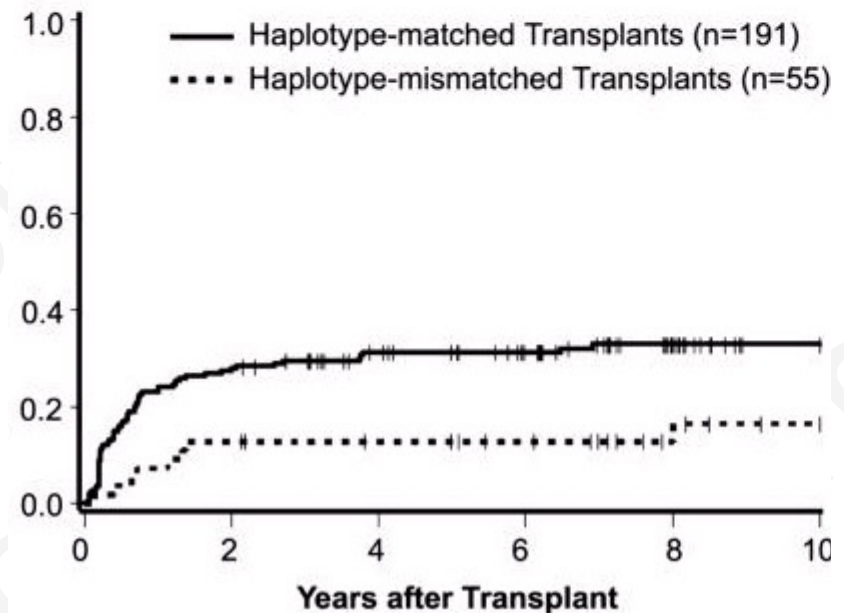
INTÉRÊT DE LA SÉLECTION DES HAPLOTYPES

GVHD



$P < 0.0001$

Rechute



$P = 0.003$

HLA-DPB1 MISMATCH INDUIT UNE GVHA ET UNE DIMINUTION DE LA RECHUTE

Toute reproduction même partielle est interdite.

	Adjusted models		
	Grades 2-4 aGVHD	Grades 3-4 aGVHD	Relapse
Matched at HLA-DPB1	1	1	1
Mismatched at HLA-DPB1	1.33 (1.18-1.51; $P < .001$)	1.22 (1.06-1.40; $P = .005$)	0.78 (0.67-0.92; $P = .002$)
1 allele mismatched	1.31 (1.14-1.49; $P < .001$)	1.18 (1.02-1.37; $P = .03$)	0.79 (0.67-0.93; $P = .005$)
2 alleles mismatched	1.36 (1.18-1.58; $P < .001$)	1.27 (1.09-1.49; $P = .003$)	0.76 (0.64-0.91; $P = .003$)

Étude rétrospective
5929 couples
Cdt Myéloablatif
Typage haute résolution

Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

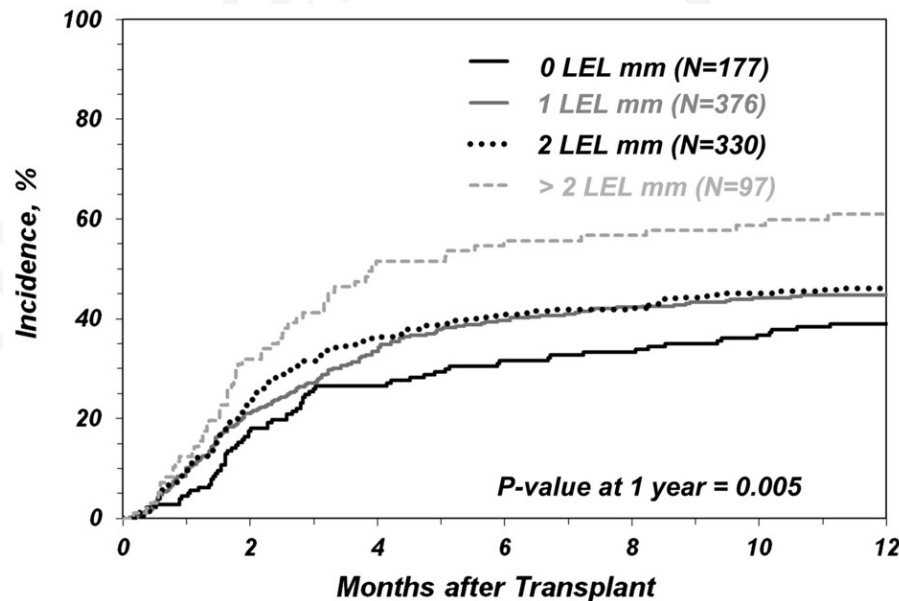
Shaw et al, 2007

EFFET CUMULATIF DES INCOMPATIBILITÉS AUX LOCUS DE FAIBLE EXPRESSION (GVH AIGUE)

Allèles faiblement exprimés (DQB1, DRB3, DRB4, DRB5, DPB1)

// Allèles fortement exprimés (A, B, C, DRB1)

Pas impact si greffe 8/8, effet additionnel si greffe 7/8

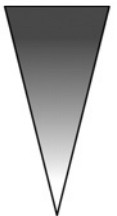


Confirmation par Ducreux S et al, AJH 2018

LE CONCEPT DE T CELL EPITOPE DPB1 (TCE)

En 2004, le concept de TCE (*T Cell Epitope*) a été proposé par l'équipe de K. Fleischhauer permet de classer les gènes DPB1 en 3 puis 4 groupes (TCE3, TCE4) d'immunogénicité et de définir des incompatibilités DPB1 permissives et non permissives

A

DPB1* alleles	TCE3 group	TCE4 group	Immunogenicity
0901 1001 1701	1	1	
0301 1401 4501	2	2	
0201 0202 0203	3	3	
Others		4	

B

		RECIPIENT DPB1 GROUP										
TCE3		1/1		1/2	1/3		2/2	2/3		3/3		
DONOR DPB1 GROUP	TCE4	1/1	1/2	1/3	1/4	2/2	2/3	2/4	3/3	3/4	4/4	
	1/1	1/1	Permissive				Non-permissive HvG					
	1/2	1/2										
	1/3	1/3										
	1/4	1/4										
	2/2	2/2	Non-permissive GvH				Permissive			Non-permissive HvG		
	2/3	2/3										
	3/3	2/4					Permissive		Non-permissive HvG			
	4/4	3/3										
	3/3	3/4	Non-permissive GvH				Permissive		Non-permissive HvG			
4/4	4/4											

T CELL EPITOPE DPB1

Résultats différents en fonction des cohortes

- Greffe 10/10 non apparenté:

- Si considère les incompatibilités permissives *versus* non permissives selon TCE4, la TRM, la GVHD aiguë sévère et la mortalité sont augmentées en cas d'incompatibilité non permissive

Crocchiolo R et al. Blood 2009; Fleischhauer K et al. Lancet Oncol 2012; Pidala et al ;

- Si considère les incompatibilités permissives *versus* non permissives la GVHD aiguë sévère et la mortalité sont augmentées en cas d'incompatibilité non permissive pour les pathologies non malignes

Fleischhauer K et al. Blood 2006

- Greffe 9/10:

Incompatibilité DPB1 non permissive diminue la survie par rapport à un DPB1 identique ou permissif

LES INNOVATIONS 2015-2021

- ➔ **Technologique : Impact de la Nouvelle génération de Séquençage (NGS) : haute résolution vs allélique**
- ➔ **La permissivité DPB1**
- ➔ **Le polymorphisme du peptide leader HLA-B**
- ➔ **HLA non classique**

NGS : QU'EST-CE QUE C'EST?

➔ Next Generation Sequencing

= Séquençage de nouvelle génération

VS Sanger SBT (séquençage old génération)

= Séquençage en Haut débit = High Throughput Sequencing

➔ Milliers de réactions de séquençage en parallèle sur des brins clonaux

➔ Des innovations technologiques :

- Micro-fluidique qui permet la séparation des brins d'ADN pour réaliser une amplification clonale
- Le développement des systèmes d'optique,
- L'utilisation d'enzymes modifiées,
- Des outils performants de traitement informatique

NGS : INTÉRÊTS POUR LE TYPAGE HLA

➡ S'affranchir du recours aux techniques complémentaires

- Élimination des ambiguïtés cis-trans
- Détection des allèles nuls (même avec une insertion/délétion)

➡ Amélioration de la résolution : 4ème jusqu'au 8ème digit

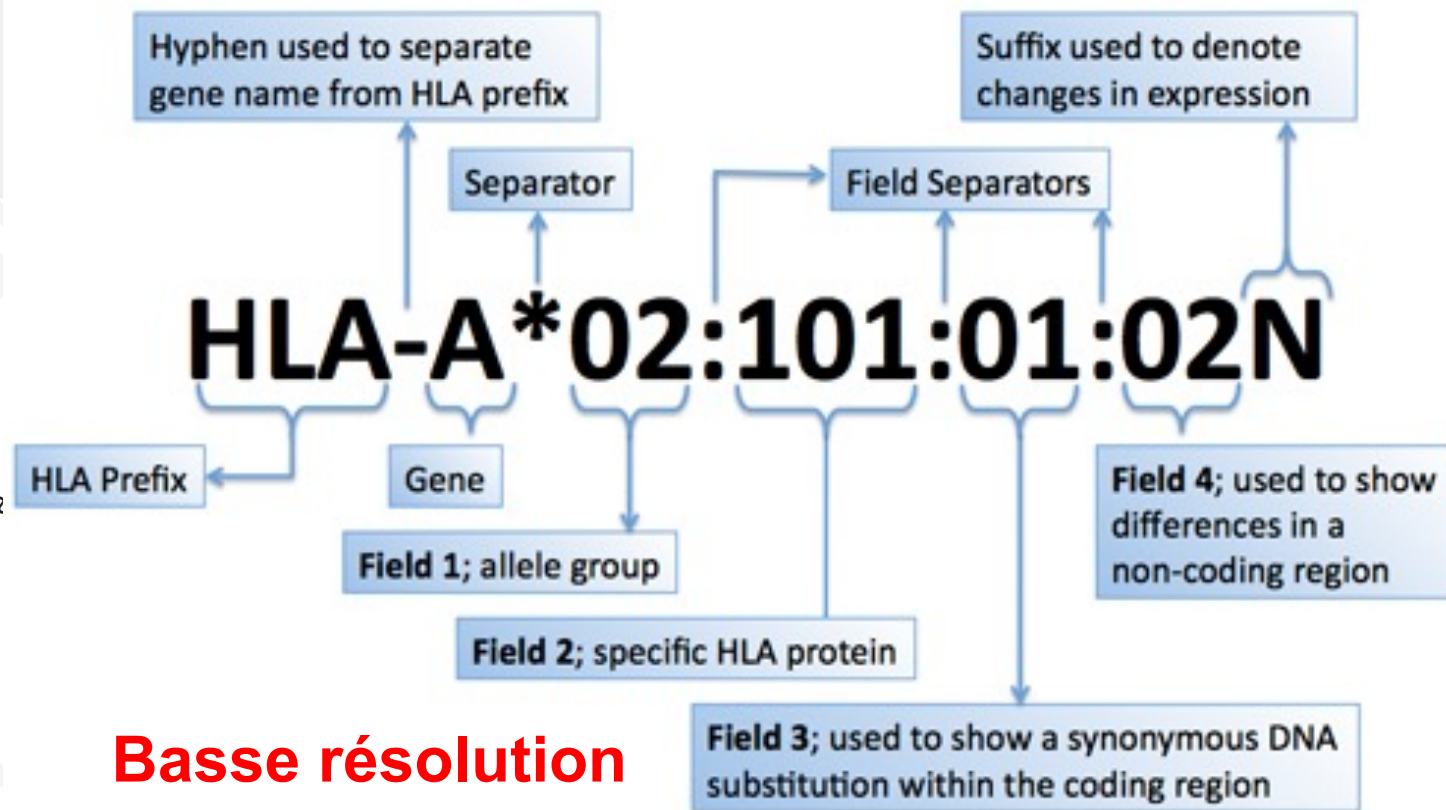
Séquençage des gènes en entier exon 1- exon X (HLA classe I et classe II)

➡ Débit

- La capacité permet de séquencer de nombreux échantillons
- Typage de 24 – 96 – (384) échantillons simultanément sur 5 / 7 / 11 loci HLA
- Efficience

➡ Description de nouveaux allèles

LA NOMENCLATURE MOLÉCULAIRE



Basse résolution

Haute résolution

Allélique

TYPAGE HLA PAR NGS

- Typage HLA sur le gène entier
- Avec ~0 ambiguïté
- Multiplexage d'échantillons/loci
- Temps d'analyse des données réduits
- Réduction des coûts

- **Les difficultés :**

- Bio-informatique
- Nécessité d'automatisation de la partie technique
- Vitesse de l'évolution technologique
- Nouvelle nomenclature ? 6-8 digits ?
- Autres ...
- Nouvelle organisation du laboratoire

LES ALLÈLES HLA (2021)

HLA Class I Alleles	16,200
HLA Class II Alleles	6,162
HLA Alleles	22,548
Other non-HLA Alleles	186

FICHIERS MONDIAUX DE DONNEURS DE CSH (2021)

➡ **38 Millions** de donneurs (HLA + ABO + (CCR5D32?))

- 100 registres
- 55 pays

➡ En France : un registre : France Greffe de Moelle (FGM)

322 000 donneurs adultes (23 000 PACC)

45 % typage HLA unique

66 % femmes

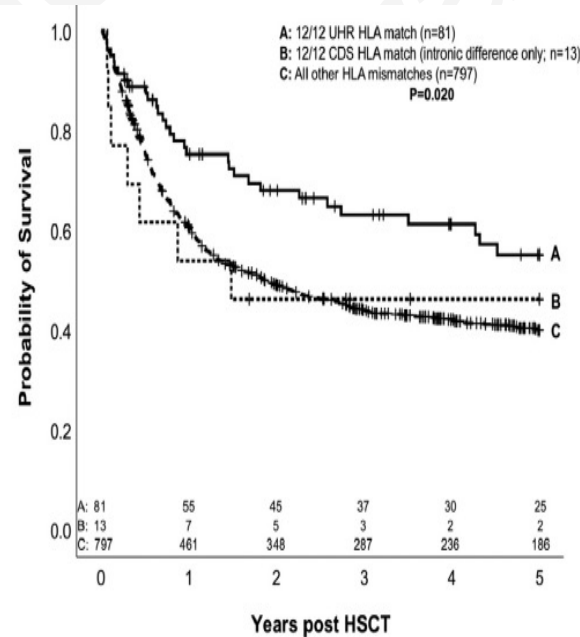
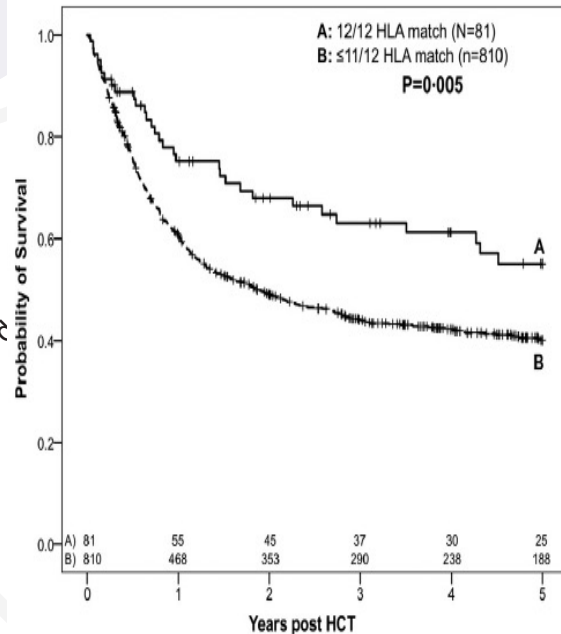
âge médian : **41 ans**

greffes en France : **10%**

➡ Typage HLA-A, -B, -C, -DRB1, DQB1 et DPB1 en NGS
sélection plus rapide du donneur

IMPACT DE LA NGS SUR LA SÉLECTION DU DONNEUR POUR GREFFE PHÉNO-IDENTIQUE

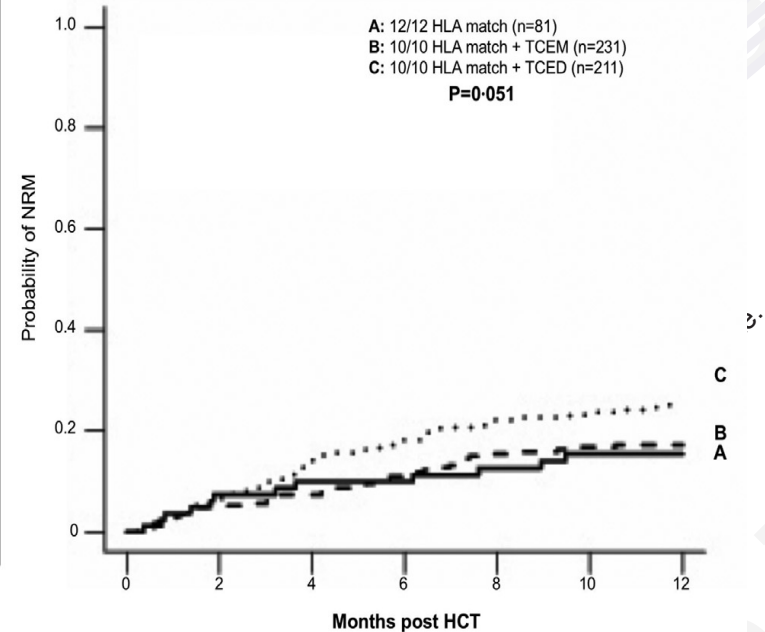
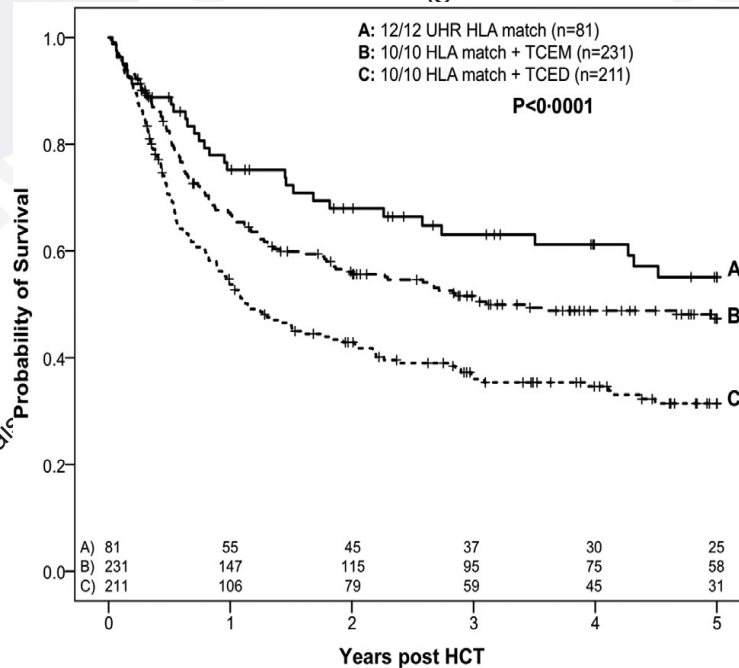
La survie



NGS match : allélique > haute résolution
 NGS match : allélique > intron

Mayor et al, 2019

IMPACT DE LA NGS SUR LA SÉLECTION DU DONNEUR POUR GREFFE PHÉNO-IDENTIQUE



12/12 UHR et 10/10 TCEM +++++

IMPACT DE LA NGS SUR LA SÉLECTION DU DONNEUR POUR GREFFE PHÉNO-IDENTIQUE

5140 greffes 10/10 compatibles
82% 10/10 compatible allélique
12,3% 12/12 compatible allélique

UHR HLA Typing Identifies aGVHD Risk

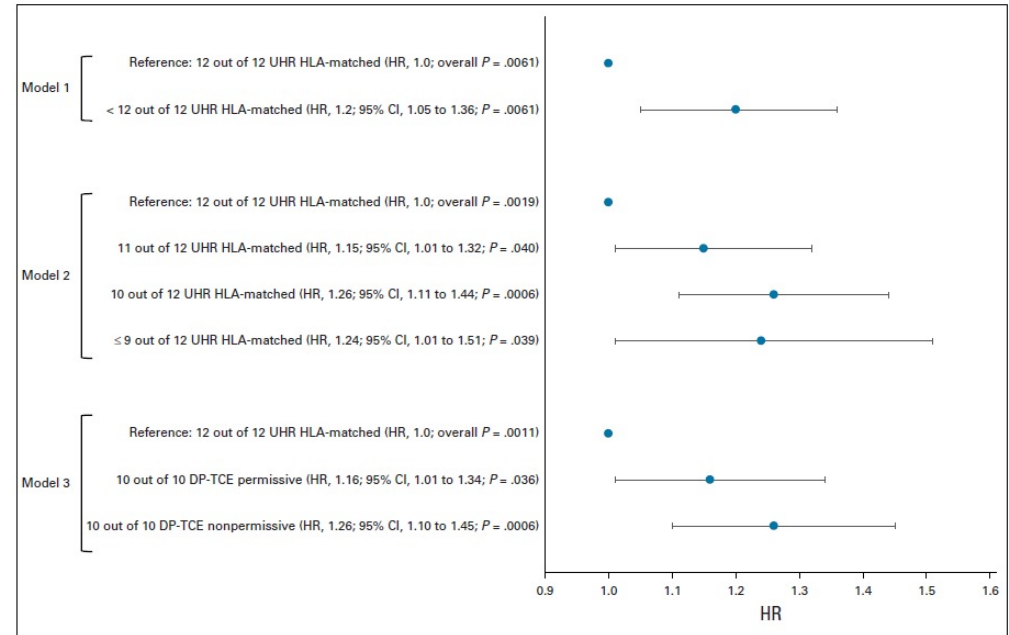


FIG 1. A forest plot showing the adjusted hazard ratio of aGVHD in the overall cohort (N = 5,140) for the three analysis models. The analysis was stratified by year of transplant and adjusted for disease, GVHD prophylaxis, HCT-CI, use of T-cell depletion, conditioning regimen, graft type, and disease status. aGVHD, acute graft-versus-host disease; HCT-CI, Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index; HR, hazard ratio; TCE, T-cell epitope; UHR, ultrahigh resolution.

IMPACT DE LA NGS SUR LA SÉLECTION DU DONNEUR POUR GREFFE PHÉNO-IDENTIQUE

TABLE 3. Multivariate Analysis for Key Outcome Variables for the T-Cell–Depleted and T-Cell–Replete Cohorts

Cohort	Variable	TRM			Grade 2-4 aGVHD		
		No. of Cases	HR (95% CI)	P	No. of Cases	HR (95% CI)	P
T-cell–depleted	UHR matching model 1						
	12 out of 12	239	1.00		230	1.00	
	< 12 out of 12	1,763	1.33 (1.05 to 1.68)	.017	1,706	1.18 (0.97 to 1.43)	.10
	UHR matching model 2			.0068			.30
	12 out of 12	239	1.00		230	1.0	
	11 out of 12	998	1.18 (0.92 to 1.51)	.19	970	1.15 (0.95 to 1.40)	.15
	10 out of 12	620	1.46 (1.13 to 1.90)	.0044	594	1.23 (0.99 to 1.53)	.061
	≤ 9 out of 12	145	1.74 (1.14 to 2.66)	.0098	142	1.11 (0.78 to 1.59)	.56
	UHR matching model 3			.072			.062
	12 out of 12	239	1.0		230	1.00	
	10 out of 10 DP-TCE permissive	801	1.33 (1.04 to 1.71)	.022	777	1.17 (0.95 to 1.45)	.14
	10 out of 10 DP-TCE nonpermissive	596	1.23 (0.97 to 1.56)	.092	574	1.26 (1.04 to 1.53)	.021
T-cell–replete	UHR matching model 1						
	12 out of 12	381	1.00		360	1.00	
	< 12 out of 12	2,660	0.90 (0.72 to 1.12)	.34	2,522	1.21 (1.03 to 1.42)	.022
	UHR matching model 2			.18			.002
	12 out of 12	381	1.00		360	1.0	
	11 out of 12	1,477	0.87 (0.69 to 1.09)	.22	1,393	1.15 (0.97 to 1.36)	.12
	10 out of 12	990	0.99 (0.77 to 1.26)	.91	943	1.28 (1.09 to 1.51)	.0024
	≤ 9 out of 12	193	0.69 (0.47 to 1.02)	.066	186	1.31 (1.04 to 1.66)	.024
	UHR matching model 3			.0003			.012
	12 out of 12	381	1.0		360	1.00	
	10 out of 10 DP-TCE permissive	1,176	0.81 (0.65 to 1.01)	.066	1,126	1.16 (0.97 to 1.39)	.11
	10 out of 10 DP-TCE nonpermissive	935	1.05 (0.83 to 1.32)	.70	873	1.27 (1.07 to 1.51)	.0071

NOTE. Bold values denote significant *P* values.

Abbreviations: aGVHD, acute graft-versus-host disease; HR, hazard ratio; TCE, T-cell epitope; TRM, transplant-related mortality; UHR, ultrahigh resolution.

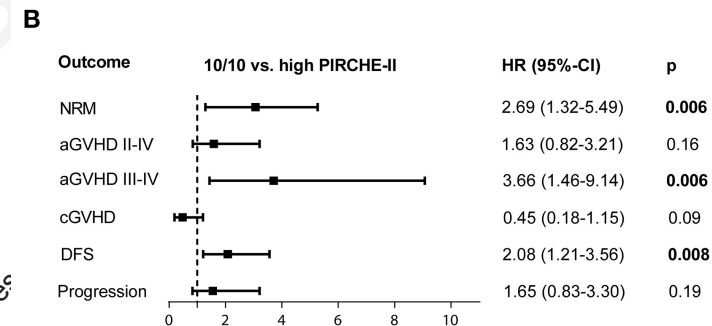
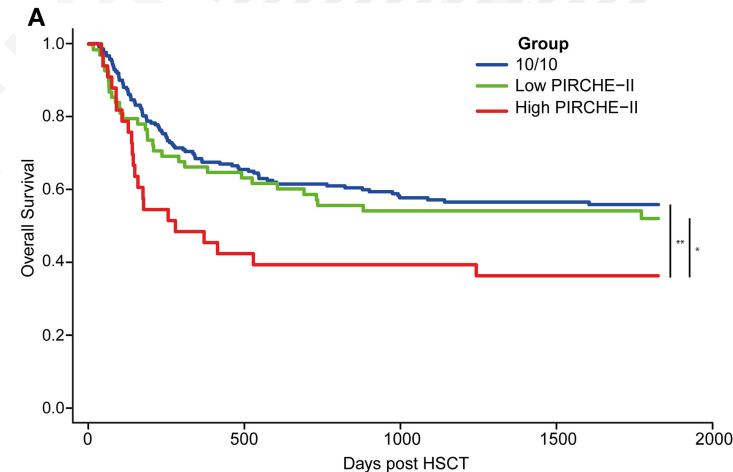
LE LOGICIEL PIRCHE (PREDICTED INDIRECTLY RECOGNIZABLE HLA-EPITOPES)

L'algorithme PIRCHE considère les fragments protéiques (peptides) des HLA incompatibles des patients qui sont présentés par soit HLA de classe I (PIRCHE I) soit HLA de classe II (PIRCHE II) partagés entre le donneur et le receveur

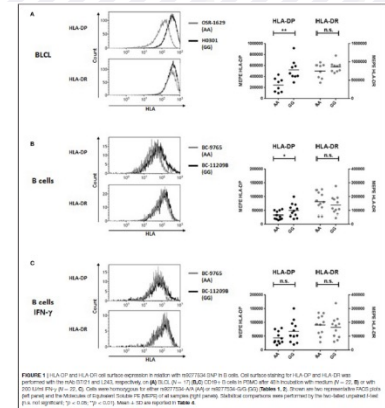
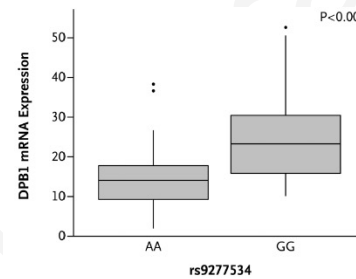
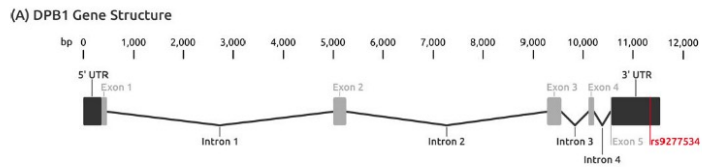
Le score du logiciel PIRCHE est issu du calcul de 3 algorithmes : NetChop, NetMHCpan and NetMHCIIpan

Les calculs de PIRCHE sont basés sur la différence des AA entre donneur et receveur mais aussi par la capacité d'être présentés par HLA de classe I ou de classe II

Les incompatibilités des loci HLA avec scores élevés de PIRCHE II (>13) peuvent être classés comme non permissif



LES VARIATIONS DE L'EXPRESSION HLA-DPB1 (RS9277534A/G)



De l'exon 2 et exon 3

Expression GG > AA dans lymphocytes B et monocytes au repos
Pas de différence après activation

Table 1

Linkage between rs9277534 and HLA-DPB1 alleles based on exons 2 and 3. The 18 linkages previously reported based on exon 2 alone [9] were all confirmed. In addition, we defined the linkage for 46 further DPB1 allele groups. At full resolution, these 64 allele groups represent 155 of the 630 described alleles, with a combined frequency of 99.2% in this study.

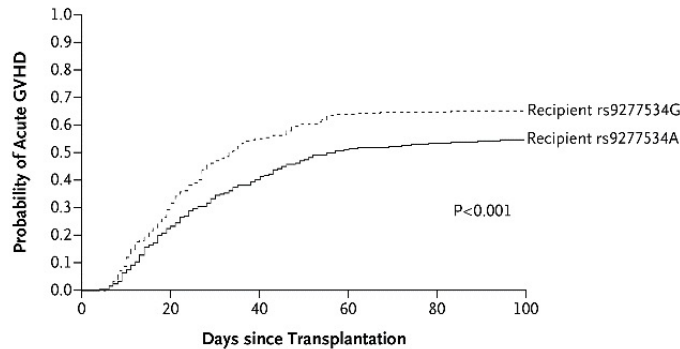
rs9277534	Previously defined linkages (confirmed)	Novel linkages
A (Low Expression)	02:01, 02:02, 04:01, 04:02, 17:01	23:01, 24:01, 30:01, 31:01, 39:01, 40:01, 41:01, 46:01, 51:01, 55:01, 59:01, 71:01, 81:01, 105:01, 109:01, 124:01, 126:01, 133:01, 138:01, 416:01, 461:01, 555:01
G (High Expression)	01:01, 03:01, 05:01, 06:01, 09:01, 10:01, 11:01, 13:01, 14:01, 15:01, 16:01, 19:01, 20:01	18:01, 21:01, 25:01, 26:01, 29:01, 34:01, 35:01, 36:01, 45:01, 50:01, 52:01, 57:01, 63:01, 85:01, 88:01, 90:01, 104:01, 130:01, 131:01, 136:01, 296:01, 330:01, 414:01, 463:01

TABLE 4 | HLA-DP and HLA-DR cell surface expression in different cell types.

APC ^a	rs9277534 (n) ^b	HLA-DP ^c		HLA-DR ^c	
		mean±SD	p	mean±SD	p
BLCL	AA (8)	2.45 × 10 ⁵ ± 1.27	**	7.48 × 10 ⁵ ± 2.06	n.s.
	GG (9)	5.22 × 10 ⁵ ± 1.85		8.62 × 10 ⁵ ± 1.44	
B cell	AA (11)	0.32 × 10 ⁵ ± 0.15	*	1.64 × 10 ⁵ ± 0.69	n.s.
	GG (11)	0.50 × 10 ⁵ ± 0.25		1.40 × 10 ⁵ ± 0.67	
B cells + IFN-γ ^d	AA (11)	0.44 × 10 ⁵ ± 0.21	n.s.	1.82 × 10 ⁵ ± 0.72	n.s.
	GG (11)	0.68 × 10 ⁵ ± 0.40		1.64 × 10 ⁵ ± 0.82	
Monocytes	AA (11)	0.17 × 10 ⁵ ± 0.17	*	1.61 × 10 ⁵ ± 1.35	n.s.
	GG (11)	0.37 × 10 ⁵ ± 0.26		1.83 × 10 ⁵ ± 1.26	
Monocytes + IFN-γ ^d	AA (11)	1.02 × 10 ⁵ ± 0.37	n.s.	4.46 × 10 ⁵ ± 1.02	n.s.
	GG (11)	1.31 × 10 ⁵ ± 0.58		3.81 × 10 ⁵ ± 1.29	
Immature DC	AA (10)	1.23 × 10 ⁵ ± 0.95	n.s.	3.73 × 10 ⁵ ± 2.60	n.s.
	GG (10)	2.71 × 10 ⁵ ± 2.20		3.84 × 10 ⁵ ± 2.78	
Mature DC	AA (10)	5.56 × 10 ⁵ ± 2.71	n.s.	10.62 × 10 ⁵ ± 2.71	n.s.
	GG (10)	6.86 × 10 ⁵ ± 5.26		8.36 × 10 ⁵ ± 3.69	

IMPACT DE LA SURVENUE DE GVH EN FONCTION DU POLYMORPHISME RS9277534A/G CHEZ LE DONNEUR ET LE PATIENT

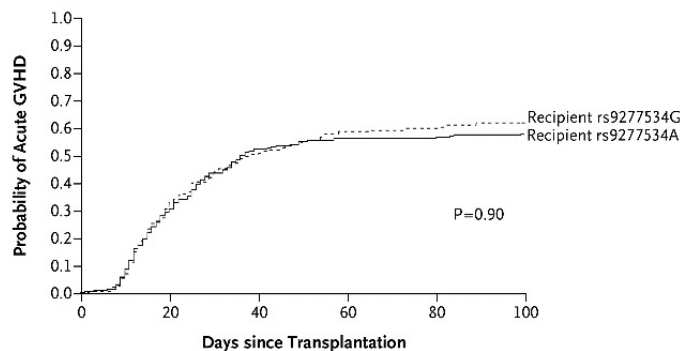
A Donor rs9277534A



No. of Recipients at Risk

Recipient rs9277534A	413	335	267	230	219	211
Recipient rs9277534G	481	343	245	201	193	184

B Donor rs9277534G



No. of Recipients at Risk

Recipient rs9277534A	331	224	178	164	156	146
Recipient rs9277534G	212	156	121	107	103	99

Le polymorphisme DP de basse expression chez le donneur en incompatibilité avec un polymorphisme DP de haute expression augmente le risque de GVH

A: faible expression
G: forte expression

IMPACT DE LA SURVENUE DE GVH EN FONCTION DU POLYMORPHISME RS9277534A/G CHEZ LE PATIENT

TABLE 1. Influence of a Single Low- or High-Expression HLA-DPB1 Mismatch on Acute GVHD Risk in HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1-Matched Transplantations

Clinical End Point	Expression Level of Patient HLA-DPB1 (Mis)match	No./Total (%) ^a	Odds Ratio	95% CI	P
Grades II-IV acute GVHD	Low	795/2,101 (38.0)	1.0	—	—
	High	882/2,005 (44.0)	1.36	1.19 to 1.54	< .001
	HLA-12/12 match	596/1,877 (32.0)	0.82	0.71 to 0.94	.004
Grades III-IV acute GVHD	Low	292/2,096 (14.0)	1.0	—	—
	High	343/1,999 (17.0)	1.32	1.11 to 1.57	.002
	HLA-12/12 match	236/1,873 (13.0)	0.97	0.80 to 1.17	.74

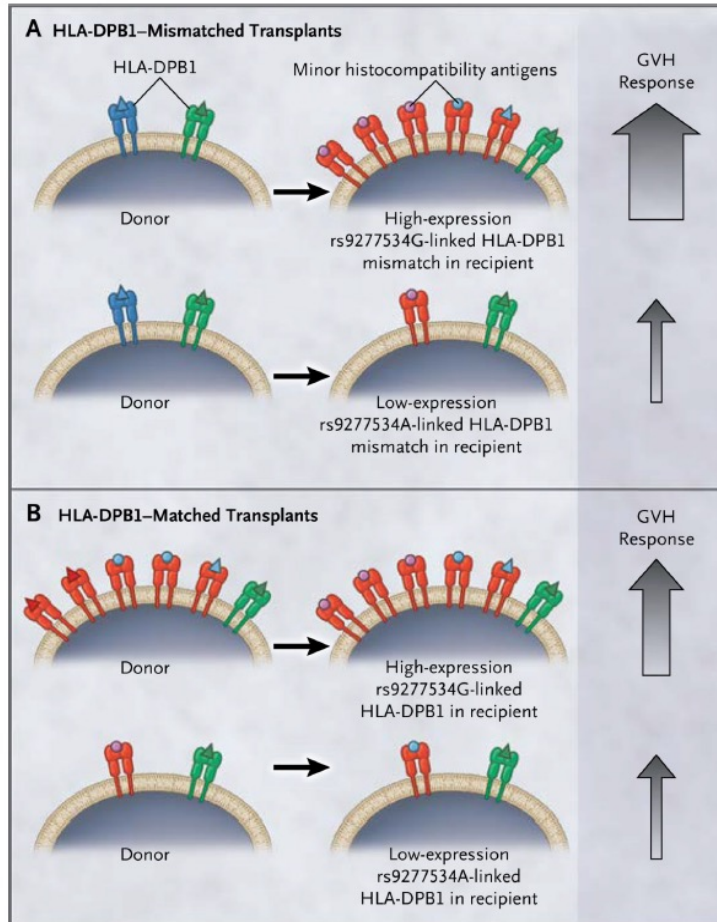
NOTE. Models adjusted for year, conditioning regimen, disease status, cytomegalovirus serostatus, patient age, donor age, stem-cell source, donor sex, patient sex, use of total body irradiation, use of T-cell depletion, patient race, donor race, mean HLA-C expression, patient HLA-B leader genotype, and mean HLA-A expression.

Abbreviation: GVHD, graft-versus-host disease.

^aNumbers are provided for patients who developed GVHD of the total number of evaluable patients who had a grade.

GVH : Mismatch basse expression < haute expression

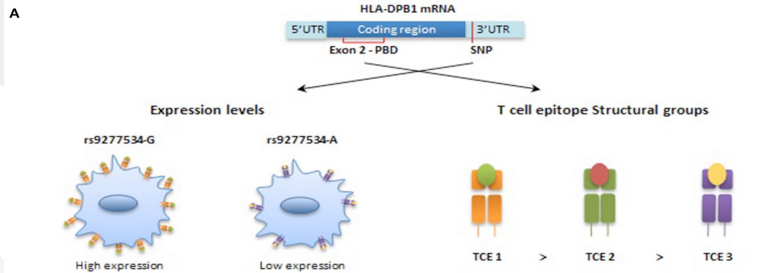
MODÈLE RETENU DE LA VARIATION DE L'EXPRESSION HLA-DP



Le polymorphisme DP de basse expression chez le donneur en mismatch avec un polymorphisme DP de haute expression augmente le risque de GVH

Le polymorphisme DP de haute expression vs basse expression augmente le risque de GVH

EFFET CUMULATIF DU MODÈLE TCE (IMMUNOGÉNÉICITÉ) ET EXPRESSION DU DP



B

Expression model

Patient rs9277534	Donor rs9277534				
	A/A	A/G	G/A	G/G	
A/A	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	
A/G	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	
G/A	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	
G/G	Low Risk	Low Risk	Low Risk	Low Risk	

TCE Structural model

Patient TCE typing	Donor TCE typing					
	1/1	1/2	1/3	2/2	2/3	3/3
1/1	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive
1/2	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive
1/3	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive
2/2	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive
2/3	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive
3/3	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive	Permissive

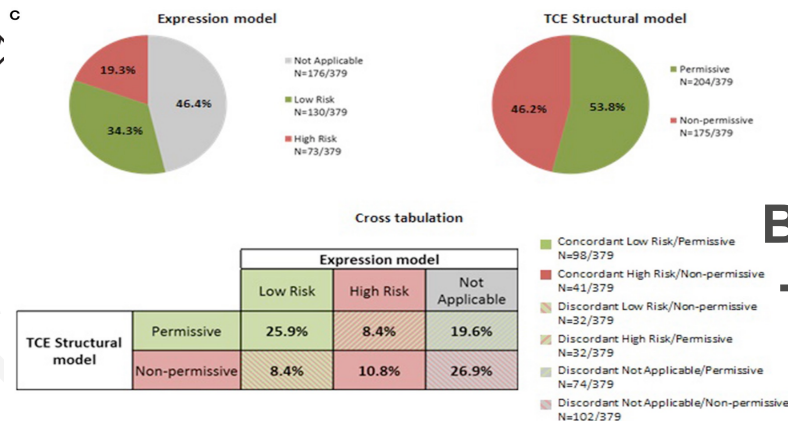
TABLE 3. Risks of Grades II-IV and III-IV Acute GVHD According to TCE Status and Expression Level of the Patient's Mismatched HLA-DPB1 in HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1-Matched Transplantations With One HLA-DPB1 Mismatch

TCE Status by Expression of Patient's Mismatch	Grades II-IV Acute GVHD			Grades III-IV Acute GVHD		
	No./Total (%) ^a	Odds Ratio	95% CI; P	No./Total (%) ^a	Odds Ratio	95% CI; P
Low expression						
TCE permissive	619/1,741 (36.0)	1.0	—	238/1,739 (14.0)	1.0	—
TCE nonpermissive	223/503 (44.0)	1.51	1.28 to 1.77; < .001	72/501 (14.0)	1.02	0.76 to 1.37; .88
High expression						
TCE permissive	461/1,048 (44.0)	1.46	1.18 to 1.80; < .001	157/1,044 (15.0)	1.14	0.91 to 1.42; .27
TCE nonpermissive	469/1,079 (44.0)	1.47	1.25 to 1.72; < .001	199/1,077 (18.0)	1.46	1.18 to 1.80; < .001

NOTE. Models adjusted for year, conditioning regimen, disease status, cytomegalovirus serostatus, patient age, donor age, stem cell source, donor sex, patient sex, use of total body irradiation, use of T-cell depletion, patient race, donor race, mean HLA-C expression, patient HLA-B leader genotype, and mean HLA-A expression.

Abbreviations: GVHD, graft-versus-host disease; TCE, T-cell epitope.

^aNumbers are provided for patients who developed GVHD of the total number of evaluable patients who had a grade.



36% des deux modèles se chevauchent (45% non applicable)

Basse/Haute expression DP patient mismatch + TCE non permissive augmentent la GVH – effet cumulatif

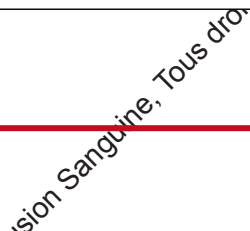
DE L'ALGORITHME
DONNÉES
DES TCE, EX

95% CI			P		
0.53	1.42	.57			
0.47	0.86	.005			
0.59	1.29	.50			
0.57	1.03	.08			
0.50	1.12	.15			
0.48	0.85	.002			
0.72	1.82	.56			
0.61	1.19	.34			
NI	NI	NI			
0.42	0.86	.008			
0.42	1.23	.23			
0.68	1.32	.75			
0.47	1.13	.15			
0.33	0.92	.02			
0.61	1.65	1.00			
0.61	1.20	.36			
0.47	1.09	.12			
0.31	0.93	.03			
0.48	1.06	.08			
0.79	1.70	.45			

(Relprog): European Society for
ching, graft manipulation, and
risk category for the specified

© 2021

© 2021



POLYMORPHISME DU PEPTIDE LEADER HLA-B

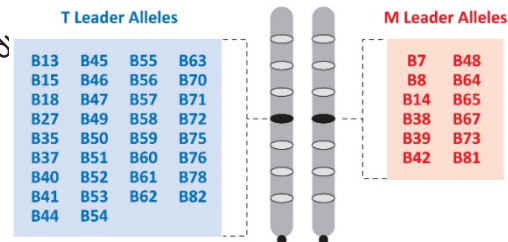
Rs1050458 C/T polymorphisme à la position -21 du premier exon correspondant à une méthionine (M) ou thréonine (T) en 2ème position du peptide leader qui de lie à HLA-E

modulation de l'expression de HLA-E et de l'intensité de l'activité lymphocytes T et cellules NK

Peptide leader HLA-A et HLA-C invariant avec méthionine en position -21.

Fréquence TT et MT : 90%

Déséquilibre de liaison avec HLA-E, HLA-A et KIR ligand



RISQUE DE SURVENUE DE GVH AIGU EN FONCTION DES ALLÈLES M ET T DU PEPTIDE LEADER DU COUPLE DONNEUR/RECEVEUR

33 982 greffes

1 457 HLA-incompatibles et

17 100 compatible HLA 8/8

Risks associated with the HLA-B leader among transplants with a single HLA-B mismatch: genotype and haplotype models

			Grades II-IV acute GVHD			Grades III-IV acute GVHD		
			Patients with endpoint/ evaluable patients*	Odds Ratio (95% CI)	p value	Patients with endpoint/ evaluable patients*	Odds ratio (95% CI)	p value
Leader genotype	Patient	TT	244/303	1.0	--	111/303	1.0	--
		VT	95/17	1.1 (0.82-1.52)	0.50	114/166	1.64 (1.15-2.32)	0.0057
		VM	32/55	1.5 (0.79-2.94)	0.22	22/55	2.40 (1.20-4.78)	0.013
	Donor	TT	236/439	1.0	--	104/439	1.0	--
		VT	216/577	1.29 (0.94-1.76)	0.11	121/575	1.82 (1.28-2.59)	0.00094
		VM	24/63	1.27 (0.63-2.39)	0.45	22/62	2.06 (1.04-4.07)	0.038

L'allèle M chez le donneur et le receveur est associé à la survenue de GVH aigue de grade III – IV

Effet dose pour l'allèle M présent chez le patient

RISQUE DE SURVENUE DE GVH AIGU EN FONCTION DE L'INCOMPATIBILITÉ DU LEADER

GVHD risks associated with the HLA-B leader in HLA-B-mismatched transplantation

		Grades II-IV acute GVHD		Grades II-IV acute GVHD			
		Patients with endpoint/evaluable patients ^f	Odds ratio (95% CI)	p value	Patients with endpoint/evaluable patients ^f	Odds ratio (95% CI)	p value
Leader match status of the non-shared HLA-B allotypes	Same (leader-matched) ^a	448/835	1.0	-	226/851	1.0	-
	Different (leader-mismatched) ^a	46/74	1.13 (1.02-2.94)	0.042	21/73	1.31 (0.73-2.34)	0.36
Leader of the shared HLA-B allotype	T-leader	326/636	1.0	-	148/825	1.0	-
	M-leader	164/295	1.23 (0.90-1.70)	0.20	103/245	1.96 (1.39-2.81)	p=0.00014
Leader match status and leader of the shared allotype together	Leader-matched/T-leader shared allotype	294/582	1.0	-	127/581	1.0	-
	Leader-matched/M-leader shared allotype	154/273	1.33 (0.95-1.85)	0.093	55/270	2.15 (1.50-3.10)	p=0.0001
	Leader-mismatched/T-leader shared allotype	36/54	1.23 (0.61-2.45)	0.56	15/54	1.23 (0.58-2.61)	0.58
	Leader-mismatched/M-leader shared allotype ^f	10/20	0.59 (0.21-1.62)	0.30	4/19	0.77 (0.23-2.65)	0.63
Leaders of the non-shared and the shared allotypes together	Non-shared patient T-leader/non-shared donor T-leader/shared T-leader (TTT)	235/469	1.0	-	55/469	1.0	-
	Non-shared patient M-leader/non-shared donor M-leader/shared T-leader (MTT)	53/113	1.09 (0.46-1.75)	0.70	28/112	1.23 (0.72-2.12)	0.45
	Non-shared patient M-leader/non-shared donor M-leader/shared M-leader (MTM)	28/49	1.66 (0.82-3.34)	0.16	20/49	2.66 (1.27-5.57)	0.0051
	Non-shared patient T-leader/non-shared donor T-leader/shared M-leader (TMT)	126/224	1.32 (0.92-1.90)	0.13	75/221	2.22 (1.40-3.55)	0.00030
	Non-shared patient M-leader/non-shared donor T-leader/shared M-leader (MTM)	4/6	1.12 (0.15-6.75)	0.90	2/6	1.32 (0.24-9.67)	0.65
	Non-shared patient T-leader/non-shared donor M-leader/shared M-leader (TMT)	6/14	0.46 (0.14-1.55)	0.22	2/13	0.56 (0.11-2.90)	0.49
	Non-shared patient M-leader/non-shared donor T-leader/shared T-leader (MTT)	11/20	0.74 (0.27-2.01)	0.56	5/20	0.89 (0.28-2.87)	0.83
	Non-shared patient T-leader/non-shared donor M-leader/shared T-leader (TMT)	25/34	1.80 (0.72-4.43)	0.20	12/34	1.55 (0.63-3.79)	0.34

Augmentation de la GVH :

incompatibilité du leader

l'allèle M est compatible entre donneur et receveur

le donneur apporte un allèle M

SÉLECTION DU DONNEUR EN FONCTION DU STATUT DU RECEVEUR

Multivariate models for donor choices based on patient leader genotype

	Donor	Number of transplants	HLA-B-mismatched donor compared to an HLA-matched donor ^a			Relative preference among HLA-B-mismatched donors when HLA-matched donors are unavailable ^b		
			Grades II-IV acute GVHD	Grades III-IV acute GVHD	Chronic GVHD	Grades II-IV acute GVHD	Grades III-IV acute GVHD	Chronic GVHD
			Odds ratio (95% CI), p value	Odds ratio (95% CI), p value	Odds ratio (95% CI), p value	Odds ratio (95% CI), p value	Odds ratio (95% CI), p value	Odds ratio (95% CI), p value
Patient MM leader genotype	HLA 10/10	1,865	1.0	1.0	1.0	Not applicable	Not applicable	Not applicable
	HLA-B mismatched MM (leader-matched, XMM)	98	1.72 (0.91-3.26), p=0.052	3.42 (1.76-6.63), p=0.0029	0.52 (0.35-1.42), p=0.70	1.0	1.0	1.0
	HLA-B mismatched MT (leader-mismatched; MTM)	11	2.89 (0.49-17.2), p=0.24	2.07 (0.49-19.0), p=0.23	0.59 (0.25-2.80), p=0.98	0.55 (0.08-10.17), p=0.49	0.09 (0.001-2.08), p=0.13	0.54 (0.14-6.27), p=0.95
Patient TT leader genotype	HLA 10/10	7,543	1.0	1.0	1.0	NA	NA	NA
	HLA-B mismatched TT (leader-matched, TTT)	720	1.29 (1.13-1.69), p=0.0014	1.21 (0.95-1.54), p=0.13	1.02 (0.85-1.18), p=0.74	1.0	1.0	1.0
	HLA-B mismatched VT (leader-mismatched; TMT)	73	4.05 (1.44-5.89), p=0.00049	2.79 (1.33-5.84), p=0.003	1.34 (0.75-2.28), p=0.28	2.27 (0.87-5.92), p=0.092	1.62 (0.61-4.31), p=0.33	1.96 (1.00-3.84), p=0.051
Patient MT leader genotype	HLA 10/10	6,867	1.0	1.0	1.0	NA	NA	NA
	HLA-B mismatched MT (M-leader non-shared allele type; T-leader shared allele type; XMT)	160	1.11 (0.75-1.63), p=0.60	0.52 (1.00-2.45), p=0.049	0.86 (0.64-1.15), p=0.30	1.0	1.0	1.0
	HLA-B mismatched MT (T-leader non-shared allele type; M-leader shared allele type; TMT)	328	1.52 (1.15-2.02), p=0.0033	2.80 (2.08-3.77), p=0.0001	0.89 (0.72-1.10), p=0.28	1.32 (0.80-2.20), p=0.28	1.99 (1.10-3.59), p=0.022	0.89 (0.40-1.02), p=0.58
	HLA-B mismatched MM (leader-mismatched; TMT)	26	0.91 (0.31-2.57), p=0.86	0.79 (0.17-3.64), p=0.75	0.54 (0.32-1.47), p=0.47	0.78 (0.23-2.71), p=0.70	0.61 (0.11-3.51), p=0.58	0.61 (0.22-1.70), p=0.34
	HLA-B mismatched TT (leader-mismatched; TTT)	51	1.49 (0.63-4.21), p=0.36	1.82 (0.64-5.18), p=0.26	1.18 (0.62-2.28), p=0.58	1.41 (0.81-4.08), p=0.53	1.25 (0.35-4.86), p=0.75	1.57 (0.95-4.06), p=0.070

NA, not applicable

^a Models including HLA-matched transplants adjusted for year of transplantation, type of transplant, disease status, cytomegalovirus serologic status, patient age, donor age, donor race, donor sex, total body irradiation, T-cell depletion, HLA-DRB1 mismatching, patient race, center race, mean HLA-A and mean HLA-C expression.

Si patient MM :
GVH quel que soit
le donneur.

Si patient MT et TT:
donneur avec TT

IMPACT DU GÉNOTYPE DU LEADER HLA-B DU PATIENT SUR LES COMPLICATIONS DE GREFFES 9/10

réservés - Toute reproduction est interdite

Impact of patient leader genotype on outcome in HLA-A-, HLA-C-, HLA-DRB1-, or HLA-DQB1-mismatched transplants

Patient leader genotype	Mortality (n = 10 415)			Nonrelapse mortality (n = 8506)			Disease-free survival (n = 9205)			Relapse (n = 6678)			Chronic GVHD (n = 6707)		
	n/N [*]	HR	95% CI; P	n/N [*]	HR	95% CI; P	n/N [*]	HR	95% CI; P	n/N [*]	HR	95% CI; P	n/N [*]	OR	95% CI; P
TT	3324/5802	1.0	—	1312/4790	1.0	—	3523/5140	1.0	—	1199/3781	1.0	—	1629/3715	1.0	—
MT	2401/3970	1.05	0.99-1.11; .09	897/3211	1.03	0.94-1.13; .56	2538/3502	1.07	1.02-1.14; .01	882/2512	1.05	0.95-1.15; .36	1181/2588	1.06	0.98-1.16; .14
MM	406/643	1.12	1.00-1.25; .05	143/505	1.08	0.89-1.30; .42	432/563	1.18	1.05-1.32; .004	151/385	1.21	1.00-1.45; .05	184/404	1.19	1.00-1.41; .04

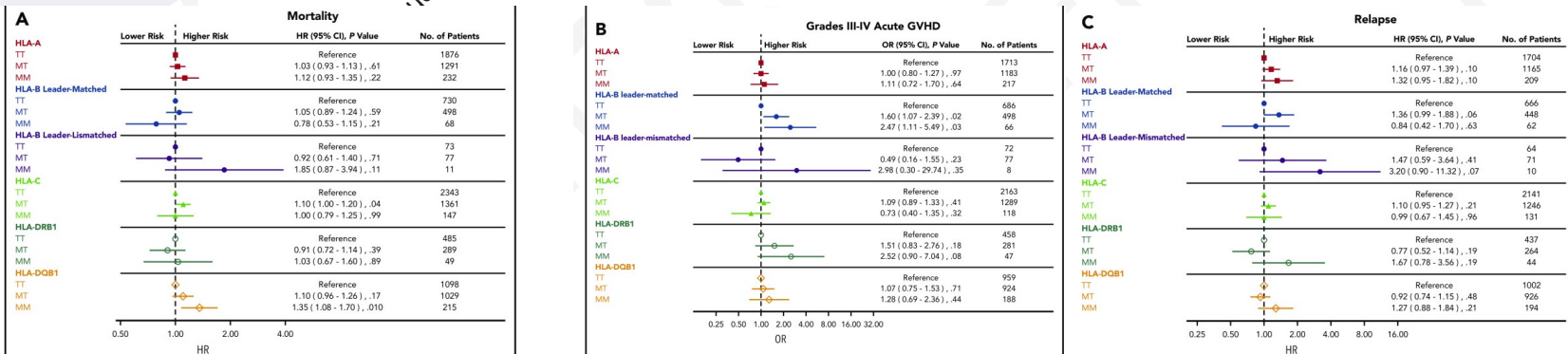
The risks of mortality, nonrelapse mortality, relapse, and chronic GVHD associated with MT and MM HLA-B patient leader genotype relative to TT leader genotype are defined among HLA-A-, HLA-C-, HLA-DRB1-, or HLA-DQB1-mismatched unrelated donor transplants combined as a group. Models adjusted for year of transplant, preparative regimen, disease status, cytomegalovirus serostatus, donor age, stem cell source, donor sex, patient sex, use of total body irradiation, use of T-cell depletion, HLA-DPB1 mismatch status, patient race, donor race, mean HLA-C expression, mean HLA-A expression, mismatched HLA locus, patient HLA-E genotype, and donor killer immunoglobulin-like receptor genotype.

*Numbers are provided for patients who developed outcome from the total number of evaluable patients.

Patient avec leader MM : mauvais pronostic dans le contexte de compatibilité 9/10

IMPACT DU PEPTIDE LEADER B DANS LES GREFFES 9/10

Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite



Variation de l'impact clinique du leader HLA-B en fonction des incompatibilités HLA

Création d'un outil "BLEAT" (HLA-B Leader Assessment Tool)
pour assigner le genotype HLA-B leader, le statut et la selection des donneurs.

AU TOTAL

RÔLE DES ALLÈLES M/T DU PEPTIDE LEADER DE HLA-B

GVH aigue : leader incompatible vs leader compatible
M leader compatible vs T leader compatible

Si HLA-B incompatible : donneur est leader compatible ou T leader

Si compatibilité 9/10 : impact différentiel du peptide leader en fonction du locus

Outil informatique pour sélection du donneur

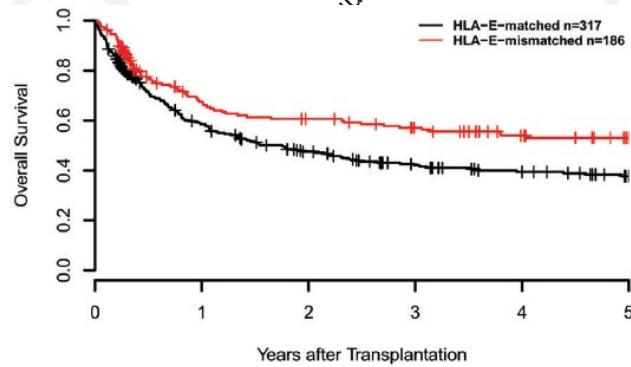
IMPACT DE HLA NON CLASSIQUE : HLA-E ?

2 isoformes : HLA-E*01:01 (50%) et *01:03 (50%)

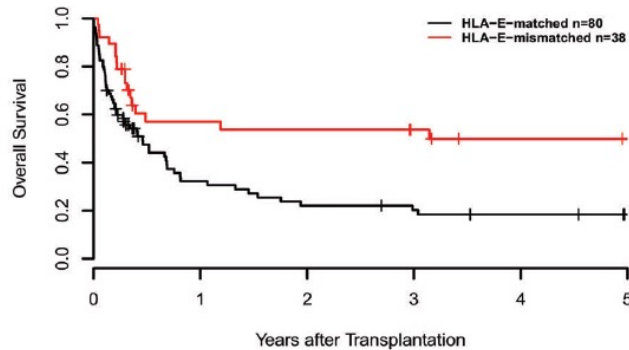
Immunité innée via CD94/NKG2A (NK) et acquise (TCR)

HLA-E*01:03 > HLA-E*01:01 : expression, activation ...

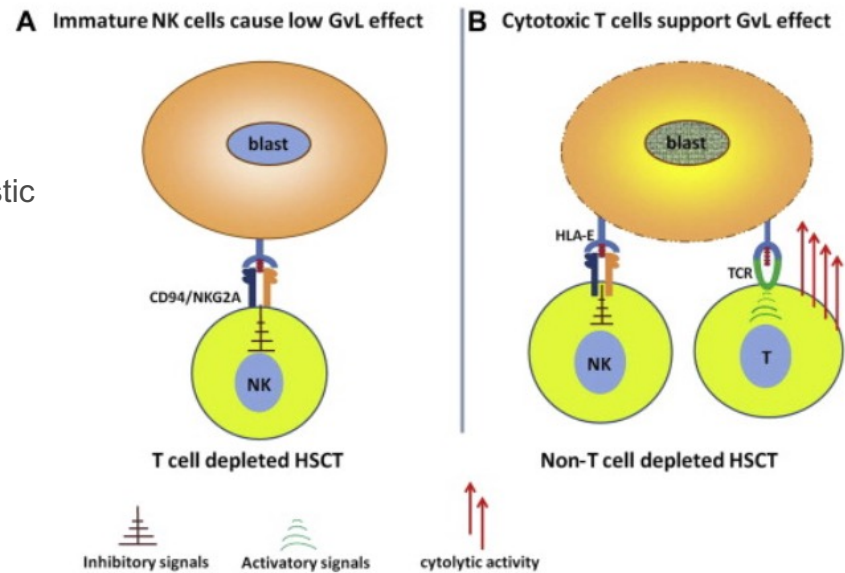
Effet bénéfique de HLA-E*01:03/*01:03 dans greffe géno-identique



LA
Bon pronostic

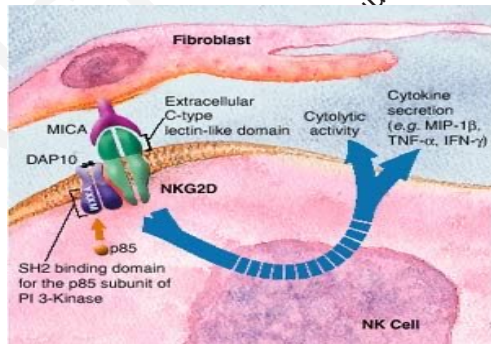


LA
mauvais pronostic



➔ Fonctions HLA-E ?

IMPACT DE L'INCOMPATIBILITÉ DE MICA SUR LA SURVENUE DE GVH AIGUE ET CHRONIQUE



	Hazard ratio (95% CI)	P value
Acute GVHD III-IV	1.83 (1.50-2.23)	<.001
Chronic GVHD	1.50 (1.45-1.55)	<.001
Relapse*	0.50 (0.43-0.59)	<.001
Overall survival	1.02 (0.91-1.14)	.70
Relapse-free survival	0.97 (0.81-1.16)	.75
Nonrelapse mortality	1.35 (1.24-1.46)	<.001

Results are presented as HRs with 95% CIs. All models were performed separately and were adjusted for patient's age, patient-donor sex, patient-donor serological status for cytomegalovirus, year of transplantation, transplantation center, source of stem cells, conditioning regimen, GVHD prophylaxis, treatment with antithymocyte globulin or Alemtuzumab, HLA-DPB1 matching status, disease category and severity at transplantation.

*Transplantations done for nonmalignant diseases were excluded from the analysis.

109 allèles

80 protéines

88%: DL HLA-B-MICA +++

Expression cellules endothéliales



Fonctions MICA ou effet haplotype ?

RECOMMANDATIONS

1) Préférer une compatibilité 12/12 allélique > 11/12....

2) Si 11/12 avec **DPB1 mismatch** : choisir une incompatibilité permissive, le mismatch HLA-DP avec basse expression chez le receveur et PIRCHE II négatif

3) Si 9/10 niveau haute résolution :

*préférer l'incompatibilité DQB1

*pour HLA-A, -B, -C, -DRB1

- pas de consensus sur le locus incompatible préférentiel
- prendre en compte le polymorphisme du peptide leader B si incompatibilité HLA-B
- préférer les incompatibilités permissives (C*03:03/*03:04, B*44:02/*44:27) et les polymorphismes situés en dehors de la poche de fixation des peptides
- éviter les incompatibilités non permissives décrites (polymorphismes dans la poche d'ancrage notamment en position 116)
- si le receveur est homozygote à un locus : choisir l'incompatibilité dans le sens HvG sur ce locus

4) Eviter l'effet cumulatif > 2 incompatibilités aux locus **DQB1, DRB3/4/5 et DPB1**

QUESTIONS À EXPLORER

- Ré-analyser l'impact du polymorphisme HLA avec un niveau de résolution allélique (6-8 digits) et régions régulatrices.
- Introduire les nouvelles règles de sélection des donneurs, avec l'aide de logiciels informatiques : HapLogic, Optimatch
- Etudier l'impact des HLA non classiques (HLA-E, -G, MIC) et non HLA (KIR, molécules de co-stimulations ...)



SELECTION OPTIMALE D'UN DONNEUR POUR UN RECEVEUR
Limitation de la GVH

En vous remerciant pour votre attention

Remerciements à tout le laboratoire HLA de l'EFS PACA