

Compatibilité HLA et Cross-Match pré-greffe

Dr J.D. BIGNON, Laboratoire d'Histocompatibilité, Etablissement de Transfusion sanguine - NANTES

INTRODUCTION

Le système HLA (Human Leucocyte Antigen) décrit progressivement à partir des années 1950, s'est rapidement révélé comme le système majeur de compatibilité tissulaire (ou Complexe Majeur d'histocompatibilité = CMH). Les premiers travaux de J. Dausset en France (Prix Nobel de Médecine en 1980), de J. Van Rood, de R. Payne, de W. Bodmer à l'étranger ont été déterminants pour cette nouvelle discipline immunologique basée sur les fonctions d'un système de groupe leucocytaire et tissulaire. Des améliorations techniques notables (P. Terasaki - 1964) ont permis une connaissance de ce système, de sa génétique, de ses fonctions dans la réponse immune et des applications en médecine.

GÉNÉTIQUE "HLA"

La transmission de ces marqueurs du groupe HLA obéit aux règles de la génétique mendélienne, dont les gènes codant ces marqueurs de groupe sont présents sur le bras court du chromosome 6 chez l'homme.

L'une des caractéristiques majeures de ce système de groupe est son extrême complexité liée à la diversité de ces marqueurs, ou polymorphisme.

Ce système unique comporte plusieurs séries différentes que l'on répartit en deux classes - HLA classe I et HLA classe II -. Ces séries sont notées :

- HLA Classe I = Série A
Série B
Série C

- HLA Classe II = Série DR
Série DQ
Série DP

Il existe en fait d'autres séries de moindre importance qui ne seront pas mentionnées ici. Pour chacune de ces séries, il existe un grand nombre de groupes (variétés) différents (de 20 pour la série C à près de 200 pour la série B ou DR).

Ces groupes correspondent à des molécules ou antigènes exprimés sur les tissus ou cellules du sang (à l'exclusion des globules rouges) et sont définis, synthétisés par les gènes correspondants. Chaque individu exprimera donc deux variétés de molécules pour chaque série A, B, C, DR, DQ, DP (une variété d'origine paternelle, une autre d'origine maternelle).

Le nombre de combinaisons possible dépasse la population humaine actuelle (6 milliards). Cependant certains groupes sont plus fréquents que d'autres, variant selon l'origine ethnique. Mais il est difficile de trouver deux sujets HLA identiques pour tous les marqueurs en dehors de situations familiales.

MOLÉCULES ET EXPRESSION

Ces molécules sont exprimées en quantité variable selon séries (A, B, C, DR, DQ) d'une part et les groupes et les tissus ou cellules considérés d'autre part. Ainsi les lymphocytes T n'expriment que les molécules de Classe I alors que les lymphocytes B expriment des molécules Classe I et II (fig. 1).

Ces molécules sont très polymorphes et la diversité est localisée dans des parties bien déterminées (régions hyper variables) en relation avec leur fonction première de présentation d'antigènes contre lesquels l'organisme va réagir. (fig. 2).

Les méthodes d'études de ces marqueurs HLA se répartissent en deux groupes. Ou bien elles étudient les molécules (antigènes) exprimées, ou bien elles étudient les gènes (allèles) qui les codent. Parmi ces techniques, retenons la microlymphocytotoxicité (analyse des antigènes) et la technique d'analyse des gènes amplifiés -PCR- Selon le choix des techniques, la diversité ou polymorphisme HLA est plus ou moins importante (fig. 3).

Dans certaines applications cliniques on préférera des analyses de gènes (d'ADN) beaucoup plus discriminantes et précises (voir greffes de moelle par exemple).

FONCTIONS ET APPLICATIONS CLINIQUES

La fonction essentielle de ces molécules HLA est la présentation de peptides issus d'éléments étrangers à l'organisme (bactérie, parasite, virus) ou quelquefois autologues (ou self). Ces éléments peuvent être présentés, selon leur nature et leur origine, par telle ou telle molécule HLA. La reconnaissance de ces éléments étrangers se fait par les lymphocytes T CD4 ou CD8.

Du fait de cette fonction de présentation, les implications cliniques des molécules HLA dans la réponse immune sont évidentes. On explique ainsi certaines susceptibilités ou résistances à certaines maladies associées à certains groupes HLA (Spondylarthrite ankylosante et HLA B27, diabète insulino dépendant et HLA DR3/DR4...).

De même en greffe d'organes, le système HLA, par ses molécules et leur fonction, est largement impliqué dans le succès de ces greffes.

Figure 1

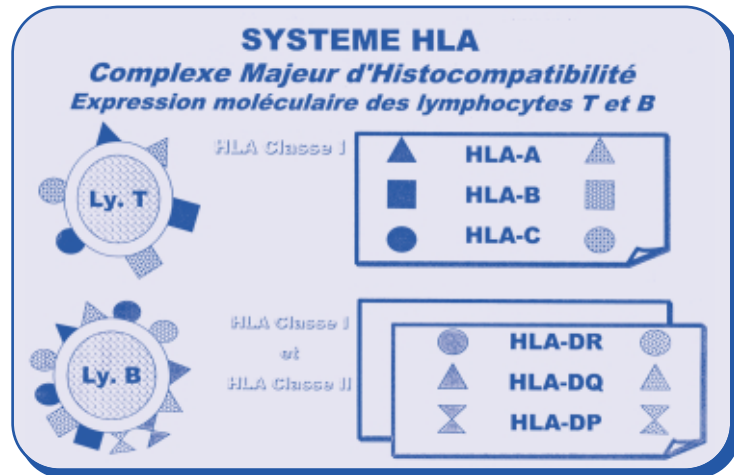


Figure 2

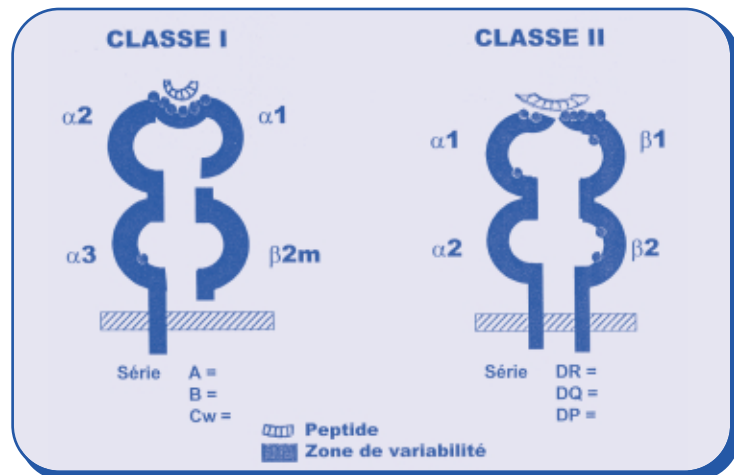
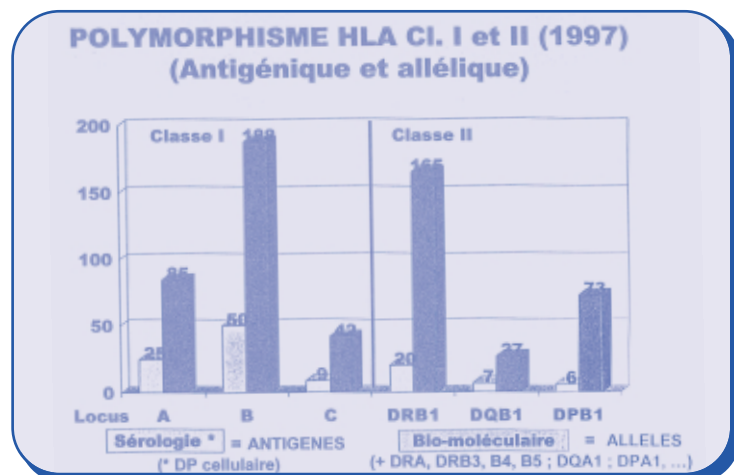


Figure 3



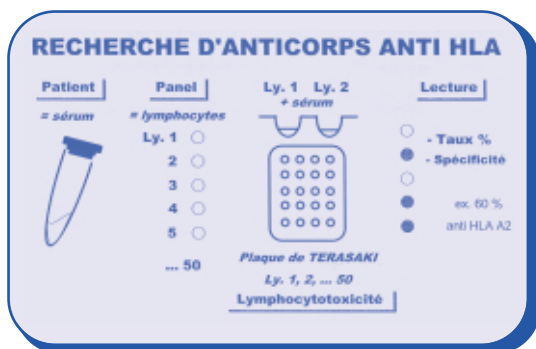


Figure 4

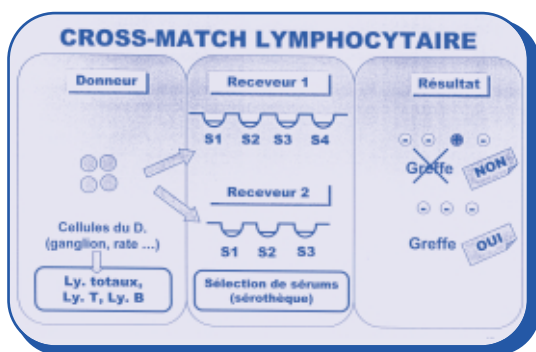


Figure 5

H.L.A. ET TRANSPLANTATION

La transplantation d'organe est conditionnée par de multiples paramètres dont celui de l'immunologie. Celle-ci est d'un impact variable selon l'organe greffé mais reste importante en transplantation rénale. En réalité l'aspect immunologique de ces greffes sous-entend plusieurs aspects dont la compatibilité HLA entre donneur et receveur, l'immunisation du receveur vis-à-vis de marqueurs HLA spécifiques du greffon. D'autres aspects sont à prendre en compte tels la compatibilité ABO pour certains organes, le rôle des cytokines et l'immunosuppression. Ne seront envisagés ici que les aspects compatibilité HLA et immunisation pré-greffe anti HLA.

1. Le rôle des compatibilités HLA est historique et encore d'actualité

Démonstré très tôt par des greffes de peau chez la souris (System H-2) et chez l'homme (Dausset, Van-Rood, Amos, Cepellini dans les années 1965-1968), il fut confirmé avec plus ou moins de poids dans des séries indépendantes de greffes de reins dans les années 1970.

Discuté quant à son réel impact, il est toujours noté lorsque la qualité des typages est assurée par des méthodes fiables. Il est le fait des séries A, B, et DR notamment et est retrouvé en première greffe ou re-greffe pour le rein et le cœur notamment.

d'autres facteurs viennent cependant moduler cet impact des compatibilités HLA : traitement immunosuppresseur associé, transfusion pré-greffe et immunisation anti HLA avant la greffe.

2. L'immunisation anti HLA

Cette immunisation doit être recherchée et identifiée périodiquement. Kissmeyer-Nielsen dès 1965 décrit le rejet hyperaigu de greffons rénaux par des anticorps anti-HLA. Rapidement confirmée par l'équipe de Terasaki, cette donnée aboutit à la nécessité absolue de réalisation d'un test de cross-match avant toute greffe rénale.

L'immunisation anti HLA : Les anticorps anti HLA, à de très rares exceptions près sont le fait d'immunisation par transfusions, grossesse ou transplantation = ALLO immunisation (allo-anticorps). Ces anticorps immuns doivent être régulièrement

recherchés par lymphocytotoxicité (ou d'autres techniques) contre une sélection (panel) de lymphocytes de groupages HLA connus (fig. 4).

Les résultats d'immunisation traduisent un taux d'immunisation et les spécificités anti HLA des anticorps présents. Ces informations, liées à l'immunisation (cinétique d'immunisation pré-greffe, spécificités anti HLA détectées) conjuguées aux groupages des receveurs en attente de greffe rénale, permettront une pré-sélection de receveurs potentiels lorsqu'un organe est disponible. L'étape ultime est celle du cross-match lymphocytaire pré-greffe.

Le cross-match pré-greffe : Une sélection de sérums des receveurs potentiels (présentant des compatibilités HLA avec le donneur) doit être faite. Les sérums retenus seront testés en cytotoxicité contre les lymphocytes du donneur extraits de ganglions (ou rate).

Du résultat de ce test dépendra la sélection immunologique finale du meilleur receveur (fig. 5).

CONCLUSION

Le système HLA, de découverte récente est devenu un élément majeur de la réponse immune cellulaire (lymphocytes) et humorale (anticorps).

Son implication en transplantation d'organe est bien documentée ; elle repose sur la notion de compatibilité HLA et d'absence d'immunisation anti-greffon. Ces éléments ne représentent qu'une partie (importante) de l'immunologie de greffe. Les progrès dans ce domaine (exprimés par l'augmentation de la survie du greffon) sont impressionnants. Ils sont le fait d'une parfaite connaissance du système HLA, de la qualité des tests biologiques utilisés dans les typages et la détection d'immunisation. Ils sont aussi le fait d'une maîtrise toujours améliorée des traitements immunosuppresseurs.