

**ANNEXE DU COMPENDIUM : SECTEUR HLA****ILCOMPENDIAN001**

<b>Version</b>	2	<b>Date de validation</b>	30/04/2024
<b>Type de document</b>	Annexe	<b>Date de mise en application</b>	30/04/2024

<b>Etape</b>	<b>Nom Prénom</b>	<b>Dates</b>
<b>Rédaction</b>	DANIËLS Liesbeth	23/04/2024
<b>Vérification</b>	CORLIER Christelle	24/04/2024
<b>Approbation</b>	DANIËLS Liesbeth	26/04/2024
<b>Validation</b>	BAUDE Cédric	30/04/2024

<b>HISTORIQUE DES VERSIONS</b>		
1		04/05/2023
2	Ajout chimérisme - précisions typage HPA	30/04/2024

<b>DISTRIBUTION</b>	
Site Web	Compendium

<b>Distribution supplémentaire</b>		
<b>Nom - Prénom</b>	<b>Date de lecture</b>	<b>Signature</b>

## ANNEXE DU COMPENDIUM : SECTEUR HLA

### Contenu

1.	Transplantation de cellules souches hématopoïétiques .....	3
1.1.	Génotypage HLA .....	3
1.2.	Immunisation anti-HLA .....	3
1.3.	<b>Chimérisme</b> .....	4
1.4.	Les bilans.....	4
1.5.	Références .....	5
2.	Transplantation d'organes solides .....	5
2.1.	Génotypage HLA .....	5
2.2.	Immunisation anti-HLA dans le cadre de la greffe pulmonaire .....	6
2.3.	Immunisation anti-HLA dans le cadre de la greffe d'autres organes solides .....	6
2.4.	Les bilans.....	6
2.5.	Références .....	7
3.	Transfusion immunologie plaquettaire .....	7
3.1.	Génotypage plaquettaire HLA.....	7
3.2.	Immunisation anti-HLA .....	8
3.3.	Génotypage plaquettaire HPA .....	8
3.4.	Recherche et identification des anticorps anti-HPA libres (test indirect) .....	8
3.5.	Les bilans.....	9
4.	Pathologie de la grossesse .....	9
4.1.	Génotypage plaquettaire HPA .....	9
4.2.	Recherche et identification des anticorps anti-HPA libres (test indirect) .....	10
4.3.	Immunisation anti-HLA .....	10
4.4.	Les bilans.....	11
4.5.	Références .....	11
5.	Association « HLA et maladie » .....	11
5.1.	HLA-A29 – Birdshot (NR).....	11
5.2.	HLA-B27 – uvéite (NR) .....	12
5.3.	HLA-B27 – Spondylarthrite ankylosante (NR).....	12
5.4.	HLA-B51 – Behçet (NR) .....	13
5.5.	HLA-DR4 – Polyarthrite rhumatoïde (NR) .....	13
5.6.	HLA-DQB1*06:02 – Narcolepsie type 1 (NR) .....	14
5.7.	HLA-DQ2,-DQ8,-DQA1*05 – Maladie cœliaque (NR).....	14
5.8.	Les bilans.....	16
	Documents associés .....	16

## 1. Transplantation de cellules souches hématopoïétiques

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques est devenue une procédure de traitement bien établie qui permet de sauver la vie de nombreux patients atteints d'hémopathies malignes ou d'insuffisance médullaire.

Traitement de « la dernière chance » à ses débuts il y a 60 ans, elle est aujourd'hui considérée comme un élément essentiel dans de nombreux protocoles de traitement.

Les molécules HLA (Human Leukocyte Antigen) ont pour rôle principal la présentation des antigènes aux cellules du système immunitaire. Elles sont donc impliquées dans la reconnaissance du Soi, du Soi modifié et du Non-Soi (toute substance reconnue comme étrangère à l'organisme par le système immunitaire), c'est-à-dire : dans la défense contre les agents infectieux, dans le développement de certains processus auto-immunitaires, dans la défense anti-tumorale, dans la tolérance du fœtus durant la grossesse et dans la tolérance ou le rejet des greffes.

On distingue les molécules dites de classe I (HLA-A, -B, -C), présentes à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme ainsi que sur les plaquettes, et les molécules dites de classe II (HLA-DR, -DQ, -DP) dont l'expression est restreinte aux cellules présentatrices d'antigène (lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques, cellules épithéliales thymiques, lymphocytes T activés) et inducible (sous certaines conditions) à la surface des autres cellules nucléées.

Les molécules HLA sont codées par un ensemble de gènes situés sur le bras court du chromosome 6. Ces gènes sont étroitement liés les uns aux autres et hérités en bloc suivant les lois de Mendel : on parle d'haplotype. Le génotype HLA d'un individu est donc le résultat de la combinaison d'un des deux haplotypes maternels avec l'un des deux haplotypes paternels. Il s'agit du système le plus polymorphe chez l'humain : plus de 30 000 allèles ont été décrits à ce jour, correspondant à plus de 15 000 molécules différentes (<http://hla.alleles.org/alleles/index.html>).

Cet extrême polymorphisme constitue un avantage pour la défense des individus et la survie de l'espèce vis-à-vis des agents pathogènes, mais il est à la base des mécanismes de rejet des greffes d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques : en cas d'incompatibilité, les cellules du donneur vont être reconnues comme « étrangères » par le système immunitaire du receveur et détruites. Un typage HLA permet donc d'apparier les receveurs et les donneurs afin de minimiser le nombre d'incompatibilités, diminuant ainsi le risque de rejet et augmentant la durée de vie du greffon.

### 1.1. Génotypage HLA

Le typage HLA est réalisé au moment du bilan pré-greffe et avant l'inscription du patient au registre. On distingue deux types de typages : le typage au premier champ dit « basse résolution » (BR) qui correspond à la structure antigénique de la molécule HLA, et le typage au deuxième champ dit « haute résolution » (HR) qui permet l'identification précise de la protéine. Pour la basse résolution, on utilise le kit Labtype CWD de One Lambda qui permet de rechercher les allèles HLA communs et bien documentés (CWD = Common and Well-documented), sur la base du catalogue CWD actuel disponible dans la base de données IMGT/HLA (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>).

Une greffe de cellules souches hématopoïétiques nécessite une compatibilité entre le donneur et le receveur : un typage en basse résolution (premier bilan) ainsi qu'un typage en haute résolution (deuxième bilan) doivent être effectués. Deux échantillons indépendants sont importants pour exclure toute erreur possible afin d'obtenir un typage HLA sûr.

	Génotypage HLA basse résolution (BR)	Génotypage HLA haute résolution (HR)
<b>Matériel</b>	Tube EDTA 5 mL	Tube EDTA 5 mL
<b>Technique</b>	Extraction d'ADN : QIAamp DNA Blood kit rSSO (LABType One Lambda, Luminex LABScan 3D)	Extraction d'ADN : QIAamp DNA Blood kit NGS (NGSgo-MX11-3 GenDx, Illumina)
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

### 1.2. Immunisation anti-HLA

La recherche d'anticorps anti-HLA doit être effectuée chez un candidat à une greffe de cellules souches hématopoïétiques dans deux conditions :

- vérifier l'absence d'anticorps anti-HLA dirigés contre les antigènes du donneur (DSA ou Donor Specific Antibodies) en cas de greffe avec mismatch, et ainsi prévenir un rejet du greffon
- rechercher une immunisation anti-HLA pouvant être responsable d'un état réfractaire aux transfusions plaquettaires, le patient greffé étant dépendant des transfusions de concentrés érythrocytaires et plaquettaires dans les jours suivant sa greffe.

Si le patient est immunisé et qu'il y a un mismatch avec le donneur, un test d'identification des anticorps HLA doit être effectué au maximum 1 mois avant la transplantation et 2 semaines après un événement d'immunisation. Des recherches peuvent également être effectuées en suivi post-greffe afin de monitorer l'apparition éventuelle de DSA en cas de greffe avec mismatch, ou bien en cas d'apparition d'un état réfractaire aux transfusions plaquettaires.

L'identification des anticorps anti-HLA est réalisée chez un candidat à une greffe de cellules souches hématopoïétiques en cas de test de dépistage positif ou indéterminé et si le pattern du dépistage est différent du résultat précédent.

L'identification de ces anticorps en pré-greffe permet de définir la liste des spécificités interdites lors de la recherche d'un donneur lorsqu'aucun donneur géno-identique n'est identifié, la mise en place d'une éventuelle stratégie de désensibilisation afin de prévenir un rejet du greffon et la sélection de plaquettes HLA-compatibles (les plaquettes étant porteuses de molécules HLA classe I) en cas d'immunisation responsable d'un état réfractaire aux plaquettes. En post-greffe, l'identification de ces anticorps permet de monitorer l'apparition éventuelle de ces DSA et ainsi d'adapter le traitement immunosuppresseur.

	Dépistage des anticorps anti-HLA classe I/II	Identification des anticorps anti-HLA classe I/II
<b>Matériel</b>	Tube SEC avec gel (10 mL)	Tube SEC avec gel (10 mL)
<b>Technique</b>	Luminex (LABScreen One Lambda IgG)	Luminex (LABScreen One Lambda IgG)
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

### 1.3. Chimérisme

Le test de chimérisme (Intervalle 0,5 – 100% du receveur) permet de quantifier la population de cellules provenant du donneur et du receveur après greffe de cellules souches hématopoïétiques ou de moelle osseuse. Le chimérisme est réalisé sur de l'ADN provenant de tubes EDTA avec ou sans étape préalable de triage des cellules T. Le chimérisme est déterminé au moyen du kit GenDx NGStrack® (Next-Generation Sequencing-Based Chimerism Analysis Assay) sur le séquenceur Illumina. NGStrack est conçu pour détecter les marqueurs bialléliques d'insertion-délétion (indel) à partir d'échantillons d'ADN génomique humain. Un test de génotypage des échantillons non chimériques du receveur et du/des donneur(s) doit être réalisé au préalable pour déterminer les marqueurs bialléliques informatifs. Sur la base de ces informations, de futurs échantillons (mixtes) peuvent être testés pour évaluer le niveau de chimérisme du receveur avec le(s) donneur(s). En combinant les données obtenues à partir de plusieurs échantillons post-greffe prélevés sur le receveur, le statut chimérique de ces échantillons peut être contrôlé.

Chimérisme	
<b>Matériel</b>	Tube EDTA 9 mL
<b>Technique</b>	Triage cellules T: Straightfrom whole blood microbeads human de Miltenyi Biotec Extraction d'ADN : QIAamp DNA Blood kit GenDx NGStrack, Illumina
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

### 1.4. Les bilans

Receveur			
	Tests	Matériel	TAT
<b>Premier bilan</b>	Génotypage HLA-A,-B,-DR BR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
<b>Deuxième bilan</b>	Génotypage HLA-A,-B,-C,-DR,-DQ,-DP HR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
<b>Anticorps anti-HLA Classe I/II</b>	Anticorps anti-HLA Classe I/II • Si dépistage positif ou indéterminé, l'identification est effectuée (si le pattern du dépistage est différent du résultat précédent).	Tube sec + gel 10 mL**	21 jours
<b>Chimérisme</b>	<b>Chimérisme</b>	<b>Tube EDTA 9mL***</b>	<b>21 jours</b>

\*à température ambiante (max. 1 mois)

\*\*à température ambiante (max. 4 jours)

\*\*\*à température ambiante (max. 12h)

Donneur apparenté			
	Tests	Matériel	TAT
Premier bilan	Génotypage HLA-A,-B,-DR BR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
Deuxième bilan	Génotypage HLA-A,-B,-C,-DR,-DQ,-DP HR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours

\*à température ambiante (max. 1 mois)

### 1.5. Références

[Ciurea](#) et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor Specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. [Bone Marrow Transplant. 2018 May; 53\(5\): 521–534.](#)

## 2. Transplantation d'organes solides

Les molécules HLA (Human Leukocyte Antigen) ont pour rôle principal la présentation des antigènes aux cellules du système immunitaire. Elles sont donc impliquées dans la reconnaissance du Soi, du Soi modifié et du Non-Soi (toute substance reconnue comme étrangère à l'organisme par le système immunitaire), c'est-à-dire : dans la défense contre les agents infectieux, dans le développement de certains processus auto-immunitaires, dans la défense anti-tumorale, dans la tolérance du fœtus durant la grossesse et dans la tolérance ou le rejet des greffes.

On distingue les molécules dites de classe I (HLA-A, -B, -C), présentes à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme ainsi que sur les plaquettes, et les molécules dites de classe II (HLA-DR, -DQ, -DP) dont l'expression est restreinte aux cellules présentatrices d'antigène (lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques, cellules épithéliales thymiques, lymphocytes T activés) et inductible (sous certaines conditions) à la surface des autres cellules nucléées.

Les molécules HLA sont codées par un ensemble de gènes situés sur le bras court du chromosome 6. Ces gènes sont étroitement liés les uns aux autres et hérités en bloc suivant les lois de Mendel : on parle d'haplotype. Le génotype HLA d'un individu est donc le résultat de la combinaison d'un des deux haplotypes maternels avec l'un des deux haplotypes paternels. Il s'agit du système le plus polymorphe chez l'humain : plus de 30 000 allèles ont été décrits à ce jour, correspondant à plus de 15 000 molécules différentes (<http://hla.alleles.org/alleles/index.html>).

Cet extrême polymorphisme constitue un avantage pour la défense des individus et la survie de l'espèce vis-à-vis des agents pathogènes, mais il est à la base des mécanismes de rejet des greffes d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques : en cas d'incompatibilité, les cellules du donneur vont être reconnues comme « étrangères » par le système immunitaire du receveur et détruites. Un typage HLA permet donc d'apparier les receveurs et les donneurs afin de minimiser le nombre d'incompatibilités, diminuant ainsi le risque de rejet et augmentant la durée de vie du greffon.

### 2.1. Génotypage HLA

Le typage HLA est réalisé au moment du bilan pré-greffe. On distingue deux types de typages : le typage au premier champ dit « basse résolution » (BR) qui correspond à la structure antigénique de la molécule HLA, et le typage au deuxième champ dit « haute résolution » (HR) qui permet l'identification précise de la protéine. Pour la basse résolution, on utilise le kit Labtype CWD de One Lambda qui permet de rechercher les allèles HLA communs et bien documentés (CWD = Common and Well-documented), sur la base du catalogue CWD actuel disponible dans la base de données IMGT/HLA (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/>).

Pour une transplantation d'organe on recherche une absence d'incompatibilité majeure : deux typages en basse résolution sont suffisants. Mais le typage en haute résolution a le potentiel d'améliorer les chances de transplantation et la survie globale du greffon<sup>1</sup>. Cependant, il est recommandé d'utiliser deux techniques différentes et deux échantillons indépendants sont importants pour exclure toute erreur possible afin d'obtenir un typage HLA sûr. Par conséquent, le typage HLA en basse résolution est effectué au premier bilan et le typage HLA en haute résolution au deuxième bilan.

	Génotypage HLA basse résolution (BR)	Génotypage HLA haute résolution (HR)
<b>Matériel</b>	Tube EDTA 5 mL	Tube EDTA 5 mL
<b>Technique</b>	Extraction d'ADN : QIAamp DNA Blood kit rSSO (LABType One Lambda, Luminex LABScan 3D)CR SSO (One Lambda, LabType CWD)	Extraction d'ADN : QIAamp DNA Blood kit NGS (NGSgo-MX11-3 GenDx, Illumina)GS (plateforme Illumina)
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

## 2.2. Immunisation anti-HLA dans le cadre de la greffe pulmonaire

La recherche d'anticorps anti-HLA est réalisée chez tout candidat à une transplantation d'organe afin de réaliser un crossmatch virtuel et après la transplantation afin de vérifier d'anticorps anti-HLA dirigés contre les antigènes du donneur (DSA ou Donor Specific Antibodies) et ainsi prévenir un rejet du greffon.

L'identification des anticorps anti-HLA est réalisée en cas de test de dépistage positif ou indéterminé et si le pattern du dépistage est différent du résultat précédent. Attention, l'identification des anticorps anti-HLA est remboursée au maximum 4 fois par an.

L'identification de ces anticorps en pré-greffe permet de définir la liste des spécificités interdites lors de la recherche d'un donneur (unacceptable antigens, UAs), ainsi que la mise en place d'une éventuelle stratégie de désensibilisation afin de prévenir un rejet du greffon. L'identification de ces anticorps en post-greffe permet de monitorer l'apparition éventuelle de ces DSA, et ainsi d'adapter le traitement immunosuppresseur.

Idéalement, une recherche devrait être effectuée tous les trois à six mois selon le contexte (patient connu comme immunisé versus patient non immunisé) et 2 semaines après chaque événement potentiellement immunisant (grossesse, transfusion, transplantation). Des recherches peuvent également être effectuées en suivi post-greffe afin de monitorer l'apparition éventuelle de DSA. Les patients présentant un risque supérieur doivent être soumis à un test de dépistage des anticorps HLA à 7 et 28 jours, à 3, 6, 9 et 12 mois, puis selon les besoins<sup>2</sup>.

Le crossmatch virtuelle est effectué sur la base du typage HLA du donneur mis à disposition par Eurotransplant et du profil historique des anticorps HLA du patient. C'est pourquoi, comme décrit, il est important d'effectuer l'analyse des anticorps HLA à intervalles réguliers. Lorsque le laboratoire reçoit l'échantillon du donneur et patient, le typage HLA du donneur sera vérifié rétrospectivement et le profil d'anticorps HLA sur l'échantillon juste avant la transplantation est également vérifié.

L'équipe médicale doit informer le laboratoire des événements potentiels de sensibilisation tels que une transplantation antérieure, une greffe de peau, une transfusion de produits sanguins, et une grossesse (y compris les fausses couches connues). Elle doit également informer le laboratoire des autres facteurs qui peuvent influencer les résultats du test de dépistage des anticorps HLA. Il s'agit notamment de l'infection, de la vaccination et du traitement par anticorps thérapeutiques (demi-vie de l'IVIg = +/- 3 semaines).

	Dépistage des anticorps anti-HLA classe I/II	Identification des anticorps anti-HLA classe I/II
<b>Matériel</b>	Tube SEC avec gel	Tube SEC avec gel
<b>Technique</b>	Luminex (LABScreen One Lambda IgG)	Luminex (LABScreen One Lambda IgG)
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

## 2.3. Immunisation anti-HLA dans le cadre de la greffe d'autres organes solides

Ces tests ne sont pas effectués par le CHU UCL Namur.

## 2.4. Les bilans

Receveur				
	Tests	Matériel	Algorithme Anticorps (Attention : Identification remboursée au maximum 4 fois par an)	TAT
<b>Premier bilan</b>	Génotypage HLA-A,-B,-C,-DR,-DQ BR	Tube EDTA 5 mL*	Si dépistage positif ou indéterminé, l'identification est effectué.	21 jours
	Anticorps anti-HLA Classe I/II	Tube sec + gel 10 mL**		
<b>Deuxième bilan</b>	Génotypage HLA-A,-B,-C,-DR,-DQ,-DP HR	Tube EDTA 5 mL*	Si dépistage positif ou indéterminé, l'identification est effectué (si un interval de 2 semaines avec le résultat précédent).	21 jours
	Anticorps anti-HLA Classe I/II	Tube sec + gel 10 mL**		

<b>Bilan de re-transplantation</b>	Génotypage HLA-A,B,C,DR,DQ,DP HR	Tube EDTA 5 mL*	Si dépistage positif ou indéterminé, l'identification est effectuée (si le pattern du dépistage est différent du résultat précédent).	21 jours
	Anticorps anti-HLA Classe I/II	Tube sec + gel 10 mL**		
<b>Bilan de pré-transplantation</b>	Anticorps anti-HLA Classe I/II	Tube sec + gel 10 mL**	Si dépistage positif ou indéterminé, l'identification est effectuée (si le pattern du dépistage est différent du résultat précédent).	21 jours
<b>Bilan de pré-transplantation – recherche d'immunisation</b>	Anticorps anti-HLA Classe I/II	Tube sec + gel 10 mL** (Prélèvement : 2 semaines après l'événement immunisation)	Si dépistage positif ou indéterminé, l'identification est effectuée (si le pattern du dépistage est différent du résultat précédent).	21 jours
<b>Bilan de transplantation pulmonaire</b>	Cross match virtuel Anticorps anti-HLA Classe I/II	Tube sec + gel 10 mL** (Prélèvement: max. 24h avant la transplantation)	Si dépistage positif ou indéterminé, l'identification est effectuée.	21 jours
<b>Bilan post-transplantation</b>	Anticorps anti-HLA Classe I/II	Tube sec + gel 10 mL**	Si dépistage positif ou indéterminé, l'identification est effectuée (si le pattern du dépistage est différent du résultat précédent).	21 jours

\*à température ambiante (max. 1 mois)

\*\*à température ambiante (max. 4 jours)

Donneur			
	Tests	Matériel	TAT
<b>Contrôle du typage</b>	Génotypage HLA-A,-B,-C,-DR,-DQ BR ou HLA-A,-B,-C,-DR,-DQ,-DP HR	Tube EDTA 5 mL*	En accord avec l'équipe médicale.

\*à température ambiante (max. 1 mois)

## 2.5. Références

1. Paraskevi Vogiatzi. Some considerations on the current debate about typing resolution in solid organ transplantation. *Transplant Res.* 2016 Mar 8;5:3.
2. BSHI guidelines
3. S.C. Jordan et al. Intravenous Gammaglobulin (IVIG) : A novel approach to improve transplant rates and outcomes in highly HLA-sensitized patients. *Am J Transplant.* 2006 Mar;6(3) :459-66.

## 3. Transfusion immunologie plaquettaire

### 3.1. Génotypage plaquettaire HLA

Les plaquettes portant des molécules HLA de classe I, un typage HLA classe I est recommandé chez les patients qui ont un état réfractaire aux transfusions plaquettaire causé par des anticorps anti-HLA. Il est important d'évaluer l'adéquation de la réponse à la transfusion de plaquettes pour vérifier s'il s'agit d'un état réfractaire aux transfusions plaquettaires. Le CCI (corrected count increment) peut calculé via le site web [www.mdcalc.com](http://www.mdcalc.com).

Dans ce contexte, le typage permet la sélection de plaquettes HLA-compatibles afin d'augmenter la réponse aux transfusions, et d'éviter la production d'anticorps anti-HLA et les réactions transfusionnelles.

Si le typage a déjà été effectué, il ne doit pas être répété, sauf s'il y a une suspicion de mélange d'échantillons et/ou de discordance avec le profil d'anticorps HLA.

Génotypage plaquettaire HLA (Basse Résolution)	
<b>Matériel</b>	Tube EDTA 5 mL
<b>Technique</b>	Extraction d'ADN : QIAamp DNA Blood kit rSSO (LABType One Lambda, Luminex LABScan 3D)
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

### 3.2. Immunisation anti-HLA

Le dépistage des anticorps anti-HLA est réalisé en cas de réaction transfusionnelle\* (TRALI, RFNH, GVHD post-transfusionnelle) ou de transfusions de plaquettes inefficaces (état réfractaire aux transfusions plaquettaires).

Dans le cas de l'état réfractaire aux transfusions plaquettaires, seule une identification classe I est réalisée, les plaquettes ne portant que des molécules HLA de classe I.

L'analyse doit être répétée si le test a été effectué il y a 6 mois, 2 semaines après chaque évènement potentiellement immunisant (grossesse, transfusion, transplantation), surtout lorsqu'il n'y a plus de rendement dans les transfusions de plaquettes compatibles HLA et qu'aucune autre cause ne peut être identifiée.

	Dépistage des anticorps anti-HLA classe I/II	Identification des anticorps anti-HLA classe I/II
<b>Matériel</b>	Tube SEC avec gel	Tube SEC avec gel
<b>Technique</b>	Luminex (LABScreen One Lambda IgG)	Luminex (LABScreen One Lambda IgG)
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

(\*) Pour les réactions transfusionnelles, se reporter à la procédure et au formulaire institutionnels de déclaration de réaction transfusionnelle.

### 3.3. Génotypage plaquettaire HPA

Les antigènes HPA (Human Platelet Antigens) sont des antigènes spécifiques des plaquettes. Ils résultent de polymorphismes d'un seul nucléotide (ou SNP pour single nucleotide polymorphism) au niveau des gènes codant pour les glycoprotéines membranaires plaquettaires GpIIb-IIIa, GpIb alpha-Ib beta, GpIa-IIa, et CD109.

Les modifications des acides aminés résultant de ces SNP induisent des changements dans la structure de la glycoprotéine qui créent de nouveaux épitopes, pouvant être immunogènes pour les individus dépourvus de ces polymorphismes s'ils y sont exposés (via transfusion ou lors d'une grossesse).

Le génotypage plaquettaire est réalisé chez les patients présentant des anticorps anti-HPA pour sélectionner des produits sanguins HPA-compatibles en cas d'un rendement transfusionnel inefficace après transfusion plaquettaire (ERP) ou d'un purpura post-transfusionnel (PPT).

Si le typage a déjà été effectué, il ne doit pas être répété, sauf s'il y a une suspicion de mélange d'échantillons et/ou de discordance avec le profil d'anticorps HLA.

Génotypage plaquettaire HPA	
<b>Matériel</b>	Tube EDTA 5 mL
<b>Technique</b>	Extraction d'ADN : QIAamp DNA Blood kit Exclusion allélique par PCR en temps réel Real-time PCR (EryQ BAG Diagnostics)
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

### 3.4. Recherche et identification des anticorps anti-HPA libres (test indirect)

Les anticorps anti-plaquettes libres sont recherchés lors de l'exploration d'une thrombopénie d'origine immune telle que :

- un rendement transfusionnel inefficace après transfusion plaquettaire (ERP)
- un purpura post-transfusionnel (PPT).

L'identification de la spécificité des anticorps anti-HPA est réalisée lorsque le test de dépistage des anticorps anti-plaquettes libres est positif.

L'identification de ces anticorps permet la sélection de plaquettes HPA-compatibles en cas de besoin transfusionnels.

L'analyse doit être répétée si le test a été effectué il y a 6 mois, 2 semaines après chaque évènement potentiellement immunisant (grossesse, transfusion, transplantation), surtout lorsqu'il n'y a plus de rendement dans les transfusions de plaquettes compatibles HLA et qu'aucune autre cause ne peut être identifiée.



Recherche et identification des anticorps anti-HPA libres	
<b>Matériel</b>	Tube SEC avec gel ou sérum centrifugé, aliquoté et congelé endéans les 48h après le prélèvement (min. 1 mL)
<b>Technique</b>	Luminex (Immucor, PakLX)
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

### 3.5. Les bilans

Réactions transfusionnelles			
	Tests	Matériel	TAT
TRALI	Pour les réactions transfusionnelles, se reporter à la procédure et au formulaire institutionnels de déclaration de réaction transfusionnelle.		
RFNH			
GVHD post-transfusionnelle			
Etat réfractaire aux transfusions plaquettaires	Génotypage HLA-A,-B Anticorps anti-HLA Classe I Anticorps anti-HPA	Tube EDTA 5 mL* Tube sec + gel 10 mL**	21 jours
Purpura post-transfusionnel	Génotypage HPA Anticorps anti-HPA	Tube EDTA 5 mL* Tube sec + gel 10 mL**	21 jours
Etat réfractaire aux transfusions plaquettaires : suivi des anticorps	Anticorps anti-HLA Classe I Anticorps anti-HPA	Tube sec + gel 10 mL**	21 jours
Purpura post-transfusionnel : suivi des anticorps	Anticorps anti-HPA	Tube sec + gel 10 mL**	21 jours

\*à température ambiante (max. 3 jours)

\*\*à température 2 – 8°C (max. 48h) ou sérum centrifugé, aliquoté et congelé endéans les 48h après le prélèvement (min. 1 mL)

## 4. Pathologie de la grossesse

### 4.1. Génotypage plaquettaire HPA

Les antigènes HPA (Human Platelet Antigens) sont des antigènes spécifiques des plaquettes. Ils résultent de polymorphismes d'un seul nucléotide (ou SNP pour single nucleotide polymorphism) au niveau des gènes codant pour les glycoprotéines membranaires plaquettaires GpIIb-IIIa, GpIb alpha-Ib beta, GpIa-IIa, et CD109.

Les modifications des acides aminés résultant de ces SNP induisent des changements dans la structure de la glycoprotéine qui créent de nouveaux épitopes, pouvant être immunogènes pour les individus dépourvus de ces polymorphismes s'ils y sont exposés (via transfusion ou lors d'une grossesse).

Le génotypage plaquettaire est réalisé dans le contexte de la thrombopénie foetale ou néonatale par allo-immunisation fœto-maternelle (TFNAI) chez le père et la mère afin de mettre en évidence une incompatibilité HPA, ainsi que chez le nouveau-né pour confirmer l'incompatibilité HPA mère-enfant.

Génotypage plaquettaire HPA	
<b>Matériel</b>	Tube EDTA 5 mL
<b>Technique</b>	Extraction d'ADN : QIAamp DNA Blood kit Exclusion allélique par PCR en temps réel Real-time PCR (EryQ BAG Diagnostics)
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

#### 4.2. Recherche et identification des anticorps anti-HPA libres (test indirect)

Les anticorps anti-plaquettes libres sont recherchés lors de l'exploration d'une thrombopénie d'origine immune telle que la thrombopénie fœtale ou néonatale par allo-immunisation fœto-maternelle (TFNAI). L'identification de la spécificité des anticorps anti-HPA est réalisée lorsque le test de dépistage des anticorps anti-plaquettes libres est positif. L'identification de ces anticorps permet la confirmation du diagnostic de PPT ou de TFNAI. Toutefois, une recherche d'anticorps négative en cas de forte suspicion clinique avec une incompatibilité documentée par génotypage plaquettaire n'exclut pas le diagnostic dans la mesure où certains anticorps sont difficiles à mettre en évidence et où les kits de dépistage et d'identification ne permettent pas la dépistage et l'identification de tous les anticorps possibles.

Recherche et identification des anticorps anti-HPA libres	
<b>Matériel</b>	Tube SEC avec gel ou sérum centrifugé, aliquoté et congelé endéans les 48h après le prélèvement (min. 1 mL)
<b>Technique</b>	Luminex (Immucor, PakLX)
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

#### 4.3. Immunisation anti-HLA

Le dépistage des anticorps anti-HLA est réalisé en cas de suspicion de TFNAI car il y a une possibilité que les anti-HLA de classe I maternels puissent jouer un rôle dans le TFNAI.

Dépistage des anticorps anti-HLA classe I/II	
<b>Matériel</b>	Tube SEC avec gel
<b>Technique</b>	Luminex (LABScreen One Lambda IgG)
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

#### 4.4. Les bilans

Pathologie de la grossesse			
	Tests	Matériel	TAT
FNAIT – Bilan maternel	Anticorps anti-HLA Classe I Anticorps anti-HPA	Tube sec + gel 10 mL**	21 jours
	Génotypage HPA	Tube EDTA 5 mL*	
FNAIT – Bilan paternel	Génotypage HPA	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
FNAIT – Bilan chez l'enfant	Anticorps anti-HLA Classe I Anticorps anti-HPA	Tube sec + gel 10 mL** (min. 1 mL sérum)	21 jours
	Génotypage HPA	Tube EDTA 5 mL* (min. 0.5 mL)	

\*à température ambiante (max. 3 jours)

\*\*à température 2 – 8°C (max. 48h) ou sérum centrifugé, aliquoté et congelé endéans les 48h après le prélèvement (min. 1 mL)

#### 4.5. Références

1. Lieberm et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia : recommendations for evidence-based practice, an international approach. BJH, 2019 May ; 185(3), 549-562.
2. Dahl et al. A combined effect of anti-HPA-1a and anti-HLA Class I in pregnancy ? Transfusion. 2020 Sep ;60(9) :2121-2129.

### 5. Association « HLA et maladie »

La présence de certains antigènes HLA constitue une prédisposition à certaines maladies, dans le sens où ils sont retrouvés beaucoup plus fréquemment chez les patients atteints par cette maladie, soit parce que le gène de susceptibilité est localisé dans la région HLA du bras court du chromosome 6 (phénomène de liaison) soit parce que les molécules HLA jouent un rôle dans le processus physiopathologique (exemple : maladie cœliaque). Actuellement, il n'existe pas de prise en charge par l'INAMI des typages HLA réalisés dans le cadre de la recherche d'une association à une maladie : le coût est à la charge du patient. Le médecin est donc tenu d'informer le patient du coût de ces tests et le patient doit signer ce consentement. Il est recommandé de faire préciser sur le bon de demande l'allèle HLA recherché afin de faciliter la vérification de l'indication de l'examen demandé. Contrairement aux typages HLA réalisés dans un but de transplantation, la réalisation de deux déterminations n'est pas requise pour ces examens. La traçabilité de l'échantillon doit garantir l'exactitude du résultat. A ce jour, les techniques de biologie moléculaire de l'ADN sont les mieux adaptées à l'obtention d'un résultat optimal.

#### 5.1. HLA-A29 – Birdshot (NR)

La maladie du Birdshot est une uvéite postérieure (lésions bilatérales de chorioretinite au niveau du fond de l'œil). Cette pathologie touche le plus souvent des adultes à partir de l'âge de cinquante ans, mais des cas de patients trentenaires ont également été rapportés.

Le diagnostic peut être difficile d'autant qu'il s'agit d'une maladie rare, avec un diagnostic différentiel abondant quand les lésions ne sont ni évidentes ni typiques. Il n'existe pas de test diagnostic paraclinique.

La prévalence de l'allèle HLA-A\*29 chez les patients atteints de Birdshot est de 90 à 100% selon les séries publiées. 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 (Risque relatif de chorioretinite de type Birdshot a été estimé à 224 pour les individus HLA-A\*29 positif). En revanche, en cas de signes cliniques d'uvéite postérieure l'absence de l'allèle HLA-A\*29 est très peu en faveur du diagnostic de maladie du Birdshot.

Aucune mesure préventive particulière, ni recherche familiale ou anténatale ne sont requises chez un individu porteur de ce gène de prédisposition.

Génotypage HLA-A basse résolution (BR)	
<b>Matériel</b>	Tube EDTA 5 mL
<b>Technique</b>	Extraction d'ADN : QIAamp DNA Blood kit rSSO (LABType One Lambda, Luminex LABScan 3D)
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

Référence : Brézin et al. *Ocular immunology and inflammation* (2011)

## 5.2. HLA-B27 – uvéite (NR)

L'uvéite est une maladie de l'œil souvent liée à d'autres maladies comme la leucémie ou le mélanome. C'est plus exactement une inflammation de l'intérieur de l'œil ou de l'uvée formée par l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. Elle présente plusieurs symptômes à ne pas négliger puisqu'elle risque de nuire définitivement à l'acuité visuelle.

Il n'y a pas encore de chiffres exacts concernant le nombre de personnes touchées par cette inflammation de l'uvée. Selon les estimations, sur 100 000 habitants, il y a 17 à 24 nouveaux cas, 38 à 204 ont déjà eu ou ont une uvéite. Le pourcentage des enfants atteints quant à lui est de 3 à 8%. Par ailleurs, à cause de l'herpès, la sarcoïde, ou de la syphilis, la chirurgie de l'œil peut aussi entraîner les uvéites si le globe oculaire a été ouvert à cause d'une bactérie, ou d'un champignon. C'est ce qu'on appelle l'endophtalmie, un cas qui touche 0,1% des personnes opérées. Les patients qui ont un phénotype HLA-B27 sont plus à risque que d'autres.

Référence :

- D'Ambrosio et al. *Semin Ophthalmol* (2017)
- Wakefield D et al. *Front Immunol.* (2021)

## 5.3. HLA-B27 – Spondylarthrite ankylosante (NR)

Les spondylo-arthrites sont des rhumatismes inflammatoires chroniques qui peuvent affecter le squelette axial, le squelette périphérique ou les deux à la fois. Elles peuvent être associées à des manifestations extra-articulaires (psoriasis, uvéite, MICI....).

La présence de l'allèle 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.

La recherche de l'allèle HLA-B\*27 par technique de biologie moléculaire (PCR) présente deux avantages majeurs par rapport à la recherche de la protéine HLA-B27 par cytométrie en flux (CMF). Premièrement l'analyse par PCR s'effectue sur l'ADN et ne nécessite pas des cellules sanguines fraîches contrairement à la CMF, autorisant ainsi un plus long délai entre le prélèvement et son acheminement au laboratoire (endéans les 72 heures pour la CMF versus jusqu'à 1 mois pour la PCR). Deuxièmement, l'analyse par PCR permet de mettre en évidence la présence ou l'absence de l'allèle HLA-B\*27 tandis que la CMF met en évidence la protéine HLA-B27 produite à partir de cet allèle à l'aide de réactifs de sensibilité et de spécificité variables. Des résultats faussement positifs liés à une réactivité croisée des réactifs utilisés en CMF avec les protéines HLA-B7 et HLA-B37 ont ainsi été décrits, tout comme des résultats ininterprétables liés à une reconnaissance insuffisante de la protéine HLA-B27 par les réactifs de CMF lorsque cette protéine est issue des allèles HLA-B\*27:05 (très fréquent dans la population caucasienne) et HLA-B\*27:02 (fréquent dans la population méditerranéenne) (Zeng et al. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018, Barath et al. *Cytometry B Clin Cytom.* 2020, Profaizer et al. *J Appl Lab Med.* 2021). Des résultats faussement négatifs en CMF sont également possibles en cas d'allèles rares tel que HLA-B\*27:12 (Bartley et al. *UK NEQAS* 2017).

Le risque relatif de développer la maladie de spondylarthrite ankylosante est d'environ 100 – 200 pour les individus HLA-B27 positif.

D'autres pathologies sont également associées à la présence de l'allèle HLA-B\*27, telles que : l'uvéite antérieure aiguë (40-82.5%), les maladies inflammatoires de l'intestin (10-40%), le rhumatisme psoriasique (20-50%), et l'arthrite réactive (30-60%).

Aucune mesure préventive particulière, ni recherche familiale ou anténatale ne sont requises chez un individu porteur de ce gène de prédisposition

Génotypage HLA-B basse résolution (BR)	
<b>Matériel</b>	Tube EDTA 5 mL
<b>Technique</b>	Extraction d'ADN : QIAamp DNA Blood kit rSSO (LABType One Lambda, Luminex LABScan 3D)
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

Références :

- Sieper et al. The Lancet (2017)
- Lin et al. Rheumatol Int. (2017)
- Kavadichanda et al. Front. Immunol (2021)
- Abbas et al. Cellular and molecular immunology (2015)

#### 5.4. HLA-B51 – Behçet (NR)

La maladie de Behçet est une vascularite chronique caractérisée par des atteintes multi-systèmes récurrentes, en particulier des manifestations cutanéomuqueuses (aphtes), articulaires, oculaires, vasculaires voire neurologiques. Elle se déclare classiquement chez l'adulte jeune (de 15 à 40 ans) et de façon rare en pédiatrie.

Le diagnostic est avant tout clinique et repose sur la présence de différents signes cliniques comme la récurrence d'aphtes buccaux, d'ulcérations génitales, de lésions oculaires (notamment uvéites), de lésions cutanées ou du phénomène de pathergie. Des manifestations neurologiques et vasculaires sont aussi prises en compte, notamment pour distinguer des formes graves (neuro-Behçet, angio-Behçet).

Environ 50 à 70% des patients atteints de la maladie de Behçet possèdent l'allèle HLA-B\*51. La présence de l'allèle HLA-B\*51 confère un risque multiplié par 6 de développer la maladie par rapport à la population générale, mais 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. L'absence de l'allèle HLA-B\*51 n'exclut pas le diagnostic de maladie de Behçet : 30 à 50% des patients atteints ne possèdent pas cet allèle.

Aucune mesure préventive particulière, ni recherche familiale ou anténatale ne sont requises chez un individu porteur de ce gène de prédisposition.

Génotypage HLA-B basse résolution (BR)	
<b>Matériel</b>	Tube EDTA 5 mL
<b>Technique</b>	Extraction d'ADN : QIAamp DNA Blood kit rSSO (LABType One Lambda, Luminex LABScan 3D)
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

Référence : Menthon et al. Arthritis Rheum. (2009)

#### 5.5. HLA-DR4 – Polyarthrite rhumatoïde (NR)

La polyarthrite rhumatoïde est une maladie dégénérative chronique, inflammatoire et auto-immune caractérisée par des symptômes généraux (fatigue, fébricule, sensation de malaise généralisé...), des manifestations articulaires précoces et des manifestations extra-articulaires (nodules rhumatoïdes, pleurésie, péricardite et myocardite, syndrome de Gougerot-Sjögren, syndrome de Felty). Sa prévalence est estimée à 1% dans la population caucasienne, avec une incidence 2 à 3 fois plus élevée chez la femme que chez l'homme. La polyarthrite rhumatoïde débute habituellement entre 35 et 50 ans, mais elle peut survenir à tout âge.

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire chronique caractérisée par un gonflement des articulations, une sensibilité articulaire et la destruction des articulations synoviales, entraînant un handicap grave et une mortalité prématurée.

L'atteinte articulaire se caractérise par un gonflement de l'articulation et une hypertrophie de la membrane synoviale responsable d'une destruction du cartilage articulaire et d'une érosion osseuse. Cette atteinte est souvent bilatérale et symétrique, et évolue par poussées vers la déformation et la destruction des articulations atteintes en l'absence de prise en charge. Elle s'accompagne de raideur surtout le matin, de douleur et de gonflement, d'une amplitude de mouvements diminuée et de difficultés à effectuer des gestes simples de la vie de tous les jours (saisir des objets, ouvrir un bocal...).

Le diagnostic est suspecté devant un tableau clinique de polyarthrite associé à un bilan biologique montrant un syndrome inflammatoire (CRP) et la présence d'auto-anticorps (facteur rhumatoïde, anticorps anti-CCP) d'une part, et des examens radiographiques mettant en évidence une érosion et un pincement articulaire d'autre part.

Depuis la fin des années 1980, une association entre la polyarthrite rhumatoïde et certaines molécules HLA-DR (HLA-DR1, DR4 et DR10) est décrite, sans qu'un mécanisme ait pu être identifié. Ces molécules présentent un épitope partagé composé de 5 acides aminés basiques (DR4QKRAA, DR4QRRAA, DR1QRRAA, DR1001RRRAA, DR14QRRAA). La

recherche des allèles de susceptibilité codant pour les molécules HLA-DR1, DR4 et DR10 a son utilité dans deux cas : en cas de suspicion de polyarthrite rhumatoïde sans auto-anticorps anti-CCP (et dans ce cas la recherche d'anticorps anti-CCP doit être répétée), et en cas de suspicion de polyarthrite rhumatoïde avec anticorps anti-CCP mais sans forme clinique franche.

Aucune mesure préventive particulière, ni recherche familiale ou anténatale ne sont requises chez un individu porteur de ce gène de prédisposition

<b>Génotypage HLA-DR basse résolution (BR)</b>	
<b>Matériel</b>	Tube EDTA 5 mL
<b>Technique</b>	Extraction d'ADN : QIAamp DNA Blood kit rSSO (LABType One Lambda, Luminex LABScan 3D)
<b>Accréditation</b>	(EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED))

Références :

- Aletaha et al. Arthritis Rheum (2010)
- Minichiello et al. Revue du Rhumatisme Monographies (2017)
- Abbas et al. Cellular and molecular immunology (2015)

### 5.6. HLA-DQB1\*06:02 – Narcolepsie type 1 (NR)

La narcolepsie est une hypersomnie d'origine centrale non reliée à un trouble du rythme circadien ou respiratoire, de très faible prévalence : 20-30 cas/100 000 sujets pouvant survenir chez l'adulte et chez l'enfant. On distingue deux types : le type 1 (narcolepsie avec cataplexie et taux d'hypocrétine dans le LCR effondré) et le type 2 (narcolepsie sans cataplexie avec taux d'hypocrétine dans le LCR dans les normes).

Le diagnostic est avant tout clinique et repose sur la polysomnographie, des tests de latence à l'endormissement et le dosage du taux d'hypocrétine dans le LCR. L'allèle DQB1\*06:02 est retrouvé chez 85 à 95% des patients souffrant de narcolepsie de type 1, mais également chez 40 à 60% des individus souffrant de narcolepsie de type 2, chez 18% des individus souffrant d'hypersomnie idiopathique et chez 12 à 38% des individus dans la population générale. La présence de l'allèle DQB1\*06:02 associée aux signes cliniques, aux résultats de la polysomnographie, des tests itératifs de latence d'endormissement et du dosage d'hypocrétine-1 dans le LCR est en faveur du diagnostic de narcolepsie-cataplexie. Le risque relatif est doublé en cas d'homozygotie. Son absence rend peu probable le diagnostic mais ne permet pas de l'exclure.

Aucune mesure préventive particulière, ni recherche familiale ou anténatale ne sont requises chez un porteur de ce gène de prédisposition.

<b>Génotypage HLA-DQ basse résolution (BR)</b>	
<b>Matériel</b>	Tube EDTA 5 mL
<b>Technique</b>	Extraction d'ADN : QIAamp DNA Blood kit rSSO (LABType CWD One Lambda, Luminex LABScan 3D) (CWD = Common and Well-documented alleles)
<b>Accréditation</b>	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

Références :

- Dauvilliers et al, Lancet (2007)
- Akintomide and Rickards, Neuropsychiatric Disease and Treatment (2011)

### 5.7. HLA-DQ2,-DQ8-,DQA1\*05 – Maladie cœliaque (NR)

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune à composante cellulaire (lymphocytes T) et humorale (lymphocytes B et anticorps) provoquée par un antigène alimentaire, la gliadine du gluten. Elle se caractérise par un aplatissement des villosités de l'intestin grêle (visible sur biopsie intestinale) responsable d'une malabsorption non spécifique à l'origine de symptômes plus ou moins marqués, voire même absents, selon l'individu. La prévalence se situe entre 1/2500 et 1/3000 pour les formes symptomatiques classiques, mais il existe des formes silencieuses où à la symptomatologie atypique qui restent non diagnostiquées. Dans les pays occidentaux, la prévalence de la maladie cœliaque se situe entre 0,7 et 2% dans la population générale. Les symptômes classiques sont des troubles digestifs, une anémie par carence en fer et en vitamine B9, une carence en vitamines ADEK et s'accompagnent d'un retard de croissance staturo-pondéral chez l'enfant et d'une perte de poids chez l'adulte.

Après son ingestion la gliadine partiellement digérée interagit avec le récepteur 3 des chimiokines sur la face apicale de l'épithélium intestinal, entraînant une augmentation de la perméabilité intestinale et un passage des peptides de gliadine

de la lumière à la lamina propria. Il s'ensuit une réaction inflammatoire locale et une réaction immunitaire cellulaire médiée par les lymphocytes T cytotoxiques à l'origine de l'apoptose des cellules intestinales et de la libération d'une enzyme, la transglutaminase tissulaire. Cette enzyme est responsable de la déamidation partielle des peptides de gliadine : les néo-peptides ainsi formés sont capturés, processés puis présentés aux lymphocytes T helpers par les cellules présentatrices d'antigènes via les molécules HLA-DQ2 et/ou HLA-DQ8. Ces lymphocytes recrutent à leur tour des lymphocytes B producteurs d'auto-anticorps (dirigés contre la transglutaminase tissulaire, la gliadine et l'endomysium) et produisent des cytokines pro-inflammatoires. Ces cytokines contribuent également au renforcement de la perméabilité intestinale et au passage de gliadine de la lumière à la lamina propria, ainsi qu'à l'apoptose des cellules intestinales.

Cette toxicité du gluten n'est présente que chez des sujets génétiquement prédisposés. Plus de 90% des malades cœliaques expriment le phénotype HLA-DQ2, les 5 à 10% restant possèdent le phénotype HLA-DQ8. Cette prédisposition est toutefois fréquente (30 à 40% de la population générale) suggérant l'implication d'autres facteurs en particulier chez le jeune enfant.

Le diagnostic repose sur la présence de signes cliniques, la mise en évidence d'auto-anticorps de type IgA (anti-transglutaminase tissulaire, gliadine et/ou endomysium) sériques et d'une érosion des villosités intestinales sur biopsie intestinale. Toutefois, dans les formes classiques les dernières recommandations proposent de ne plus faire de biopsie intestinale avant la mise au régime sans gluten après avoir conforté le diagnostic par la positivité des auto-anticorps et la vérification que le sujet possède bien les allèles de susceptibilité codant pour les molécules HLA-DQ2 et/ou DQ8. La recherche des allèles de susceptibilité codant pour les molécules HLA-DQ2/DQ8 a également son utilité pour les individus mis d'emblée sous régime sans gluten (biopsie intestinale non informative) ou présentant des auto-anticorps négatifs ou des lésions histologiques non typiques sur biopsie intestinale.

Les molécules HLA-DQ sont constituées de deux chaînes, alpha et beta, codées respectivement par les gènes DQA1 et DQB1. Le risque relatif est variable et fonction du phénotype :

HLA-DQ2	HLA-DQ8	HLA-DQA1*05	HLA status	Risque
Présente	Présente	Présente	DQ2.5 et DQ8	Très élevé
Présente à l'état homozygote (« double dose »)	Absente	Présente	DQ2.5 (« double dose DQB1*02 »)	Très élevé
Absente	Présente	Absente	DQ8	Elevé
Présente à l'état hétérozygote (« single dose »)	Absente	Présente	DQ2.5 (« single dose DQB1*02 »)	Elevé
Présente à l'état homozygote (« double dose »)	Absente	Absente	DQ2.x (« double dose » DQB1*02)	Elevé
Présente à l'état hétérozygote (« single dose »)	Absente	Absente	DQ2.x (« single dose » DQB1*02)	Faible
Absente	Absente	Présente	DQX.5	Extrêmement faible
Absente	Absente	Absente	DQX.x	Extrêmement faible

L'absence des antigènes HLA-DQ2 et HLA-DQ8 a une valeur prédictive négative de 99%. Ce résultat à lui seul n'exclut pas le diagnostic et doit être confronté aux autres données clinico-biologiques.

Génotypage HLA-DQ basse résolution (BR)	
Matériel	Tube EDTA 5 mL
Technique	Extraction d'ADN : QIAamp DNA Blood kit rSSO (LABType One Lambda, Luminex LABScan 3D)
Accréditation	EFI (02-BE-009.991), BELAC ISO15189 (431-MED)

Références :

- Sollid et al. Immunogenetics (2012)
- Caio et al. BMC Med (2019)
- Francesca Megiorni and Antonio Pizzuti. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing ; J Biomed Sci. 2012; 19(1): 88.

### 5.8. Les bilans

Génotypage HLA maladie			
	Tests	Matériel	TAT
HLA-A29 Birdshot (NR)	Génotypage HLA-A BR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
HLA-B27 Uvéite (NR)	Génotypage HLA-B BR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
HLA-B27 (Spondylarthrite ankylosante) (NR)	Génotypage HLA-B BR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
HLA-B51 (Behçet) (NR)	Génotypage HLA-B BR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
HLA-DR4 (Polyarthrite rhumatoïde) (NR)	Génotypage HLA-DR BR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
HLA-DQB1*06:02 résolution intermédiaire (Narcolepsie type 1) (NR)	Génotypage HLA-DQ BR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
HLA-DQ2,-DQ8,-DQA1*05 (Maladie coeliaque) (NR 83 €)	Génotypage HLA-DQ BR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
HLA-A : <input type="checkbox"/> BR (NR 83 €) <input type="checkbox"/> HR (NR)	Génotypage HLA-A BR ou HR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
HLA-B : <input type="checkbox"/> BR (NR 83 €) <input type="checkbox"/> HR (NR)	Génotypage HLA-B BR ou HR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
HLA-C : <input type="checkbox"/> BR (NR 83 €) <input type="checkbox"/> HR (NR)	Génotypage HLA-C BR ou HR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
HLA-DR : <input type="checkbox"/> BR (NR 83 €) <input type="checkbox"/> HR (NR)	Génotypage HLA-DR BR ou HR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
HLA-DQ : <input type="checkbox"/> BR (NR 83 €) <input type="checkbox"/> HR (NR)	Génotypage HLA-DQ BR ou HR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours
HLA-DP : <input type="checkbox"/> BR (NR 83 €) <input type="checkbox"/> HR (NR)	Génotypage HLA-DP BR ou HR	Tube EDTA 5 mL*	21 jours

\* à température ambiante (max. 1 mois)

### Documents associés
