

RECOMMANDATIONS DE LA SFT-SFHI 2020

POUR LE TYPAGE HLA ET LE SUIVI PRÉ-POST TRANSPLANTATION RÉNALE DES ANTICORPS ANTI-HLA ET LEURS APPLICATIONS DANS LES CENTRES FRANÇAIS



Société Francophone d'Histocompatibilité et
d'Immunogénétique



Ouest-Transplant



*Société
Francophone de
Transplantation*

31^{ÈME} CONGRÈS OUEST TRANSPLANT – 19 NOVEMBRE 2021
DR MATHILDE CHEREL (RENNES) ET DR FLORENT DELBOS (NANTES)

LE LIEN ENTRE LE LABORATOIRE HLA ET LES CLINICIENS

- S'assurer de la compatibilité immunologique entre le greffon et le receveur
- Stratifier le risque immunologique s'il est identifié
- Suivre les conflits immunologiques identifiés

Recommandations

Protocoles locaux signés entre les biologistes et les cliniciens

Standards techniques

- Suivre les évolutions technologiques
- Suivre les productions scientifiques
- S'ancrer dans la démarche de soin du patient
- Prendre en compte les dépenses publiques

TYPAGE HLA

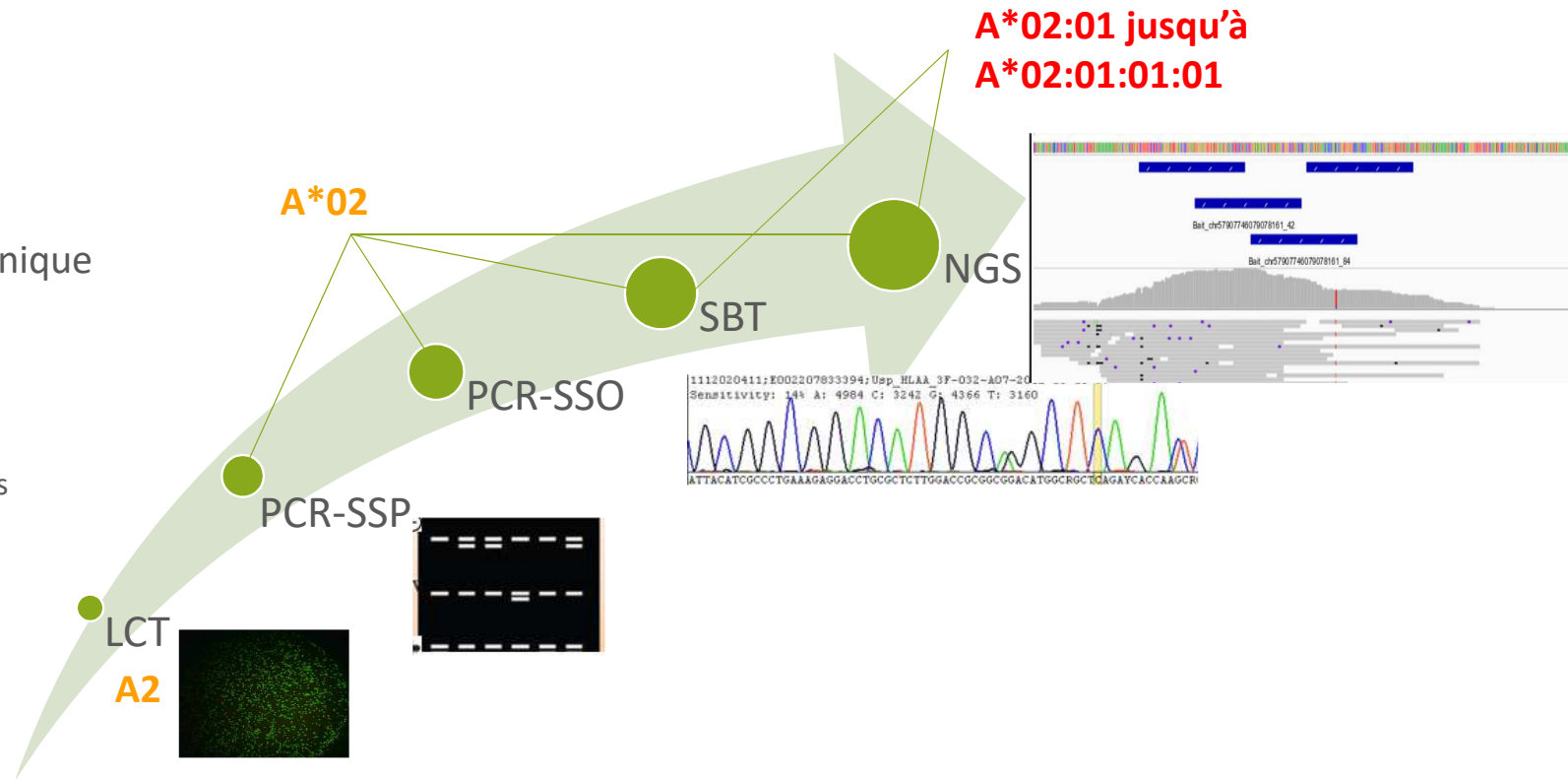
- Identification des antigènes déterminant l'histocompatibilité (Human Leukocyte Antigen) à la surface des cellules – Ag présents sur les cellules du greffon transplanté mais aussi chez le receveur
- Diversité du polymorphisme ne permet pas la greffe HLA identique (1/1 million)
- Technique de typage de plus en plus évoluée :

Haute résolution Basse résolution

- **A2** : antigène = phénotype = technologie de sérologie (LCT)
- **A*02** : groupe d'allèles

- **A*02:01** : protéine HLA unique
- **A*02:01:01:01** : allèle

- Plus précis :
 - Ouverture à des greffons
 - Matching epitope
- Plus cher
- Plus long en technique



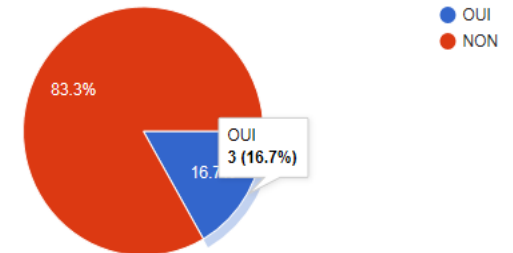
RECOMMANDATIONS SFT-SFHI

Haute résolution
Basse résolution

| typage | Receveur | Donneur |
|--------------------------------|--|---|
| 1 ^{ère} détermination | A-B-C DRB1-DQA1 DQB1-DPB1- | A-B-C DRB1-DQA1 DQB1-DPB1 En urgence : résolution intermédiaire = allèle le plus probable |
| 2 ^{ème} détermination | A B DR DQ = contrôle du prélèvement | A-B-C DRB1-DQA1 DQB1-DPB1 + DPA1-DRB3-4-5 Non recommandé : typage sur rate et ganglion à réception par chaque laboratoire |

Cross-match
virtuel

Application de la reco:

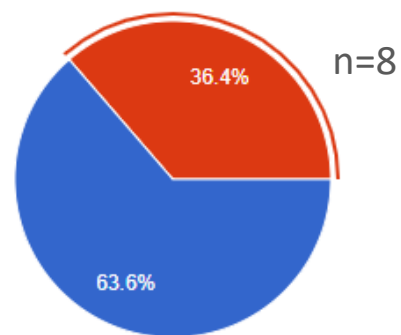


1ère partie: Recommandation pre greffe 2.2 :

N= 22 labo

La vérification du typage en basse résolution à réception des organes n'est pas recommandée.
Nous aimerions évaluer le rapport bénéfice/risque de la non vérification de typage en urgence:

Avez vous observé au cours des 5 dernières années, une discordance entre le typage annoncé par le labo HLA "donneur" et le typage réel (contrôlé en urgence ou à distance)?



● NON
● OUI

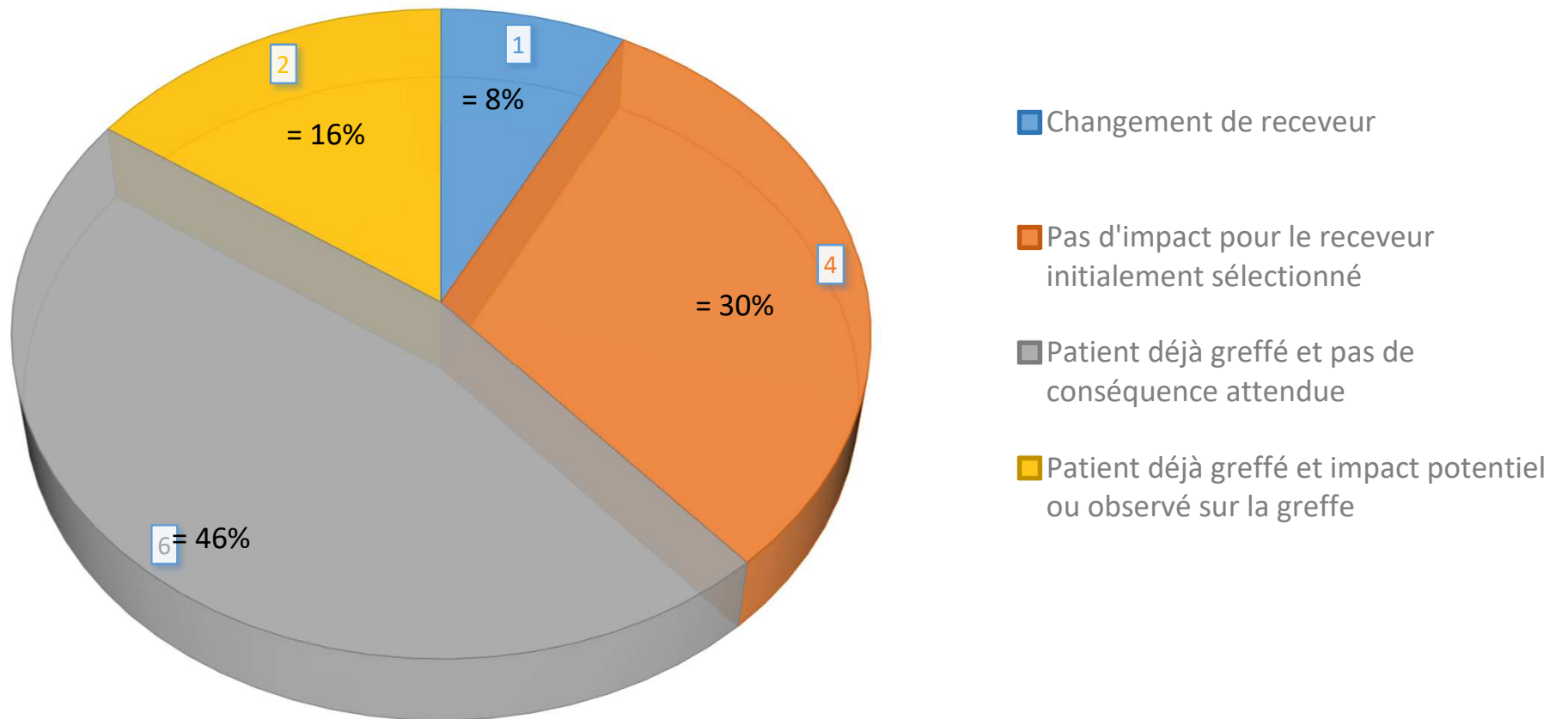


13 discordances recensées

PMO: Synthèse des discordances entre le typage annoncé par le labo HLA donneur et le typage réel sur les 5 dernières années (sur 22 laboratoires)

| N | Type d'erreur | Locus concerné | Technique initiale du typage PMO à l'origine de l'erreur | Technique ayant permis de révéler l'erreur |
|---|----------------------------|----------------|--|--|
| 2 | Inversion des prélèvements | Tous | | Linkage |
| 1 | Inversion des bons N°2 | Tous | | LCT |
| 3 | Erreur de retranscription | DQA1 | | SSO |
| | | DQA1 | | Linkage |
| | | DQB1 | | LCT et SSP Bionobis |
| 7 | Erreur de typage | DQB1 | SSP Bionobis | SSO |
| | | B | Fluovista | LCT |
| | | B | Fluovista | LCT |
| | | B | Fluovista | Linkage |
| | | DRB1 | Fluovista | LCT |
| | | DPB1 | Qtype (mauvaise interprétation logiciel) | Linkage |
| | | DQB1 | SSP Bionobis | Linkage |

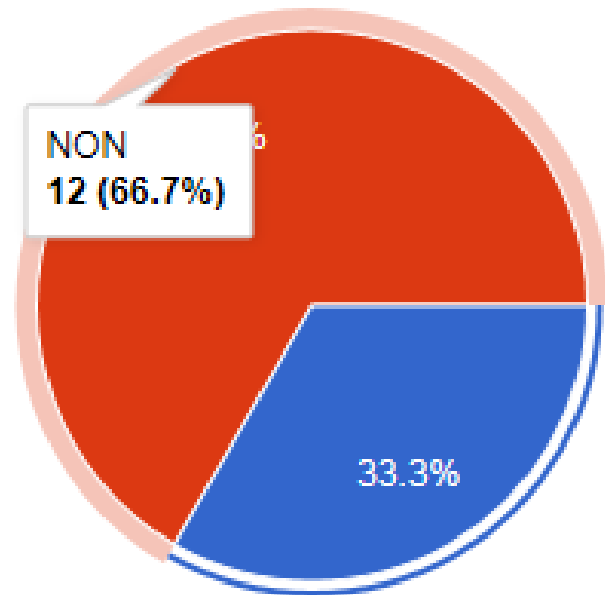
IMPACT SUR LE PROJET DE GREFFE OU SUR LA GREFFE



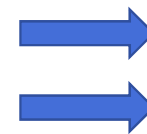
Suite reco sur le typage chez le donneur:

Complément de typage en haute résolution dans les jours suivants la TX par le labo du site de prélèvement

Application de la recommandation:



● OUI
● NON



Utilité

Fonctionnalité non disponible
dans Cristal

RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI-HLA

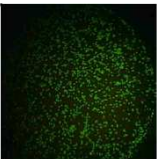
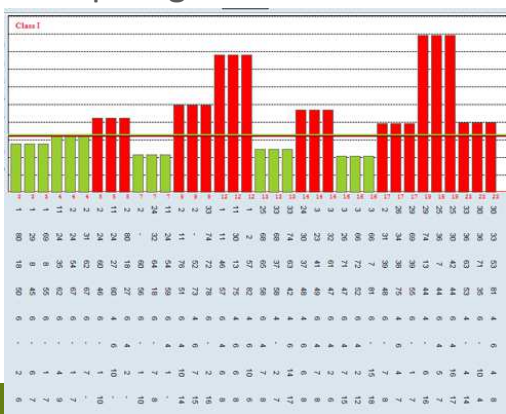
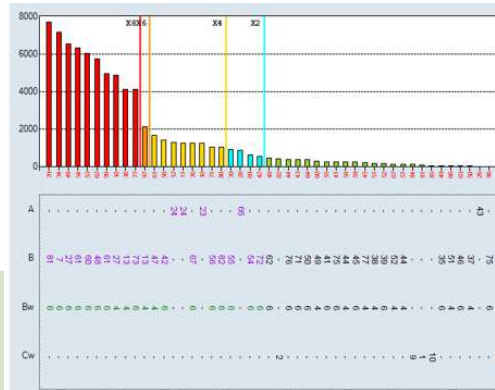
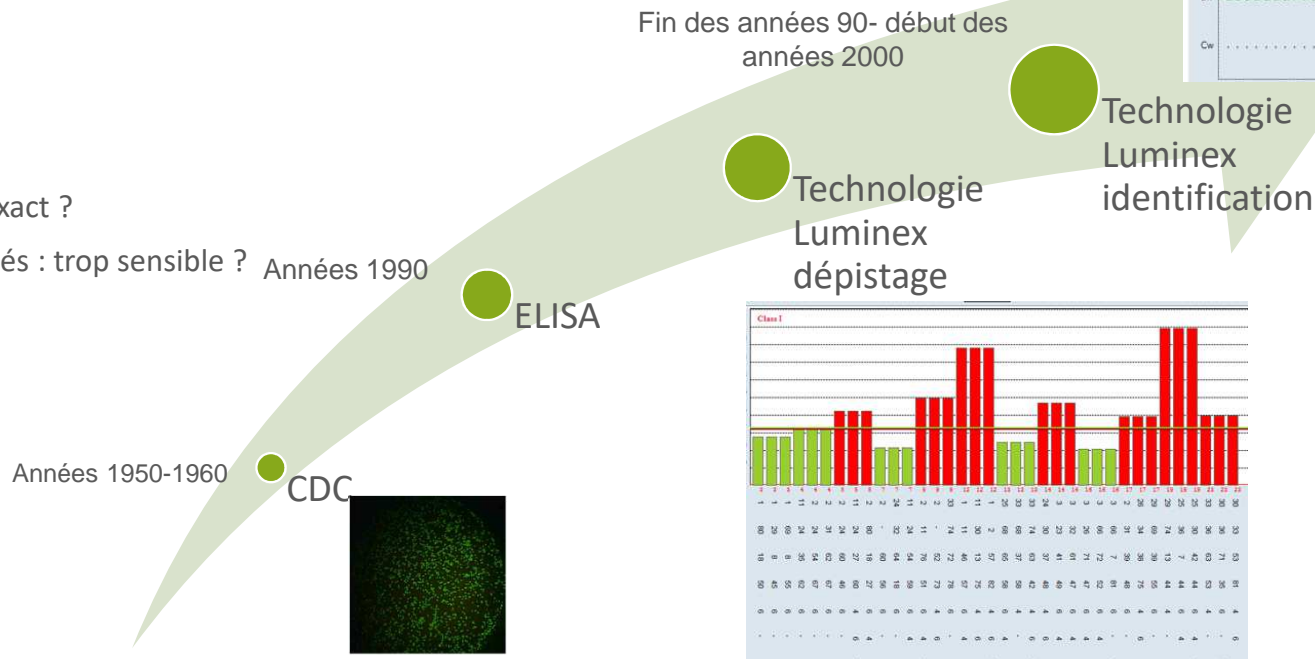
- Détermination des anticorps pré-formés ou néo formés pouvant engendrer un rejet humoral : DSA = donor specific antibody

- Technique d'identification de plus en plus évoluée :

- **CDC** : technologie de sérologie (LCT) sur une lignée cellulaire
- **ELISA** : plaquettes/lignées EBV
- **LUMINEX** : cytométrie en flux (intensité de fluorescence seuil)
 - **Dépistage** : 3 lignées cellulaires/bille
 - **Identification (Single Antigen)** : 1 antigène purifié / bille

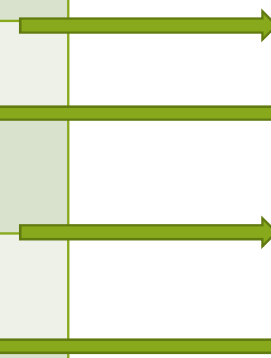
Technique sensible

- Plus sensible
- Plus précis
- Plus cher
- Ag dénaturés : inexact ?
- Quantité d'Ag coatés : trop sensible ?



RECOMMANDATIONS SFT-SFHI: AC PRÉ-GREFFE

| Recherche Anticorps anti-HLA | Avant inscription | inscription | | |
|--|-------------------|--|---|--|
| | sérothèque | Luminex Dépistage et identification sérothèque | | |
| | | Négatifs (seuils locaux) 40% sur liste d'attente* | Positif (seuil local) 36,3% sur liste d'attente* | Positif H3 (seuil local) 23,7% sur liste d'attente* |
| À 3 mois | | Dépistage si evt immunisant Sérothèque | Dépistage sérothèque | Identification sérothèque |
| À 6 mois | | Dépistage Sérothèque | Identification Sérothèque | Identification Sérothèque |
| À 9 mois | | Dépistage si evt immunisant Sérothèque | Dépistage sérothèque | Identification Sérothèque |
| À 12 mois | | Dépistage +/- Identification Sérothèque | Identification Sérothèque | Identification Sérothèque |
| -1 mois post transfusion -3 mois après accouchement ou fausse couche -Jour de greffe | | Identification Sérothèque | Identification Sérothèque | Identification Sérothèque |



Cross-match virtuel

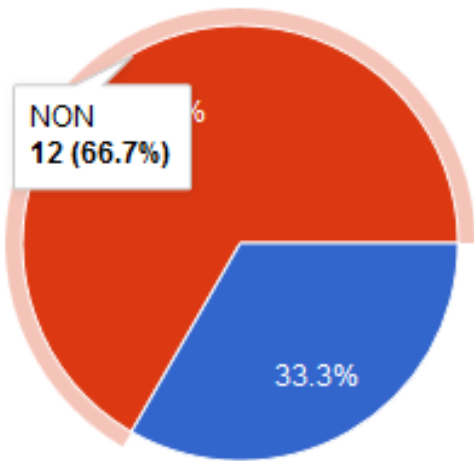
CDC : n'est plus recommandé

ELISA : n'est plus utilisé

*: Rapport ABM 2020

3.2 Suivi de l'immunisation sur liste: Application des recommandations

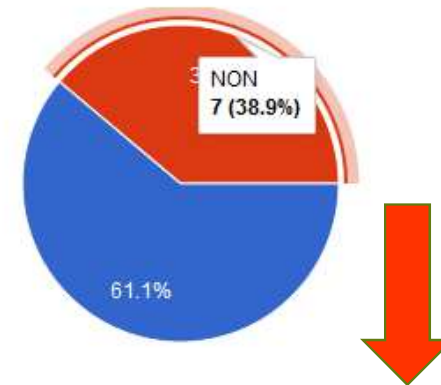
- Suivi par Single Antigen tous les 3 mois pour les patients hyperimmunisés (TGI>85%) et/ou éligible au programme Antigènes Permis (HAP)



Globalement DEP/HD en alternance tous les 3 mois comme pour les immunisés « classiques »



- En cas d'évènement immunisant (transfusion ou grossesse ou fausse couche) : recherche ac anti HLA **par Single Antigen** à 1 mois après transfusion ou 3 mois après grossesse ou fausse couche



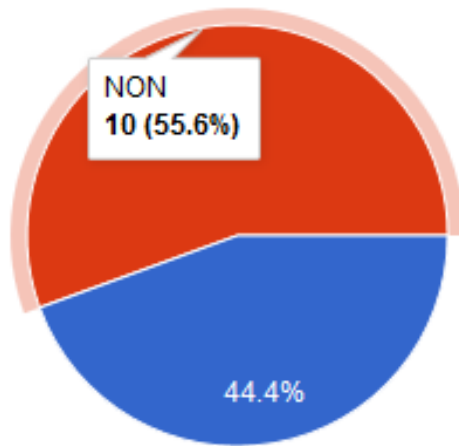
Majoritairement DEP en 1^{ère} intention

RECOMMANDATIONS SFT-SFHI: AC POST GREFFE

| Recherche Anticorps anti-HLA | Suivis | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| | Négatifs (seuils locaux) | Positif (seuil local) | Positif H3 (seuil local) |
| Jour de greffe | Dépistage Sérothèque | Identification sérothèque | Identification sérothèque |
| | Négatifs (seuils locaux) | Positifs (seuil local) sans DSA | Positif (seuil local) avec DSA |
| À 15 jours | | | Identification |
| À 3 mois | Dépistage Sérothèque | Identification Sérothèque | Identification Sérothèque |
| À 12 mois | Dépistage Sérothèque | Identification Sérothèque | Identification Sérothèque |
| Chaque année | Dépistage Sérothèque | Identification Sérothèque | Identification Sérothèque |
| <ul style="list-style-type: none"> - Biopsie rénale sur indication - Non compliance au traitement - Minimisation traitement IS : 3 à 6 mois - Grossesse ou FC : à 3 mois - Transfusion : à 1 mois | Identification Sérothèque | Identification Sérothèque | Identification Sérothèque |
| <ul style="list-style-type: none"> - Transplantectomie : 30 jours et 6 mois - Arrêt IS : 30 jours et 6 mois | Dépistage Sérothèque | Identification Sérothèque | Identification Sérothèque |

Application des recommandations post-greffe:

1 seul point fait débat: Single Ag à 3 mois, 12 mois puis 1 fois par an pour les patients immunisés sans DSA



● OUI
● NON

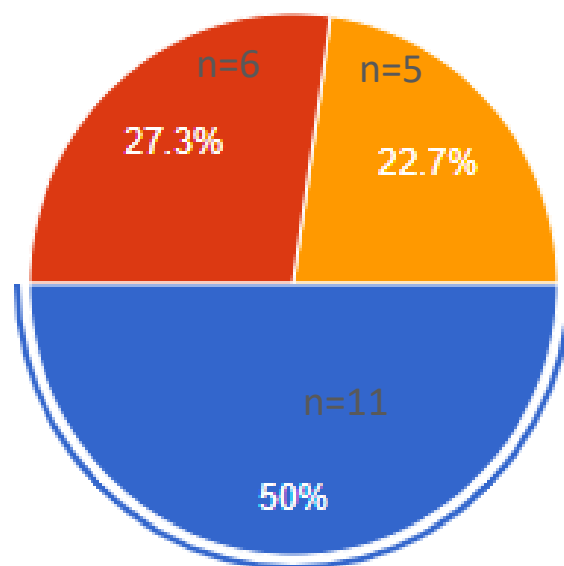


Majoritairement par DEP et suivi du profil

Conclusion: Globalement plus de Single Antigen dans ces recommandations

En l'absence de contraintes financières, appliqueriez vous ces recommandations?

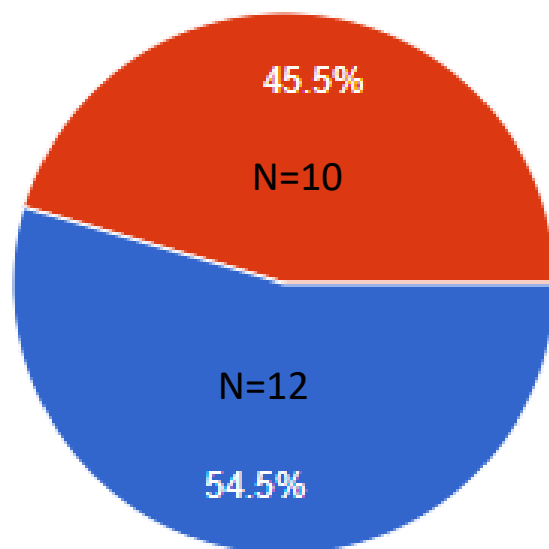
22 responses



- OUI
- NON
- Non concerné car nous appliquons l'ensemble des recommandations

Avez vous revu avec vos cliniciens votre contrat clinico biologique suite à la publication de ces recommandations?

22 responses



● OUI
● NON

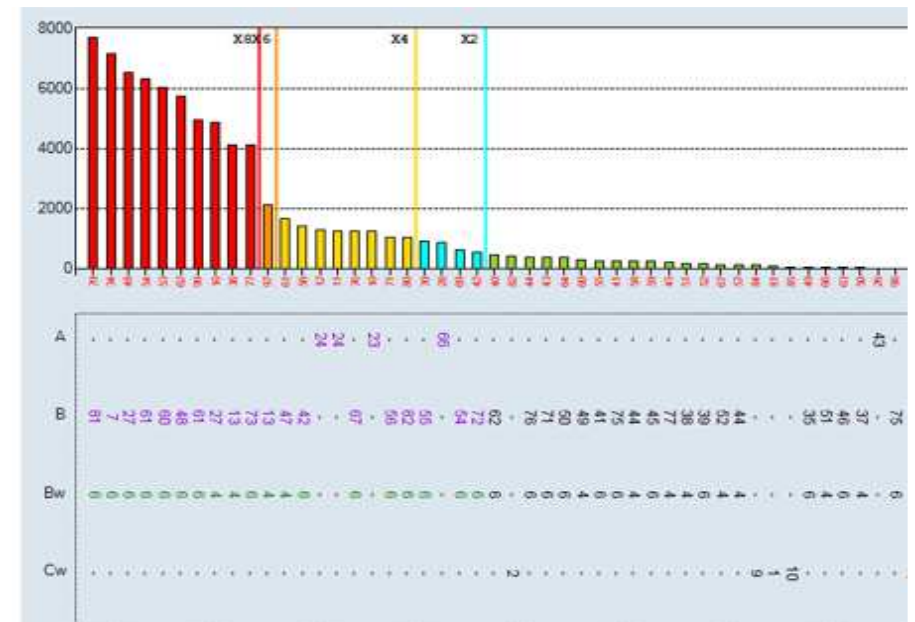


Sondage été 2020

CROSS MATCH

- Epreuve de compatibilité entre le greffon et les sérums du patient
- Technique de plus en plus sensible :
 - **CDC** : technologie de sérologie (LCT) sur les lymphocytes T et B = cytotoxicité
 - **CMF** : technologie visant à mettre en évidence la formation du complexe immun sur les lymphocytes T et B
 - **VIRTUEL** : confrontation des anticorps identifiés chez le patient sur tous ses sérums avec le typage annoncé du greffon
 - Négatif : absence de DSA ou DSA inférieur au seuil d'interdiction défini par le protocole local
 - Positif : Présence de DSA supérieurs au seuil d'interdiction défini par le protocole local

- Epreuve de compatibilité entre le greffon proposé et les sérums du patient
- Technique de plus en plus sensible :
 - **CDC** : technologie de sérologie (LCT) sur les lymphocytes T et B = cytotoxicité
 - **CMF** : technologie visant à mettre en évidence la formation du complexe immun sur les lymphocytes T et B
 - **VIRTUEL** : confrontation des anticorps identifiés chez le patients sur tous ses sérums avec le typage annoncé du greffon
 - Négatif : absence de DSA ou DSA inférieur au seuil d'interdiction défini par le protocole local
 - Positif : Présence de DSA supérieurs au seuil d'interdiction défini par le protocole local

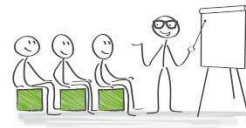


RECOMMANDATIONS SFT-SFHI 2020

| Cross-match | CDC | CMF T et B | VIRTUEL |
|---|---|-----------------------|---------|
| Cross-matches cellulaires rétrospectifs | dans les 24 h post-greffe <ul style="list-style-type: none"> - Protocole cliniciens/biologistes - Pas d'évènement immunisant depuis la dernière recherche - Suivi < 3 mois (ou 6 mois pour les non immunisés) - Greffe combinée organe thoracique-rein | | négatif |
| Cross-matches cellulaires prospectifs | <ul style="list-style-type: none"> - évènement immunisant ou doute depuis la dernière recherche - Suivi > 3 mois - Certains H3 en désimmunisation - Greffe combinée foie-rein - Rein greffé en combiné avec un foie quand CDC pré-hépatique est positif - (greffe donneur vivant) | | |
| Stratification risque | | À faire en cas de DSA | |

CONCLUSION

Recommandations des sociétés savantes



Expériences des centres cliniques et exigences



Expertises techniques des laboratoires



Protocoles locaux signés entre les biologistes et les cliniciens et revus régulièrement +++

