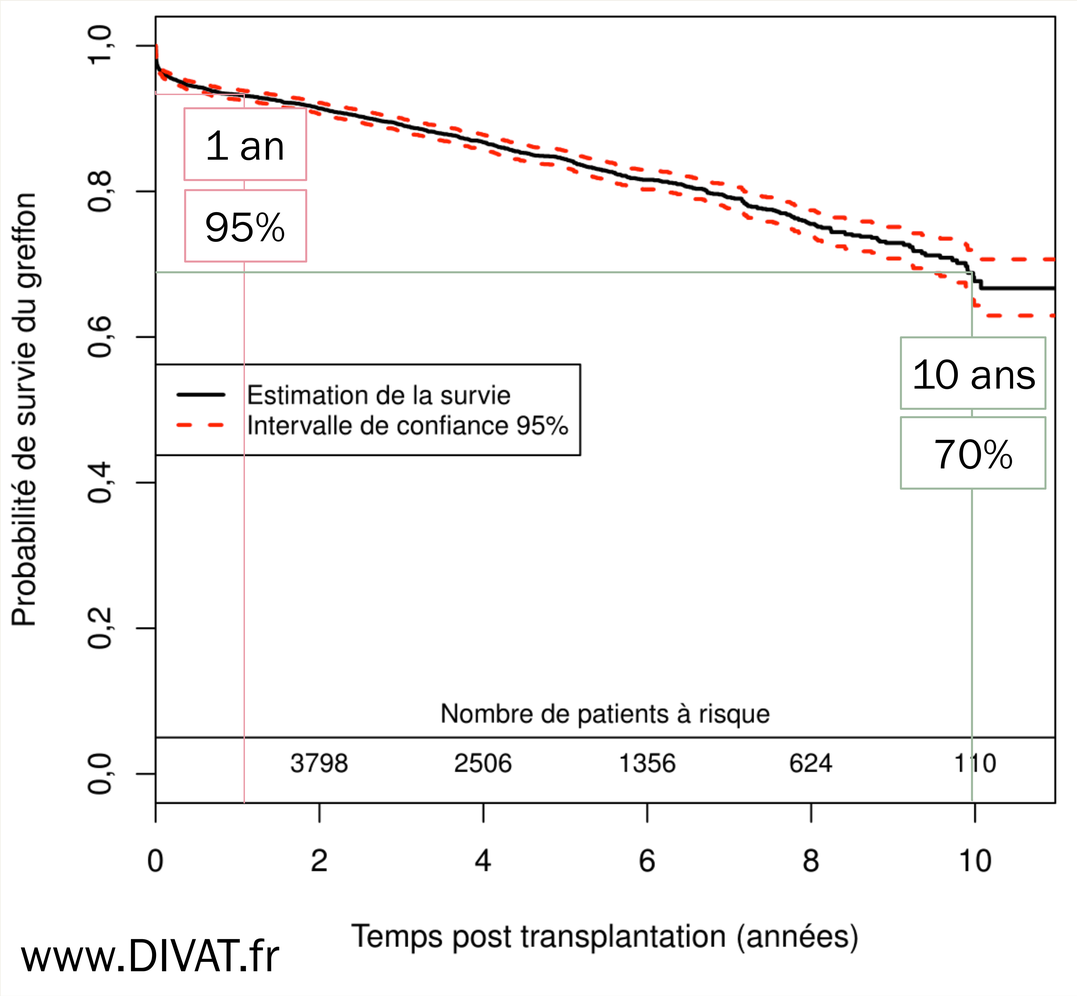
# PRÉDIRE PRÉCOCEMENT LE RETOUR EN DIALYSE À L'AIDE D'UN SCORE BASÉ SUR LES PARAMÈTRES CLINIQUES ET IMMUNOLOGIQUES, QUELLE UTILITÉ POUR LE MÉDECIN ?

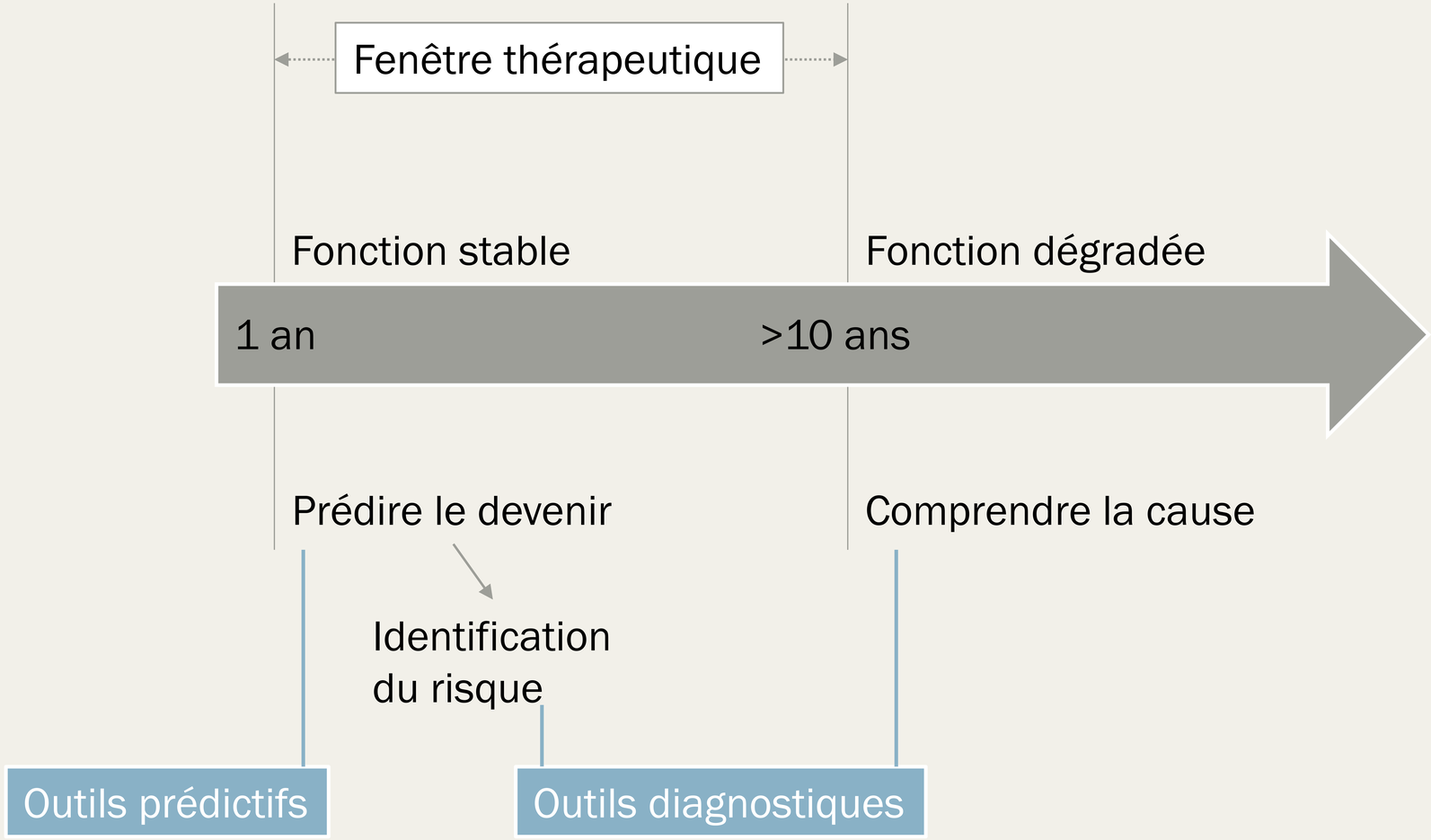
Nicolas Degauque

19 Mars 2015

# La transplantation rénale, une solution thérapeutique efficace



# Quels enjeux en transplantation ?



# De l’utilité: un même terme pour des réalités différentes

## Médecin

Etre utile, c’est avant tout agir

- Améliorer la survie du greffon
- Prévenir les effets secondaires des traitements
- Préserver la qualité de vie des patients

## Patient

Concilier traitement et qualité de vie

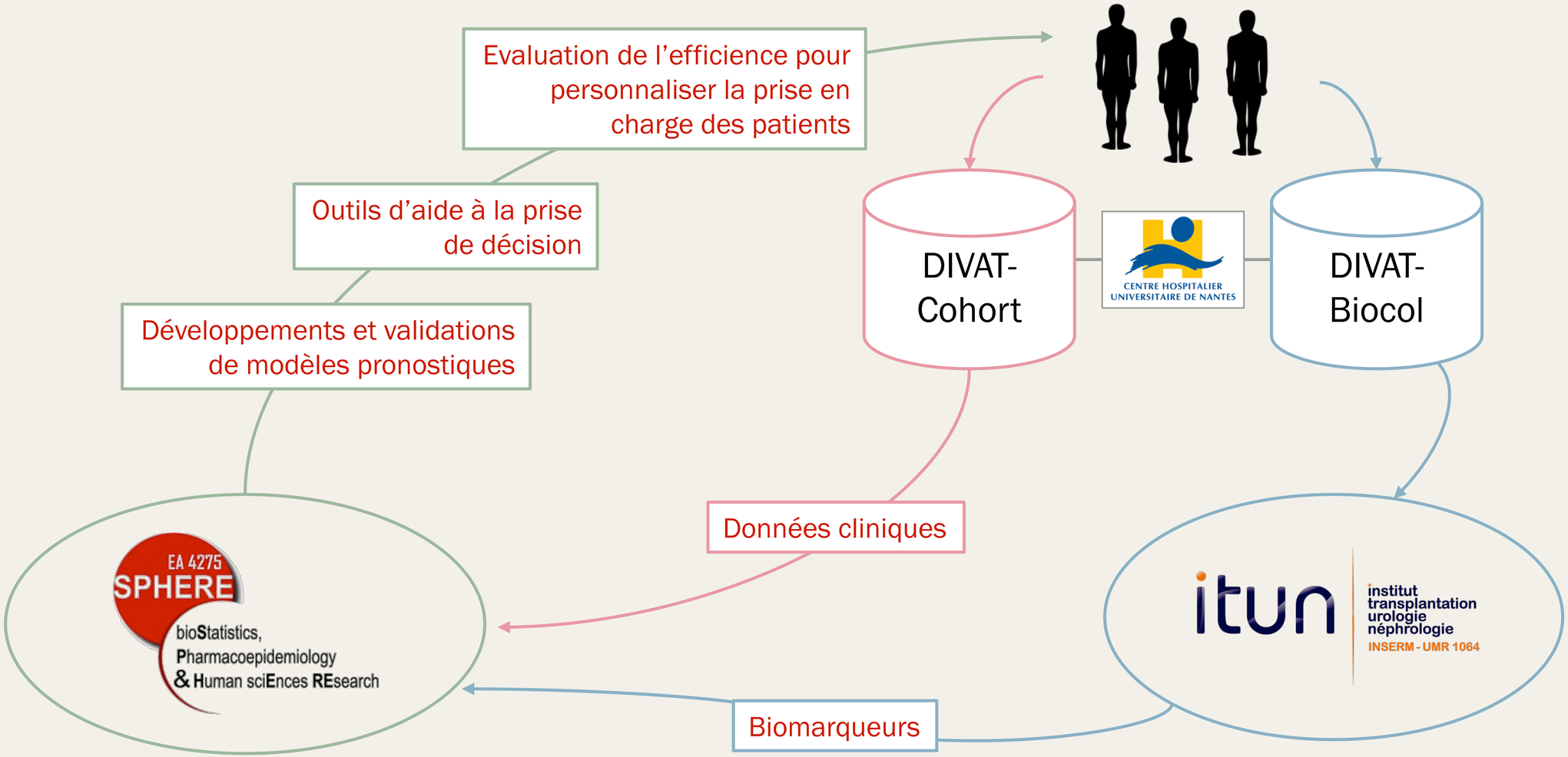
## Scientifique

Comprendre un phénomène

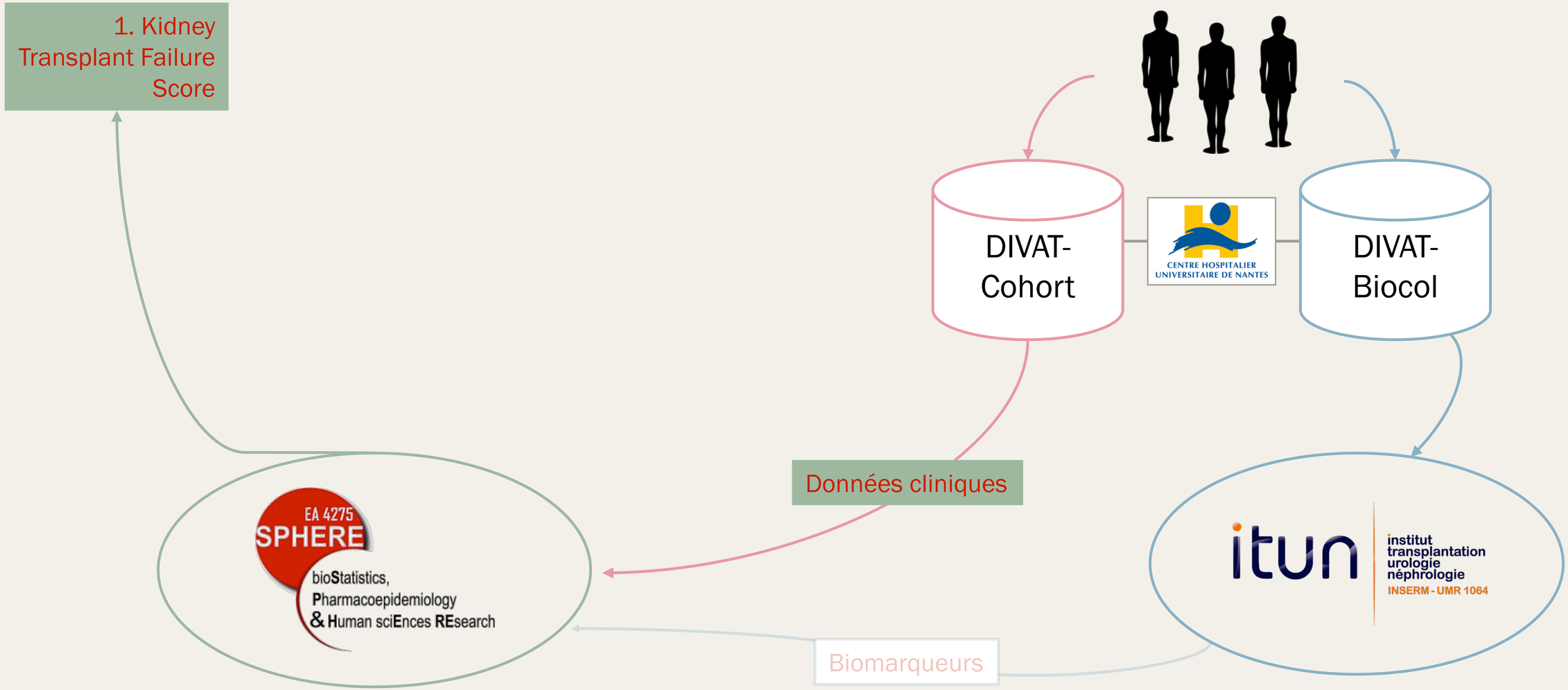
Aider le médecin

- Rationalisation des options thérapeutiques (outils biostatistiques objectifs)
- Proposer des pistes pour modifier la prise en charge thérapeutique

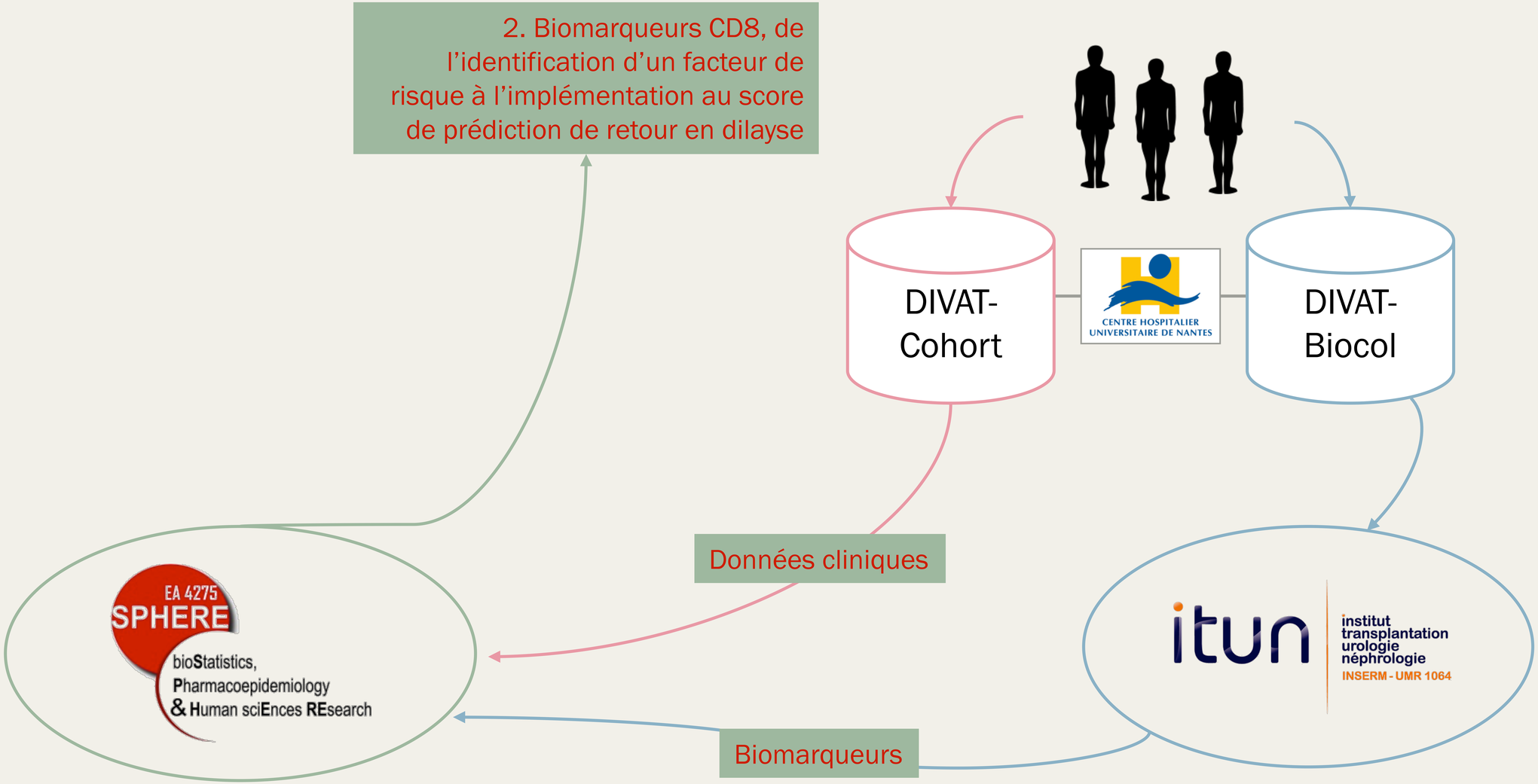
# Une recherche translationnelle pour une prise en charge personnalisée



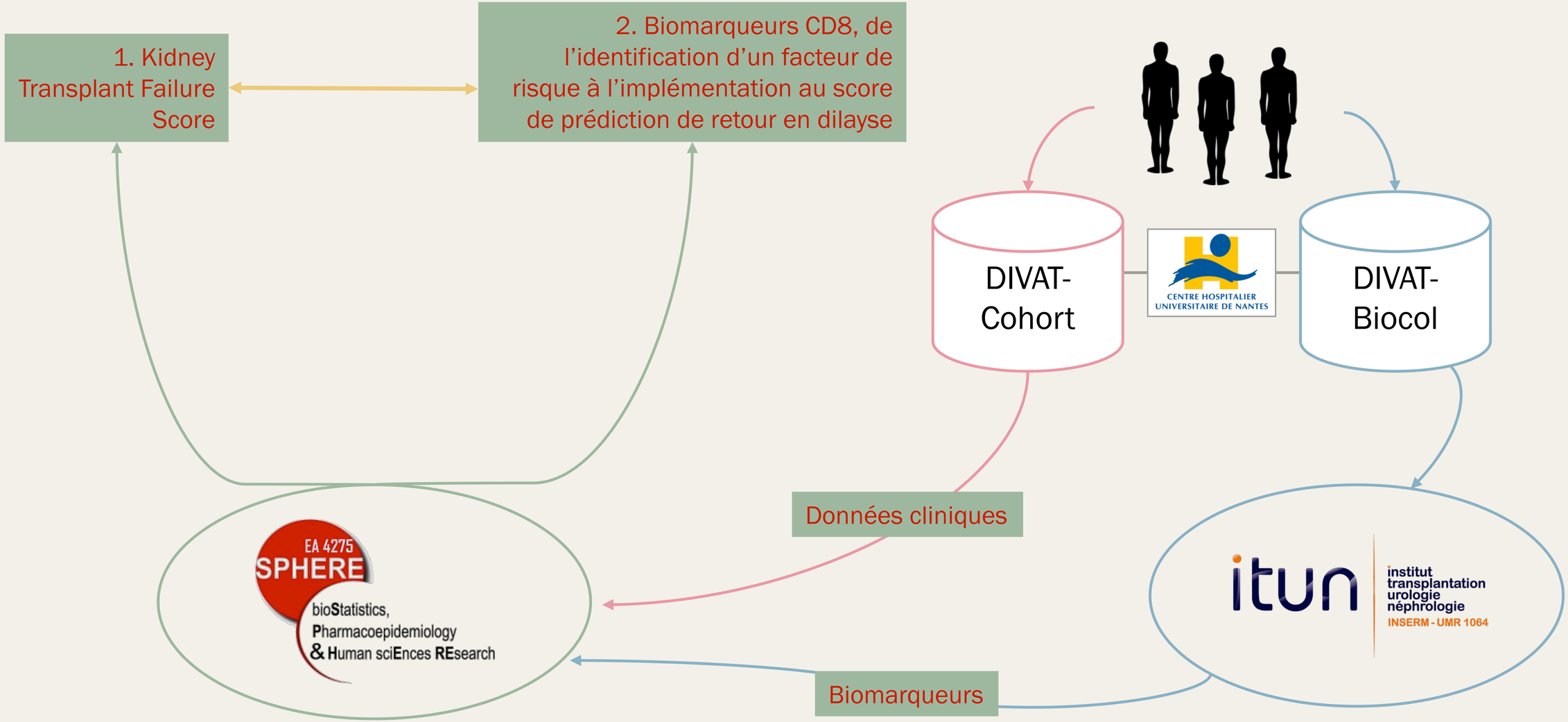
# Deux exemples de l'organisation intégrée de la recherche translationnelle



# Deux exemples de l'organisation intégrée de la recherche translationnelle

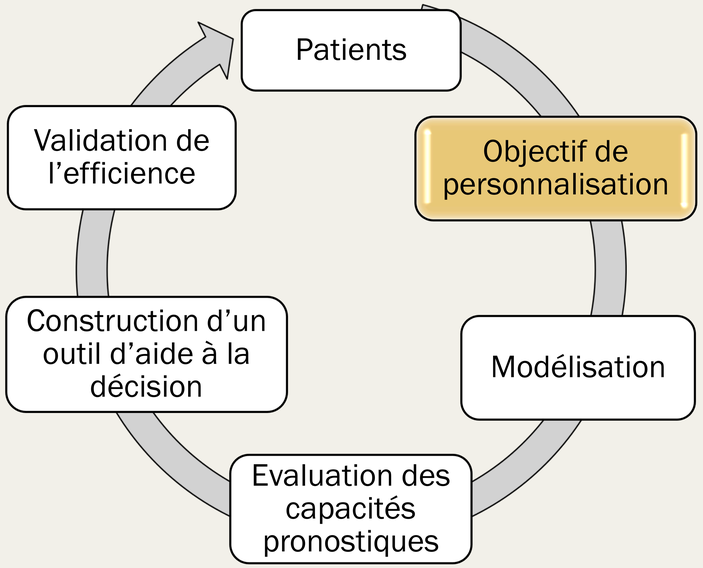


# Deux exemples de l'organisation intégrée de la recherche translationnelle



# KTFS* (Kidney Transplant Failure Score)

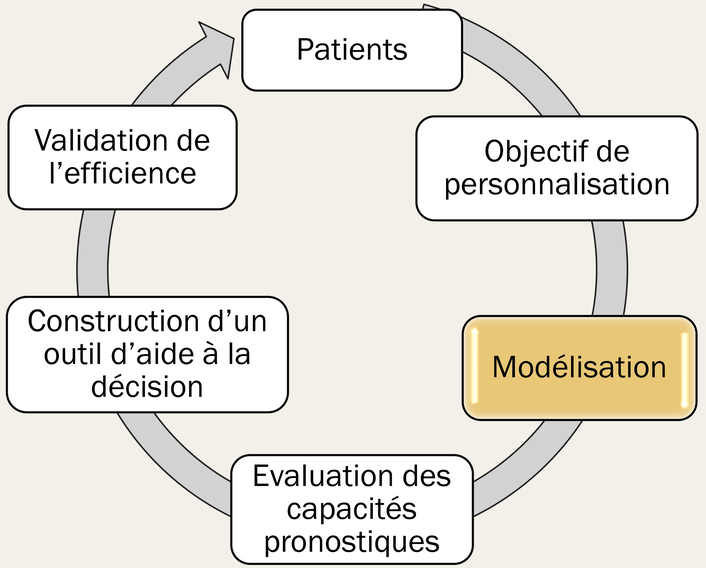
- ✓ Objectif
  - ✓ Adaptation du suivi des patients en fonction de leur susceptibilité à long-terme de retour en dialyse.




(*) Foucher et al. (2010; Kidney International. A clinical scoring system highly predictive of long-term kidney graft survival.

# KTFS* (Kidney Transplant Failure Score)

- ✓ Objectif
  - ✓ Adaptation du suivi des patients en fonction de leur susceptibilité à long-terme de retour en dialyse.
- ✓ Modélisation
  - ✓ Echantillon d'apprentissage DIVAT (N=2169)
  - ✓ 8 paramètres cliniques dans un score
  - ✓ Classification des patients en 2 groupes (KTFS ± 4.17)

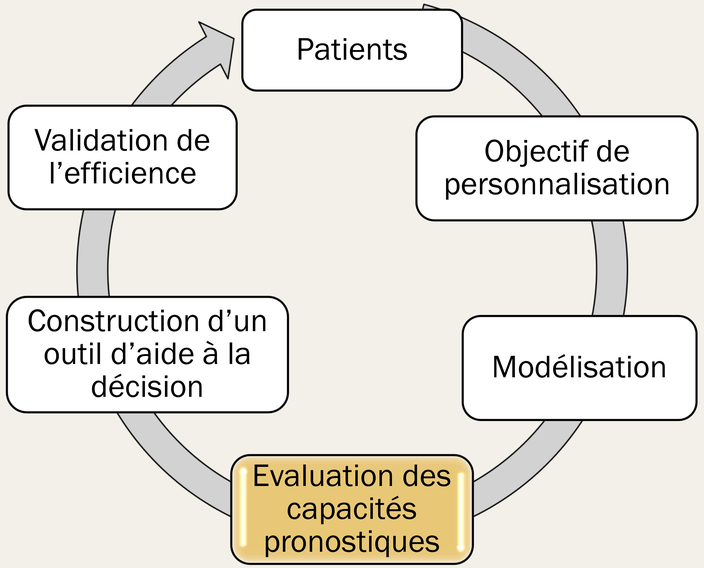



**8 paramètres cliniques**

- **Donneur.** Dernière créatinémie
- **Receveur.** Créatinémie à 3 et 12 mois; Protéinurie à 12 mois; Genre et âge; rang de la transplantation; nombre d'épisodes de rejet au cours de la 1ère année

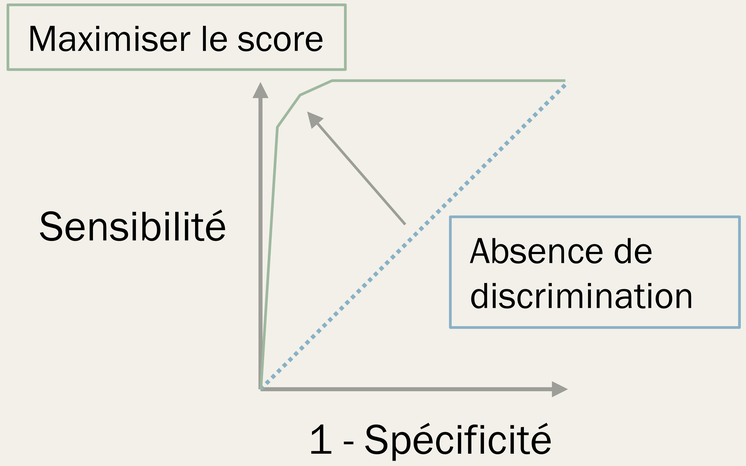
# KTFS* (Kidney Transplant Failure Score)

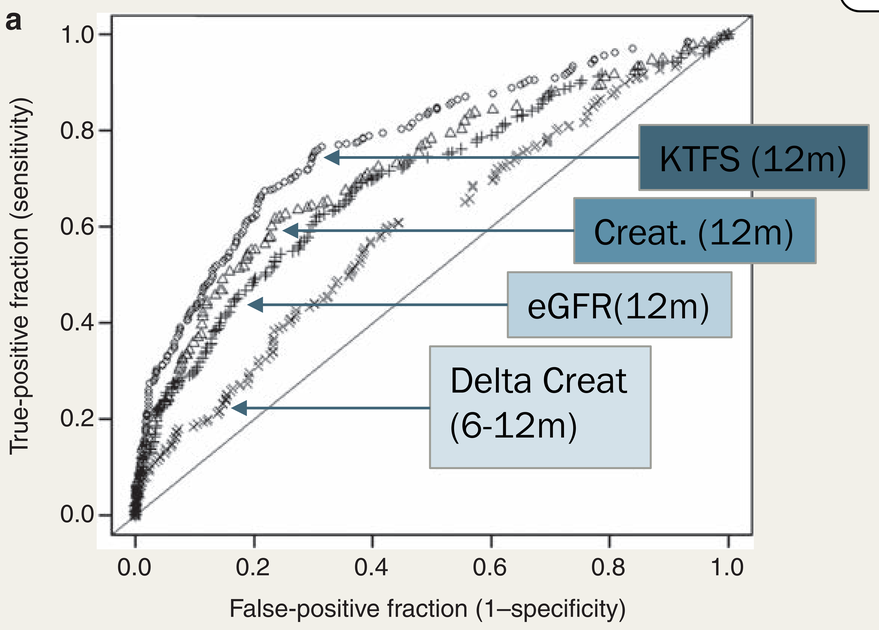
- ✓ Objectif
  - ✓ Adaptation du suivi des patients en fonction de leur susceptibilité à long-terme de retour en dialyse.
- ✓ Modélisation
  - ✓ Echantillon d'apprentissage DIVAT (N=2169)
  - ✓ 8 paramètres cliniques dans un score
  - ✓ Classification des patients en 2 groupes (KTFS ± 4.17)
- ✓ Validation externe
  - ✓ 3 centres extérieurs (N=317).
  - ✓ Courbe ROC à 8 ans (AUC = 0,78; CI 95%=[0,71 ; 0,86])

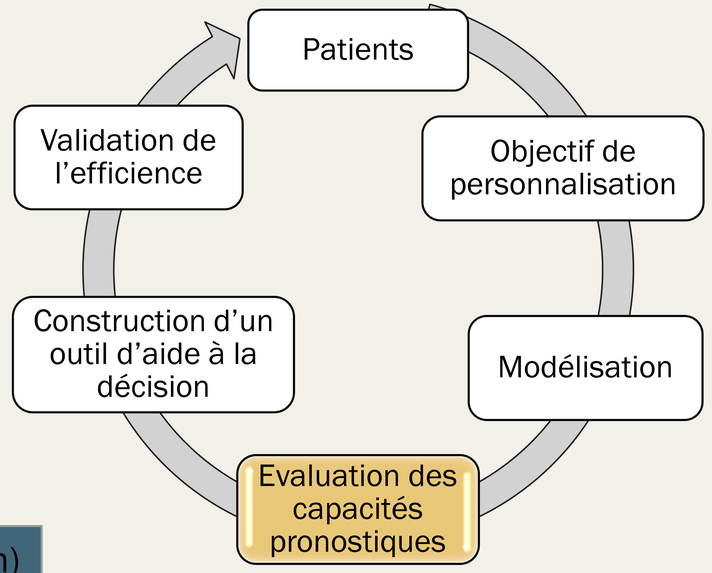


# KTFS* (Kidney Transplant Failure Score)

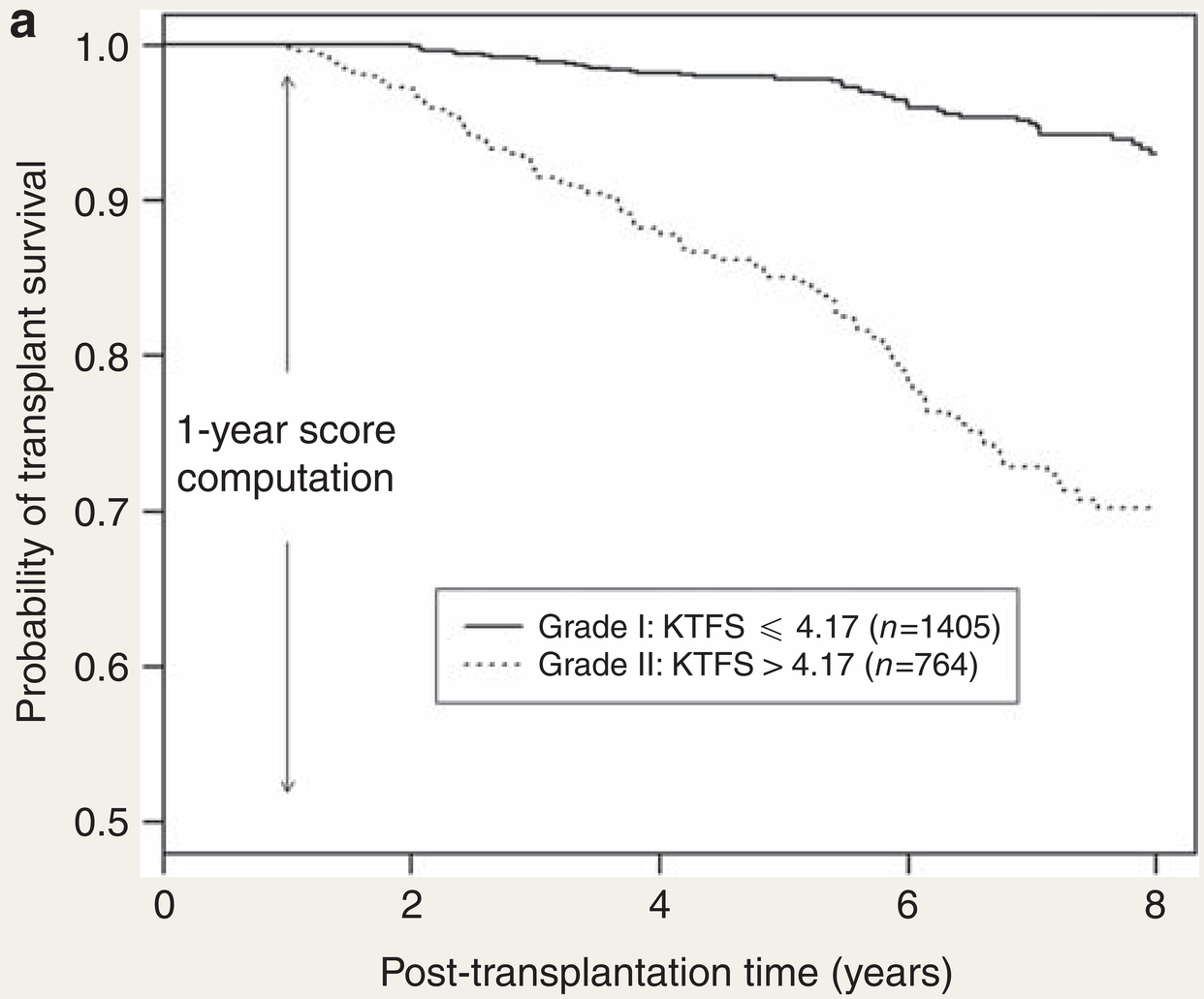
Courbe ROC – Evaluation des capacités pronostiques

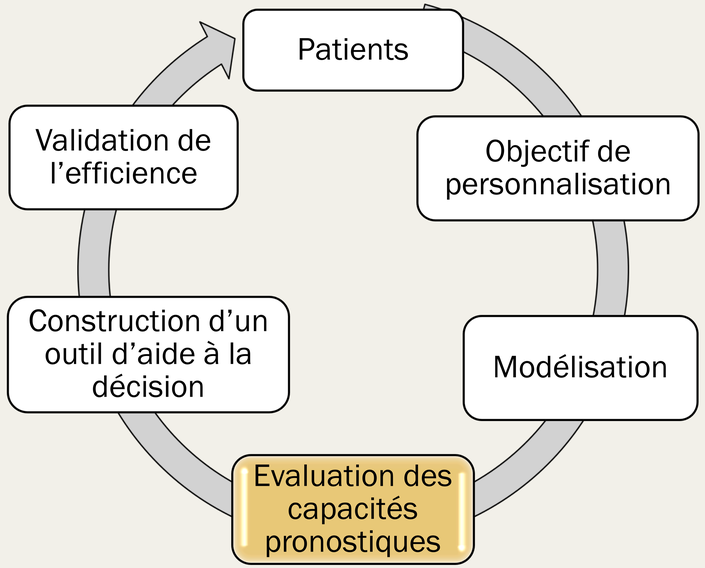


# KTFS* (Kidney Transplant Failure Score)

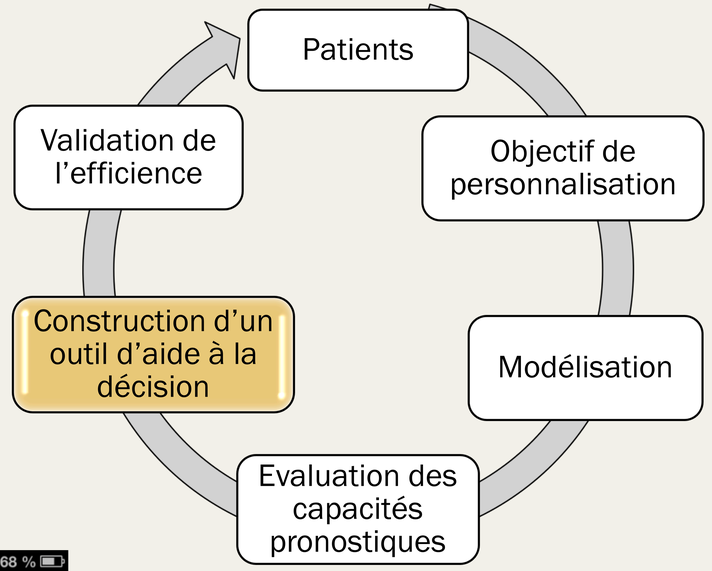


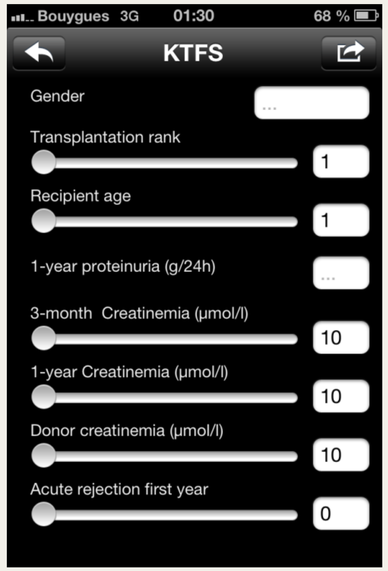




Faible risque (KTFS < 4,17)
7% de retour en dialyse
Fort risque (KTFS > 4,17)
30% de retour en dialyse

# KTFS* (Kidney Transplant Failure Score)

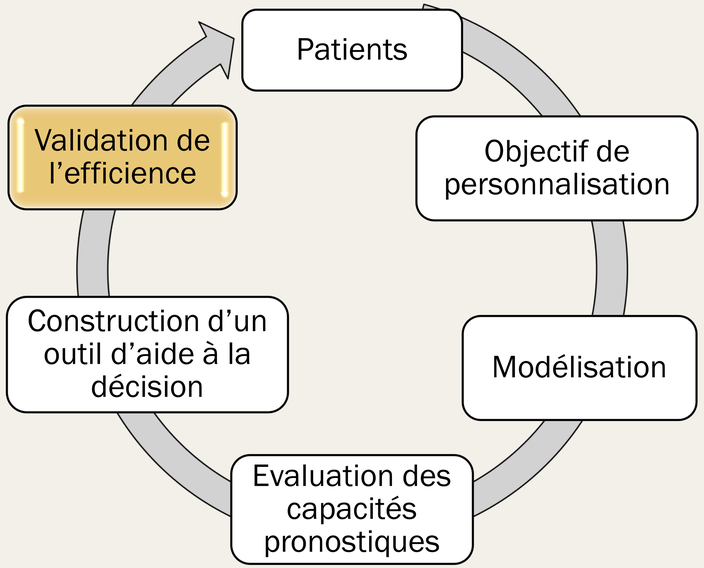
- ✓ Objectif
  - ✓ Adaptation du suivi des patients en fonction de leur susceptibilité à long-terme de retour en dialyse.
- ✓ Modélisation
  - ✓ Echantillon d'apprentissage DIVAT (N=2169)
  - ✓ 8 paramètres cliniques dans un score
  - ✓ Classification des patients en 2 groupes (KTFS ± 4.17)
- ✓ Validation externe
  - ✓ 3 centres extérieurs (N=317).
  - ✓ Courbe ROC à 8 ans (AUC = 0,78; CI 95%=[0,71 ; 0,86])
- ✓ Différentes interfaces pour une utilisation en pratique
  - ✓ Depuis le web
  - ✓ Depuis un Smartphone
- ✓ Brevet déposé



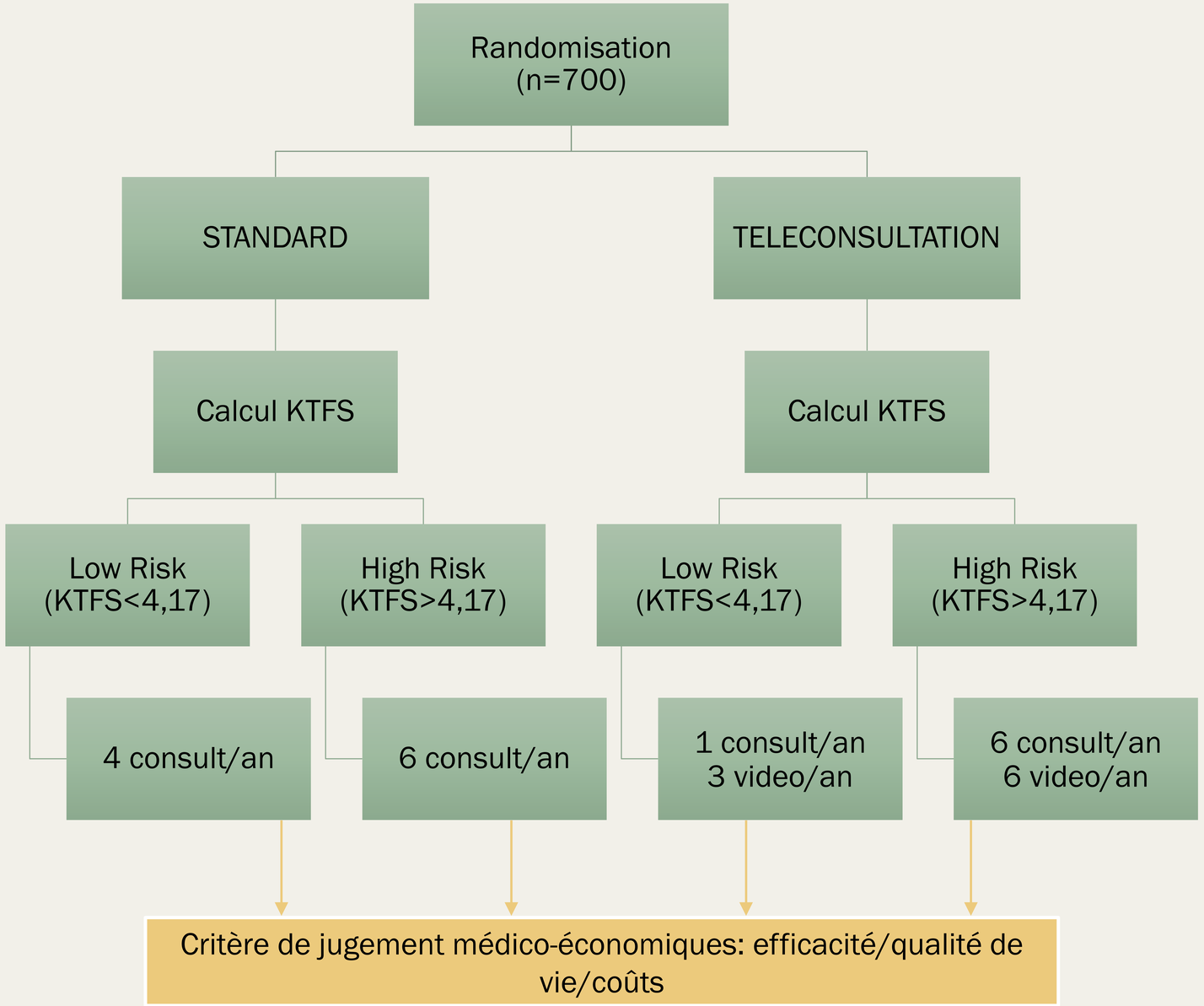



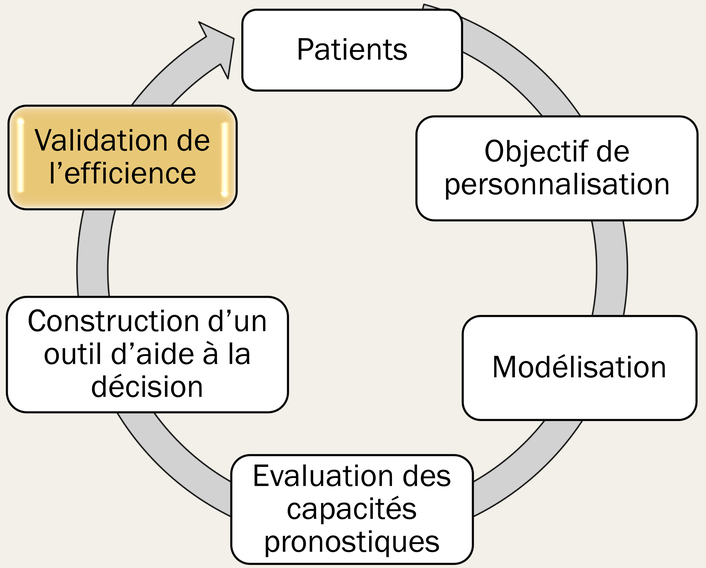
# KTFS* (Kidney Transplant Failure Score)

- ✓ Objectif
  - ✓ Adaptation du suivi des patients en fonction de leur susceptibilité à long-terme de retour en dialyse.
- ✓ Modélisation
  - ✓ Echantillon d'apprentissage DIVAT (N=2169)
  - ✓ 8 paramètres cliniques dans un score
  - ✓ Classification des patients en 2 groupes (KTFS ± 4.17)
- ✓ Validation externe
  - ✓ 3 centres extérieurs (N=317).
  - ✓ Courbe ROC à 8 ans (AUC = 0,78; CI 95%=[0,71 ; 0,86])
- ✓ Différentes interfaces pour une utilisation en pratique
  - ✓ Depuis le web
  - ✓ Depuis un Smartphone
- ✓ Brevet déposé
- ✓ PHRC National 2011 TeleGRAFT (PI A.Meurette, ITUN)



# KTFS* (Kidney Transplant Failure Score)



# Un score, pourquoi faire ?

Score basé sur les données cliniques uniquement

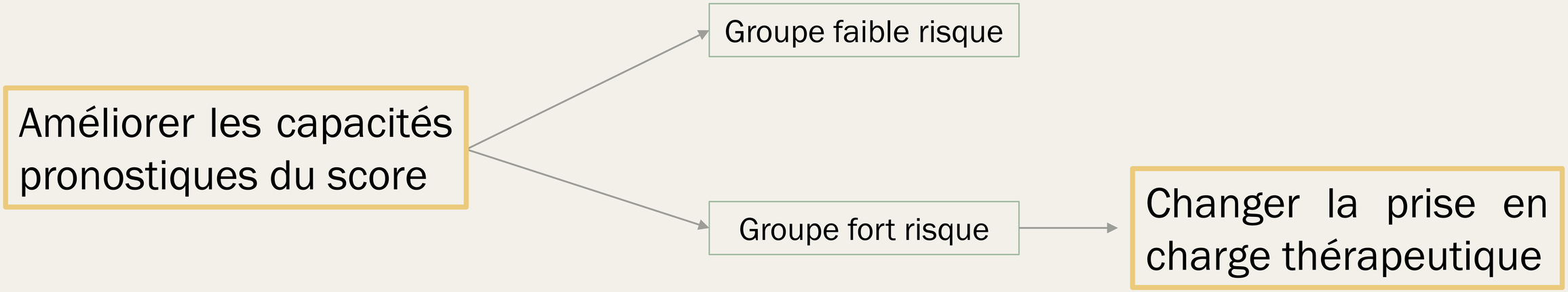
Modification de la fréquence de visite des patients

Groupe faible risque → Améliorer la qualité de vie

Groupe fort risque → Améliorer la survie des greffons

# Pourquoi inclure des biomarqueurs ?

Score + Biomarqueurs



# Mesure de paramètres biologiques

DIVAT-Biocoll. Réalisation d'études prospectives sans les contraintes temporelles d'inclusion et de suivi

Population de patients transplantés avec une fonction stable

## Population cliniquement homogène

### Critères d'inclusion

- >5 années post-transplantation
- Traitement immunosuppresseur conventionel
- Suivi post-inclusion >6 années

### Critères d'exclusion

- Épisodes de rejet aigu
- Infection active

# Homogénéité clinique – Hétérogénéité immunologique

Population de patients transplantés avec une fonction stable

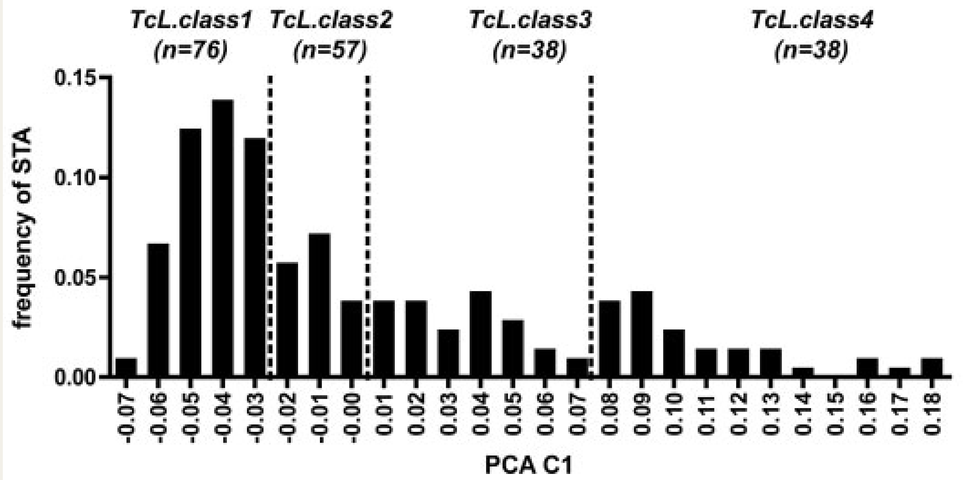
PBMC

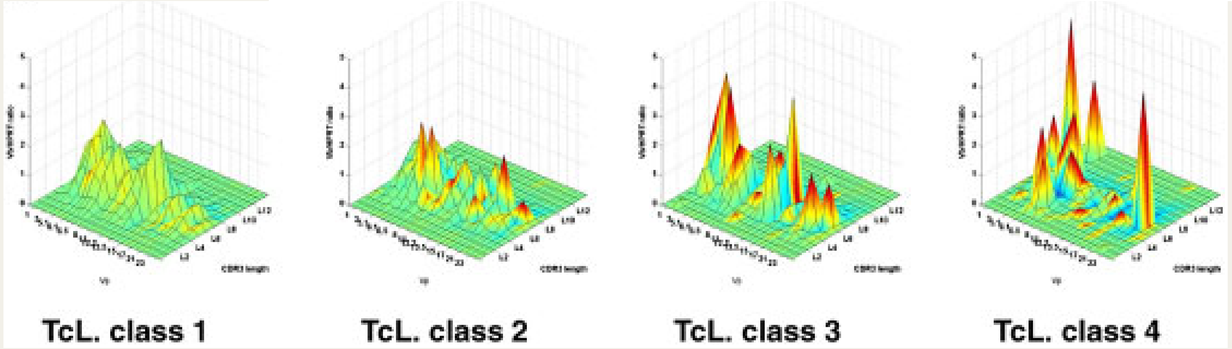
Analyse du répertoire TCR Vβ

European Journal of Immunology 2008

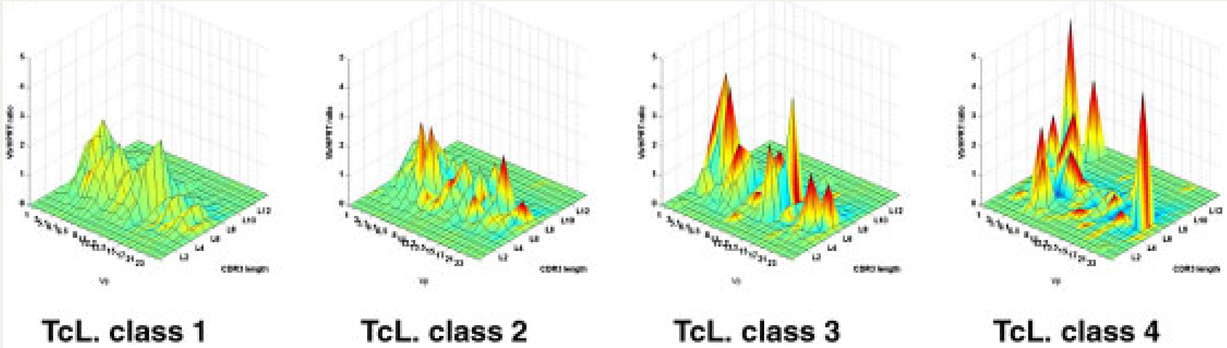
## Analysis of the peripheral T-cell repertoire in kidney transplant patients

*Patrick Miqueu*[1,2,3], Nicolas Degauque*[1], Marina Guillet[2], Magali Giral[1], Catherine Ruiz[2], Annaïck Pallier[1], Cécile Braudeau[1], Gwenaëlle Roussey-Kesler[1], Joanna Ashton-Chess[1,2], Jean-Christophe Doré[4], Eric Thervet[5], Christophe Legendre[5], Maria P. Hernandez-Fuentes[6], Anthony N. Warrens[7], Michel Goldman[8], Hans-Dieter Volk[9], Uwe Janssen[10], Kathryn J. Wood[11], Robert I. Lechler[6], Dominique Bertrand[12], Véronique Sébille[3], Jean-Paul Soulillou*[1] and Sophie Brouard*[1]*



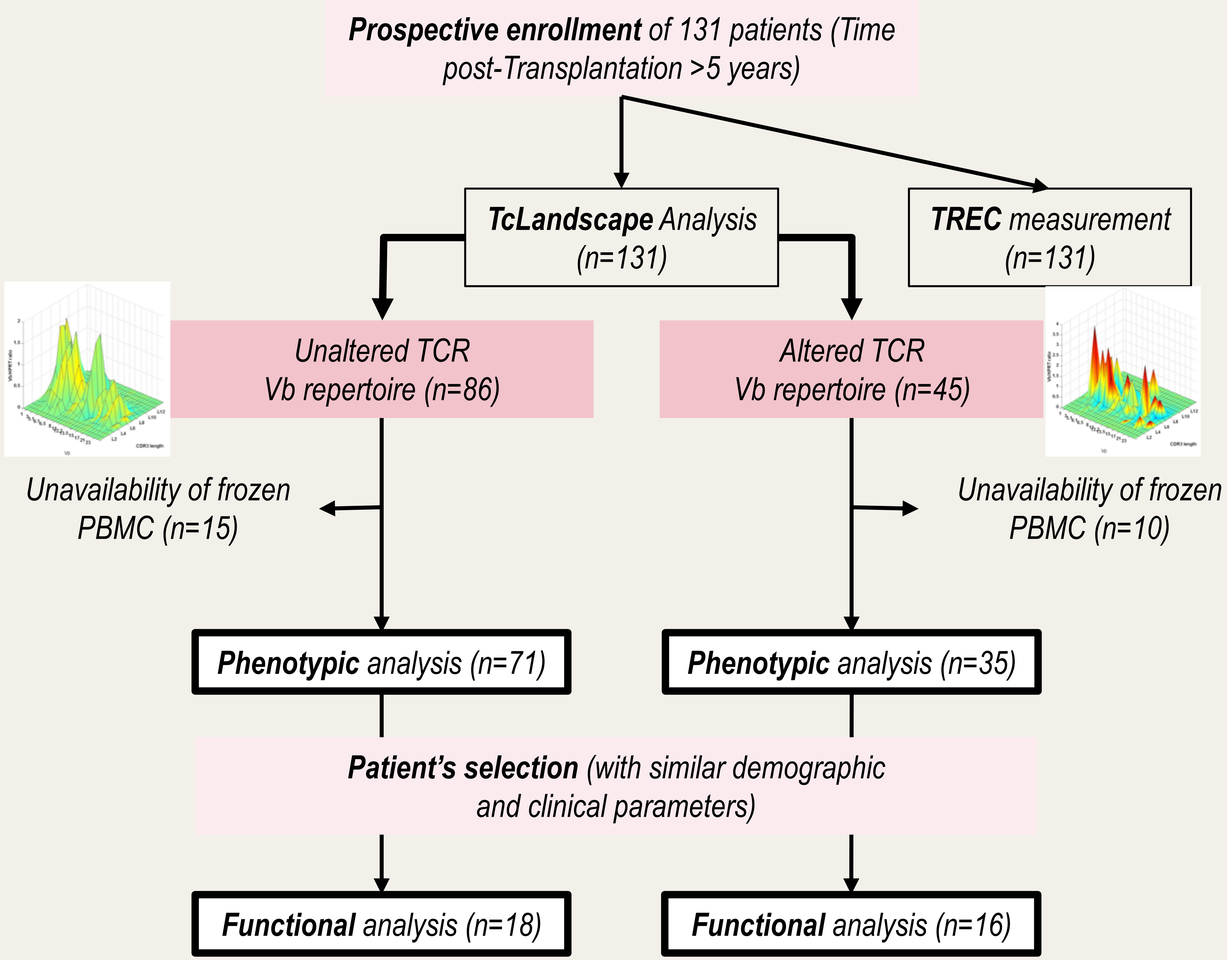
# Homogénéité clinique – Hétérogénéité immunologique




Quelle sous-population est responsable des altérations du répertoire TCR Vβ ?

Quelle conséquence sur le devenir du greffon ?

# Expansion d'une sous-population de LT CD8 de type TEMRA




**Expansion of Highly Differentiated Cytotoxic Terminally Differentiated Effector Memory CD8+ T Cells in a Subset of Clinically Stable Kidney Transplant Recipients: A Potential Marker for Late Graft Dysfunction**

JASN 2014

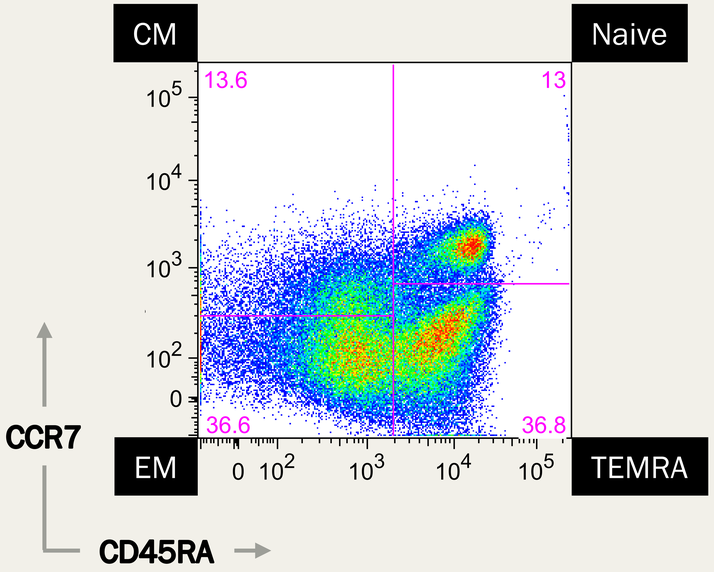
Michelle Yap,*†‡ Françoise Boeffard,*†‡ Emmanuel Clave,§ Annaick Pallier,*†‡ Richard Danger,*†‡ Magali Giral,*†‡ Jacques Dantal,*†‡ Yohann Foucher,†‖ Cécile Guillot-Gueguen,† Antoine Toubert,§ Jean-Paul Soulillou,*†‡ Sophie Brouard,*†‡ and Nicolas Degauque*†‡

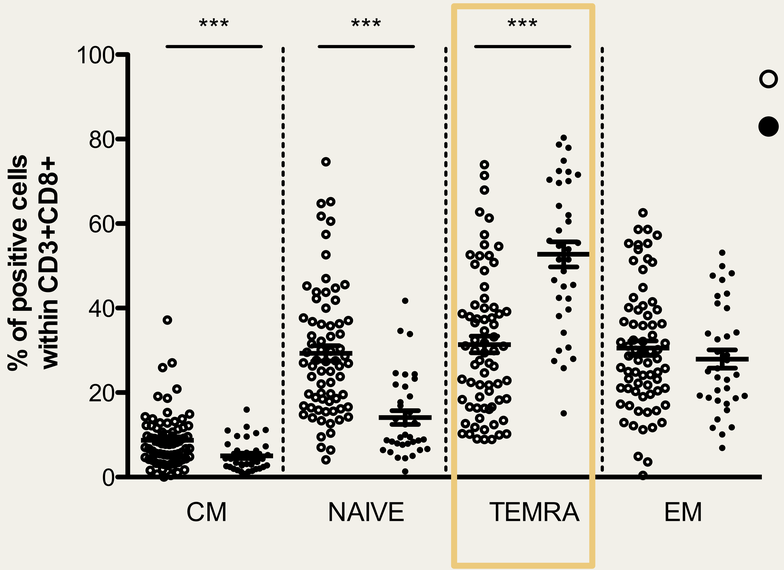
## Phénotype des LT CD8

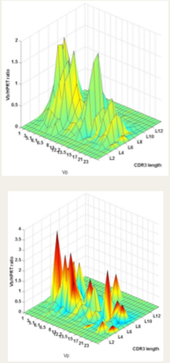
- Marqueur de viabilité
- CD3, CD8, CD45RA, CCR7, CD27, CD28

1. T-bet & CD57
2. Perforine & Granzyme B
3. IL-7R

# Expansion d’une sous-population de LT CD8 de type TEMRA



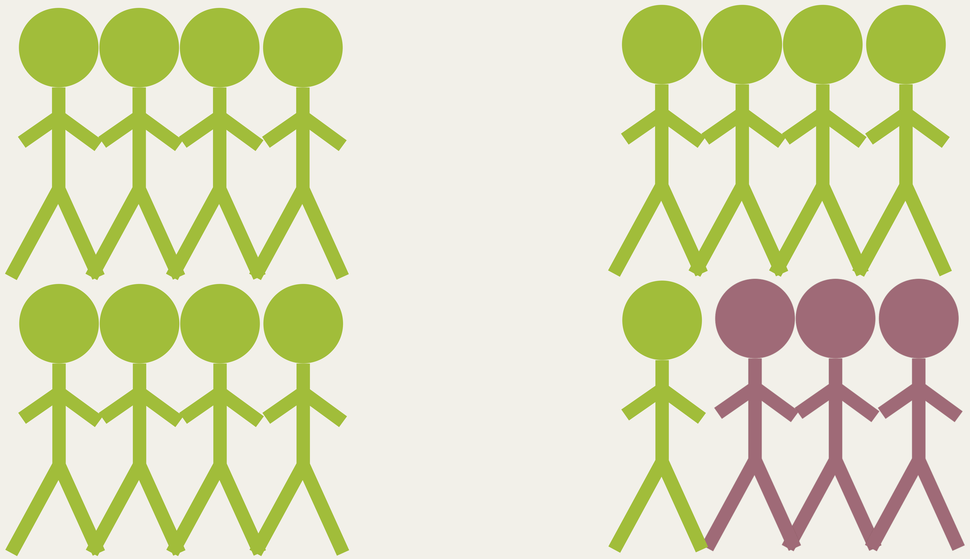




Analyse phénotypique et fonctionnelle des sous-populations

# Quel devenir clinique pour les patients présentant une accumulation de LT CD8 de type TEMRA ?

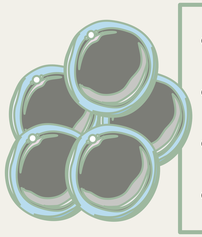
Population de patients transplantés avec une fonction stable



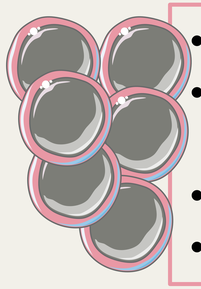
Homogénéité **clinique**

Hétérogénéité **immunologique**

Cellules T CD8



- EM et Naive CD8
- Surtout $CD27^{+}CD28^{+}$
- Répertoire TCR Vβ polyclonal
- $Tbet^{low}$ $CD57^{-}$ / $PERF^{-}GZM\text{-}b^{-}$



- TEMRA CD8
- Différentiation poussée $CD27^{-}$ $CD28^{-}$
- Répertoire TCR Vβ restreint
- $Tbet^{high}$ $CD57^{+}$ / $PERF^{+}GZM\text{-}b^{+}$

# Quel devenir clinique pour les patients présentant une accumulation de LT CD8 de type TEMRA ?

*>5 années post-transplantation*

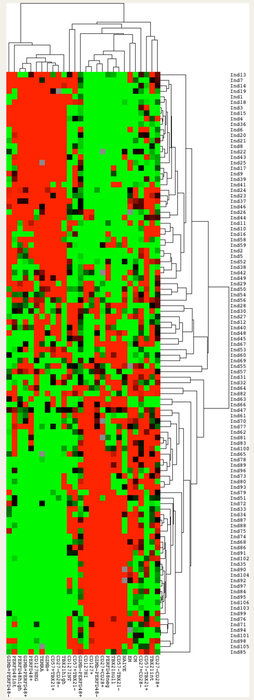
*>6 années post-inclusion*

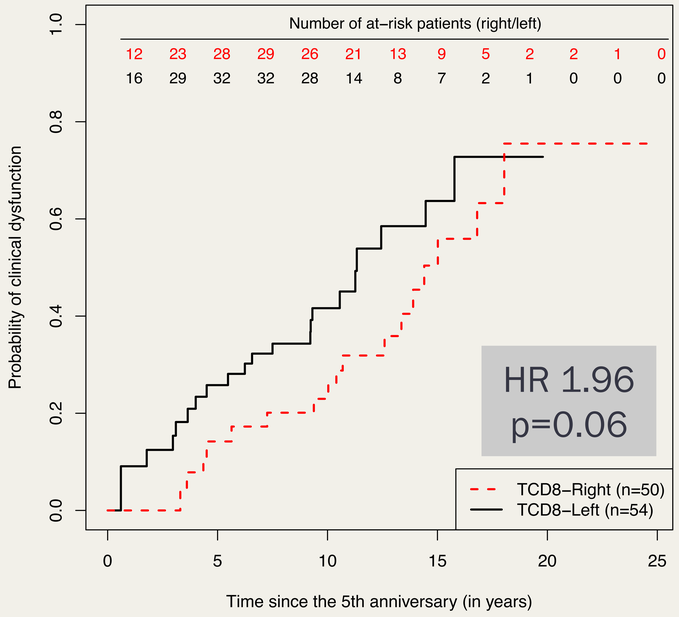
Population de patients transplantés avec une fonction stable

Identification des patients selon leur profil LT CD8

Probabilité de dysfonction rénale

Hétérogénéité immunologique






**% de LT CD8 de type TEMRA**

*Elevée* — *Faible*

≥ 15 ans post-greffe

**41.6%** — **23.0%**

# Mesurer la fréquence des sous-populations LT CD8 peut-il améliorer le KTFS ?

**Etude prospective**
161 patients transplantés rénaux
Recrutement (Février 2007 – Décembre 2011)

**Critères d'inclusion**
- Paramètres cliniques pour calculer le KTFS
- Echantillons biologiques à 12 mois post-transplantation

*>7 années post-transplantation*

Fin de période de suivi
- 14 retour en dialyse
- 7 décès

KTFS ← vs → Score composite (KTFS + LT CD8)

Prédiction des retours en dialyse

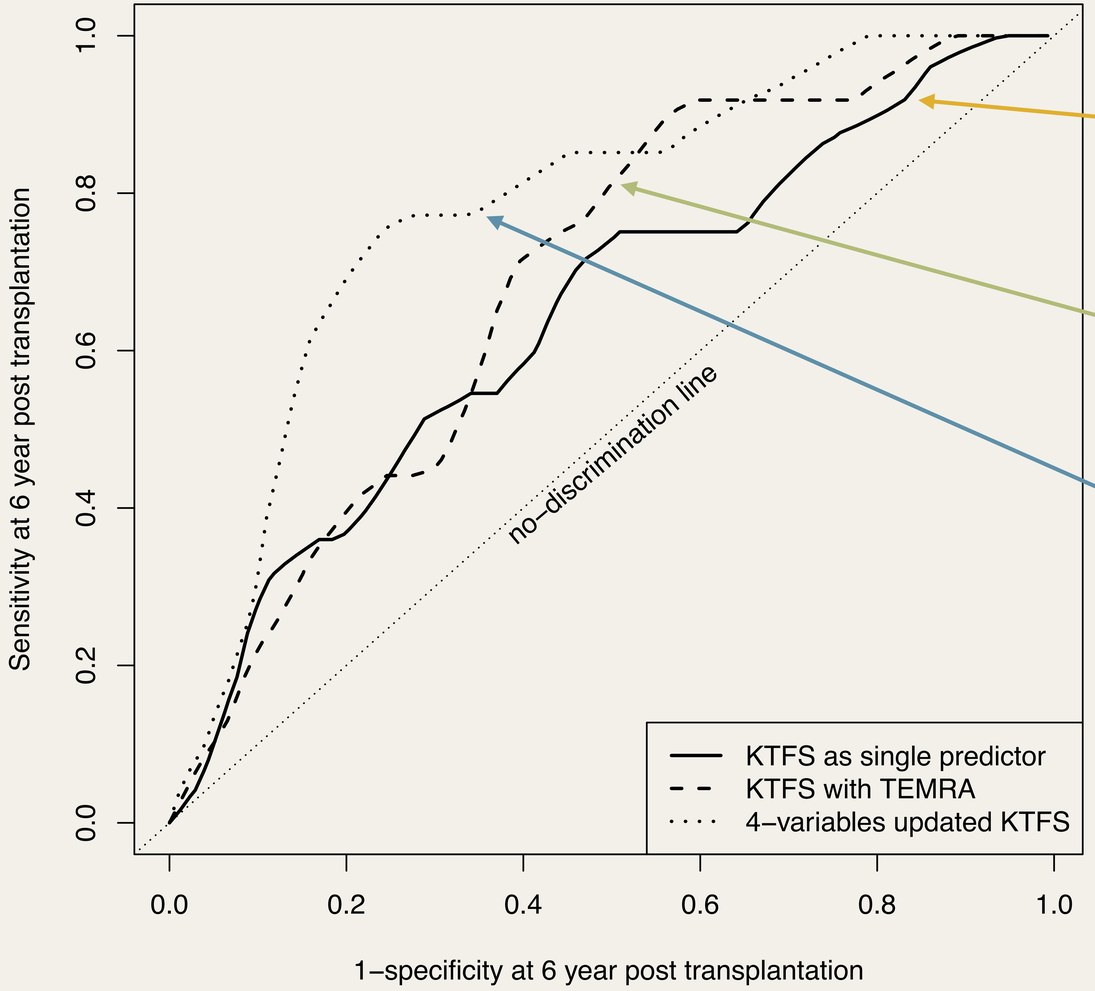
# Association entre l'expression des marqueurs des LT de type TEMRA et le retour en dialyse

| Marker | Missing | Mean | SD | Min | Max | raw HR | 95% CI | adj. HR | 95% CI | p-value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Naive | 0 | 1.64 | 1.33 | 0.04 | 6.03 | 0.73 | [0.44,1.23] | 0.81 | [0.47,1.39] | 0.4421 |
| CM | 0 | 0.80 | 0.64 | 0.06 | 3.98 | 0.87 | [0.34,2.23] | 0.68 | [0.28,1.66] | 0.4008 |
| EM | 0 | 2.51 | 1.22 | 0.38 | 5.89 | 0.77 | [0.48,1.24] | 0.65 | [0.41,1.03] | 0.0644 |
| TEMRA | 0 | 4.37 | 2.05 | 0.48 | 8.70 | 1.23 | [0.94,1.60] | 1.32 | [1.02,1.70] | 0.0340 |
| CD127+ | 0 | 5.07 | 2.32 | 0.41 | 9.57 | 0.89 | [0.70,1.13] | 0.80 | [0.63,1.01] | 0.0569 |
| CD27+CD28+ | 0 | 3.82 | 2.08 | 0.40 | 8.64 | 0.78 | [0.59,1.04] | 0.71 | [0.53,0.97] | 0.0294 |
| CD27-CD28+ | 0 | 1.23 | 1.21 | 0.08 | 7.08 | 1.16 | [0.77,1.75] | 0.92 | [0.55,1.54] | 0.7606 |
| CD27+CD28- | 0 | 0.69 | 0.43 | 0.03 | 3.19 | 0.16 | [0.03,0.87] | 0.20 | [0.03,1.38] | 0.1020 |
| CD27-CD28- | 0 | 4.25 | 2.37 | 0.18 | 9.14 | 1.19 | [0.95,1.50] | 1.29 | [1.03,1.63] | 0.0277 |
| GZMB+PERFD48+ | 0 | 3.70 | 2.21 | 0.12 | 8.82 | 1.13 | [0.90,1.43] | 1.21 | [0.96,1.52] | 0.1029 |
| GZMB-PERFD48+ | 0 | 1.40 | 1.29 | 0.00 | 7.60 | 1.00 | [0.62,1.63] | 0.89 | [0.58,1.37] | 0.5970 |
| GZMB+PERFD48- | 0 | 0.85 | 0.97 | 0.01 | 6.38 | 1.29 | [0.92,1.81] | 1.53 | [1.07,2.21] | 0.0211 |
| GZMB-PERFD48- | 0 | 4.05 | 2.23 | 0.29 | 9.48 | 0.78 | [0.59,1.02] | 0.74 | [0.56,0.97] | 0.0311 |
| CD57-TBET+ | 0 | 2.78 | 1.33 | 0.02 | 7.47 | 0.97 | [0.62,1.52] | 1.12 | [0.78,1.61] | 0.5302 |
| CD57+TBET+ | 0 | 3.54 | 1.99 | 0.00 | 8.46 | 1.14 | [0.88,1.46] | 1.23 | [0.96,1.59] | 0.1042 |
| CD57+TBET- | 0 | 0.34 | 0.74 | 0.00 | 4.77 | 1.28 | [0.79,2.07] | 1.17 | [0.65,2.12] | 0.6026 |
| CD57-TBET- | 0 | 3.35 | 2.01 | 0.17 | 8.01 | 0.82 | [0.61,1.11] | 0.73 | [0.54,0.98] | 0.0357 |

**Table 1.** Relationship between the markers and the time to return in dialysis (n=161).

↗ *Hazard ratio*

# Score composite de prédiction du retour en dialyse




Kidney Transplant Failure Score
« 8 variables cliniques »
AUC = 0.64

Kidney Transplant Failure Score + % de TEMRA
AUC = 0.69

Kidney Transplant Failure Score + % des $CD27^{+}CD28^{-}$, $GZMb^{+}PERF^{+}$ et $GZMb^{-}PERF^{-}$
AUC = 0.76

Sélection des paramètres immunologiques selon 2 stratégies biostatistiques différentes

**26.1% des patients mieux classifiés**

# Et maintenant ?

- Mesurer la fréquence des LT CD8 pour identifier **précocément** les patients retournant en dialyse pour des causes **immunologiques**
- Modification de la prise en charge thérapeutique de ces patients

# REMERCIEMENT


| INSERM UMR1064 | Service Transplantation | Equipe EA4275 Biostatistiques | DIVAT |
|---|---|---|---|
| Sophie Brouard<br>Jean-Paul Soulillou<br>Michelle Yap<br>Gaëlle Tilly<br>Françoise Boeffard | Magali Giral<br>Jacques Dantal<br>Cécile Guillot-Gueguen<br>Pierrick Guerrif | Yohann Foucher | Katy Trebern-Launay<br>Pascal Daguin |

Les patients et l'ensemble des équipes cliniques