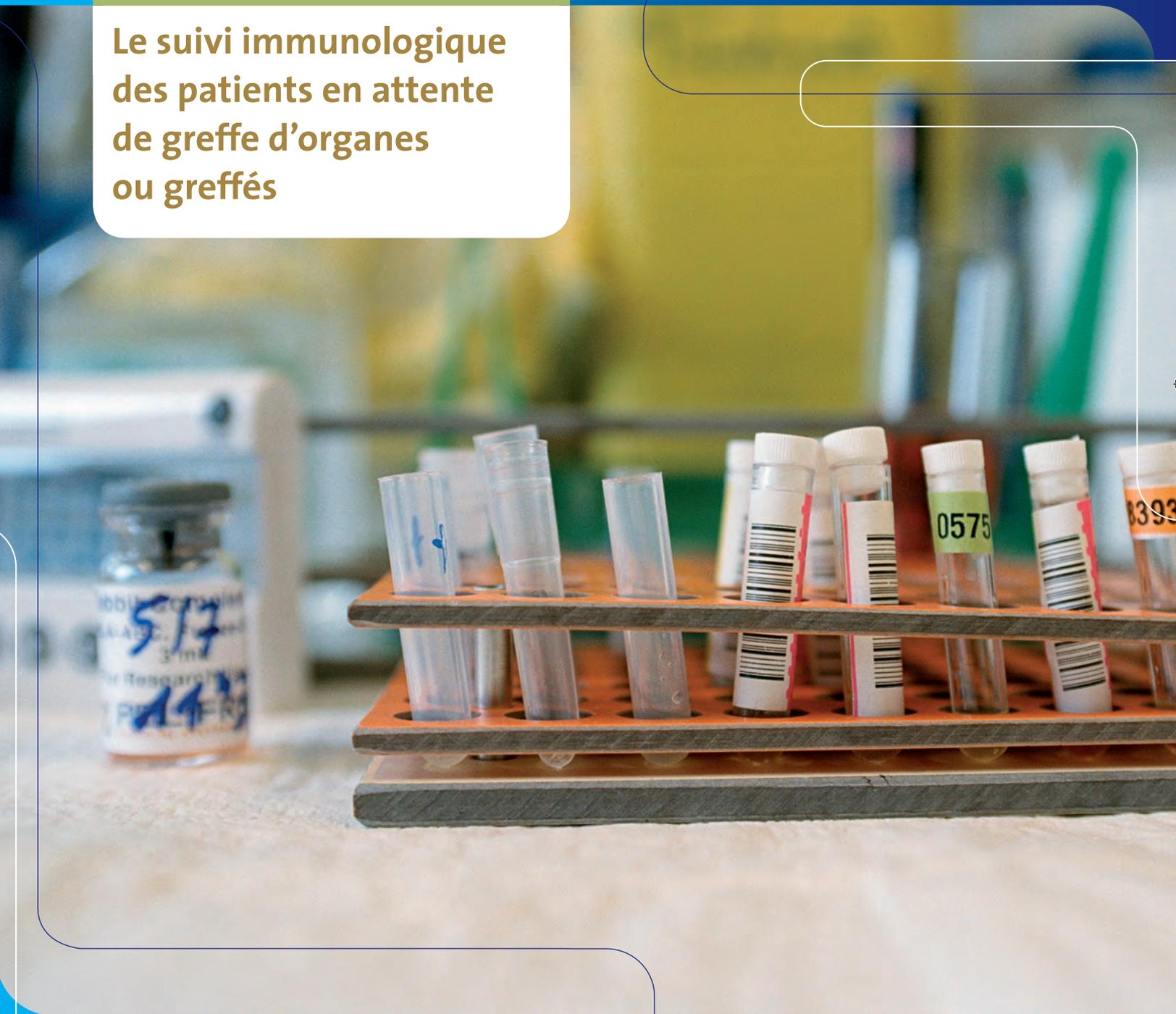


Recommandations

**Le suivi immunologique
des patients en attente
de greffe d'organes
ou greffés**



Recommandations

Le suivi immunologique des patients en attente
de greffe d'organes ou greffés

TABLE DES MATIERES

SUIVI IMMUNOLOGIQUE DES PATIENTS EN ATTENTE DE GREFFE D'ORGANES OU GREFFES	5
1. En vue de l'inscription sur liste d'attente	5
2. Patient inscrit sur la liste d'attente	5
3. En cas de proposition de greffon	6
4. Suivi du patient après la greffe	8
BILAN D'HISTOCOMPATIBILITE DU DONNEUR D'ORGANES DECEDE	9
REFERENTIEL DE SAISIE DES DONNEES D'HISTOCOMPATIBILITE DANS CRISTAL IMMUNOLOGIE	10
1. Chapitre du typage HLA.....	10
2. Chapitre des anticorps	10
3. Saisie des résultats du cross-match	11
PROGRAMME HAP (Hyperimmunisés avec Antigènes "Permis")	13
1. Critères d'éligibilité au programme	13
2. Modalités de définition des antigènes permis.....	13
PRE REQUIS IMMUNOLOGIQUES PERMETTANT DE REALISER UNE TRANSPLANTATION RENALE SANS ATTENDRE LE RESULTAT DU CROSS- MATCH.....	14
1. Objectifs : réduire le temps d'ischémie froide	14
2. Contraintes.....	14
3. Critères d'inclusion du receveur « éligible » en vue d'une transplantation sans attendre le résultat du cross-match.....	14
4. Bénéfices escomptés.....	14
5. Risque immunologique de la greffe sans cross-match.....	14
BILAN D'HISTOCOMPATIBILITE AVANT UNE GREFFE À PARTIR D'UN DONNEUR VIVANT	15
1. Typage HLA	15
2. Suivi des Ac anti-HLA	15
3. Cross-match.....	15
ANNEXES	17

COMPOSITION DU GROUPE D'EXPERTS HLA

- Dr Anne Cesbron Gautier (Etablissement français du Sang, Nantes)
- Pr Jacques Cohen (Laboratoire d'Immunologie, Reims)
- Dr Anne Parissiadis (Etablissement français du Sang, Strasbourg)
- Dr Caroline Suberbielle (Laboratoire d'Immunologie, Paris)
- Pr Jean-Luc Taupin (Laboratoire d'Immunologie, Bordeaux)
- Dr Corinne Antoine (Direction Médicale et Scientifique, Agence de la biomédecine)



Ce guide de recommandations n'aborde pas les aspects techniques de la réalisation des analyses d'histocompatibilité destinées à la transplantation d'organes.

Pour ces aspects, il est recommandé que le laboratoire soit accrédité par l'European Federation for Immunogenetics (EFI).

SUIVI IMMUNOLOGIQUE DES PATIENTS EN ATTENTE DE GREFFE D'ORGANES OU GREFFÉS

1. En vue de l'inscription sur liste d'attente

- Réalisation du typage HLA A B DR DQ du patient. A confirmer sur un second prélèvement si le laboratoire le juge nécessaire. Le résultat doit être rendu en sous-spécificités (ou « splits ») pour tous les loci.
- Recherche (dépistage) d'anticorps anti-HLA de classe I et de classe II sur au moins deux sérums à trois mois d'intervalle, par une technique sensible (cytométrie en flux, ELISA, Luminex, micropuces) et une fois par lymphocytotoxicité (LCT) sur lymphocytes T ou totaux, avec et sans DTT sur un panel représentatif. La recherche par LCT permet de détecter d'éventuelles IgM.
- En cas de positivité de la recherche, l'identification des spécificités anticorps devra être réalisée par une technique sensible.
- Les demandes d'examens d'histocompatibilité doivent être accompagnées d'une fiche de renseignements répertoriant les événements immunisants du receveur. Un modèle de cette fiche est disponible en annexe 3.
- Tout événement immunisant, en particulier transfusion, grossesse, greffe d'organe ou d'îlots pancréatiques impose de prélever du sérum à deux reprises après l'évènement (entre J15 et J21, et à J30).
- Les sérums doivent être conservés congelés en sérothèque selon une politique définie entre le biologiste d'histocompatibilité et le clinicien transplanteur.

2. Patient inscrit sur la liste d'attente

- Si le patient est connu non immunisé :
 - Un prélèvement tous les 3 mois est recommandé¹ et l'intervalle entre 2 prélèvements ne doit pas dépasser 6 mois.
 - Le dépistage est réalisé par une technique sensible.
 - Une recherche d'anticorps d'isotype IgM en LCT sur lymphocytes T ou totaux est recommandée une fois par an.

¹ Standards EFI version 5.6, chapitre G – Renal and/or pancreas transplantation

G2.000 Antibody screening

G2.110 Laboratories must have a programme to periodically screen serum samples from each patient for antibody to HLA antigens. Samples must be collected 3 monthly or as stipulated by the national and/or international organ exchange support this policy.

- Si le patient est connu immunisé :
 - Un prélèvement tous les 3 mois est recommandé¹.
 - Le dépistage préalable d'anticorps anti-HLA en technique sensible peut ne plus être effectué lorsque le patient est connu immunisé en classe I et en classe II.
 - Les spécificités anti-HLA de classe I et de classe II doivent être identifiées par technique sensible, si besoin par une technique « Haute Définition ».
 - Une recherche d'anticorps en LCT sur lymphocytes T ou totaux est recommandée une fois par an (comprenant une recherche d'isotype IgM) et sur le sérum du pic d'immunisation (pour la détermination du PRA).
- Tout événement immunisant, en particulier transfusion, grossesse, greffe d'organe ou d'îlots pancréatiques impose de contrôler la modification du profil anticorps à deux reprises après l'évènement (entre J15 et J21, et à J30).
- Le passage du statut de non immunisé au statut d'immunisé doit être confirmé sur un deuxième prélèvement si possible à 3 mois du précédent.
- En cas de suspicion d'auto-réactivité, il est recommandé d'effectuer une recherche d'auto-anticorps (cross-match autologue ou auto cross-match).
- Cas particulier des patients sous assistance circulatoire :
 - o Au moment de la mise sous assistance circulatoire, une recherche d'anticorps anti-HLA par technique sensible est nécessaire (support transfusionnel quasi-systématique).
 - o Après la mise sous assistance circulatoire :
 - si l'état clinique du patient ne nécessite plus de support transfusionnel : deux recherches d'anticorps anti-HLA entre J15 et J21 et à J30, puis tous les trois mois sont suffisantes,
 - si l'état clinique du patient nécessite le recours à des transfusions sanguines : la fréquence des recherches d'anticorps est à définir avec le biologiste du laboratoire d'histocompatibilité en fonction du rythme des transfusions et d'une éventuelle tentative de désimmunisation (le rythme des recherches d'anticorps ne devra pas dépasser plus d'une fois par semaine en cas de transfusions itératives tous les 2 ou 3 jours).
- Les sérums doivent être conservés congelés en sérothèque selon une politique définie entre le biologiste d'histocompatibilité et le clinicien transplantateur.

3. En cas de proposition de greffon

3.1 Règles communes à tous les organes

- Le typage HLA A B DR DQ du donneur est réalisé en urgence. Un contrôle du typage HLA (minimum AB) est cependant recommandé à réception du matériel biologique destiné au cross-match.
- Un prélèvement du donneur (ganglions et/ou rate) pour cross-match est systématiquement transmis au laboratoire HLA. Les échantillons du donneur nécessaires au cross-match sont décrits au chapitre « Bilan d'histocompatibilité du donneur d'organes décédé ».

¹ Standards EFI version 5.6, chapitre G – Renal and/or pancreas transplantation

G2.000 Antibody screening

G2.110 Laboratories must have a programme to periodically screen serum samples from each patient for antibody to HLA antigens. Samples must be collected 3 monthly or as stipulated by the national and/or international organ exchange support this policy.

- Quel que soit le statut immunologique du patient, il est indispensable d'effectuer un prélèvement de sérum le jour de la greffe.
- Le cross-match sera réalisé avec et sans DTT sur lymphocytes T ou totaux par technique LCT. La réalisation d'un cross-match sur lymphocytes B est recommandé.
- Les sérums testés lors du cross-match devraient inclure un sérum de chaque pic d'immunisation, les sérums prélevés après événement immunisant et un sérum récent. Le choix des sérums doit faire l'objet d'une stratégie prédéfinie par le laboratoire HLA en collaboration avec les équipes cliniques.
- Un cross-match sur sérum du jour est indispensable si :
 - le sérum le plus récent date de plus de trois mois pour un patient immunisé ou de plus de six mois pour un patient non immunisé,
 - un événement immunisant a eu lieu entre la date de prélèvement du sérum le plus récent et la proposition de greffe.
- Tout cross-match positif IgG par technique LCT sur sérum de moins de trois mois avec lymphocytes totaux ou T est une contre-indication à la transplantation en l'absence d'explication liée à la présence d'auto-anticorps.
- Un auto cross-match peut être réalisé pour faciliter l'interprétation des résultats du cross-match.
- Un cross-match positif IgM sur les lymphocytes T, sur le sérum le plus récent peut être dû à un début d'immunisation anti-HLA et doit être discuté avec l'équipe de transplantation afin de préciser les événements cliniques récents.
- Le cross-match positif sur lymphocytes B n'est pas une contre-indication absolue mais doit faire l'objet d'une discussion entre le biologiste et le clinicien.
- Il est recommandé de conserver plusieurs aliquotes de cellules congelées du donneur.

3.2 Particularités liées à la transplantation rénale et/ou pancréatique

- Le cross-match doit être réalisé en urgence pour toute greffe (sauf exceptions traitées dans le chapitre « Pré requis immunologiques permettant de réaliser une transplantation rénale sans attendre le résultat du cross-match »)

3.3 Particularités liées à la transplantation cardiaque et pulmonaire

- Le cross-match est effectué prospectivement chaque fois que le statut immunologique n'a pas pu être défini avec certitude (définition sans ambiguïté en technique sensible de « haute définition » de toutes les spécificités d'anticorps anti-HLA de classe I et de classe II et des antigènes permis) pour les patients ayant eu un événement immunisant moins de 30 jours avant l'appel de greffe (transfusion, désensibilisation, post-partum).
- Le cross-match peut être effectué rétrospectivement pour les patients non immunisés et pour les patients immunisés dont le statut immunologique a été bien défini sur les critères décrits ci-dessus. Néanmoins chaque fois que possible (lors d'un prélèvement d'organe sur site en particulier) et si les délais le permettent, un cross-match prospectif doit être réalisé.

3.4 Particularités liées à la transplantation hépatique

- Les indications de cross-match sont à définir dans un protocole établi localement avec l'équipe clinique.
- La réalisation du cross match est fortement recommandée si le patient est immunisé ou si son statut immunologique n'est pas connu.

4. Suivi du patient après la greffe

- Une recherche d'anticorps anti-HLA à 3 mois, à 1 an puis une fois par an avec des techniques sensibles est recommandée quel que soit l'organe greffé.
- En cas de transfusion, ou de greffe d'îlots pancréatiques, une recherche (et le cas échéant identification) d'anticorps anti-HLA doit être réalisée à deux reprises après l'évènement (entre J15 et J21, et à J30).
- Le cas exceptionnel de la grossesse doit être envisagé à part. Dans ce cas, un suivi sera effectué tous les mois à partir du troisième mois de la grossesse et un typage HLA du procréateur peut être effectué (pour mettre en évidence un éventuel partage d'antigène HLA avec le greffon).
- En cas de rejet aigu, transplantectomie, retour en dialyse, arrêt de l'immunosuppression, 6 recherches d'anticorps anti-HLA à répartir au cours des 6 mois suivants sont recommandées.
- En cas de suspicion de rejet à médiation humorale et en l'absence d'anticorps anti-HLA dirigés contre le donneur détectables, une recherche complémentaire d'allo-anticorps non HLA (ex : anti-MICA) peut être effectuée.

BILAN D'HISTOCOMPATIBILITE DU DONNEUR D'ORGANES DECEDE

Réalisation en urgence du typage HLA

- Le typage des loci A B DR DQ doit être réalisé avant le prélèvement d'organes sur sang périphérique et le résultat doit être rendu en sous-spécificités pour tous les loci.
- Un typage complémentaire HLA C ou DPB1 peut être demandé au laboratoire ayant typé le donneur en cas d'immunisation correspondante du receveur potentiel.
- Les résultats du typage HLA doivent être transmis par le laboratoire au moyen de la fiche de liaison proposée par l'Agence de la biomédecine (annexe 1).

Prélèvement en vue du cross-match

- Le cross-match est réalisé sur prélèvement ganglionnaire ou de rate.
- Il est recommandé de faire parvenir trois ganglions d'au moins 0,5 cm au laboratoire le plus tôt possible avant ou au début du prélèvement d'organe.
- Le conditionnement et le transport du matériel pour typage ou cross-match doivent respecter les conditions de sécurité et de traçabilité d'acheminement des échantillons biologiques (arrêté du 5 décembre 1996, relatif au transport des marchandises dangereuses par route, modifié par les arrêtés du 16 décembre 1997, du 27 février 1998 et du 17 décembre 1998).

REFERENTIEL DE SAISIE DES DONNEES D'HISTOCOMPATIBILITE DANS CRISTAL IMMUNOLOGIE

LE DOSSIER IMMUNOLOGIQUE CRISTAL

Les dossiers des receveurs concernés par la saisie HLA sont accessibles :

- soit dans la liste des patients « HLA à confirmer » proposée lors de la connexion à CRISTAL Immunologie,
- soit dans la liste des patients « HLA à reconfirmer » s'il s'agit de patients ayant déjà un dossier saisi (regreffe ou transfert de liste),
- soit en allant dans « recherche de dossiers receveurs », ce chemin est utilisé pour la mise à jour des spécificités ou de la date du dernier sérum testé.

1. Chapitre du typage HLA

- Typage HLA A B DR (locus DRB1) et DQ (locus DQB1).
- Saisi et validé par le laboratoire d'histocompatibilité sauf exception d'organisation locale.
- Saisi en sous-spécificités (ou splits).
- Pour l'allèle DRB1*0103 ou DRbon ou DRBr, il faut saisir DR95.

2. Chapitre des anticorps

2.1 Pourcentage IgG anti lymphocytes T ou totaux = PRA IgG sur anti-lymphocytes T ou totaux

- Saisi par le laboratoire d'histocompatibilité.
- Valeur au moment du pic (% de réactivité le plus élevé sur panel équilibré de lymphocytes par LCT).
- Mis à jour en fonction des nouveaux sérums prélevés, si le pourcentage de cytotoxicité est augmenté dans les nouveaux sérums par rapport aux précédents.
- En cas d'épuisement des échantillons de sérums correspondant à cette valeur de PRA, la valeur saisie peut être maintenue à la condition expresse de conserver les spécificités interdites correspondantes.

2.2 Taux d'anticorps anti-HLA de classe II

- Saisi par le laboratoire d'histocompatibilité.
- Valeur du % de réactivité mesuré selon la technique utilisée au laboratoire (donc pas seulement en LCT), pour le sérum avec réactivité la plus élevée (pic).
- Mis à jour en fonction des nouveaux sérums prélevés en cas d'augmentation de la réactivité anti-classe II au cours du suivi du patient.
- En cas d'épuisement des échantillons de sérums correspondant à cette valeur de PRA, la valeur saisie peut être maintenue à la condition expresse de conserver les spécificités interdites correspondantes.

2.3 Spécificités des anticorps de classe I

- Saisies par le laboratoire d'histocompatibilité.
- Saisie des spécificités anticorps anti-HLA pour les antigènes de classe I à interdire.
- Les spécificités sont saisies en sous-spécificités (ou splits).
- Si toutes les sous-spécificités d'un même Ag HLA « large » sont interdites (ex : A23 et A24), il faut aussi saisir l'Ag HLA « large » concerné ou supertype (dans cet exemple : A9). Les équivalences sont disponibles en annexe 4.
- Seules les spécificités des anticorps anti-HLA A et B peuvent être saisies. Les spécificités anti-HLA Cw et Bw4 ou Bw6 peuvent être éventuellement saisies en commentaire.

2.4 Spécificités des anticorps de classe II

- Saisies par le laboratoire d'histocompatibilité.
- Saisie des spécificités anticorps anti-HLA pour les antigènes de classe II à interdire.
- Les spécificités doivent être saisies en sous-spécificités (ou splits).
- Si toutes les sous-spécificités d'un même Ag HLA « large » sont interdites (ex : DR17 et DR18), il faut aussi saisir l'Ag HLA « large » concerné ou supertype (dans cet exemple : DR3).
- Seules les spécificités des anticorps anti-HLA DR (gène DRB1) DQ (gène DQB1) peuvent être saisies. Les spécificités anti-HLA DPB1, DQA1, DR51 (gène DRB5), DR52 (gène DRB3), DR53 (gène DRB4) peuvent être éventuellement saisies en commentaire. Les spécificités DR51, DR52 et DR53 ne pouvant être saisies dans CRISTAL, doivent être traduites en spécificités DRB1 associées à ces antigènes. Les équivalences sont disponibles en annexe 4.

La présence d'une spécificité anti-HLA de classe I ou II saisie dans le champ dédié donne droit à la priorité nationale fullmatch immunisé (IFM).

2.5 Antigènes permis (ATP)

- Un Ag est considéré comme permis dans le cadre du programme HAP si toutes les réactivités pour cet antigène sur tous les sérums testés sont négatives par toutes les techniques réalisées dont la technique de « Haute Définition » ou « Single Antigen » (Luminex).
- **Un Ag qui a été défini comme interdit quelle que soit la technique, ne peut plus être classé ultérieurement en Ag permis.**
- Les Ag HLA permis sont saisies en sous-spécificités (ou splits).
- Si toutes les sous-spécificités d'un même Ag HLA « large » sont permises (ex : A23 et A24), il faut aussi saisir l'Ag HLA « large » concerné (dans cet exemple : A9) (Annexe 4).
- Pour tous les patients bénéficiant du protocole HAP les antigènes permis de classe I **et** de classe II doivent être systématiquement renseignés.

2.6 Commentaire

- Une ligne de commentaire en texte libre peut être utilisée pour mentionner les spécificités d'anticorps ou les antigènes permis qui n'ont pas pu être saisies dans les lignes dédiées, la nécessité d'un auto cross-match ou toute autre information jugée pertinente.

2.7 Date de dernière recherche d'anticorps

- Cet item doit être renseigné au minimum lors de la confirmation initiale du dossier HLA et ensuite à chaque nouvelle recherche d'anticorps pour les patients bénéficiant de la priorité HAP.
- Pour tous les autres patients, il est recommandé de mettre à jour la date du dernier sérum au moins une fois par an.

2.8 Antigènes interdits (ATI)

Les antigènes interdits sont les antigènes exclus du choix du greffon ne correspondant pas aux spécificités des anticorps identifiés par le laboratoire HLA. Il peut s'agir des antigènes incompatibles du premier greffon ou du procréateur pour les femmes ayant eu des grossesses.

3. Saisie des résultats du cross-match

- Saisie par le laboratoire HLA.
- Ne concerne que les cross-matches effectués pour les greffes rénales.

Recherche des saisies de cross-match à faire

- Accéder à l'écran « recherche de dossiers receveurs ».
- Accéder à la liste globale des cross-matches non saisis au niveau du menu déroulant de « dossiers avec cross-match ».
- Une période peut être sélectionnée en renseignant les dates de la période de greffe souhaitée.

Accès au dossier

- Choisir le dossier du receveur dans la liste proposée.
- Cliquer sur le NATT du patient (attention ne pas choisir le NEFG).

Saisie du résultat de cross-match

- Choisir l'onglet cross-match dans le dossier NATT.
- Cliquer sur « créer un cross-match ».
- Saisir le numéro du donneur : les typages HLA du donneur et du receveur s'affichent.
- Saisir la date du cross-match (par défaut la date du jour de saisie est indiquée).
- Saisir le nom du biologiste du laboratoire qui a validé le résultat du cross-match.
- Renseigner les différents items :
 - résultat du cross-match en lymphocytotoxicité, un résultat est saisi positif s'il a été observé une lyse des lymphocytes (ne pas saisir positif s'il s'agit d'une lyse spontanée des lymphocytes),
 - renseigner la technique en cas de cross-match négatif,
 - renseigner la notion d'auto cross-match.
- La ligne de commentaires permet de préciser une interprétation. Par exemple, un cross-match positif en allo et en auto cross-match avec les mêmes sérums ou une greffe effectuée en présence de DSA.
- Renseigner le détail des sérums :
 - en cas de cross-match négatif, le laboratoire renseigne au minimum la date et la réactivité du dernier sérum testé,
 - pour les patients immunisés, le laboratoire peut renseigner la date et la réactivité du sérum du pic d'anticorps,
 - en cas de cross-match positif, le laboratoire renseigne la date et la réactivité des sérums positifs pertinents,
 - pour saisir des sérums supplémentaires, cliquer sur « ajouter des résultats au cross-match » en bas de l'écran.

Terminer la saisie en enregistrant

PROGRAMME HAP (Hyperimmunisés avec Antigènes "Permis")

1. Critères d'éligibilité au programme

- Le programme Ag permis est destiné aux patients en attente de greffe rénale bénéficiant d'une priorité nationale.
- Les patients éligibles sont :
 - les patients hyperimmunisés (TGI Taux de greffons incompatibles historisé $\geq 85\%$ et TGI jour $\geq 70\%$),
 - les patients immunisés mais non hyperimmunisés (TGI historisé $< 85\%$) après obtention auprès du collège d'experts de la priorité IPN (immunisé priorité nationale).
- Il faut que dans le dossier CRISTAL Immunologie soit renseignés :
 - les spécificités Anticorps y compris anti-DQ,
 - la date du dernier sérum testé, qui doit être de moins de 105 jours (sinon le patient perd la priorité jusqu'à la prochaine mise à jour),
 - le champ « Antigènes Permis ».
- Dans CRISTAL Receveur : Dossier Immunologie, la case transfert automatique des données ne doit pas être décochée.

2. Modalités de définition des Antigènes permis

- Au moment de l'inclusion du patient dans ce programme, l'identification des antigènes permis doit être réalisée sur les sérums historiques de sérothèque représentatifs :
 1. à chaque pic de PRA,
 2. après chaque événement immunisant,
 3. sur tous les sérums retenus pour la réalisation du cross-match en cas de proposition de greffon.
- Tout patient inclus dans le programme «Antigènes HLA permis» doit bénéficier d'un suivi des anticorps anti-HLA tous les trois mois et au décours de tout événement immunisant.
- Seules les techniques sensibles utilisant des antigènes uniques isolés classe I et II doivent être utilisées (« Haute Définition » ou « Single Antigen »).
- Un antigène est considéré comme « permis » dans le cadre du programme « Antigènes HLA permis » lorsque :
 - aucune réactivité contre cet antigène n'a été détectée dans aucun des sérums historiques ou récents testés quelle que soit la technique. Un antigène est considéré comme permis lorsque la bille la plus élevée portant cet antigène présente une MFI < 500 (fluorescence normalisée).
 - l'antigène n'a pas été défini par l'équipe de transplantation comme interdit pour une autre raison (antigène de greffon antérieur, antigène paternel pour les femmes ayant eu des grossesses,...).
- **Un antigène qui a été défini dans l'histoire du patient comme interdit ne peut être transformé ensuite en antigène permis lorsque l'immunisation est considérée comme devenue négligeable.**
- Lorsqu'une immunisation contre un ou seulement certains des allèles d'une spécificité a été détectée, le laboratoire est libre de considérer la spécificité comme interdite ou permise, en fonction de ses propres critères.
- En cas de cross-match positif sur une proposition priorité nationale HAP, le laboratoire doit réaliser une étude complémentaire permettant d'identifier les raisons de la positivité du test et transmettre ces informations à l'Agence de la biomédecine à l'aide de la fiche dédiée (annexe 2).

PRE REQUIS IMMUNOLOGIQUES PERMETTANT DE REALISER UNE TRANSPLANTATION RENALE SANS ATTENDRE LE RESULTAT DU CROSS-MATCH

1. Objectif : réduire le temps d'ischémie froide

Applicable en particulier aux greffes avec donneurs « limites » et en l'absence de matériel disponible pour le cross-match.

2. Contraintes

- Connaître précisément les antécédents immunologiques du receveur sélectionné.
- **Refaire cet interrogatoire** très précisément au moment de la proposition de greffe auprès du patient et de son médecin néphrologue.
- Avoir testé au moins **deux sérums** à 6 mois d'intervalle à l'aide de techniques de dépistage sensibles.
- Avoir testé au moins un sérum par lymphocytotoxicité afin de vérifier l'absence d'IgM.
- **Disposer d'un sérum de moins de 3 mois pour les receveurs éligibles.**
- Le cross-match sera effectué dans tous les cas sur les prélèvements du donneur faits le plus précocement possible.

3. Critères d'inclusion du receveur «éligible» en vue d'une transplantation sans attendre le résultat du cross-match

- Receveur de sexe masculin en attente de première transplantation d'organe, n'ayant jamais eu ni greffe de tissus ni transfusion et chez lequel la recherche des anticorps anti-HLA est restée négative sur tous les sérums testés selon la stratégie recommandée², le dernier sérum testé ayant été prélevé dans un délai inférieur à 3 mois.
- Une femme ménopausée sans fausse couche connue même précoce, ni grossesse, répondant aux mêmes critères.

4. Bénéfices escomptés

- Ne pas perdre de greffon en l'absence de matériel biologique du donneur disponible pour le cross-match.
- En cas d'ischémie froide prolongée, ne pas retarder la greffe par l'attente du résultat du cross-match.

Il est indispensable que le bénéfice escompté soit préservé par une réalisation optimisée de la greffe, une fois le receveur choisi, ce qui implique la disponibilité des équipes et des locaux.

5. Risque immunologique de la greffe sans cross-match

Le risque majeur est d'ignorer un événement immunisant survenu depuis la dernière recherche d'anticorps, non enregistré dans le dossier clinique, remettant en question le résultat de la greffe.

² Suivi immunologique des patients en greffe d'organes : Recommandations sur le suivi immunologique en greffe d'organes des patients en attente ou greffés.

BILAN D'HISTOCOMPATIBILITE AVANT UNE GREFFE À PARTIR D'UN DONNEUR VIVANT

Les demandes d'examen d'histocompatibilité en vue d'une greffe à partir d'un donneur vivant doivent être accompagnées des renseignements nécessaires à l'interprétation du bilan d'histocompatibilité. Une fiche type est disponible en annexe 3.

1. Typage HLA

- Il est recommandé de réaliser les typages HLA A B DR et DQ génériques du donneur et du receveur deux fois à partir de prélèvements effectués à des dates différentes.
- Au moins une détermination de ce typage doit être faite à partir d'un échantillon prélevé dans le centre de greffe aux conditions de traçabilité du prélèvement sanguin¹.

Un typage allélique du donneur peut s'avérer nécessaire si le receveur est immunisé.

2. Suivi des Ac anti-HLA

- Le suivi sérologique du receveur doit obéir aux recommandations émises pour la greffe à partir d'un donneur décédé², selon le statut non-immunisé, immunisé ou hyperimmunisé du receveur.
- Si une transplantation est programmée dans de brefs délais, il faut au minimum deux recherches d'anticorps anti-HLA sur deux prélèvements distincts à 10 jours d'intervalle, au minimum, effectués dans le centre de greffe respectant les conditions de traçabilité du prélèvement sanguin¹.

3. Cross-match

- La réalisation du cross-match doit obéir aux recommandations émises dans ce guide pour la greffe à partir d'un donneur décédé² pour l'ensemble des règles communes aux différents organes.
- Des particularités liées au statut du donneur sont en plus à prendre en compte :
 - Le cross-match pré-greffe doit être effectué sur lymphocytes T et B, par technique de microlymphocytotoxicité, en incluant un sérum de moins de 48h avant la greffe quelque soit le statut immunologique du receveur. *Pour des raisons d'organisation, le dernier sérum testé avant greffe peut être prélevé 8 jours avant la greffe.*
 - Il est recommandé d'effectuer un premier cross-match à distance de la greffe, pour détecter une éventuelle réactivité contre le donneur non mise en évidence par les tests de recherche d'anticorps anti-HLA :
 - 1- un cross-match peut s'avérer positif du fait d'une alloréactivité vraie mais non-HLA,
 - 2- un cross-match peut s'avérer positif du fait d'une réactivité retrouvée aussi en autologue : un auto cross-match permettra d'apporter une réponse,
 - 3- un cross-match peut s'avérer négatif malgré la présence d'anti-HLA identifiés par les techniques sensibles.
 - Un cross-match par cytométrie en flux est recommandé.
- Si le cross-match est positif (quelle que soit la technique), il est impératif de réaliser une étude des sérums du receveur par une technique sensible d'identification « Haute Définition » même si le dépistage d'anticorps en technique sensible est négatif.
- En cas d'immunisation avérée, par au moins une des techniques, ou de résultat inattendu et/ou inexplicable du cross-match, la décision de réaliser la transplantation fera l'objet d'une discussion entre l'équipe de greffe et les biologistes du laboratoire HLA.

¹ Exemple : si un typage HLA a été réalisé à partir d'un prélèvement fait à l'étranger, celui-ci devra être obligatoirement refait dans le centre de greffe.

² Suivi immunologique des patients en greffe d'organes : Recommandations sur le suivi immunologique en greffe d'organes des patients en attente ou greffés.

ANNEXES

Annexe 1 : Modèle de compte-rendu de résultat de typage HLA

Annexe 2 : Modèle de fiche de suivi d'un cross-match positif dans le cadre du protocole HAP

Annexe 3 : Modèle de fiche de renseignements répertoriant les évènements immunisants du receveur, pouvant également être utilisée dans le cadre d'une greffe donneur vivant.

Annexe 4 : Equivalences

Annexe 1 :

CONFIDENTIEL						
TELECOPIE	Laboratoire d'Histocompatibilité	Etablissement (français du sang / ou)				
DATE	Téléphone : Télécopie :	Ville :				
COMPTE RENDU de RESULTATS de GROUPEGE HLA en URGENCE POUR UN DONNEUR						
Numéro CRISTAL donneur :						
ou						
Nom :	Prénom :	Né(e) le :				
Provenance : Hôpital :		Service :				
NATURE DU PRELEVEMENT N° d'enregistrement du Laboratoire :						
SANG <input type="checkbox"/>	GANGLION <input type="checkbox"/>	RATE <input type="checkbox"/>				
Date d'arrivée	Heure d'arrivée					
Remarques						
RESULTAT DU GROUPEGE HLA de Classe I et II						
<i>Résultat provisoire rendu en urgence. Un compte-rendu définitif sera adressé ultérieurement après validation par le biologiste</i>						
HLA Classe I	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">HLA - A</th> <th style="width: 50%;">HLA - B</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td style="height: 20px;"></td> </tr> </tbody> </table>		HLA - A	HLA - B		
HLA - A	HLA - B					
Sérologie <input type="checkbox"/>						
Biologie Moléculaire <input type="checkbox"/>						
HLA Classe II	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">HLA - DR</th> <th style="width: 50%;">HLA - DQ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td style="height: 20px;"></td> </tr> </tbody> </table>		HLA - DR	HLA - DQ		
HLA - DR	HLA - DQ					
Sérologie <input type="checkbox"/>						
Biologie Moléculaire <input type="checkbox"/>						
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 50%;">Optionnel HLA - C</th> <th style="width: 50%;">Optionnel HLA - DPB</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td style="height: 20px;"></td> </tr> </tbody> </table>		Optionnel HLA - C	Optionnel HLA - DPB		
Optionnel HLA - C	Optionnel HLA - DPB					
Date et heure du rendu						
Commentaires :						
Médecin d'astreinte en histocompatibilité						
Expéditeur :	Destinataire					
Technicien HLA d'astreinte de transplantation <i>(nom écrit lisiblement)</i>	<input type="checkbox"/> Service de réanimation A l'attention du coordonnateur des prélèvements Télécopie :					
	<input type="checkbox"/> Service de régulation et d'appui régional					

Annexe 2 :

**FICHE DE SUIVI DE CROSSMATCH POSITIF
DANS LE CADRE DU PROTOCOLE HAP**

Receveur (NATT)

Donneur (n° CRISTAL)

Date du cross-match

Technique du cross-match

1^{ère} technique

LCT

CMF

Autres (préciser)

date du / des sérums positifs	Lymphocytes T				Lymphocytes B				Auto Cross- match
	Sans DTT		Avec DTT		Sans DTT		Avec DTT		Pos/nég
	Pos/ neg	Chiffré	Pos/ neg	Chiffré	Pos/ neg	Chiffré	Pos/ neg	Chiffré	

2^{ème} technique

LCT

CMF

Autres (préciser)

date du/ des sérums positifs	Lymphocytes T				Lymphocytes B				Auto Cross- match
	Sans DTT		Avec DTT		Sans DTT		Avec DTT		Pos/ nég
	Pos/ neg	Chiffré	Pos/ neg	Chiffré	Pos/ neg	Chiffré	Pos/ neg	Chiffré	

Anticorps anti-HLA

Technique :

Fournisseur :

date du/des sérums testés	DSA n°1		DSA n°2		DSA n°3		DSA n°4	
	spécificité	Intensité	spécificité	Intensité	spécificité	Intensité	spécificité	Intensité

.../...

SYNTHESE

En résumé il s'agit :

- Erreur de typage du greffon
- Cross-match historique positif
- Cross-match IgM
- Cross-match ininterprétable (pb technique)
- Refus greffe indépendant du cross-match
- Cross-match du jour positif
- Cross-match positif inexpliqué ou Ac non HLA
- Présence d'anticorps anti-HLA dirigés contre les Antigènes permis (ou ni permis ni interdits)
 - ABDRDQ connu mais non saisi dans CRISTAL
 - ABDRDQ (sérum historique non testé avant cross-match)
 - ABDRDQ présent seulement dans le sérum J0
 - Anti-allèle ABDRDQ non saisi dans CRISTAL
- Présence d'anticorps dirigés contre des Antigènes non typés chez le donneur
 - Cw sérum historique
 - Cw sérum J0
 - DPB1 sérum historique
 - DPB1 sérum J0
- Autre cas

Nom du BIOLOGISTE HLA ayant rempli ce formulaire :

DATE :

Ce formulaire est à adresser (par mail ou par fax)

à l'Expert HLA désigné pour analyser les cross-matches positifs de votre région.

Annexe 3 : Modèle de fiche de renseignements répertoriant les évènements immunisants du receveur et pouvant être utilisée aussi dans le cadre d'une greffe donneur vivant

DONNEUR			
Nom :		Prénom :	
Date de naissance :/...../.....		Groupe sanguin :	
Lien relationnel ou génétique entre donneur et receveur :			
Date de greffe prévue :/...../.....			
RECEVEUR			
Nom :		Prénom :	
Date de naissance :/...../.....		Groupe sanguin :	
Evénements immunisants :			
Transfusion (culot globulaire-plaquettes-autre) :		oui	non
Date(s)	Type (culot globulaire-plaquettes-autre)		
.....			
.....			
.....			
.....			
Grossesse - Fausse couche - Interruption de grossesse :		oui	non
Nombre :			
Date(s) :-.....			
-			
-			
Greffe de cellules :		oui	non
(Cellules souches hématopoïétiques, îlots pancréatiques, autre)			
Lesquelles :			
Date(s):-.....			
-			
-			
-			
Greffe d'organe :		oui	non
Nombre :			
Type d'organe :			
Date(s) :-.....			
-			
-			
Autres (assistance ventriculaire,...) :			

Annexe 4 : Equivalences

Nomenclature Agence de la biomédecine des spécificités sérologiques HLA

Liste des spécificités sérologiques HLA (supertypes²)

A	B	B	DR	DQ
A1	B5	B61 (40)	DR1	DQ1
A2	B7	B62 (15)	DR 95 ³	DQ2
A3	B8	B63 (15)	DR2	DQ3
A9	B12	B64 (14)	DR3	DQ4
A10	B13	B65 (14)	DR4	DQ5 (1)
A11	B14	B67	DR5	DQ6 (1)
A19	B15	B70	DR6	DQ7 (3)
A23 (9)	B16	B71 (70)	DR7	DQ8 (3)
A24 (9)	B17	B72 (70)	DR8	DQ9 (3)
A25 (10)	B18	B73	DR9	
A26 (10)	B21	B75 (15)	DR10	
A28	B22	B76 (15)	DR11 (5)	
A29	B27	B77 (15)	DR12 (5)	
A30 (19)	B35	B78	DR13 (6)	
A31 (19)	B37	B81	DR14 (6)	
A32	B38 (16)	B82	DR15 (2)	
A33	B39 (16)	B83	DR16 (2)	
A34 (10)	B40		DR17 (3)	
A36	B41		DR18 (3)	
A43	B42			
A66 (10)	B44 (12)			
A68 (28)	B45 (12)			
A69 (28)	B46			
A74	B47			
A80	B48			
	B49 (21)			
	B50 (21)			
	B51 (5)			
	B52 (5)			
	B53			
	B54 (22)			
	B55 (22)			
	B56 (22)			
	B57 (17)			
	B58 (17)			
	B59			
	B60 (40)			

Nomenclature révisée le 30 juin 2006 par le groupe d'experts dans le domaine de l'histocompatibilité

² () Entre parenthèses, groupes larges ou supertypes

³ Le groupe Agence de la biomédecine DR95 correspondant au groupe DR 103 = Br



Siège national :

Agence de la biomédecine
Direction médicale et scientifique
1 avenue du Stade de France
93212 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX
Tél. : 01 55 93 65 50

www.agence-biomedecine.fr