



**Donnons
au sang**
*Le pouvoir
de soigner*

LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE À L'EFS AU PROFIT DU PATIENT

Exemple d'un nouveau biomarqueur pour la **prédiction du rejet de transplantation pulmonaire**

amU
Aix Marseille Université

ADES | UMR 7268

**Hôpitaux
Universitaires
de Marseille** | **ap.
hm**

Pascal PEDINI

MCUPH

DMS adjoint EFS PACA Corse

Responsable équipe de recherche

Expert HLA et TRALI DM Le siège



1. QUESTION CLINIQUE :

La transplantation pulmonaire : le rejet !

2. ETAT DE L'ART :

Diagnostic du rejet ?

3. RECHERCHE A L'EFS :

Autour du rejet de transplantation pulmonaire



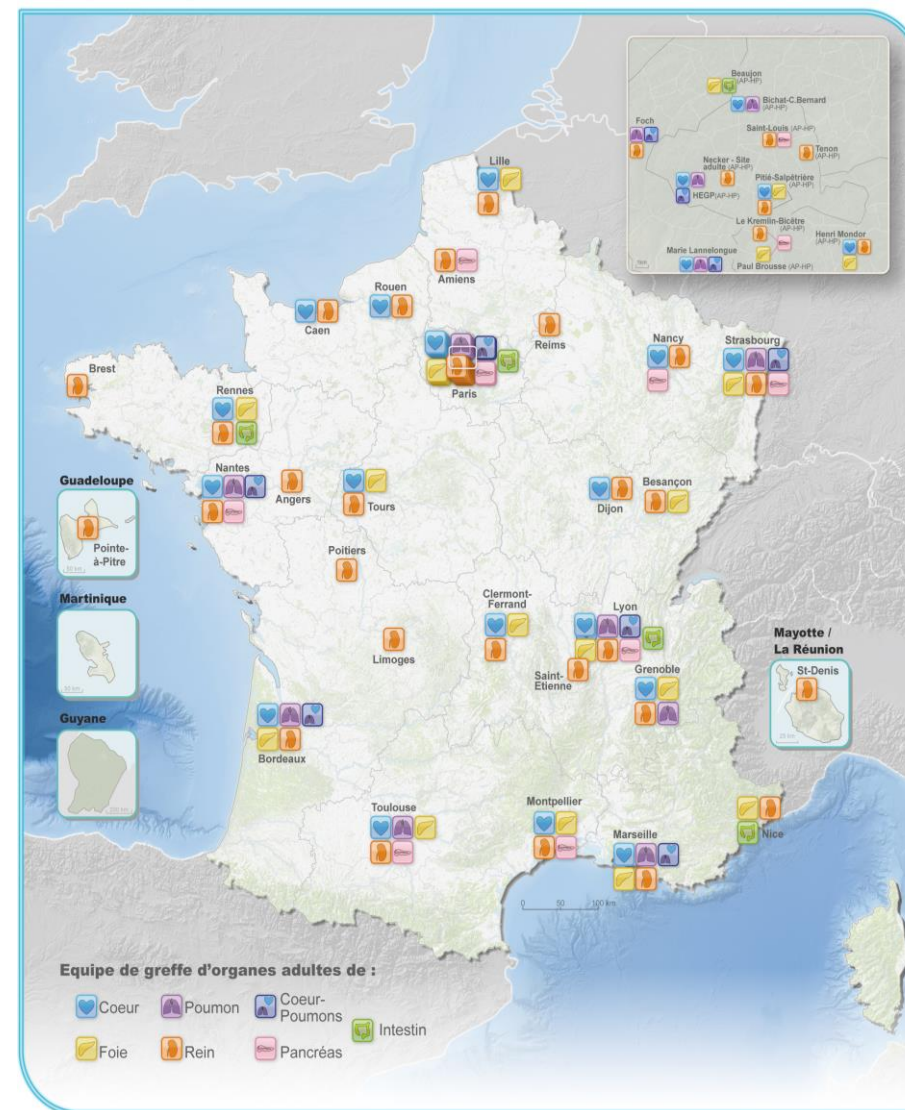
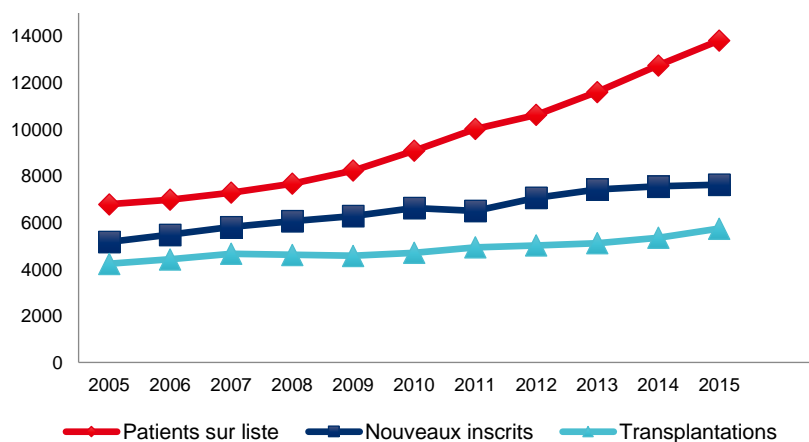
01

LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE

La transplantation pulmonaire

Quelques chiffres

	2019	2020	2021	2022	2023
Greffes cardiaques	425	370	409	411	384
Greffes cardio- pulmonaires	9	8	6	8	9
Greffes pulmonaires	384	283	316	334	298
Greffes hépatiques (dont à partir de donneurs vivants)	1 356 (19)	1 128 (15)	1 225 (20)	1 294 (22)	1 343 (20)
Greffes rénales (dont à partir de donneurs vivants)	3 643 (510)	2 595 (390)	3 252 (502)	3 377 (5514)	3 525 (557)
Greffes pancréatiques	84	34	67	70	74
Greffes intestinales	0	3	1	1	1
TOTAL (dont à partir de donneurs vivants)	5 901 (529)	4 421 (405)	5 276 (522)	5 495 (536)	5 634 (577)



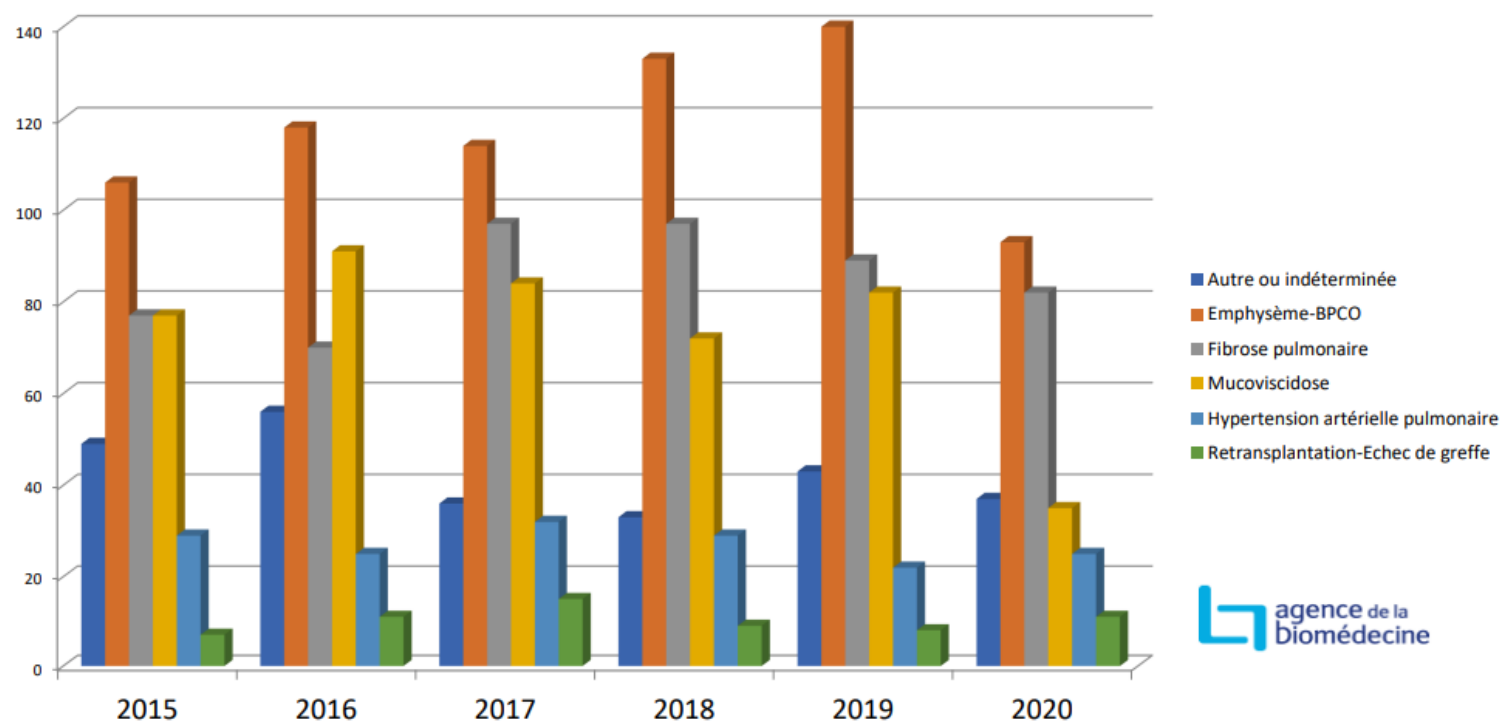
Sources : Agence de la biomédecine 2019, CIAT-CSI (SRTM <http://srtm.csi.cjar.org>) 2010

La transplantation pulmonaire

Indications

	2018	2023
Emphysème – BPCO	40%	42%
Fibrose pulmonaire	26%	43%
Mucoviscidose	20%	6%
Maladie vasculaire pulmonaire	6%	5%

KAFTRIO



La transplantation pulmonaire

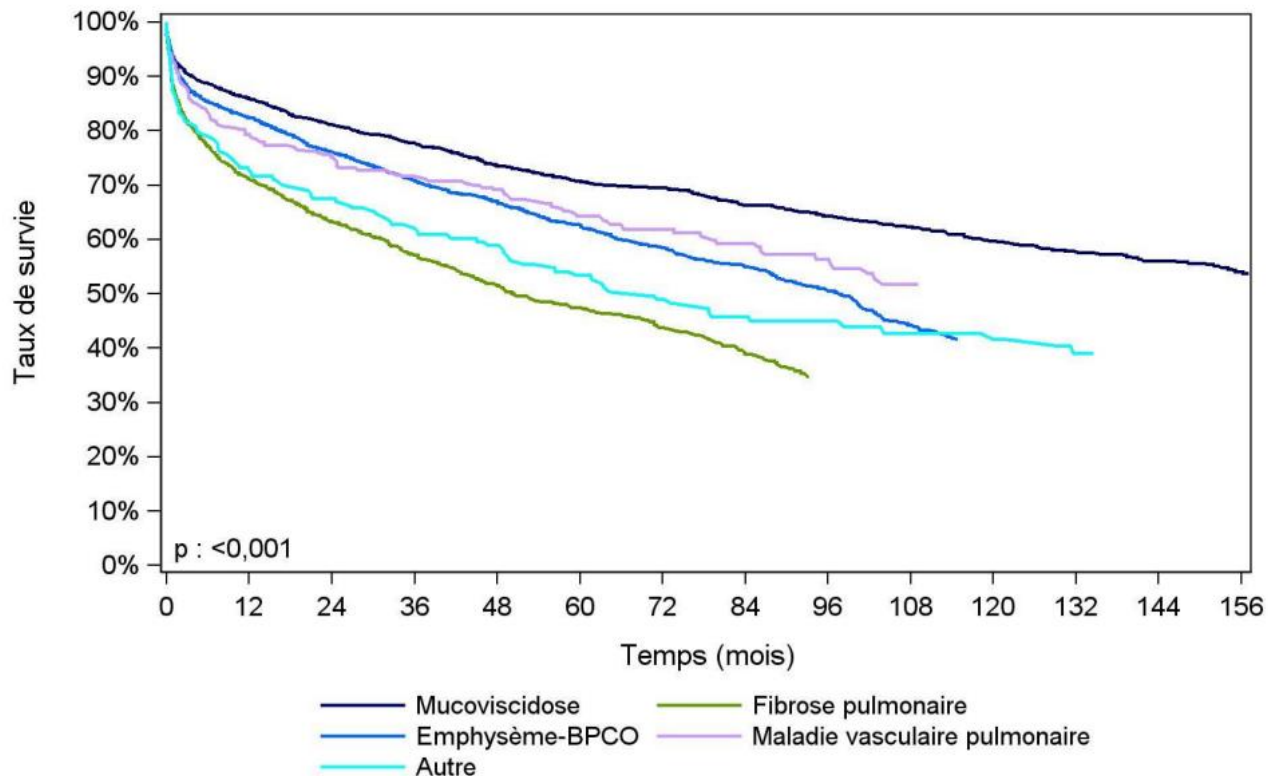
Quels résultats ?

La transplantation prolonge et améliore la vie de patients.

Survie du receveur	Rein donneur DCD	Rein donneur vivant	Foie	Cœur	Poumon
À 1 an (%)	96,7	99	85,2	75,4	77,7
À 10 ans (%)	78,9	90,6	62	55	NO

La transplantation pulmonaire

Quels résultats ?



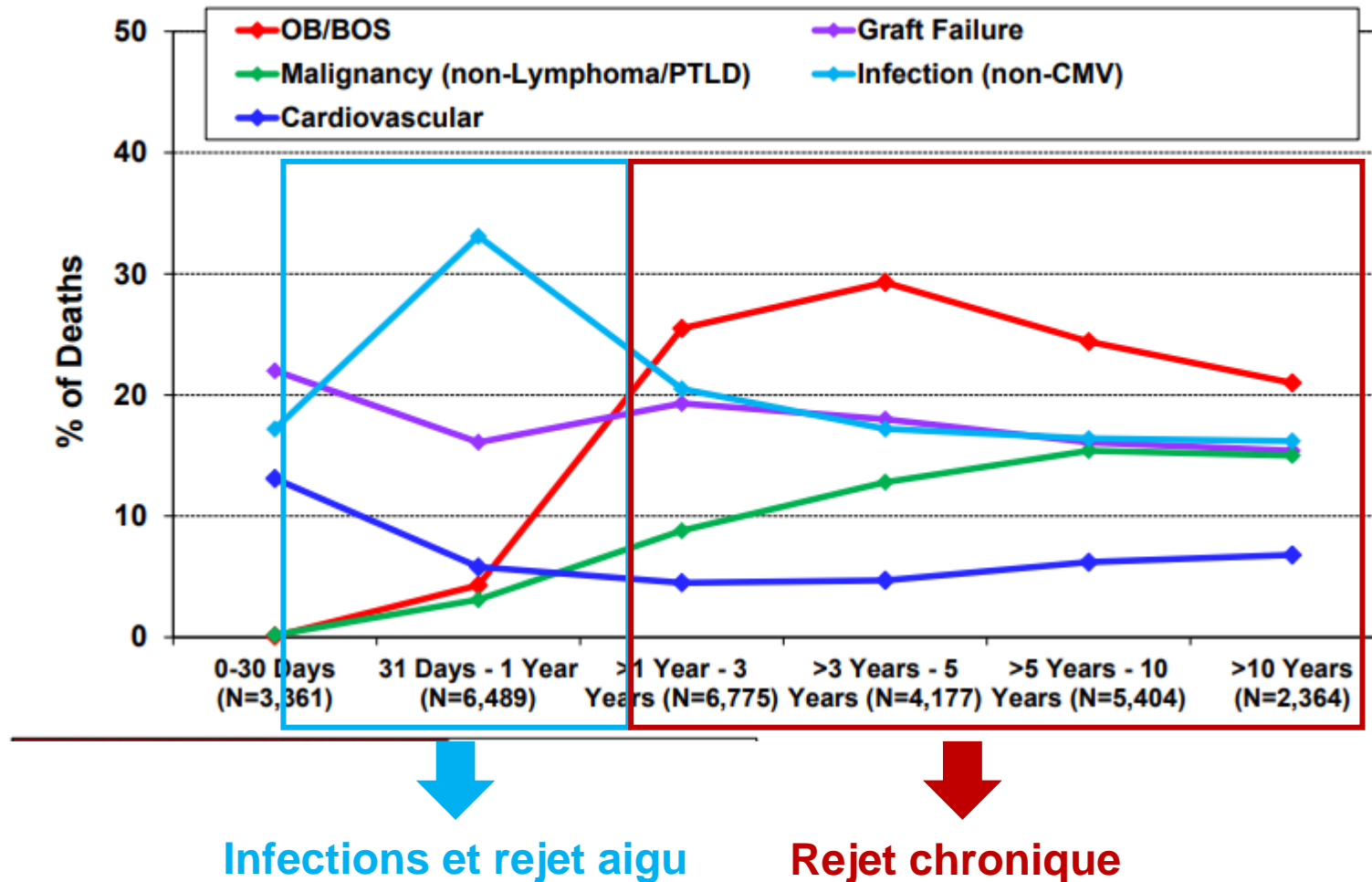
	Survie à 1 an	Survie à 5 ans
Mucoviscidose	85,9%	70,7%
Fibrose pulmonaire	71,1%	47,4%
Emphysème-BPCO	82,4%	62,6%
Maladie vasculaire pulmonaire	79,2%	64,3%



Survie médiane **6.5 ans**

La transplantation pulmonaire

Complications

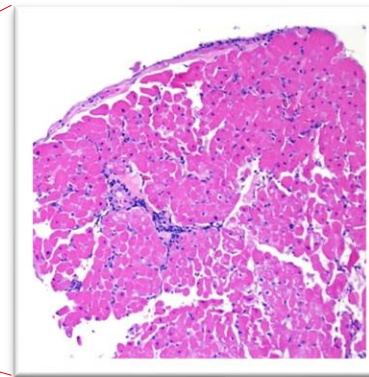
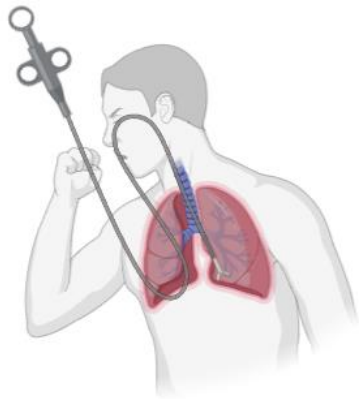


La transplantation pulmonaire

Diagnostic du rejet

Biopsie trans bronchique

Gold standard



Invasif

Complications

Peu fiable

Coûteux

Tardif

LA TRANSPLANTATION PULMONAIRE



Donnons
au sang
le pouvoir
de soigner

- Centre expert
- Médiane de survie faible
- Complications multiples : infections et rejet ++
- Diagnostic du rejet difficile et invasif



BIOMARQUEURS NON INVASIFS ?



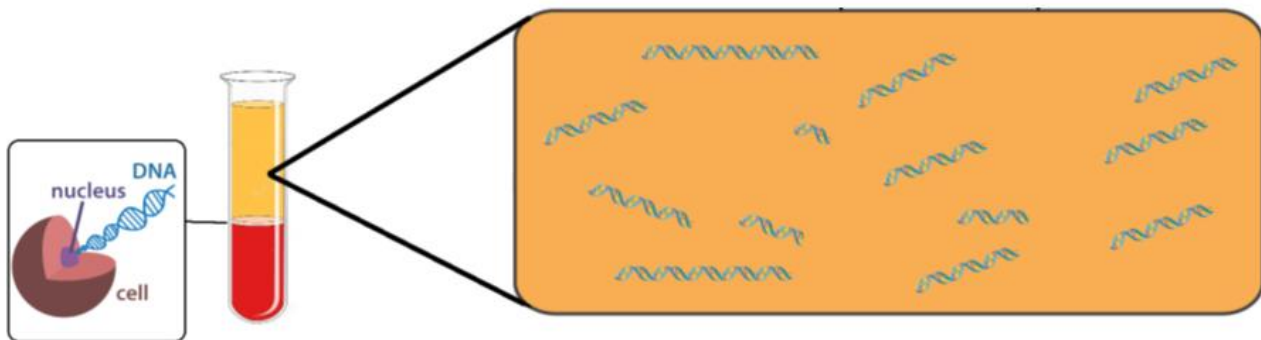
02

**BIBLIOGRAPHIE
BIOMARQUEURS NON INVASIFS :
EXEMPLE DE L'ADNcf**

Biomarker	Function of the biomarker	Reference
Procalcitonin (PCT)	Elevated serum PCT levels indicate renal/lung allograft rejection	Hammer et al. (2000), Sammons and Doligalski (2014)
Thioredoxin (Trx)	Post-transplant activation of NF- κ B and increased Trx expression can synergize to produce biological risk factors that contribute to acute cellular injury and progression of graft rejection	Patel et al. (2008)
Cytochrome c1 (CYC1)	CYC1, SDHA, SDHB and UQCR1 genes play a role in kidney transplant rejection by modulating mitochondrial function. However, underlying mechanisms are unknown	Fan et al. (2020)
Succinate dehydrogenase subunit A (SDHA)		
Ubiquinol-cytochrome c reductase core subunit 1 (UQCR1)		
Succinate dehydrogenase subunit B (SDHB)		
Tribbles 1 (TRIB1)	TRIB1 mRNA is a potential minimally invasive biomarker of chronic AMR	Ashton-Chess et al. (2008)
Mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway genes	mTOR pathway genes were seen to be upregulated in biopsies from kidney-rejected patients	Becker et al. (2015)
Donor-specific IL-21-secreting cells	The number of donor-specific IL-21-producing cells can predict rejection at different phases after kidney transplantation	van Besouw et al. (2019)
Melanoma cell adhesion molecule (MCAM)	Elevated levels of MCAM detected in renal patients with acute rejection	Liao et al. (2020)
Eosinophil-to-monocyte ratio (EMR)	An increased eosinophil count and decreased monocyte count observed in a complete blood count test may suggest acute rejection in recipients of pancreas transplants	Ryu et al. (2020)
lncRNA	lncRNAs were found to be differentially expressed in kidney transplant patients experiencing rejection	Nafar et al. (2019), Zhang et al. (2020)
Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)	Elevated urinary NGAL levels are indicative of acute kidney injury and graft dysfunction or urinary tract infection	Bataille et al. (2011), Singh et al. (2019)
Urinary kidney injury molecule-1 (KIM-1)	Assessment of kidney tubular injury and early detection of rejection/graft loss	Shahbaz et al. (2017)
Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)	Marker of inflammation and kidney injury in transplant recipients	Jang et al. (2021)
Urinary liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP)	Early detection of acute kidney injury and assessment of graft dysfunction	Sunayama et al. (2022), Yepes-Calderon et al. (2021)
Urinary alpha-1 microglobulin	Indicator of renal tubular dysfunction and kidney injury	Guzzi et al. (2020)
Urinary cystatin C (CysC)	Marker of kidney function, a potential predictor of kidney transplant rejection	Akbas et al. (2004)
Urinary clusterin (CLU)	Potential biomarker for kidney transplant rejection	Pianta et al. (2015)
Urinary osteopontin (OPN)	Potential biomarker for kidney transplant rejection	Zhao et al. (2011)
Urinary C-X-C motif chemokine ligand 10 (CXCL10)	Association with acute kidney transplant rejection, potential biomarker for rejection prediction	Ciftci et al. (2019)
Epitope and eplet matching	Epitope and eplet mismatches are associated with acute graft rejection	Duquesnoy et al. (2019), Kosmoliaptis et al. (2011), Tambur (2018)

Biomarker	Function of the biomarker	Reference
Donor-specific antibodies (DSA)	DSAs bind to the human leucocyte antigens (HLAs) on the allograft and can activate the complement pathway, thereby leading to antibody-mediated rejection. The presence of DSAs is associated with an increased risk of transplant rejection, particularly AMR and can lead to graft loss	Morath et al. (2014), Patel and Terasaki (1969), Takeda et al. (1999), Toyokawa et al. (2008), Zhang (2018)
MHC class 1-related chain A (MICA) antibodies	MICA antibodies are associated with an increased risk of transplant rejection. Their presence can be used to monitor for signs of transplant rejection and guide the selection of immunosuppressive therapy	Baranwal and Mehra (2017), Ding et al. (2013)
Killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR) genotyping	The presence of certain KIR genotypes is associated with an increased risk of transplant rejection. KIR genotypes can also influence the response to immunosuppressive therapy. Mismatching of KIR-ligands between the donor organ and recipient can activate NK cells, thereby playing a role in the development of acute rejection	Kunert et al. (2007), Nowak et al. (2012)
Donor-derived cell-free DNA (dd-cfDNA)	dd-cfDNA released from the apoptosis/necrosis of the allograft tissue, circulating in the body fluids of transplant recipient after transplantation carries health information of the donor tissue and can be used as a biomarker	Levitsky et al. (2022), Lewis et al. (2022), Lo et al. (1998), Mayer et al. (2022), Sayah et al. (2020)
Kidney solid organ response test (kSORT)	kSORT is a qPCR test combined with kSAS to predict acute renal allograft rejection from a peripheral blood sample. It can be used to identify patients who are at high risk of acute rejection, so that they can be closely monitored and treated early if necessary	Roedder and Salomonis (2017)
MicroRNA (miRNA)	miRNAs regulate apoptosis of the allograft in transplant patients through the TGF- β signalling pathway, which is the predominant pathway in organ rejection. Can predict allograft status. Certain miRNAs are differentially expressed in the blood, urine and tissue of patients with transplant rejection compared to those without transplant rejection	Muthukumar et al. (2022), Saravanan et al. (2019), Sui et al. (2008), Tao et al. (2015)
Exosomes	Exosomes originating from the donor allograft are taken up by antigen-presenting cells in the recipient, and subsequent presentation to T cells may contribute to the acute rejection of the allograft. Increased expression of MHC class I and II molecules and differential expression of specific miRNAs and long non-coding RNAs (lncRNAs) in exosomes from transplanted organs in patients with rejection compared to those without transplant rejection are detected	Gunasekaran et al. (2017), Mirzakhani et al. (2019), Park et al. (2017), Vallabhajosyula et al. (2017)
Immune markers	Elevated levels of immune markers, such as granzyme B, CXCL9, CXCL10 and SCD30, indicate rejection of transplant	Ciftci et al. (2019), Li et al. (2001)
Torque teno virus (TTV)	Presence and levels of TTV in the blood may serve as a non-invasive biomarker for transplant rejection	Mrzljak and Vilibic-Cavlek (2020), Solis et al. (2019)
B-cell activating factor (BAFF)	Binding of BAFF to its receptor BAFF-R or BCMA activates the NF- κ B signalling pathway, leading to graft rejection. BAFF levels tend to be elevated in the early post-transplant period and gradually decline over time. They are also influenced by immunosuppressive therapy and the presence of DSAs	Pongpirul et al. (2018), Wang et al. (2019)

ADNcf



ADN circulant, acellulaire, extracellulaire, **cell free** (ADNcf)

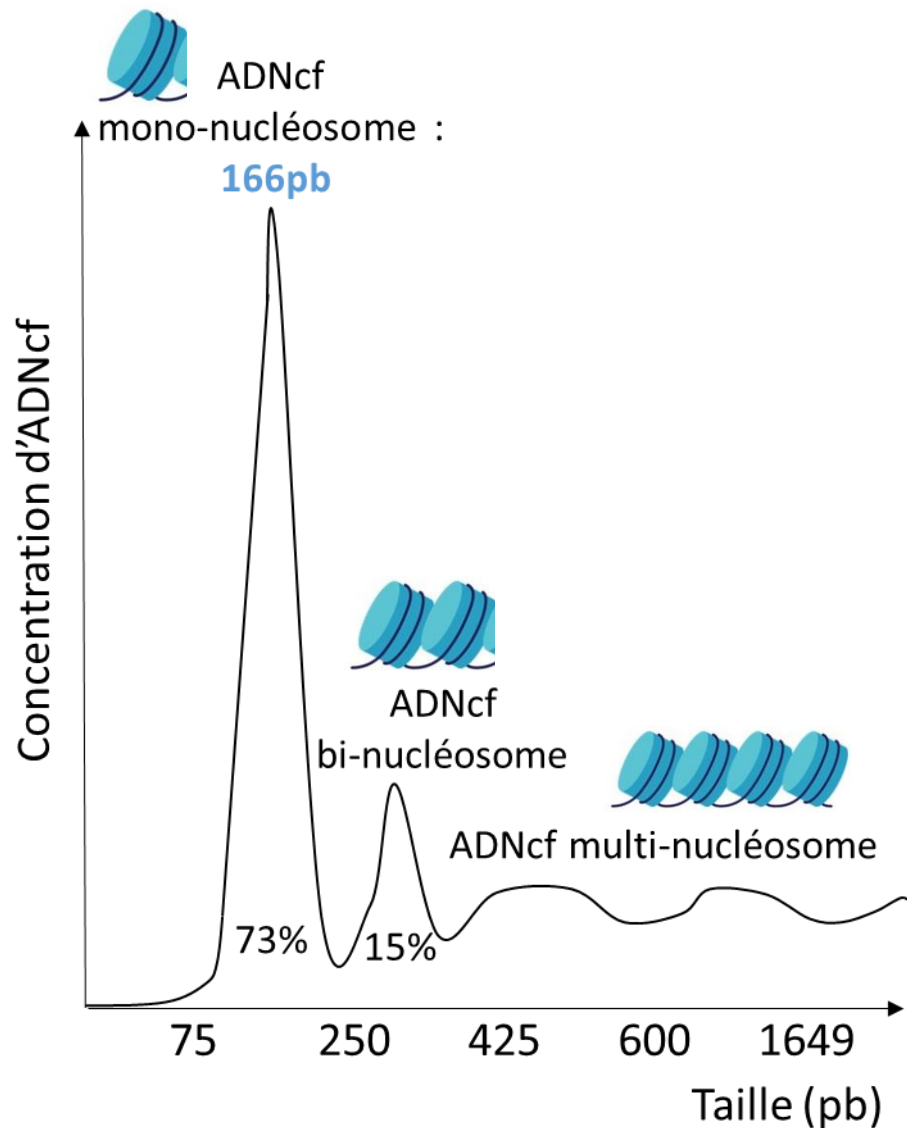
Lyse cellulaire



Durée de vie : quelques minutes / peu concentré

Augmenté dans pathologies cancéreuses et auto-immunes

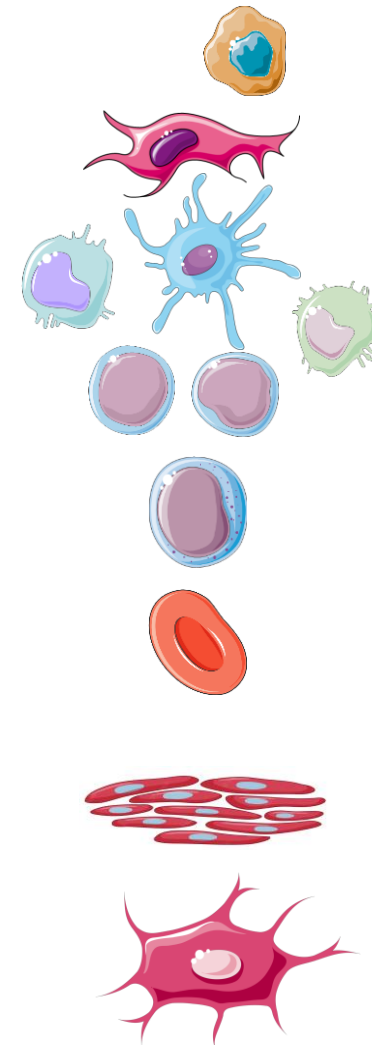
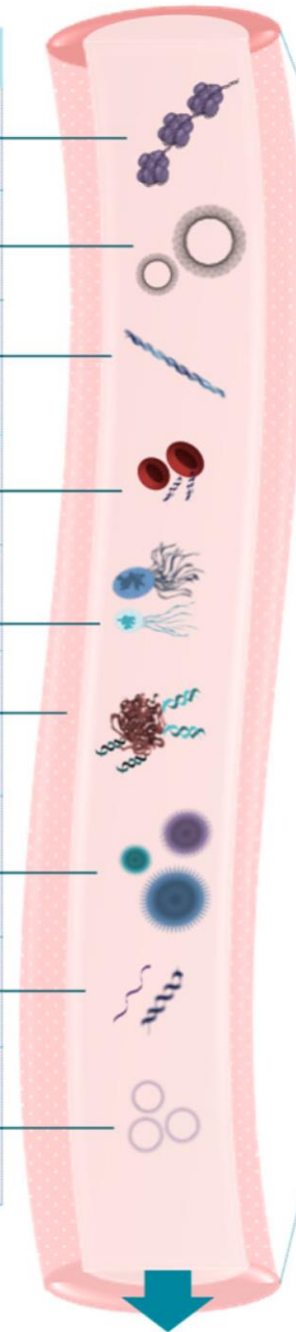
ADN double brin, 166 pb circulant autour d'un nucléosome



Mandel and Mateis, 1948, *CR Seances Soc Biol Fil*

Jahr, S. et al., 2001, *Cancer Res*

Cell-free DNA release mechanisms and types	
Apoptosis	<ul style="list-style-type: none"> Nucleosomes
Necrosis Pyroptosis Autophagy Phagocytosis Mitotic catastrophe	<ul style="list-style-type: none"> Mitochondrial DNA
	<ul style="list-style-type: none"> Long cfDNA fragments
Erythroblast enucleation	<ul style="list-style-type: none"> Erythroblast DNA
NETosis	<ul style="list-style-type: none"> Neutrophil extracellular traps (NETs)
Macromolecular structures	<ul style="list-style-type: none"> DNA-protein complexes Virtosomes
Extracellular vesicles (EVs)	<ul style="list-style-type: none"> Apoptotic bodies Microvesicles Exosomes
Various	<ul style="list-style-type: none"> Single- and double stranded DNA
Micronucleation by chromosomal instability	<ul style="list-style-type: none"> Extrachromosomal circular DNA Other



Cellules tumorales

Fibroblaste

Cellules dendritiques

Macrophage

Cellules B

Cellules T

Cellules NK

Globules rouges

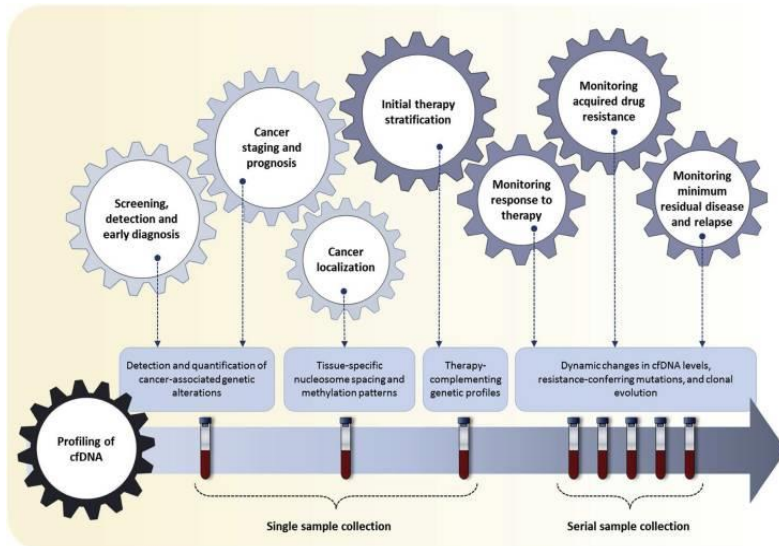
Cellules musculaires

Cellules osseuses

Adapté de Grabuschnig, S. et al. 2020, IJMS

Oncologie

ADNct : Concept de biopsie liquide



Leon S. A. et al., 1977, *Cancer Research*
Stroun, M. et al., 1989, *Oncology*

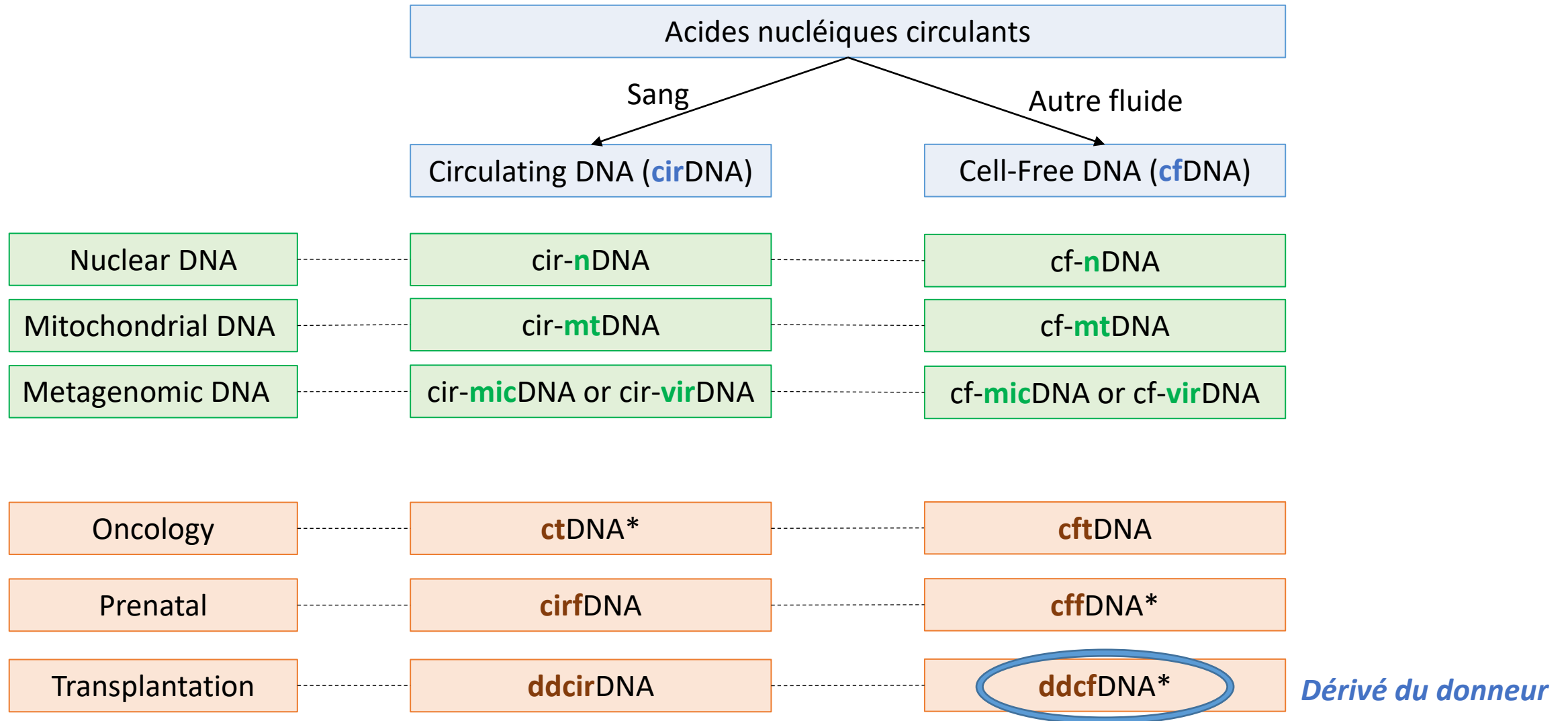
Diagnostic prénatal

ADNcff diagnostic prénatal non invasif (DPNI)



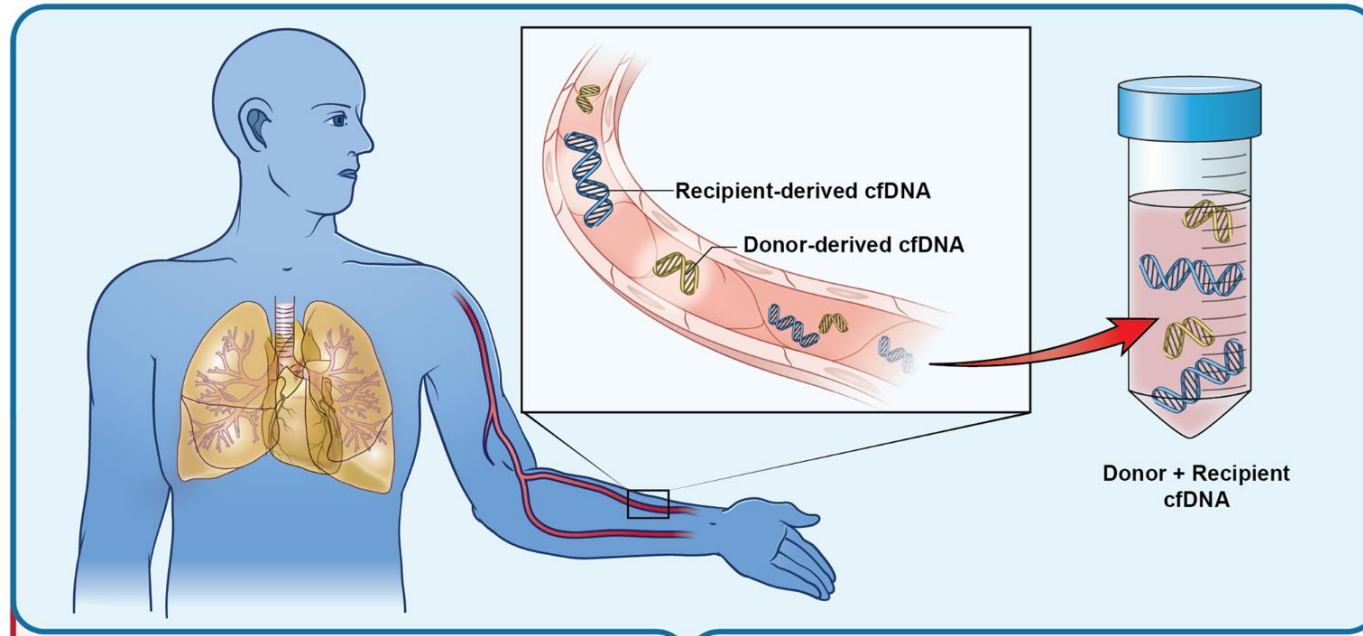
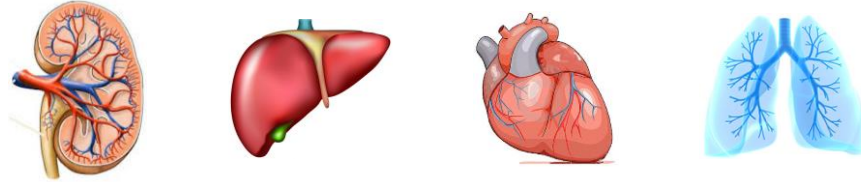
Lo, Y. M. et al., 1997, *Lancet*
Chitty, L. S. et al., 2015, *Cold Spring Harb Perspect Med*

Nomenclature des acides nucléiques circulants



Transplantation d'organe

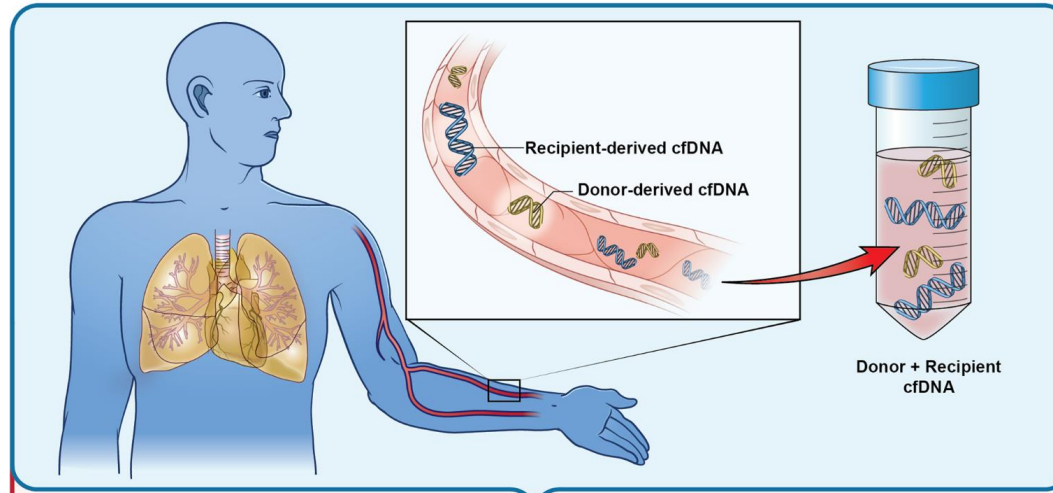
1998 → Présence d'ADNcf issu du donneur dans le sang de patients transplantés de rein



→ dd-cfDNA

Donor-specific Cell-free DNA as a Biomarker in Solid Organ Transplantation. A Systematic Review

Simon Robert Knight, MChir,^{1,2} Adam Thorne, BSc,¹ and Maria Letizia Lo Faro, PhD¹



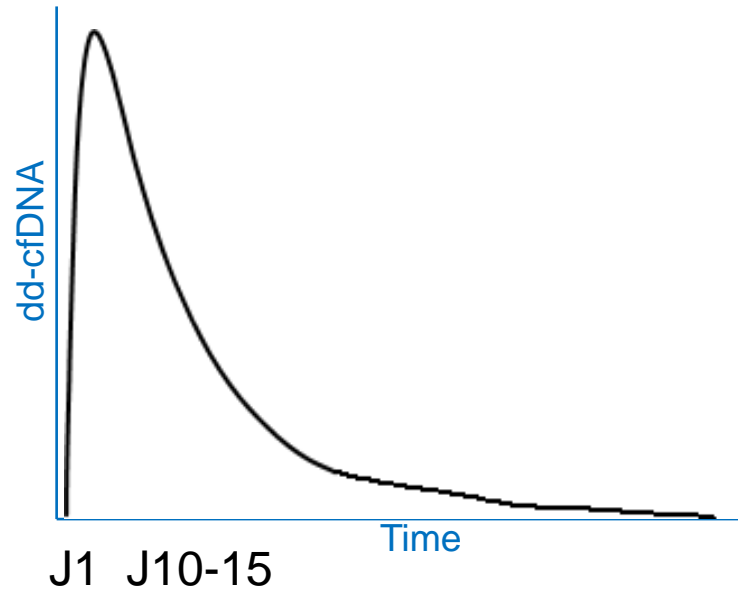
- 47 études
- Tout organe
- **Hétérogénéité pré-analytique et analytique**



Cinétique du dd-cfDNA

Intérêt clinique du dd-cfDNA

Cinétique du dd-cfDNA



- Impact de la **masse cellulaire**
- Impact du **temps d'ischémie froide**
- Impact de la **qualité du greffon**



90% 3,3 – 5%



10% 0,46%



3-5% >1%



2,83% 0,20%

Augmentation précoce liée à l'acte de transplantation d'organe

dd-cfDNA comme biomarqueur non invasif



> 1-2 %



> 10 %



> 0,25 – 2 %



> 1-2 %

Rejet

- **RA** > stable ; **ABMR** >> TCMR ; **ABMR DSA+** >> ABMR DSA-
- Prédicativité supérieure aux **autres biomarqueurs** classiques
- Corré à la **réponse thérapeutique**

Bloom, R. D. et al., 2017, *J. Am. Soc. Nephrol*

Jordan, S. C. et al., 2018, *Transplant Direct*

Autres causes d'agression du greffon :

Infections bactériennes (pyélo) **virales** (BK)

Sigdel et al., 2013, *Transplantation*

Nécrose tubulaire aiguë, cholestase

D. Bloom et al., 2017, *J Am Soc Nephrol*



dd-cfDNA non spécifique du rejet

ADNcf comme biomarqueur non invasif ?

- **Hétérogénéité de structure, de tailles et d'origine**
- **Evènements rares** dans le sang (durée de vie courte)
- **Intérêt médical** : oncologie et DPNI
- **Transplantation : dd-cfDNA**



1 – 2 %



dd-cfDNA non spécifique du rejet

ADNcf COMME BIOMARQUEUR NON INVASIF ?



Donnons
au sang
le pouvoir
de soigner

- Hétérogénéité de structure, de tailles et d'origine
- Evènements rares dans le sang (durée de vie courte)
- Intérêt médical : oncologie et DPNI
- Transplantation : dd-cfDNA



1 – 2 %



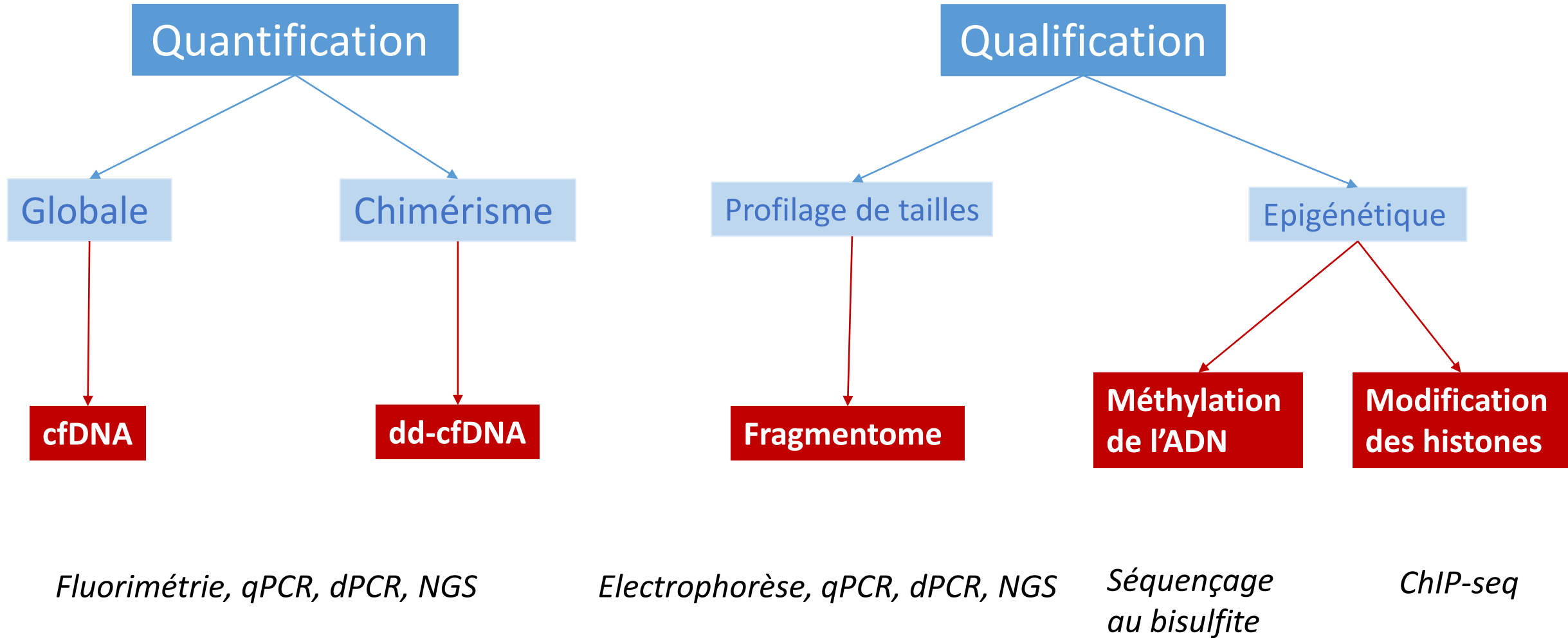
dd-cfDNA non spécifique du rejet



03

RECHERCHE À L'EFS AUTOUR DE L'ADNcf

Technologies d'analyse de l'ADNcf : analytique



Hypothèse : étude multiparamétrique du cfDNA

Quantification

Globale

cfDNA

Chimérisme

dd-cfDNA

Qualification

Profilage de tailles

Fragmentome

2025

Epigénétique

Méthylation
de l'ADN

Modification
des histones



ADNcf = Biopsie liquide en transplantation pulmonaire

Limites

1. Nouvelle matrice fragile / labile
2. Concentration basse
3. Concentration variable selon les individus
4. Non spécifique d'un évènement clinique

Problématiques

1. Nouvelle matrice fragile / labile



Etude du processus préanalytique

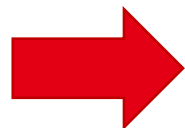
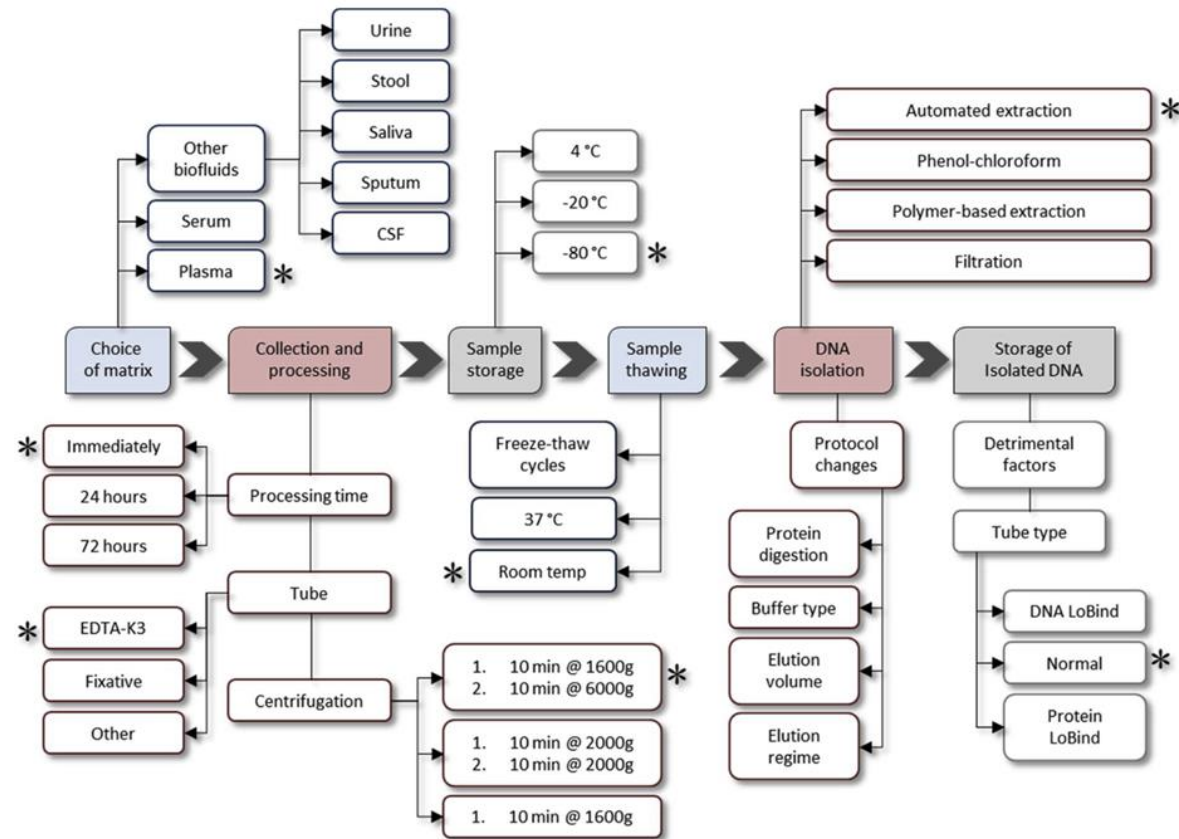
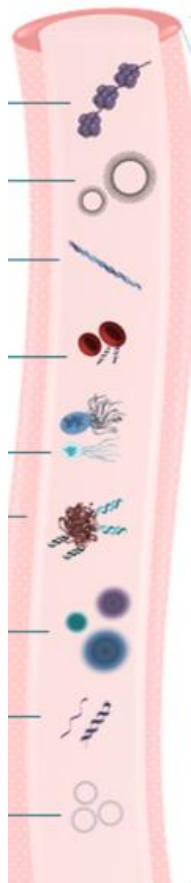
2. Concentration basse

3. Concentration variable selon les individus

4. Non spécifique d'un évènement clinique

Techniques d'analyse de l'ADNcf

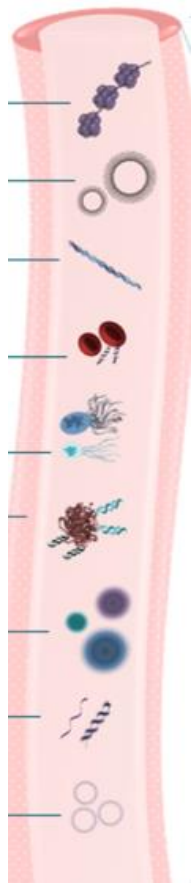
Préanalytique : étape critique



Hétérogénéité des processus et manque de standardisation

Techniques d'analyse de l'ADNcf

Préanalytique : étape critique



Pedini et al. *J Transl Med* (2021) 19:15
<https://doi.org/10.1186/s12967-020-02671-8>

Journal of
Translational Medicine

METHODOLOGY

Open Access



Qualitative and quantitative comparison of cell-free DNA and cell-free fetal DNA isolation by four (semi-)automated extraction methods: impact in two clinical applications: chimerism quantification and noninvasive prenatal diagnosis

Pascal Pedini^{1*}, Hajer Graiet¹, Laurine Laget², Lugdivine Filosa², Jade Chatron¹, Nicem Cherouat¹, Jacques Chiaroni^{2,3}, Lucas Hubert¹, Coralie Frassati¹ and Christophe Picard^{1,3}



Mise en place du processus préanalytique adapté

Problématiques

1. Nouvelle matrice fragile / labile



Etude du processus préanalytique

2. Concentration basse



Maitrise du processus analytique adapté

3. Concentration variable selon les individus

4. Non spécifique d'un évènement clinique

Droplet Digital PCR: A New Technology for Detection and Quantification of Chimerism After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation

Pascal Pedini^{1,2}, Noura Kouba¹, Matthieu Riquier¹, Sophie Simon¹, Agnès Basire¹, Frédéric Fina^{3,4}, Claire Galambrun⁵, Jacques Chiaroni² and Christophe Picard^{*1,2}



Transplantation and Cellular Therapy

journal homepage: www.tctjournal.org



Evaluation of Next-Generation Sequencing and Crystal Digital PCR for Chimerism Monitoring of Post-Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation



Pascal Pedini^{1,2,*}, Nicem Cherouat¹, Agnes Basire¹, Sophie Simon¹, Laurène Budon¹, Monique Pourtein³, Sandra Grondin⁴, Philippe Moskovtchenko⁴, Jacques Chiaroni², Gérard Michel⁵, Coralie Frassati^{1,2}, Christophe Picard^{1,2}

1^{ère} génération

ddPCR

NGS



QX200 system



Naica system

NGS chimerism
Dvysr

2^{ème} génération

cdPCR



QIAcuity system



QuantStudio Absolute Q system

CareDx[®]
Your Partner in Transplant Care™
AlloSeq HCT
NGStrack
GENDX

frontiers | Frontiers in Immunology

New methods for the quantification of mixed chimerism in transplantation

C. Picard^{1,2} †, C. Frassati¹ * †, N. Cherouat¹, S. Maioli¹, P. Moskovtchenko³, M. Cherel⁴, Chiaroni^{1,2}, P. Pedini^{1,2} *

1. Immunogenetic Laboratory, EFS PACC, Marseille
2. Aix Marseille Univ, CNRS, EFS, ADES, Marseille
3. Immunogenetic Laboratory, EFS AURA, Lyon
4. Immunogenetic Laboratory, EFS BRET, Rennes

Problématiques

1. Nouvelle matrice fragile / labile



Etude du processus préanalytique

2. Concentration basse



Maitrise du processus analytique adapté

3. Concentration variable selon les individus



Détermination de valeurs normales

4. Non spécifique d'un évènement clinique

Étude de la variabilité inter-individuelle de la quantification d'ADNcf dans une population de sujets sains

Pascal Pedini^{1,2}, Jade Chatron¹, Christophe Picard^{1,2}

1 Laboratoire d'immunogénétique, EFS PACA-Corse

2 Aix Marseille Univ, CNRS, EFS, ADES, Marseille

Matériel et méthode :

226 donneurs de sang à la Maison Du Don (MDD) de Marseille

Paramètres : sexe, groupe sanguin ABOD, âge, taille, poids, IMC, NFS, protéines totales, albumine et CRP

Résultats :

Cohorte de
sujets sains

Paramètres quantitatifs	Moyenne (écart type)	Paramètres qualitatifs	Effectif (%)
Age (années)	39,3 (14,5)	Genre :	
Poids (kg)	74,6 (13)	Homme	129 (57)
Taille (cm)	173 (9,2)	Femme	97 (43)
IMC	24,8 (3,6)	Groupe sanguin ABOD : (%)	
Surface corporelle (m ²)	1,90 (0,21)	O	102 (45)
GB (G/L)	6,50 (1,65)	A	88 (39)
GR (G/L)	4,91 (0,42)	B	23 (10)
Hb (g/L)	14,3 (1,2)	AB	13 (6)
Ht (%)	43,3 (2,9)	D +	202 (89)
VGM (fL)	88,4 (4,5)	D -	24 (11)
TCMH (pg)	29,1 (1,7)		
CCMH (g/dL)	32,9 (0,9)		
Plaquettes (G/L)	262 (57)		
Protidémie (g/L)	58,0 (5,3)		
Albuminémie (g/L)	41,8 (3,3)		
CRP (mg/L)	1,5 (3,2)		

Valeurs normales :

ddPCR IDQUANT : 2.62 +/- 1,29 ng/mL

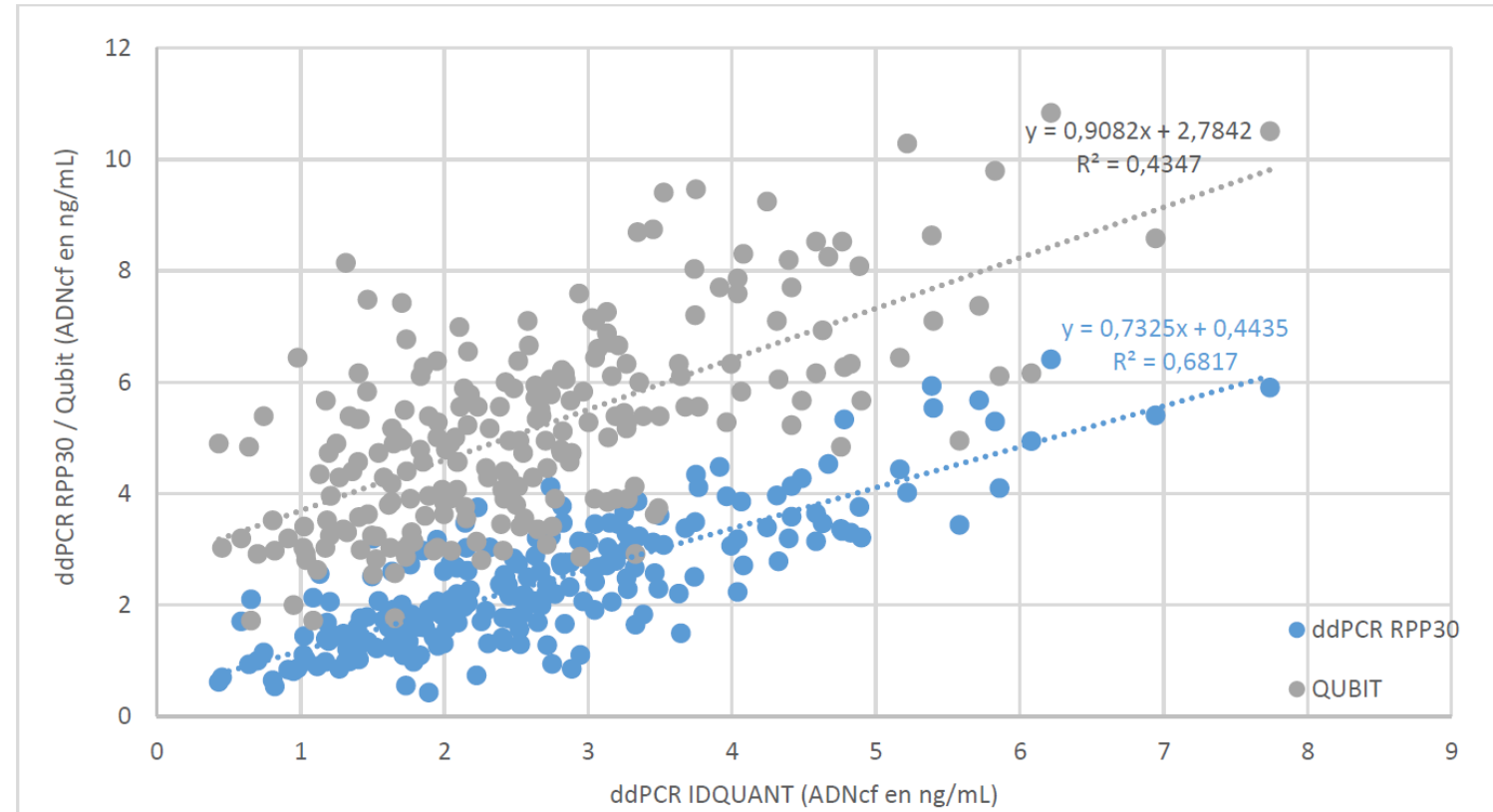
ddPCR RPP30 : 2,36 +/- 1,15 ng/mL

Qubit : 5,16 +/- 1,78 ng/mL

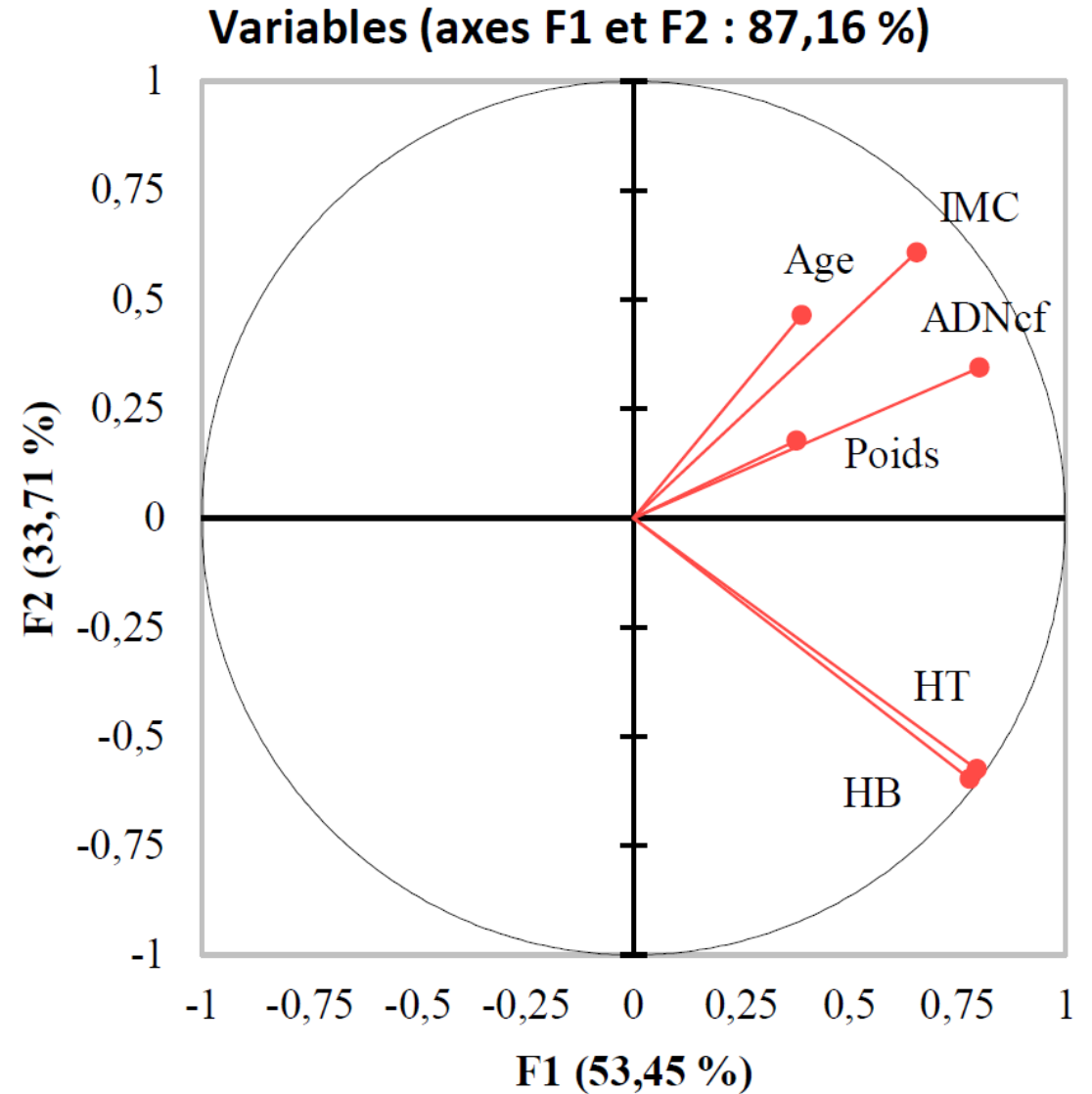
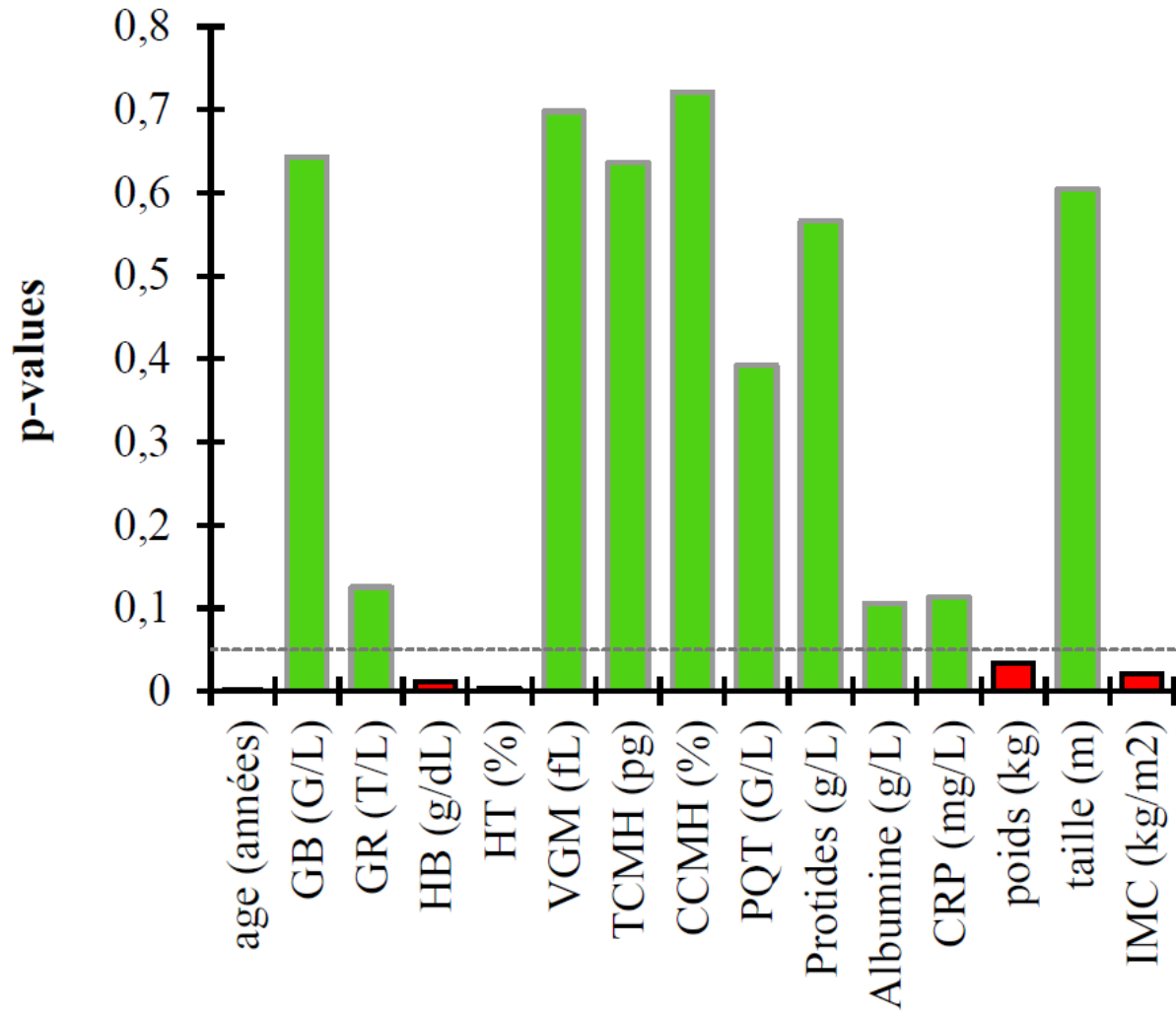
Corrélation des techniques

Différence significative de concentration

(Student $p < 0,0001$)



Données quantitatives : Age, HB, HT, poids, IMC



	1 ^e quartile	Médiane	3 ^e quartile
Age	25 ans	39 ans (<i>p</i> = 0,004)	52 ans (<i>p</i> < 0,0001)
Poids	64 kg (<i>p</i> = 0,049)	74 kg	82 kg
IMC	22,3 (<i>p</i> = 0,033)	24,4 (<i>p</i> = 0,008)	26,8
HB	13,4 g/dL	14,3 g/dL (<i>p</i> = 0,040)	15,1 g/dL
HT	40,9% (<i>p</i> = 0,005)	43,3% (<i>p</i> = 0,015)	45,4%

Valeurs normales : 2.62 +/- 1,29 ng/mL

➔ 3,7 ng/ml

Jahr, S. et al., 2001, Cancer Res

Corrélation des techniques de quantification mais **pas de concordances** ➔ Impact de la technique analytique

Variabilité concentration d'ADNcf : âge, poids, IMC, HB, HT

➔ Impact de la masse globulaire
Origine érythroïde de l'ADNcf à 30%

Moss, J. et al., 2018, Nat Commun

Etude DIAL

DIAL : aDn sIze bAseLine

PROFIL PHYSIOLOGIQUE DES TAILLES D'ADN CIRCULANT DES SUJETS SAINS COMME OUTIL DE DETECTION D'UNE ANOMALIE PATHOLOGIQUE

ENTRE

L'**Etablissement Français du Sang**, établissement Public de l'Etat, dont le siège est situé 20 avenue du Stade de France – 93218 La Plaine Saint Denis cedex, représenté par son Président Monsieur François TOUJAS, dûment habilité à l'effet des présentes,

Ci-après désigné par l'« EFS »

D'une part,

ET

La société **ADELIS**, société par actions simplifiée au capital de 13 300 euros, dont le siège social est ZAC Euromédecine II – 310 Rue Pasteur – 34790 GRABELS, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés sous le numéro unique 792 207 599 000 20 RCS Montpellier, représentée aux présentes par son président directeur général, Monsieur Philippe Pourquier, dûment habilité

Ci-après dénommée « ADELIS »

D'autre part,

Etude DIAL

Matériel et méthode :

Etude bicentrique

800 donneurs de sang au total:

- 400 à la MDD de Marseille (100 par saison)
- 400 à la MDD de Lille (100 par saison)

Paramètres : sexe, groupe sanguin ABOD, âge, taille, poids, IMC, NFS, protéines totales, albumine et CRP

Inclusions terminées

- Été 2024 : statistiques
- Septembre 2024 : interprétation des résultats
- Q1 2025 : publication +/- brevet

Problématiques

1. Nouvelle matrice fragile / labile



Etude du processus préanalytique

2. Concentration basse



Maitrise du processus analytique adapté

3. Concentration variable selon les individus



Détermination de valeurs normales

4. Non spécifique d'un évènement clinique



Etude de plusieurs paramètres simultanément

dd-cfDNA : biomarqueur de transplantation pulmonaire ?

Etude multiparamétrique du cfDNA - LARA

Etude monocinétique, **prospective**, 62 patients inclus

LARA Study - ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03587493

Données cliniques et biopsie : **groupes stable vs non stable (rejet +/- infection)**

J15, M1, M3, M6, M12

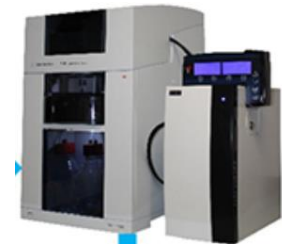
ADNcf ng/ μ L

dd-cfDNA (%)

AlloSeq cfDNA



Fragmentome



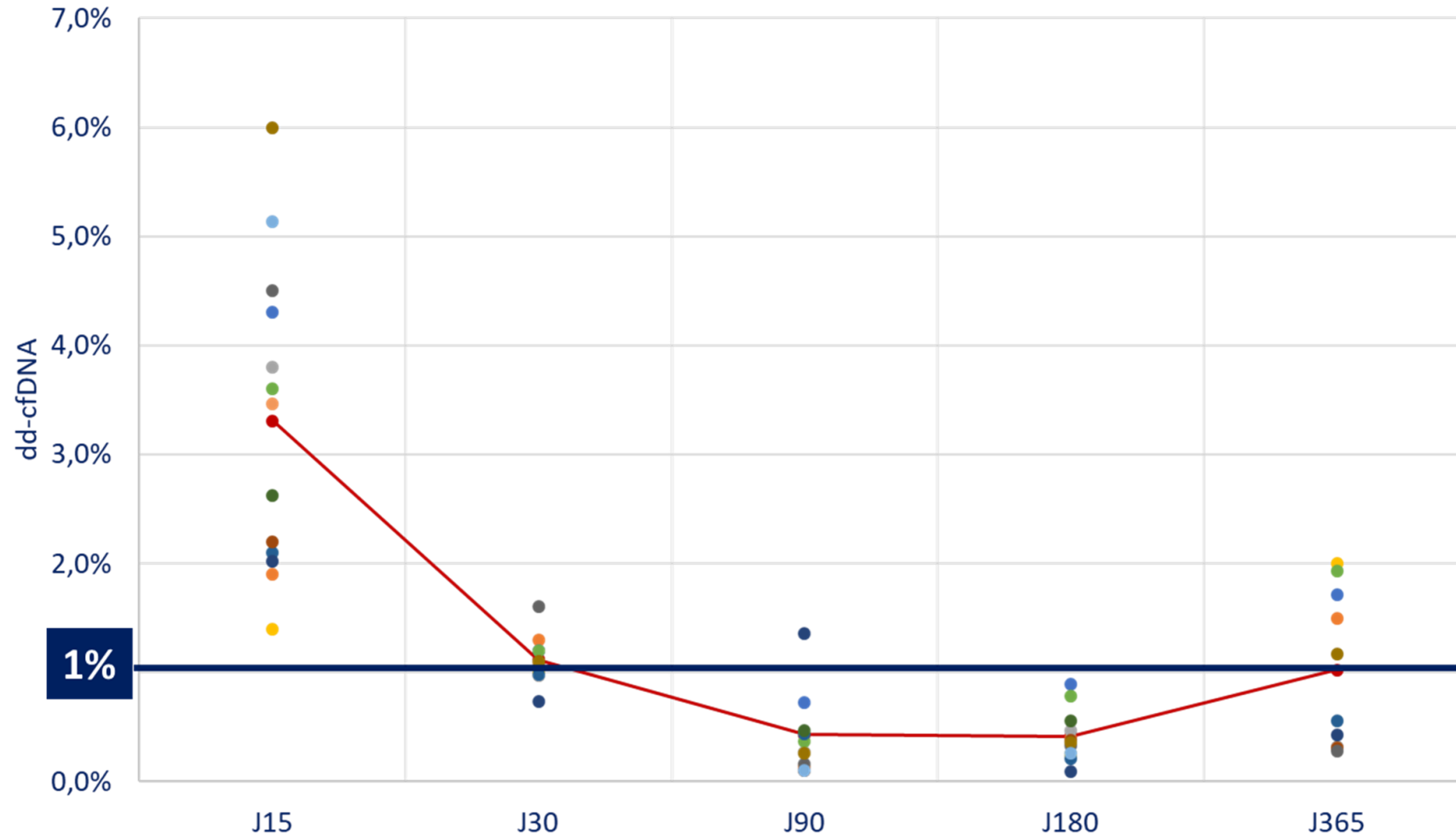
BIABooster

Pedini P, J Transl Med (2021)

Pedini P, Transplantation and Cellular Therapy (2021)

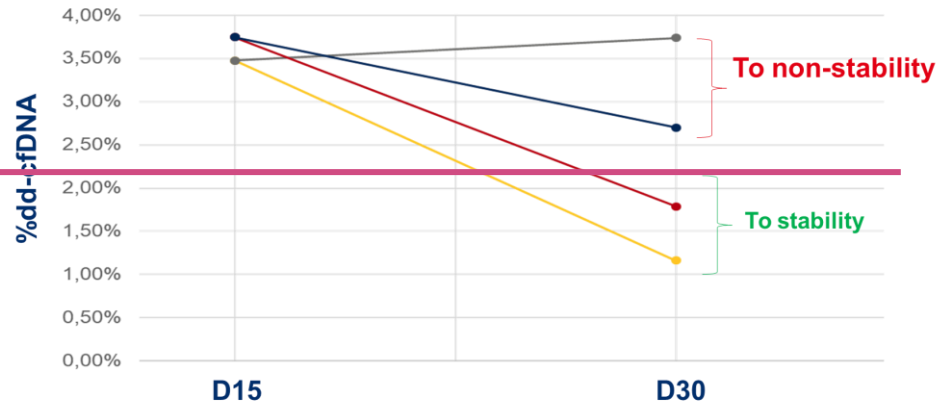
Pedini P, Frontiers in Immunology (2023)

dd-cfDNA : cinétique

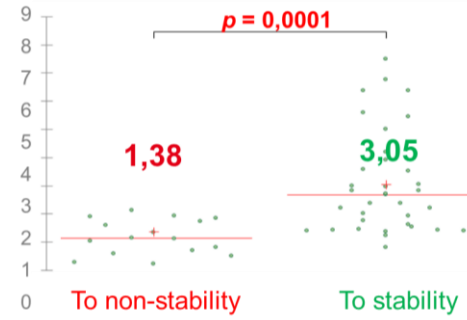


dd-cfDNA : cinétique

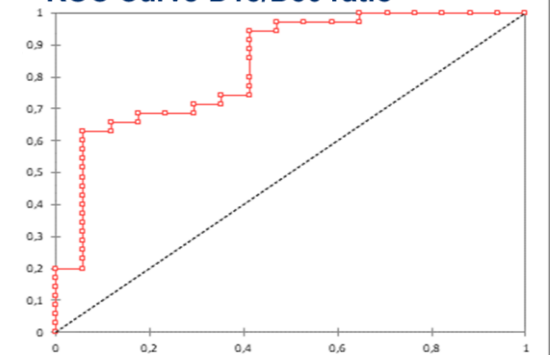
2.2%



Ratio D15/D30



ROC Curve D15/D30 ratio

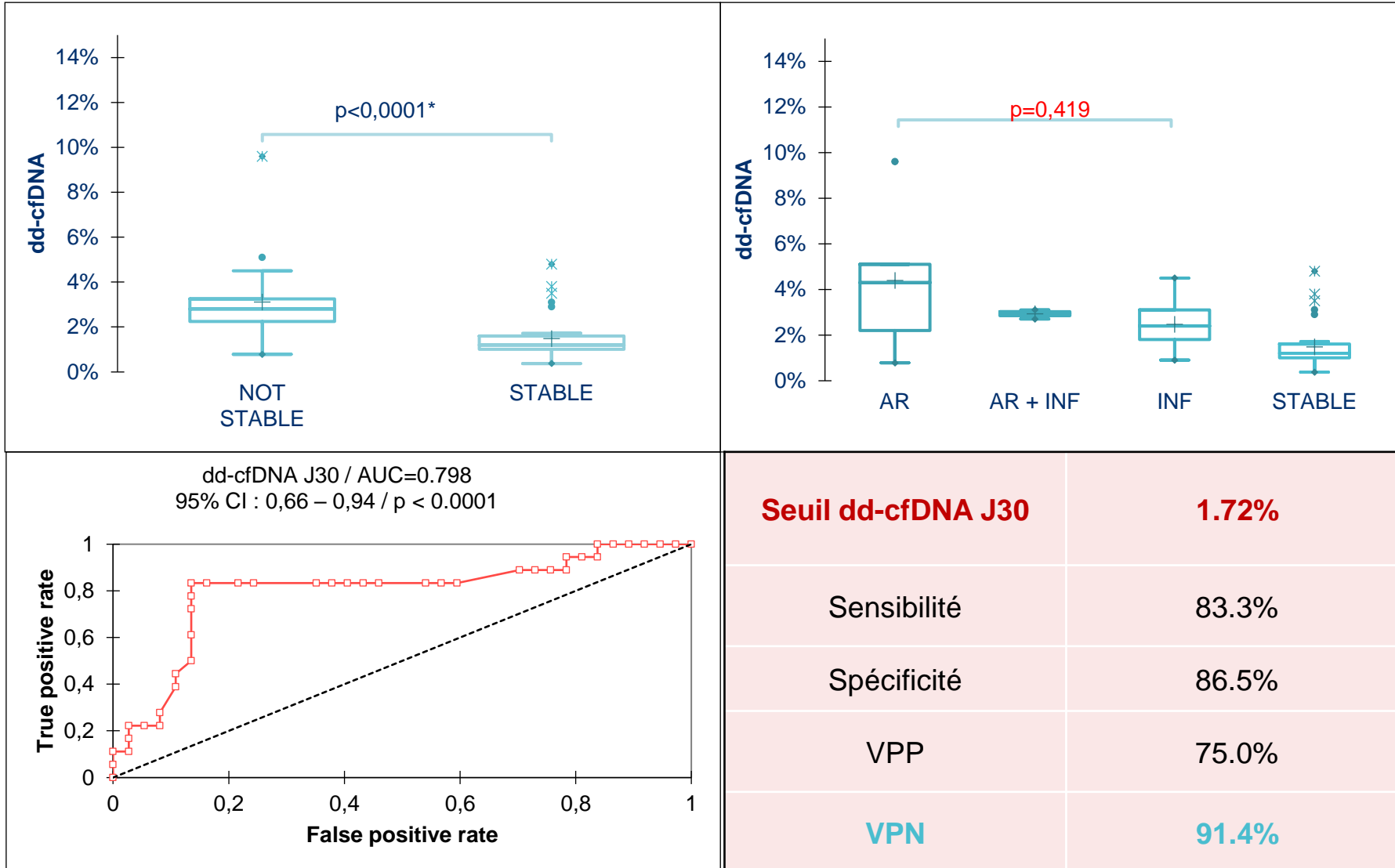


Threshold ratio : 2

Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
63%	94%	96%	55%

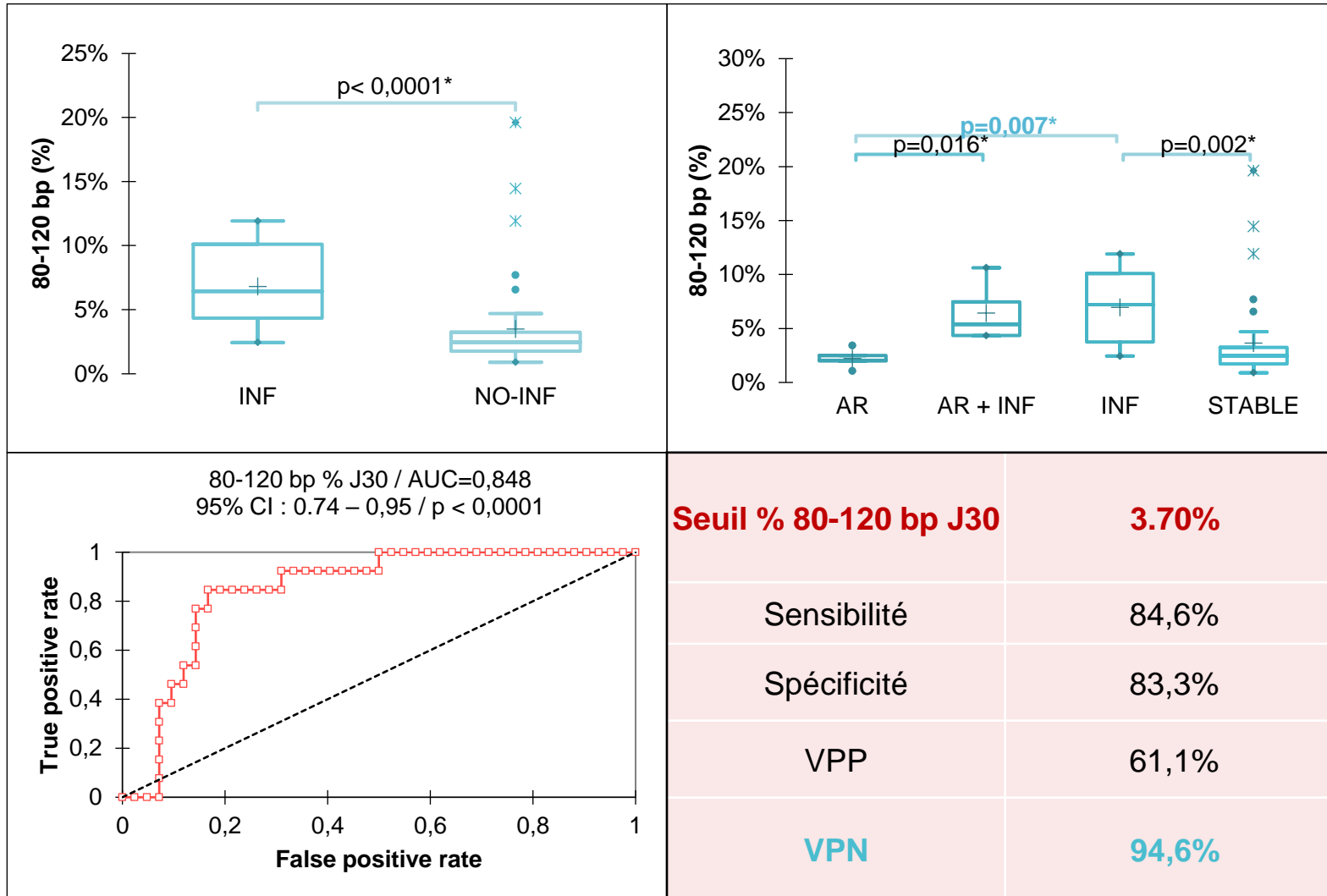
dd-cfDNA : intérêt clinique

% dd-cfDNA à J30

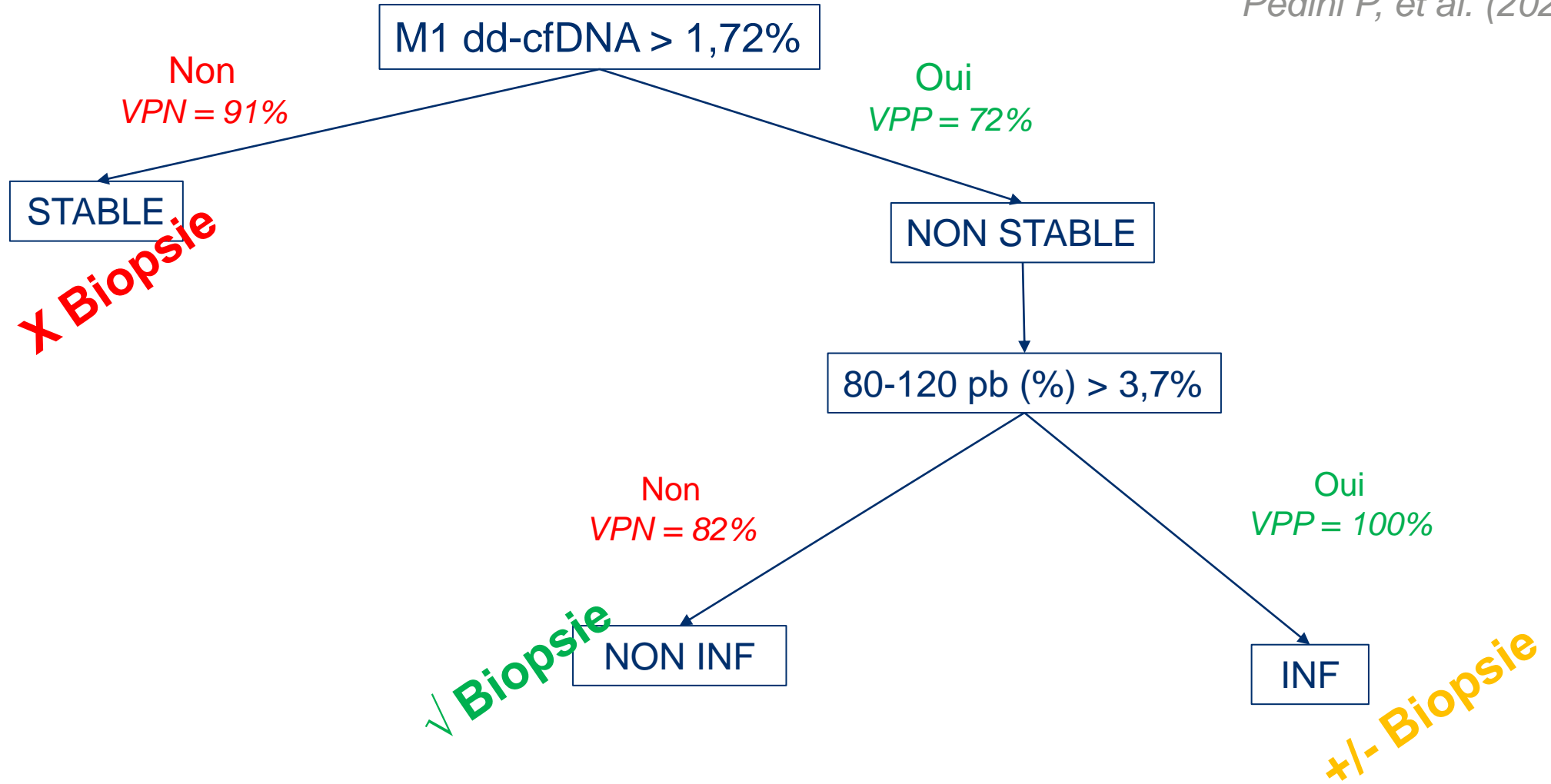


dd-cfDNA : intérêt clinique

Taille 80-120pb à J30

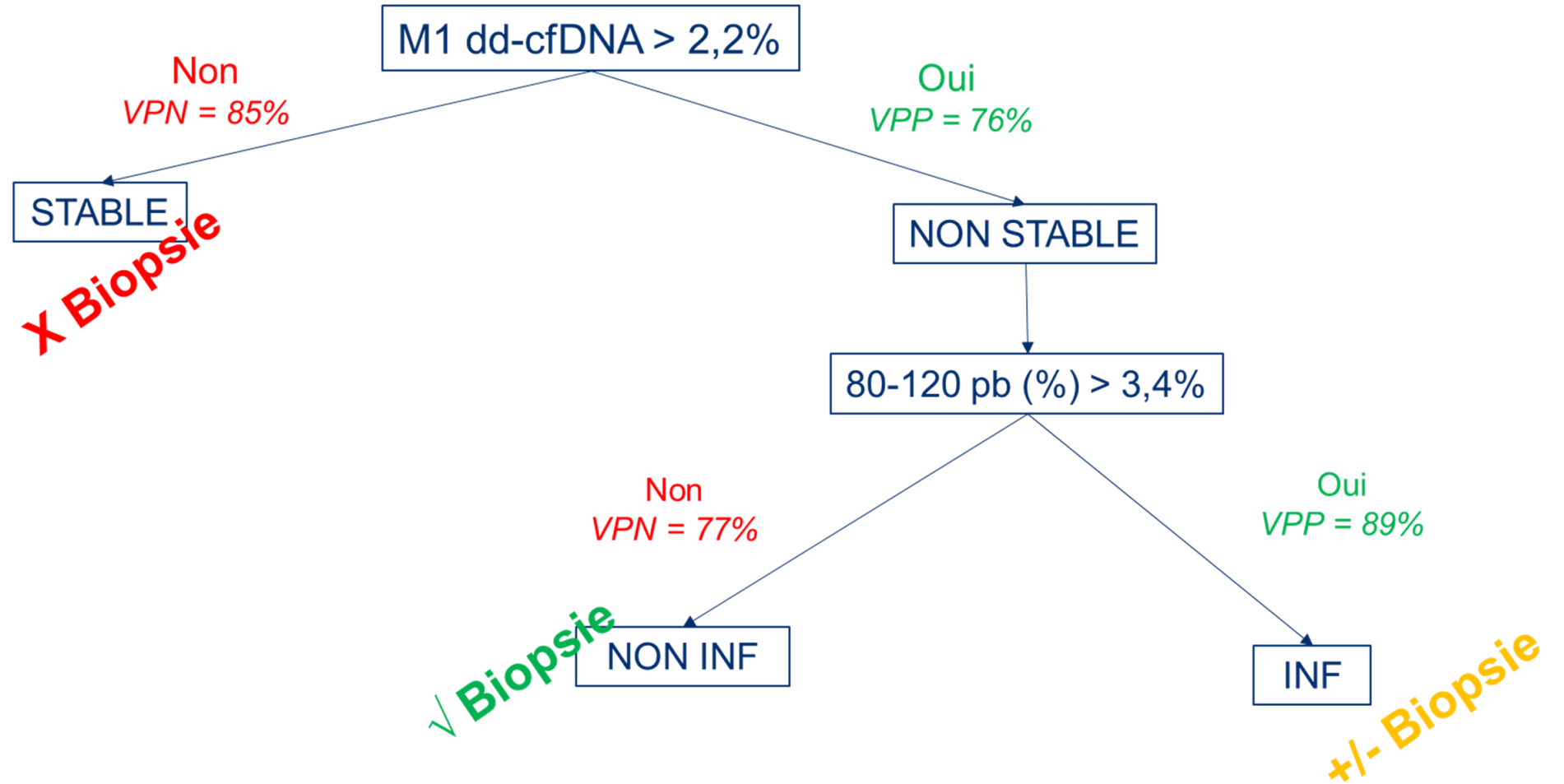


Vitesse de décroissance entre J15 et M1



Cohorte de contrôle

30 patients supplémentaires



Perspectives de l'étude LARA



Cinétique du dd-cfDNA et prédiction des événements tardifs

Etude multicentrique (LBA, mtADNcf, épigénétique...) : **cohorte PLUTO**




Étude épigénétique

- ✓ Thèse Alizée Sébastian
- ✓ Financement ABM et GIRCI Méditerranée
- ✓ Collaboration universitaire : MMG Marseille
- ✓ Collaboration industrielle : CGenetix

Origine tissulaire de l'ADNcf
Et informations du type de rejet

CONCLUSION :


BESOIN CLINIQUE



Bibliographie
Hypothèse de travail
Problématiques



Ecriture des projets de recherche
Financement
Partenaires / collaborateurs
Administratif (comité de protection des personnes, conventions)



Equipe de recherche + encadrement d'étudiants
Valorisation scientifique (publications, brevets, congrès...)
Perspectives de recherche



INTERET POUR LE PATIENT



Dr Christophe Picard
Pr Jacques Chiaroni

Recherche : Wassim El Nemer,
Julie di Cristorafo, Coralie
Frassati, Lucas Hubert

Labo HLA

Prélèvements/PLER : MDD,
Nathalie Marais, Sébastien Linossier

DRV



Transplantation pulmonaire

Dr Benjamin Coiffard
Pr Martine Reynaud-Gaubert
Recherches Cliniques: Yasmine



Dr Frederique Magdinier
Dr Jerome Robin





MERCI !

CONTACT

Pascal PEDINI

Pascal.pedini@efs.sante.fr