

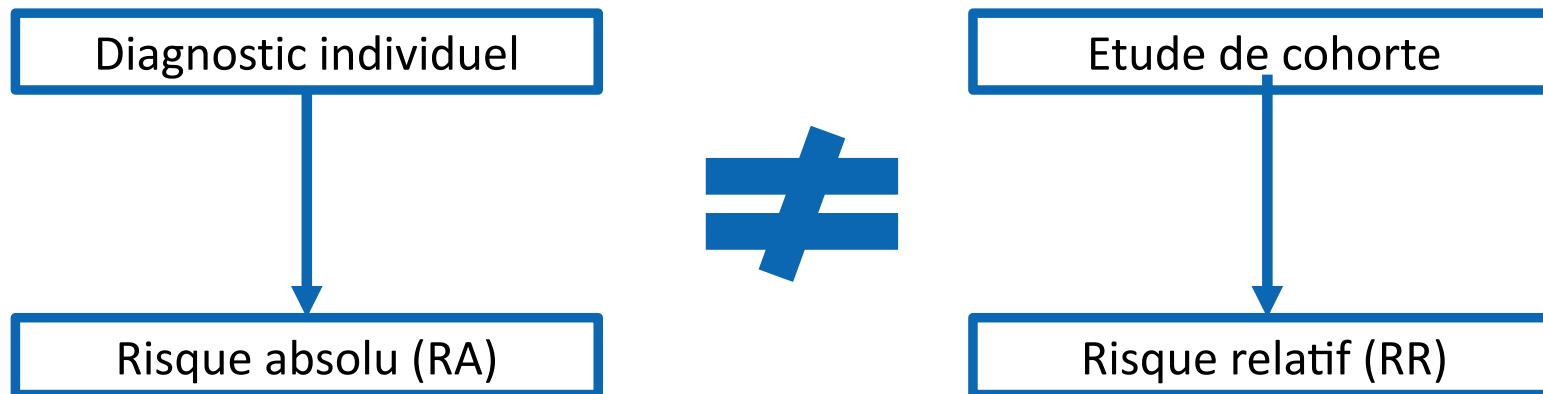
# HLA et maladies

Corentin Streef

24/11/2023

# Considérations générales

# Considérations générales



# Considérations générales

- **Polymorphisme** HLA important suivant les régions géographiques
  - Difficulté d'obtenir des données bibliographiques pour calculer le risque absolu en cas d'association entre un allèle HLA et une pathologie.
- **Il n'y a pas de situation où la détermination du typage HLA apporte un diagnostic de valeur prédictive positive absolue.**
- **Il existe en revanche des situations où la valeur prédictive négative est absolue ou très forte → exclusion diagnostique** (exemple : maladie coeliaque)
- Des valeurs prédictives moindres, positives ou négatives, peuvent être pourtant utiles dans certaines circonstances où il n'existe pas de diagnostic clinique formel ni de test diagnostic paraclinique absolu.
- Attention aux facteurs déclenchants environnementaux

# Considérations générales

- **Prédisposition génétique** : Un examen de prédisposition génétique à une maladie identifie un risque élevé de développer la maladie dans le futur sans que le risque soit de 100%, car l'anomalie génétique à l'origine de la maladie est nécessaire mais pas suffisante pour développer la maladie.
- **Susceptibilité génétique à une maladie** : De nombreux variants génétiques (polymorphismes) sont actuellement identifiés comme ne modifiant que faiblement un risque de maladie. Le risque de développer la maladie est bien inférieur à celui de la prédisposition. L'anomalie génétique n'est ni nécessaire ni suffisante pour développer la maladie.

# Introduction

# Introduction

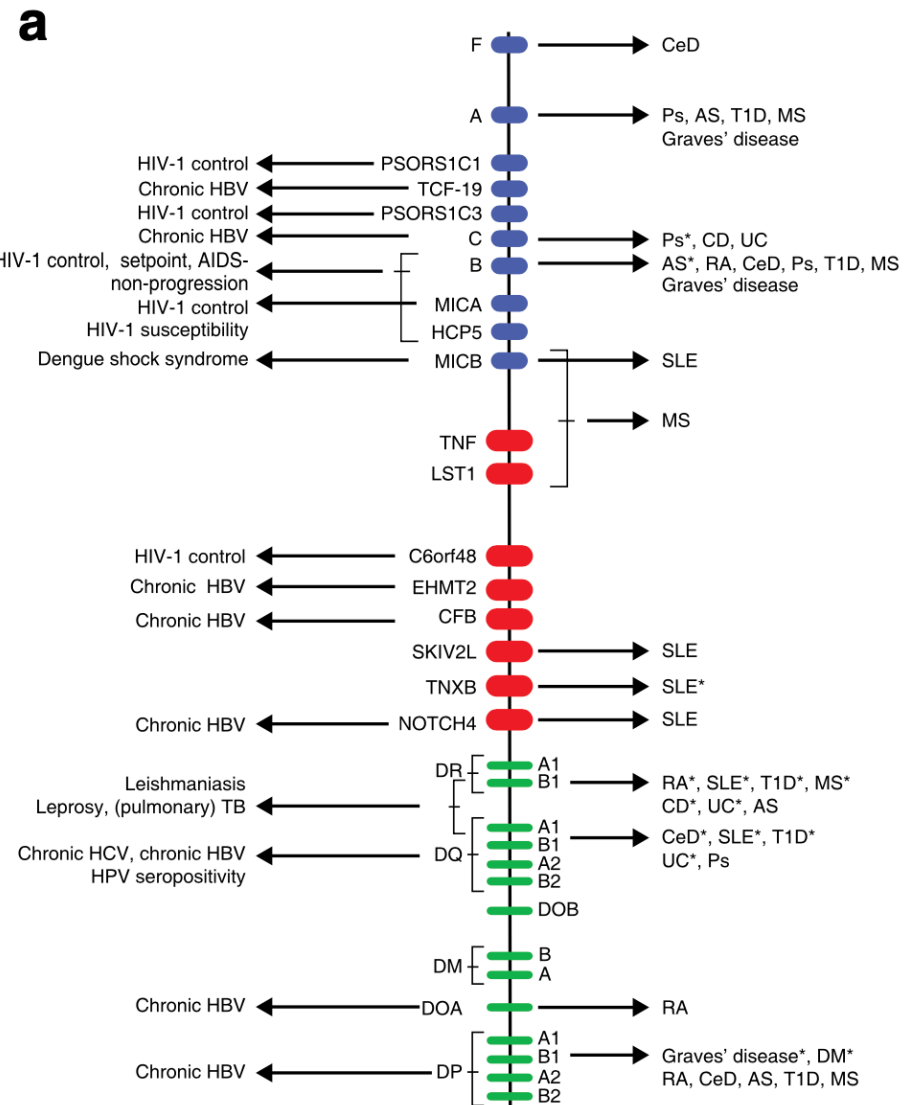
- Première association HLA et maladie signalée en 1967 - la maladie de Hodgkin - associée à un groupe d'antigènes HLA-B à réaction croisée (B5, B15, B18, B35) en 1967 (Amiel, 1967).
- La spondylarthrite ankylosante a été associée pour la première fois au HLA-B27 en 1973 (Brewerton et al, 1973 ; Schlosstein et al, 1973).
- L'identification des maladies associées au système HLA est corrélée à la caractérisation du système HLA.
- Aujourd'hui, il a été démontré que plusieurs centaines de maladies sont plus fréquentes chez des individus présentant des génotypes HLA particuliers.

Maladie	Allèles	RR	Maladie	Allèles	RR
Lupus Erythémateux Disséminé	DRB1*03:01		Spondylarthrite ankylosante	B27	100
Syndrome de Sjogren	DRB1*03:01	10	Syndrome de Reiter	B27	30
Dermatomyosite	B8 DRB1*03:01 DQA1*05:01 DQB1*02:01	90	Maladie de Behcet	B51	6
Polyarthrite rhumatoïde	DR4 (asp <sup>57</sup> neg)	9	Rétinopathie Birdshot	A*2902	98
Syndrome antiphospholipides	DRB1*04 DRB1*07	5	Maladie de Berger	DQB1*03:01	5
Narcolepsie	DQB1*06:02	98			
Diabète insulino-dépendant	DRB1*03 DRB1*04 DQB1*03:02	15	<i>Chez les caucasiens</i>		
Maladie coeliaque	DQ2				

# Introduction

- maladies à médiation immunitaire touchant tous les principaux systèmes organiques,
- certaines cancers
- des maladies infectieuses
- des réactions indésirables à certains médicaments.

*AIDS acquired immunodeficiency syndrome, AS ankylosing spondylitis, CD Crohn's disease, CeD celiac disease, DM dermatomyositis, HBV hepatitis B virus, HCV hepatitis C virus, HIV human immunodeficiency virus, MS multiple sclerosis, Ps psoriasis, RA rheumatoid arthritis, SLE systemic lupus erythematosus, T1D type 1 diabetes, TB tuberculosis, UC ulcerative colitis, HPV human papilloma virus*





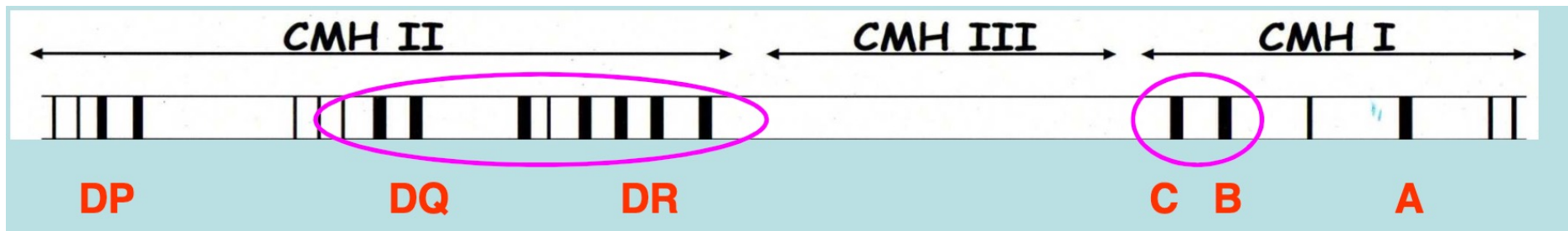
# Introduction

- La plupart des associations sont avec les allèles HLA de classe II
- Complications de l'étude des associations HLA :
  - o Plus de 18 000 allèles HLA
  - o Le déséquilibre de liaison complique l'identification de l'association HLA primaire.
  - o Plus de 200 gènes dans le CMH humain, avec environ 40 gènes exprimés de la fonction immunitaire (haplotypes étendus).
- De nombreuses associations HLA et maladies rapportées ne sont pas reproductibles.
- De grandes études cas-témoins sont nécessaires dans divers groupes ethniques pour établir les associations HLA primaires et les maladies.

# Introduction

NB : Déséquilibre de liaison

Associations préférentielles entre certains allèles créant un déséquilibre de liaison. La fréquence de l'haplotype est significativement plus élevée que ne le voudrait la fréquence des gènes constitutifs.



# Introduction

DRB1	DRB3,4,5	DQA1	DQB1
0101/0102 0101	5*0101	0101 0101	0501/0504 0501
0103 0103		0101 05	0501 0301
1501 1502 1503	5*0101 5*0102 5*0101	0102 0102 0102	0602/0603 0601 0602/06
1601/1602	5*02	0102	0502
0301 0302/0303	3*0101/0202 3*0101	0501 0401	0201 0402
04 04 04 04	4*0101/0103 4*0101/0103 4*0101 4*0101/0103	0302 03 0302 0302	0301/0304 0302/0305 0401/0402 0202
11 1101 12	3*0202 3*0202/0301 3*01/02/03	0501 0102 0501	0301 0501/0602 0301
1301/1306 1302 1303/1305	3*0101/0202 3*0301 3*0101	0103 0102 0501	0603 0604/0609 0301
1401/1407 1402 1406	3*0202 3*0101 3*0202	0104 0501 0501	0503 0301 0301
1403 1404	3*0101 3*0202	0501 0104	0301 0503
0701 0701	4*0101 4*0103N	0201 0201	0202 0303
08 0803 0806 0901 0901 1001	4*0101/0103 4*0101/0103	0401 0601 0103 03 03 0104	0402 0301 0601/02 0303 0202 0501

## DR-DQ

DR1-DQ5 100%

DR3-DQ2 99%

DR4-DQ3 99%

DR7-DQ2 72%

DR8-DQ4 93%

DR9-DQ3 97%

DR10-DQ5 100%

DR11-DQ7 98%

DR12-DQ7 100%

DR13-DQ6 99%

DR14 DQ5 98%

DR15 DQ6 99%

DR16-DQ5 97%

# Introduction

Cependant, l'identification claire des mécanismes sous-jacents résultant en un rôle causal du polymorphisme HLA dans l'immunopathogénie moléculaire des maladies individuelles associées au HLA reste l'exception plutôt que la règle.

# Introduction

## Mécanismes possibles

- Présentation du peptide antigénique du soi, du soi modifié ou du non-soi au site de la maladie.
- Influence sur le répertoire des cellules T (y compris les cellules T reg)
- Déséquilibre de liaison avec un gène (inconnu) prédisposant à la maladie (ex: HFE)
- Autres mécanismes

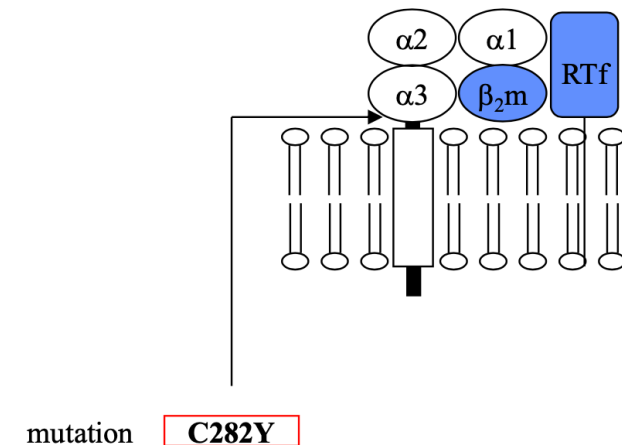
# Introduction

## Hémochromatose héréditaire

Phénomène de **LIAISON** : Certaines maladies sont liées à HLA parce que les gènes sont hébergés dans la région HLA.

- 1975 : association entre hémochromatose héréditaire et HLA A/B
- 1996 : découverte du gène HFE situé à 4,5 mégabases de HLA-A.
  - molécule de type HLA classe I (= non classique) impliquée dans l'absorption intestinale du fer.

### HFE Class I “like”



# Maladie cœliaque

= le seul exemple complètement décrit d'une maladie associée au système HLA dans lequel le mécanisme par lequel le système HLA confère la susceptibilité à la maladie a été révélé dans les moindres détails.

# Maladie cœliaque

## Présentation clinique

- Entéropathie chronique auto-immune (diarrhée, malabsorption,...)
- Atrophie villositaire totale ou subtotale prédominant sur l'intestin grêle proximal
- Secondaire à une sensibilisation vis à vis du gluten contenu dans les céréales (blé, orge, seigle)
- Prédisposition génétique et familiale
- 2 pics de fréquence:
  - petite enfance (6 mois à 2 ans)
  - âge adulte (20-40 ans)
  - formes tardives (>65 ans) plus rares
- F > H (2-3x)
- Caucasiens > Africains & Asiatiques



# Maladie cœliaque

## Présentation clinique

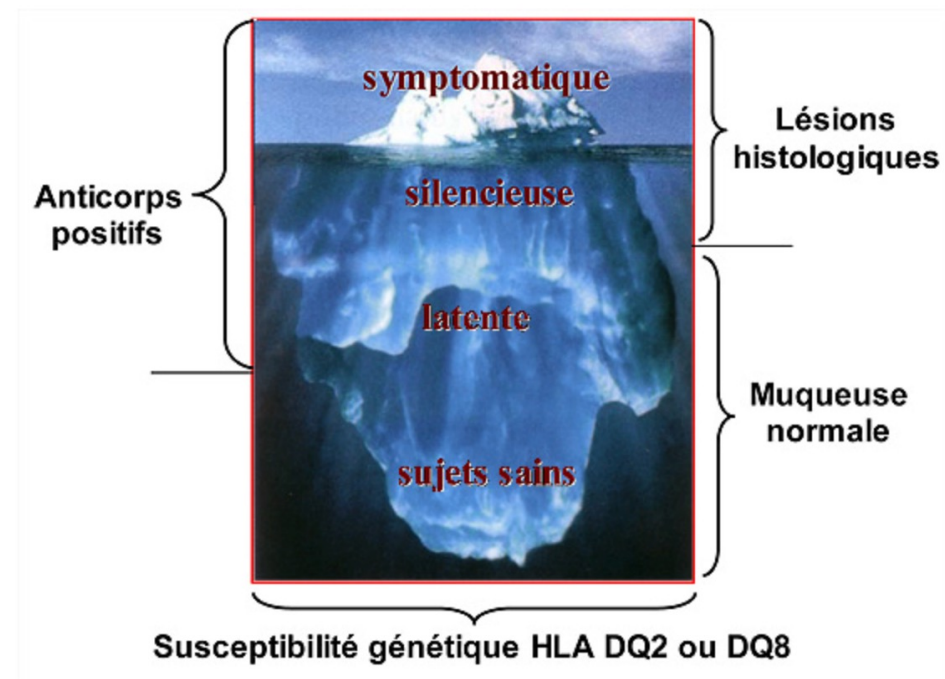
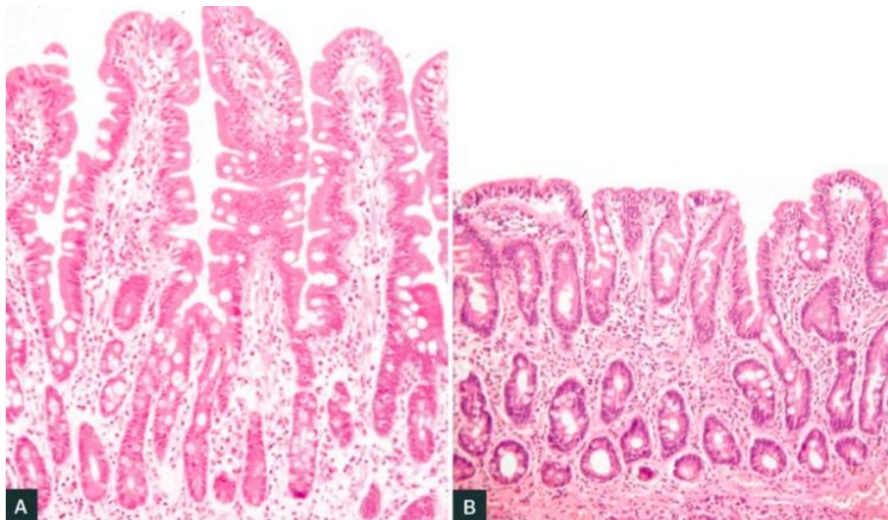
= maladie dysimmunitaire systémique :

- initiée par la gliadine
- survenant chez des sujets génétiquement prédisposés
- caractérisée par la combinaison variable
  - de manifestations cliniques diverses
  - d'anticorps spécifiques (IgG anti-gliadines et IgA anti-transglutaminases)
  - d'une entéropathie
  - chez les personnes ayant le phénotype HLA DQ2 (90%) et/ou DQ8 (10%)

# Maladie cœliaque

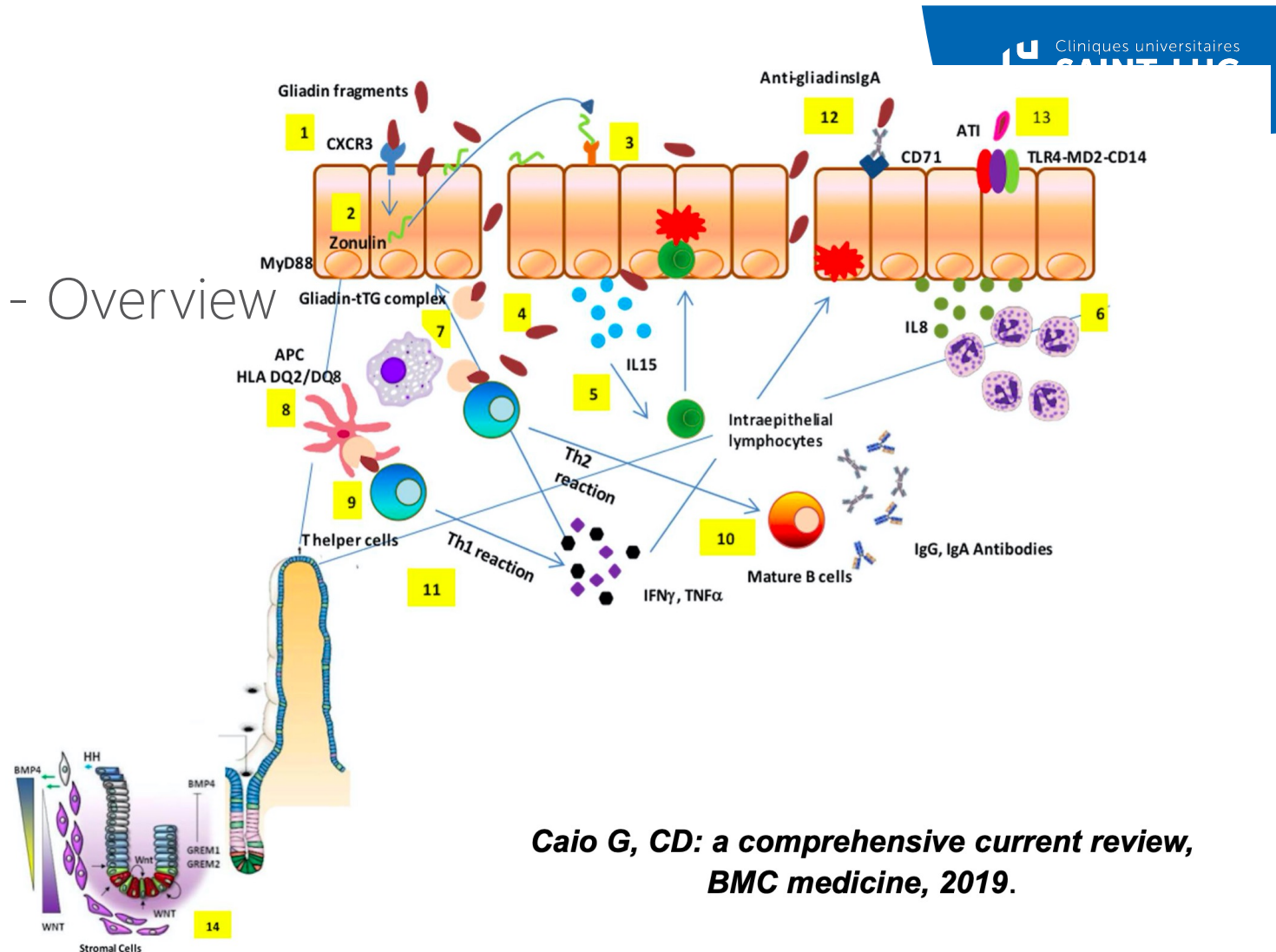
## Présentation clinique

Spectre clinique LARGE



# Maladie cœliaque

## Physiopathologie - Overview



**Caio G, CD: a comprehensive current review, BMC medicine, 2019.**

# Maladie cœliaque

## Physiopathologie - gluten

- Abondant dans l'alimentation occidentale
- Proviens du blé, du seigle et de l'orge.
- Présentent de longs segments riches en prolines → résistance à la protéolyse intestinale
- Toxique que chez des sujets génétiquement prédisposés.



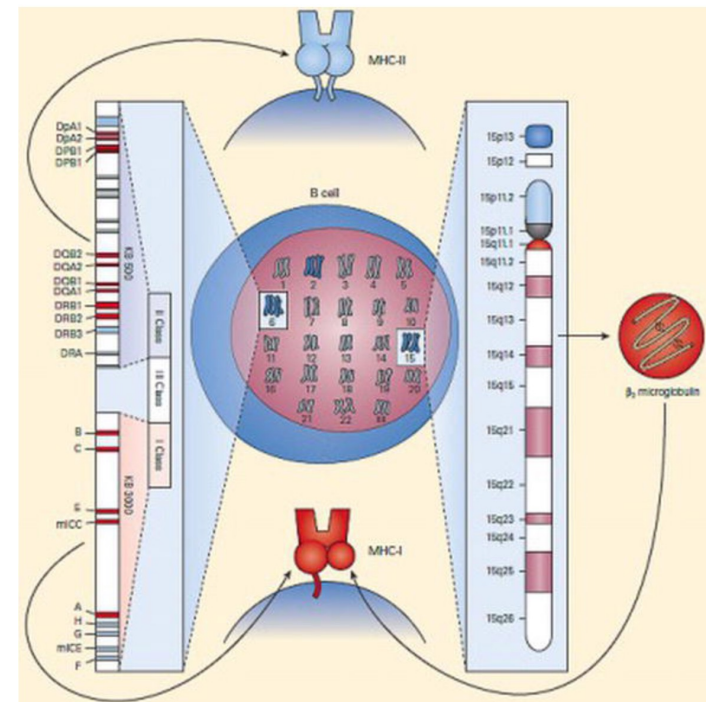
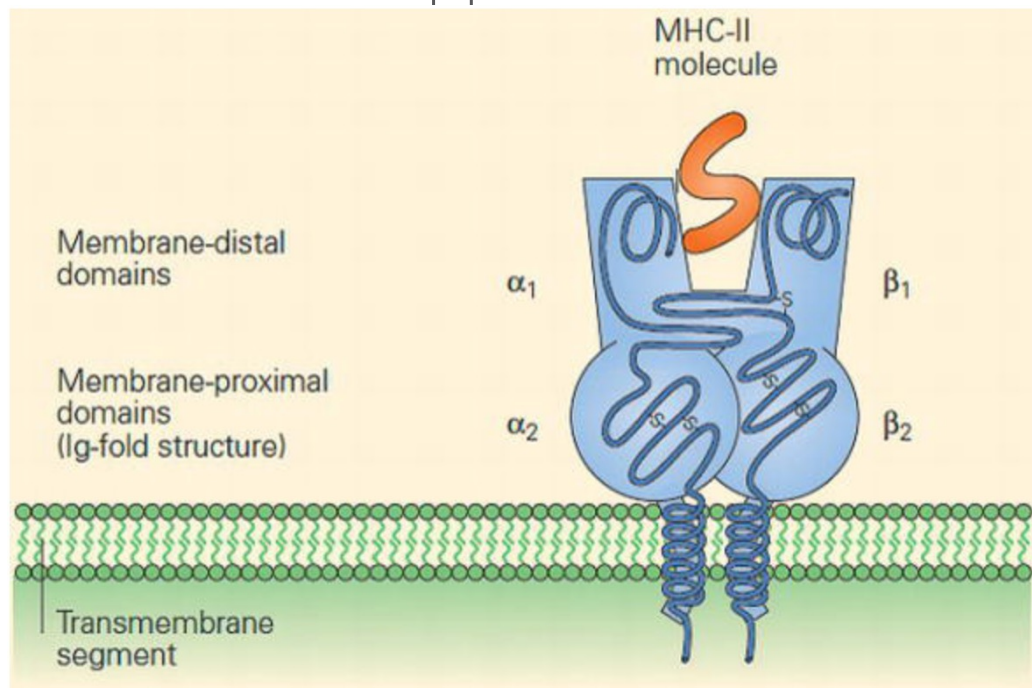
# Maladie cœliaque

## Physiopathologie – transglutaminase (TG2)

- Enzyme dépendante du  $\text{Ca}^{2+}$
- Expression de manière constitutive dans de nombreux tissus et peut être induite en réponse à des stimuli inflammatoires.
- Ces enzymes modifient spécifiquement les chaînes latérales des résidus de glutamine :
  - par transamidation
  - soit par **désamidation** (réaction avec l'eau), ce qui génère de l'acide glutamique
- MC → IgA anti-transglutaminase = auto-anticorps
- Implication dans la modification post-traductionnelle des peptides du gluten  
= processus crucial pour leur immunogénicité.

# Maladie cœliaque

HLA et MC : rappels molécule HLA de classe II



# Maladie cœliaque

## HLA et MC

- La MC a une **forte composante héréditaire**
  - récurrence familiale élevée (~10-15%)
  - concordance élevée de la maladie chez les jumeaux monozygotes (75-80%)
- Rôle pertinent des hétérodimères HLA de classe II, en particulier DQ2 (90%) et DQ8 (10%), dans l'héritabilité de la MC.
- L'homozygotie HLA-DQ2 confère un risque beaucoup plus élevé.
- Les molécules HLA-DQ prédisposent à la maladie par présentation préférentielle des antigènes du gluten aux lymphocytes T CD4+.
- HLADQ2/HLA-DQ8 est fréquent dans la population générale (25-35%) MAIS seuls 3 % de ces individus HLA compatibles développeront la MC.
- Des études d'association à l'échelle du génome ont identifié plus de 100 gènes non liés au système HLA associés à la MC

# Maladie cœliaque

## HLA et MC

Bien que ces allotypes HLA prédisposants soient **nécessaires** au développement de la maladie, ils ne sont pas **suffisants**

- Les études d'association pangénomique ont révélé que 39 loci non HLA supplémentaires étaient associés à la MC.
- Ces loci sont impliqués manière directe ou indirecte à la régulation du système immunitaire.



# Maladie cœliaque

HLA et MC

Antigènes HLA-DQ2 : allèles impliqués

DQA1\*05:01/DQB1\*02:01 (équivalent sérologique HLA-DQ2)

DQA1\*05:05/DQB1\*02:02 (équivalent sérologique HLA-DQ2 )

Antigènes HLA-DQ8 : allèles impliqués

DQA1\*03/DQB1\*03:02 (équivalent sérologique HLA-DQ8)

**Table 1** Description and naming of HLA-DQ molecules that are associated with celiac disease and which are used as antigen presenting elements for CD4<sup>+</sup> T cells of celiac disease patients

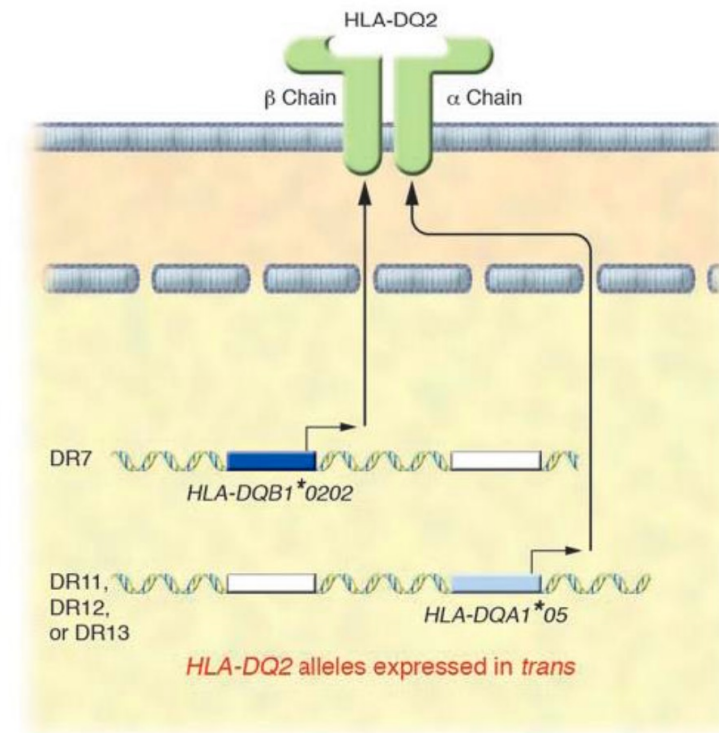
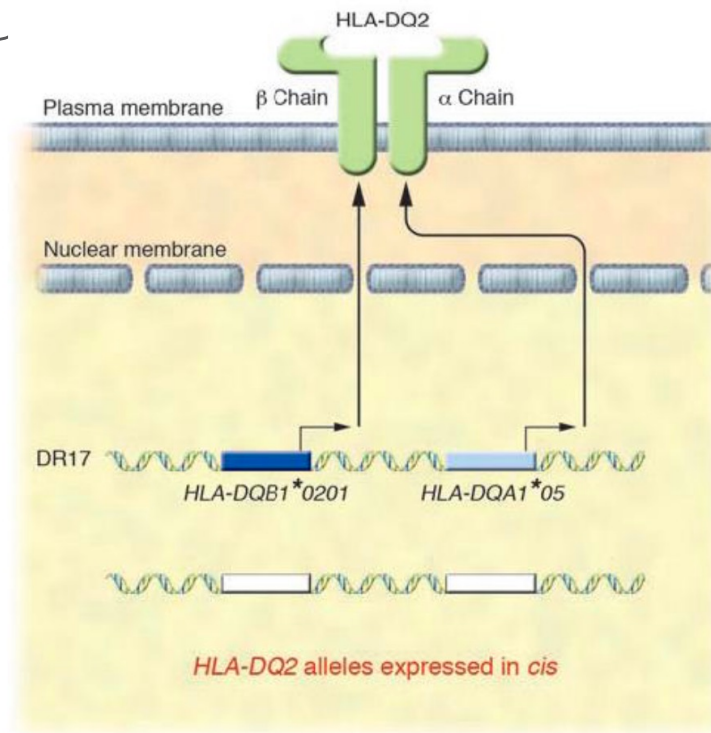
<sup>a</sup>Risk for celiac disease has not been established in population studies

<sup>b</sup>Molecule can also be encoded in *cis* on some rare haplotypes

HLA-DQ molecule	Encoded by		Risk for celiac disease	Expression in <i>cis</i> or <i>trans</i> position	Part of common <i>cis</i> haplotype
	DQA1*	DQB1*			
HLA-DQ2.5	05	02	High	<i>cis, trans</i>	DR3DQ2
HLA-DQ2.2	02	02	Low	<i>cis, (trans)</i>	DR7DQ2
HLA-DQ2.3	03	02	Likely low <sup>a</sup>	<i>trans, (cis)</i> <sup>b</sup>	
HLA-DQ7.5	05	03:01	Very low	<i>cis, (trans)</i>	DR5DQ7
HLA-DQ8	03	03:02	Low	<i>cis</i>	DR4DQ8
HLA-DQ8.5	05	03:02	Likely low <sup>a</sup>	<i>trans, (cis)</i> <sup>b</sup>	

# Maladie cœliaque

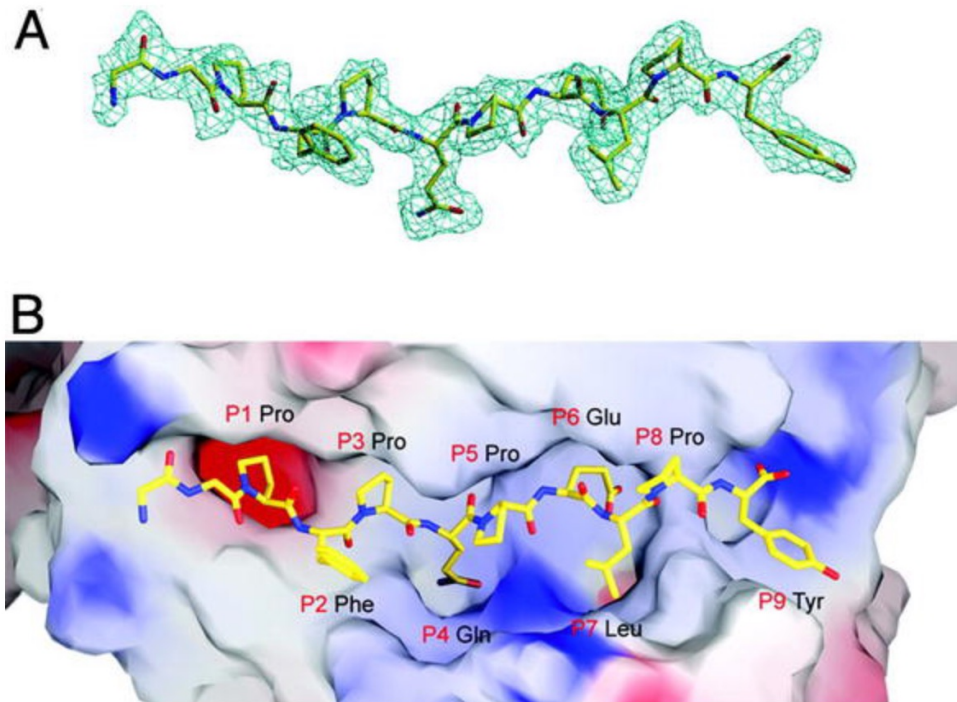
HLA et MC



Kagnoff MF. *J Clin Invest*, 2007 ;

# Maladie cœliaque

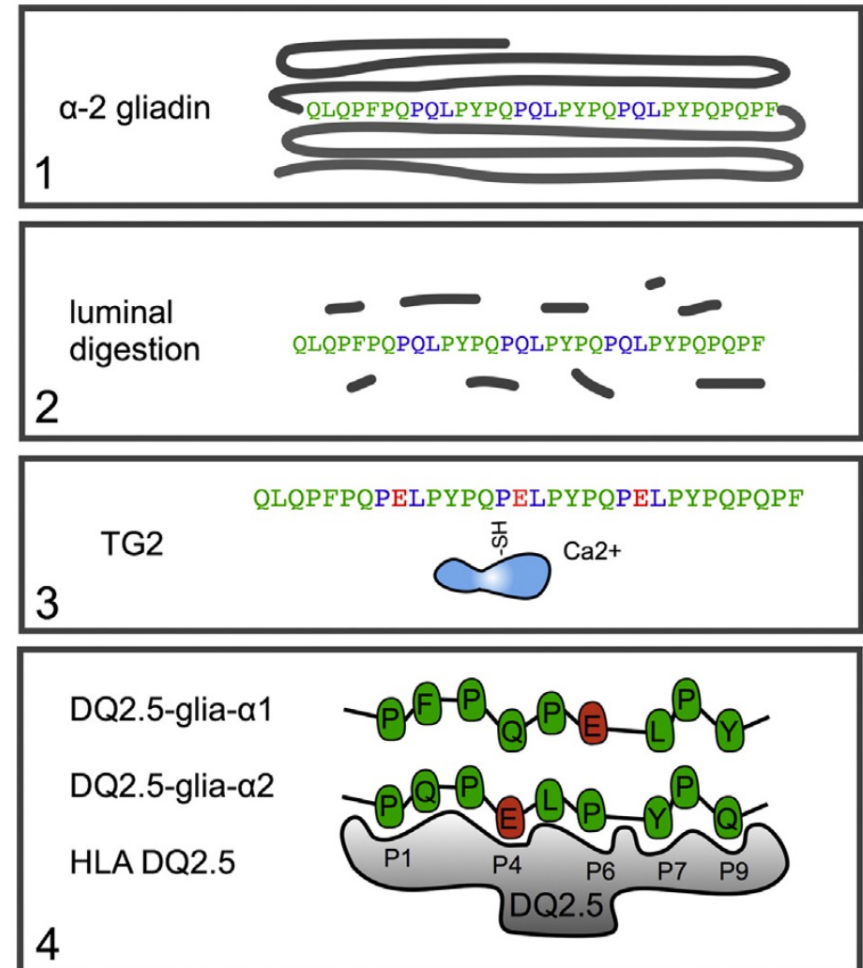
HLA et MC

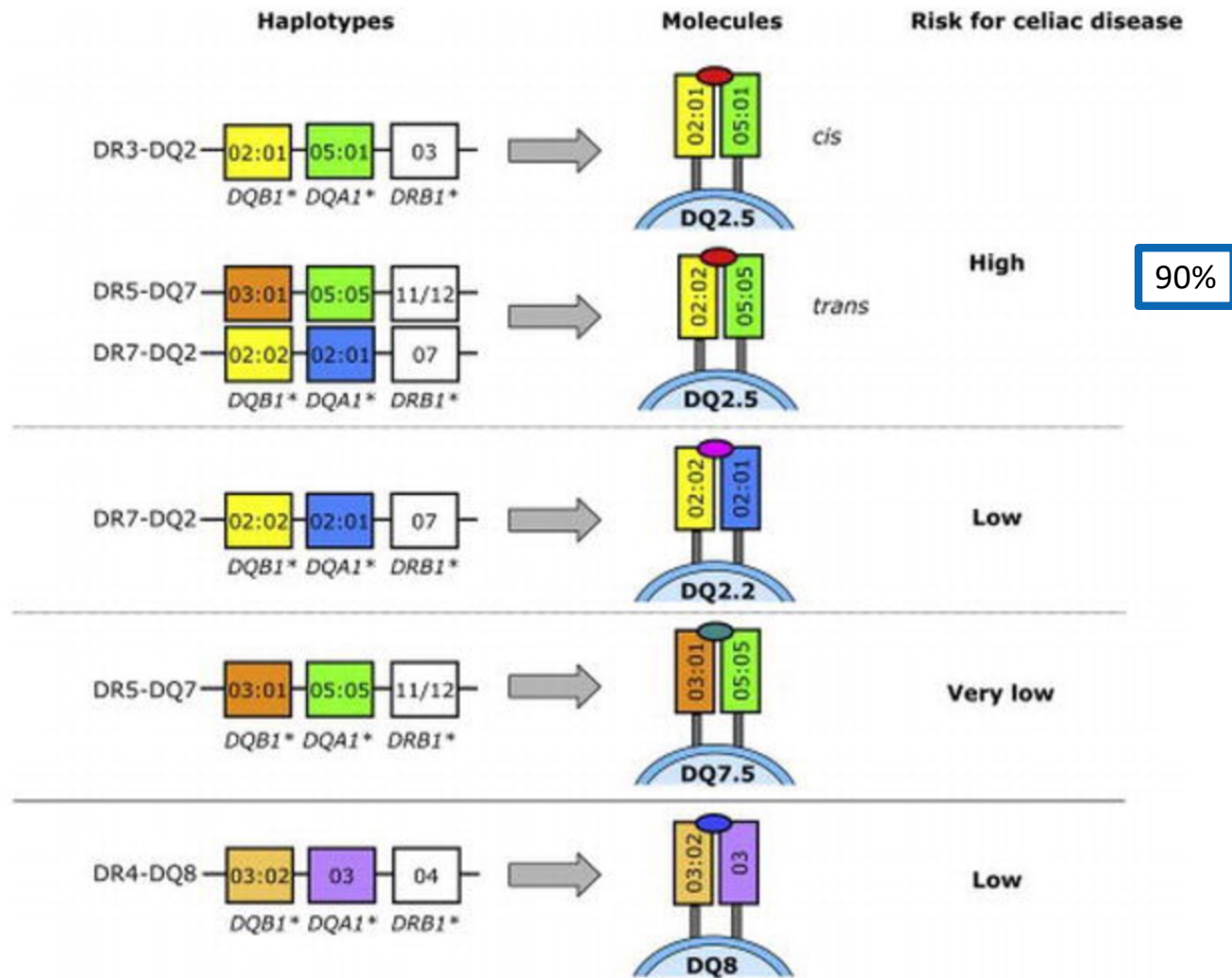


# Maladie cœliaque

HLA et MC

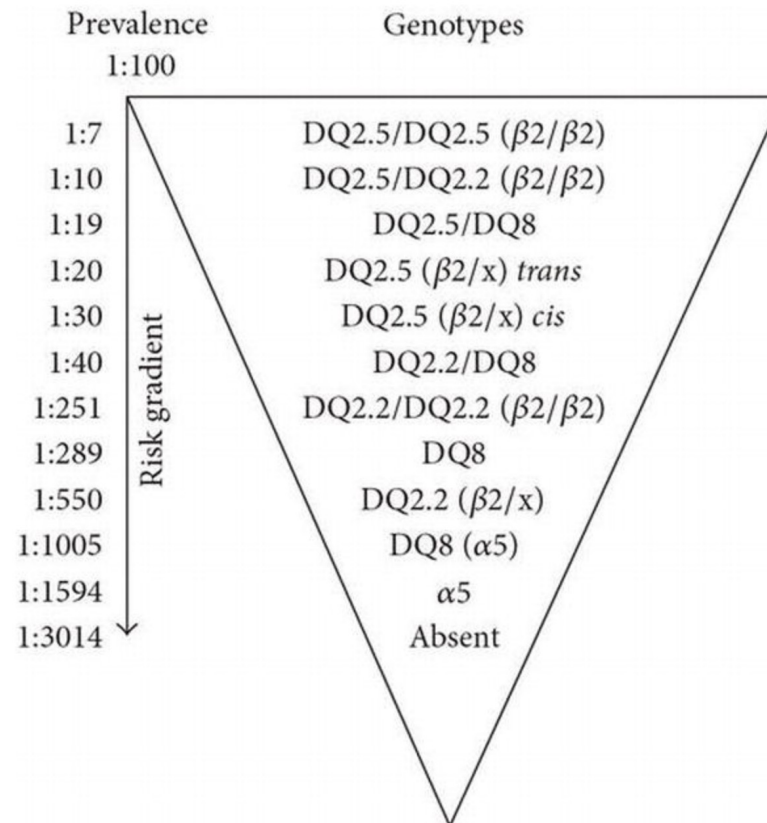
*Génération d'épitopes T cell de gluten immunogènes  
restreintes par HLA-DQ dans la MC*





# Maladie cœliaque

HLA et MC



# Maladie cœliaque

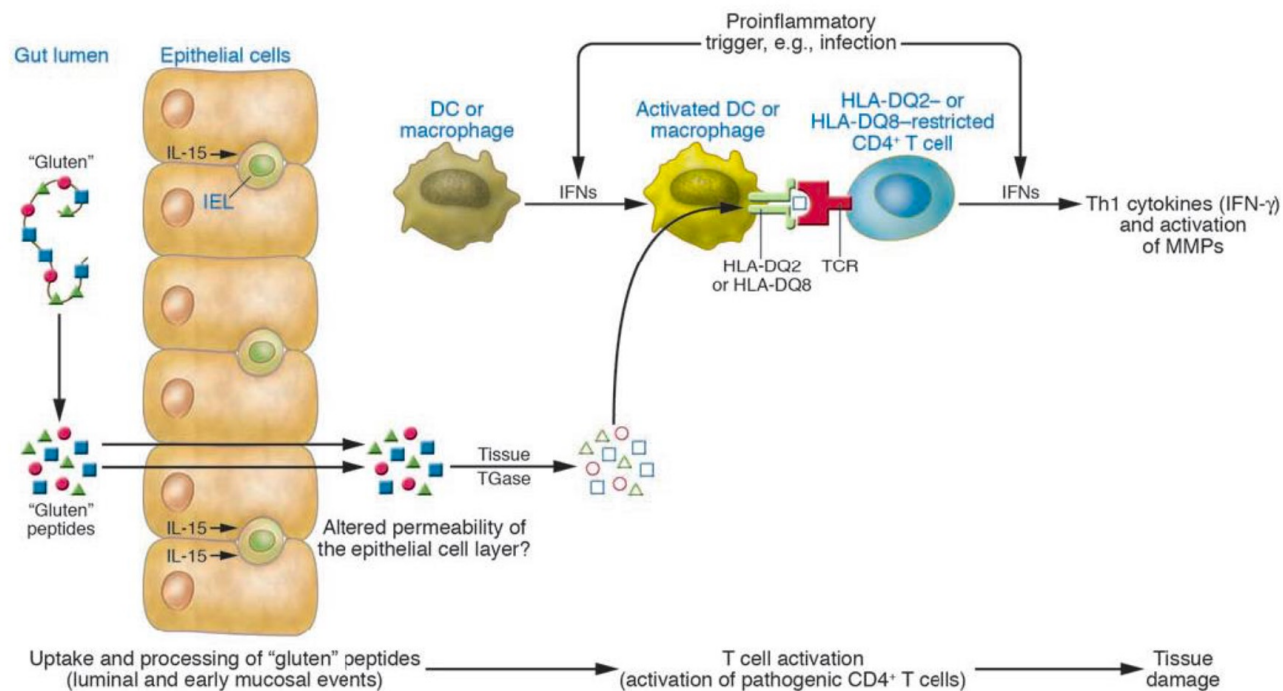
## Physiopathologie – Réponse T CD4+

### 3 facteurs extrinsèques :

- Seules les régions riches en proline du gluten sont susceptibles de survivre sous forme de polypeptides dans la lumière intestinale.
- le positionnement des résidus de glutamine et de proline fait de ces peptides de bons substrats pour TG2, qui introduit des charges négatives par une désamidation très spécifique.
- le positionnement des prolines et la désamidation dictent la façon dont ces peptides de gluten se lient aux allotypes HLA-DQ associés à la maladie.

# Maladie cœliaque

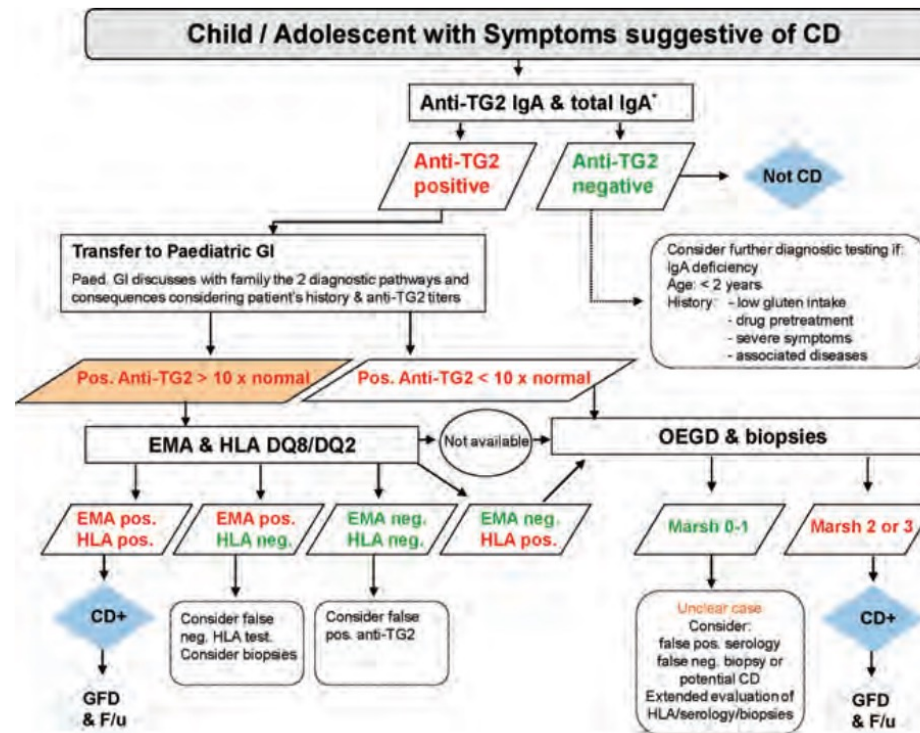
## Physiopathologie – Réponse T CD4+





# Maladie cœliaque

## Diagnostic



# Maladie cœliaque

## Diagnostic

- Le typage HLA doit être utilisé pour exclure la MC. **Un type positif 'DQ2.5' ou DQ8 ne peut jamais confirmer le diagnostic.** Biopsie normalement nécessaire.
- Le typage HLA doit être utilisé chez les personnes qui suivent un régime autogéré et qui n'ont jamais subi de tests appropriés pour la MC avant de changer de régime.
- Le typage HLA peut être utilisé pour exclure la MC, et minimiser les tests futurs, chez les personnes à haut risque de MC, par exemple les parents au premier degré.
- Tous les enfants présentant des symptômes et des taux d'anticorps élevés (anticorps IgA anti-TTG de type 2) ne nécessitent pas une biopsie. Il est recommandé de procéder à un test de dépistage du DQ2/DQ8. S'il est positif, une biopsie n'est pas nécessaire.
- Le typage DQ2/DQ8 doit également être effectué chez les enfants asymptomatiques. S'il est négatif, le diagnostic de la MC est pratiquement exclu.

• *European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines, 2012*  
*Joint BSPGHAN and Coeliac UK guidelines for the diagnosis and management of coeliac disease in children. Murch S et al. Arch Dis Child, 2013*  
*NICE Guideline, 2015*

# Maladie cœliaque

## En pratique au laboratoire HLA

- Il est recommandé de réaliser le typage HLA-DQB1 et HLA-DQA1 par biologie moléculaire, pour une prise en charge optimale du patient.
- Un typage HLA haute résolution (2<sup>ème</sup> champ) est attendu.
- En cas de résultat de typage HLA haute résolution (4 digits) attendu, le laboratoire doit préciser le ou les allèles rares ne pouvant être éliminés et s'assurer dans la conclusion qu'il(s) ne peu(ven)t avoir de lien avec la pathologie suspectée. En cas de présence d'un allèle de susceptibilité, les ambiguïtés doivent être levées.
- Pas d'urgence (<15 jours)

# Spondylo-arthrites

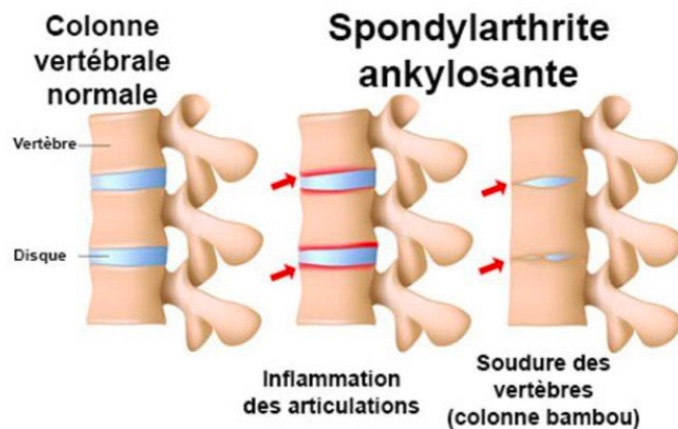
= Un "crime" avec plusieurs suspects - et peut-être plusieurs coupables

# Spondylo-arthrites

## Présentation clinique

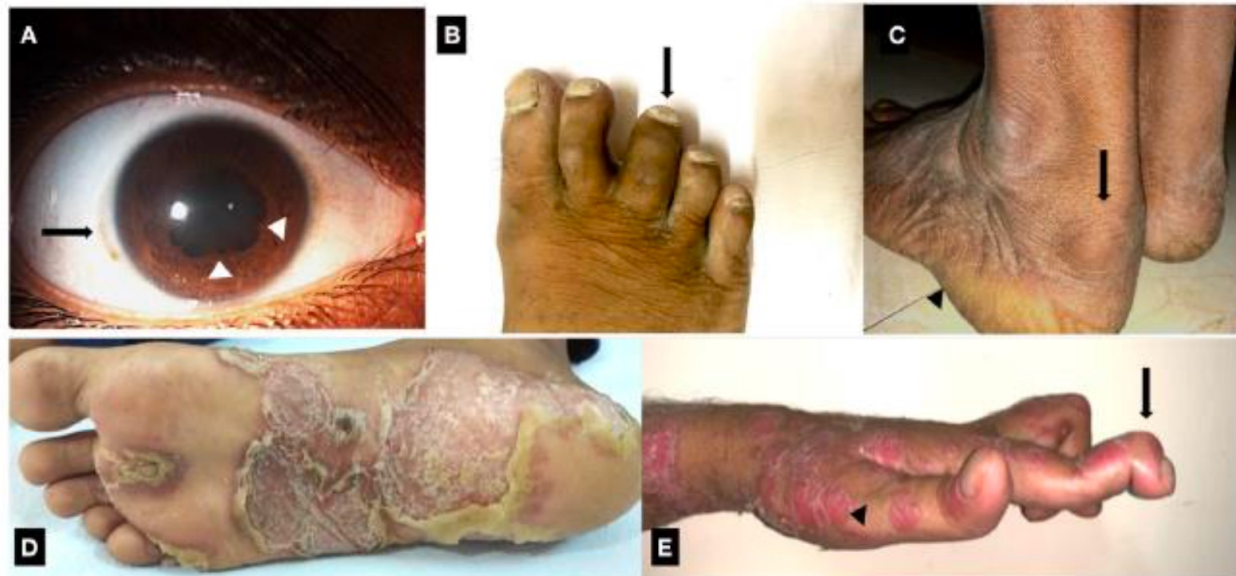
Pathologies inflammatoires avec :

- atteinte des articulations axiales (= spondylo-arthrites axiales) et/ou périphériques (= spondylo-arthrites périphériques)
- +/- autres localisations inflammatoires (enthèse, oeil, tube digestif...)



# Spondylo-arthrites

## Présentation clinique



**FIGURE 1** | Clinical manifestations of Spondyloarthritis. **(A)** Resolving recurrent acute anterior uveitis of right eye in a case of ankylosing spondylitis. Solid arrow: mild circum-corneal congestion. Arrowhead: posterior synechiae. **(B)** Dactylitis of third toe of the right foot in a case of Psoriatic arthritis. **(C)** Enthesitis involving the Achilles tendon in a case of ankylosing spondylitis. Solid arrow: retrocalcaneal bursitis, which co-occurs with Achilles enthesitis. Arrowhead: site of plantar fasciitis. **(D)** Keratoderma blennorrhagica involving the sole of a patient with Reactive arthritis. **(E)** Psoriasis (arrowhead) with deforming peripheral arthritis of hand joints. Solid arrow: arthritis and deformity of distal interphalangeal joint.

# Spondylo-arthrites

## Nouvelle classification

**Objectif** : décrire le phénotype clinique du patient, en prenant en compte les stades non radiologiques, pour une meilleure adéquation du traitement à la symptomatologie.

Exemple : spondylarthrite ankylosante → spondylo-arthrite axiale (= SPA)

- Spondyloarthrites axiales radiographiques (avec sacroïllite radiographique)
- Spondyloarthrites axiales non radiographiques)
- Spondyloarthrites périphériques

# SPA

## Epidémiologie

- Prévalence de 0.4–1.3% aux USA et Europe, plus faible en Afrique et Asie
- Lien avec HLA-B27 décrit en 1973 (Schlosstein L, et al. N Engl J Med. 1973; Brewerton DA, et al. Lancet. 1973)
- RR pour les HLA-B27 positifs: 20 à 100 fois chez le caucasien
- H>F
- Héritabilité génétique >90 %
- 5% des individus HLA-B27 peuvent développer la maladie
- > 96 % des patients atteints de SA sont positifs pour le HLA-B27.

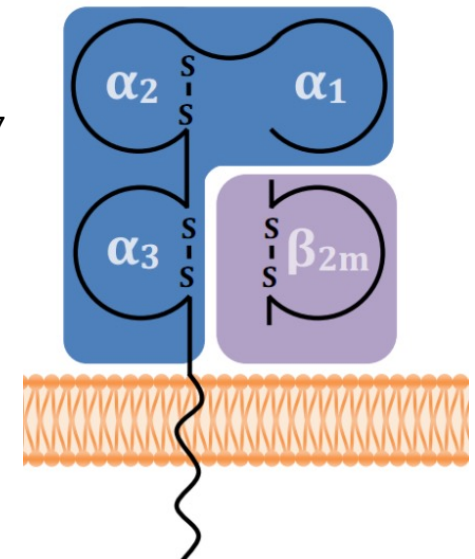


# SPA

## HLA-B27 - structure

- Molécule HLA de classe I
- Deux particularités :
  - Présence d'une poche B dans le sillon de liaison → les peptides d'ancrage B27 ont un résidu P2 très spécifique : l'arginine.
  - Présence d'un résidu thiol libre Cys67 → formation d'homodimère dans le milieu extracellulaire

### Complexe Majeur d'histocompatibilité de classe I

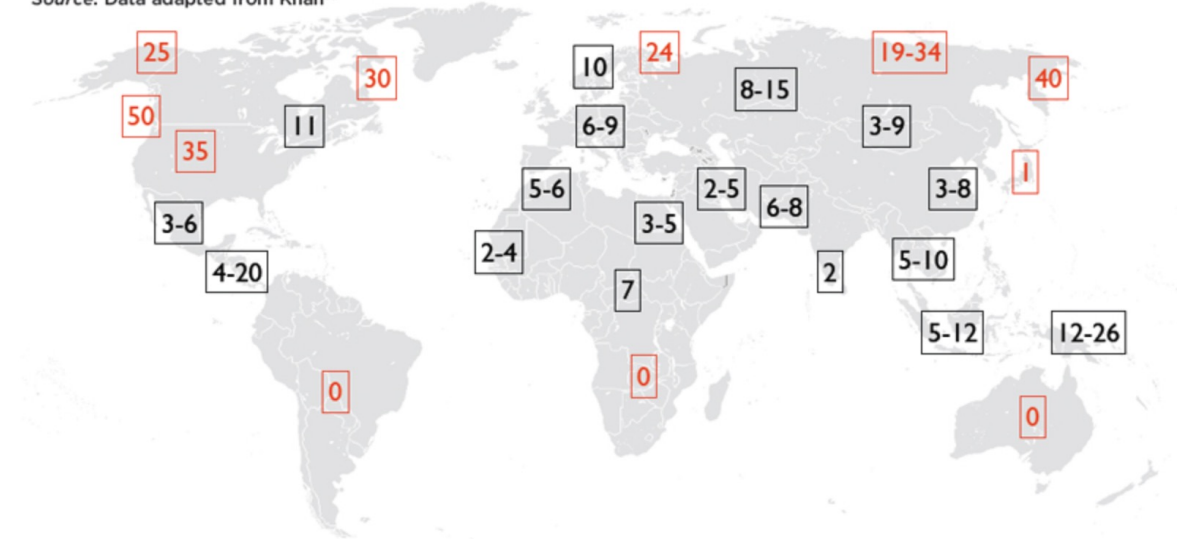


# SPA

## HLA-B27 - prévalence

- Gradient Nord-Sud

**Figure 3:** Prevalence of HLA-B27 in Indigenous Populations (%)  
 Source: Data adapted from Khan<sup>14</sup>

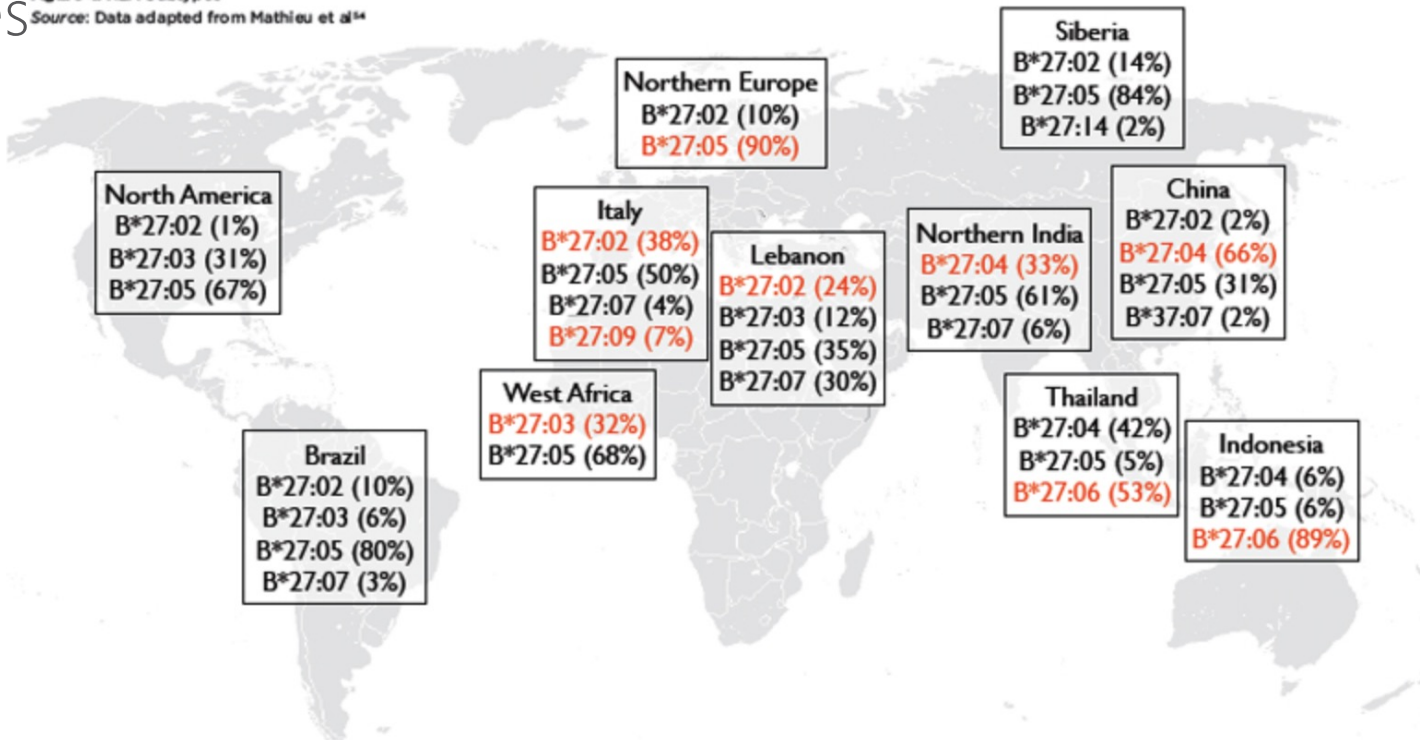


# SPA

## HLA-B27 - allèles

Figure 4: HLA Subtypes  
 Source: Data adapted from Mathieu et al<sup>14</sup>

- Grand nombre d'allèles étroitement apparentés
- Changements de nucléotides au niveau des exons 2 et 3 qui codent les domaines alpha 1 et 2
- **HLA-B\*27:05** = sous-type le plus répandu et présent dans presque toutes les populations du monde



# SPA

## HLA-B27 et SPA

B27 subtype	Ethnic distribution	Association with AS
<b>B*27:05</b>	Most ethnic groups	+
<b>B*27:02</b>	Caucasians, Central American, American Indians	+
<b>B*27:03</b>	Africans	+
<b>B*27:04</b>	Asians	+
<b>B*27:06</b>	Asians	—
<b>B*27:07</b>	Caucasians, Cyprus, middle east	+
<b>B*27:08</b>	Caucasians, Central Americans	+
<b>B*27:09</b>	Sardinian, Italy	—

Table 1. The ethnic distribution and ankylosing spondylitis association of most frequent subtypes of HLA-B27.

# SPA

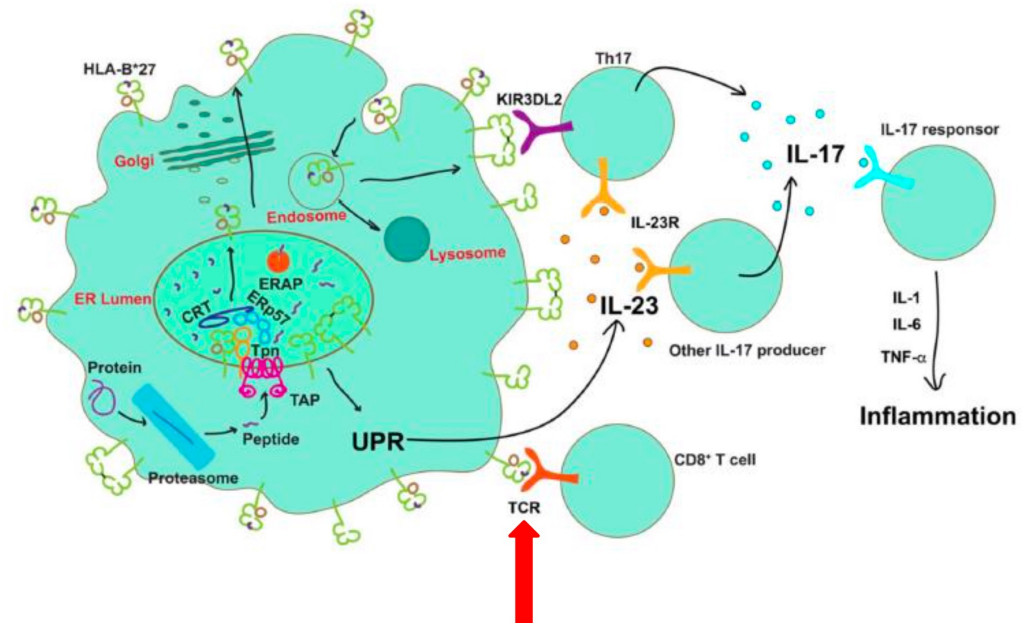
## HLA-B27 et SPA

- SPA HLA-B27+ plus précoce que SPA HLA-B27-
- + d'uvéite et d'arthropathie de la hanche si HLA-B27+
- Mécanismes physiopathologiques précis encore inconnus → **plusieurs hypothèses** :
  - **Théorie du peptide arthrogénique**
  - **Réponse à une protéine mal repliée**
  - **Homodimère de surface**
  - **Autre**

# SPA

## HLA-B27 – Théorie du peptide arthrogénique

- HLA-B27 peut présenter certaines peptides microbiens similaires à des auto-antigènes = **molecular mimicry**
- Réaction croisée des LyT CD8+
- → inflammation chronique
- Pas de preuve définitive de son existence.

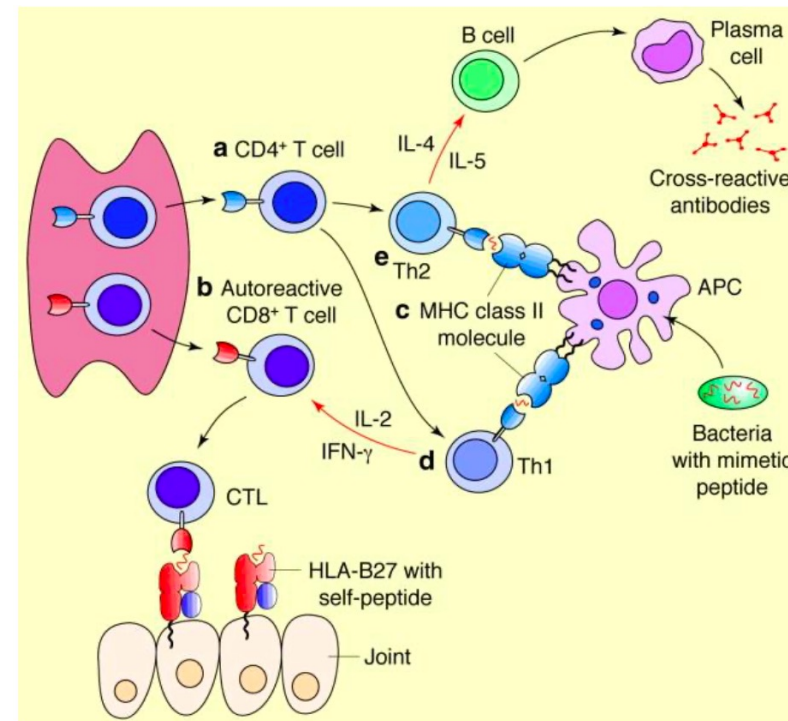


***Théorie du peptide arthrogénique***

# SPA

## HLA-B27 – Théorie du peptide arthrogénique

- HLA-b27 peut présenter certaines peptides microbiens similaires à des auto-antigènes = **molecular mimicry**
- Réaction croisée des LyT CD8+
- → inflammation chronique
- Pas de preuve définitive de son existence.

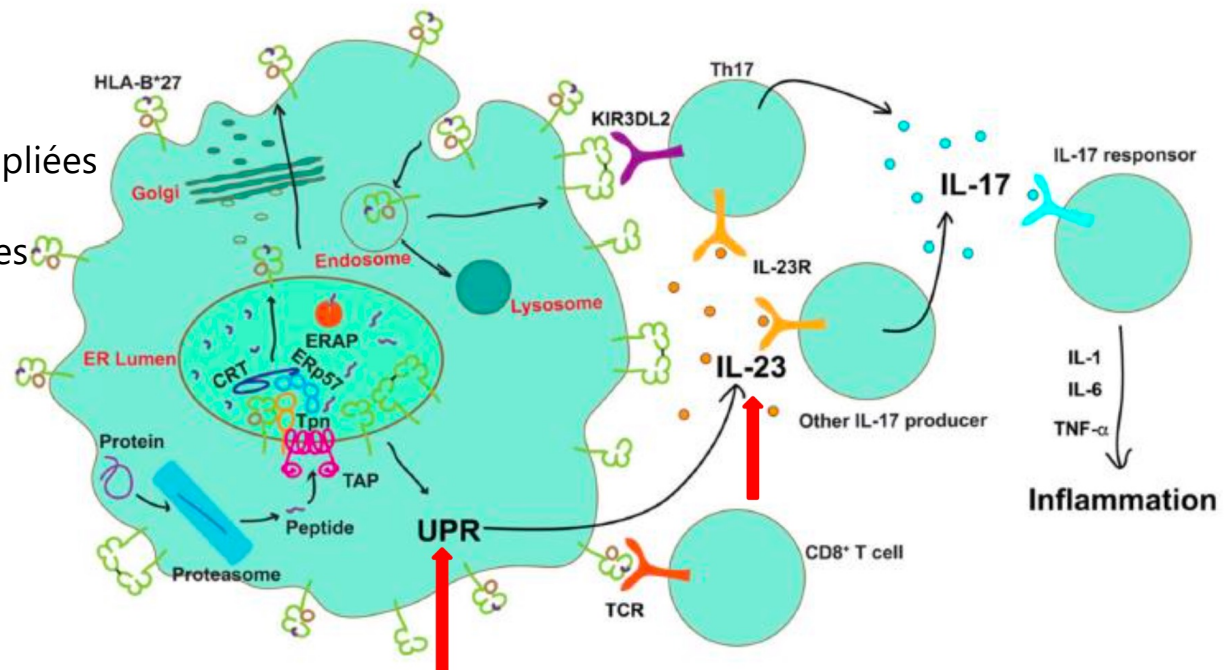


# SPA

## HLA-B27 – Réponse à une protéine mal repliée

- Propriété de HLA-B27
- **Accumulation** de protéines mal repliées dans le RE :
  - Activation de macrophages
  - Production de cytokines
  - Inflammation

MAIS preuves contradictoires !

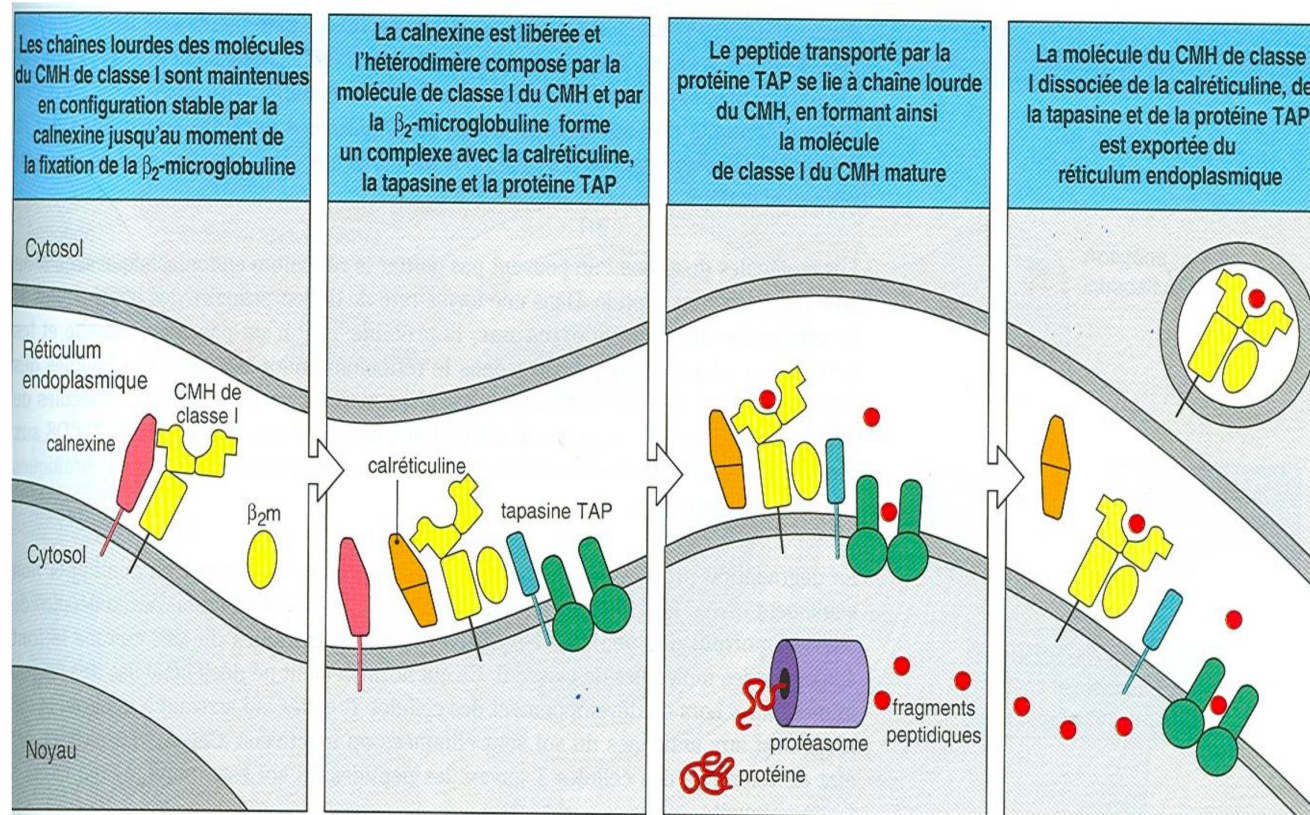


**Accumulation d'une protéine mal repliée**



# SPA

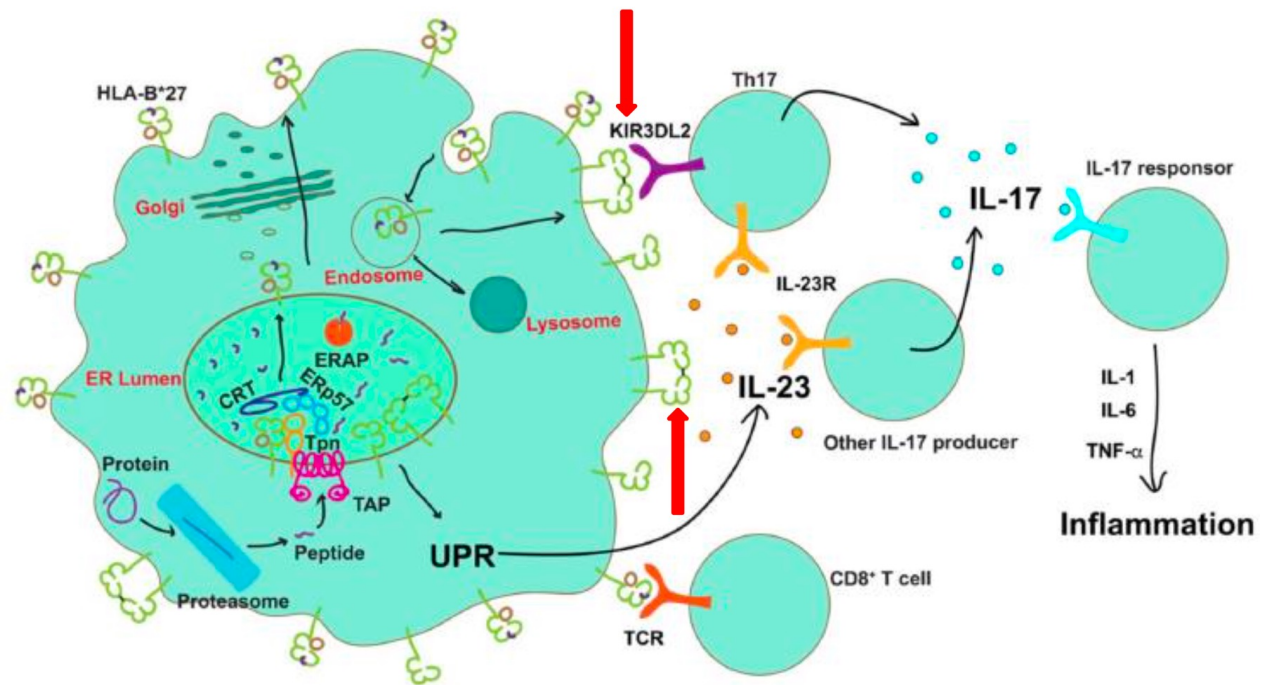
## HLA-B27 – Réponse à une protéine mal repliée



# SPA

## HLA-B27 – Homodimères de surface

- Formation de liaisons disulfure entre la cystéine en position 67 dans la poche B du sillon de liaison du peptide de deux chaînes lourdes B27 distinctes  
→ homodimères de chaînes lourdes sans implication de la b2m
- Liaison possible à des récepteurs immunorégulateurs sur d'autres cellules (KIR)
- Fréquence plus élevée de cellules T exprimant ce KIR et ces cellules sont polarisées vers un phénotype Th17, produisant des niveaux élevés d'IL-17A.
- Dépôt de b2m au niveau de la synovial  
→ rôle dans la pathogénèse

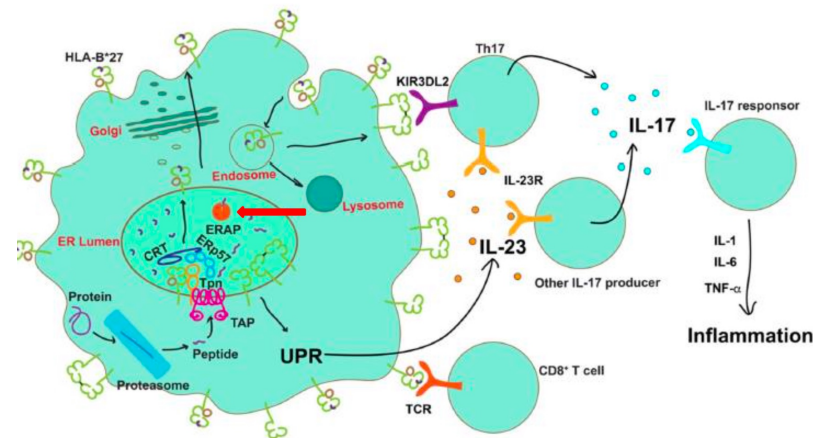


**Homodimères de surface**

# SPA

## HLA-B27 – Autres

- HLA-B27 influence le microbiome de l'intestin → affecte indirectement la susceptibilité aux maladies.
- Les polymorphismes de l'aminopeptidase1 du réticulum endoplasmique (ERAP1) sont fortement associés à la SA chez les individus HLA-B27 positifs - ERAP1 est une aminopeptidase clé dans la présentation du HLA de classe I

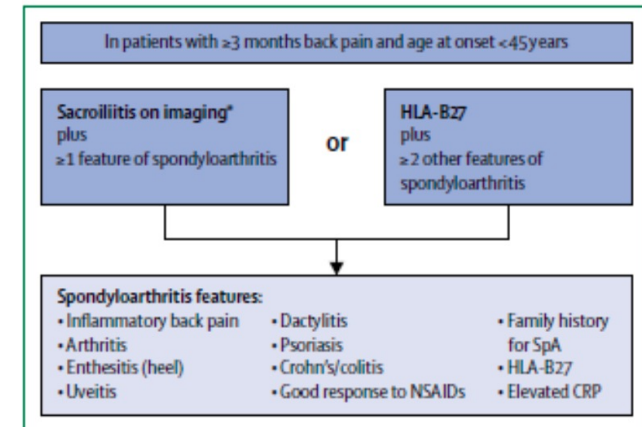


**Endoplasmic Reticulum AminoPeptidase 1 (ERAP1)**

# SPA

## HLA-B27 au laboratoire HLA

- Un typage HLA basse résolution (2 digits) en technique de biologie moléculaire est attendu sans ambiguïté.
- L'intérêt du typage haute résolution (4 digits) **n'est actuellement pas justifié** au regard des publications car la quasi-totalité des HLA-B\*27 rencontrée en Europe sont des phénotypes de prédisposition à la SPA.
- La présence du gène HLA-B\*27 est un des critères ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) pour le diagnostic et la classification des spondylarthropathies notamment en cas d'absence de signes radiologiques.
- Pas urgent



**Figure 2: The ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis**

Adapted from Rudwaleit and colleagues.<sup>1</sup> Overall sensitivity of the criteria is 82.9%, overall specificity is 84.4%. Imaging arm alone: sensitivity, 66.2%; specificity, 97.3%. Clinical arm alone: sensitivity, 56.6%; specificity, 83.3%. ASAS=Assessment of SpondyloArthritis International Society. CRP=C-reactive protein. NSAIDs=non-steroidal anti-inflammatory drugs. SpA=spondyloarthritis. \*Sacroiliitis on imaging refers to definite radiographic sacroiliitis according to the modified New York criteria or sacroiliitis on MRI according to the ASAS consensus definition.

# Polyarthrite rhumatoïde

# PR

## Présentation

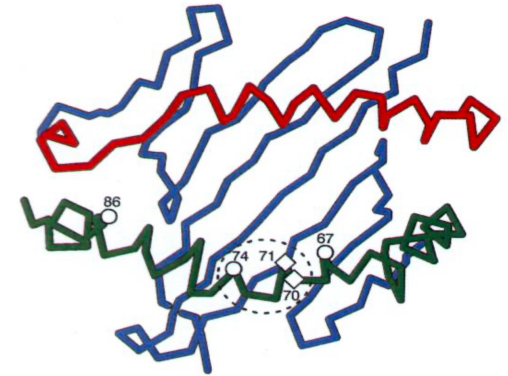
- Troubles **auto-immuns** très fréquent dans le monde (prévalence de 1 % dans les populations caucasiennes).
- **Prévalence variable** suivant les pays : N >> S (France = 0,4%).
- = Inflammation chronique des articulations synoviales, les petites articulations des mains et des pieds étant le plus souvent touchées.
- Pathogénie **multifactorielle** - facteurs génétiques et environnementaux (alimentation, tabac,...).
- La réponse immunitaire joue un rôle important dans la destruction des articulations et dans l'atteinte systémique.
- Les réponses des cellules T jouent un rôle important, au moins dans le déclenchement et la progression de la maladie.

# PR

## Génétique

- Contribution génétique à la susceptibilité à la PR est estimée à 50-60%.
- Plusieurs gènes sont susceptibles d'être impliqués dans la susceptibilité à la PR.
- Le principal locus est **HLA-DRB1 (30-50%)** (*DRB1\*04:01, 04:04, 01:01, 04:05* (Oriental), *14:02* (North Amerindian))
- Ces allèles contiennent une séquence commune codant pour les acides aminés 67 à 74 de la chaîne DRB1 exprimée → "**épitope partagé**" SE → + valine en position 11.
- La fente de liaison à l'antigène contenant un épitope partagé peut favoriser la liaison et la présentation du ou des peptides "arthritogènes".

→ MAIS aucun antigène ou peptide "arthritogène" spécifique n'a été clairement identifié.



### HLA-DRB1 allelic frequencies in patients and controls.

	Patient number = 1714	Frequence (%)	Controlnumber = 4356	Frequence (%)	Oddsratio	P-value(FISHER TEST)	Confidenceinterval
DRB1 <sup>*</sup> -01:XX	263	15.34	495	11.36	1.52 <sup>*</sup>	6.6×10 <sup>-7</sup>	1.28–1.79
DRB1 <sup>*</sup> -03:XX	101	5.89	470	10.79	0.51 <sup>*</sup>	1.1×10 <sup>-9</sup>	0.41–0.64
DRB1 <sup>*</sup> -04:01	246	14.35	208	4.78	3.31 <sup>*</sup>	5.1×10 <sup>-33</sup>	2.71–4.04
DRB1 <sup>*</sup> -04:02	18	1.05	38	0.87	1.2	0.55	0.64–2.17
DRB1 <sup>*</sup> -04:03	18	1.05	63	1.45	0.7	0.31	0.41–1.27
DRB1 <sup>*</sup> -04:04	120	7.00	114	2.62	2.80 <sup>*</sup>	3.6×10 <sup>-14</sup>	2.13–3.67
DRB1 <sup>*</sup> -04:05	69	4.03	55	1.26	3.27 <sup>*</sup>	1.12×10 <sup>-10</sup>	2.26–4.78
DRB1 <sup>*</sup> -04:06	1	0.06	8	0.18	0.31	0.46	0.007–2.37
DRB1 <sup>*</sup> -04:07	10	0.58	41	0.94	0.55	0.11	0.23–1.16
DRB1 <sup>*</sup> -04:08	32	1.87	8	0.18	10.33 <sup>*</sup>	1.34×10 <sup>-11</sup>	4.70–26.0
DRB1 <sup>*</sup> -07:XX	180	10.50	654	15.01	0.66 <sup>*</sup>	2.31×10 <sup>-6</sup>	0.55–0.79
DRB1 <sup>*</sup> -08:XX	21	1.23	123	2.82	0.42 <sup>*</sup>	0.0001	0.25–0.68
DRB1 <sup>*</sup> -09:XX	30	1.75	37	0.85	2.07 <sup>*</sup>	0.0038	1.24–3.47
DRB1 <sup>*</sup> -10:XX	56	3.27	50	1.15	2.9 <sup>*</sup>	8.5×10 <sup>-8</sup>	1.94–4.36
DRB1 <sup>*</sup> -11:XX	142	8.28	626	14.37	0.54 <sup>*</sup>	3.3×10 <sup>-11</sup>	0.44–0.65
DRB1 <sup>*</sup> -12:XX	21	1.23	71	1.63	0.7	0.29	0.43–1.23
DRB1 <sup>*</sup> -13:XX	130	7.58	542	12.44	0.58 <sup>*</sup>	2.63×10 <sup>-8</sup>	0.47–0.70
DRB1 <sup>*</sup> -14:XX <sup>1</sup>	39	2.28	169	3.88	0.58 <sup>*</sup>	0.0016	0.39–0.82
DRB1 <sup>*</sup> -15:XX	161	9.39	465	10.67	0.87	0.14	0.7–1.05
DRB1 <sup>*</sup> -16:XX	56	3.27	119	2.73	1.20	0.26	0.85–1.67

\* statistically significant.





# PR

## Auto-antigène ?

- Le ou les autoantigènes cibles de la PR ne sont toujours pas identifiés, mais de nombreux progrès ont été réalisés récemment.
- Les cellules T reconnaissant les auto-antigènes spécifiques des articulations sont difficiles à identifier dans la PR.
- Les anticorps anti-protéines citrullinées (ACPA) sont hautement spécifiques de la PR.
- La citrullination est une modification post-traductionnelle des protéines qui transforme l'arginine, chargée positivement, en citrulline neutre.
- Elle peut se produire dans des conditions inflammatoires articulaires.
- Les peptides citrullinés sont présentés plus efficacement par les molécules DR portant le SE, ce qui déclenche des réponses des cellules T.
- Les cellules T de patients atteints de PR ACPA+ reconnaissent in vitro les peptides citrullinés restreints par les molécules SE de DR4.

# PR

## Auto-antigène ?

Ainsi, dans la PR, il existe un ensemble de preuves suggérant que le HLA favorise la maladie par la présentation d'un peptide déclencheur de la maladie modifié de manière post-traductionnelle mais ce mécanisme est encore beaucoup moins clairement défini et compris.

# PR

## Autres modèles

Au fil des ans, un certain nombre d'autres modèles ont été proposés en ce qui concerne le HLA et la susceptibilité à la PR :

- Des protéines bactériennes se lient à l'"épitope partagé", déclenchant ainsi des réponses des cellules T contre des protéines du soi (ex : HSP-70) (*Auger et Roudier, 2005*).
- Le SE agit comme un ligand pour la calréticuline de surface cellulaire et active la signalisation immunitaire innée (*Ling S et al. PLoS One, 2010*).
- La séquence DR1 associée à la PR est elle-même un peptide autoantigénique qui est présenté par une autre molécule HLA de classe II aux lymphocytes T, par exemple HLA-DQB1\*03:02, que l'on retrouve avec un déséquilibre de liaison avec certains allèles DRB1\*04 (*Nepom GT, 1998*).
- Les allèles de risque HLA-DRB1 influencent le microbiome intestinal (*Asquith M et al, Arthritis Rheumatol, 2019*)

# PR

## Autres gènes

- Plus de 100 loci de risque génétique associés à la PR maintenant identifiés
- Petit nombre de SNP validés dans des études indépendantes
- Tous ont un effet mineur par rapport à HLA-DRB1
- Après HLA-DRB1, la prochaine association la plus puissante est avec un SNP dans le gène PTPN22 - code une protéine tyrosine phosphatase impliquée dans la signalisation des cellules T et B. Associé à de multiples maladies auto-immunes.
- D'autres SNP confèrent individuellement de faibles OR pour la PR

# PR

## PR au laboratoire HLA

- 70 % des patients atteints de PR sont porteurs d'au moins un allèle HLA-DRB1\*04, alors que la prévalence de DRB1\*04 est de 35 % dans les populations caucasiennes. Cependant, le risque absolu associé à HLA-DRB1 est **trop faible pour avoir une valeur diagnostique**.
- **Le typage HLA de classe II n'appartient pas au bilan biologique de première intention** pour le diagnostic positif de la PR (HAS 2007) → études épidémiologiques et aux protocoles cliniques.
- Exceptionnellement en pratique clinique (**presque jamais en pratique**)
  - En cas de suspicion de PR sans anticorps anti-protéine citrullinée, le diagnostic est fortement évocateur devant un génotype à haut risque (DR1, DR4 et DR10). La répétition de recherche d'anticorps anti-protéine citrullinée doit être répétée.
  - En cas de confirmation diagnostic de PR avec anticorps anti-protéine citrullinée mais sans forme clinique évocatrice
  - Un typage HLA haute résolution (4 digits) en biologie moléculaire est attendu.

# PR

## PR au laboratoire HLA

Allèles HLA-DRB1 présentant les épitopes de susceptibilité :

- HLA-DRB1\*04:01, \*04:04, \*04:05, \*04:08
- HLA-DRB1\*10
- HLA-DRB1\*01:01, \*01:02, \*01:04
- HLA-DRB1\*14:06

### Exemple de protocoles :

**PRESENCE** d'un épitope de susceptibilité porté par une molécule HLA- DRB1\*xx:xx (simple dose), ou par les deux molécules HLA-DRB1 (double dose). Ce résultat peut être en faveur d'une polyarthrite rhumatoïde (OR 3.5 – 6.8, EPD ; OR=11.4 -33.3 EPDD) uniquement s'il est associé aux signes cliniques, biologiques et radiologiques correspondants aux critères diagnostiques

**ABSENCE** d'épitope de susceptibilité porté par une molécule HLA- DRB1. Le patient ne présente pas d'épitope associé à un risque de développer la polyarthrite rhumatoïde. 20% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ne possèdent pas d'épitope de susceptibilité.

Ce résultat ne permet pas à lui seul d'exclure le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde.

# Narcolepsie

# Narcolepsie

## Présentation clinique

- = trouble **neurologique** caractérisé par une **hypersomnie d'origine centrale** non reliée à un trouble du rythme circadien ou respiratoire et des hallucinations hypnotiques
- Faible prévalence : **20-30**/100000 cas.
- **2 types** :
  - **NT1** :
    - besoins de sommeil irrépessibles
    - une cataplexie (perte brutale de la tonicité musculaire dans un contexte de décharge émotionnelle)
    - parfois des hallucinations, des paralysies du sommeil et des dyssomnies
    - Cause : diminution de l'hypocrétine au niveau de l'hypothalamus
  - **NT2** : Pas de cataplexie et hypocrétine normale



# Narcolepsie

## Critères diagnostiques NT1

- Troubles du sommeil persistant depuis plus de 3 mois avec cataplexie
- Diminution de temps d'endormissement inférieur à 8 minutes en moyenne sur plusieurs enregistrements
- 2 endormissements soudains en sommeil paradoxal
- un taux d'hypocrétine-1 dans le LCR  $< 110$  pg/mL

# Narcolepsie

## HLA et narcolepsie

- Association avec le typage **HLA-DQB1\*06:02** :
  - dans > 92% des cas de NT1 → forte association
  - dans 40% des cas de NT2
- Environ 20% de la population caucasienne est porteuse de cet allèle.
- Le risque relatif est doublé voire quadruplé en cas d'homozygotie
- Liaison avec une grande affinité à la partie N-terminale de la molécule préprohypocrétine
  - → processus auto-immun ?
  - Pas de mise en évidence d'auto-anticorps

# Narcolepsie

## Démarche diagnostique

Le typage HLA est considéré comme un **examen complémentaire** :

- à la polysomnographie
- aux tests itératifs de latence à l'endormissement.

Il peut s'avérer utile dans des cas de cataplexie atypique dans le sens où en l'absence de l'allèle HLA-DQB1\*06:02 la probabilité de NT1 est d'autant plus réduite.

Examen **non systématique** : Diagnostic différentiel de la narcolepsie de type 1 (narcolepsie de type II, hypersomnie idiopathique, pathologies psychiatriques) en cas de symptômes atypiques.

# Narcolepsie

## Démarche diagnostique

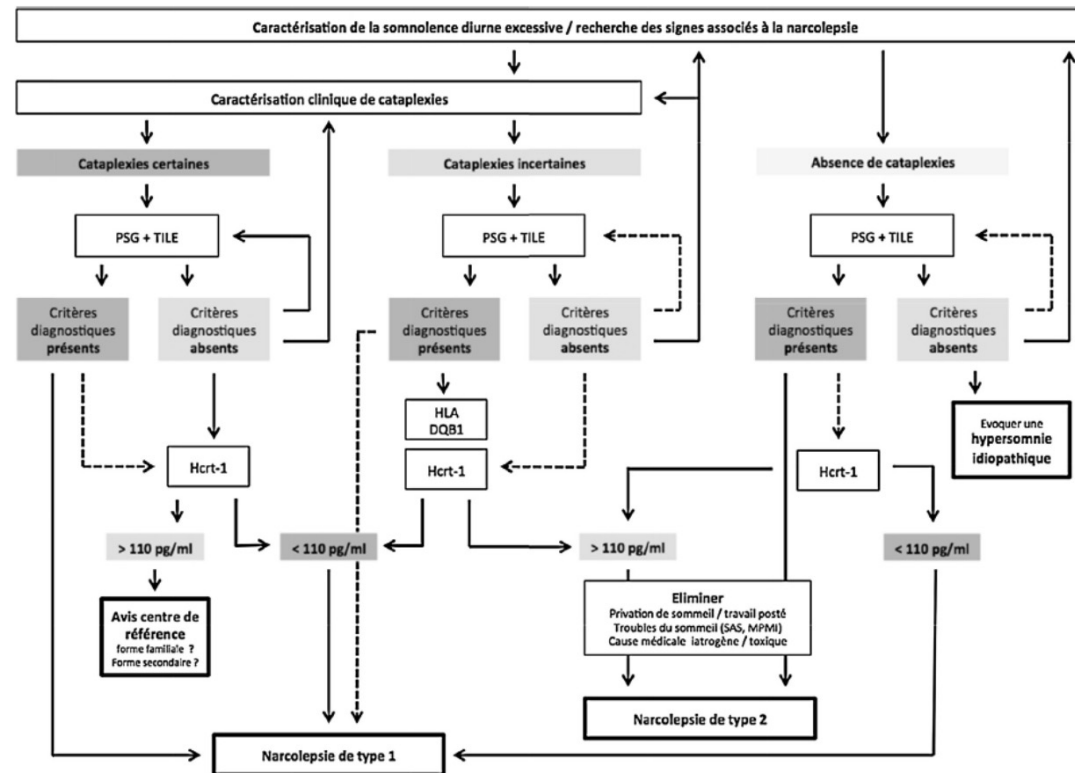


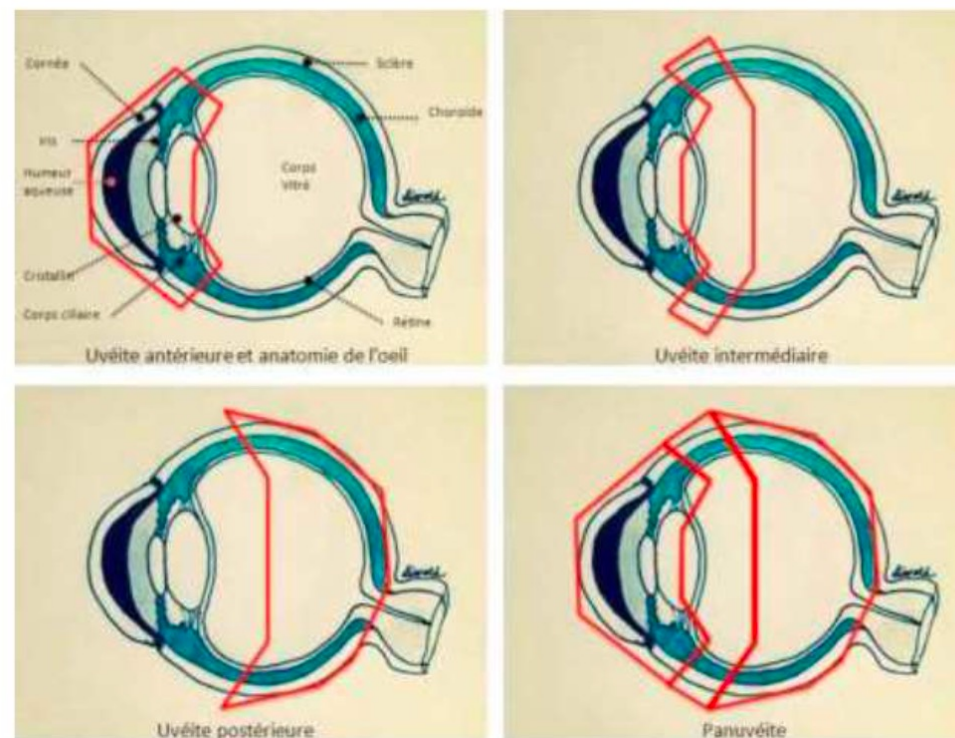
Figure 1. Arbre décisionnel pour le diagnostic de la narcolepsie de type 1 et de type 2.

# Narcolepsie

## Narcolepsie au laboratoire HLA

- La recherche du HLA-DQB1\*06:02 est utilisé **en deuxième intention** en cas de symptômes atypiques pour une aide au diagnostic différentiel de la **narcolepsie de type I** (narcolepsie de type II, hypersomnie idiopathique, pathologies psychiatriques).
- Seul le typage HLA-DQB1 est à explorer en biologie moléculaire : pas de pertinence de faire DRB1
- En cas de positivité, un résultat haute résolution (4 digits) sans ambiguïté est attendu.
- **Valeur prédictive négative importante**
- Exemple de protocole : Bilan d'Hypersomnie : **PRESENCE** de l'allèle de susceptibilité HLA-DQB1\*06:02 de la narcolepsie-cataplexie. De 85 à 95% des patients sont porteurs de cet allèle. Cet allèle est présent chez 12 à 38% de la population générale, chez 40 à 60% des patients présentant une narcolepsie sans catalepsie et chez 18% des patients présentant une hypersomnie idiopathique. Le risque relatif est doublé en cas d'homozygotie. Ce résultat est en faveur du diagnostic de narcolepsie-cataplexie associé aux signes cliniques, aux résultats de la polysomnographie, des tests itératifs de latence d'endormissement et du dosage d'hypocrétine-1 dans le LCR. Aucune mesure préventive particulière, ni recherche familiale ou anténatale ne sont requises chez un porteur de ce gène de prédisposition.

# Choriorétinopathie de type Birdshot



# Choriorétinopathie de type Birdshot

## Présentation clinique

- > 50 ans
- **Maladie rare**
- Uvéite postérieure bilatérale chronique caractérisée par l'apparition de taches jaunâtres au niveau du fond d'oeil.
- Symptômes :
  - Baisse de vision
  - Parfois de mouches volantes
  - Altération de la vision des couleurs ou de la vision nocturne
- Parfois la guérison spontanée, après plusieurs **poussées**.
- Ensemble de phases inflammatoires et de périodes d'amélioration qui s'alternent.

# Choriorétinopathie de type Birdshot

## HLA

- Présence de la molécule **HLA A29** est quasi-constante → requise pour le diagnostic (Risque relatif : 224)
- La présence du HLA-A\*29 en contexte de choriorétinite participe donc au **diagnostic d'exclusion**.
- **A\*29:02** ( +++ populations caucasiennes) : fréquence moyenne = 7 % en France.
- A\*29:01 ( +++ populations asiatiques) MAIS la maladie de Birdshot est absente des populations asiatiques → forme atypique
- A\*29:10 (variants exceptionnels)
- = **Aide au diagnostic différentiel des autres uvéites postérieures**.
- Permet de conforter le diagnostic clinique en cas de lésions non spécifiques
- Physiopathologie non élucidée



# Choriorétinopathie de type Birdshot

## Au laboratoire HLA

Le typage HLA en biologie moléculaire est recommandé pour une prise en charge optimale du patient :

- Le typage HLA-A\*29, basse résolution (2digits), est suffisant pour conforter le diagnostic clinique des formes typiques.
- Le typage HLA haute résolution (4 digits) sans ambiguïté, est requis pour une aide au diagnostic des formes atypiques de Birdshot (HLA- A\*29:01) et permettre la mise en place d'une prise en charge thérapeutique et d'un suivi adaptés
- Le typage HLA haute résolution (4 digits) sans ambiguïté, est également requis pour intégrer les protocoles cliniques.

Exemple de protocole : *Bilan de choriorétinopathie de type birdshot : PRESENCE de l'allèle de susceptibilité HLA-A\*29. La présence de l'allèle HLA-A\*29, associée aux signes cliniques caractéristiques de la maladie, est fortement en faveur du diagnostic de maladie du birdshot. La prévalence du HLA-A29 chez les patients atteint de Birdshot est de 90 à 100% selon les séries publiées. Aucune mesure préventive particulière, ni recherche familiale ou anténatale ne sont requises chez un porteur de ce gène de prédisposition.*

# Maladie de Behçet

# Maladie de Behçet

## Présentation clinique

= **Vascularite** chronique caractérisée par des **atteintes multi-systèmes** récurrentes avec des manifestations :

- Cutanéomuqueuses (aphtes)
  - Articulaires
  - Oculaires (uvéite)
  - Vasculaires
  - Neurologiques
- 
- Adulte jeune (15-40 ans)
  - **Prévalence** : route de la soie (Turquie → Japon)
  - Etiologie inconnue mais **multifactorielle**
  - Evolution par épisodes de récurrence

# Maladie de Behçet

## Behçet au laboratoire HLA

- Association avec **HLA-B\*51** (sous-type du HLA-B5)
- La prévalence de l'allèle HLA B\*51 dans la population caucasienne est comprise entre 3-15%
- Anciennement décrite
- Pas d'intérêt diagnostique dans les cas classiques
- L'indication du typage HLA-B51 peut être une aide pour l'**orientation diagnostique** en cas de symptômes atypiques.
- Le typage HLA-B51 réalisé en technique de biologie moléculaire de niveau basse résolution est suffisant pour conforter le diagnostic clinique. Le Laboratoire ne doit pas se contenter du supertype B5.
- Il n'y a pas d'indication du typage HLA haute résolution (4 digits) car aucune étude n'a montré le lien spécifique avec un allèle HLA-B51 en particulier.

*Bilan de maladie de Behçet : PRESENCE de l'allèle de susceptibilité HLA-B\*51.*

*La présence de cet allèle confère au porteur un risque multiplié par 6 de développer une maladie de Behçet par rapport à la population générale. Il a été établi qu'environ 50 à 70% des patients atteints possèdent cet allèle. Ce résultat ne permet pas à lui seul d'affirmer le diagnostic de maladie de Behçet. Il doit être associé aux autres signes clinico-biologiques correspondant aux critères diagnostiques. Aucune mesure préventive particulière, ni recherche familiale ou anténatale ne sont requises chez un porteur de ce gène de prédisposition*

# Diabète de type I

# Diabète de type I

## Présentation clinique

- = Maladie **auto-immune chronique** se caractérisant par la destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas avec carence absolue en insuline entraînant une dérégulation du métabolisme du glucose.
- Début brutal
- Polyurie, polydyspsie, hyperphagie
- Maladie commune à forte prévalence avec 200 000 cas environ en France avec un taux d'incidence de 18/100 000/an
- Présence d'auto-anticorps suivants : anti-îlots, anti-GAD, anti-IA2 et anti-insuline ou pro-insuline.
- Maladie avec prédisposition génétique avec plus de 50 loci qui ont été décrits comme impliqués dans la susceptibilité génétique
- Evènement déclencheur serait vraisemblablement environnemental

# Diabète de type I

## HLA

- Décrit dans les années 50-70
- > 50% de la susceptibilité génétique à la maladie
- Les allèles HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 sont les plus décrits dans la prédisposition génétique : il s'agit d'allèles de susceptibilité ou bien de protection dont le risque associé est lié à l'haplotype.
- Pas un facteur diagnostique sauf en cas de cas complexe avec une présentation clinique atypique.

Allèles de susceptibilité	Allèles protecteurs
HLA-DRB1*03:01 ; DQA1*05:01 ; DQB1*02:01 (OR = 3,64)	HLA-DRB1*15:01 ; DQA1*01:02 ; DQB1*06:02
HLA-DRB1*04:01 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02/04 (OR = 8,39)	HLA-DRB1*14:01 ; DQA1*01:01 ; DQB1*05:03
HLA-DRB1*04:02 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02/04 (OR = 3,63)	HLA-DRB1*07:01 ; DQA1*02:01 ; DQB1*03:03
HLA-DRB1*04:04 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02/04 (OR = 1,59)	HLA-DRB1*04:03 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02
HLA-DRB1*04:05 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02/04 (OR = 11,37)	
HLA-DPB1*03 :01 et HLA-DPB1*02 :02	

# Diabète de type I

## Diabète de type I au laboratoire HLA

- En routine, le typage HLA n'a **pas d'intérêt diagnostique** car d'autres tests performants existent. L'exploration de la parentèle n'est pas pertinente, car il n'existe pas de prévention ou de traitement à proposer.
- **Exceptionnellement en seconde intention**, le typage HLA permet dans les cas complexes et atypiques d'identifier le diabète de type I pour une aide à la mise en route du traitement. Dans ce contexte, le typage HLA recommandé doit explorer les loci HLA-DRB1, HLA-DQB1 et HLA-DQA1 en biologie moléculaire.

Pour une prise en charge optimale du patient, un typage HLA haute résolution (4 digits) sans ambiguïté est attendu.

*Exploration de diabète de type I : PRESENCE d'allèles pouvant constituer un haplotype de susceptibilité HLA-DRB1\*x/DQA1x /DQB1\*x, conférant à l'individu porteur un risque majoré de développer un diabète de type I, avec un odd ratio à x. Ce résultat ne constitue pas un critère diagnostique de la maladie. Aucune mesure préventive particulière, ni recherche familiale ou anténatale ne sont requises chez un porteur de ces gènes de prédisposition.*



# Thrombopénies néonatales allo-immunes

# TNAI

## Présentation clinique

- Destruction des plaquettes du fœtus ou du nouveau-né, suite au passage transplacentaire d'anticorps maternels (IgG), dirigés contre un ou des allo-antigène(s) plaquettaire(s) du fœtus, hérité(s) du père, et dont la mère est dépourvue.
- HPA-1 = 80% des TNAI (+ sévère)

# TNAI

## HLA-DRB3\*01:01

- Gorski et al. ont démontré que le peptide possédant une leucine en position 33 de l'antigène HPA-1a se lie de manière plus favorable au HLA-DRB3\*01:01 que le peptide qui possède le résidu proline en position 33 de HPA-1b
- Les recommandations internationales de 2019 (3) et celles du groupe de travail francophone GFHT (Groupe Francophone Hémostase et Thrombose) préconisent la recherche de l'allèle HLA-DRB3\*01:01 chez les mères HPA-1bb sans anticorps identifié, y compris chez les sœurs qui sont HPA-1bb.
- L'absence de l'allèle étant considéré comme **à faible risque d'allo-immunisation**

# Administration du Tebentafusp

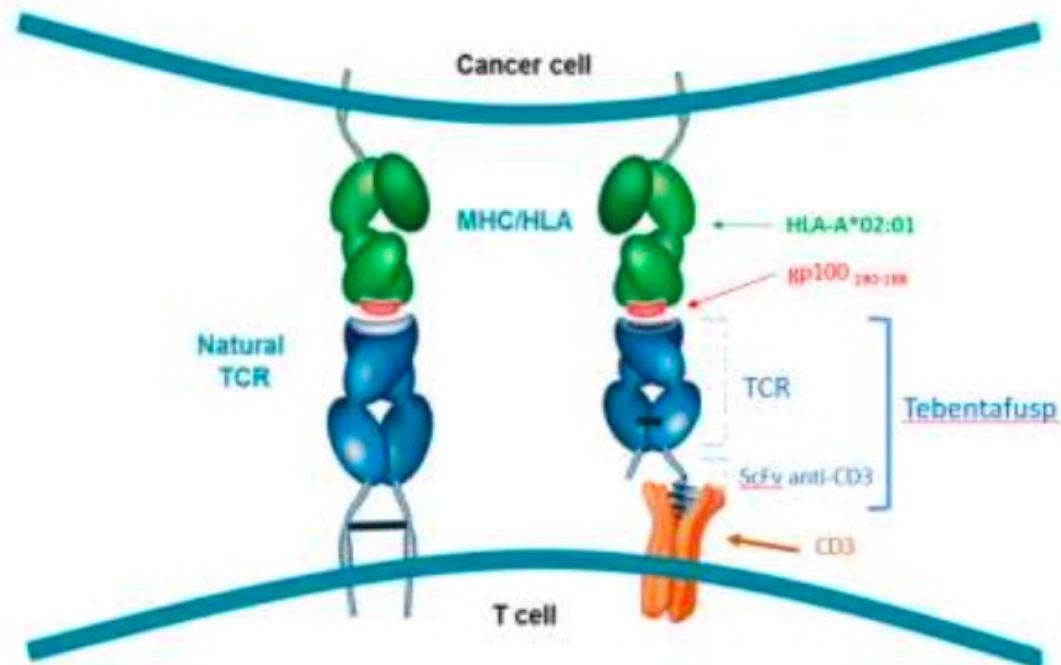
# Administration du Tebentafusp

## Présentation

- Monothérapie dans le traitement du mélanome uvéal métastatique ou non résecable chez les patients HLA-A\*02:01 (hétérozygote ou homozygote).
- 500 cas/an en France
- Evolution métastatique dans 50% des cas.
- Tebentafusp = médicament récepteurs monoclonaux immunomobilisateurs de lymphocytes T contre le cancer
  - Il est constitué de la fusion d'un TCR de haute affinité spécifique d'un peptide de la gp100 (gp100 280-288) présenté par la molécule HLA-A\*02:01, et d'un fragment d'anticorps anti-CD3.
  - Cible = gp100 : antigène fortement exprimé par les cellules du mélanome.
  - HLA-A\*02:01 = 50% de la population caucasienne
  - Lyse des cellules

# Administration du Tebentafusp

## Présentation



D'après Damato et al., Cancers 2019

# Administration du Tebentafusp

## Au laboratoire HLA

- La détermination du typage HLA-A du patient est une condition obligatoire avant l'instauration du traitement.
- Le génotypage HLA-A\* doit permettre la mise en évidence sans ambiguïté de l'allèle HLA-A\*02:01 (2ème champ).
- Le typage HLA-A doit donc être réalisé par une technique de biologie moléculaire haute résolution (typage au 2ème champ sans ambiguïté), si présence de HLA-A\*02 au premier champ.

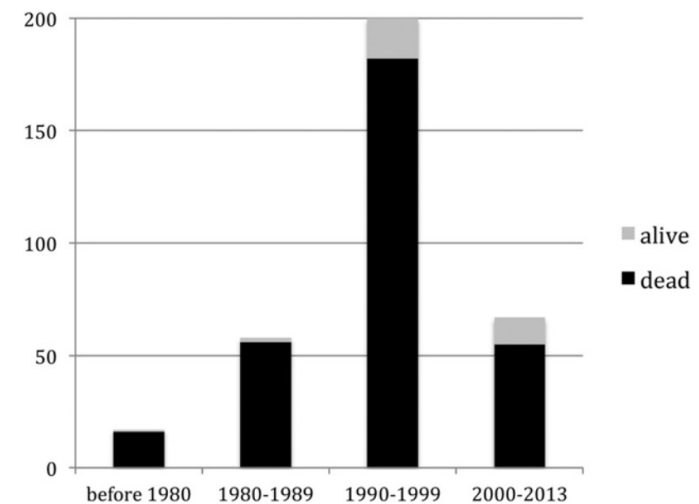
# TA-GvHD



# TA-GvHD

## Généralités

- = complication d'une transfusion d'un composant sanguin contenant des lymphocytes viables
- Réponse immunologique des lymphocytes transfusés contre l'hôte (= le receveur)
- Rare (incidence exacte inconnue)
- Souvent fatale (taux de survie moyen<sup>1</sup> = 8,4%)
- Conditions d'apparition :
  - Différence HLA entre le donneur et le receveur
  - Présence de LyT viables dans le composant sanguin
  - Mauvaise réponse immunitaire du receveur



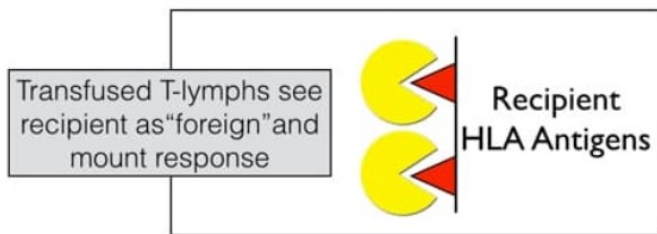
**Figure 5. Survivors of TA-GVHD.** A higher proportion of patients with TA-GVHD survived in more recent time periods ( $P = .04$ ), although this subset remained a small minority of cases in all eras.

1. Jackie Ostro et al., Systematic Review of Cases of Transfusion Associated Graft-Versus-Host-Disease (TA-GVHD): Analysis of Patient Characteristics and Outcomes. *Blood* 2014; 124 (21): 2885. doi

# TA-GvHD

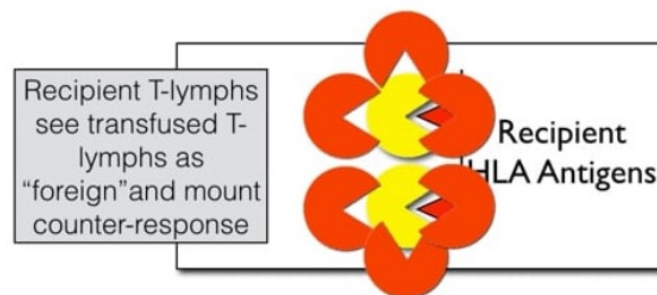
## Physiopathologie simplifiée

### Normal Events



Attack!

### Normal Events

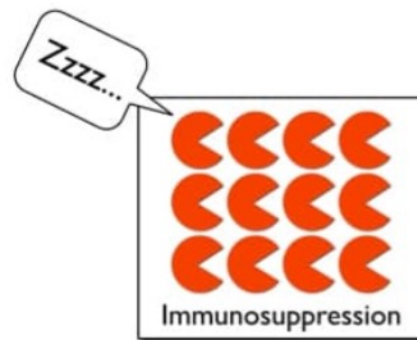


Counter-Attack!

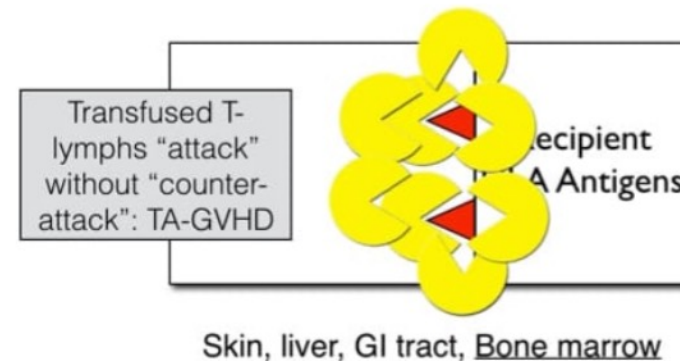
# TA-GvHD

Physiopathologie simplifiée

But, What If....?



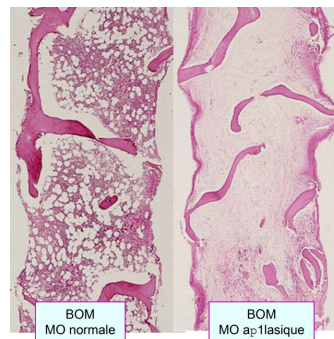
TA-GVHD



# TA-GvHD

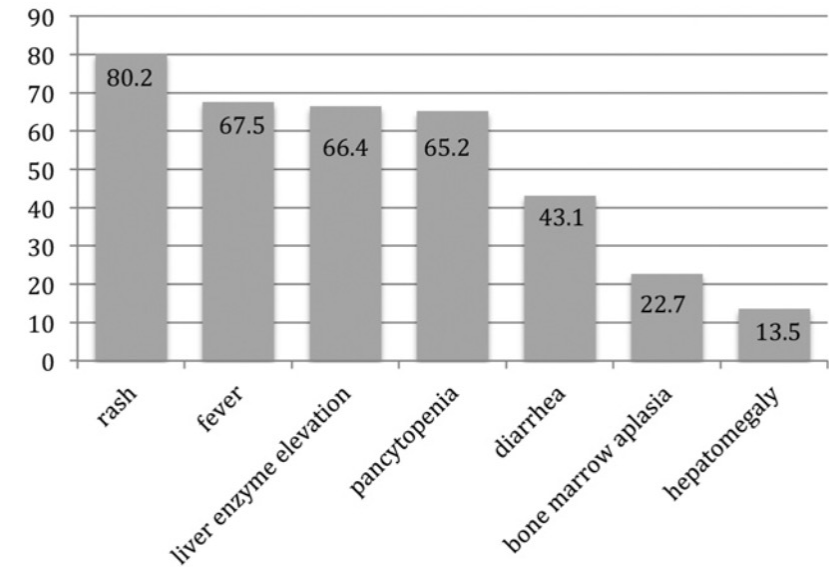
## Symptômes

- Rash maculo-papuleux
- Fièvre
- élévation des enzymes hépatiques
- Pancytopénie
- Diarrhées
- Aplasie médullaire
- Hypocellularité médullaire
- Hépatomégalie



Apparition variable après la transfusion (temps médian = 11 jours)

Homme > Femme



**Figure 3. Proportion of patients with reported symptoms and signs of TA-GVHD included in National Health and Safety Network case definition.** Patients with TA-GVHD presented with an average of 4 of the 7 clinical findings included in the NHSN case definition.

# TA-GvHD

## Diagnostic

- Clinique et histologique
- Pathologie sous-diagnostiquée
- Réalisé par biopsie cutanée, intestinale ou hépatique
- Analyse des STR's ou PCR dans le sang périphérique et dans les biopsies pour mettre en évidence la présence du donneur.
- FISH en cas de « sex-mismatched » transfusions

**Table 1. National Health and Safety Network case definitions and determination of imputability**

Case definition
<b>Definitive</b> A clinical syndrome occurring from 2 days to 6 weeks after cessation of transfusion characterized by characteristic rash: erythematous, maculopapular eruption centrally that spreads to extremities and may, in severe cases, progress to generalized erythroderma and hemorrhagic bullous formation; diarrhea; fever; hepatomegaly; liver dysfunction (elevated liver enzymes); marrow aplasia; and pancytopenia AND characteristic histological appearance of skin or liver biopsy
<b>Probable</b> Meets definitive criteria EXCEPT biopsy negative or not done
<b>Imputability</b>
<b>Definite</b> WBC chimerism present in the absence of alternative diagnoses
<b>Probable</b> WBC chimerism present BUT other potential causes are present (eg, stem cell transplantation)
<b>Possible</b> WBC chimerism not present or not done OR alternative explanations are more likely (eg, solid organ transplantation)
<b>Doubtful</b> Evidence is clearly in favor of a cause other than the transfusion, but transfusion cannot be excluded
<b>Ruled out</b> There is conclusive evidence beyond reasonable doubt of a cause other than the transfusion
<b>Not determined</b> The relationship between the adverse reaction and the transfusion is unknown or not stated

# TA-GvHD

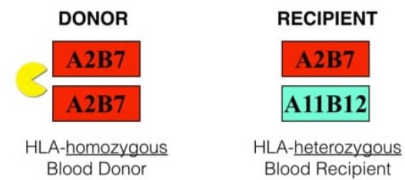
## Facteurs de risque

- Matching HLA entre donneur et receveur = **facteur de risque le plus important** (71% des cas)
- Nombre et viabilité des lymphocytes transfusés
  - Le nombre minimum de lymphocytes transfusés nécessaire pour provoquer une TA-GvHD n'est pas connu et dépend de la clinique du patient.
- Niveau d'immunocompétence du patient

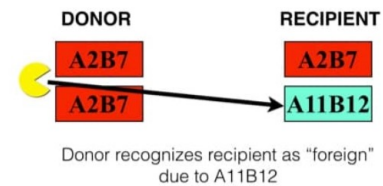
# TA-GvHD

## Facteurs de risque – HLA matching

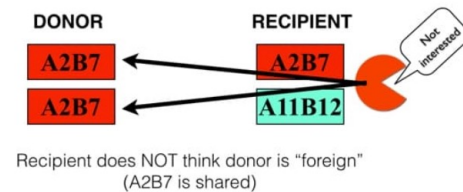
### One-Way HLA Match (1)



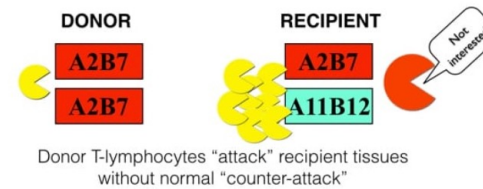
### One-Way HLA Match (2)



### One-Way HLA Match (3)



### One-Way HLA Match (4)



# TA-GvHD

FOUKANELI *et al.*

Table II. All SHOT cases 1996–2017

Year	Diagnoses	Shared haplotype
1996–97	No risk factors – woman in her 80s transfused for epistaxis	NR
	Premature neonate, born at 32 weeks and multiply transfused prior to diagnosis of severe combined immunodeficiency	NR
	Two middle aged men with NHL	NR
1997–98	Coronary artery bypass surgery followed by transfusion of red cells <5-days-old	NR
	Autoimmune thrombocytopenia treated only with oral steroids, transfused red cells and platelets	Yes
	B-cell NHL in remission, transfused for GI bleeding	NR
	Waldenström’s macroglobulinaemia	Yes
1998–99	Myeloma; woman in her 60s, 6 units of red cells 5–7-days-old. These were LD but unclear if pre-storage or at bedside	NR
	Uncharacterised immunodeficiency; 51-year-old man presented with pneumocystis pneumonia, transfused for GI bleeding	NR
	Cardiac surgery, a man in his 60s exposed to 32 donors	NR
	Cardiac surgery, a man in his 60s, 2 units of red cells	Yes
1999–2000	No cases reported	
2000–01	B-ALL, a teenager in the UKALL R2 trial (no fludarabine). Components irradiated in hospital. At relapse she received non-irradiated red cells and platelets (2 units of each)	NR
2001–11	No cases reported	
2012	IUT with maternal blood, therefore fresh, not LD, not irradiated, fully HLA matched with the fetus. <sup>19</sup>	Yes
2013–19	No cases reported	

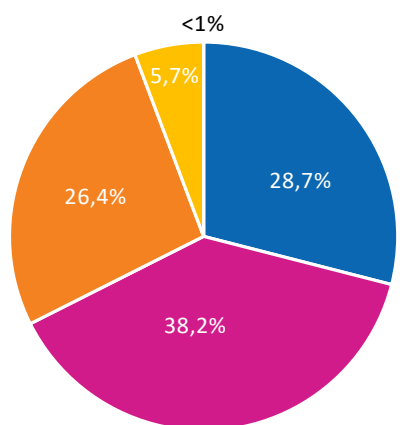
ALL, acute lymphoblastic leukaemia; GI, gastrointestinal; NHL, non-Hodgkin lymphoma; NR, not recorded



# TA-GvHD

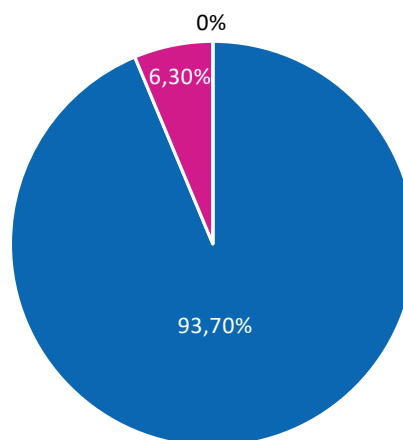
## Composants sanguins impliqués

Composants sanguins (n=348)



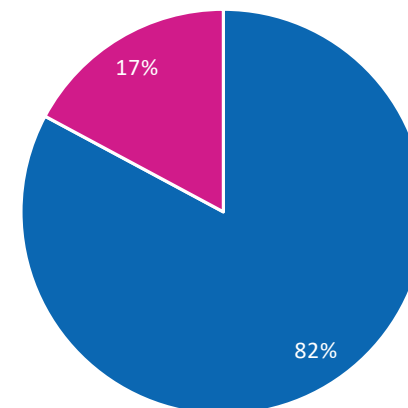
■ Inconnu ■ RBC ■ WB ■ PLT ■ FP

Temps de stockage des  
composants sanguins (n=158)



■ ≤ 10j ■ 11j-14j ■ >14j

Caractéristiques des composants  
sanguins (n=135)



■ Non leucoréduit non irradié ■ Leucoréduit

2 cas/348 ont reçu des poches irradiées (25 Gy)

- Kopolovic I. A systematic review of transfusion-associated graft-versus-host disease. Blood. 2015 Jul 16;126(3):406-14.

# TA-GvHD

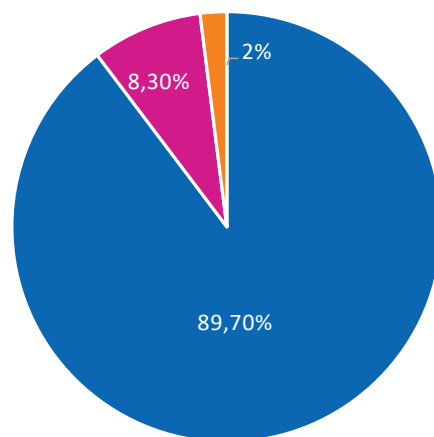
## Traitement

- Peu de traitement: presque toujours fatale (>90% des cas)
- Essais d'immunosuppresseurs et immunomodulateurs (50%)
- Essais de greffes cellules souches en urgence dans de rares cas (2%)

# TA-GvHD

## Outcomes

Outcomes (n=312)



■ Décès ■ Survie ■ Inconnu

### Décès

- Par hémorragies
- Par complications infectieuses
  
- Temps médian = 24 jours
  
- Age médian = 59 ans
  
- Composants non LD > composants LD
- Composants frais (<48h) > composants moins frais

Jackie Ostro et al., Systematic Review of Cases of Transfusion Associated Graft-Versus-Host-Disease (TA-GVHD): Analysis of Patient Characteristics and Outcomes. *Blood* 2014; 124 (21): 2885. doi

# TA-GvHD

## Epidémiologie

Chiffres anglais (*SHOT, Serious Hazard of Transfusion*) : 1996 - 2019

- TA-GvHD : 14 cas (12 avant 1999 - instauration de la leucodépletion UK , 2 après) (BE 2005)
  - 1 LLA-B
  - 1 TIU
  - 14 cas répertoriés pour 1478 cas d'omission d'irradiation (0,94%)

Chiffres belges (*AFMPS*)

- 2014-2018 cas TA-GvHD = 0.
- Omission d'irradiation : 2 déclarations en 2018.
- Prévalence-incidence impossible à déterminer

Chiffres CUSL

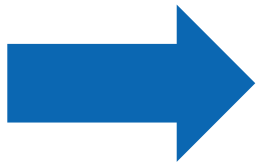
- TA-GvHD : 0
- Poches
  - 2019 : 18042 poches, 3252 irradiées (**18,0%**), 2644 (CHA, CHP, U52, U53, U82) (**81,3%**)
  - 2020 : 16218 poches, 2639 irradiées (**16,2%**), 2172 (CHA, CHP, U52, U56, U82) (**82,30%**)
  - 2021 : 15553 poches, 1693 irradiées (**10,8%**), 1342 (CHA, CHP, U52, U56, U82) (**79,26%**)

# TA-GvHD

## Prévention

Différents moyens :

- Méthodes d'inactivation des lymphocytes dans le composant sanguin.
- Management des transfusions avec risque d'haplotypes HLA communs entre donneurs et receveurs.
- Identification correcte et efficace des receveurs à risque de développer une TA-GvHD.



Travail en synergie **INDISPENSABLE** pour une meilleure protection

# TA-GvHD

## Prévention - Irradiation

Utilisation de :

- Rayons gamma
- Rayons X



Efficacité similaire pour l'inactivation des lymphocytes  
Sans danger clinique pour le patient  
Sans danger pour le CED

Aux CUSL : irradiateur Gammacell® Nordion

Volonté internationale de se passer du rayonnement gamma (radioactivité) :

→ RX pour une question de biosécurité

→ Irradiateurs à rayons X disponibles actuellement sur la marché : +++ USA et UK



# TA-GvHD

## Prévention - Temps de stockage

- Temps de stockage du composant sanguin = **facteur significatif**
- Pas de TA-GvHD décrite quand le produit avait > 14 jours de stockage.

→ En cas d'urgence vitale sans possibilité d'irradier les CED chez les adultes, il est conseillé de délivrer des composants sanguins de > 14 jours.

# TA-GvHD

## Indications d'irradiation des CED

	UK	NL	BEL
Dons familiaux (HLA)	Oui		
TIU	Jusque 6 mois post-date du terme		
Nouveau-nés	Non	Non	Oui si < 1500g
Immunodéficience congénitale	A vie		
Allogreffe CSH	Du début du conditionnement jusqu'aux différents critères	Pendant un an après la dernière médication/intervention	A vie
Autogreffe CSH	Pendant 3 mois (6 mois si TBI)	Pendant 6 mois	Pendant 1 an
DLI	/	Pendant 1 an	/



# TA-GvHD

## Indications d'irradiation des CED

	UK	NL	BEL
Collecte de CSH	Pendant 7 jours avant	Non	/
HL	A vie	Non (sauf si médicament)	A vie
CAR-T cells	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pendant 7 jours avant la collecte</li> <li>• Pendant 3 mois post-infusion</li> </ul>	Pendant 7 jours avant la collecte	/
Analogues des purines	A vie	Pendant 6 mois après le traitement	Oui
Alemtuzumab anti-thymocytic globuline (ATG) ( <i>pathologies hématologiques</i> )	Oui (durée non précisée)	Pendant 6 mois après le traitement	Oui

Pathologie	HLA attendu	Signification clinique	Aide au diagnostic Et à la prise en charge clinique	Technique et Niveau de résolution en routine
Maladie cœliaque	DQA1*05:01/DQB1*02:01  DQA1*05:05/DQB1*02:02  DQA1*03/DQB1*03:02	<b>Forte</b>	<b>Important en deuxième intention</b> Symptômes atypiques Un des 3 critères biologiques Evaluation des risques dans la fratrie	BM haute résolution (2 <sup>ème</sup> champ) sans ambiguïté  En cas de résultat de typage HLA haute résolution (4 digits) attendu, le laboratoire doit préciser le ou les allèle(s) rare(s) ne pouvant être éliminés et s'assurer dans la conclusion qu'il(s) ne peu(ven)t avoir de lien avec la pathologie suspectée. En cas de présence d'un allèle de susceptibilité, les ambiguïtés doivent être levées.
Spondylo-arthrites	B27	<b>Forte</b>	<b>Important en deuxième intention</b> Symptômes atypiques Un des critères de l'arbre décisionnel diagnostique	BM basse résolution (1 <sup>er</sup> champ) sans ambiguïté ou Sérologie avec vérification des homozygotes en BM
Behçet	B51	<b>Faible</b>	<b>Faible pour les formes classiques</b> <b>Intéressant en présence de symptômes atypiques</b>	BM basse résolution (1 <sup>er</sup> champ) sans ambiguïté ou Sérologie avec vérification des homozygotes en BM
Polyarthrite rhumatoïde	DRB1*04:01, DRB1**04:04, DRB1**04:05, DRB1**04:08 DRB1*10 DRB1*01:01/02/04 DRB1*14:02	<b>Très faible</b>	<b>Non</b> Intérêt épidémiologique Protocole clinique  Exceptionnellement : - en cas de suspicion de PR sans anticorps anti-CCP. - en cas de confirmation diagnostique de PR avec anticorps anti-CCP mais sans forme clinique évocatrice	BM haute résolution (2 <sup>ème</sup> champ) sans ambiguïté En cas de résultat de typage HLA haute résolution (4 digits) attendu, le laboratoire doit préciser le ou les allèle(s) rare(s) ne pouvant être éliminé(s) et s'assurer dans la conclusion qu'il(s) ne peu(ven)t avoir de lien avec la pathologie suspectée. En cas de présence d'un allèle de susceptibilité, les ambiguïtés doivent être levées.
Diabète de type I	Haplotypes de susceptibilités DRB1/DQA1/DQB1	<b>Forte</b>	<b>Non</b> Intérêt épidémiologique Protocole clinique  Exceptionnellement : Aide au diagnostic et à l'orientation thérapeutique pour la différence entre DID et DNID	BM haute résolution (2 <sup>ème</sup> champ) sans ambiguïté En cas de résultat de typage HLA haute résolution (4 digits) attendu, le laboratoire doit préciser le ou les allèles rares ne pouvant être éliminés et s'assurer dans la conclusion qu'il(s) ne peu(ven)t avoir de lien avec la pathologie suspectée. En cas de présence d'un allèle de susceptibilité, les ambiguïtés doivent être levées.
Uvéite : Maladie du birdshot	A*29	<b>Forte</b>	<b>Important en deuxième intention</b> Aide au diagnostic différentiel autres uvéites postérieurs Lésions non spécifiques	Typage par biologie moléculaire (BM) basse résolution (1 <sup>er</sup> champ) sans ambiguïté ou Sérologie avec vérification des homozygotes en BM