

The MHC class I MICA gene is a histocompatibility antigen in kidney transplantation.

Carapito R et al..

Publication : Nature Medicine *Nat Med.* 2022 May; 28(5): 989-998

DOI : 10.1038/s41591-022-01725-2 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35288692>

Mots-clés : MICA – Perte de greffon – Allocation d'organe

Introduction

Le risque d'immunisation après greffe d'organe s'effectue principalement contre le système HLA du donneur (DSA). Il existe cependant près de 50% des patients qui présentent des rejets de greffes médiés par les anticorps sans développer d'immunisation anti-HLA. Des antigènes non-HLA sont impliqués dans la genèse de cette immunisation, notamment le gène A lié à la chaîne du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I (MICA). Une étude plus ancienne a démontré que le développement après transplantation rénale d'une immunisation anti-MICA était associé à un risque plus élevé de perte de greffon. A l'heure actuelle il n'existe pas, comme pour le système HLA, de données qui témoignent de l'impact d'une incompatibilité MICA sur le risque de perte de greffon.

L'objectif principal de cette étude est donc d'évaluer l'impact sur la perte de greffon rénale de l'incompatibilité pour le locus MICA entre le donneur et le receveur d'organe. L'objectif secondaire étant d'évaluer l'impact du développement d'une immunisation anti-MICA sur le risque de rejet dans cette cohorte.

Méthodes

Étude de cohorte rétrospective, multicentrique (6 centres de transplantation français). Les receveurs de greffe de rein et leurs donneurs ont été génotypés pour le locus MICA (près de 400 allèles MICA définis). Le receveur pouvant avoir soit aucune, 1 ou 2 incompatibilités MICA avec le donneur. Pour évaluer de façon indépendante l'impact de l'incompatibilité pour les locus MICA (0,1 ou 2 incompatibilités) dans la perte de greffon, toutes les variables connues pouvant influencer la perte de greffon et le rejet d'organe ont été prises en compte dans l'analyse.

Résultats

1356 patients ont été inclus et suivis, en médiane, pendant 6,3 années. Pendant cette période, 192 (14,2%) patients ont perdu leur greffon. Toutes les variables pouvant influencer la perte de greffon et le risque de rejet (à l'exception du nombre de transplantation et de l'incompatibilité HLA) sont distribuées équitablement entre les groupes de patients sans incompatibilité MICA vs ceux avec 1 ou 2 incompatibilités MICA.

Les patients compatibles pour les locus MICA ont une survie du greffon significativement meilleure par rapport aux patients avec incompatibilités ($p=0,017$). Dans les modèles multivariés, la présence d'une incompatibilité MICA entre donneur et receveur est indépendamment associée à une diminution de la survie du greffon (**HR : 2,12 (IC 95 % : 1,45–3,11), $p < 0,001$**). D'autres facteurs de risque sont également indépendamment associés à la perte de greffon, tels que l'âge du donneur ou du receveur, la durée de dialyse, la présence d'une reprise retardée de fonction, l'absence de traitement d'induction ou encore la présence d'une pathologie à risque de récurrence sur le greffon. A noter que dans une analyse complémentaire portant sur 862 patients, la présence d'une incompatibilité HLA-A, -B et -DR n'a pas d'impact sur l'échec de la greffe, mais bien la présence d'une incompatibilité HLA-DQ.

La présence chez le receveur d'anticorps spécifiques du donneur anti-MICA après la transplantation est associée à une augmentation du rejet médié par les anticorps (**HR : 9,92 (IC 95 % : 7,43–13,20), $p < 0,001$**). Le risque de rejet est également majoré par la présence de DSA après transplantation (**HR : 5,58 (IC 95 % : 1,4–22,24), $p < 0,01$**). Le risque de rejet est encore plus important par l'association des DSA avec la présence des anticorps anti-MICA (**HR : 82,67 (IC 95 % : 33,67–202,97), $p < 0,001$**).

Points forts

- Première étude rétrospective multicentrique évaluant l'impact de la présence d'une incompatibilité dans le locus MICA sur le devenir des greffons
- Caractéristiques cliniques et biologiques détaillées de la population permettant de prendre en compte les variables connues pertinentes pour l'échec de greffe

Points faibles

- Ces résultats doivent être confirmés dans d'autres cohortes en incluant un plus grand nombre de patients
- Nécessite génotypage de haute résolution du donneur et du receveur

Conclusions

Actuellement le système d'allocation en transplantation d'organe s'effectue, entre autres, sur base d'une compatibilité dans le système HLA et ce pour limiter les pertes de greffons. La détection dans le suivi des patients des DSA est essentielle. Dans cette étude, l'impact d'une incompatibilité dans le système MICA est responsable d'une majoration, indépendante et significative, du risque de perte de greffon. Une majoration du risque de rejet humoral est également observée en présence d'anticorps anti-MICA. Ces résultats amènent à évaluer l'importance d'un génotypage et d'un appariement MICA lors de l'allocation d'organes ainsi que de la recherche d'une immunisation anti-MICA dans le suivi des patients et ce afin d'identifier les patients à plus haut risque de rejet et de perte de greffe.

Dr Antoine Bouquegneau pour la *commission de Transplantation*