

Annales du Contrôle National de Qualité des Analyses de Biologie Médicale

Typage HLA
Anticorps anti-HLA (recherche et identification,
cross-match)

Jocelyne OTZ (Afssaps)
 Dominique CHARRON (Hôpital Saint-Louis - Paris)
 Chantal GAUTREAU (Hôpital Saint-Louis - Paris)
 Antoine TOUBERT (Hôpital Saint-Louis - Paris)

	05HLA1	05HLA2	05HLA3	05HLA4
Expédition	05/04/2005	15/06/2005	14/09/2005	30/11/2005
Clôture	13/06/2005	11/07/2005	10/10/2005	26/12/2005
Edition des compte-rendus individuels	21/09/2005	27/09/2005	14/12/2005	02/03/2006
Echantillons - paramètres contrôlés	- TYP 049 à TYP 057 – typage HLA - 05S1 à 05S12 – recherche et identification d’Ac anti-HLA	- TYP 058 à TYP 063 – typage HLA - BML 005 et BML 006 – typage HLA	- XMH 007 à XHM 009 - cross-match	- TYP 064 à TYP 072 – typage HLA
Nombre de laboratoires concernés*	51	51	30	51
Nombre de laboratoires participants**	48	49	28	48

* Laboratoires ayant déclaré à l’Afssaps pratiquer les analyses concernées par l’envoi

**Laboratoires ayant retourné un bordereau-réponse correctement identifié par le code laboratoire, avant la date de clôture de l’opération

Résumé des opérations de l’année 2005

Les opérations « histocompatibilité » comportent plusieurs analyses différentes : les typages HLA (par lymphocytotoxicité ou par biologie moléculaire), la recherche et l’identification des anticorps anti-HLA et l’épreuve de compatibilité entre des lymphocytes et des sérums (cross-match).

En fonction de leur pratique habituelle, les laboratoires réalisent les typages HLA-A, -B et -DR par lymphocytotoxicité et/ou HLA-A, -B, -C, -DRB, -DQA, -DQB et -DPB par biologie moléculaire. Les échantillons distribués sont de deux types : sang frais (échantillons TYP...) ou solutions d’ADN déjà extrait (échantillons BML...). Les laboratoires inscrits pour cette analyse ont reçu, en fonction des techniques qu’ils ont déclaré utiliser : 8 échantillons de sang frais (TYP...) pour typage HLA par lymphocytotoxicité (ou « sérologie ») et/ou par biologie moléculaire et 2 échantillons d’ADN déjà extrait (BML...) pour typage HLA par biologie moléculaire. Les 8 échantillons TYP... (sang) ont été répartis, dans l’année, de la façon suivante : chaque laboratoire a reçu 3 échantillons de la série TYP 049 à TYP 057 lors de l’opération 05HLA1 ; 2 échantillons de la série TYP 058 à TYP 063 lors de l’opération 05HLA2 et 3 échantillons de la série TYP 064 à TYP 072 lors de l’opération 05HLA4. Les 2 échantillons, BML 005 et BML 006, ont été expédiés lors de l’opération 05HLA2.

Certains échantillons des opérations 05HLA1 et 05HLA4 sont issus d’un même donneur afin, d’une part d’accroître le nombre de laboratoires analysant un même donneur et d’autre part, de permettre une étude de la reproductibilité intra-laboratoire quand ils sont adressés deux fois au même laboratoire.

Les résultats des typages HLA réalisés par les laboratoires lors des opérations « histocompatibilité » sont satisfaisants.

Pour la recherche et l’identification des anticorps anti-HLA, chaque laboratoire inscrit pour cette analyse a reçu 12 sérums lors de l’opération 05HLA1 ; les laboratoires inscrits pour les cross-matches ont reçu lors de l’opération 05HLA3, 3 échantillons (XMH 007, XMH 008 et XMH 009) pour épreuve de compatibilité entre les lymphocytes et les 12 sérums de l’opération 05HLA1 (cross-matches).

Les résultats des recherches des anticorps anti-HLA et des cross-matches des opérations « histocompatibilité » sont globalement homogènes.

Typage HLA

TYP 049 à TYP 072 ; BML 005 ; BML 006

Méthode statistique et expression des résultats

Un échantillon est défini par son identification (TYP... ou BML...) et par le donneur qui a permis de le fabriquer. Pour un donneur, le consensus 75% correspond au typage HLA déterminé par au moins 75% des laboratoires, quelle que soit l'identification de l'échantillon. Dans les tableaux suivants, les statistiques sont présentées par donneur.

Définition des échantillons

Les échantillons TYP... sont des échantillons de sang, les échantillons BML... sont des échantillons d'ADN déjà extrait.

Bien que certains échantillons soient issus d'un même donneur, chaque échantillon a été typé par les experts, à chaque opération, au meilleur niveau de résolution possible en biologie moléculaire incluant notamment le séquençage pour le locus HLA-C (tableau I)

tableau I - définition des échantillons « typage HLA »

Echantillon (opération)	HLA-		
BML005 (05HLA2)	A*	0201	-
	B*	4002	4402
	C*	0501	1502
	DRB1*	0401	1301
	DRB3*	-	0101
	DRB4*	-	0103
	DRB5*		
	DQA1*	0103	0303
	DQB1*	0301	0603
	DPB1*	-	0401
BML006 (05HLA2)	A*	0301	2402
	B*	3501	5501
	C*	0303	0401
	DRB1*	0701	0405
	DRB3*		
	DRB4*	0101	0103
	DRB5*		
	DQA1*	0201	0303
	DQB1*	0202	0302
	DPB1*	1601	0402
TYP049 (05HLA1) et TYP071 (05HLA4)	A*	2501	2902
	B*	0801	4403
	C*	0701 ou 0718	1601
	DRB1*	0301	1302
	DRB3*	0101	0301
	DRB4*		
	DRB5*		
	DQA1*	0102	0501
	DQB1*	0201	0604
	DPB1*	0201	0301

tableau I (suite) - définition des échantillons « typage HLA »

Echantillon (opération)	HLA-		
TYP050 (05HLA1) et TYP072 (05HLA4)	A*	0301	2301
	B*	0702	1302
	C*	0602	0702
	DRB1*	0701	1501
	DRB3*		
	DRB4*	-	0103
	DRB5*	-	0101
	DQA1*	0102	0201
	DQB1*	0202	0602
	DPB1*	0401	0601
TYP051 (05HLA1) et TYP064 (05HLA4)	A*	0201	3101
	B*	4001	5601
	C*	0102	0304
	DRB1*	0701	0404
	DRB3*		
	DRB4*	0101	0103
	DRB5*		
	DQA1*	0201	0301
	DQB1*	0202	0302
	DPB1*	0401	0601
TYP052 (05HLA1) et TYP065 (05HLA4)	A*	0201	6802
	B*	1501	5301
	C*	-	0401
	DRB1*	0701	1104
	DRB3*	-	0202
	DRB4*	0101	-
	DRB5*		
	DQA1*	0201	0505
	DQB1*	0202	0301
	DPB1*	0401	1701
TYP053 (05HLA1) et TYP066 (05HLA4)	A*	2608	3002
	B*	1801	3901
	C*	0501	1203
	DRB1*	0301	1401
	DRB3*	-	0202
	DRB4*		
	DRB5*		
	DQA1*	0104	0501
	DQB1*	0201	0503
	DPB1*	0202	0401
TYP054 (05HLA1) et TYP067 (05HLA4)	A*	0201	-
	B*	4001	4403
	C*	0304	0401
	DRB1*	1302	0701
	DRB3*	-	0301
	DRB4*	-	0101
	DRB5*		
	DQA1*	0102	0201
	DQB1*	0202	0604
	DPB1*	0201	0301

tableau I (suite) - définition des échantillons « typage HLA »

Echantillon (opération)	HLA-		
TYP055 (05HLA1)	A*	0201	2301
	B*	4402	4403
	C*	0401	0501
	DRB1*	0404	0701
	DRB3*		
	DRB4*	0101	0103
	DRB5*		
	DQA1*	0201	0301
	DQB1*	0202	0302
	DPB1*	0201	0401
TYP056 (05HLA1) et TYP069 (05HLA4)	A*	0101	1101
	B*	3701	5201
	C*	0602	1202
	DRB1*	0401	1502
	DRB3*		
	DRB4*	-	0103
	DRB5*	-	0102
	DQA1*	0103	0301
	DQB1*	0302	0601
	DPB1*	0401	1001
TYP057 (05HLA1) et TYP070 (05HLA4)	A*	0201	2402
	B*	3906	4001
	C*	0304	0702
	DRB1*	0407	0801
	DRB3*		
	DRB4*	-	0103
	DRB5*		
	DQA1*	0301 ou 0303	0402 ou 0401
	DQB1*	0301	0402
	DPB1*	0301	1001
TYP058 (05HLA2)	A*	0201	0301
	B*	1402	2705
	C*	0704 ou 0712	0802ou 0807
	DRB1*	1301	1302
	DRB3*	0202	0301
	DRB4*		
	DRB5*		
	DQA1*	0102	0103
	DQB1*	0603	0609
	DPB1*	0501	1101
TYP059 (05HLA2)	A*	0301	3001
	B*	0801	4001
	C*	0304	0701
	DRB1*	0701	1302
	DRB3*	-	0301
	DRB4*	-	0103
	DRB5*		
	DQA1*	0102	0201
	DQB1*	0202	0604
	DPB1*	0301	0401

tableau I (suite) - définition des échantillons « typage HLA »

Echantillon (opération)	HLA-		
TYP060 (05HLA2)	A*	0201	-
	B*	2705	4402
	C*	0102	0501
	DRB1*	0401	0801 ou 0826
	DRB3*		
	DRB4*	-	0103
	DRB5*		
	DQA1*	0301 ou 0303 ou 0303	0402 ou 0402 ou 0401
	DQB1*	0301	0402
	DPB1*	0201	0401
TYP061 (05HLA2)	A*	1101	6801
	B*	3501	4402
	C*	0401	0704
	DRB1*	0101	0301
	DRB3*		0202
	DRB4*		
	DRB5*		
	DQA1*	0101	0501
	DQB1*	0501	0201
	DPB1*	0201	0401
TYP062 (05HLA2)	A*	0201 ou 0232N	0205
	B*	0801 ou 0807	5001
	C*	0602	0701
	DRB1*	0301	1303
	DRB3*	-	0101
	DRB4*		
	DRB5*		
	DQA1*	0501	0505
	DQB1*	0201	0301
	DPB1*	-	0401
TYP063 (05HLA2)	A*	0101	2402
	B*	0702	0801
	C*	0701	0702
	DRB1*	0408	0301
	DRB3*		0101
	DRB4*	-	0103
	DRB5*		
	DQA1*	0303	0501
	DQB1*	0201	0301
	DPB1*	0301	0401
TYP068 (05HLA4)	A*	0201	2402
	B*	1401	1801
	C*	0701	0802
	DRB1*	1401	1501
	DRB3*	-	0202
	DRB4*		
	DRB5*	-	0101
	DQA1*	0102	0104
	DQB1*	0503	0602
	DPB1*	0201	0301

Résultats des participants

Certains échantillons des opérations 05HLA1 et 05HLA4 sont issus des mêmes donneurs (tableau II) afin, d'une part, d'accroître le nombre de laboratoires analysant un même donneur et d'autre part, de permettre une évaluation de la reproductibilité intra-laboratoire. Pour évaluer la reproductibilité intra-laboratoire, les laboratoires qui ont reçu les échantillons TYP051, TYP054 et TYP057 lors de l'opération 05HLA1 ont reçu, respectivement, les échantillons TYP064, TYP067 et TYP070 lors de l'opération 05HLA4.

tableau II - nombre de laboratoires par échantillon « typage HLA » 2005

Echantillons \ Opération	05HLA1	05HLA2	05HLA4	TOTAL
BML005 ;		44		44
BML006 ;		44		44
TYP049 ; TYP071	17		16	33
TYP050 ; TYP072	17		16	33
TYP051 ; TYP064 (*)	17		16	33
TYP052 ; TYP065	16		16	32
TYP053 ; TYP066	16		16	32
TYP054 ; TYP067 (*)	16		15	31
TYP055 ;	15			15
TYP056 ; TYP069	15		15	30
TYP057 ; TYP070 (*)	15		16	31
TYP058 ;		17		17
TYP059 ;		17		17
TYP060 ;		17		17
TYP061 ;		16		16
TYP062 ;		16		16
TYP063 ;		16		16
TYP068 ;			14	14

(*) ces échantillons ont été adressés aux mêmes laboratoires lors de l'opération 05HLA4

Les résultats obtenus par les laboratoires, résumés par les consensus 75% (tableaux III et IV), sont conformes à la définition des échantillons. Le consensus 75% a été atteint pour tous les donneurs pour tous les typages (A, B et DR) par « sérologie » (tableau III) ; il a été obtenu au minimum au niveau de définition générique pour tous les donneurs pour les loci HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 et -DQA1 (tableau IV). Pour ce qui concerne le niveau de définition allélique, le nombre de consensus 75% atteint est comparable à celui de 2004 : HLA-A dans 69% des cas (68% en 2004), HLA-B 47% (65% en 2004), HLA-C 83% (38% en 2004), -DRB1 78% (82% en 2004), -DRB3,4,5 100% (100% en 2004), -DQA1 81% (85% en 2004), -DQB1 97% (91% en 2004), -DPB1 86% (74% en 2004). On note cependant, une augmentation du pourcentage de définitions alléliques pour le locus HLA-C.

Il n'y a aucune discordance entre les typages par « sérologie » et ceux par biologie moléculaire au niveau générique (tableau IV).

tableau III - consensus 75% typage HLA par lymphocytotoxicité

Echantillon (opération)	HLA-		
TYP050 (05HLA1) et TYP072 (05HLA4)	A	23	3
	B	13	7
	DR	15	7
TYP058 (05HLA2)	A	2	3
	B	14	27
	DR	-	13
TYP051 (05HLA1) et TYP064 (05HLA4)	A	2	31
	B	56	60
	DR	4	7
TYP061 (05HLA2)	A	11	68
	B	35	44
	DR	1	3
TYP052 (05HLA1) et TYP065 (05HLA4)	A	2	28
	B	53	62
	DR	11	7
TYP057 (05HLA1) et TYP070 (05HLA4)	A	2	24
	B	39	60
	DR	4	8
TYP059 (05HLA2)	A	3	30
	B	60	8
	DR	13	7
TYP053 (05HLA1) et TYP066 (05HLA4)	A	26	30
	B	18	39
	DR	14	3
TYP054 (05HLA1) et TYP067 (05HLA4)	A	-	2
	B	44	60
	DR	13	7
TYP055 (05HLA1)	A	2	23
	B	-	44
	DR	4	7
TYP049 (05HLA1) et TYP071 (05HLA4)	A	25	29
	B	44	8
	DR	13	3
TYP060 (05HLA2)	A	-	2
	B	27	44
	DR	4	8
TYP062 (05HLA2)	A	-	2
	B	50	8
	DR	13	3
TYP056 (05HLA1) et TYP069 (05HLA4)	A	1	11
	B	37	52
	DR	15	4
TYP068 (05HLA4)	A	2	24
	B	14	18
	DR	14	15

tableau IV - consensus 75% typage HLA par biologie moléculaire

Echantillon (opération)	Consensus 75% tous typages confondus (consensus 75% typages définition allélique) (1) HLA-		
BML005 (05HLA2)	A*	-	02
	B*	40	44
	C*	05	15
	DRB1*	04 (0401)	13 (1301)
	DRB3*	-	0101
	DRB4*	-	0103
	DRB5*		
	DQA1*	0103	0303
	DQB1*	03 (0301)	06 (0603)
	DPB1*	-	0401
BML006 (05HLA2)	A*	03 (0301)	24
	B*	35	55 (5501)
	C*	03 (0303)	04 (0401)
	DRB1*	04 (0405)	07
	DRB3*		
	DRB4*	01 (0101)	0103
	DRB5*		
	DQA1*	0201	0303
	DQB1*	02 (0202)	03 (0302)
	DPB1*	1601	NC
TYP049 (05HLA1) et TYP071 (05HLA4)	A*	25 (2501)	29
	B*	08	44 (4403)
	C*	07	16 (1601)
	DRB1*	03 (0301)	13 (1302)
	DRB3*	01 (0101)	0301
	DRB4*		
	DRB5*		
	DQA1*	0102	0501
	DQB1*	0201	06 (0604)
	DPB1*	0201	NC
TYP050 (05HLA1) et TYP072 (05HLA4)	A*	03 (0301)	23 (2301)
	B*	07	13 (1302)
	C*	06 (0602)	07 (0702)
	DRB1*	07 (0701)	15 (1501)
	DRB3*		
	DRB4*	-	0103
	DRB5*	-	0101
	DQA1*	0102	0201
	DQB1*	02 (0202)	06 (0602)
	DPB1*	0401	0601

tableau IV (suite) - consensus 75% typage HLA par biologie moléculaire

Echantillon (opération)	Consensus 75% tous typages confondus (consensus 75% typages définition allélique) (1) HLA-		
TYP051 (05HLA1) et TYP064 (05HLA4)	A*	02 (0201)	31
	B*	40	56 (5601)
	C*	01 (0102)	03 (0304)
	DRB1*	04 (0404)	07 (0701)
	DRB3*		
	DRB4*	0101	0103
	DRB5*		
	DQA1*	0201	03
	DQB1*	02 (0202)	0302
	DPB1*	0401	0601
TYP052 (05HLA1) et TYP065 (05HLA4)	A*	02 (0201)	68 (6802)
	B*	15	53
	C*	-	04 (0401)
	DRB1*	07 (0701)	11
	DRB3*	-	0202
	DRB4*	-	0101
	DRB5*		
	DQA1*	0201	0505
	DQB1*	02 (0202)	03 (0301)
	DPB1*	0401	1701
TYP053 (05HLA1) et TYP066 (05HLA4)	A*	26 (2608)	30 (3002)
	B*	18	39
	C*	05 (0501)	12
	DRB1*	03	14 (1401)
	DRB3*	-	0202
	DRB4*		
	DRB5*		
	DQA1*	01	05
	DQB1*	02 (0201)	05 (0503)
	DPB1*	0202	NC
TYP054 (05HLA1) et TYP067 (05HLA4)	A*	-	02 (0201)
	B*	4001	44
	C*	0304	04 (0401)
	DRB1*	07 (0701)	13 (1302)
	DRB3*	-	0301
	DRB4*	-	01 (0101)
	DRB5*		
	DQA1*	0102	02
	DQB1*	02 (0202)	0604
	DPB1*	0201	0301
TYP055 (05HLA1)	A*	02 (0201)	23 (2301)
	B*	44 (4402)	44 (4403)
	C*	04 (0401)	05
	DRB1*	04 (0404)	07 (0701)
	DRB3*		
	DRB4*	0101	0103
	DRB5*		
	DQA1*	0201	0301
	DQB1*	02 (0202)	03 (0302)
	DPB1*	0201	0401

tableau IV (suite) - consensus 75% typage HLA par biologie moléculaire

Echantillon (opération)	Consensus 75% tous typages confondus (consensus 75% typages définition allélique)		
	(1) HLA-		
TYP056 (05HLA1) et TYP069 (05HLA4)	A*	01 (0101)	11 (1101)
	B*	37 (3701)	52 (5201)
	C*	06 (0602)	12 (1202)
	DRB1*	04 (0401)	15 (1502)
	DRB3*		
	DRB4*	-	01 (0103)
	DRB5*	-	01 (0102)
	DQA1*	0103	0301
	DQB1*	03 (0302)	06 (0601)
	DPB1*	0401	1001
	TYP057 (05HLA1) et TYP070 (05HLA4)	A*	02 (0201)
B*		39 (3906)	40 (4001)
C*		03 (0304)	07 (0702)
DRB1*		04 (0407)	08 (0801)
DRB3*			
DRB4*		-	0103
DRB5*			
DQA1*		03	04
DQB1*		03 (0301)	04 (0402)
DPB1*		03 (0301)	1001
TYP058 (05HLA2)		A*	02 (0201)
	B*	14 (1402)	27
	C*	07	08
	DRB1*	13 (1301)	13 (1302)
	DRB3*	02 (0202)	NC (0301)
	DRB4*		
	DRB5*		
	DQA1*	0102	0103
	DQB1*	06 (0603)	06
	DPB1*	05 (0501)	11 (1101)
	TYP059 (05HLA2)	A*	03
B*		08	40 (4001)
C*		03 (0304)	07 (0701)
DRB1*		07 (0701)	13 (1302)
DRB3*		NC (-)	
DRB4*		-	01 (0103)
DRB5*			
DQA1*		0102	0201
DQB1*		02 (0202)	06 (0604)
DPB1*		NC (0301)	NC (0401)
TYP060 (05HLA2)		A*	-
	B*	27	44
	C*	01 (0102)	05
	DRB1*	04 (0401)	08
	DRB3*		
	DRB4*	-	01 (0103)
	DRB5*		
	DQA1*	03	04
	DQB1*	03 (0301)	04 (0402)
	DPB1*	0201	0401

tableau IV (suite) - consensus 75% typage HLA par biologie moléculaire

Echantillon (opération)	Consensus 75% tous typages confondus (consensus 75% typages définition allélique)		
	(1) HLA-		
TYP061 (05HLA2)	A*	11	68
	B*	35	44 (4402)
	C*	04 (0401)	07 (0704)
	DRB1*	01 (0101)	03
	DRB3*	-	0202
	DRB4*		
	DRB5*		
	DQA1*	0101	0501
	DQB1*	02 (0201)	05 (0501)
	DPB1*	0201	0401
TYP062 (05HLA2)	A*	-	02 (0201)
	B*	08 (0801)	50 (5001)
	C*	06 (0602)	07 (0701)
	DRB1*	03	13
	DRB3*	-	0101
	DRB4*		
	DRB5*		
	DQA1*	0501	0505
	DQB1*	02 (0201)	0301
	DPB1*	-	0401
TYP063 (05HLA2)	A*	01 (0101)	24
	B*	07	08
	C*	07 (0701)	07 (0702)
	DRB1*	03	04 (0408)
	DRB3*	-	0101
	DRB4*	-	0103
	DRB5*		
	DQA1*	0303	0501
	DQB1*	02 (0201)	03 (0301)
	DPB1*	NC	NC
TYP068 (05HLA4)	A*	02 (0201)	24
	B*	14 (1401)	18
	C*	0701	0802
	DRB1*	14 (1401)	15 (1501)
	DRB3*	-	0202
	DRB4*		
	DRB5*	-	0101
	DQA1*	0102	0104
	DQB1*	0503	0602
	DPB1*	0201	0301

(1) : les consensus 75% des typages de définition allélique sont indiqués entre parenthèses quand ils ont été atteints
NC : non consensus

Commentaires

L'étude de reproductibilité intra-laboratoire (tableau II) a pu être réalisée pour 43 laboratoires (« sérologie » et/ou biologie moléculaire) ; on ne tient compte, pour étudier la reproductibilité intra-laboratoire que des différences entre les deux typages sans préjuger de leur exactitude par rapport au consensus 75%.

Pour les typages par « sérologie », on note quatre différences entre le premier et le second typage pour les 35 typages étudiés (tableau V).

tableau V - reproductibilité intra-laboratoire : différences de typages HLA par « sérologie »

échantillon typage n°1	échantillon typage n°2	HLA-	typage n°1	typage n°2	nombre de laboratoires
TYP051	TYP064	A	2/31	2/30	1
TYP051	TYP064	B	56/60	52/60	1
TYP054	TYP067	A	2/28	-/2	1
TYP051	TYP064	A	2/31	19/2	1

Pour les 41 typages par biologie moléculaire étudiés, les différences sont récapitulées dans le tableau VI ; les différences de niveaux de définition (générique ou allélique) entre les deux typages ne sont pas prises en compte.

tableau VI – étude de reproductibilité intra-laboratoire : différences de typages HLA par biologie moléculaire

échantillon typage n°1	échantillon typage n°2	HLA-	typage n°1	typage n°2	nombre de laboratoires
TYP051	TYP064	B*	40/56	56/60	1
TYP057	TYP070	B*	39/60	39/40	1
TYP051	TYP064	C*	0102/0306	0102/0304	1
TYP051	TYP064	DRB1*	0401/0701	0401/0710	1
TYP054	TYP067	DQA1*	0102/0202	0102/0201	1
TYP057	TYP070	DPB1*	0301/1001	0601/1001	1

Etude des discordances : sont comptabilisées comme discordances, les erreurs dans la caractérisation d'un antigène (par exemple HLA-A1 au lieu de HLA-A3), les défauts ou les excès de caractérisation mais aussi les défauts de subdivision de spécificité large (par exemple HLA-B40 quand le consensus 75% est HLA-B60).

40 discordances sont relevées en 2005 par rapport au consensus 75% :

- au locus HLA-A : 14 discordances dont 9 erreurs de caractérisation et 5 défauts de subdivision. Ces discordances ont concerné 14 typages différents ;
- au locus HLA-B : 23 discordances dont 12 erreurs de caractérisation et 11 défauts de subdivision. Ces discordances ont concerné 18 typages différents, un même typage ayant pu donner lieu à 2 erreurs de caractérisation pour chacun des antigènes du locus ;
- au locus HLA-DR : 3 discordances, pour 3 typages, uniquement liées au défaut de subdivision de la spécificité supertypique HLA-DR2 en HLA-DR15.

Rapporté au nombre total de typages effectués, on constate (tableau VII) une stabilité des taux de discordance des typages pour HLA-A (4% en 2004) et HLA-B (7% en 2004) et une amélioration pour les typages HLA-DR (7% en 2004).

tableau VII - discordances par rapport au consensus 75% - typage HLA par « sérologie »

HLA-	Nombre de discordances	Taux de discordance (*)
A	14	4% (14/312)
B	23	7% (23/312)
DR	3	2% (3/162)

(*) : nombre de typages discordants observés / nombre de typages réalisés

Pour les typages par biologie moléculaire, la définition des discordances par rapport au consensus 75% est la même que pour les typages par « sérologie », à savoir : erreurs dans la caractérisation d'un antigène, défauts ou excès de caractérisation, défauts de subdivision de spécificité large. Ainsi, on relève 22 discordances (tableau VIII) :

- au locus HLA-A : 6 discordances, sur 6 typages, correspondant à des erreurs de caractérisation
- au locus HLA-B : 6 discordances, sur 4 typages, correspondant à 5 erreurs de caractérisation et un défaut de subdivision ;
- au locus HLA-C : 2 erreurs de caractérisation pour 2 typages ;
- au locus HLA-DRB1 : 5 discordances, sur 5 typages, correspondant à 4 erreurs de caractérisation et un défaut de subdivision ;
- au locus HLA-DQB1 : 3 erreurs de caractérisation pour 3 typages.

Rapporté au nombre total de typages effectués, on constate par rapport à 2004 une stabilité des résultats de typage par biologie moléculaire à tous les locus HLA-A, -B, -C, -DRB1 et DQB1, le taux de discordance n'excédant pas 2% des typages en considérant les résultats au niveau de définition générique et allélique.

tableau VIII - discordances par rapport au consensus 75% - typage HLA par biologie moléculaire

HLA-	Nombre de discordances	Taux de discordance (*)
A*	6	2% (6/373)
B*	6	2% (6/371)
C*	2	1% (2/291)
DRB1*	5	1% (5/427)
DQB1*	3	1% (3/422)

(*) : nombre de typages discordants observés / nombre de typages réalisés

Conclusion

Les résultats des typages HLA réalisés par les laboratoires lors des opérations « histocompatibilité » en 2005 sont satisfaisants. Il y a concordance parfaite entre les consensus 75% des typages réalisés par lymphocytotoxicité et ceux des typages par biologie moléculaire au niveau générique. Le niveau des résultats de typage allélique est globalement comparable à celui de 2004, en notant une amélioration pour la définition allélique du locus HLA-C.

Recherche et identification d'anticorps anti-HLA

05S1 à 05S12

Méthode statistique et expression des résultats

Pour un échantillon donné, le consensus 75% correspond à au moins 75 % des réponses identiques ou équivalentes. Pour les spécificités faisant l'objet de subdivisions sérologiques telle que A9 (A23, A24) la réponse « A23+A24 » est équivalente à « A9 ». En revanche, les réponses « A23 » (seul) ou « A24 » (seul) sont différentes entre elles et différentes de la réponse « A9 ».

Définition des échantillons

Les caractéristiques des échantillons (sérums) pour recherche et identification des anticorps anti-HLA de l'opération 05HLA1 (tableau IX) recouvrent la majorité des cas observés en clinique ; les anticorps anti-HLA présents sont des anticorps anti-HLA classe I et/ou des anti-HLA classe II d'isotypes G et/ou M.

tableau IX - définition des échantillons « recherche et identification des anticorps anti-HLA »

Echantillon	Définition
05S1	Absence d'anticorps anti-HLA
05S2	Présence d'anticorps anti-HLA - classe II
05S3	Absence d'anticorps anti-HLA
05S4	Présence d'anticorps anti-HLA - classe I
05S5	Présence d'anticorps anti-HLA - classe I et classe II
05S6	Présence d'anticorps anti-HLA - classe II
05S7	Présence d'anticorps anti-HLA - classe I et classe II
05S8	Présence d'anticorps anti-HLA - classe I
05S9	Présence d'anticorps anti-HLA – classe I et classe II
05S10	Présence d'anticorps anti-HLA - classe I et classe II
05S11	Présence d'anticorps anti-HLA - classe I
05S12	Présence d'anticorps anti-HLA - classe I et classe II

Résultats des participants

Les résultats des recherches obtenus par les laboratoires sont décrits dans le tableau X.

tableau X - recherche des anticorps anti-HLA

Echantillon	Classe I			Classe II		
	positif	négatif	nombre de dépistages	positif	négatif	nombre de dépistages
05S1	0	33 (100%)	33	0	33 (100%)	33
05S2	20 (61%)	13 (39%)	33	33 (100%)	0	33
05S3	0	33 (100%)	33	0	33 (100%)	33
05S4	33 (100%)		33	0	33 (100%)	33
05S5	33 (100%)	0	33	33 (100%)	0	33
05S6	23 (70%)	10 (30%)	33	33 (100%)	0	33
05S7	33 (100%)	0	33	33 (100%)	0	33
05S8	33 (100%)	0	33	0	33 (100%)	33
05S9	30 (91%)	3 (9%)	33	33 (100%)	0	33
05S10	33 (100%)	0	33	32 (97%)	1 (3%)	33
05S11	33 (100%)	0	33	15 (45%)	18 (55%)	33
05S12	32 (97%)	1 (3%)	33	31 (94%)	2 (6%)	33

Les techniques utilisées par les laboratoires pour la détection des anticorps anti-HLA sont l'ELISA et la cytométrie de flux ; pour l'identification, la plus fréquemment citée est la lymphocytotoxicité (tableau XI).

tableau XI - techniques utilisées pour l'identification et/ou la recherche des anticorps anti-HLA

Technique	Nombre de laboratoires	
	Recherche	Identification
lymphocytotoxicité	0	28
ELISA	22	17
cytométrie de flux	11	10
lymphocytotoxicité sensibilisée à l'antiglobuline	0	1

Parmi les 22 laboratoires qui ont détaillé leur technique de lymphocytotoxicité (tableau XII), 16 composent eux-mêmes leurs panels et 6 utilisent des plaques de cellules du commerce.

tableau XII - lymphocytotoxicité : nombre de cellules par panel d'identification

	panel de lymphocytes T	panel de lymphocytes B	panel de lymphocytes B pour sérum absorbé
nombre de laboratoires	21	8	9
nombre de cellules par panel : min - max	28 - 90	20 - 36	24 - 60

Les spécificités anti-HLA identifiées par les 33 laboratoires participants avec un consensus 75% figurent dans le tableau XIII.

tableau XIII - identification d'anticorps anti-HLA – consensus 75%

Echantillon	Classe I					Classe II				
	Isotype Ig		spécificités			Isotype Ig		spécificités		
05S1	négatif									
05S2	non consensus		non consensus			G		DR8		
05S3	négatif									
05S4	G		B14	B18						
05S5	G		A23	A24		G		non consensus		
05S6	non consensus		non consensus			G		DR1		
05S7	G		A1	B8		G		DR7		
05S8	G		A2							
05S9	G		B7			G		DR4		
05S10	G		non consensus			G		DR7		
05S11	G		B49			non consensus				
05S12	G		B13			G		DR11		

Commentaires

Seize spécificités ont été trouvées avec un consensus 75%. Pour les échantillons 05S2 et 05S6 dépistés positifs en anticorps anti-HLA classe I par la majorité des laboratoires (respectivement 61 et 70%), aucune spécificité anti-HLA classe I n'a été identifiée par au moins 75% des laboratoires (tableau XIII) ; en effet, ces 2 échantillons contiennent des anticorps anti-HLA classe I à très faible taux.

Les laboratoires n'ayant pas précisé systématiquement les techniques qu'ils ont utilisées pour identifier les anticorps anti-HLA détectés comme cela avait été demandé sur le bordereau-réponse, l'analyse technique par technique, des spécificités identifiées, mise en place en 2004, a été réalisée ; mais, compte-tenu de l'effectif important de la catégorie « technique non précisée », il est difficile de comparer les techniques.

Conclusion

Les résultats des recherches des anticorps anti-HLA sont globalement homogènes. En ce qui concerne l'identification, pour tous les sérums détectés positifs, au moins une spécificité anti-HLA classe I et/ou II a pu être identifiée par au moins 75% des laboratoires.

L'analyse de l'identification des anticorps, technique par technique, doit se poursuivre en 2006 dans le but d'améliorer le taux de réponses « consensuelles » et de permettre une comparaison de ces techniques de sensibilités différentes.

Cross-matches HLA

XMH007, XMH008, XMH009 vis à vis de 05S1 à 05S12 (cf. chapitre précédent)

Méthode statistique et expression des résultats

Les cross-matches sont réalisés contre des lymphocytes T et B avec et sans réducteur (DTT, par exemple) pour détecter les IgM. Les résultats sont exprimés : négatif (N) ou positif (P) contre les lymphocytes T (T) et/ou B (B) avec des IgG (G) et/ou IgM (M). Pour un cross-match, le consensus 75% correspond au résultat exprimé par au moins 75% des laboratoires.

Définition des échantillons

Les échantillons XMH007, XMH008 et XMH009 correspondent aux cellules provenant des donneurs d'organes, les typages HLA (tableau XIV) ont été communiqués aux laboratoires lors de l'opération 05HLA3.

tableau XIV - définition des échantillons : typage HLA

Echantillon	Typage HLA Classe I					
	HLA-A		HLA-B		HLA-C	
XMH007	0201	2402	1401	1801	0701	0802
XMH008	0201	2301	4402	4403	0401	0501
XMH009	02	---	15	55	03	05

Echantillon	Typage HLA Classe II									
	HLA-DRB1		HLA-DRB3		HLA-DRB4		HLA-DRB5		HLA-DQB1	
XMH007	1401	1501	0202	---	---	---	---	0101	0503	0602
XMH008	0404	0701	---	---	0103	0101	---	---	0202	0302
XMH009	04	12	---	0202	0103	---	---	---	03	03

Résultats des participants

Les résultats des laboratoires, résumés par le consensus 75%, sont présentés dans le tableau XV. Dans ce tableau, ne sont présentés que les consensus 75% des cross-matches réalisés par lymphocytotoxicité. En effet, les deux autres techniques, la lymphocytotoxicité sensibilisée à l'antiglobuline et la cytofluorométrie, ont très peu d'utilisateurs, respectivement 7 et 5 utilisateurs parmi les 28 laboratoires participants.

tableau XV - cross-match – consensus 75% (lymphocytotoxicité)

Echantillons sérum	sang		
	XMH007	XMH008	XMH009
05S1	N	N	N
05S2	N	N	N
05S3	N	N	N
05S4	PTBG	N	N
05S5	PTBG	PTBG	non consensus
05S6	N	N	N
05S7	P	PBG	non consensus
05S8	PTBG	PTBG	PTBG
05S9	N	non consensus	non consensus
05S10	N	PTBG	N
05S11	N	non consensus	non consensus
05S12	N	N	non consensus

Commentaires

Le tableau XV montre que 81% (29/36) des cross-matches ont été réalisés avec un consensus 75%.

Conclusion

Comme pour l'identification des anticorps anti-HLA, la majorité des laboratoires utilisent la lymphocytotoxicité pour réaliser les cross-matches.

Le pourcentage de cross-matches réalisés avec un consensus 75% est en baisse par rapport à 2004 (92% en 2004) ; toutefois, ceux pour lesquels le consensus 75% n'a pas été atteint, correspondent à des anticorps anti-HLA à taux faibles, difficilement détectables par lymphocytotoxicité.

Bibliographie

- 1 Marsh S ; Nomenclature for factors of the HLA system, 2004. Hum Immunol 2005 ; 66 : 571-636.
- 2 Web site : <http://www.anthonynolan.com/HIG>