Guide d'harmonisation des pratiques des laboratoires d'immunogénétique : Implication des allèles HLA dans la pharmacogénétique et dans la prédisposition aux maladies.

Version 1.1 – Mise à jour le 28 septembre 2018

Ce Guide de Bonnes Pratiques a pour objectif de présenter les conditions d'exercice et les pratiques techniques recommandées et nécessaires pour aboutir à l'identification d'allèles HLA (Human Leukocyte Antigen) ayant soit une utilité clinique pour la prise en charge médicale (facteur de prédisposition génétique voire de susceptibilité) ou thérapeutique (pharmacogénétique) d'une personne. Il s'inscrit dans le cadre des réglementations en vigueur (loi de la biologie médicale, loi de la bioéthique). Il sera réactualisé annuellement par le groupe de travail de la société savante SFHI (Société Francophone d'Histocompatibilité et d'Immunogénétique).

Groupe de travail :
Pilotes : Dr Virginie Renac (laboratoire HLA EFS Rennes), Dr Nicolas Congy (laboratoire HLA CHU Toulouse),
Experts : Pr Jacques Cohen (laboratoire HLA CHU Reims), Dr Bernard Mercier (laboratoire HLA CHU Brest), Dr Mathilde Cherel (laboratoire HLA EFS Rennes), Dr Guillaume Dautin (laboratoire HLA EFS Dijon), Dr Arnaud Essaydi (laboratoire HLA EFS Strabourg), Dr Fabienne Farce (laboratoire HLA EFS Rouen), Dr Gwendaline Guidicelli (laboratoire HLA CHU Bordeaux), Dr Dominique Masson (laboratoire HLA EFS Grenoble), Dr Christophe Picard (laboratoire HLA EFS Marseille), Dr Barbara Proust (laboratoire HLA EFS Tours), Dr Alexandre Walencik (laboratoire HLA EFS Nantes),
Relecteurs : Pr Jean-Luc Taupin (laboratoire HLA AP-HP St Louis, Président de la SFHI Société Francophone Immunogénétique et histocompatibilité (SFHI)), Dr Béatrice Pedron (laboratoire HLA AP-HP St Louis).
Nous remercions le Pr Guislaine Carcelain, Présidente de l'ODPCi (Organisme de Développement Professionnel Continu en Immunologie), le Dr Vincent Elsermans membre de l'ODPCi, ainsi que la Fédération Française d'Immunologie, pour leur soutien au projet DPC « Harmonisation des pratiques des laboratoires d'immunogénétique HLA : implication des allèles HLA dans la pharmacogénétique et dans la prédisposition aux maladies » intégrant ce document (ODPC n°5098).

SOMMAIRE

I. CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES : RAPPEL DE GÉNÉTIQUE HUMAINE 3

II. DOCUMENTS DE RÉFÉRENCES 4

III. EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES POUR LA RÉALISATION DES EXAMENS HLA ET GÉNÉTIQUE 5

A. HABILITATION DU PERSONNEL 5

B. AUTORISATIONS DU LABORATOIRE 5

IV. BONNES PRATIQUES POUR UN EXAMEN HLA ET GÉNÉTIQUE 6

A. RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES 6

1. ÉTAPES PRÉ-ANALYTIQUES 6

1.1 Traitement de l'échantillon 6

1.2 Consentement et attestation d'information 6

1.3 Absence de consentement et/ou d'attestation d'information 7

1.4 Deux déterminations ? 7

1.5 Conservation de l'échantillon 7

2. ÉTAPES ANALYTIQUES 8

Quelle technique utiliser ? 8

3. ÉTAPES POST-ANALYTIQUES 9

3.1 Interprétation du résultat et compte-rendu (CR) 9

3.2 Délai et transmissions des résultats 10

a. Délai de rendu de résultat 10

b. Transmissions de résultats 10

c. Réemploi d'un résultat pour une autre pathologie 11

3.3 Archivage 11

3.4 Facturation 12

B. BONNES PRATIQUES PAR PATHOLOGIE 13

1. QUELQUES DÉFINITIONS 13

1.1 Prédisposition génétique 13

1.2 Susceptibilité à une maladie génétique 13

1.3 Pharmacogénétique 13

2. PATHOLOGIES ET HLA 14

2.1 Choriorétinopathie de type birdshot et HLA-A29 14

2.2 Maladie cœliaque et HLA-DQ 16

2.3 Spondylo-arthrites et HLA-B27 20

2.4 Maladie de Behçet et HLA-B51 23

2.5 Polyarthrite rhumatoïde et HLA-DR 25

2.6 Diabète de Type I et HLA 27

2.7 Narcolepsie et HLA-DQB1*06 :02 31

3. PHARMACOGÉNÉTIQUE ET HLA 33

Abacavir et HLA-B*57:01 33

4. ANNEXE 1 : Tableau de Synthèse 37

I- CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES : RAPPEL DE GÉNÉTIQUE HUMAINE.

La recherche d'une molécule de susceptibilité (par exemple un variant HLA) dans une maladie donnée pour un *diagnostic individuel*, est très différente de la recherche scientifique de facteurs de susceptibilité *dans une cohorte*, le plus souvent comparative, destinée à la compréhension des causes ou mécanismes de cette maladie. Le premier type (diagnostic individuel) justifie la prise en charge par l'Assurance Maladie d'un élément diagnostique utile au patient alors que le second type relève des financements de la recherche scientifique.

Il faut bien distinguer le risque absolu RA et le risque relatif RR. Le premier est pertinent pour des individus et le dernier pour des cohortes.

	Malades	Non malades	Total
Exposés	A	B	E1
Non exposés	C	D	E0

- Le **risque absolu (RA)** est la probabilité qu'une personne soit malade sachant qu'elle est exposée au facteur de risque. Il correspond donc au rapport entre le nombre de personnes malades et exposées (A) et l'ensemble des personnes exposées au facteur de risque E1) :

  RA = A / E1

- Le **risque relatif** (**RR**) est une mesure statistique, mesurant le risque de survenue d'un événement dans un groupe (incidence de la malade chez les individus exposés à un facteur de risque = A / E1) par rapport à l'autre (incidence de la maladie chez les individus non exposés à ce facteur de risque = C / E0).

  RR = (A / E1) / (C / E0)

  Le **risque relatif** est donc une mesure d'association, défini comme le rapport des risques absolus chez les exposés et non exposés.

Il est à noter que l'extrême polymorphisme HLA, dont la fréquence des variants ou allèles est variable selon l'origine géographique, permet rarement d'obtenir des données bibliographiques calculant le risque absolu en cas d'association entre un allèle HLA et une pathologie.
<u>Il n'y a pas de situation où la détermination du groupe HLA apporte un diagnostic de valeur prédictive positive absolue.</u> Il faudrait que tous les malades portent ce polymorphisme et qu'aucun sujet sain ne le porte.
Il existe en revanche des situations où la valeur prédictive négative est absolue ou très forte (maladie du Birdshot, maladie cœliaque), apportant ici une <u>exclusion diagnostique</u>.
Des *valeurs prédictives moindres, positives ou négatives, peuvent être pourtant utiles* dans certaines circonstances où il n'existe pas de *diagnostic clinique formel ni de test diagnostic paraclinique absolu*. Dans la maladie de Behçet par exemple, aucun typage HLA n'est utile au patient devant la forme typique d'une uvéite antérieure associée à une aphtose bi-polaire. Devant un rhumatisme, des troubles

psychiatriques, le typage de l'allèle HLA de susceptibilité pourra participer à l'orientation du diagnostic étiologique.
Enfin, on peut noter que des susceptibilités génétiques identiques peuvent se traduire par des risques absolus très éloignés lorsqu'il existe un facteur déclenchant environnemental, selon qu'il est fréquemment ou rarement rencontré.

II- DOCUMENTS DE RÉFÉRENCE

- Décret n°2008-321 du 4 avril 2008 relatif à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne ou à son identification par empreintes génétiques à des fins médicales
- Décret n°2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale
- Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales
- Règles des bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (Hors diagnostic prénatal) HAS-ABM
- Norme NF EN ISO 15189
- Standards EFI (European Federation for Immunogenetics) version en vigueur
- Document SH REF 02 COFRAC « Exigences pour l'accréditation selon la norme NF EN ISO 15189
- Recommandations Professionnelles de l'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM)

III- EXIGENCES RÉGLEMENTAIRES POUR LA RÉALISATION DES EXAMENS HLA ET GÉNÉTIQUE

Les examens HLA et génétique concernent l'identification d'allèles HLA ayant un impact soit sur la santé d'une personne (facteur de prédisposition génétique voire de susceptibilité), soit sur la prise en charge thérapeutique d'une personne (pharmacogénétique). A noter :

- Les typages HLA réalisés dans le cadre de la greffe/transplantation ne sont pas soumis à un agrément génétique
- Le typage HLA effectué en sérologie ne rentre pas dans le champ de la loi de bioéthique d'examen des caractéristiques génétiques d'une personne.

A. HABILITATION DU PERSONNEL

Le biologiste signataire doit avoir reçu l'agrément de l'Agence de la Biomédecine (ABM). Les agréments ABM liés au polymorphisme HLA autorisent la réalisation des analyses de génétique moléculaire en vue d'une utilisation limitée. Trois agréments limités sont proposés : Immunogénétique dans le cadre de l'association HLA et maladies, Pharmacogénétique, Typages HLA.
L'agrément « Typages HLA » est suffisant : il englobe l'ensemble des examens pour « l'association HLA et maladies » et « HLA et pharmacogénétique ».
Les agréments sont à renouveler tous les 5 ans.
Le dossier de candidature est disponible sur le site de l'ABM :
https://www.agence-biomedecine.fr/agrement-praticiens-genetique

Concernant l'ensemble du personnel, il doit avoir signé un engagement de respect du secret médical, ce qui inclut la confidentialité des analyses et de leurs résultats :

- Soit dans son contrat de travail
- Soit sur un document du système de management de la qualité de l'établissement ou du laboratoire HLA

B. AUTORISATIONS DU LABORATOIRE

Le laboratoire doit être autorisé par l'Agence Régionale de Santé (ARS) compétente en plus de l'accréditation nécessaire à tous les laboratoires de biologie médicale :

- L'agrément génétique du laboratoire doit être demandé à l'ARS dont il dépend, pour cela il faut remplir un dossier administratif.
- Lorsque le dossier est accepté, l'ARS informe le laboratoire par retour de courrier, qu'il a 6 mois pour demander une visite sur site afin d'obtenir l'autorisation.
- **Cette autorisation est à renouveler tous les 5 ans**.
- En cas de modifications majeures (exemple : locaux) une nouvelle visite doit être demandée.

L'activité HLA et génétique du laboratoire, hors activité liée à la greffe, doit être transmise annuellement à l'Agence de la biomédecine (rapport annuel d'activité en génétique constitutionnelle) par le biais du site Orphanet (https://www.orpha.net/professor/htdocs). L'agence de la biomédecine émet en retour un rapport d'activité en génétique postnatale, que les responsables des laboratoires doivent envoyer à leur ARS de tutelle.

IV- BONNES PRATIQUES POUR UN EXAMEN HLA ET GÉNÉTIQUE

Le laboratoire doit respecter également les exigences de la loi de la biologie médicale.

A noter que des recommandations européennes existent pour la réalisation des examens HLA et susceptibilité génétique pour une maladie (standards EFI).

La réalisation d'un génotypage HLA a visée préventive, n'est pas recommandée dans le cadre d'un dépistage de maladie, chez une personne asymptomatique.

A. RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

1. ÉTAPES PRÉ-ANALYTIQUES

1.1 Traitement de l'échantillon

L'échantillon doit obligatoirement être accompagné du consentement du patient et de l'attestation d'information du médecin prescripteur, ainsi que du bon de demande précisant la maladie suspectée.

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.

1.2 Consentement et attestation d'information

Le consentement du patient ET l'attestation d'information du médecin prescripteur sont obligatoires pour réaliser l'examen. Ils doivent être vérifiés par le laboratoire.
La précision de l''information de la parentèle n'est pas requise en HLA et génétique ni sur le compte-rendu (CR), ni sur le consentement.
Il n'y a pas d'obligation à archiver le consentement et l'attestation d'information au laboratoire.

Le consentement est signé par le patient et doit préciser :

- L'identification du patient (ou représentant légal),
- Le nom du médecin,
- La pathologie ou le groupe de maladies motivant la demande,
- La demande d'autorisation de la conservation de matériel génétique.

Le conseil médical biologique doit connaitre le (les) allèles à explorer au regard de la pathologie citée. En cas de patient mineur ou majeur sous tutelle, le consentement est donné par les titulaires de l'autorité parentale ou par le tuteur.

Une copie du consentement du patient est à conserver par le médecin prescripteur dans le dossier médical du patient.

A noter, que pour conserver de l'ADN à viser de recherche, le patient doit avoir donné son consentement écrit, et le laboratoire doit être autorisé à conserver une collection biologique :

- Ces banques d'échantillons à viser recherche, doivent être déclarées comme collections biologiques au ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche - Direction générale de la recherche et de l'innovation.

- Le consentement pour mise en collection biologique doit être recueilli :
  - Soit sur le formulaire de consentement pour analyse génétique si dans celui-ci est prévu la conservation de l'échantillon à des fins de recherche dont l'objectif de recherche est précisé.

  - Soit sur un formulaire spécifique à part, qui précise également l'objectif de la collection biologique.

1.3 Absence de consentement et/ou d'attestation d'information

En l'absence du consentement **et/ou** d'attestation d'information du patient, ou bien en cas de document(s) non conforme(s), **le laboratoire <u>n'a pas le droit de réaliser l'examen</u> ni de <u>pré-traiter l'échantillon</u> (exemple : extraction d'ADN)**. Aucun examen ne peut être réalisé sans la présence des documents conformes associés à la demande de typage HLA.

Le laboratoire doit informer dans les plus brefs délais le prescripteur pour récupérer les documents nécessaires. En cas de délai pour récupérer les documents, **l'échantillon est mis en quarantaine** :

> Tube EDTA : Il est conservé selon la pratique et le délai validés par le laboratoire, (ex : il peut être conservé jusqu'à 1 mois à température ambiante avant extraction ou congélation).

Un courrier d'information sur la mise en quarantaine est systématiquement envoyé par le laboratoire au prescripteur, de préférence par fax-to-mail sécurisé, courriel sécurisé, ou fax pour gagner du temps : ce courrier précise les délais de mise en quarantaine et la destruction du tube au décours de ce délai si les documents n'ont pas été envoyés. Tant que la prescription n'est pas valide, l'échantillon ne peut pas être pré-traité, ni traité.

1.4 Deux déterminations ?

La réalisation de deux déterminations HLA n'est pas requise pour ces examens. La traçabilité de l'échantillon doit garantir l'exactitude du résultat.

1.5 Conservation de l'échantillon

Une fois l'examen réalisé, la conservation de l'ADN est recommandée pour une durée de 6 mois afin de permettre un éventuel contrôle d'une discordance clinique-biologie.

Cet ADN doit être ensuite détruit, sauf en cas de collection biologique déclarée et autorisée dans le cadre d'une recherche, et après avoir recueilli le consentement éclairé du patient, précisant la finalité de la conservation.

2. ÉTAPES ANALYTIQUES

Quelle technique utiliser ?

A ce jour, les techniques de biologie moléculaire de l'ADN sont les mieux adaptées à l'obtention d'un résultat optimal.
Les techniques de PCR-SSP (Polymerase Chain Reaction - Sequence Specific Primer), PCR temps réel, PCR SSO (Sequence Specific Oligonucleotide probe) Luminex, peuvent répondre rapidement et identifient tous les allèles si un résultat de typage HLA basse résolution (2 digits) est attendu. Le typage HLA par séquençage Sanger SBT (Sequence Based Typing) ou par les nouvelles générations de séquençage (NGS) permet également une identification complète des allèles recherchés.
Toutes ces techniques garantissent l'absence de l'allèle recherché et les résultats de basse résolution des allèles identifiés.
En cas de résultat de typage HLA haute résolution (4 digits) attendu, le laboratoire doit préciser le ou les allèles rares ne pouvant être éliminés et s'assurer qu'il(s) ne peu(ven)t avoir de lien avec la pathologie suspectée. Ces informations doivent être précisées dans le compte-rendu. En cas de présence d'un allèle de susceptibilité, les ambiguïtés doivent être levées.

Lorsque ces techniques utilisent un kit dédié à la recherche d'un allèle précis, sans exploration du locus complet :

- il est fortement recommandé de tester l'échantillon du patient en parallèle d'un échantillon positif et d'un échantillon négatif pour l'allèle testé.
- le point ci-dessus est obligatoire pour les laboratoires HLA accrédités EFI.

Le typage HLA par microlymphocytotoxicité (MLCT), même s'il analyse le produit (la protéine) du polymorphisme des gènes (ADN) HLA, est cependant hors champ de la loi sur l'examen des caractéristiques génétiques.
Compte-tenu de l'impact de l'examen pour le patient, le consentement éclairé et la consultation explicative en amont sont fondamentaux pour une prestation de conseil biologique de qualité.
Le typage HLA par MLCT peut être utile lorsque la mise en évidence de la présence de l'antigène suffit (ex : HLA-B27). Les homozygoties doivent être vérifiées en biologie moléculaire.

L'utilisation de la **cytométrie en flux** classique pour réaliser un typage HLA **n'est pas recommandée** : sa sensibilité et sa spécificité sont bien inférieures aux techniques de biologie moléculaire. Elle nécessite plusieurs anticorps monoclonaux pour chaque antigène HLA pour égaler la spécificité de la MLCT.

3. ÉTAPES POST-ANALYTIQUES

3.1 Interprétation du résultat et Compte-rendu (CR)

L'interprétation du résultat est obligatoirement réalisée par un praticien agréé par l'Agence de la Biomédecine.
La conclusion biologique du résultat du test doit être claire avec des explications adéquates. Elle doit préciser :

- L'indication du test
- Les résultats de l'examen décrivant clairement le ou les allèles retrouvés en lien avec le contexte clinique
- L'interprétation des résultats qui permettent de répondre à la question posée par le prescripteur
- La conclusion claire avec explication le plus précise possible des conséquences des allèles retrouvés pour le patient avec le risque absolu. Si nécessaire les informations sur la population concernée peuvent être précisées.
- Les références bibliographiques correspondant au risque absolu annoncé (à défaut risque relatif) (obligatoirement précisées sur le compte-rendu, l'information de disponibilité dans le laboratoire n'est pas recevable)
- La nomenclature WHO utilisée
- Les limites de l'interprétation, si pertinent selon les pathologies

Le compte-rendu de résultats :

- Ne doit contenir que l'identité du patient faisant l'objet de l'analyse
- Doit préciser que « selon l'arrêté du 27/05/2013, le résultat doit être rendu dans le cadre d'une consultation médicale et qu'une copie doit alors être remise au patient »
- Ne doit pas être transmis directement au patient

La précision de l'information de la parentèle n'est pas requise dans le cadre de l'association HLA et susceptibilité à une maladie : il ne s'agit pas de résultats destinés au diagnostic de maladies particulières.

Exemple :

Ce résultat biologique doit être communiqué au patient par le prescripteur, lors d'une consultation médicale spécifique, au cours de laquelle une copie du résultat sera remise au patient par le prescripteur. Le patient peut avoir exprimé son refus à se voir communiquer le résultat lors de la consultation médicale préalable à l'examen biologique. L'interprétation du résultat se limite à l'indication pour laquelle l'examen a été prescrit.
(Réf : Arrêté du 27 mai 2013, NOR*:* AFSP1313547A, *définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales).*

La précision de l''information de la parentèle n'est pas requise dans le cadre du HLA et une susceptibilité à une maladie : il ne s'agit pas de résultats diagnostiques de maladies particulières.

3.2 Délai et transmissions des résultats

a. *Délai de rendu de résultat :*

Une procédure doit préciser le délai de rendu de résultat qui doit être compatible avec la prise en charge optimale du patient. Chaque laboratoire doit définir les délais raisonnables au regard de la prise en charge du patient et des attentes du clinicien. Le laboratoire doit pouvoir répondre à ces attentes et avoir pris les dispositions organisationnelles adéquates.

b. *Transmissions des résultats :*

En application des textes **en vigueur au 01/02/2018, le compte-rendu doit être transmis uniquement :**

- **au médecin prescripteur**
- au(x) laboratoires(s) intermédiaire(s) qui transmet(tent) la demande au laboratoire réalisant l'examen

Le compte-rendu ne doit jamais être transmis directement au patient depuis le laboratoire. Le compte-rendu doit préciser que selon l'arrêté du 27/05/2013, le résultat doit être rendu dans le cadre d'une consultation médicale et qu'une copie doit alors être remise au patient à ce moment. Le patient peut exiger son résultat, mais celui-ci doit toujours lui être remis dans le cadre d'une consultation médicale pour pouvoir lui expliquer le résultat.

Le compte-rendu est alors remis, en main propre, lors d'une consultation médicale par le médecin prescripteur accompagné de son explication et de la prise en charge associée.

Les comptes-rendus ne doivent jamais être envoyés à un autre médecin prescripteur pour une autre finalité médicale.

En cas d'envoi par fax, le numéro de fax devra au préalable avoir été vérifié pour sécurisation par une convention de preuve.

L'envoi par courriel n'est possible qu'en cas de messagerie sécurisée par un cryptage des informations (ex : apicrypt, medimail).

Les résultats de l'examen ne doivent jamais être transmis par téléphone.

Les résultats de l'examen ne doivent pas apparaitre dans le logiciel médicotechnique s'il est en réseau, sauf s'il existe un accès sécurisé et nominatif du dossier du patient, dossier accessible uniquement par le seul prescripteur.

En cas de demande de double du compte-rendu, sa réédition est possible mais uniquement à la demande du médecin prescripteur.

La loi précise que le patient peut avoir exprimé son refus à se voir communiquer le résultat lors de la consultation médicale préalable à l'examen biologique.

c. Réemploi d'un résultat pour une autre pathologie

*Ex : Patient HLA-B*27, *57 ; première demande du Dr X pour abacavir. Le Dr Y envoie quelque temps plus tard une seconde demande pour une suspicion de spondylarthropathie.*

Le réemploi d'un résultat de typage HLA est possible sous-réserve :

- que le patient ait informé le Dr Y qu'il a déjà eu une analyse antérieure
- d'être certain qu'il n'y a pas de risque d'homonymie (A noter que nom prénom date de naissance sont insuffisants pour garantir l'absence d'homonymie)
- qu'un nouveau consentement et nouvelle attestation d'information soient envoyés au laboratoire,
- que la traçabilité de l'échantillon soit maitrisée
- que le résultat n'ait pas été obtenu avec une technique obsolète

En pratique, un nouvel échantillon biologique est le plus souvent demandé.

3.3 Archivage

Le dossier du patient doit être conservé dans des conditions de sécurité et de confidentialité. L'accès aux locaux doit être sécurisé, seul le personnel habilité doit pouvoir y accéder.
Le délai de conservation des résultats nominatifs est fixé à 30 ans (article R1131-15 du code de la santé publique concernant les examens génétiques.)

- L'archivage peut être conservé sur support papier ou dématérialisé informatiquement, sous réserve que l'archivage informatique suive les recommandations concernant les données sensibles (sauvegarde en double, accès contrôlé aux données)
- En pratique, la conservation du dossier papier est actuellement le plus simple à mettre en œuvre (exemple : difficultés pour garantir la relecture des données informatiques dans 30 ans).

L'Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire (ANPGM) recommande de conserver les données brutes au moins pendant 20 ans, si possible au regard des possibilités de réinterprétations limitées par l'absence d'évolution de version des logiciels d'analyse. Actuellement le vide juridique sur ce sujet est à l'étude par les tutelles : des réflexions sont menées pour des solutions alternatives (exemple : moins coûteux de conserver l'ADN que des données informatiques non exploitables dans le temps).

En application des textes en vigueur, notamment le décret 2008-321, il faut différencier :

Le dossier médical du patient archivé par le prescripteur qui doit contenir :

- La feuille de demande avec les renseignements cliniques

- Le consentement éclairé signé
- La conservation de l'attestation n'est pas mentionné dans le décret
- Une copie du compte-rendu de résultat

Le dossier du patient archivé par le laboratoire qui doit contenir :

- Une copie du compte-rendu de résultat envoyé au médecin prescripteur
- Les résultats des données brutes ou de leurs références (fichiers générés par le logiciel d'analyse, photos)

3.4 Facturation

Actuellement, il existe un flou concernant la facturation des typages HLA réalisés dans le cadre de la recherche d'une association à une maladie, *excepté pour le couple abacavir/B*57:01 qui est bien identifié à la Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) par le code 1691 (B200).*

Deux systèmes de facturation coexistent avec 3 codes de facturation :

- 1180 (B350) à la NABM, typage HLA de classe I
- 1181 (B700) à la NABM, typage HLA de classe II
- G301 (BHN175) à la liste complémentaire, recherche d'un allèle HLA.

Le risque de ces codes multiples est un non remboursement du patient si l'on n'utilise pas les codes actuels NABM (1180, 1181) et une sur-facturation de l'acte réalisé.

Un nouveau code facturation spécifique, révisé pour la recherche d'un allèle HLA dans le cadre d'une association HLA et maladie, est en attente de passer à la nomenclature NABM pour remplacer le 1180 et 1181 (dossier suivi par la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS)).
Actuellement, aucune recommandation n'est possible pour l'utilisation des codes.
Seuls les **examens à visée diagnostique** peuvent être pris en charge par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) et donc facturés avec les codes NABM.

B. BONNES PRATIQUES PAR PATHOLOGIE

1. QUELQUES DEFINITIONS

1.1 Prédisposition génétique

Un examen de prédisposition génétique à une maladie identifie un risque élevé de développer la maladie dans le futur sans que le risque soit de 100%, car l'anomalie génétique à l'origine de la maladie est nécessaire mais pas suffisante pour développer la maladie.

1.2 Susceptibilité à une maladie génétique

De nombreux variants génétiques (polymorphismes) sont actuellement identifiés comme ne modifiant que faiblement un risque de maladie. Le risque de développer la maladie est bien inférieur à celui de la prédisposition. L'anomalie génétique n'est ni nécessaire ni suffisante pour développer la maladie. L'information sur la nature et la modification du risque absolu.

1.3 Pharmacogénétique

Etude du lien entre certaines caractéristiques constitutionnelles d'un individu et la réponse de l'organisme à l'égard des médicaments.

2. PATHOLOGIES ET HLA

2.1 Choriorétinopathie de type Birdshot et HLA-A*29

Décrite en 1982 par Ryan et Maumenee, la maladie du birdshot tire son nom d'un double jeu de mots sur l'aspect des lésions bilatérales de choriorétinite au fond d'oeil : répartition ressemblant à un tir de petits plombs et lésions ressemblant à des déjections d'oiseaux. *Birdshot disease* devrait donc se traduire par maladie « du » birdshot mais l'usage a consacré la formule erronée « de » birdshot. Cette pathologie touche le plus souvent des adultes à partir de l'âge de cinquante ans, des cas de patients trentenaires ont également été rapportés.

Il n'existe pas de test diagnostic paraclinique pour cette uvéite postérieure. Le diagnostic peut être difficile d'autant qu'il s'agit d'une maladie rare, le diagnostic différentiel est abondant quand les lésions ne sont ni évidentes ni typiques.
La présence de la molécule HLA A29 est quasi-constante et requise pour le diagnostic, les rares cas proposés sans ce typage restant discutables. La liaison Birdshot A29 est la plus élevée des liaisons HLA et Maladie (Risque relatif : 224). *La présence du HLA-A*29 en contexte de choriorétinite participe donc au diagnostic d'exclusion*.
Le calcul des RR et RA est complexe de part la prévalence inégale des sous-types HLA-A*29 dans les différentes populations mondiales, mais également de part la distribution géographique hétérogène de l'allèle de susceptibilité HLA au sein d'une même population (ex : HLA-A*29:02, allèle de susceptibilité du birdshot le plus fréquemment retrouvé en France, dont la fréquence moyenne est de 7 %, et de 12 % dans le sud-ouest.).
En effet, la répartition des sous-types HLA*A-29:01 et HLA-A*29:02 est alternative : HLA-A*29:02 en Occident et HLA-A*29:01 en Asie. De plus la fréquence de HLA-A*29:01 en Asie est bien moindre que celle du HLA-A*29:02 en Occident. Il faut aussi noter que la maladie du birdshot est absente des populations asiatiques, même transplantées géographiquement aux USA par exemple. Plus étrange, les rares cas de malades HLA-A*29:01 sont le plus souvent des cas cliniquement atypiques (mais deux cas indiscutables ont été décrits) et le plus souvent des sujets dont aucune ascendance asiatique récente ne peut être mise en évidence. Les formes atypiques présentent une évolution et une réponse aux traitements qui sont différentes de la forme classique.
Enfin, parmi les variants exceptionnels, un cas a été rapporté HLA-A*29:10 qui est un variant proche de HLA-A*29:02.

En pratique :

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

Pathologie	CHORIORETINOPATHIE DE TYPE BIRDSHOT
Allèle de susceptibilité à rechercher	HLA-A*29 - A*29:02 (populations caucasiennes) - A*29:01 (populations asiatiques) - A*29:10
Risque Relatif **Risque absolu** **Bibliographies les plus récentes et pertinentes**	RR et RA non connus car : - maladie rare - prévalence dans la population générale de l'allèle HLA-A29 variable selon les origines géographiques. Bibliographie : *HLA-A29 and Birdshot chorioretinopathy ; A P. Brézin and al. Occular immunology and inflammation, 19(6), 397-400, 2011* *A new HLA extended haplotype containing the A*2910 allele in Birdshot retinochoroidopathy : susceptibility narrowed to the HLA molecule itsef; B. Donvito and al; IOVS May 2010* *Why birdshot retinochoroiditis should rather be called 'HLA-A29 uveitis'? Herbort CP Jr, Pavésio C, LeHoang P, Bodaghi B, Fardeau C, Kestelyn P, Neri P, Papadia M. Br J Ophthalmol. 2017 Jul;101(7):851-855*
Autres documents de référence (ex : HAS)	NON
Signification clinique	**Forte :** Prévalence du HLA-A29 chez les patients atteint de Birdshot 90 à 100% selon les séries publiées
Pertinence de la prescription	**Forte :** aide au diagnostic differentiel des autres uvéites postérieures. Permet de conforter le diagnostic clinique en cas de lésions non spécifiques (exemple : sarcoidose)
Urgence du résultat	**Pas d'urgence**
Conclusion biologique à apporter sur le Compte-rendu (CR) : Si PRESENCE du/des allèles de susceptibilité	**Bilan de chorioretinopathie de type birdshot : PRESENCE de l'allèle de susceptibilité HLA-A*29.** **La présence de l'allèle HLA-A*29, associée aux signes cliniques caractéristiques de la maladie, est fortement en faveur du diagnostic de maladie du birdshot**. La prévalence du HLA-A29 chez les patients atteint de Birdshot est de 90 à 100% selon les séries publiées. Aucune mesure préventive particulière, ni recherche familiale ou anténatale ne sont requises chez un porteur de ce gène de prédisposition. *(Réf: HLA-A29 and Birdshot chorioretinopathy; A P. Brézin and al. Occular immunology and inflammation, 19(6), 397-400, 2011.)*
Conclusion biologique à apporter sur le CR : Si ABSENCE du/des allèles de susceptibilité	**Bilan de chorioretinopathie de type birdshot : ABSENCE de l'allèle de susceptibilité HLA-A*29.** **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.** La prévalence du HLA-A29 chez les patients atteint de Birdshot est de 90 à 100% selon les séries publiées. *(Réf: HLA-A29 and Birdshot chorioretinopathy; A P. Brézin and al. Occular immunology and inflammation, 19(6), 397-400, 2011.)*

2.2 Maladie cœliaque et HLA-DQ

La maladie cœliaque est une entéropathie inflammatoire chronique auto-immune provoquée par un antigène alimentaire, la gliadine du gluten.
A côté de cette forme typique du nourrisson dont le diagnostic repose sur l'analyse histologique d'une biopsie intestinale, le développement de marqueurs sérologiques a révélé l'incidence élevée des formes frustes, pauci-symptomatiques, silencieuses voire latentes, faisant de la maladie cœliaque et des manifestations non digestives de l'intolérance au gluten des pathologies fréquentes. Ce sont ces formes qui sont les plus fréquentes chez l'adolescent et l'adulte. Actuellement, la maladie cœliaque doit être comprise comme une maladie dysimmunitaire systémique, initiée par la gliadine et les prolamines proches, survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, et caractérisée par la combinaison variable de manifestations cliniques diverses, d'anticorps spécifiques et d'une entéropathie chez les personnes ayant le phénotype HLA DQ2 et/ou DQ8.
Le gluten n'est toxique que chez des sujets génétiquement prédisposés. Nous ingérons habituellement 10 à 15 g de gluten par jour. Les séquences peptidiques toxiques de la gliadine, sont relativement résistantes aux capacités enzymatiques digestives et peuvent parvenir intactes au contact de la muqueuse intestinale. Ces fragments sont alors absorbés par l'épithélium et arrivent dans le chorion au contact de la transglutaminase tissulaire dont ils sont des substrats de par leur richesse en glutamine. La transglutaminase transforme, par désamidation, les glutamines chargées positivement en résidus d'acides glutamiques, chargés négativement. Ceci permet alors leur liaison aux poches à peptides, chargées positivement, des molécules HLA DQ2 ou DQ8 qui sont situées à la surface des cellules présentatrices d'antigènes. Ces peptides désamidés sont reconnus par les lymphocytes T CD4+ intestinaux qui produisent alors des cytokines comme l'interféron g, l'IL 4 et le TNF alpha, responsables des lésions d'inflammation et d'atrophie villositaire.
Plus de 90% des malades cœliaques expriment le génotype HLA DQ2, alors que 5 à 10% restant possèdent le génotype DQ8. Cette prédisposition est toutefois fréquente, concernant 30 à 40 % de la population générale, suggérant l'implication d'autres facteurs. Des facteurs non génétiques interviennent également dans l'évolution de la maladie cœliaque en particulier chez le jeune enfant.
La prévalence se situe entre 1/2500 et 1/3000 pour les formes symptomatiques classiques, mais la majorité des formes sont silencieuses ont une symptomatologie atypique et sont souvent méconnues. Les études séro-épidémiologiques suggèrent que pour chaque cas de maladie cœliaque diagnostiquée il existerait 3 à 7 cas non diagnostiqués. Dans les pays occidentaux, la prévalence de la maladie cœliaque se situe entre 0,7 et 2% dans la population générale, mais elle est de 3 à 6% chez les diabétiques de type 1, de 10 à 20% chez les apparentés du premier degré d'un sujet cœliaque, de 3 à 15% chez les sujets ayant une anémie ferriprive, de 1 à 3% en cas d'ostéoporose. La fréquence varie selon l'origine ethnique. Des incidences proches de celles de l'Europe ou les Etats-Unis sont notées en Afrique du Nord, au Moyen-Orient ou en Inde. En revanche, la maladie cœliaque est quasiment inconnue en Asie du Sud Est et en Afrique noire.

La biopsie intestinale reste encore à ce jour l'examen indispensable pour confirmer l'existence d'une maladie cœliaque et indiquer le début d'un régime sans gluten.

Toutefois, l'évolution actuelle se fait vers une simplification de la procédure diagnostique, rendue possible grâce à la fiabilité des auto-anticorps et la détermination des typages HLA. Des études récentes montrent que l'histologie confirme toujours le diagnostic chez les enfants ayant un tableau typique et des anticorps anti-TG2 (anti-transglutaminases) très positifs (supérieurs à 10 fois la limite supérieure de la normale). Dans ces formes classiques, les dernières recommandations proposent de ne pas faire de biopsie intestinale avant la mise au régime sans gluten. Cette démarche doit être expliquée à la famille par un spécialiste en gastro-entérologie pédiatrique, après avoir conforté le diagnostic par la positivité des anticorps anti-EMA (anti-endomysium) et la vérification que le sujet possède bien les déterminants HLA DQ2 et/ou DQ8. L'histologie intestinale reste, par contre, un élément diagnostique incontournable pour les formes avec symptomatologies frustes ou atypiques, ou associées à un déficit en IgA, et les cas douteux (discordance des anticorps, symptômes typiques et sévères avec anticorps négatifs). La haute valeur prédictive négative des gènes de susceptibilité HLA DQ2/DQ8, peut être utile pour écarter le risque d'une maladie cœliaque chez les sujets mis d'emblée sous régime sans gluten, dans les cas douteux (discordance des anticorps, lésions histologiques non typiques) ou dans les populations à risque (Tableau II). En cas de lésions histologiques compatibles avec le diagnostic de maladie cœliaque chez un sujet HLA DQ2/DQ8 négatif, d'autres pathologies intestinales doivent être recherchées.

La molécule HLA DQ est constituée de deux chaines (alpha et beta), codées par deux gènes : *DQA1* et *DQB1*, respectivement. Il a été montré un risque accrue de la survenue de la maladie chez les porteurs de la molécule HLA-DQB1*02:01 associée à la chaine alpha DQA1*05.
Le DQB1*02:01 associées aux chaines DQBA1* 02 et 03 présente un risque faible à très faible de développer la maladie cœliaque. Si un antigène HLA-DQ2 est identifié, nous recommandons d'explorer les deux chaines pour graduer le risque et étayer le diagnostic au regard des publications[1.]

<u>En pratique</u> :

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

Pathologie	**MALADIE COELIAQUE**
HLA majeurs de susceptibilité	Antigènes HLA-DQ2 : allèles impliqués DQA1*05:01/DQB1*02:01 (équivalent sérologique HLA-DQ2) DQA1*05:05/DQB1*02:02 (équivalent sérologique HLA-DQ2) Antigènes HLA-DQ8 : allèles impliqués DQA1*03/DQB1*03:02 (équivalent sérologique HLA-DQ8)

Risque Relatif (bibliographies les plus récentes et les plus pertinentes)

Risque relatif : il est variable selon les publications et en fonction du phénotype de susceptibilité :

Phénotypes de très forte susceptibilité :

- DQA1*05:01/DQB1*02:01 (codé en cis)
- DQA1*05:05/DQB1*02:02 (codé en trans)

Phénotypes de faible à très faible susceptibilité :

- DQA1*03/DQB1*03:02
- DQA1*05:01/DQB1*03:02
- DQA1*02:01/DQB1*02:01
- DQA1*03:01/DQB1*02:01

Tableau n°1 : *Ludvig M.Sollid et al., 2012.* :

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

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

[a]Risk for celiac disease has not been established in population studies

Bibliographie:

Sollid LM, Qiao SW, Anderson RP, Gianfrani C, Koning F. Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules. Immunogenetics. 2012 Jun;64(6):455-60.

*Karell K, Louka AS, Moodie SJ, Ascher H, Clot F, Greco L, Ciclitira PJ, Sollid LM, Partanen J; European Genetics Cluster on Celiac Disease. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. Hum Immunol. 2003 Apr;64(4):469-77..*

ESPGAN, Guidelines for The Diagnosis of Coalic Disease, J Pediatr Gastroenterol Nutr.2012 ;54: 126-160

Bosca-Watts MM, Minguez M, Planelles D, Navarro S, Rodriguez A, Santiago J, Tosca J, Mora F. HLA-DQ: Celiac disease vs inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2018 Jan 7;24(1):96-103.

De Silvestri A, Capittini C, Poddighe D, Valsecchi C, Marseglia G, Tagliacarne SC, Scotti V, Rebuffi C, Pasi A, Martinetti M, Tinelli C. HLA-DQ genetics in children with celiac disease: a meta-analysis suggesting a two-step genetic screening procedure starting with HLA-DQ β chains. Pediatr Res. 2018 Mar;83(3):564-572.

Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease.

	Gastroenterology. 2015 May;148(6):1175-86. *Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, Bloemena E, Kostense PJ, Meijer JW, Mulder CJ, Stehouwer CD, Peña AS. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. Ann Intern Med. 2007 Sep 4;147(5):294-302.* *Trynka G, Dense genotyping identifies and localizes multiple common and rare variant association signals in celiac disease. Nat Genet. 2011 Nov 6;43(12):1193-201.* *Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. J Biomed Sci. 2012 Oct 11;19:88* *Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: A comprehensive review of clinical implications. J Autoimmun. 2015 Nov;64:26-41.* *Margaritte-Jeannin P, Babron MC, Bourgey M, Louka AS, Clot F, Percopo S, Coto I, Hugot JP, Ascher H, Sollid LM, Greco L, Clerget-Darpoux F. HLA-DQ relative risks for coeliac disease in European populations: a study of the European Genetics Cluster on Coeliac Disease. Tissue Antigens. 2004 Jun;63(6):562-7.*
Autres documents de référence (préciser)	Il n'existe pas de recommandation de l'HAS concernant le diagnostic génétique de la maladie cœliaque.
Signification clinique	**Forte** : Le mécanisme de déclenchement de la maladie est aujourd'hui parfaitement connu.
Pertinence de la prescription	**Forte :** Les algorithmes d'orientations diagnostiques utilisent pour la plupart le typage HLA DQ2 et HLA DQ8 dans leurs critères décisionnels (*ESPGAN, Guidelines for The Diagnosis of Coeliac Disease, J Pediatr Gastroenterol Nutr.2012 ;54 : 126-160*). La pertinence de la prescription sera appréciée par le contexte clinique et les examens demandés en parallèle.
Urgence du résultat	Non Résultat à rendre en moins de 15 jours
Conclusion biologique à apporter sur le CR : Si PRESENCE du/des allèles de susceptibilité	***1-*** *Si présence de l'allèle HLA-DQB1*02 associé à une chaine DQA1*05 à risque et/ou HLA-DQB1*03:02 (HLA-DQ8)* **Bilan de maladie cœliaque : PRESENCE de spécificités HLA-DQB1*XX (HLA-DQXX) identifiées associées à un risqué élevé de développer la maladie cœliaque, supérieur à celui de la population générale**. Ce résultat est en faveur d'une maladie cœliaque uniquement s'il est associé aux signes cliniques, biologiques et radiologiques correspondants aux critères diagnostiques. *(Réf. : Ludvig M.Sollid et al., 2012 ; Megiorni F et al. 2012 ; Hadithi M. et al.. 2007 ; Margaritte-Jeannin P et al., 2004)* ***2-*** *Si présence HLA DQ2 AVEC DQA1*02 OU 03 :* **Bilan de maladie cœliaque : PRESENCE d'un allèle HLA-DQB1*02 (HLA-DQ2) non associé à une chaine DQA1 à risque.** Les spécificités HLA-DQ identifiées sont associées à **un risque faible à très faible de développer la maladie cœliaque**. Ce résultat à lui seul ne confirme pas le diagnostic et doit être confronté aux autres données clinico-biologiques. *(Réf. : Ludvig M.Sollid et al., 2012 ; Megiorni F et al. 2012 ; Hadithi M. et al.. 2007 ; Margaritte-Jeannin P et al., 2004)*

Conclusion biologique à apporter sur le CR : Si ABSENCE des allèles de susceptibilité	**Bilan de maladie cœliaque : ABSENCE des antigènes de susceptibilité HLA-DQ2 et HLA-DQ8.** Les spécificités HLA-DQ identifiées ne sont pas associées à un risque de développer la maladie cœliaque supérieure à celui de la population générale. L'absence des antigènes HLA-DQ2 et HLA-DQ8 a une valeur prédictive négative (VPN) de 99% *(Intervalle de confiance : 98.6% - 100%)*. Ce résultat à lui seul n'exclut pas le diagnostic et doit être confronté aux autres données clinico-biologiques *(Réf. : Ludvig M.Sollid et al., 2012 ; Megiorni F et al. 2012 ; Hadithi M. et al.. 2007 ; Margaritte-Jeannin P et al., 2004)*

2.3 Spondylo-arthrites et HLA-B*27

Les spondylo-arthrites (ex spondylarthropathies) sont des rhumatismes inflammatoires chroniques.
Elles peuvent affecter :
- le squelette axial (rachis, sacro-iliaques, thorax) : spondylo-arthrite axiale,
- le squelette périphérique (articulations périphériques et enthèses) : spondylo-arthrite périphérique,
- ou les deux (forme axiale et périphérique).

Elles peuvent être associées à des manifestations extra articulaires : le psoriasis (le rhumatisme psoriasique ou spondylo-arthrite périphérique psoriasique), l'uvéite, les MICI….
L'ancienne classification regroupait : la spondylarthite ankylosante, le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles dont le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (conjonctivite, arthrite, urétrite), les arthrites associées aux maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), le syndrome SAPHO et les spondylo-arthrites indifférenciées.
La nouvelle terminologie a pour objectif de mieux décrire le phénotype clinique du patient, en prenant en compte les stades non radiologiques, pour une meilleure adéquation du traitement à la symptomatologie. Ainsi, on ne parle plus de spondylarthrite ankylosante, mais de spondylo-arthrite axiale.
Les spondylo-arthrites sont donc classées en spondylo-arthrites axiales (radiographiques (avec sacroiillite radiographique) ou non radiographiques) et spondylo-arthrites périphériques.
Les manifestations extra articulaires concomitantes sont associées à la terminologie. Pour exemple : spondylo-arthrite axiale non radiographique avec uvéite, spondylo-arthrite périphérique, érosive ou non, avec psoriasis.
Les premiers symptômes apparaissent généralement avant quarante ans.
Des douleurs rachidiennes et/ou fessières nocturnes et une raideur articulaire matinale sont classiquement décrites.
L'uvéite antérieure est la manifestation extra-articulaire la plus fréquente.
Le psoriasis et la maladie intestinale inflammatoire (MICI) sont plus rares.
Les critères diagnostiques sont définis par la classification des critères des spondylo-athrites axiales ASAS 2009, et la classification des critères des spondylo-athrites périphériques ASAS 2011.
Il existe un terrain génétique favorisant comme en témoigne les formes familiales. Des facteurs environnementaux seraient également responsables du déclenchement de la maladie (tabagisme, flores microbiennes).

44% de la prédisposition génétique seraient attribuables aux variants HLA (principalement HLA-B27, mais aussi HLA-B40, HLA-B51, HLA-B7, HLA-A2).
Seul le HLA-B27 fait partie de ces critères diagnostiques, critère d'autant plus pertinent lorsque le patient présente une spondylo-arthrite sans signe radiologique. La spondylo-athrite axiale HLA-B27 positive serait associée à des formes évolutives plus sévères.
La prévalence de la maladie reflète la prévalence du HLA-B27 dans une population donnée. Chez les populations d'origine européenne HLA-B27 est présent dans environ 8% et la spondylo-athrite axiale (ex-spondylarthrite ankylosante) 5%.
Chez ceux ayant une prévalence de HLA-B27 inférieure, par exemple chez les Afro-américains, la spondylo-arthrite ankylosante se produit moins fréquemment.
Plus de 90% des spondylo-arthrites axiales sont HLA-B27 + avec un risque relatif supérieur à 100, et seulement 20 à 30% des ex-rhumatismes psoriasis (nouvellement appelés spondylo-athrite avec psoriasis).
En plus du HLA-B27, d'autres marqueurs génétiques ont été associés aux spondylo-arthrites axiales et pourraient avoir une pertinence fonctionnelle : le gène codant pour le récepteur de l'interleukine 23 qui active les lymphocyte-T helper sécrétant l'interleukine 17 et autres cellules pro-inflammatoires.
Le gène ERAP (Endoplasmic Reticulum AminoPeptidase), qui encode une aminopeptidase exprimée dans le réticulum endoplasmique : elle est impliquée dans la préparation des peptides pour la présentation du HLA de classe I aux lymphocytes T. L'Association ERAP1 — mais non ERAP2 — est confinée à des cas HLA-B27 positifs, ce qui indiquerait que les peptides présentés par HLA-B27 pourraient être pertinents dans la survenue de la maladie.
Les allèles les plus souvent décrits sont le HLA-B*27:05, HLA-B*27:02, HLA-B*27:04 sans consensus des publications sur la pertinence en pratique clinique.
Même si la susceptibilité aux spondylo-arthrites varie en fonction de l'allèle, la quasi-totalité des HLA-B27 rencontrée en Europe sont des phénotypes de prédisposition à la maladie. Exiger un typage de niveau allélique n'est donc pas justifié.

En pratique :

- Un typage HLA basse résolution (2 digits) en technique de biologie moléculaire est attendu sans ambiguïté.
- L'intérêt du typage haute résolution (4 digits) n'est actuellement pas justifié au regard des publications car la quasi-totalité des HLA-B*27 rencontrée en Europe sont des phénotypes de prédisposition à la SPA.
- En cas d'utilisation du typage sérologique par MLCT nécessite un contrôle des homozygotes en biologie moléculaire. La demande d'un consentement et attestation de consultation d'information est recommandée bien que non obligatoire pour une technique cellulaire.

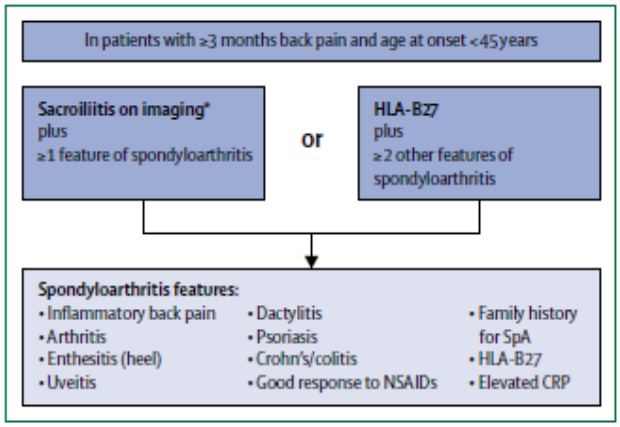
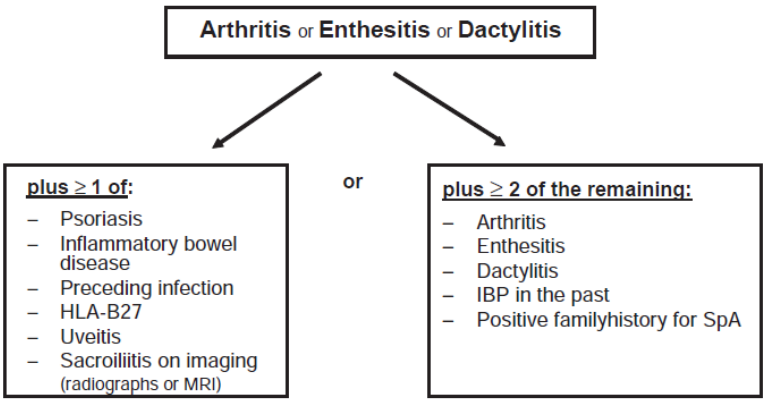
Pathologie(s)	**SPONDYLO-ARTHRITES** • Spondylo-arthrite axiale • Spondylo-arthrite périphérique
Allèle de susceptibilité	**HLA-B*27**
Risque Relatif (bibliographies les plus récentes et les plus pertinentes)	Bibliographie : *Sieper J et al. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):73-84.* *Rudwaleit M. et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68:770-6;et 777-83* *Rudwaleit M. et al. Ann Rheum Dis. 2011;* *Akgul O, Ozgocmen S. World J Orthop. 2011 Dec 18;2(12):107-15* *Khan MA. Curr Rheumatol Rep. 2013 Oct; 15(10):362.* *Colbert RA et al. Mol Immunol. 2014 Jan; 57(1):44-51* *Sorrentino et al.Mol Immunol. 2014 Jan; 57(1):22-7* *Raychaudhuri SP, Deodhar A., J Autoimmun. 2014 Feb-Mar;48-49:128-33*
Autres documents de référence	Recommandations HAS 2008 suspendues non encore remis à jour.
Signification clinique	**Forte.**
Pertinence de la prescription	**Forte.** La présence du gène HLA-B*27 est un des critères ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) pour le diagnostic et la classification des spondylarthropathies notamment en cas d'absence de signes radiologiques. Figure 1 *: Sieper J et al. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):73-84 :*  ***Figure 2:* The ASAS classification criteria for axial spondyloarthritis** Adapted from Rudwaleit and colleagues.[1] Overall sensitivity of the criteria is 82·9%, overall specificity is 84·4%. Imaging arm alone: sensitivity, 66·2%; specificity, 97·3%. Clinical arm alone: sensitivity, 56·6%; specificity, 83·3%. ASAS=Assessment of SpondyloArthritis International Society. CRP=C-reactive protein. NSAIDs=non-steroidal anti-inflammatory drugs. SpA=spondyloarthritis. *Sacroiliitis on imaging refers to definite radiographic sacroiliitis according to the modified New York criteria or sacroiliitis on MRI according to the ASAS consensus definition.

	Figure 2 : *Rudwaleit M. et al. Ann Rheum Dis. 2011;*  **Figure 1** Final set of classification criteria for peripheral spondyloarthritis (SpA) (set 2D) selected by Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). The criteria are applicable to patients with peripheral arthritis (usually predominantly of the lower limbs and/or asymmetric arthritis), and/or enthesitis, and/or dactylitis. The various SpA features are defined in table 5. In the 266 patients in this study, the sensitivity of the criteria was 77.8%, the specificity 82.2%.
Examen Urgent	Non
Conclusion biologique à apporter sur le CR : Si PRESENCE du/des allèles de susceptibilité	**Bilan de spondylo-arthrites : PRESENCE de l'allèle de susceptibilité HLA-B*27.** Ce résultat est en faveur d'une spondylo-arthrite, uniquement s'il est associé aux signes cliniques, biologiques et radiologiques correspondants aux critères diagnostiques. Aucune mesure préventive particulière, ni recherche familiale ou anténatale ne sont requises chez un porteur de ce gène de prédisposition. *(Réf.: Recommendations ASAS 2009; Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4. Epub 2017 Jan 20. Axial spondyloarthritis. Sieper J, Poddubnyy D.)*
Conclusion biologique à apporter sur le CR : Si ABSENCE des allèles de susceptibilité	**Bilan de spondylo-arthrites: ABSENCE de l'allèle de susceptibilité HLA-B*27.** L'absence de cet allèle n'exclut pas le diagnostic d'une spondylo-arthrite. *(Réf.: Recommendations ASAS 2009; Lancet. 2017 Jul 1;390(10089):73-84. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31591-4. Epub 2017 Jan 20. Axial spondyloarthritis. Sieper J, Poddubnyy D.)*

2.4 Maladie de Behçet et HLA-B*51

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. La maladie de Behçet est surtout connue pour être la maladie de la

route de la soie, en raison de sa prévalence plus importante dans les populations allant de la Turquie au Japon, mais elle est aussi relativement fréquente sur le pourtour méditerranéen. Sa prévalence en France et dans les pays européens du nord est par contre beaucoup plus faible. L'association avec HLA-B*51 (sous-type du HLA-B5) est une des plus anciennes connues mais n'a pas d'intérêt diagnostique dans les cas classiques. Au regard des publications, L'étude des sous-types alléliques du HLA-B51 n'apporte à ce jour aucune plus-value à la prise en charge du patient[1-2]. Son étiologie reste inconnue mais est probablement multifactorielle.
Le diagnostic de la maladie de Behçet est clinique ; il est basé sur des critères internationaux révisés en 2013. Il repose sur la présence de certains des 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 comme le Neuro-Behçet ou l'Angio-Behçet.
La maladie de Behçet évolue par épisodes de récurrence et sa gravité dépend des séquelles laissées par les différentes atteintes citées, notamment les atteintes oculaires pouvant aller jusqu'à la cécité et les atteintes neurologiques ou vasculaires.
Son traitement est essentiellement basé sur les anti-inflammatoires stéroïdiens auxquels peuvent être associés des immunosuppresseurs dans les cas les plus sévères ou en cas de corticodépendance. Les formes cutanéomuqueuses simples peuvent être traitées par colchicine.

<u>En pratique</u> :

- L'indication du typage HLA-B51 peut être une aide pour l'orientation diagnostique en cas de symptômes atypiques.
- Le typage HLA-B51 réalisé en technique de biologie moléculaire de niveau basse résolution est suffisant pour conforter le diagnostic clinique. Le Laboratoire ne doit pas se contenter du supertype B5. La technique MLCT peut être utilisée sous réserve de contrôler les résultats homozygotes.
- Il n'y a pas d'indication du typage HLA haute résolution (4 digits) car aucune étude n'a montré le lien spécifique avec un allèle HLA-B51 en particulier.

Pathologie	**MALADIE DE BEHÇET**
Allèle de susceptibilité à rechercher	**HLA-B*51**
Risque Relatif **Risque absolu** **Bibliographies les plus récentes et pertinentes**	- Risque relatif = 5,78 (méta-analyse : assez variable selon la population) *(Menthon and al. Arthritis Rheum 2009).* - La prévalence de l'allèle HLA B*51 dans la population européenne est comprise entre 3-15%. *(Verity DH and al; Tissue Antigens. 1999)* - 55 à 64% des patients atteints possèdent cet allèle *(Menthon and al. Arthritis Rheum 2009).* <u>Bibliographie :</u> *[1-]Genet Mol Res. 2014 Jul 2;13(3):4788-96. doi: 10.4238/2014.July.2.8.HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behçet's disease and their correlation with clinical manifestations.Demirseren DD1, Ceylan GG2, Akoglu G3, Emre S3, Erten S4, Arman A5, Metin A3.* *[2-] Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW, Stanford MR. Behçet's disease: from Hippocrates*

	to the third millennium. Br J Ophthalmol. 2003;87:1175–1183 *Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. Tissue Antigens. 1999; 54:213–220.* *Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, Guillevin L, Mahr A (2009) HLA-B51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. Arthritis Rheum 61(10):1287–1296* *Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, de Menthon M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. Rheumatology (Oxford). 2012; 51:887–900.* *The immunogenetics of Behçet's disease: A comprehensive review Masaki Takeuchi, Daniel L Kastner, Elaine F Remmers J Autoimmun. 2015 Nov; 64: 137–148.*
Autres documents de référence (ex : HAS)	Aucun document HAS relatif à la maladie de Behçet. Recommandations EULAR (ne concernent que le traitement)
Signification clinique	Moyen : L'association est très documentée mais l'allèle HLA-B51 est un allèle fréquent, en particulier dans les populations les plus touchées (Moyen-orient, Asie).
Pertinence de la prescription	Faible dans les formes classiques. Aide pour l'orientation du diagnostic étiologique en cas de symptomatologie atypique.
Urgence du résultat	Non
Conclusion biologique à apporter sur le CR : Si PRESENCE du/des allèles de susceptibilité	**Bilan de maladie de Behçet : PRESENCE de l'allèle de susceptibilité HLA-B*51.** La présence de cet allèle confère au porteur un risque multiplié par 6 de développer une maladie de Behçet par rapport à la population générale. Il a été établi qu'environ 50 à 70% des patients atteintes possèdent cet allèle. Ce résultat ne permet pas à lui seul d'affirmer le diagnostic de maladie de Behçet. Il doit être associé aux autres signes clinico-biologiques correspondant aux critères diagnostiques**.** Aucune mesure préventive particulière, ni recherche familiale ou anténatale ne sont requises chez un porteur de ce gène de prédisposition. *(Réf : Menthon M and al.;* *HLAB51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. Arthritis Rheum 61(10) 2009).*
Conclusion biologique à apporter sur le CR : Si ABSENCE du/des allèles de susceptibilité	**Bilan de maladie de Behçet : ABSENCE de l'allèle de susceptibilité HLA-B*51.** Ce résultat n'exclut pas le diagnostic de maladie de Behçet : 30 à 50% des patients atteints ne possèdent pas l'allèle HLA-B*51. *(Réf. : Menthon M and al.* *HLAB51/B5 and the risk of Behçet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. Arthritis Rheum 61(10) 2009).*

2.5 Polyarthrite rhumatoïde et HLA-DR

La polyarthrite rhumatoïde est la plus fréquente des diverses formes de rhumatismes inflammatoires chroniques de l'adulte regroupées sous l'appellation « arthrites chroniques ». Sa prévalence est variable suivant les pays, avec un taux moindre en Europe du Sud par rapport à l'Europe du Nord. En France, elle est de 0,4 % de la population totale. Il existe une nette prédominance féminine avec un sex-ratio de 3/1, mais cette différence semble s'atténuer avec l'âge. Le pic de fréquence

se situe autour de la quarantaine, cependant la maladie peut débuter à tout âge y compris chez l'enfant.
Le diagnostic biologique usuel repose sur la détection de facteurs rhumatoïdes et d'anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (anti-CCP) de classes IgG et IgM. Il existe certains facteurs de risque environnementaux, dont le tabagisme, le surpoids, l'exposition à la poussière de silice et des facteurs génétiques comme une mutation du gène PTPN22 ou certains allèles de HLA DRB1*04, DRB1*01 et DRB1*10.
Les allèles prédisposants HLA ont un motif de 5 acides aminés basiques dans la 3éme région hypervariable de la chaîne B1 des molécules HLA-DR., QKRAA ou QRRAA ou RRRAA, appelées épitope partagé. S'il n'existe pas d'effet protecteur, il existe un effet synergique entre les molécules HLA-DR possédant les épitopes partagés. Certaines synergies particulières sont prépondérantes dans la survenue de la polyarthrite rhumatoïde telle que HLA-DRB1*04:01/*04:04. Aujourd'hui, le rôle de ces molécules HLA-DR dans le développement de l'immunisation anti-protéine citrullinée est inconnu. Pour exemple, une étude cas-témoin marseillaise (1000 patients vs 2000 témoins) a mesuré le risque de survenue de polyarthrite rhumatoïde en fonction de chaque génotype HLA-DRB1[(1)].

En pratique :

- Le typage HLA de classe II n'appartient pas au bilan biologique de première intention pour le diagnostic positif de la PR (HAS 2007).
- Il est réservé aux études épidémiologiques et aux protocoles cliniques.
- Exceptionnellement en pratique clinique :
  - En cas de suspicion de PR sans anticorps anti-protéine citrullinée, le diagnostic est fortement évocateur devant un génotype à haut risque (DR1, DR4 et DR10). La répétition de recherche d'anticorps anti-protéine citrullinée doit être répétée.
  - En cas de confirmation diagnostic de PR avec anticorps anti-protéine citrullinée mais sans forme clinique évocatrice
  - Un typage HLA haute résolution (4 digits) en biologie moléculaire est attendu.

Pathologie	POLYARTHRITE RHUMATOIDE
Allèle de susceptibilité à rechercher	Allèles HLA-DRB1 présentant les épitopes de susceptibilité : • HLA-DRB1*04:01, *04:04, *04:05, *04:08 • HLA-DRB1*10 • HLA-DRB1*01:01, *01:02, *01:04 • HLA-DRB1*14:06
Risque Relatif **Risque absolu** **3 bibliographies les plus récentes et pertinentes**	Bibliographie : [(1)] *Ballandraud N et al, Plos One, 2013.* *Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, et al. (2010) Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology (ACR) /European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 62: 2569– 81.* *Holoshitz J et al. the rheumatoid Arthritis HLA-DRB1 shared epitope Curr Opin Rheumatol. 2010 May; 22(2) : 293-298.*
Autres documents de référence (ex : HAS)	HAS juillet 2007 : Polyarthrite rhumatoïde : diagnostic et prise en charge initiale

Signification clinique	Très faible
Pertinence de la prescription	Très faible
Urgence du résultat	NON
Conclusion biologique à apporter sur le CR : Si PRESENCE du/des allèles de susceptibilité	**Exploration de pathologies rhumatismales inflammatoires : PRESENCE d'un épitope de susceptibilité porté par une molécule *HLA-DRB1*xx:xx* (simple dose), *ou* par les deux molécules HLA-*DRB1* (double dose)**. Ce résultat peut être en faveur d'une polyarthrite rhumatoïde (OR 3.5 – 6.8, EPSD ; OR=11.4 -33.3 EPDD) uniquement s'il est associé aux signes cliniques, biologiques et radiologiques correspondants aux critères diagnostiques (*critères ACR 2010*). *(Réf. : Balandraud et al, 2013)*.
Conclusion biologique à apporter sur le CR : Si ABSENCE du/des allèles de susceptibilité	**Exploration de pathologies rhumatismales inflammatoires : ABSENCE d'épitope de susceptibilité porté par une molécule HLA-DRB1.** Le patient ne présente pas d'épitope associé à un risque de développer la polyarthrite rhumatoïde. 20% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ne possèdent pas d'épitope de susceptibilité. Ce résultat ne permet pas à lui seul d'exclure le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde. (*critères ACR 2010*). *(Réf. : Balandraud et al, 2013)*.

2.6 Diabète de Type I et HLA

Le diabète de type I (T1D) est une maladie auto-immune chronique se caractérisant par la destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas avec carence absolue en insuline entraînant une dérégulation du métabolisme du glucose. Il est classiquement retrouvé la triade : polyurie, polydyspsie, hyperphagie chez le sujet jeune de moins de 20 ans avec un début brutal. Il s'agit d'une maladie commune à forte prévalence avec 200 000 cas environ en France(1), touchant indifféremment homme ou femme, et avec un taux d'incidence en France de 18/100 000/an selon une récente étude effectuée chez des enfants de moins de 14 ans(2). Le diagnostic est établi par une glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/l (7 mMol/l) ou une glycémie non à jeun supérieure à 2 g/l (11 mMol/l) en présence de symptômes, retrouvée à 2 reprises(3). On y retrouve le plus souvent tout ou partie des auto-anticorps suivants : anti-îlots, anti-GAD, anti-IA2 et anti-insuline ou pro-insuline (4).
Il s'agit d'une maladie avec prédisposition génétique avec plus de 50 loci qui ont été décrits comme impliqués dans la susceptibilité génétique. Le lien entre polymorphisme HLA et susceptibilité à T1D est décrit depuis les années 1970 (5–7) et est estimé comme représentant plus de 50% de la susceptibilité génétique à la maladie dont l'évènement déclencheur serait vraisemblablement environnemental tel qu'en témoigne le gradient Nord-Sud et l'implication de virus tels que le coxsackie virus, le cytomégalovirus, le virus de la rubéole.
Les allèles HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 sont les plus décrits dans la prédisposition génétique au T1D : il s'agit d'allèles de susceptibilité ou bien de protection dont le risque associé est lié à l'haplotype (8–10). Les odds ratio reposent sur une bibliographie dense, actualisée régulièrement et sur une étude menée sur une population de plus de 16 000 patients représentant diverses parties du monde (consortium pour le diabète de type 1 : étude désignée en 2000 et menée en 2001 ;

typage exhaustif HLA-A ; B, C, DRB1, DQB1, DQA1, DPA1 et DPB1) : les odds ratios trouvés ont donc une forte signification clinique, à noter qu'un typage HLA haute résolution (4 digits) est attendu (11). L'équipe de Ockland : Noble et Valdes est régulièrement citée dans les bibliographies. Néanmoins, la pénétrance de ces allèles diminuerait au sein des nouveaux patients diagnostiqués selon certaines études (12). Certains allèles de classe I, dont il est facile de comprendre l'association au processus auto-immun en raison de la présentation des molécules aux lymphocytes T $CD8^+$ cytotoxiques sont décrits également dans la susceptibilité génétique au T1D ou encore dans le développement de la maladie à un âge plus précoce (HLA*24:02, B*39:06) (13)
Les allèles HLA constituent le terrain génétique de prédisposition au développement du T1D (mais pas des autres formes de diabètes), n'en constituent pas un facteur diagnostique sauf en cas de cas complexe avec une présentation clinique atypique (diabète de type 1 lent -LADA- ou encore le diabète cétosique de l'africain de l'Afrique subsaharienne). L'actualisation de la bibliographie sur les différentes populations vise actuellement davantage à créer des modèles prédictifs plutôt que de poser un diagnostic sans qu'un consensus ne soit défini pour le moment et qu'une prise en charge préventive existe pour le patient et la parentèle.

<u>En pratique</u> :

- En routine, le typage HLA n'a pas d'intérêt diagnostique car d'autres tests performants existent. L'exploration de la parentèle n'est pas pertinente, car il n'existe pas de prévention ou de traitement à proposer.
- Exceptionnellement en seconde intention, le typage HLA permet dans les cas complexes et atypiques d'identifier le diabète de type I pour une aide à la mise en route du traitement. Dans ce contexte, le typage HLA recommandé doit explorer les loci HLA-DRB1, HLA-DQB1 et HLA-DQA1 en biologie moléculaire :
    - Pour une prise en charge optimale du patient, un typage HLA haute résolution (4 digits) sans ambiguïté est attendu.

Pathologie	DIABETE DE TYPE I
Allèle de susceptibilité à rechercher	HLA-DRB1*03:01 ; DQA1*05:01 ; DQB1*02:01 HLA-DRB1*04:01 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02/04 HLA-DRB1*04:02 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02/04 HLA-DRB1*04:04 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02/04 HLA-DRB1*04:05 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02/04 *HLA-DPB1*03 :01 et HLA-DPB1*02 :02* *Epitopes :DQB1A^{57} DQA1V^{76}DRB1H^{13}*
Allèle HLA décrits « protecteurs »	*L'allèle protecteur pourrait être dominant sur le susceptible :* HLA-DRB1*15:01 ; DQA1*01:02 ; DQB1*06:02 HLA-DRB1*14:01 ; DQA1*01:01 ; DQB1*05:03 HLA-DRB1*07:01 ; DQA1*02:01 ; DQB1*03:03 HLA-DRB1*04:03 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02 Epitopes :DQB1D^{57} DQA1Y^{80}DRB1R^{13} DRB1A^{71}
Risque Relatif Risque absolu bibliographies les plus	European descent population : *Odd Ratio des allèles de susceptibilité :* HLA-DRB1*03:01 ; DQA1*05:01 ; DQB1*02:01 OR=3.64 HLA-DRB1*04:01 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02/04 OR=8.39

récentes et pertinentes	HLA-DRB1*04:02 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02/04 OR=3.63 HLA-DRB1*04:04 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02/04 OR=1.59 HLA-DRB1*04:05 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02/04 OR=11.37 HLA-DRB1*04:01 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02/04 + HLA-DRB1*03:01 ; DQA1*05:01 ; DQB1*02:01 OR=16.6 *Odd Ratio des allèles « protecteurs » :* HLA-DRB1*15:01 ; DQA1*01:02 ; DQB1*06:02 OR=0.03 HLA-DRB1*14:01 ; DQA1*01:01 ; DQB1*05:03 OR=0.02 HLA-DRB1*07:01 ; DQA1*02:01 ; DQB1*03:03 OR=0.02 HLA-DRB1*04:03 ; DQA1*03:01 ; DQB1*03:02 OR=0.27 *1. Le site de l'Endocrinologie, Diabétologie et des Maladies Métaboliques. Item 233-A – Diabète sucré de type 1 [Internet]. SFE; Disponible sur: http://www.sfendocrino.org/article/392/item-233-a-ndash-diabete-sucre-de-type-1* *2. Pifarretti C, Mandereau-Bruno L, Coutant R, Fosse-Edorh sandrine. Incidence du diabète de type 1 chez l'enfant en France en 2013-2015, à partir du système national des données de santé (SNDS). Variations régionales. Bull Epidémiol Hebd. 2017;571‑8.* *3. WHO, International Diabetes Federation. definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : a report of WHO/IDf consultation. 2006; Disponible sur: http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf* *4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. janv 2014;37 Suppl 1:S81-90.* *5. Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: Diabetes Care 2009; 32(7): 1327-1334. Clin Biochem Rev. nov 2009;30(4):197‑200.* *6. Nowicka P, Santoro N, Liu H, Lartaud D, Shaw MM, Goldberg R, et al. Utility of hemoglobin A(1c) for diagnosing prediabetes and diabetes in obese children and adolescents. Diabetes Care. juin 2011;34(6):1306‑11.* *7. García de Guadiana Romualdo L, González Morales M, Albaladejo Otón MD, Martín García E, Martín-Ondarza González M del C, Nuevo García J, et al. [The value of hemoglobin A1c for diagnosis of diabetes mellitus and other changes in carbohydrate metabolism in women with recent gestational diabetes mellitus]. Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr. juill 2012;59(6):362‑6.* *8. Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. Curr Diab Rep. déc 2011;11(6):533‑42.* *9. Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. Diabetes. avr 2008;57(4):1084‑92.* *10. Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. J Autoimmun. nov 2015;64:101‑12.* *11. Mychaleckyj JC, Noble JA, Moonsamy PV, Carlson JA, Varney MD, Post J, et al. HLA genotyping in the international Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Clin Trials Lond Engl. août 2010;7(1_supplement):S75‑87.* *12. Steck AK, Armstrong TK, Babu SR, Eisenbarth GS, Type 1 Diabetes Genetics Consortium. Stepwise or linear decrease in penetrance of type 1 diabetes with lower-risk HLA genotypes over the past 40 years. Diabetes. mars 2011;60(3):1045‑9.* *13. Valdes AM, Erlich HA, Carlson J, Varney M, Moonsamy PV, Noble JA. Use of class I and class II HLA loci for predicting age at onset of type 1 diabetes in multiple populations. Diabetologia. sept 2012;55(9):2394‑401.* *14. Karnes JH, Bastarache L, Shaffer CM, Gaudieri S, Xu Y, Glazer AM, et al. Phenome-wide scanning identifies multiple diseases and disease severity phenotypes associated with HLA variants. Sci Transl Med. 10 2017;9(389).* *15. American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes. Diabetes Care. janv 2015;38 Suppl:S8‑16.*
Autres documents de référence (ex : HAS)	Pas de recommandations HAS pour les cliniciens Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):S8–S16 | DOI: 10.2337/dc15-S005 (American diabetes association)
Signification clinique	Forte. Valeur predictive negative forte

Pertinence de la prescription	Prescription exceptionnelle : Pas d'intérêt diagnostique car autres tests performants. Pas d'intérêt à typer la parentèle car pas de prévention ou de traitement à proposer. Aide pour l'orientation diagnostic uniquement en cas de symptomatologie atypique : tableau complexes nécessitant de faire la différence entre diabète de type I ou II pour la mise en route du traitement adapté.
Urgence du résultat	Non Exceptionnellement, peut être demandé en urgence en cas de tableau clinique complexe nécessitant de faire la différence entre diabète de type I ou II pour la mise en route du traitement.
Conclusion biologique à apporter sur le CR : Si PRESENCE du/des allèles de susceptibilité	**Exploration de diabète de type I : PRESENCE d'allèles pouvant constituer un haplotype de susceptibilité HLA-DRB1*x/DQA1x /DQB1*x, conférant à l'individu porteur un risque majoré de développer un diabète de type I, avec un odd ratio à x.** Ce résultat ne constitue pas un critère diagnostique de la maladie. Aucune mesure préventive particulière, ni recherche familiale ou anténatale ne sont requises chez un porteur de ces gènes de prédisposition. *Ref :* *Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. Curr Diab Rep. déc 2011;11(6):533 -42.* *Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. Diabetes. avr 2008;57(4):1084 -92.* *Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. J Autoimmun. nov 2015;64:101 -12.*
Conclusion biologique à apporter sur le CR : Si ABSENCE du/des allèles de susceptibilité	1- **Absence des allèles de susceptibilité ou de protection** : **Exploration de diabète de type I : ABSENCE d'allèles pouvant constituer un haplotype HLA protecteur ou de susceptibilité au diabète de type I. Ce résultat ne constitue pas un critère d'exclusion de la maladie.** *(Ref :* *Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. Curr Diab Rep. déc 2011;11(6):533 -42.* *Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. Diabetes. avr 2008;57(4):1084 -92.* *Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. J Autoimmun. nov 2015;64:101 -12.)* **2- Présence des allèles de protection :** **Exploration de diabète de type I : PRESENCE d'allèles HLA-DRB1*x/DQA1x /DQB1*x, pouvant constituer un haplotype HLA protecteur** conférant à l'individu porteur un risque plus faible de développer la maladie. Ce résultat ne constitue pas un critère de diagnostic d'exclusion de la maladie. *(Ref :* *Noble JA, Valdes AM. Genetics of the HLA region in the prediction of type 1 diabetes. Curr Diab Rep. déc 2011;11(6):533 -42.* *Erlich H, Valdes AM, Noble J, Carlson JA, Varney M, Concannon P, et al. HLA DR-DQ haplotypes and genotypes and type 1 diabetes risk: analysis of the type 1 diabetes genetics consortium families. Diabetes. avr 2008;57(4):1084 -92.* *Noble JA. Immunogenetics of type 1 diabetes: A comprehensive review. J Autoimmun. nov 2015;64:101 -12.)*

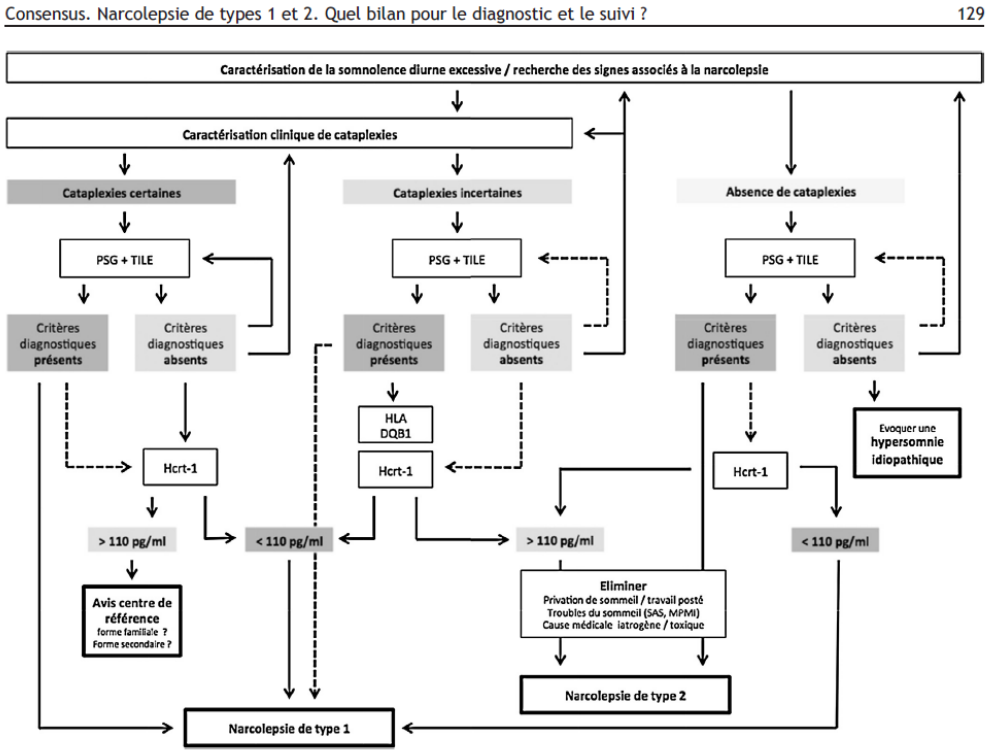
2.7 Narcolepsie et HLA-DQB1*06:02

La narcolepsie, ou maladie de Gélineau, 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. Elle survient chez l'adulte et chez l'enfant. D'après la dernière classification ISCD-3 de 2014, elle se définit en 2 catégories : la narcolepsie de type 1 (NT1) et la narcolepsie de type 2 (NT2) (1). Cliniquement, NT1 se caractérise par des besoins de sommeil irrépressibles, une cataplexie (perte brutale de la tonicité musculaire dans un contexte de décharge émotionnelle) et parfois des hallucinations hypnagogiques-hypnopompiques, des paralysies du sommeil et des dyssomnies. La physiopathologie de cette maladie révèle une diminution du nombre de neurones sécrétant l'hypocrétine (ou oréxine) au niveau de l'hypothalamus en lien avec un possible processus auto-immun dont l'implication de facteurs environnementaux n'est pas à exclure (infections à streptocoques ou adjuvants ASO3-vaccination anti-H1N1) (2). Le taux d'hypocrétine dans le LCR est effondré (inférieur à 110 pg/mL dans la majorité des cas) et le processus de veille-sommeil est déséquilibré. La cataplexie est absente dans NT2 et les taux d'hypocrétine dans le LCR sont normaux. Les diagnostics différentiels sont les hypersomnies idiopathiques ou autres pathologies de l'attention, et les pathologies psychiatriques.

NT1 est défini par comme un trouble du sommeil persistant depuis plus de 3 mois avec cataplexie, une diminution de temps d'endormissement inférieur à 8 minutes en moyenne sur plusieurs enregistrements et 2 endormissements soudains en sommeil paradoxal ou bien un taux d'hypocrétine-1 dans le LCR <110 pg/mL (diagnostic positif). L'absence de cataplexie et le taux d'hypocrétine-1 >110 pg/mL discriminent les patients comme souffrant de NT2 (diagnostic d'élimination). On retrouve une association avec le typage HLA-DQB1*06:02 dans plus de 92% des cas de NT1 et seulement 40% des cas de NT2. Pour rappel, environ 20% de la population est porteuse de cet allèle (4-5). L'allèle HLA-DQB1*06:02 se lie avec une grande affinité à la partie N-terminale de la molécule préprohypocrétine ce qui va dans le sens d'un processus auto-immun alors que la mise en évidence d'auto-anticorps n'est pas clairement établie à ce jour (6). Le typage HLA est considéré comme un examen complémentaire à la polysomnographie, aux tests itératifs de latence à l'endormissement et peut s'avérer utile dans des cas de cataplexie atypique dans le sens où en l'absence de l'allèle HLA-DQB1*06:02 la probabilité de NT1 est d'autant plus réduite (3).

<u>En pratique</u> :

- La recherche du HLA-DQB1*06:02 est utilisé en deuxième intention en cas de symptômes atypiques pour une aide au diagnostic différentiel de la narcolepsie de type I (narcolepsie de type II, hypersomnie idiopathique, pathologies psychiatriques).
- Seul le typage HLA-DQB1 est à explorer en biologie moléculaire.
- En cas de positivité, un résultat haute résolution (4 digits) sans ambiguïté est attendu.

Pathologie	**NARCOLEPSIE**
HLA de susceptibilité	**HLA-DQB1*06:02**
Risque Relatif (bibliographies de référence)	Narcolepsie avec cataplexie : 85-95% des patients [1] Narcolepsie sans cataplexie : 40-60% des patients [1] Hypersomnie idiopathique : 18% des patients [1] Population générale : 12-38% des patients [2] Le risque relatif est doublé voire quadruplé en cas d'homozygotie [1] <u>Bibliographie :</u> *[1]American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders–third edition (ICSD-3). Illinois: Darien; 2014.* *[2]Dauvilliers Y, Arnulf I, Lecendreux M, Charley CM, Franco P, Drouot X, et al. Increased risk of narcolepsy in children and adults after pandemic H1N1 vaccination in France. Brain 2013;136:2486–96.* *[3]French consensus. Type 1 and type 2 Narcolepsy: Investigations and follow-up. Monaca C et al,. Revue neurologique 2016.* *[4]Narcolepsy with cataplexy, Dauvilliers et al, Lancet 2007 ; 369 (499-511)* *[5]Narcolepsy : a review, Akintomide and Rickards, Neuropsychiatric Disease and Treatment 2011 ; 507-518* *[6]Narcolepsy : Immunological aspects, Overeem et al Sleep Medecine Review , 2008.*
Autres documents de référence (préciser)	Pas de recommandations HAS pour les cliniciens. Le consensus français publié en 2016 a intégré le typage DQB1*06:02 à l'arbre diagnostique de la narcolepsie en cas de symptômes atypiques. Schéma 1 : *French consensus. Type 1 and type 2 Narcolepsy: Investigations and follow-up. Monaca C et al,. Revue neurologique 2016* :  Figure 1. Arbre décisionnel pour le diagnostic de la narcolepsie de type 1 et de type 2.

Signification clinique	Forte. Valeur prédictive negative importante.
Pertinence de la prescription	Faible. Examen non systématique. Ne faire que le DQB1. Pas de pertinence de faire le DRB1* Examen pouvant aider au diagnostic différentiel de la narcolepsie de type 1 (narcolepsie de type II, hypersomnie idiopathique, pathologies psychiatriques) en cas de symptômes atypiques.
Examen urgent	Non
Si PRESENCE du/des allèles de susceptibilité	**Bilan d'Hypersomnie : PRESENCE de l'allèle de susceptibilité HLA-DQB1*06:02 de la narcolepsie-cataplexie.** De 85 à 95% des patients sont porteurs de cet allèle. Cet allèle est présent chez 12 à 38% de la population générale, chez 40 à 60% des patients présentant une narcolepsie sans catalepsie et chez 18% des patients présentant une hypersomnie idiopathique. Le risque relatif est doublé en cas d'homozygotie. Ce résultat est en faveur du diagnostic de narcolepsie-cataplexie associé aux signes cliniques, aux résultats de la polysomnographie, des tests itératifs de latence d'endormissement et du dosage d'hypocrétine-1 dans le LCR. Aucune mesure préventive particulière, ni recherche familiale ou anténatale ne sont requises chez un porteur de ce gène de prédisposition. *(Réf : Narcolepsy with cataplexy, Dauvilliers et al, Lancet 2007 ; 369 (499-511) - Narcolepsy : a review, Akintomide and Rickards, Neuropsychiatric Disease and Treatment 2011 ; 507-518))*
Si ABSENCE du/des allèles de susceptibilité	**Bilan d'Hypersomnie : ABSENCE de l'allèle de susceptibilité HLA-DQB1*06:02 de la narcolepsie-cataplexie.** De 85 à 95% des patients sont porteurs de cet allèle. Cet allèle est présent chez 12 à 38% de la population générale, chez 40 à 60% des patients présentant une narcolepsie sans catalepsie et chez 18% des patients présentant une hypersomnie idiopathique. Ce résultat rend peu probable le diagnostic de narcolepsie-cataplexie mais n'exclut pas le diagnostic. Il est à confronter aux signes cliniques, aux résultats de la polysomnographie, des tests itératifs de latence d'endormissement et du dosage d'hypocrétine-1 dans le LCR. *(Réf : Narcolepsy with cataplexy, Dauvilliers et al, Lancet 2007 ; 369 (499-511) - Narcolepsy : a review, Akintomide and Rickards, Neuropsychiatric Disease and Treatment 2011 ; 507-518))*

3. PHARMACOGENETIQUE ET HLA

Abacavir et HLA-B*57:01

Extraits des « **Recommandation HAS 2009 Détection de l'allèle B5701 préalable à la prescription d'abacavir » :**

L'abacavir, inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse, a obtenu une AMM européenne le 8 juillet 1999 dans l'indication du traitement de l'infection par le VIH chez l'adulte. On retrouve cette molécule dans trois types de préparations en France : seule comme dans Ziagen®, ou combinée avec d'autres antirétroviraux, comme dans Kivexa® (combiné avec la lamivudine) ou Trizivir® (combine avec la lamivudine et la zidovudine). L'efficacité virologique de l'abacavir fait de cet inhibiteur

nucléosidique une option de premier choix pour les combinaisons de trithérapie habituellement recommandées chez les patients naïfs.

La réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est un effet indésirable fréquent (4,2 % des patients traités), survenant le plus souvent dans la phase initiale du traitement (6 premières semaines), se présentant en général avec rash cutané, fièvre, fatigue et symptômes respiratoires. Il s'agit d'une réaction allergique retardée due aux lymphocytes T (réaction allergique de type IV selon la classification de Gell et Coombs, hypersensibilité retardée - HSR).Cette réaction peut entraîner un risque vital, particulièrement en cas de retrait tardif du médicament, ou encore en cas de réintroduction (0,03 % de mortalité).
La réintroduction de l'abacavir est strictement contrindiquée après la survenue d'une RHS du fait du risque élevé de récidive grave (jusqu'à 35 % de réactions potentiellement mortelles).
La vigilance du clinicien, ainsi que l'information du patient, sont donc déterminantes, le patient devant être informé des risques de survenue d'une RHS, de ses symptômes, ainsi que du risque de retraitement après avoir développé une RHS
Il est recommandé de réaliser un suivi étroit pendant les 2 mois suivant l'introduction de l'abacavir (1 consultation tous les 15 jours).

La compréhension de la répartition inégale des prévalences de l'allèle HLA-B*57:01 entre les différentes populations donnera une estimation de la transposabilité des résultats, en particulier dans la population française. En effet cette variabilité interethnique de la fréquence allélique apparait associée à un risque variable de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. En Europe de l'ouest, la prévalence de HLA B*57:01 est similaire à celle pouvant être décelée au sein de la population étatsunienne comme australienne, entre 5 et 7 %. De même les fréquences sont comparables au sein de la population caucasienne de ces mêmes pays (environ 8 %).
Il est important de souligner la faible prévalence observée dans certaines populations, comme celles d'Afrique subsaharienne (<1 %). Les populations asiatiques présentent une prévalence très hétérogène de HLA-B*57:01 : presque nulle en Chine et Japon, elle oscille entre 5 et 20 % selon les séries de référence en Inde.
La prévalence en France est estimée à partir d'une étude récente, observationnelle, multicentrique et hospitalière, l'étude PEPI. Cette étude descriptive, analyse les données de typage HLA de patients séropositifs de 86 centres français, dont un centre de référence pour le typage d'histocompatibilité. Cette étude inclus 2350 patients séropositifs. La fréquence globale de HLA-B*57:01 dans cette population est de 5,32 (IC 95 % : 4,48 -6,30). La prévalence est comme précédemment plus élevée au sein de la prévalence chez les patients d'origine subsaharienne déclarée, se situe à 0,2%.

Il reste essentiel de maintenir une surveillance clinique étroite dans les premières semaines suivant l'introduction de l'abacavir, car la survenue des réactions d'hypersensibilité n'est pas exclue malgré un test négatif (restent environ 3,5 % de réactions d'hypersensibilité dans le groupe « *HLA B*5701 négatifs* »).

En pratique :

- La recherche du HLA-B*57:01 est obligatoire avant l'instauration d'un traitement par abacavir.
- Le typage HLA-B doit être réalisé en biologie moléculaire.
- En cas de positivité, un résultat haute résolution (4 digits) sans ambiguïté est attendu, afin de ne pas exclure par excès les patients HLA-B*57 autre que B*57:01.

Pathologie	**SYNDROME D'HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE À L'ABACAVIR**
Allèle de susceptibilité	**HLA-B*57:01**
Risque Relatif (bibliographies les plus récentes et les plus pertinentes)	*En Europe de l'ouest, la prévalence de HLA B*57:01 est similaire à celle pouvant être décelée au sein de la population étatsunienne comme australienne, entre 5 et 7 %. De même les fréquences sont comparables au sein de la population caucasienne de ces mêmes pays (environ 8 %).* *Il est important de souligner la faible prévalence observée dans certaines populations, comme celles d'Afrique subsaharienne (<1 %). Les populations asiatiques présentent une prévalence très hétérogène de HLA B*57:01 : presque nulle en Chine et Japon, elle oscille entre 5 et 20 % selon les séries de référence en Inde.* Essai predict 1 *La valeur prédictive positive est de 61,2 % (46,2 à 74,8), et la valeur prédictive négative de 95,5 (93,8 à 96,8). Donc, dans ce groupe, moins de la moitié des réactions d'hypersensibilités ont été développées par des patients porteurs de HLA B*5701 (45,5°%). De même seuls 61,2 % des patients HLA B*5701 ont développé une réaction d'hypersensibilité. .* Etude PEPI : *Cette étude inclus 2350 patients séropositifs. La fréquence globale de HLA B*5701 dans cette population est de 5,32 (IC95 % : 4,48 -6,30).* Bibliographie : *Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. N Engl J Med 2008 ; 358 : 568-579* *Illing et al., Human leucocyte antigen-associated drug hypersensitivity. Current opinion in immunology 2013, 25 :81-89.* *Cheng et al., **HLA** Associations and Clinical Implications in T-Cell Mediated Drug **Hypersensitivity** Reactions: An Updated Review. J Immunol Res. 2014;2014:565320. Epub 2014 May 8.*
Autres documents de référence (préciser)	***Recommandation HAS 2009 : Détection de l'allèle B5701 préalable à la prescription d'abacavir.*** *Rapport Morlat 2013 : Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH.*
Signification clinique	Préalable indispensable à la prescription d'abacavir afin de prévenir les réactions d'hypersensibilité.
Pertinence de la prescription	Obligatoire avant de débuter un traitement par Abacavir. *Le portage de l'allèle HLA-B*5701 est associé à un risque significativement majoré de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. La force de cette association – au sein des études réalisées - semble plus particulièrement importante dans les sous–groupes de patients d'origine caucasienne ; mais reste moins documentée chez les populations non-*

	caucasiennes.
Examen urgent	Urgence relative dans certains contextes
Si PRESENCE du/des allèles de susceptibilité	**Bilan préalable à l'instauration du traitement par abacavir :** **PRESENCE de l'allèle HLA-B*57:01.** Cet allèle présente un risque majeur de survenue d'une réaction d'hypersensibilité retardée de type IV en cas d'introduction ou réintroduction de la molécule abacavir chez ce patient. La présence de l'allèle HLA-B*57:01 est une contre-indication à la prise de cette molécule, s'il existe une autre alternative thérapeutique pour ce patient. *(Réf. : Recommandation HAS, janvier 2009, Détection de l'allèle B57:01 préalable à la prescription d'abacavir.)*
Si ABSENCE du/des allèles de susceptibilité	**Bilan préalable à l'instauration du traitement par abacavir :** **ABSENCE de l'allèle HLA-B*57:01.** L'abacavir peut être utilisé chez ce patient selon les recommandations de posologie et de suivi clinique de la monographie du médicament. L'absence de détection de l'allèle n'exclut pas par la survenue d'une hypersensibilité retardée liée à une autre étiologie. *(Réf. : Recommandation HAS, janvier 2009, Détection de l'allèle B57:01 préalable à la prescription d'abacavir.)*

4. Annexe 1 : Tableau de synthèse

Pathologie	HLA attendu	Signification clinique	Aide au diagnostic Et à la prise en charge clinique	Technique et Niveau de résolution en routine
Maladie du Birdshot	A*29	**Forte**	**Important en deuxième intention** Symptômes atypiques	Typage par biologie moléculaire (BM) basse résolution (2 digits) sans ambiguïté
Maladie Cœliaque	DQB1* DQA1*	**Forte**	**Important en deuxième intention** Symptômes atypiques Un des 3 critères biologiques Evaluation des risques dans la fratrie	BM haute résolution (4 digits) sans ambigüité En cas de résultat de typage HLA haute résolution (4 digits) attendu, le laboratoire doit préciser le ou les allèles rares ne pouvant être éliminés et s'assurer dans la conclusion qu'il(s) ne peu(ven)t avoir de lien avec la pathologie suspectée. En cas de présence d'un allèle de susceptibilité, les ambiguïtés doivent être levées.
Spondylo -arthrites	B27	**Forte**	**Important en deuxième intention** Symptômes atypiques Un des critères de l'arbre décisionnel diagnostique	BM basse résolution (2 digits) sans ambiguïté ou Sérologie avec vérification des homozygotes en BM
Behçet	B51	**Faible**	**Faible pour les formes classiques** **Intéressant en présence de symptômes atypiques**	BM basse résolution (2 digits) sans ambiguïté ou Sérologie avec vérification des homozygotes en BM
Polyarthrite rhumatoïde	DR4 DR10	**Très faible**	**Non** Intérêt épidémiologique Protocole clinique Exceptionnellement : en cas de suspicion de PR sans anticorps anti-protéine citrullinée. En cas de confirmation diagnostic de PR avec anticorps anti-protéine citrullinée mais sans forme clinique évocatrice	BM 4 digits sans ambigüité En cas de résultat de typage HLA haute résolution (4 digits) attendu, le laboratoire doit préciser le ou les allèles rares ne pouvant être éliminés et s'assurer dans la conclusion qu'il(s) ne peu(ven)t avoir de lien avec la pathologie suspectée. En cas de présence d'un allèle de susceptibilité, les ambiguïtés doivent être levées.
Narcolepsie	DQB1*06:02	**Forte**	**Faible en deuxième intention** Symptômes atypiques	BM haute résolution (4 digits) sans ambigüité En cas de résultat de typage HLA haute résolution (4 digits) attendu, le laboratoire doit préciser le ou les allèles rares ne pouvant être éliminés et s'assurer dans la conclusion qu'il(s) ne peu(ven)t avoir de lien avec la pathologie suspectée. En cas de présence d'un allèle de susceptibilité, les ambiguïtés doivent être levées.
Diabète	Haplotypes de susceptibilités DRB1/DQA1/DQB1	**Forte**	**Non** Intérêt épidémiologique Protocole clinique Exceptionnellement : Aide au diagnostic et à l'orientation thérapeutique pour la différence entre DID et DNID	BM haute résolution (4 digits) sans ambigüité En cas de résultat de typage HLA haute résolution (4 digits) attendu, le laboratoire doit préciser le ou les allèles rares ne pouvant être éliminés et s'assurer dans la conclusion qu'il(s) ne peu(ven)t avoir de lien avec la pathologie suspectée. En cas de présence d'un allèle de susceptibilité, les ambiguïtés doivent être levées.
Abacavir	B*57:01	**Très forte**	**Obligatoire** avant toute mise en route de traitement par abacavir	BM haute résolution (4 digits) sans ambigüité