



## Codage HLA dans ProMISe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Nicole Raus<sup>1</sup>, Catherine Faucher<sup>2</sup>, Anne Kennel<sup>3</sup>, Maguy Pereira<sup>4</sup>, Cécile Veron<sup>5</sup>, Ibrahim Yakoub-Agha<sup>6</sup>, Pascale Loiseau<sup>7</sup>

Reçu le 11 avril 2017  
Accepté le 27 juin 2017  
Disponible sur internet le :  
8 novembre 2017

1. Centre hospitalier Lyon Sud, service d'hématologie Marcel-Bérard, 69495 Pierre-Bénite, France
2. Institut Paoli-Calmettes, service d'hématologie, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille, France
3. CHU de Nancy Brabois, laboratoire HLA, 54500 Vandœuvre-les-Nancy, France
4. CHU Liège, hématologie clinique, 4000 Liège, Belgique
5. CHRU de Lille, hôpital Jeanne-de-Flandre, hématologie pédiatrique, avenue Eugène-Avinée, 59037 Lille, France
6. Université de Lille 2, CHU de Lille, LIRIC Inserm U995, 59000 France
7. Hôpital Saint-Louis, AP-HP, laboratoire Jean-Dausset, 75010 Paris, France

### Correspondance :

Ibrahim Yakoub-Agha, université de Lille 2, CHU de Lille, LIRIC Inserm U995, 59000 Lille, France.  
ibrahim.YAKOUBAGHA@CHRU-LILLE.FR

### Mots clés

Greffe de CSH  
Gènes HLA  
Incompatibilité antigénique  
Incompatibilité allélique

### Keywords

Hematopoietic stem cell transplantation  
HLA genes  
Antigenic incompatibility  
Allelic incompatibility

### Résumé

Dans une démarche qui vise à uniformiser les procédures d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire a organisé à Lille en septembre 2016 les 7<sup>e</sup> Ateliers d'harmonisation des pratiques en allogreffe. Le but de ces ateliers est de proposer une attitude consensuelle aux centres qui le souhaitent en prenant soin d'analyser les résultats des différentes études de la littérature qui ne permettent généralement pas d'obtenir des réponses claires et incontestables. Dans cet atelier, nous abordons les modalités pratiques de codage des typages HLA des donneurs et receveurs dans la base de données commune à tous les centres de greffe européens appelée ProMISe et gérée par l'European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).

### Summary

#### HLA coding in ProMISe: Guidelines from the Francophone Society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)

*As part of the 7th Annual francophone workshop series on the harmonization of clinical practices in allogeneic stem cell transplantation held in Lille in September 2016, our workgroup discussed how transplant centers might follow a collective approach to coding data. This was done mainly by analyzing the study results found in the literature that do not provide clear answers. In*

*addition, we discuss practical ways of coding for both donor and recipient HLA typing in the European bone marrow transplantation database called ProMISE which is managed by the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).*

## État actuel de la question

### Introduction

Il a été constaté par les responsables de la base ProMISE que les données concernant la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur n'étaient pas enregistrées de la même manière par tous les centres de greffe et que certains centres rencontraient des difficultés à saisir dans ProMISE la rubrique « *Number of mismatches* ».

Ces difficultés étant la cause de nombreuses erreurs de codage, les responsables du registre ont décidé de supprimer l'obligation de compléter la rubrique « *Number of mismatches* » qui est à présent masquée. De ce fait, il n'est plus possible pour les centres de différencier les greffes en fonction de leur niveau de compatibilité HLA.

Or, la compatibilité HLA entre le receveur de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et son donneur est un facteur fondamental de bonne évolution de la greffe.

La littérature récente apporte de nombreux arguments concernant le poids de la compatibilité HLA entre le receveur et son donneur sur le devenir des patients en post greffe [1-5]. En particulier, une méta-analyse de 2016 a montré que la survie était meilleure et le risque de GVH diminué dans les greffes sans incompatibilité HLA par comparaison aux greffes avec une incompatibilité [5].

Bien rentrer les données HLA dans la base de données ProMISE est donc de première importance pour permettre la réalisation de toutes les études scientifiques dans les meilleures conditions. Le but de cet atelier est l'harmonisation des pratiques des centres de la SFGM-TC en proposant des définitions communes des greffes incompatibles et des règles pratiques de saisie des données HLA.

### Définitions de la compatibilité HLA entre donneur et receveur

#### Définition de la compatibilité 10/10 et 9/10

La compatibilité HLA entre un receveur et un donneur volontaire de moelle (DVM) est basée en Europe sur 5 gènes : HLA-A, -B, -C,

-DRB1, -DQB1 et 10 allèles. Une greffe est dite 10/10 si les 10 allèles sont identiques entre le receveur et le donneur et 9/10 s'il y a une incompatibilité. Certains pays n'utilisent que les gènes HLA-A, -B, -C, -DRB1 (compatibilité sur 8).

Pour les greffes de sang placentaire, la compatibilité est définie sur 3 gènes et 6 allèles : HLA-A, -B et -DRB1 avec une résolution antigénique pour A et B et allélique pour DRB1. Outre la compatibilité HLA-A et -B en antigénique et -DRB1 allélique (greffe 6/6), on accepte de faire des greffes avec des unités de sang placentaire ayant une ou deux incompatibilités en classe I (greffe 5/6 ou 4/6).

#### Définition antigénique et allélique

Un allèle est défini par 4 séries de chiffres séparés par « : » (ex A\*02:01:01:01). La première série de chiffres en général faite de 2 chiffres, appelés digits, définit une série allélique (A\*02), les 2 séries suivantes définissant les polymorphismes exoniques (A\*02:01:01) (la 3<sup>e</sup> série - A\*02:01:01- définit les mutations exoniques silencieuses ne modifiant pas la séquence protéique) et la 4<sup>e</sup> série de digits (A\*02:01:01:01) définissant les polymorphismes introniques.

Ainsi les 2 premières séries ou les 4 premiers digits en général (ex A\*02:01) sont suffisants pour définir la molécule HLA exprimée à la surface des cellules et correspondent au niveau de définition exigé pour un typage allélique en greffe de CSH.

Le typage antigénique est quant à lui défini par la première série ou les 2 premiers digits et permet de classer les molécules HLA en groupe de molécules ayant des caractéristiques communes.

#### Résolution des typages HLA utilisés

Dans les greffes à partir de donneurs non apparentés, le typage HLA est réalisé à ce jour soit en haute résolution avec persistance d'ambiguïtés de typages (par exemple DRB1\*13:01 ou 13:117 ou 13:190) avec un résultat allélique le plus probable (DRB1\*13:01), soit en allélique sans ambiguïté.

L'utilisation croissante du séquençage NGS pour le typage HLA va permettre un résultat allélique sans ambiguïté d'emblée.

Certains registres de DVM utilisent encore des résultats en code NMDP pour les donneurs mais en France, ces donneurs ont un contrôle de ces groupages HLA avec un résultat allélique en 4 digits ou en allèle le plus probable lors du recrutement.

#### Saisie de la compatibilité HLA dans ProMISE (actuellement masquée)

Dans ProMISE, la compatibilité d'un couple donneur/receveur doit être évaluée en incompatibilité antigénique et allélique pour chaque locus et le nombre total d'incompatibilité aux locus HLA-A, -B, -C, -DRB1 et -DQB1 doit être noté (figure 1).

La rubrique « Anticorps anti-HLA » n'existe pas dans ProMISE alors que la littérature a prouvé un impact important de ces

### Glossaire

|         |  |
|---------|--|
| CSH     | Cellules souches hématopoïétiques                              |
| DSA     | donor specific antibody  |
| DVM     | Donneur volontaire de moelle                                   |
| EBMT    | European Bone Marrow Transplantation                           |
| GVHD    | graft versus host disease                                      |
| HLA     | human leukocyte antigen  |
| MFI     | Median Fluorescence Intensity                                  |
| NGS     | Next Generation Sequencing                                     |
| SFGM-TC | Société francophone de greffe de moelle et thérapie cellulaire |

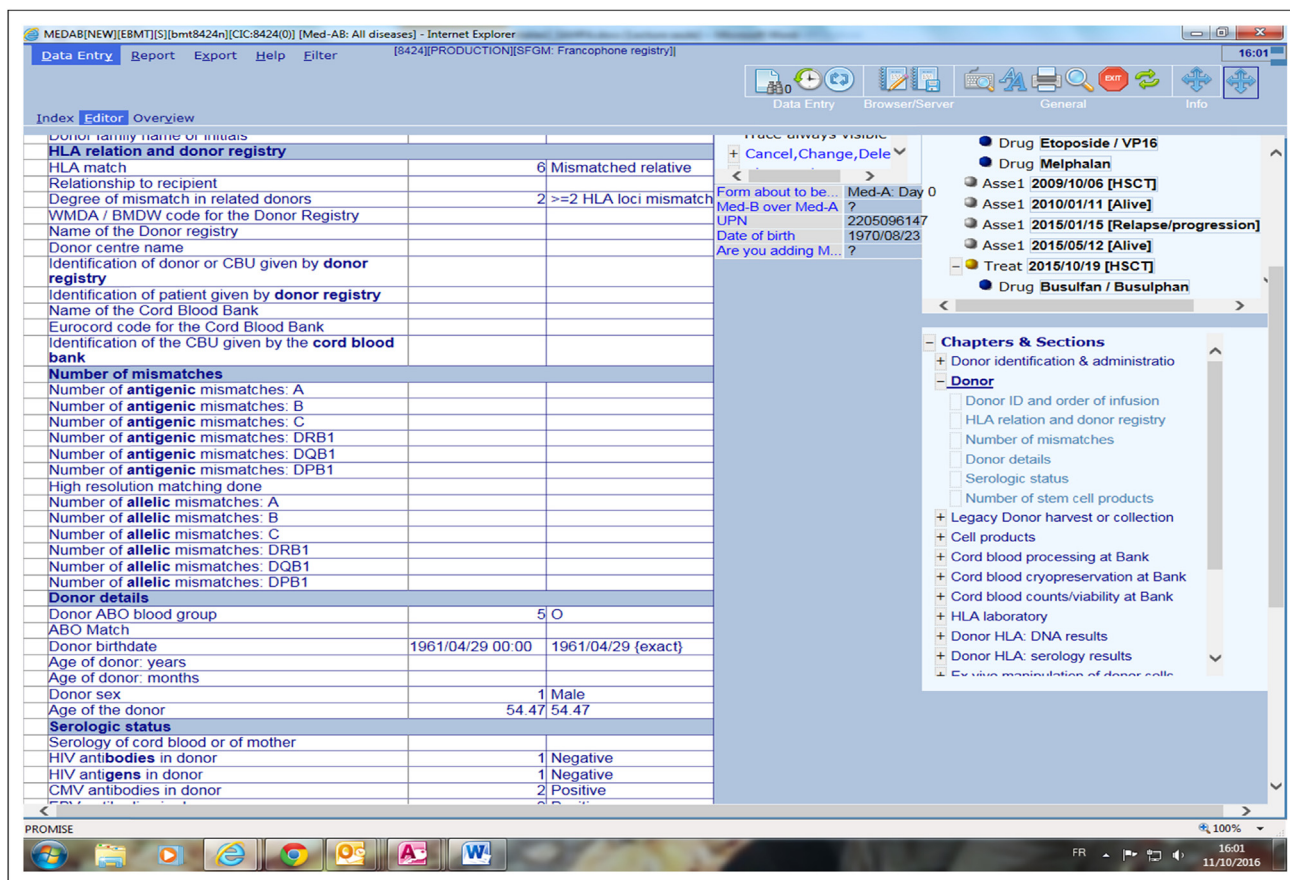


FIGURE 1  
Données en ProMISE concernant l'évaluation de compatibilité HLA donneur/receveur

anticorps de type *Donor Specific Antibody* (DSA) sur la prise de greffe en situation incompatible [7-10].

## Méthodologie de l'atelier

La méthodologie a été basée sur :

- un questionnaire diffusé aux centres greffeurs sur les différentes questions posées par l'atelier. Nous avons obtenu 25 réponses de 20 centres de greffe (sur 38 centres interrogés). Les questions posées et les réponses données par les centres de greffe sont dans l'Annexe 1 ;
- une analyse avec des médecins de la Société francophone d'histocompatibilité et d'immunogénétique (SFHI) de différents cas de compatibilité donneur/receveur en fonction de résultats de typages HLA ;
- une revue de la littérature pour chacune des questions posées.

## Recommandations de l'atelier

### Définitions

Pour la définition de la compatibilité, nous recommandons d'utiliser la résolution allélique 4 digits pour HLA- A, -B, -C,

-DRB1 et- DQB1 (DPB1 exclus) et d'abandonner les groupes P et G, devenus obsolètes.

### Définition de la compatibilité 9/10

Plusieurs études ayant montré que les incompatibilités antigéniques et alléliques avaient le même impact sur la survie du patient [1,3,6]. Une différence allélique compte comme une différence antigénique pour une incompatibilité.

Une greffe 9/10 est donc caractérisée par la présence d'une incompatibilité quelle qu'elle soit (antigénique ou allélique) entre donneur et receveur.

Nous rappelons que les 2 premiers chiffres (ex : A\*01) correspondent au niveau antigénique et les chiffres suivants (ex : A\*01:01:01) au niveau allélique.

### Saisie dans ProMise

Nous recommandons de continuer la saisie du nombre d'incompatibilités calculé selon la méthode décrite ci-dessous dans tous les centres de la SFGM-TC pour les greffes avec donneur non apparenté et les greffes de sang placentaire.

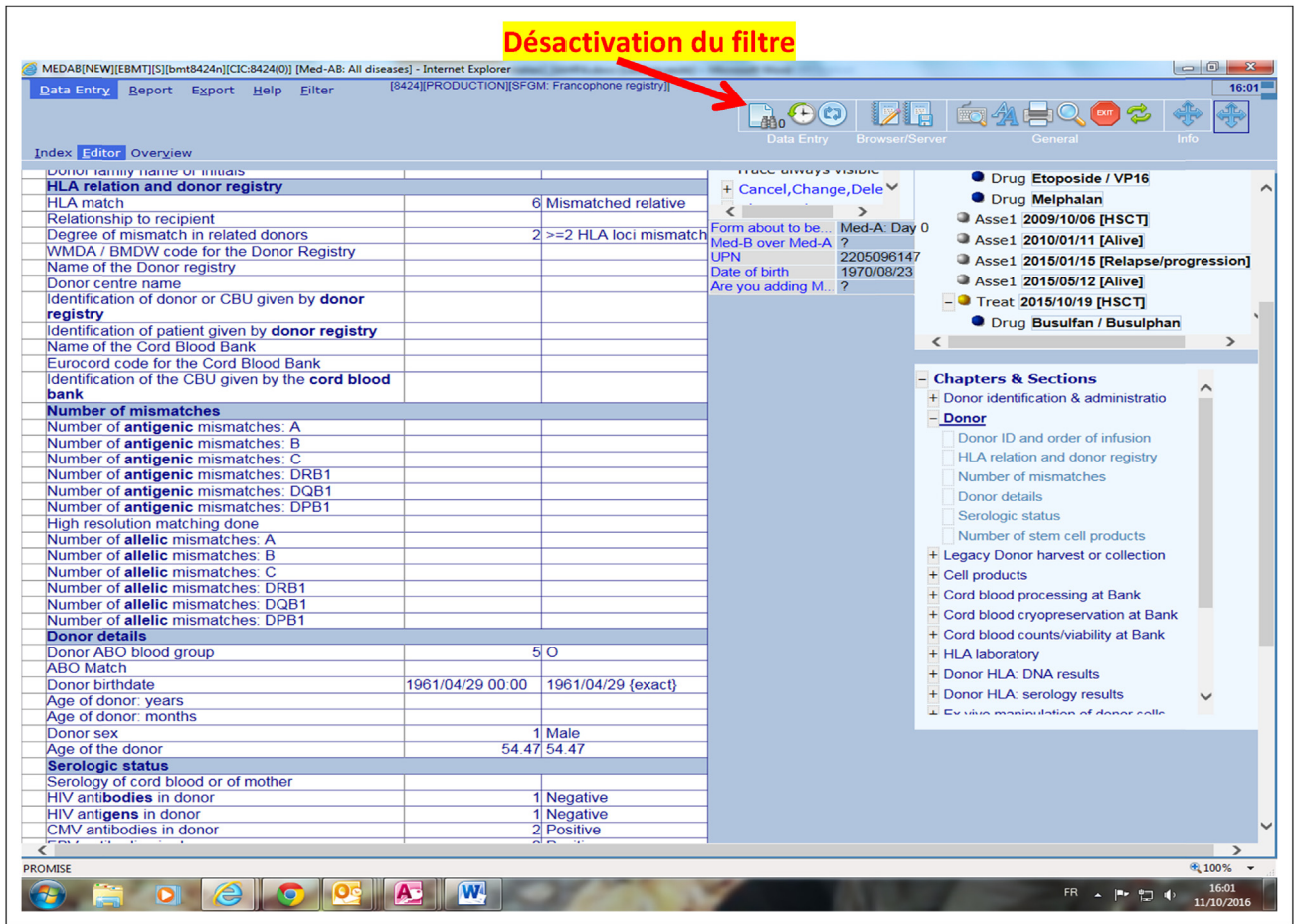


FIGURE 2  
Désactivation du filtre pour saisir les mismatches dans le « HLA and donor registry »

Dans la section « HLA and donor registry », enlever le filtre de saisie et saisir les données sur le nombre de mismatches puis remettre le filtre pour poursuivre la saisie (figure 2).

**En pratique, pour la saisie dans ProMise**  
**Greffes non apparentées**

Pour les greffes non apparentées :

- si sur l'allèle 1, il existe une différence antigénique, elle compte pour un mismatch (ex : A\*01:01 versus A\*02:03) et on ne l'évalue pas en mismatch allélique ;
- si sur l'allèle 2, il n'existe pas de différence antigénique mais une différence allélique, elle compte aussi pour un mismatch (ex : A\*01:02 versus A\*01:01) ;
- le nombre des mismatches est égal à la somme des mismatches antigéniques et alléliques ;
- attention : la présence d'une case blanche ou d'un tiret ou d'un résultat unique sur un locus dans le résultat HLA signifie une homozygotie pour ce locus (exemple : A\*02:01/- ou A\*02:01 veut dire A\*02:01/A\*02:01).

Ci-dessous sont reportés 2 exemples de codage HLA dans ProMise (tableau 1).

**Pour les allogreffes de sang de cordon**

Il faut considérer la compatibilité sur 6 en tenant compte des loci HLA-A et -B en antigénique et HLA-DRB1 en allélique (voir exemples ci-dessous).

Exemple de compatibilité 6/6 :

|         |            |            |
|---------|------------|------------|
| Cordon  | A*02:01    | A*03:02    |
|         | B*44:03    | B*53:01    |
|         | DRB1*01:01 | DRB1*03:01 |
| Patient | A*02:02    | A*03:01    |
|         | B*44:02    | B*53:01    |
|         | DRB1*01:01 | DRB1*03:01 |

TABLEAU I  
Exemples de mismatches Tableau I

|                                 | Receveur | Donneur      | Mismatch antigénique | Mismatch allélique | Résultat final Mismatch |
|---------------------------------|----------|--------------|----------------------|--------------------|-------------------------|
| <b>Exemples pour 1 mismatch</b> |          |              |                      |                    |                         |
| HLA - A                         | 01:01    | 01:02        | 0                    | 1                  | 1                       |
| HLA - A                         | 02:01    | 02:01        | 0                    | 0                  |                         |
| HLA - A                         | 01:01    | 03:01        | 1                    | Pas d'évaluation   | 1                       |
| HLA - A                         | 02:01    | 02:01        | 0                    | 0                  |                         |
| <b>Exemples pour 2 mismatch</b> |          |              |                      |                    |                         |
| HLA - A                         | 01:01    | 01:02        | 0                    | 1                  | 2                       |
| HLA - A                         | 02:01    | 03:01        | 1                    | Pas d'évaluation   |                         |
| HLA - A                         | 01:03    | 02:01        | 1                    | Pas d'évaluation   | 2                       |
| HLA - A                         | 03:01    | <sup>1</sup> | 1                    | 0                  |                         |

<sup>1</sup>Homozygotie de l'allèle 1 = 02:01.

Exemple de compatibilité 5/6 :

|                |                                  |                                  |
|----------------|----------------------------------|----------------------------------|
| <b>Cordon</b>  | A*02:01<br>B*44:03<br>DRB1*01:01 | A*03:02<br>B*53:01<br>DRB1*03:01 |
| <b>Patient</b> | A*03:02<br>B*44:02<br>DRB1*01:01 | A*03:01<br>B*53:01<br>DRB1*03:01 |

### Pour les greffes haplo-identiques

À ce jour, il n'y a pas nécessité de spécifier le nombre d'incompatibilités.

### Autres recommandations

Demander à l'EBMT d'ajouter sur ProMISE des items suivants :

- Ac anti-HLA dirigés contre les antigènes du donneur (DSA) ;
- valeur des MFI des DSA.

Demander de supprimer les rubriques « *antigenic et allelic mismatch* » pour les remplacer par une seule rubrique « *mismatch* ». Cela simplifierait le codage et éviterait les erreurs de codage.

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

La SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, Mallinckrodt Pharmaceuticals, MSD, Mundipharma, Orpheli-Pharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma.

### Références

- [1] Furst D, Muller C, Vucinic V, Bunjes D, Herr W, Gramatzki M, et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood* 2013;122:3220-9.
- [2] Loiseau P, Busson M, Balere ML, Dormoy A, Bignon JD, Gagne K, et al. HLA Association with hematopoietic stem cell transplantation outcome: the number of mismatches at HLA-A, -B, -C, -DRB1, or -DQB1 is strongly associated with overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13:965-74.
- [3] Crocchiolo R, Ciceri F, Fleischhauer K, Oneto R, Bruno B, Pollichieni S, et al. HLA matching affects clinical outcome of adult patients undergoing haematopoietic SCT from unrelated donors: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo and Italian Bone Marrow Donor Registry. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:571-7.
- [4] Verneris MR, Lee SJ, Ahn KW, Wang HL, Battiwalla M, Inamoto Y, et al. HLA mismatch is associated with worse outcomes after unrelated donor reduced-intensity conditioning hematopoietic cell transplantation: an analysis from the center for international blood and marrow transplant research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1783-9.
- [5] Natasha Kekre, Kimberley S, Mak, Konrad H, Stopsack, Moritz Binder. et al. Impact of HLA-mismatch in unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a meta-analysis. *Am J Hematol* 2016;91:551-5.
- [6] Pidala J, Lee SJ, Ahn KW, Spellman S, Wang HL, Aljurf M, et al. Nonpermissive HLA-DPB1 mismatch increases mortality after myeloablative unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2014;124:2596-606.
- [7] Chang YJ, Zhao XY, Xu LP, Zhang XH, Wang Y, Han W, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated

with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. *J Hematol Oncol* 2015;8:84.

- [8] Ciurea SO, Thall PF, Wang X, Wang SA, Hu Y, Cano P, et al. Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor

hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;118(22):5957-64.

- [9] Ruggeri A, Rocha V, Masson E, Labopin M, Cunha R, Absi L, et al. Impact of donor-specific anti-HLA antibodies on graft failure and survival after reduced intensity conditioning-unrelated cord blood transplantation: a Eurocord, Société francophone d'histocompatibilité et

d'immunogénétique (SFHI) and Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) analysis. *Haematologica* 2013;98(7):1154-60.

- [10] Takanashi M1, Atsuta Y, Fujiwara K, Kodo H, Kai S, Sato H, et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood* 2010;116(15):2839-46.

## ANNEXE 1

## Questionnaire diffusé aux centres greffeurs Atelier2 SAHPA

| 1/Quelle est votre définition d'une compatibilité 10/10 ?   | Réponses  |
|---|-----------|
| Identité allélique A, B, C, DR, DQ en 4 digits  | 18        |
| Identité allélique groupe G ou P (un groupe P regroupe les allèles qui codent pour le même site de fixation des peptides des molécules HLA ; un groupe G regroupe les allèles ayant les mêmes séquences nucléotidiques au niveau des exons 2 et 3 pour HLA classe I et exon 2 pour HLA classe II) | 5         |
| Autre   | 2 (1 + 2) |
| <b>2/Quelle est votre définition d'une compatibilité 9/10 ?</b>   |           |
| Présence d'une incompatibilité allélique dans le groupe G (ou P) et en dehors du groupe G (ou P) pour un des loci HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 entre donneur et receveur   | 12        |
| Présence d'une incompatibilité uniquement en dehors du groupe G (ou P) pour un des loci HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 entre donneur et receveur   | 12        |
| Ne sait pas   | 1         |
| <b>3/Pensez-vous que la présence d'AC anti-HLA soit un item important à saisir sur la base de données ProMISE ?</b>   |           |
| Oui   | 22        |
| Non   | 3         |
| <b>Si oui, quelles sont les informations plus précises à collecter ?</b>  |           |
| Anticorps anti-HLA dirigés contre les antigènes du donneur (DSA)  | 21        |
| Anticorps anti-HLA même si non dirigés contre les antigènes du donneur (non DSA)  | 7         |
| MFI des anticorps   | 13        |
| Résultat du cross-match   | 5         |
| <b>4/Quelle est la résolution du HLA utilisée dans votre centre ?</b>   |           |
| 4 digits  | 19        |
| 6 digits  | 2         |
| 8 digits  | 3         |
| Ne sait pas   | 1         |
| <b>Cela vous semble-t-il adéquat ?</b>  |           |
| Oui   | 22        |
| Non   | 0         |
| Ne sait pas   | 3         |
| <b>Si non, quelle résolution souhaiteriez-vous avoir ?</b>  |           |
| 4 digits  | 1         |
| 6 digits  | 0         |
| 8 digits  | 1         |