

Le complexe H.L.A. et les transplantations rénales.

P. MERCIER, D. REVIRON - Laboratoire d'Histocompatibilité du Centre Régional de Transfusion Sanguine - MARSEILLE.

LE SYSTEME HLA

H.L.A. sont les initiales de "Human Leucocyte Antigen".

Les antigènes HLA sont des molécules présentes à la surface des globules blancs et sur l'endothélium des vaisseaux sanguins. Ces molécules sont des **glycoprotéines** synthétisées grâce à la transcription des gènes HLA des locus A, B, C, DR, DQ, DP, localisés sur le chromosome 6.

Le système HLA est caractérisé par son extrême **polymorphisme**. Il existe entre les molécules HLA des variations structurales qui différencient les individus. Il y a donc un grand nombre d'antigènes HLA différents et de nombreuses combinaisons d'antigènes possibles chez chaque individu.

On dénombre : 24 spécificités HLA A : A1, A2, A3, A9, ...
50 spécificités HLA B : B5, B7, B8, B12, ...
18 spécificités HLA DR : DR1, DR2, DR3, DR4, ...

pour ne parler que des locus A, B, DR, qui sont les plus importants en transplantation.

Les spécificités HLA sont **génétiquement transmises**.

Les gènes des différents locus A, B, DR... sont transmis en bloc, on dit qu'ils forment un **haplotype**. Chaque individu possède **une haplotype venant de son père et un haplotype venant de sa mère**.

L'expression des gènes HLA est codominante.

Les spécificités de ces deux haplotypes sont exprimées à la surface des cellules. Chacun de nous possède donc sur ses globules blancs :

- 2 spécificités HLA A
- 2 spécificités HLA B
- ce sont les antigènes de la classe I
- 2 spécificités HLA DR
- ce sont les antigènes de la classe II

Pour les enfants d'une famille il existe 4 possibilités de répartition des 4 haplotypes parentaux. Il y a donc 1 chance sur 4 pour que 2 individus d'une fratrie soient identiques.

FONCTION DES MOLECULES HLA

Phénomène de restriction immunitaire

Les molécules HLA servent à "présenter" les antigènes étrangers (virus par exemple) aux lymphocytes T.

Le lymphocyte T peut initier une réponse immune tendant à éliminer l'intrus, si, et seulement si, il reconnaît un antigène "étranger" en association avec une molécule HLA du "soi".

La réponse immunitaire d'un individu est donc "restreinte" par ce mécanisme.

Complexe Majeur d'Histocompatibilité

Il a été observé depuis longtemps et notamment grâce à l'étude des greffes familiales que l'identité des groupes HLA chez le donneur et le receveur permet d'éviter le rejet de la greffe. C'est pourquoi le système HLA a été appelé le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (C.M.H.).

HLA ET IMMUNISATION

Lors de la grossesse, des globules blancs du bébé passent à travers la barrière placentaire dans la circulation sanguine de la mère. De même lors d'une transfusion ou d'une greffe d'organe, des globules blancs du donneur vont apparaître dans la circulation sanguine du receveur.

Les molécules HLA présentes à la surface de ces globules blancs peuvent être reconnus comme des antigènes étrangers et entraîner une **immunisation** qui se manifeste par l'apparition d'anticorps dirigés spécifiquement contre ces antigènes.

GREFFES RENALES

Une greffe rénale peut être effectuée à partir d'un donneur vivant apparenté ou d'un sujet non-apparenté en état de mort cérébrale cœur battant.

Les meilleurs résultats chez le receveur sont obtenus par une greffe avec un individu HLA identique de la même fratrie.

En France où les possibilités de dialyse permettent aux insuffisants rénaux d'attendre plusieurs mois une greffe, les greffes de rein de cadavre sont les plus souvent pratiquées (98,1% des greffes réalisées en 1991). Nous nous limiterons ici à la description des greffes de rein de cadavre non apparentées.

En 1991, 4886 patients étaient en attente de greffe en France. Ce nombre de patients en attente de greffe augmente chaque année.

Par contre le nombre de greffes réalisées, 1972 en 1991 semble stable depuis quelques années.

Ceci nous place dans le contexte d'une pénurie d'organes où chaque greffon doit être considéré comme très précieux.

HLA ET GREFFES

Lors d'une greffe, les molécules HLA du **donneur** sont présentes sur l'endothélium des vaisseaux du greffon. Ces molécules HLA sont reconnues comme des antigènes étrangers et peuvent entraîner une réaction de rejet du greffon par le système immunitaire du receveur. Cette réaction de rejet sera plus forte et plus rapide si le receveur était immunisé au préalable contre les antigènes du donneur. C'est pourquoi, avant une greffe de rein, on recherche une compatibilité HLA du donneur et du receveur et on vérifie chez le receveur l'absence d'anticorps dirigés contre le donneur.

Pour évaluer les résultats des transplantations on étudie le pourcentage de greffons survivants en fonction de la durée après greffe. Ainsi, pour les greffes réalisées avec 6 identités HLA A, B, DR entre donneur et receveur 88% des greffons seront fonctionnels un an après la greffe. Par contre s'il y a 5 identités HLA ou moins, 79% seulement de greffons seront encore fonctionnels à un an. Cette différence s'accroît après la première année. La demi-vie des greffons (la durée après laquelle la moitié des greffons survivants à 1 an sont rejetés) est estimée à 17,3 ans dans le premier groupe et à 7,8 ans dans le deuxième groupe (figure 1).

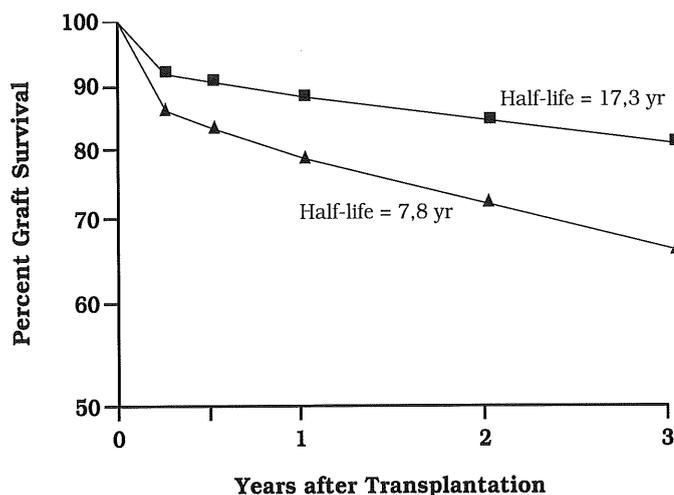


Figure 1. Survival of Renal Allografts Matched and Mismatched for HLA Antigens as a Function of Time after Transplantation.

Squares denote first renal transplants ($n = 1004$) in which all six HLA antigens were matched between the donor and the recipient.

Triangles denote first renal transplants ($n = 22,188$) in which one or more HLA antigens were mismatched between the donor and recipient. $P < 0,001$ for all intervals. The percentages are shown on a logarithmic scale.

EN PRATIQUE : BILAN PRE-GREFFE

Objectifs :

- respecter la compatibilité **ABO** entre receveur et donneur
- rechercher la compatibilité HLA entre receveur et donneur
- vérifier l'absence d'anticorps anti-HLA du receveur dirigés contre le greffon.

1) Avant l'inscription sur le fichier national de France-Transplant :

- groupage ABO
- groupage HLA : A, B, DR
- recherche d'anticorps anti-HLA
- groupage Rhésus, Lewis, Kell et une recherche d'agglutinines irrégulières (dans le cadre du bilan pré-transfusionnel)

2) Après l'inscription :

- recherche d'anticorps anti-HLA par dépistage sur panel de 30 cellules
 - tous les 3 mois
 - 48 heures après chaque transfusion
 - 15 jours après chaque transfusion
- s'il existe un anticorps :
 - identification si possible des spécificités reconnues (par exemple anti HLA A3 + B7)
 - identification de la nature (IgG ou IgM) de l'anticorps par réduction par le D.T.T. si anticorps polyspécifique
 - conservation des sérums positifs dans la sérothèque

Si un malade a des anticorps reconnaissant plus de 80% des cellules du panel, après élimination des IgM, il est considéré comme **Hyperimmunisé**. Il devra recevoir un greffon parfaitement compatible ce qui entraîne l'attribution d'une priorité dans le système de distribution national des greffons.

3) Avant la greffe

- groupage HLA : A, B, DR à partir des ganglions ou des cellules spléniques du **donneur**
 - interrogation minitel de la liste France-Transplant des receveurs
 - choix des receveurs
 - en fonction de la compatibilité ABO avec le donneur
 - en fonction de la compatibilité HLA avec le donneur
 - en fonction de la spécificité des anticorps du receveur cross match : recherche dans le sérum du receveur d'un anticorps dirigé contre les cellules du donneur
- On utilise pour réaliser ce cross match (CM) :
- le sérum historique : sérum le plus "large" de la sérothèque
 - et le sérum du jour

4) Décision de greffe :

Un CM positif du sérum historique **ou** du sérum du jour sur les lymphocytes T du donneur contre-indique la greffe

Un CM positif avec **seulement des IgM** ne contre-indique pas la greffe

Un CM positif sur les lymphocytes B du malade fait discuter la greffe

REGLES NATIONALES DE REPARTITION DES GREFFONS RENAUX DEFINIES PAR LES MEMBRES DE FRANCE-TRANSPLANT

- Tout malade candidat à une transplantation doit être inscrit sur la liste nationale gérée par informatique.
- Les greffons disponibles sont inscrits sur la liste nationale par minitel.
- Les greffes doivent respecter la compatibilité ABO
- Les reins des donneurs "O" sont réservés aux receveurs "O" ou "B"; les reins des donneurs "A" sont réservés aux receveurs "A" ou "AB" (pour ne pas déséquilibrer les listes d'attente au détriment des receveurs "O").
- Les patients hyperimmunisés (H3) sont prioritaires sur tous les autres patients : si un greffon ABO compatible partage 4 identités ou plus avec un receveur H3, il doit être envoyé à l'équipe qui transplantera ce patient.
- Quand il n'y a pas de priorité H3, le choix du receveur se fait suivant une priorité locale, régionale puis nationale.
- Le choix du receveur se fait en fonction de la meilleure compatibilité dans le système HLA. A nombre égal d'identités, les compatibilités DR sont > aux compatibilités B, elles-mêmes > aux compatibilités A.
- Les reins de donneurs < 10 ans sont réservés prioritairement pour les enfants < 15 ans.
- Une recherche sérologique virale est obligatoire chez le donneur avant le prélèvement. Sont testés les mêmes marqueurs que ceux recherchés chez les donneurs de sang (syphilis, ag HBS, Anti-HBc, ALAT, Anti-HCV, Anti-HIV, Anti-HTLV1,2, Anti-CMV). Le prélèvement est interdit par France-Transplant chez un donneur HIV+ ou HCV+. Pour les autres marqueurs l'évaluation du risque de transmission virale reste en dernier ressort de l'entière responsabilité de l'équipe de transplantation.