



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 078

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 /03/2023

PAR

Mlle. **Yasmine HAIDA**

Née le 18 Août 1997 à Agadir

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Systeme HLA - CMH - Population marocaine saine - Régions géographiques -
Fréquence allélique - Association HLA maladie

JURY

Mme **L. ESSAADOUNI**

Professeur de Médecine interne

PRÉSIDENTE

Mr **B. ADMOU**

Professeur d'Immunologie

RAPPORTEUR

Mme **I. EL BOUCHTI**

Professeur de Rhumatologie

Mme **J. EL HOUDZI**

Professeur d'Hémo-Onco Pédiatrique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ
صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي
عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ ﴿١١﴾

سورة النمل

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration de Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL
HOUDAIGUI

Professeurs de l'Enseignement Supérieur

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|------------------------|---|--------------------|---|
| ABIR Badreddine | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale | ATMANE El Mehdi | Radiologie |
| ABKARI Imad | Traumato-orthopédie | BAIZRI Hicham | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| ABOU EL HASSAN Taoufik | Anesthésie-réanimation | BASRAOUI Dounia | Radiologie |
| ABOUCHADI Abdeljalil | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale | BASSIR Ahlam | Gynécologie obstétrique |
| ABOULFALAH Abderrahim | Gynécologie-obstétrique | BELBACHIR Anass | Anatomie pathologique |
| ABOUSSAIR Nisrine | Génétique | BELBARAKA Rhizlane | Oncologie médicale |
| ADALI Imane | Psychiatrie | BELKHOUS Ahlam | Rhumatologie |
| ADARMOUCH Latifa | Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) | BEN DRISS Laila | Cardiologie |
| ADMOU Brahim | Immunologie | BENALI Abdeslam | Psychiatrie |

| | | | |
|---------------------------------|--|-----------------------------|--------------------------------------|
| AGHOUTANE El Mouhtadi | Chirurgie pédiatrique | BENCHAMKHA Yassine | Chirurgie réparatrice et plastique |
| AISSAOUI Younes | Anesthésie-réanimation | BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan | Chirurgie générale |
| AIT AMEUR Mustapha | Hématologie biologique | BENHIMA Mohamed Amine | Traumatologie-orthopédie |
| AIT BATAHAR Salma | Pneumo-phtisiologie | BENJELLOUN HARZIMI Amine | Pneumo-phtisiologie |
| AIT BENALI Said | Neurochirurgie | BENJILALI Laila | Médecine interne |
| AIT-SAB Imane | Pédiatrie | BOUCHENTOUF Rachid | Pneumo-phtisiologie |
| ALJ Soumaya | Radiologie | BOUKHANNI Lahcen | Gynécologie obstétrique |
| AMAL Said | Dermatologie | BOUKHIRA Abderrahman | Biochimie-chimie |
| AMINE Mohamed | Epidémiologie clinique | BOUMZEBRA Drissi | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| AMMAR Haddou | Oto-rhino-laryngologie | BOURRAHOUE Aïcha | Pédiatrie |
| AMRO Lamyae | Pneumo-phtisiologie | BOURROUS Monir | Pédiatrie |
| ANIBA Khalid | Neurochirurgie | BOUSKRAOUI Mohammed | Pédiatrie |
| ARSALANE Lamiae | Microbiologie-virologie | BSISS Mohammed Aziz | Biophysique |
| ASMOUKI Hamid | Gynécologie-obstétrique | CHAFIK Rachid | Traumato-orthopédie |
| CHAKOUR Mohammed | Hématologie biologique | HAZMIRI Fatima Ezzahra | Histologie-embryologie cytogénétique |
| CHELLAK Saliha | Biochimie-chimie | HOCAR Ouafa | Dermatologie |
| CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat | Radiologie | JALAL Hicham | Radiologie |
| CHOULLI Mohamed Khaled | Neuro pharmacologie | KADDOURI Said | Médecine interne |
| CHRAA Mohamed | Physiologie | KAMILI El Ouafi El Aouni | Chirurgie pédiatrique |
| DAHAMI Zakaria | Urologie | KHALLOUKI Mohammed | Anesthésie-réanimation |
| DAROUASSI Youssef | Oto-rhino-laryngologie | KHATOURI Ali | Cardiologie |
| DRAISS Ghizlane | Pédiatrie | KHOUCANI Mouna | Radiothérapie |
| EL ADIB Ahmed Rhassane | Anesthésie-réanimation | KISSANI Najib | Neurologie |
| EL AMRANI Moulay Driss | Anatomie | KRATI Khadija | Gastro-entérologie |
| EL ANSARI Nawal | Endocrinologie et maladies métabolique | KRIET Mohamed | Ophtalmologie |
| EL BARNI Rachid | Chirurgie générale | LAGHMARI Mehdi | Neurochirurgie |

| | | | |
|--------------------------|---|-------------------------------|---|
| EL BOUCHTI Imane | Rhumatologie | LAHKIM Mohammed | Chirurgie générale |
| EL BOUIHI Mohamed | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale | LAKMACHI Mohamed Amine | Urologie |
| EL FEZZAZI Redouane | Chirurgie pédiatrique | LAKOUICHMI Mohammed | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| EL HAOUATI Rachid | Chirurgie Cardio-vasculaire | LAOUAD Inass | Néphrologie |
| EL HAOURY Hanane | Traumato-orthopédie | LOUHAB Nisrine | Neurologie |
| EL HATTAOUI Mustapha | Cardiologie | LOUZI Abdelouahed | Chirurgie-générale |
| EL HOUDZI Jamila | Pédiatrie | MADHAR Si Mohamed | Traumato-orthopédie |
| EL IDRISSE SLITINE Nadia | Pédiatrie | MANOUDI Fatiha | Psychiatrie |
| EL KAMOUNI Youssef | Microbiologie-virologie | MANSOURI Nadia | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale |
| EL KARIMI Saloua | Cardiologie | MAOULAININE Fadl mrabih rabou | Pédiatrie (Néonatalogie) |
| EL KHADER Ahmed | Chirurgie générale | MARGAD Omar | Traumatologie-orthopédie |
| EL KHAYARI Mina | Réanimation médicale | MATRANE Aboubakr | Médecine nucléaire |
| EL MEZOUARI El Mostafa | Parasitologie mycologie | MLIHA TOUATI Mohammed | Oto-rhino-laryngologie |
| EL MGHARI TABIB Ghizlane | Endocrinologie et maladies métaboliques | MOUAFFAK Youssef | Anesthésie-réanimation |
| EL OMRANI Abdelhamid | Radiothérapie | MOUFID Kamal | Urologie |
| ELFIKRI Abdelghani | Radiologie | MOUHSINE Abdelilah | Radiologie |
| ESSAADOUNI Lamiaa | Médecine interne | MOUTAJ Redouane | Parasitologie |
| FADILI Wafaa | Néphrologie | MOUTAOUAKIL Abdeljalil | Ophtalmologie |
| FAKHIR Bouchra | Gynécologie-obstétrique | MSOUGAR Yassine | Chirurgie thoracique |
| FAKHRI Anass | Histologie-embryologie cytogénétique | NARJIS Youssef | Chirurgie générale |
| FOURAJI Karima | Chirurgie pédiatrique | NEJMI Hicham | Anesthésie-réanimation |
| GHANNANE Houssine | Neurochirurgie | NIAMANE Radouane | Rhumatologie |
| GHAZI Mirieme | Rhumatologie | OUALI IDRISSE Mariem | Radiologie |
| GHOUNDALE Omar | Urologie | OUBAHA Sofia | Physiologie |
| HACHIMI Abdelhamid | Réanimation médicale | OULAD SAIAD Mohamed | Chirurgie pédiatrique |
| HAJJI Ibtissam | Ophtalmologie | QACIF Hassan | Médecine interne |

| | | | |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
| HAROU Karam | Gynécologie– obstétrique | QAMOUSS Youssef | Anesthésie réanimation |
| RABBANI Khalid | Chirurgie générale | TAZI Mohamed Illias | Hématologie clinique |
| RADA Noureddine | Pédiatrie | TOURABI Khalid | Chirurgie réparatrice et plastique |
| RAIS Hanane | Anatomie Pathologique | YOUNOUS Said | Anesthésie– réanimation |
| RAJI Abdelaziz | Oto–rhino–laryngologie | ZAHLANE Kawtar | Microbiologie– virologie |
| ROCHDI Youssef | Oto–rhino–laryngologie | ZAHLANE Mouna | Médecine interne |
| SALAMA Tarik | Chirurgie pédiatrique | ZAOUI Sanaa | Pharmacologie |
| SAMKAOUI Mohamed Abdenasser | Anesthésie–réanimation | ZARROUKI Youssef | Anesthésie– réanimation |
| SAMLANI Zouhour | Gastro–entérologie | ZEMRAOUI Nadir | Néphrologie |
| SARF Ismail | Urologie | ZIADI Amra | Anesthésie– réanimation |
| SERGHINI Issam | Anesthésie–réanimation | ZIDANE Moulay Abdelfettah | Chirurgie thoracique |
| SORAA Nabila | Microbiologie–virologie | ZOUHAIR Said | Microbiologie |
| SOUMMANI Abderraouf | Gynécologie– obstétrique | ZYANI Mohammad | Médecine interne |
| TASSI Noura | Maladies infectieuses | | |

Professeurs Habilités (PH)

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|------------------|---|---------------|------------|
| FDIL Naima | Chimie de coordination bio– organique | | |
| GEBRATI Lhoucine | Chimie | | |
| LOQMAN Souad | Microbiologie et toxicologie environnementale | | |

Professeurs Agrégés

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|------------------------|---|----------------|-------------|
| ABDELFETTAH Youness | Rééducation et réhabilitation fonctionnelle | HAJJI Fouad | Urologie |
| ABDOU Abdessamad | Chirurgie Cardio– vasculaire | HAMMOUNE Nabil | Radiologie |
| AKKA Rachid | Gastro–entérologie | JALLAL Hamid | Cardiologie |

| | | | |
|---------------------|---|------------------------|---|
| ALJALIL Abdelfattah | Oto-rhino-laryngologie | JANAH Hicham | Pneumo-phtisiologie |
| ARABI Hafid | Médecine physique et réadaptation fonctionnelle | LAFFINTI Mahmoud Amine | Psychiatrie |
| ARSALANE Adil | Chirurgie thoracique | MAOUJOURD Omar | Néphrologie |
| ASSERRAJI Mohammed | Néphrologie | MESSAOUDI Redouane | Ophtalmologie |
| BAALLAL Hassan | Neurochirurgie | MILOUDI Mouhcine | Microbiologie-virologie |
| BABA Hicham | Chirurgie générale | NADER Youssef | Traumatologie-orthopédie |
| BAKZAZA Oualid | Chirurgie Vasculaire périphérique | NASSIM SABAH Taoufik | Chirurgie réparatrice et plastique |
| BELQUIH Hatim | Neurochirurgie | OUMERZOUK Jawad | Neurologie |
| BELGHMAIDI Sarah | Ophtalmologie | RAISSI Abderrahim | Hématologie clinique |
| BELHADJ Ayoub | Anesthésie-réanimation | REBAHI Houssam | Anesthésie-réanimation |
| BELLASRI Salah | Radiologie | RHARRASSI Issam | Anatomie-pathologique |
| BENNAOUI Fatiha | Pédiatrie | SEBBANI Majda | Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène) |
| BOUZERDA Abdelmajid | Cardiologie | SEDDIKI Rachid | Anesthésie-réanimation |
| EL- AKHIRI Mohammed | Oto-rhino-laryngologie | SIRBOU Rachid | Médecine d'urgence et de catastrophe |
| ELBAZ Meriem | Pédiatrie | ZBITOU Mohamed Anas | Cardiologie |
| ESSADI Ismail | Oncologie médicale | ZOUIZRA Zahira | Chirurgie Cardio-vasculaire |
| FENANE Hicham | Chirurgie thoracique | | |

Professeurs Assistants

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|-------------------|-----------------------|----------------|------------------------|
| AABBASSI Bouchra | Pédopsychiatrie | DAMI Abdallah | Médecine Légale |
| ABALLA Najoua | Chirurgie pédiatrique | DARFAOUI Mouna | Radiothérapie |
| ABOUDOURIB Maryem | Dermatologie | DOUIREK Fouzia | Anesthésie-réanimation |

| | | | |
|---------------------------|---|-------------------------------|---|
| ABOULMAKARIM Siham | Biochimie | DOULHOUSNE Hassan | Radiologie |
| ACHKOUN Abdessalam | Anatomie | EL AMIRI My Ahmed | Chimie de Coordination bio- organique |
| AHBALA Tariq | Chirurgie générale | EL FADLI Mohammed | Oncologie médicale |
| AIT ERRAMI Adil | Gastro-entérologie | EL FAKIRI Karima | Pédiatrie |
| AIT LHAJ El Houssaine | Ophtalmologie | EL GAMRANI Younes | Gastro-entérologie |
| AMINE Abdellah | Cardiologie | EL HAJJAMI Ayoub | Radiologie |
| ARROB Adil | Chirurgie réparatrice et plastique | EL HAKKOUNI Awatif | Parasitologie mycologie |
| AZAMI Mohamed Amine | Anatomie pathologique | EL HAMDAOUI Omar | Toxicologie |
| AZIZ Zakaria | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale | EL JADI Hamza | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| AZIZI Mounia | Néphrologie | EL KHASSOUI Amine | Chirurgie pédiatrique |
| BELARBI Marouane | Néphrologie | EL MOUHAFID Faisal | Chirurgie générale |
| BENAMEUR Yassir | Médecine nucléaire | ELATIQUI Oumkeltoum | Chirurgie réparatrice et plastique |
| BENANTAR Lamia | Neurochirurgie | ELJAMILI Mohammed | Cardiologie |
| BENCHAFAI Ilias | Oto-rhino-laryngologie | ELOUARDI Youssef | Anesthésie- réanimation |
| BENYASS Youssef | Traumato-orthopédie | EL-QADIRY Rabiy | Pédiatrie |
| BENZALIM Meriam | Radiologie | ESSAFTI Meryem | Anesthésie- réanimation |
| BOUHAMIDI Ahmed | Dermatologie | FASSI FIGHRI Mohamed jawad | Chirurgie générale |
| BOUMEDIANE El Mehdi | Traumato-orthopédie | FIKRI Oussama | Pneumo-phtisiologie |
| BOUTAKIOUTE Badr | Radiologie | HAIHOUI Farouk | Neurochirurgie |
| CHEGGOUR Mouna | Biochimie | HAMRI Asma | Chirurgie Générale |
| CHETOUI Abdelkhalek | Cardiologie | HAZIME Raja | Immunologie |
| CHETTATI Mariam | Néphrologie | IDALENE Malika | Maladies infectieuses |
| JEBRANE Ilham | Pharmacologie | RAMRAOUI Mohammed- Es-said | Chirurgie générale |
| KHALLIKANE Said | Anesthésie-réanimation | RHEZALI Manal | Anesthésie- réanimation |
| LACHHAB Zineb | Pharmacognosie | ROUKHSI Redouane | Radiologie |
| LAHLIMI Fatima Ezzahra | Hématologie clinique | SAHRAOUI Houssam Eddine | Anesthésie- réanimation |

| | | | |
|----------------------|---|-----------------|--------------------------|
| LAHMINI Widad | Pédiatrie | SALLAHI Hicham | Traumatologie-orthopédie |
| LAKHDAR Youssef | Oto-rhino-laryngologie | SAYAGH Sanae | Hématologie |
| LALAOUI Abdessamad | Pédiatrie | SBAAI Mohammed | Parasitologie-mycologie |
| LAMRANI HANCHI Asmae | Microbiologie-virologie | SBAI Asma | Informatique |
| LGHABI Majida | Médecine du Travail | SLIOUI Badr | Radiologie |
| MEFTAH Azzelarab | Endocrinologie et maladies métaboliques | WARDA Karima | Microbiologie |
| MOUGUI Ahmed | Rhumatologie | YAHYAOUI Hicham | Hématologie |
| MOULINE Souhail | Microbiologie-virologie | YANISSE Siham | Pharmacie galénique |
| NASSIH Houda | Pédiatrie | ZIRAOUI Oualid | Chimie thérapeutique |
| RACHIDI Hind | Anatomie pathologique | ZOUITA Btissam | Radiologie |
| RAFI Sana | Endocrinologie et maladies métaboliques | | |

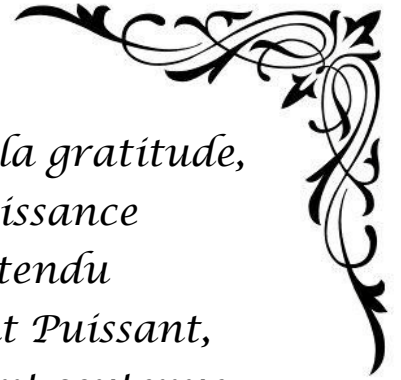
LISTE ARRETEE LE 03/04/2023



DÉDICACES



*Aucune dédicace ne saurait exprimer la gratitude,
L'amour, le respect, et la reconnaissance
Que j'éprouve en ce jour tant attendu
Envers Allah, le Plus Grand et le Tout Puissant,
Et envers toutes les personnes qui m'ont soutenue
durant mon parcours...*



Je dédie cette Thèse... 

Tout d'abord et avant toute chose à Allah,
Louange à Allah, Seigneur de l'Univers
Le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux
Je vous remercie pour toutes les grâces
Dont vous me comblez à chaque instant de ma vie,
Je vous remercie pour toutes les expériences
Qui m'ont permis d'apprendre et de me surpasser
Je vous remercie pour Votre Lumière
Qui ne cesse d'éclairer mon chemin dans ce monde.
Je vous dois tout ce je suis et tout ce que je serai
 إن شاء الله



وَمَا يَرْجُوا الْبَالِغَةَ
 وَمَا يَرْجُوا الْبَالِغَةَ
 وَمَا يَرْجُوا الْبَالِغَةَ

Au prophète MOHAMMED

Que la Paix et les Bénédictions d'Allah soient sur lui

Aux meilleurs parents du monde,

A ceux qui m'ont donné la vie,

*A ceux qui ont tout sacrifié pour
construire le bonheur de leurs trois
petites filles,*

*Les mots se font pauvres et
impuissants pour vous exprimer
toute l'émotion qui me submerge
en écrivant ces quelques lignes...*



À ma très chère Mamati, Khadija MANSIR

*Écrire un livre tout entier ne suffirait pas pour exprimer ma
reconnaissance, mon affection, et mon dévouement envers toi,
ma précieuse maman.*

*Tu as veillé sur mon éducation et mon bien-être avec amour, tendresse
et abnégation. Tu as toujours été mon refuge qui me prodigue sérénité,
soutien et conseil. Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour
toi sont sans limite et dépassent toute description.*

*Je n'aurais jamais pu arriver là où j'en suis aujourd'hui sans tes
sacrifices, ton soutien, ta patience illimitée, tes encouragements continus
et ton aide.*

*J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en
concrétisant le fruit des graines que tu as semées.*

*Puisse Dieu tout puissant te préserver, t'accorder longue vie, santé, et
bonheur pour que notre vie soit illuminée de ta douce lumière pour
toujours, que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.*

Je t'aime.

À mon très cher Papa, Lahsen HAIDA

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer la gratitude, l'estime et l'amour que j'ai pour toi, mon papa adoré.

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par ta droiture, ta persévérance et ton bon sens. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, du courage et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Ton grand espoir de pouvoir fournir à tes enfants ce que grand-père, que Dieu garde son âme en paix, t'a apporté est aujourd'hui plus qu'assouvi.

Merci de nous avoir toujours choyés du meilleur qui soit.

À mon tour, j'espère te combler de fierté en partageant avec toi cette noble et passionnante profession.

Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude d'esprit et te protège de tout mal.

Je t'aime.

À la mémoire de mes chers grand-parents paternels,
Aïcha AOUSSIM et Abdoullah HAIDA

Je vous dédie ce travail, à vous, grand-père qui êtes parti trop tôt pour que je puisse écouter par vos propres mots les innombrables histoires fascinantes de vos prouesses d'antan et à vous, grand-mère, dont le sourire inoubliable et la bonne humeur faisaient fondre instantanément la lourdeur de toutes les difficultés auxquelles nous avons eu à faire face. Ta Yasmime t'aime très fort et aurait aimé que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable, que la clémence de Dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos âmes.

À la mémoire de mon cher grand-père maternel,
El Haj Mhand MANSIR

Cher grand-père, votre départ a laissé un grand vide dans nos vies, mais sachez que votre souvenir restera gravé dans la mémoire de tous les membres de la famille que vous avez fondée.

Vous aimiez tant apprendre de tout et vous vous êtes donné corps et âme pour que vos enfants et vos petits-enfants puissent suivre le chemin de la sagesse et du savoir en nous répétant à chacun « faites preuve de sérieux et de conviction », un conseil en lequel j'ai une foi inébranlable.

J'aurais tellement voulu que vous assistiez à l'aboutissement de ces années de dur labeur, que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

À ma chère grand-mère maternelle,
El Hajja Fatima AMDLOUS

Chère grand-mère, notre Inna hinna à tous, sachez que vous êtes le pilier de notre famille, qu'on est tous incroyablement attachés à vous, sans vous, rien ne serait pareil.

Aucun mot ne suffit pour vous exprimer l'immense reconnaissance et le grand amour que je porte pour vous, vous m'avez bercée de vos tendres prières depuis ma toute petite enfance.

Aujourd'hui, vos prières ont été entendues et votre soutien inconditionnel a porté ses fruits. Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Puisse Dieu vous procurer longue vie, santé et bonheur. Je vous aime énormément.

*À mes très chères petites sœurs,
Imane et Nisrine HAIDA*

Quelle chance ai-je de vous avoir comme petites sœurs, mes sources de joie et de jubilation, vous m'avez toujours soutenue et rassurée par vos paroles raisonnées et vos encouragements, ainsi que votre gentillesse et votre sens de l'humour.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi et je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle. Je vous admire et vous aime...

À mon imbattable Imane, avec laquelle, j'ai tout partagé depuis notre plus tendre enfance et même aujourd'hui, nous nous retrouvons à suivre le même cursus académique, je sais très bien que cela ne durera pas à tout jamais donc je voudrais nous célébrer en ce jour en te remerciant du fond du cœur pour ta présence réconfortante à mes côtés. Quels que soient les circonstances et les aléas de la vie, tu resteras toujours la personne extraordinaire que tu es, avec un grand cœur plein de bonté, de courage et d'authenticité.

Je crois fort en toi et je te souhaite une longue vie pleine de belles aventures qui enrichiront ta vie personnelle et ton parcours professionnel.

À ma précieuse petite Nisrine, notre miraculeuse petite Nissniss à tous, Tu sais déjà que mon affection pour toi dépasse toutes les bornes imaginables. Alors, je saisis cette occasion pour te remercier pour tout ce que tu as fait pour moi.

Merci d'avoir toujours été là pour moi quand j'avais besoin d'une épaule sur laquelle je pouvais me reposer.

Merci d'avoir toujours cru en moi quand je me réprimandais pour tout et n'importe quoi.

Merci et encore merci d'être née dans notre famille et de l'avoir embellie de ta précieuse existence.

Je t'ai vu naître puis t'épanouir au fil des ans, pour devenir la merveilleuse personne que tu es aujourd'hui. Je suis sûre que ton âme d'artiste exceptionnelle et ton esprit sage et intelligent te mèneront au-delà de tes propres espérances.

À toute la famille MANSIR et HAIDA,

Tantes, oncles et leurs conjoints :

À ma chère tante Amína MANSIR et mon cher oncle Abdelmajid TAGOULLA,

À ma chère tante Jamila MANSIR et mon cher oncle Abdelhaq SEBTI
À ma chère tante Aicha MANSIR et mon cher oncle Omar TOUNEKTI

À mes chers oncles maternels et leurs familles

À mon cher tonton Mohamed HAIDA et ma chère tata Milène

À mon cher oncle Larbi HAIDA et ma chère tante Jamila BAJJAT

À mes chères tantes paternelles et leurs familles

J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si généreuse. Je vous remercie toutes et tous pour votre support, tolérance et bienveillance.

J'ai toujours senti votre présence à mes côtés malgré les distances qui puissent nous séparer, et ce grâce à vos efforts inégalables pour garder les liens qui nous unissent toujours aussi forts et indestructibles au fil du temps. Je vous en suis très reconnaissante.

Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à votre égard et soit la preuve du désir que j'ai depuis toujours de tous vous honorer.

Que Dieu vous préserve santé, bonheur et longue vie.

À ma chère tante Sabah et sa famille,

Vous êtes ce merveilleux cadeau inattendu que le destin m'a fait en un moment où j'avais perdu tous mes sens.

Merci de m'avoir accueillie si affectueusement dans votre chaleureux foyer et de m'avoir fait goûter de vos bons petits plats durant toutes ces années éreintantes d'études médicales.

Je vous dédie ce travail avec toute la reconnaissance et la grande estime que j'ai pour vous.

Tous mes vœux de bonheur, de santé et de longue vie.

À mes très chers cousins et cousines maternels,
Jihane et Lamya TAGOULLA
Myriam TOUNEKTI et à la mémoire de Tasnime TOUNEKTI
Mounia, Kaoutar et Aymane SEBTI
Issam, Imane et Ihsane MANSIR
Khayam et Leïla MANSIR
Soufiane MANSIR

Que ces lignes puissent témoigner de l'immense estime que j'ai pour vous tous en vous remerciant tout d'abord d'avoir fait de notre enfance, une des meilleures aventures que tout petit enfant rêverait de vivre.

À ma tendre et douce Jihane, tu es la grande sœur que je n'ai jamais eue et que tout le monde aurait aimé avoir. Ton amour pur, ta profonde compassion et ta bonne humeur ont toujours su me reconforter.

*Merci pour tout ce que tu fais dans ce bas monde,
en espérant qu'il te mérite un jour.*

À ma fabuleuse et admirable jumelle Lamya, j'ai beaucoup appris grâce à ton unique façon de voir le monde mêlant originalité et réalisme. Merci de m'avoir aidée à vivre de magnifiques expériences qui resteront gravées dans ma mémoire. À nos prochaines aventures.

À mon adorable et merveilleuse Myriam, ta chaleureuse présence à nos côtés est depuis toujours bien ressentie malgré la distance.

Merci de m'avoir toujours encouragée à voir le meilleur en moi-même. J'aurais voulu que tu sois parmi nous aujourd'hui mais décidément c'est à notre tour de venir jusqu'à toi. Vivement ce jour-là.

À mes chers Mounia, Kaoutar et Aymane, vous avez toujours su m'inspirer en poursuivant vos rêves et en les réalisant haut la main.

Merci à vous tous et Que nos liens restent forts et solides.

À mes très chers cousins et cousines paternels :
Yslane et Christelle HAIDA
Rachid, Radia, Hanane, Salma, et Ikram HAIDA
Fadma, Soumiya et Lahsen FANIDI

Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés durant notre enfance et même après, à Tin Ali, notre cher bercaïl à tous et à toutes. Je vous dédie ce travail avec tout l'amour et l'estime que j'éprouve pour vous. Puisse Dieu garder nos liens forts et solides.

À mes très chères amies,
Fatima ANEJJAR, Sahar ALOUACHÉ
et Lamia HADRACH

My sweet childhood friend, my dearest guardian angel and my adorable partner in crime, vous êtes le meilleur des meilleures amies, grâce à vous, mes 7 années de médecine sont emplies de merveilleux souvenirs que je garderai tendrement pour l'éternité.

Merci pour votre sincère et profonde amitié, qui en bravant toutes les difficultés des études médicales et de la vie, a su se fortifier et évoluer en un lien solide et indéfectible.

Je vous dédie ce travail et je souhaite que nous puissions rester unies dans la tendresse et la fidélité.

Puisse Dieu vous combler de ses grâces et de ses bienfaits remplissant vos vies de tout ce qu'il y a de meilleur.

Au fameux gang :
Hasna EDDAOUALINE, Lamia HADRACH, Ouïssal ESSAKET, Majda HAFISSI, Hachim ADJILANE, Ayoub GOURRAMI, Youness ERRAMI

Merci d'avoir créé cet espace convivial où j'ai pu connaître la joie et le bonheur d'avoir des amis sur lesquels je peux compter. Merci pour tous ces bons moments de partage lors de nos parties de jeux, de nos repas ensemble et de nos agréables conversations.

Je vous souhaite à tous et à toutes une vie heureuse et pleine de succès.

*À mes très chères amies,
Nihad HANNA, Kaoutar HAMMOUDI et Abir HAMMOU*

À toutes les heures qu'on a passées ensemble, et à nos moments de fous rires, en témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs qu'on a accumulés durant cette inoubliable 6^{ème} année de médecine et après. Je vous en remercie énormément et j'espère pour vous une vie pleine de bonheur et de réussite.

À tous les patients qui ont croisé mon chemin

À ceux que j'ai pu aider, et à eux tous qui m'ont immensément aidée dans mon apprentissage scientifique et personnel. Ils ont tous, un par un, construit le médecin que je deviens et la personne que je suis.

J'implore Dieu, Le Guérisseur, que vos maux s'estompent, que vous puissiez recouvrer la santé et mener une vie paisible.

*Aux résidents du service d'Immunologie :
Dr. Fatima Ezzohra EDDEHBI et Dr. Saad LAMJADLI*

Je vous remercie pour votre accueil chaleureux et vos précieux conseils qui m'ont permis de mener à bien ce travail, en espérant apprendre et travailler davantage à vos côtés.

Veillez accepter l'expression de mes sentiments les plus dévoués et de ma gratitude la plus sincère.

*À toute l'équipe du laboratoire HLA :
Dr. Ikram BRAHIM, Dr. Safae MACHRAOUI, Dr. Khaoula EL FATHI,
Mme Asmae, Mme Sara, Mlle Houssna EJJAOUANI, et Mme Samira*

Merci pour la remarquable hospitalité, la générosité et la bienveillance, avec lesquelles vous m'avez reçue durant toute la durée d'élaboration de ce travail.

Votre sens du partage, votre indéniable savoir-faire et vos encouragements ont fait de cette période une expérience d'apprentissage inoubliable.

Veillez agréer l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

*Au Professeur Morad EL GUENNOUNI
et au Dr. Moulay Yassine BELGHALI*

Je vous remercie infiniment pour votre aide inestimable et votre immense patience sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour. J'ai énormément appris à vos côtés et vous en suis infiniment reconnaissante.

Veillez recevoir à travers ce travail l'hommage de ma profonde gratitude et de ma considération la plus sincère.

*Au service de Neurologie
Au Dr. Asma Boudenga et au Dr. Mustapha Chaqda*

Merci pour avoir pris grand soin de ma santé physique, ainsi que de ma santé mentale lors de moments durs et décisifs de ma vie. Je vous en serai éternellement reconnaissante.

*À tous mes enseignants tout au long de mes études
au primaire, collège, lycée et au sein de la FMPM
À tous mes camarades de classe et mes collègues de stage hospitalier
À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail*

*Merci d'accepter ce travail que je vous dédie avec toute mon affection.
À tous ceux dont l'oubli de la plume n'est pas celui du cœur.
Merci pour tout.*





REMERCIEMENTS



À notre cher Maître et Rapporteur de thèse :
Monsieur Le Professeur BRAHIM ADMOU
Professeur de l'enseignement supérieur d'Immunologie
au CHU MOHAMED VI de Marrakech

Professeur, je ne saurais vous exprimer en quelques mots l'immense honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail. J'ai longtemps été fascinée par l'étendue de votre savoir et par vos qualités humaines qui inspirent tout le respect et la grande estime qui vous sont dus. Je vous remercie vivement d'avoir dirigé ce travail sans ne jamais épargner aucun effort pour me guider dans le chemin laborieux et passionnant de la recherche. Merci également pour votre soutien chaleureux, votre grande disponibilité et votre modestie inégalable. J'espère être digne de votre confiance. Que ces lignes puissent témoigner de mon profond respect, ma très haute considération et mon infinie reconnaissance pour m'avoir initiée à cette spécialité qui me tient particulièrement à cœur.

À notre Maître et Présidente de thèse :
Madame Le Professeur LAMIA ESSADOUNI
Professeur de l'enseignement supérieur de médecine interne
au CHU MOHAMED VI de Marrakech

Je vous suis grandement reconnaissante pour la bienveillance et l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de présider notre jury de thèse. J'ai toujours admiré votre compétence pédagogique et votre professionnalisme dont j'ai été témoin durant mes études et lors de mon stage de 6^{ème} année.

Je vous remercie énormément de l'intérêt que vous avez porté à mon sujet de thèse.

Veillez croire, cher maître, en l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma grande admiration

*À notre Maître et Juge de thèse :
Madame Le Professeur IMANE EL BOUCHTI
Professeur de l'enseignement supérieur de rhumatologie
au CHU MOHAMMED VI de Marrakech*

*C'est un grand honneur que vous me faites en acceptant de juger ce modeste travail. J'ai été touchée par la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous m'avez accueillie. Je vous remercie infiniment de la grande considération que vous m'avez accordée.
Veuillez trouver, dans ce travail, l'expression de mon estime la plus distinguée et de ma vive gratitude.*

*À notre Maître et Juge de thèse :
Madame Le Professeur JAMILA EL HOUDZI
Professeur de l'enseignement supérieur d'hématologie et d'oncologie
pédiatrique au CHU MOHAMMED VI de Marrakech*

*Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger parmi mon jury de thèse.
Votre sérieux, votre dynamisme et votre sympathie ont toujours suscité chez moi un grand respect.
Veuillez trouver ici le témoignage de mes sincères remerciements et l'assurance de mes sentiments les plus respectueux.*



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations :

| | | |
|-----------------------|---|--|
| HLA | : | Human Leukocyte Antigen |
| CMH | : | Complexe majeur d'histocompatibilité |
| LCT | : | Technique de microlymphocytotoxicité |
| PCR | : | Polymerase chain reaction |
| PCR-SSP | : | PCR-Sequence Specific Primers |
| PCR-SSO | : | PCR-Sequence Specific Oligonucleotides |
| PCR-RFLP | : | PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism |
| PCR-RSCA | : | PCR-Reference Strand-mediated Conformation Analysis |
| SSBT | : | Sanger Sequencing-based Typing |
| NGS | : | Next-Generation Sequencing |
| dNTP | : | Désoxyribonucléotide triphosphate |
| ddNTPs | : | Didésoxyribonucléotides |
| Taq polymerase | : | Enzyme polymérase extraite de la bactérie <i>Thermus aquaticus</i> |
| RR | : | Risque Relatif |
| IHIWS | : | International HLA and Immunogenetics Workshops |
| IPD-IMGT/HLA | : | Immuno-Polymorphism Database ImMunoGeneTics/HLA |
| TCR | : | Récepteur de lymphocyte T |
| TNF | : | Facteur de nécrose tumorale |
| MIC | : | Major Histocompatibility Complex Class I chain-related protein |
| HFE | : | Gène de l'hémochromatose (H=High, FE=Fer) |
| CPA | : | Cellules présentatrices d'antigènes |
| Th1 | : | T helper 1 (réponse immunitaire médiée par des lymphocytes Th1, sous-types des lymphocytes T CD4+ auxiliaires) |
| LES | : | Lupus érythémateux systémique |
| SpA | : | Spondylarthrite ankylosante |
| PR | : | Polyarthrite rhumatoïde |
| ACPA | : | Anticorps anti-peptide citrullinés |
| DT1 | : | Diabète type 1 |
| LAL | : | Leucémie aiguë lymphoblastique |
| LAM | : | Leucémie aiguë myéloblastique |
| SEP | : | Sclérose en plaques |



TABLEAUX ET FIGURES

Liste des Tableaux :

- Tableau I** : Principales associations HLA-maladies rapportées dans la littérature au Maroc
- Tableau II** : Score de lecture des plaques Terasaki selon l'échelle standard de l'ASHI
- Tableau III** : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-A dans la population de notre étude
- Tableau IV** : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-B dans la population de notre étude
- Tableau V** : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 dans la population de notre étude
- Tableau VI** : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 dans la population de notre étude
- Tableau VII** : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-A selon le genre
- Tableau VIII** : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-A selon la région géographique
- Tableau IX** : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-B selon le genre
- Tableau X** : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-B selon la région géographique
- Tableau XI** : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 selon le genre
- Tableau XII** : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 selon la région géographique
- Tableau XIII** : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 selon le genre
- Tableau XIV** : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 selon la région géographique
- Tableau XV** : Fréquence des principaux loci HLA considérés prédisposant aux maladies chez la population étudiée
- Tableau XVI** : Corrélation entre la distribution des loci HLA-A et le genre
- Tableau XVII** : Corrélation entre la distribution des loci HLA-B et le genre
- Tableau XVIII** : Corrélation entre la distribution des loci HLA-DRB1 et le genre
- Tableau XIX** : Corrélation entre la distribution des loci HLA-DQB1 et le genre
- Tableau XX** : Corrélation entre la distribution des loci HLA-A et la région géographique
- Tableau XXI** : Corrélation entre la distribution des loci HLA-B et la région géographique
- Tableau XXII** : Corrélation entre la distribution des loci HLA-DRB1 et la région géographique
- Tableau XXIII** : Corrélation entre la distribution des loci HLA-DQB1 et la région géographique
- Tableau XXIV** : Comparaison de la fréquence du locus HLA-A avec les études marocaines

| | |
|------------------------|---|
| | régionales |
| Tableau XXV | : Comparaison de la fréquence du locus HLA-A avec des études de la région de Casablanca-Settat |
| Tableau XXVI | : Comparaison de la fréquence du locus HLA-A avec une population du Nord du Maroc |
| Tableau XXVII | : Comparaison de la fréquence du locus HLA-A avec des études similaires internationales |
| Tableau XXVIII | : Comparaison de la fréquence du locus HLA-B avec les études marocaines régionales |
| Tableau XXIX | : Comparaison de la fréquence du locus HLA-B avec des études de la région de Casablanca-Settat |
| Tableau XXX | : Comparaison de la fréquence du locus HLA-B avec une population du Nord du Maroc |
| Tableau XXXI | : Comparaison de la fréquence du locus HLA-B avec des études similaires internationales |
| Tableau XXXII | : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DRB1 avec les études marocaines régionales |
| Tableau XXXIII | : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DRB1 avec des études de la région de Casablanca-Settat |
| Tableau XXXIV | : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DRB1 avec deux études intéressant une population du Nord du Maroc et une autre de la région de Souss-Massa |
| Tableau XXXV | : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DRB1 avec des études similaires internationales |
| Tableau XXXVI | : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DQB1 avec les études marocaines régionales |
| Tableau XXXVII | : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DQB1 avec des études de la population de la région de Casablanca-Settat |
| Tableau XXXVIII | : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DQB1 avec une étude de la population de la région de Souss-Massa |
| Tableau XXXIX | : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DQB1 avec des études similaires internationales |
| Tableau XL | : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-B51 selon les séries |
| Tableau XLI | : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-DRB1*15 selon les séries |
| Tableau XLII | : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-B27 selon les séries |
| Tableau XLIII | : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-DRB1*04 selon les séries |
| Tableau XLIV | : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-DRB1*03 et DRB1*04 selon les séries |
| Tableau XLV | : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-DRB1*04 et DRB1*14 selon |

les séries

Tableau XLVI : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-DRB1*07 selon les séries

Tableau XLVII : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-B44 et HLA-DRB1*13 selon les séries

Tableau XLVIII : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-DRB1*15 selon les séries

Liste des Figures :

- Figure 1** : Modèle de sac pour la collecte et le transport des échantillons
- Figure 2** : Etapes de l'isolement des lymphocytes T
- Figure 3** : Plaques de typage HLA Classe I (LM144A et LM144B) contenant un mélange d'anticorps monoclonaux connus et de complément de lapin
- Figure 4** : Répartition de la suspension cellulaire dans les puits des plaques suivant un mouvement en zig-zag
- Figure 5** : Témoin positif de la plaque où toutes les cellules sont lysées et marquées en rouge par le bromure d'éthidium
- Figure 6** : Témoin négatif de la plaque où toutes les cellules restent vivantes et sont marquées en vert par l'acridine orange
- Figure 7** : Exemple de typage HLA classe I réalisé chez un donneur
- Figure 8** : Principe de l'extraction d'ADN par kit QIAGEN
- Figure 9** : Principe du typage HLA par la technique PCR-SSP
- Figure 10** : Image d'électrophorèse d'une technique PCR-SSP pour le typage HLA classe II d'un receveur et d'un donneur potentiel montrant l'amplification et la migration des fragments d'ADN correspondant aux loci HLA-DRB1 et HLA-DQB1
- Figure 11** : Interprétation des résultats de la PCR-SSP pour le typage HLA classe II en utilisant le logiciel HLA Fusion™
- Figure 12** : Principe de la technologie Luminex®
- Figure 13** : Introduction d'échantillons à analyser dans le système Luminex®LABScan3D
- Figure 14** : Comptage et classification des nuages de billes selon les fluorescences émises et visualisées sur le logiciel xPONENT®
- Figure 15** : Exemple de résultats de typage classe II du locus HLA-DQB1 sur le logiciel HLA Fusion™
- Figure 16** : Répartition de la population étudiée par tranches d'âge
- Figure 17** : Répartition de la population étudiée selon le genre
- Figure 18** : Répartition de la population étudiée selon la région géographique
- Figure 19** : Répartition de la population étudiée selon la classe de typage HLA
- Figure 20** : Répartition de la population étudiée selon le type de locus HLA

- Figure 21** : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-A dans notre population selon le genre
- Figure 22** : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-A les plus fréquents dans notre population selon la région géographique
- Figure 23** : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-B dans notre population selon le genre
- Figure 24** : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-B les plus fréquents dans notre population selon la région géographique
- Figure 25** : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 dans notre population selon le genre
- Figure 26** : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 les plus fréquents dans notre population selon la région géographique
- Figure 27** : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 dans notre population selon le genre
- Figure 28** : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 les plus fréquents dans notre population selon la région géographique
- Figure 29** : Représentation tridimensionnelle de la structure d'une molécule HLA de classe I
- Figure 30** : Représentation tridimensionnelle de la structure d'une molécule HLA de classe II
- Figure 31** : Cartographie des gènes HLA sur le chromosome 6
- Figure 32** : Nomenclature des molécules HLA de classe I
- Figure 33** : Niveaux de résolution de la nomenclature HLA
- Figure 34** : Transmission familiale des haplotypes HLA
- Figure 35** : Schématisation des sites de polymorphisme HLA
- Figure 36** : Présentation des peptides antigéniques par les molécules HLA
- Figure 37** : Maturation et différenciation des lymphocytes T dans le thymus
- Figure 38** : Régulation de la cytotoxicité des cellules NK par les récepteurs activateurs et inhibiteurs



PLAN

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| Objectifs de l'étude | 5 |
| MÉTHODOLOGIE | 7 |
| I. Cadre de l'étude | 8 |
| 1. Type de l'étude | 8 |
| 2. Lieu de l'étude | 8 |
| 3. Durée de l'étude | 8 |
| II. Population cible | 8 |
| 1. Critères d'inclusion | 8 |
| 2. Critères d'exclusion | 8 |
| 3. Taille de l'échantillon | 8 |
| III. Collecte des données | 9 |
| IV. Typage HLA | 9 |
| 1. Prélèvements | 9 |
| 2. Méthodes de typage | 10 |
| V. Saisie et analyse des données | 25 |
| VI. Variables étudiées | 26 |
| VII. Aspects éthiques | 26 |
| RÉSULTATS | 27 |
| RÉSULTATS DESCRIPTIFS | 28 |
| I. Données générales de la population étudiée | 28 |
| 1. Répartition en fonction de l'âge | 28 |
| 2. Répartition en fonction du genre | 29 |
| 3. Répartition en fonction de la région géographique | 29 |
| 4. Répartition selon la classe de typage HLA | 30 |
| 5. Répartition selon le type de locus HLA | 31 |
| II. Fréquence des loci HLA dans notre population | 32 |
| 1. Locus HLA-A | 32 |
| 2. Locus HLA-B | 33 |
| 3. Locus HLA-DRB1 | 35 |
| 4. Locus HLA-DQB1 | 36 |
| III. Fréquence des loci HLA selon les caractéristiques démographiques | 37 |
| 1. Locus HLA-A | 37 |
| 2. Locus HLA-B | 43 |
| 3. Locus HLA-DRB1 | 49 |
| 4. Locus HLA-DQB1 | 53 |
| IV. Fréquence des principaux loci HLA considérés prédisposant aux maladies | 57 |
| RÉSULTATS ANALYTIQUES | 58 |
| I. Étude de la corrélation entre la distribution des loci HLA et le genre | 58 |
| 1. Locus HLA-A | 58 |
| 2. Locus HLA-B | 59 |

| | |
|---|------------|
| 3. Locus HLA-DRB1 | 61 |
| 4. Locus HLA-DQB1 | 62 |
| II. Étude de la corrélation entre la distribution des loci HLA et la région géographique | 63 |
| 1. Locus HLA-A | 63 |
| 2. Locus HLA-B | 65 |
| 3. Locus HLA-DRB1 | 68 |
| 4. Locus HLA-DQB1 | 69 |
| | |
| DISCUSSION | 70 |
| I. Généralités sur le système HLA | 71 |
| 1. Historique et Rappel | 71 |
| 2. Structure biochimique des molécules HLA | 73 |
| 3. Cartographie des gènes HLA | 76 |
| 4. Nomenclature du système HLA | 78 |
| 5. Caractéristiques génétiques du système HLA | 81 |
| 6. Fonctions des molécules HLA | 84 |
| 7. Méthodes de typage | 89 |
| 8. Association HLA-maladies | 96 |
| II. Discussion des résultats de notre étude | 99 |
| 1. Comparaison de la fréquence des loci HLA entre les populations marocaines et internationales | 99 |
| 1-1. Locus HLA-A | 100 |
| 1-2. Locus HLA-B | 105 |
| 1-3. Locus HLA-DRB1 | 112 |
| 1-4. Locus HLA-DQB1 | 116 |
| 2. Comparaison de la distribution des loci HLA considérés prédisposant aux maladies entre les populations | 119 |
| 2-1. Maladies auto-immunes et systémiques | 119 |
| 2-2. Maladies inflammatoires rhumatismales | 123 |
| 2-3. Maladies endocriniennes | 127 |
| 2-4. Maladies dermatologiques | 129 |
| 2-5. Maladies hématologiques | 133 |
| 2-6. Maladies neurologiques | 135 |
| | |
| LIMITES DE L'ÉTUDE ET PERSPECTIVES | 137 |
| | |
| CONCLUSION | 138 |
| | |
| RÉSUMÉS | 140 |
| | |
| ANNEXES | 150 |
| | |
| BIBLIOGRAPHIE | 155 |



INTRODUCTION

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), dénommé système HLA (Human Leukocyte Antigen) chez l'être humain, occupe une position centrale en immunologie fondamentale et clinique. (1) À côté de son rôle crucial dans le domaine de la transplantation d'organes et de tissus humains, il a été démontré depuis plus de 50 ans, que c'est aussi un outil important pour comprendre la pathogénèse de diverses maladies. En effet, les données de la littérature confirment une fréquence accrue de différents antigènes HLA dans un large éventail de pathologies, allant des maladies auto-immunes et inflammatoires aux lymphomes. (2)

Avec ces connaissances en main, l'identification des individus à haut risque de développer des maladies auto-immunes, inflammatoires et d'autres maladies potentiellement invalidantes devrait être utilisée afin de prévenir ou d'arrêter efficacement le développement de la maladie. (3)

Cependant l'identification claire des mécanismes immuno-pathogéniques sous-jacents à certaines maladies résultant d'un rôle causal potentiel du polymorphisme HLA reste l'exception plutôt que la règle. (4)

Étant donné le nombre restreint des études menées sur l'association entre le système HLA et les maladies au Maroc, les centres de recherche publiques, à savoir les centres hospitaliers universitaires, l'institut Pasteur et l'institut national d'hygiène, développent à l'heure actuelle, une activité de recherche prometteuse dans le domaine, soit seuls, soit en collaboration avec des universités marocaines ou étrangères. (5)

Plusieurs pathologies associées au système HLA ont fait l'objet de recherches scientifiques au Maroc, particulièrement les maladies auto-immunes et inflammatoires, telles que la maladie de Behçet (6) (7) , la spondylarthrite ankylosante (8) (9) (10), et la polyarthrite rhumatoïde (11). Certaines études se sont aussi intéressées à d'autres pathologies, notamment gastro-intestinales (maladie cœliaque (12) (13)), endocriniennes (diabète type 1 (14) (15)),

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

dermatologiques (pemphigus (16), vitiligo (17)), hématologiques (leucémies aiguës (18)), neurologiques (sclérose en plaques (19)), et infectieuses (SIDA (20) (21)). (Tableau I)

Tableau I : Principales associations HLA-maladies rapportées par la littérature au Maroc

| | Pathologie | Locus HLA considéré prédisposant | Locus HLA considéré protecteur | Réf. |
|---------------------------------------|---|--|---------------------------------------|--------------|
| Maladies auto-immunes et systémiques | Maladie de Behçet | B51 | A23, A33, B18, B41 et B49 DQB1*02 | (7) |
| | Lupus érythémateux disséminé (Néphrite lupique) | DRB1*15 | DRB1*04 DQB1*03 | (22) |
| Maladies inflammatoires rhumatismales | Spondylarthrite ankylosante | B27 | B12, B18 | (8) |
| | Polyarthrite rhumatoïde | DRB1*04 | DRB1*07 | (11) |
| Maladies gastro-intestinales | Maladie cœliaque | DQB1*02 (DQ2) DQB1*03 (DQ8) | - | (12) (13) |
| Maladies endocriniennes | Diabète type 1 | DRB1*03 DRB1*04 DQB1*02 DQB1*03 | DRB1*11 DRB1*15 DQB1*06 | (14) (15) |
| | | DRB1*04 DRB1*14 | DRB1*15 DQB1*06 | (16) |
| Maladies dermatologiques | Pemphigus | DRB1*04 DRB1*14 | DRB1*15 DQB1*06 | (16) |
| | Vitiligo | DRB1*07 | DRB1*03 | (17) |
| Maladies hématologiques | Leucémie | B*44 DRB1*13 | DRB1*01 | (18) |
| Maladies neurologiques | Sclérose en plaques | DRB1*15 | DRB1*04 DRB1*13 DRB1*07 (ns) | (19) |
| Maladies infectieuses | Syndrome d'immunodéficience humaine | B*57 (hypersensibilité à l'abacavir) | B*44 | (20) (21) |

*ns = non significatif

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Les études d'association HLA-maladies visaient la détermination de la distribution des loci HLA de classe I et de classe II dans des groupes de patients atteints d'une pathologie associée à un antigène HLA particulier comparativement à des groupes témoins appariés selon l'âge, le genre et l'origine géographique.

Cependant, le polymorphisme du système HLA associé à certaines maladies dépend considérablement de la population étudiée. Ainsi, certains loci HLA considérés prédisposant à une maladie particulière chez une population donnée peuvent être paradoxalement protecteurs chez une autre population. (23)

La mise en place d'une base de données nationale portant sur le système HLA et sa distribution chez la population saine s'avère indispensable. Elle permettrait de conduire des études d'association HLA-maladies, d'instaurer un registre national de donneurs et de mener des études anthropologiques.



OBJECTIFS DE L'ETUDE



Notre travail s'est assigné comme objectifs de :

- Déterminer la fréquence et la distribution des loci HLA-A, -B, -DRB1 et -DQB1, considérés prédisposant à des maladies auto-immunes, inflammatoires et autres chez une population marocaine considérée saine.
- Enrichir la base de données nationale en ce qui concerne le polymorphisme HLA au Maroc et comparer nos données à celles propres aux différentes populations à travers le monde.



MÉTHODOLOGIE

I. Cadre de l'étude :

1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique portant sur une population marocaine saine ayant bénéficié d'un typage HLA dans le cadre d'un don d'organe (rein) ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou de moelle osseuse (MO).

2. Lieu de l'étude :

- Laboratoire HLA – Centre de Recherche Clinique
- Service d'immunologie du CHU Mohammed VI de Marrakech

3. Durée de l'étude :

L'étude s'est déroulée sur 2 années, et a inclus les donneurs d'organe (rein), de MO ou de CSH colligés durant une période de 9 ans allant de janvier 2014 à novembre 2022.

II. Population cible :

1. Critères d'inclusion :

- Individus donneurs potentiels d'organe (rein), de CSH ou de MO ayant bénéficié d'un typage HLA –A, –B, –DR, et –DQ.
- Individus sains

2. Critères d'exclusion :

- Patients receveurs d'organe (rein), de MO ou de CSH
- Patients ayant bénéficié d'un typage HLA spécifique dans le cadre de l'étude des associations HLA-maladies (Ex. HLA-B27, HLA-B51, HLA DQ2/DQ8)

3. Taille de l'échantillon :

Notre échantillon a inclus tous les individus (donneurs potentiels) colligés durant la période d'étude précisée (9 ans) avec un nombre total de 703 cas.

III. Collecte des données :

La collecte des données a été effectuée à partir des dossiers médicaux du Laboratoire HLA au niveau du Centre de Recherche Clinique du CHU Mohammed VI de Marrakech moyennant une fiche d'exploitation (Annexe 1) permettant de relever les éléments suivants :

- L'identité du donneur
- Les caractéristiques démographiques (genre et région géographique)
- Typage HLA réalisé (HLA classe I et/ou HLA classe II)
- Les résultats des typages HLA de classe I et de classe II

IV. Typage HLA :

1. Prélèvements :

Les échantillons destinés au typage HLA ont été prélevés à partir du sang périphérique selon les modalités suivantes :

- 2 Tubes Héparinate de Lithium de 9 mL chez les adultes ou de 4 mL chez les enfants
- 2 Tubes EDTA de 5 mL

Les échantillons ont été acheminés rapidement au laboratoire dans des sachets de prélèvements appropriés (Figure 1) contenant également le bon d'examen signé par le médecin prescripteur.

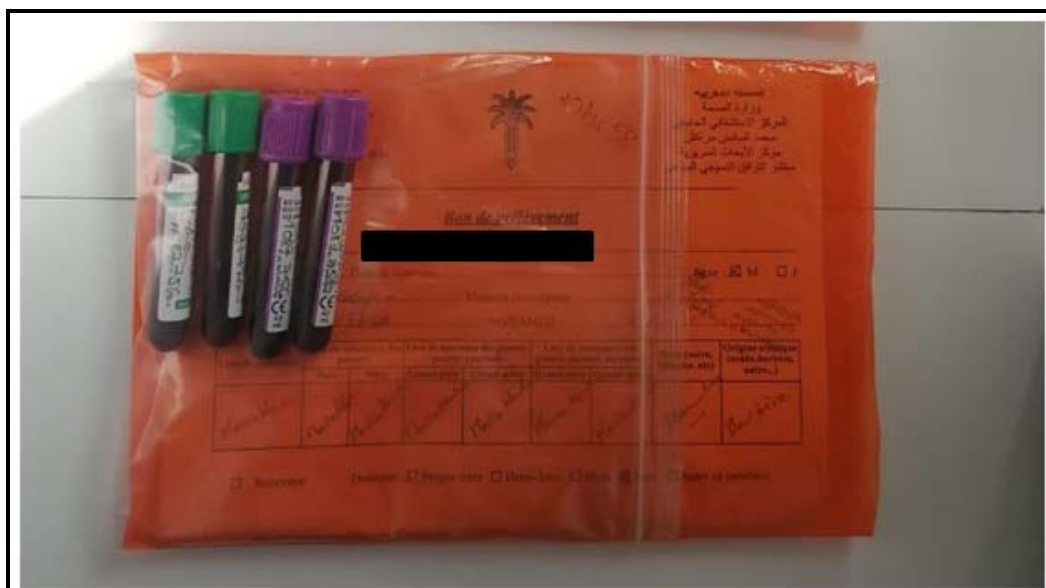


Figure 1 : Modèle de sac pour la collecte et le transport des échantillons

2. Méthodes de typage :

2.1- Typage HLA classe I (Loci HLA-A et HLA-B) :

Le typage HLA classe I a été réalisé par technique de lymphocytotoxicité complément dépendante (LCT) ou appelée aussi Complement-dependent cytotoxicity (CDC).

Cette méthode est basée sur la détection des antigènes HLA présents sur les lymphocytes T du sang circulant à l'aide d'anticorps anti-HLA de spécificité connue en présence du complément de lapin.

La fixation des anticorps sur les antigènes HLA à la surface cellulaire permet d'activer le complément. Il en résulte une lyse cellulaire cytotoxique des lymphocytes. (24)

La réaction de cytotoxicité est visualisée après addition d'un colorant (Fluoroquenck™) et est évaluée au microscope à fluorescence inversé (ou en contraste de phase) selon un score préétabli par l'American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (ASHI).

La technique LCT comporte 3 étapes essentielles :

2.1-1. Isolement des lymphocytes T par séparation immuno-magnétique :

Cette étape consiste en l'isolement des lymphocytes T à l'aide de billes immunomagnétiques (FluoroBeads-T) couplées à des anticorps monoclonaux (anti-CD2) spécifiques des récepteurs E des lymphocytes T.

Les FluoroBeads-T permettent un isolement rapide du complexe billes-lymphocytes T à l'aide d'un séparateur magnétique. (25)

Le mode opératoire est rapporté en images sur la figure 2, et les détails techniques du protocole sont rapportés dans les annexes 2 et 3.

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

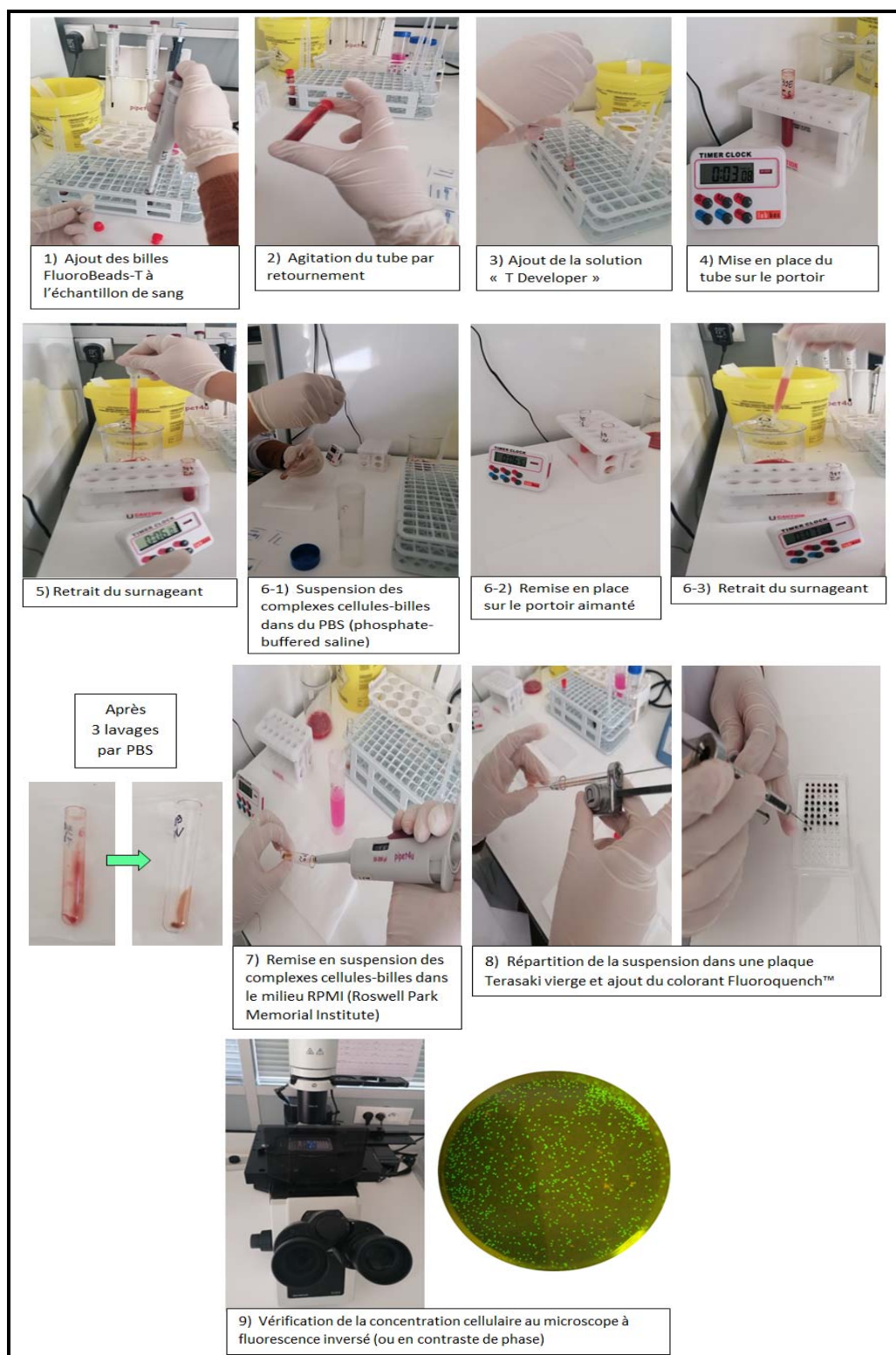


Figure 2 : Etapes de l'isolement des lymphocytes T

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

2.1-2. Mise en réaction des lymphocytes et des anticorps anti-HLA dans les plaques de typage avec ajout du complément :

Elle consiste à mettre en contact les cellules (lymphocytes T) du sujet à typer avec des sérums tests (batterie d'anticorps anti-HLA), en présence du complément de lapin. (26)



Figure 3 : Plaques de typage HLA Classe I (LM144A et LM144B) contenant un mélange d'anticorps monoclonaux connus et de complément de lapin

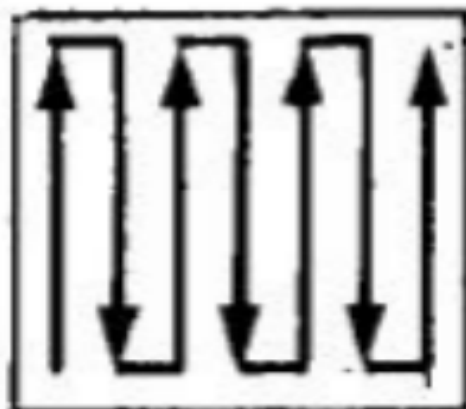


Figure 4 : Répartition de la suspension cellulaire dans les puits des plaques suivant un mouvement en zig-zag

Les plaques sont ensuite incubées à température ambiante pendant 1 heure laissant le temps à la réaction de lymphocytotoxicité de se produire.

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

En effet, quand les cellules expriment les antigènes tissulaires HLA spécifiques aux anticorps cytotoxiques utilisés, ces derniers se lient aux cellules pour former un complexe Antigène–Anticorps. La cascade du complément est alors déclenchée, entraînant la lyse cellulaire.

Cette lyse est visualisée au microscope à fluorescence inversé après coloration par le FluoroquenTM AO/ EB permettant d'objectiver la positivité de la réaction (27) (28). (Figure 5)

La réaction de lymphocytotoxicité est négative quand aucune lyse cellulaire n'a eu lieu en présence du complément car les cellules n'expriment pas l'antigène tissulaire recherché (26). (Figure 6)



Figure 5 : Témoin positif de la plaque où toutes les cellules sont lysées et marquées en rouge par le bromure d'éthidium

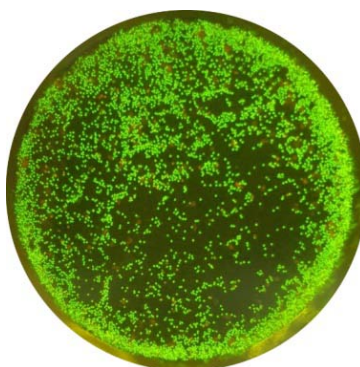


Figure 6 : Témoin négatif de la plaque où toutes les cellules restent vivantes et sont marquées en vert par l'acridine orange

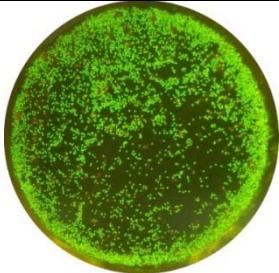
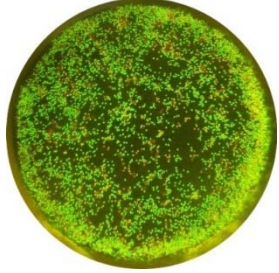

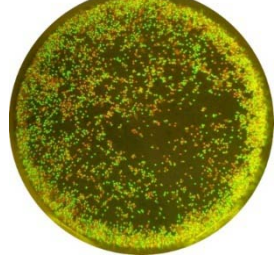

2.1-3. Lecture et interprétation des résultats :

La lecture des résultats se fait au microscope à fluorescence inversé selon le même mouvement en zig-zag de dépôt.

L'interprétation des résultats quant à elle se fait selon le pourcentage des cellules lysées dans chaque puits en utilisant le score d'ASHI. (Tableau II)

Si le témoin négatif contient des cellules lysées, ce pourcentage devra être ajusté en conséquence. (26)

Tableau II : Score de lecture des plaques Terasaki selon l'échelle standard de l'ASHI

| Score | Cellules lysées (%) | Résultats | Observation au microscope à fluorescence |
|-------|---------------------|-----------------|---|
| - | 0-10 | Négatif |  |
| 2 | 11-20 | Douteux négatif |  |
| 4 | 21-50 | Positif faible |  |
| 6 | 51-80 | Positif |  |
| 8 | 81-100 | Très positif |  |

2.2- Typage Classe II (Loci HLA-DR et HLA-DQ) :

Le typage HLA classe II a été effectué en faisant appel aux techniques de biologie moléculaire, basées sur la réaction de polymérisation en chaîne (PCR), qui permettent la synthèse et l'amplification, en très grand nombre, de séquences d'intérêt à partir d'un échantillon d'ADN. (27) (28)

Les deux principales méthodes utilisées sont la PCR-SSO (PCR -Sequence Specific Oligonucleotides) et la PCR-SSP (PCR -Sequence Specific Primer).

2.2-1. Extraction d'ADN à partir du sang périphérique : (Figure 9 et Annexe 6)

Le typage HLA classe II par technique de biologie moléculaire nécessite au préalable l'extraction d'un échantillon d'ADN à partir du sang périphérique en ayant recours au kit QIAamp® DSP DNA Blood Mini (QIAGEN™).

C'est un système basé sur la technologie des membranes de silice (QIAamp), ayant la capacité d'absorber sélectivement les acides nucléiques. L'ADN est séparé des autres composés du sang en quatre étapes : la lyse, la fixation, le lavage et enfin l'élution (29). (Figure 8)

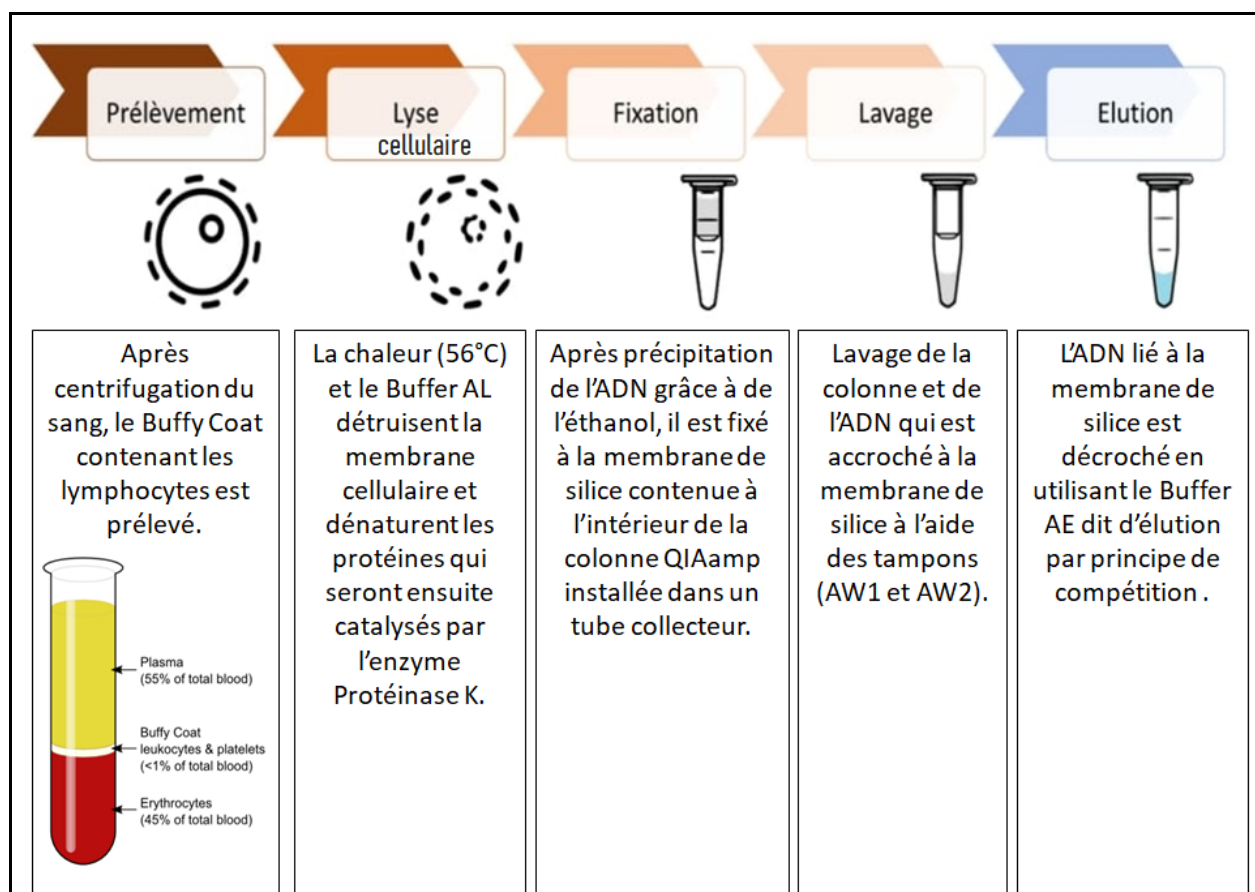


Figure 8 : Principe de l'extraction d'ADN par kit QIAGEN

2.2-2. Technique PCR-SSP (PCR -Sequence Specific Primer) :

Cette technique utilise des couples d'amorces spécifiques à la séquence de l'allèle du locus HLA à amplifier (Sequence Specific Primers SSP).

Elle consiste en la réalisation de plusieurs PCR en parallèle dans plusieurs puits d'une plaque, chaque PCR différant des autres par la combinaison des amorces d'amplification utilisées.

Quand l'amorce est complémentaire de la séquence présente dans l'ADN à tester, l'amplification est positive.

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Le typage est déterminé par la présence ou l'absence du produit PCR après migration électrophorétique sur gel d'agarose, par coloration au bromure d'éthidium qui émet une fluorescence sous la lampe à ultraviolets.

La combinaison des puits positifs est spécifique d'un allèle ou groupe d'allèle constituant le typage du patient (28).

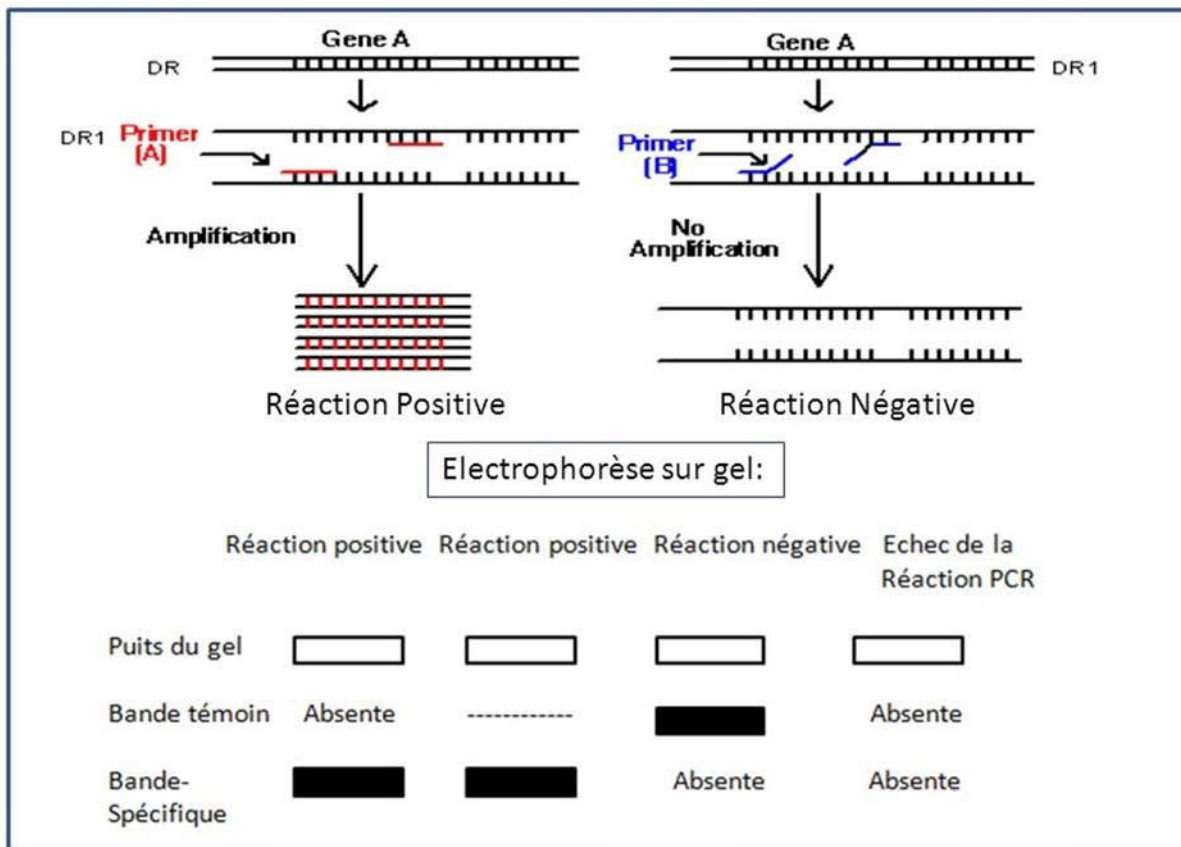


Figure 9 : Principe du typage HLA par la technique PCR-SSP

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

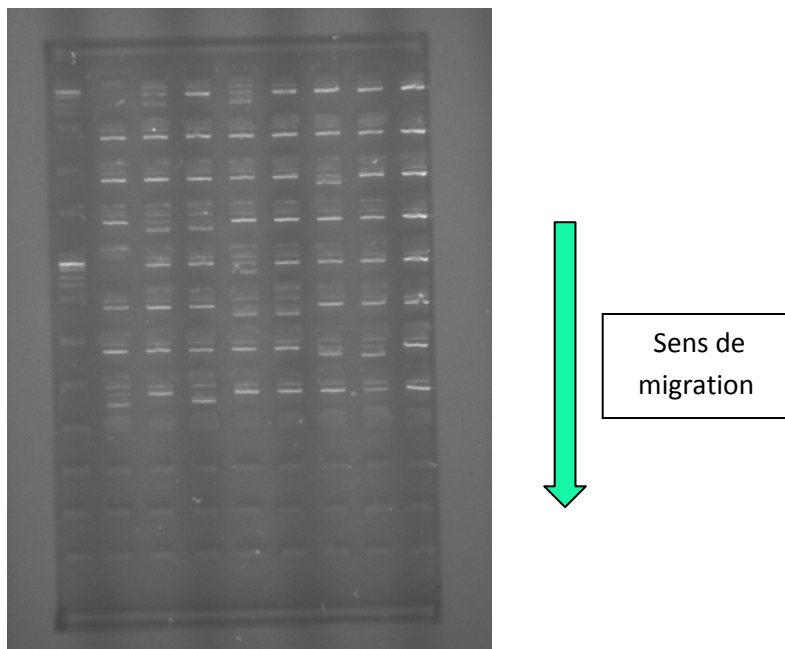


Figure 10 : Image d'électrophorèse d'une technique PCR-SSP pour le typage HLA classe II d'un receveur et d'un donneur potentiel montrant l'amplification et la migration des fragments d'ADN correspondant aux loci HLA-DRB1 et HLA-DQB1

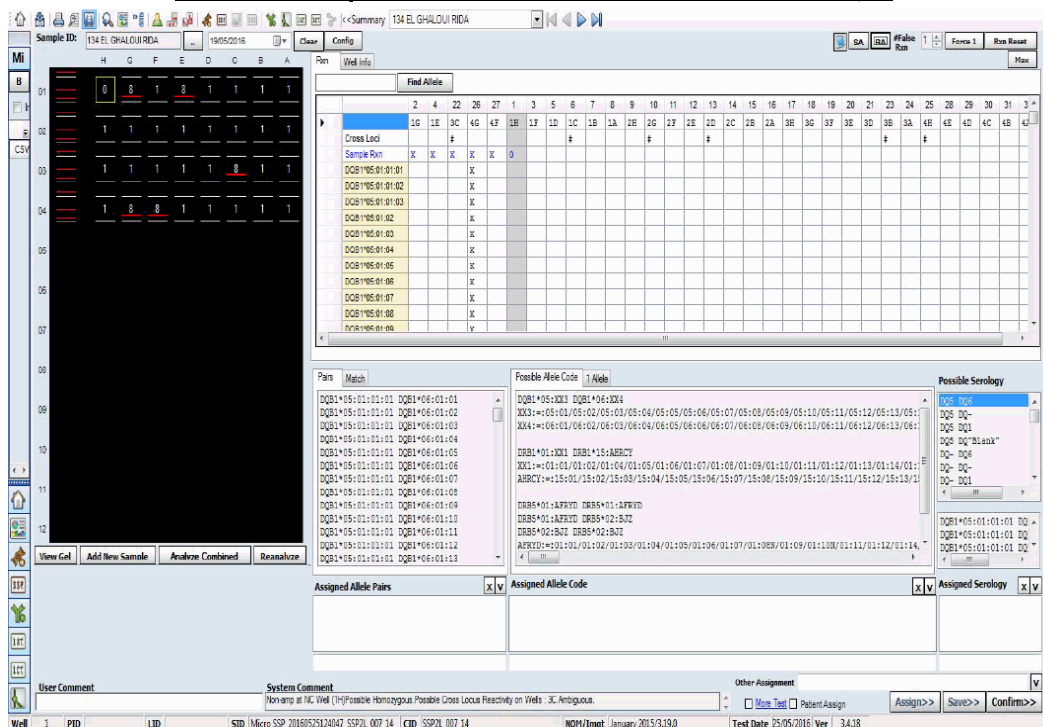


Figure 11 : Interprétation des résultats de la PCR SSP pour le typage HLA de classe II en utilisant le logiciel HLA Fusion™

2.2-3. Technique PCR-SSO par Luminex® (PCR -Sequence Specific Oligonucleotides) :

C'est un système multianalytique qui allie la PCR-SSO (PCR-Sequence Specific Oligonucleotides) à la cytométrie en flux.

Il est constitué d'une part d'un mélange de billes en polystyrène fluorescentes, à la surface desquelles sont fixées une ou plusieurs sondes oligonucléotidiques connues, et d'autre part d'un cytomètre en flux équipé de 2 lasers permettant l'identification de la bille et la détection des produits PCR qui s'y sont fixés. (30)

Elle consiste d'abord en l'amplification de la totalité de l'exon comportant les loci recherchés lors de la réaction PCR, en utilisant des amorces marquées à la biotine.

Les produits de la PCR sont ensuite dénaturés et hybridés avec des réseaux de sondes oligonucléotidiques fixées sur des billes en polystyrène possédant chacune une fluorescence propre.

Dans le cytomètre, les billes sont excitées par les deux lasers, ayant chacun un rôle précis :

- Le laser rouge excite les fluorochromes incorporés aux billes en polystyrène permettant l'identification précise de chacune grâce à son code couleur.
- Le laser vert excite le fluorochrome (phycoérythrine PE) qui se lie à l'amplicon biotynilé après addition du conjugué Streptavidine-Phycoérythrine (SAPE). La fluorescence émise permet alors de révéler de l'hybridation amplicon/sonde se produisant à la surface de la bille. (31)

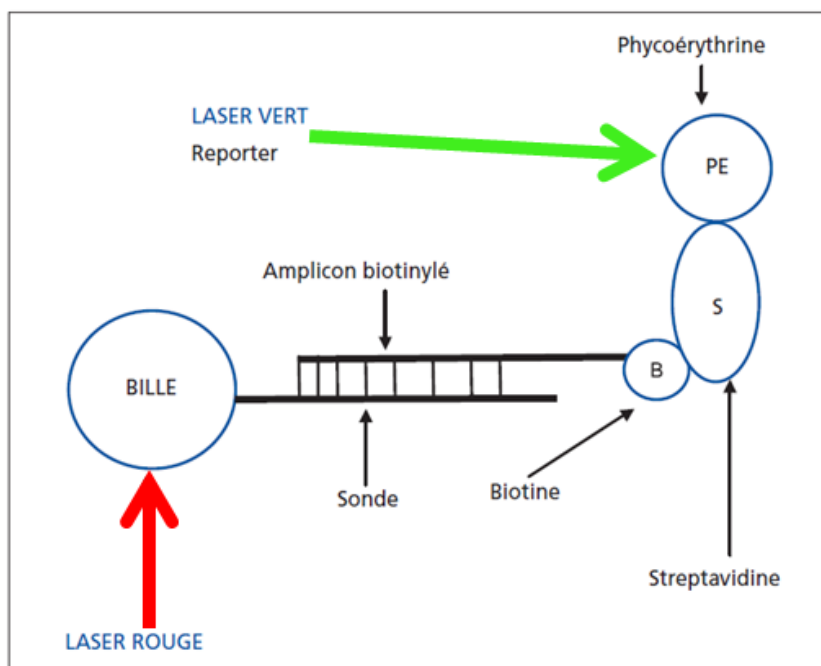


Figure 12 : Principe de la technologie Luminex® (32)

Les signaux de fluorescence de la phycoérythrine (PE) et des billes codées en couleur sont détectés à l'aide de l'automate Luminex®LABScan3D.

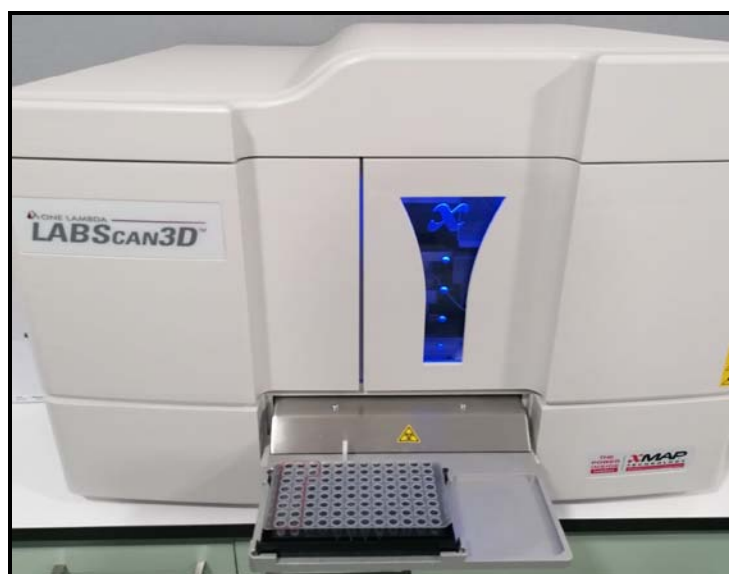


Figure 13 : Introduction d'échantillons à analyser dans le système Luminex®LABScan3D

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Les données combinées sont analysées par le logiciel xPONENT® et le typage HLA est attribué par le logiciel HLA Fusion™.

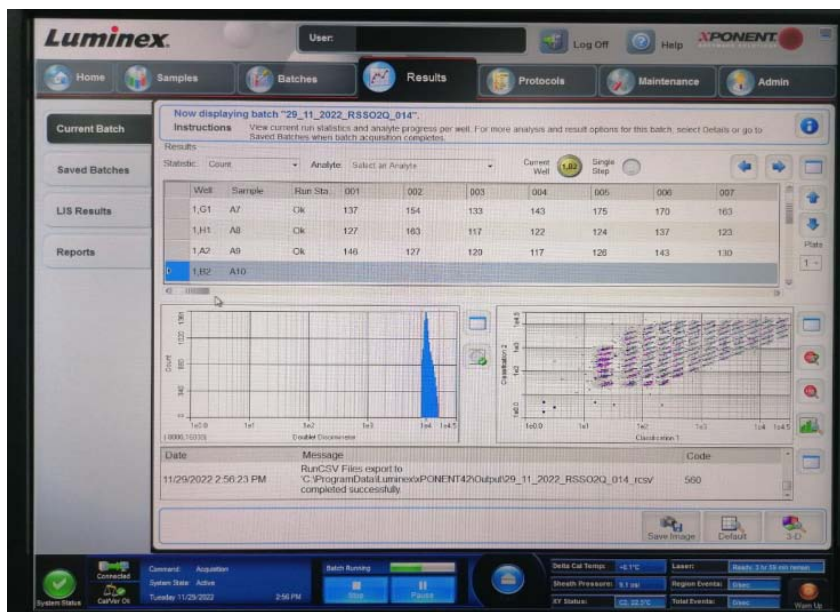


Figure 14 : Comptage et classification des nuages de billes selon les fluorescences émises et visualisées sur le logiciel xPONENT®

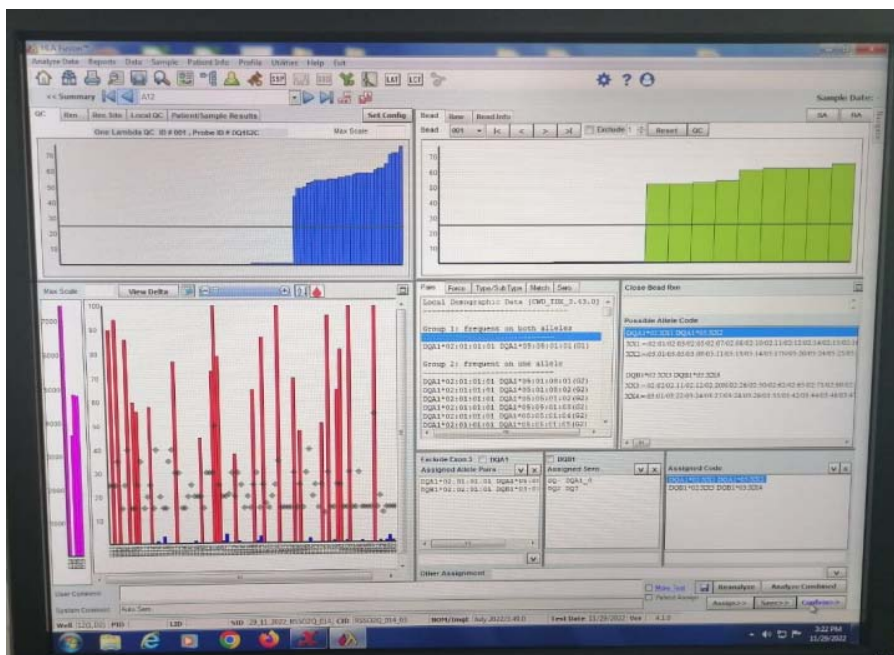


Figure 15 : Exemple de résultats de typage HLA classe II du locus HLA-DQB1 sur le logiciel HLA Fusion™

V. Saisie et analyse des données :

Les données recueillies ont été saisies sur un tableau Excel version 2010 et l'analyse statistique a été réalisée grâce au logiciel SPSS version 29.0.

Dans une première étape, nous avons procédé au calcul de la fréquence allélique de chacun des groupes d'allèles des loci HLA (-A, -B, -DRB1, -DQB1), par conséquent, le dénominateur était l'effectif total des allèles du même locus. Et étant donné que chaque individu possède 2 allèles d'un même locus pouvant être identiques en cas d'homozygotie ou différents en cas d'hétérozygotie, le nombre total d'allèles (2n) pour un locus est le double du nombre de donneurs (n) ayant bénéficié du typage correspondant.

Secondairement, l'étude comparative des données a été effectuée moyennant les tests statistiques Khi-deux de Pearson et le test exact de Fisher afin de déterminer l'impact de certains facteurs tel que le genre et la région géographique sur la distribution des loci HLA au sein de notre population.

Les résultats étaient considérés statistiquement significatifs devant une valeur $p < 0,05$ (5%).

En vue de comparer les résultats obtenus selon les régions géographiques, et pour que l'analyse statistique soit possible, nous avons regroupé les régions dont les effectifs étaient réduits, comme suit :

- Nord du Maroc :
 - Tanger-Tétouan-Al Hoceima
 - Oriental
 - Fès-Meknès
 - Rabat-Salé-Kénitra

- Sud du Maroc (Sahara) :
 - Guelmim–Oued Noun
 - Laâyoune–Sakia El Hamra
 - Dakhla–Oued Eddahab

VI. Variables étudiées :

- Caractéristiques démographiques :
 - ✓ Genre
 - ✓ Région géographique
- Résultats du typage HLA classe I : Loci HLA–A et HLA–B
- Résultats du typage HLA classe II : Loci HLA–DRB1 et HLA–DQB1

VII. Aspects éthiques :

Le codage des données collectées a été réalisé en respectant les règles de l'éthique médicale quant à l'anonymat des donneurs et à la confidentialité des résultats.



RÉSULTATS

RESULTATS DESCRIPTIFS

I. Données générales de la population étudiée

Un total de 703 cas (donneurs) a été colligé et analysé dans notre étude. Les résultats descriptifs de la population d'étude sont présentés comme suit :

1. Répartition en fonction de l'âge : (n=693)

Les 693 donneurs dont l'âge est précisé dans le dossier médical comportaient différentes tranches d'âge avec des extrêmes allant de 3 mois à 74 ans et une moyenne d'âge de 25 +/- 16,3 ans.

La population adulte âgée de 18 ans et plus représentait 67,2% de notre échantillon et la population pédiatrique âgée de 17 ans et moins constituait 32,8 %. (Figure 16)

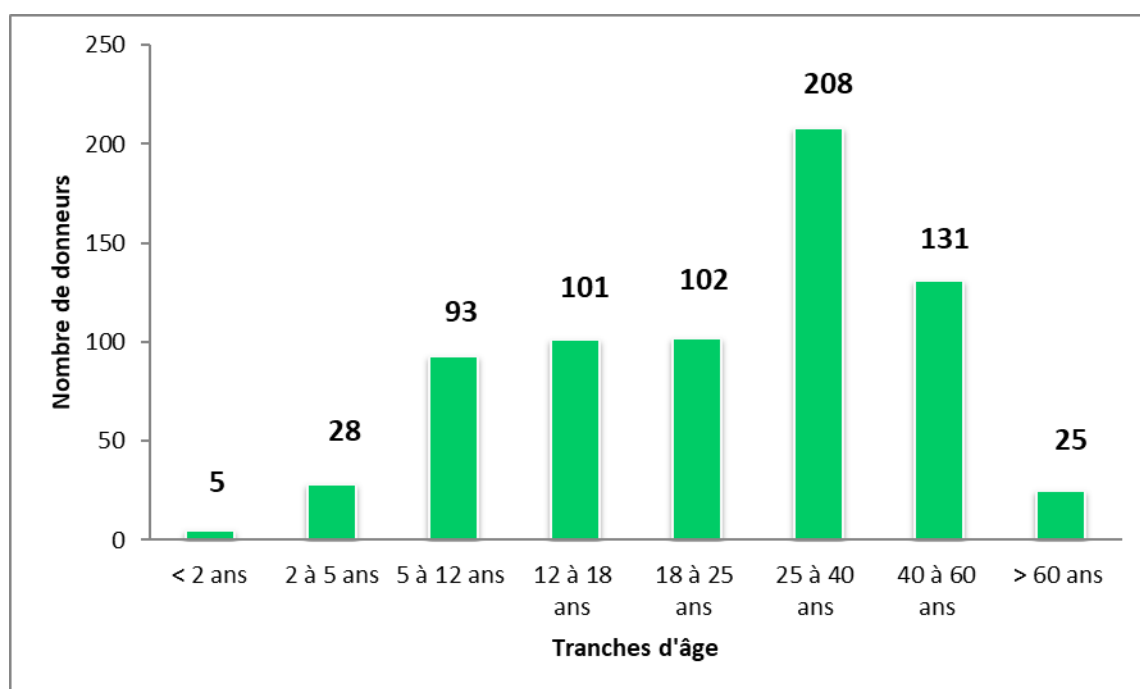


Figure 16 : Répartition de la population étudiée par tranches d'âge

2. **Répartition en fonction du genre :** (n=703)

Dans notre série, les hommes étaient légèrement prédominants avec 51,9 % soit 365 cas.

Le sex-ratio H/F était égal à 1,08. (Figure 17)

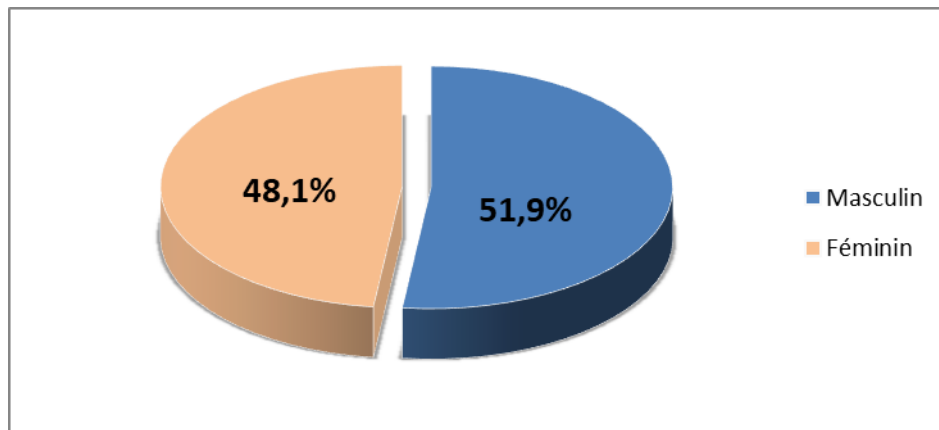


Figure 17 : Répartition de la population étudiée selon le genre

3. **Répartition en fonction de la région géographique :** (n=610)

Parmi les 703 cas de l'étude, 610 cas d'entre eux disposaient de données relatives à leur origine géographique. La région la plus représentée était celle de Marrakech-Safi avec un pourcentage de 51 % suivie par les régions de Souss-Massa à 8,8%, Drâa-Tafilalt à 8,7%, Casablanca-Settat à 8,5% et Béni Mellal Khénifra à 6,7%. (Figure 18)

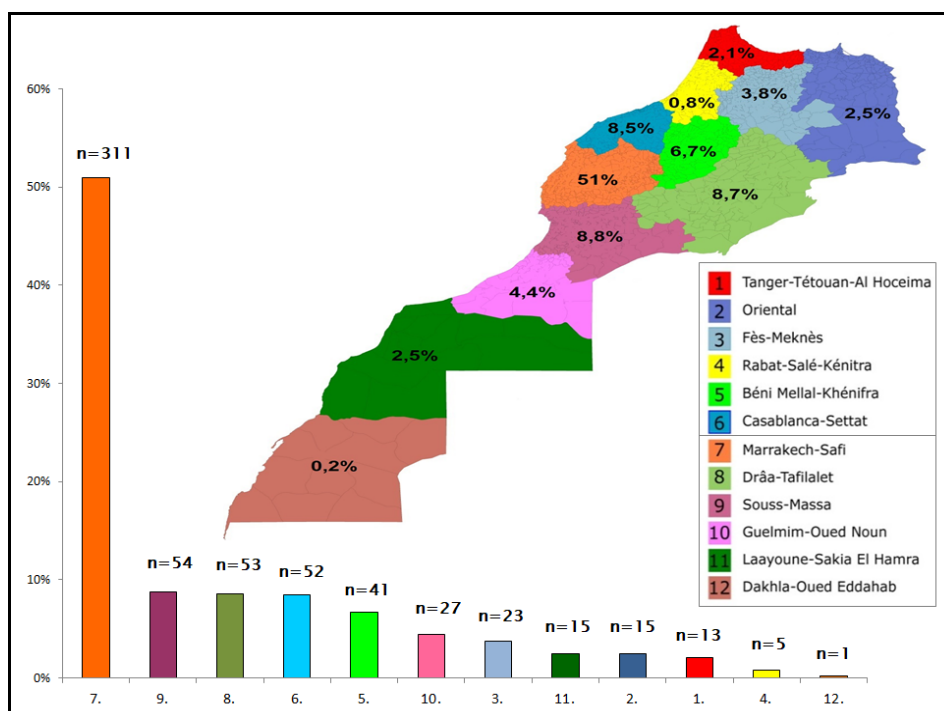


Figure 18 : Répartition de la population étudiée selon la région géographique

4. Répartition selon la classe de typage HLA : (n=703)

Sur l'ensemble des 703 cas (donneurs potentiels) colligés, 54% ont bénéficié uniquement d'un typage HLA de classe I tandis que 3% ont bénéficié seulement d'un typage HLA de classe II et 43% ont bénéficié d'un typage HLA de classe I et de classe II. (Figure 19)

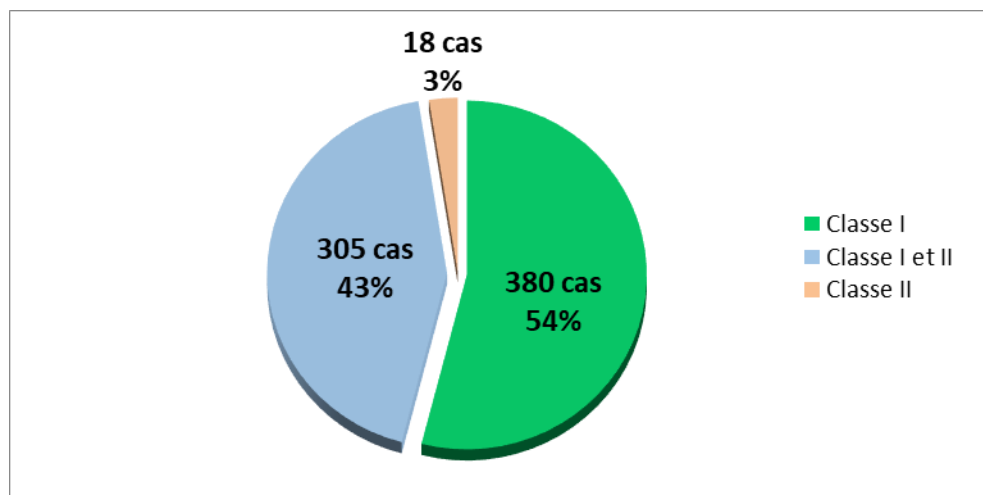


Figure 19 : Répartition de la population étudiée selon la classe de typage HLA

5. Répartition selon le type de locus HLA : (n=703)

Le nombre de cas ayant bénéficié d'une détermination des loci HLA-A et -B (classe I) était nettement plus élevé que les loci HLA-DRB1 et -DQB1 (classe II). (Figure 20)

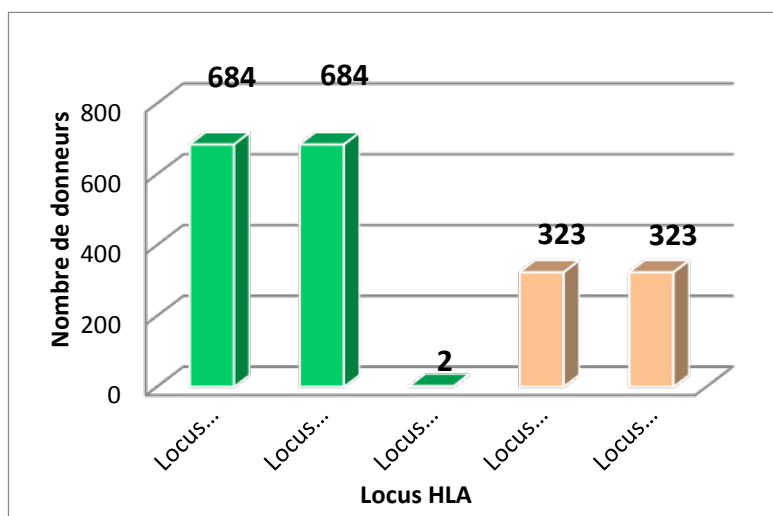


Figure 20 : Répartition de la population étudiée selon le type de locus HLA

II. Fréquence des loci HLA dans notre population

1. Locus HLA-A :

Parmi les 684 cas ayant bénéficié du typage HLA-A de classe I, soit 1368 spécificités ou allèles, étaient prédominants HLA-A2 (23,31%), suivi de -A1 (11,62%), -A3 (8,92%), -A23 et -A24 (7,97%), -A68 (7,82%), et -A30 (6,51%).

La fréquence des autres groupes d'allèles du locus HLA-A ainsi que leurs effectifs sont rapportés dans le tableau III.

Tableau III : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-A dans la population de notre étude

| Locus HLA-A (684 cas, 1368 allèles) | Nombre de cas homozygotes et hétérozygotes | Nombre d'allèles | Fréquence allélique (%) |
|--|--|------------------|-------------------------|
| A2 | 280 | 319 | 23,31 |
| A1 | 145 | 159 | 11,62 |
| A3 | 114 | 122 | 8,92 |
| A23 | 103 | 109 | 7,97 |
| A24 | 109 | 109 | 7,97 |
| A68 | 97 | 107 | 7,82 |
| A30 | 86 | 89 | 6,51 |
| A33 | 51 | 55 | 4,02 |
| A11 | 48 | 50 | 3,65 |
| A32 | 50 | 50 | 3,65 |
| A29 | 43 | 43 | 3,14 |
| A26 | 36 | 36 | 2,63 |
| A34 | 31 | 31 | 2,27 |
| A80 | 20 | 20 | 1,46 |
| A31 | 17 | 17 | 1,24 |
| A66 | 13 | 13 | 0,95 |
| A28 | 11 | 11 | 0,8 |
| A74 | 11 | 11 | 0,8 |
| A10 | 5 | 5 | 0,36 |
| A36 | 3 | 3 | 0,22 |
| A69 | 3 | 3 | 0,22 |
| A9 | 2 | 3 | 0,22 |
| A25 | 2 | 2 | 0,15 |
| A19 | 1 | 1 | 0,07 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

2. Locus HLA-B :

Parmi les 1368 allèles recensés chez 684 cas ayant bénéficié du typage HLA-B, les groupes d'allèles les plus représentés étaient HLA-B51 (9,94%), suivi de -B44 (9,21%), -B8 (6,58%), -B49 (6,43%), et -B45 (6%).

La fréquence des autres groupes d'allèles du locus HLA-B ainsi que leurs effectifs sont rapportés dans le tableau IV.

Tableau IV : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-B dans la population de notre étude

| Locus HLA-B (684 cas, 1368 allèles) | Nombre de cas homozygotes et hétérozygotes | Nombre d'allèles | Fréquence allélique (%) |
|--|--|------------------|-------------------------|
| B51 | 124 | 136 | 9,94 |
| B44 | 117 | 126 | 9,21 |
| B8 | 83 | 90 | 6,58 |
| B49 | 82 | 88 | 6,43 |
| B45 | 82 | 82 | 6 |
| B35 | 74 | 78 | 5,7 |
| B7 | 73 | 78 | 5,7 |
| B50 | 71 | 71 | 5,19 |
| B14 | 57 | 59 | 4,31 |
| B18 | 57 | 58 | 4,24 |
| B58 | 55 | 57 | 4,16 |
| B27 | 48 | 50 | 3,66 |
| B38 | 41 | 43 | 3,14 |
| B53 | 35 | 36 | 2,63 |
| B40 | 31 | 34 | 2,48 |
| B41 | 33 | 33 | 2,41 |
| B57 | 26 | 31 | 2,27 |
| B42 | 29 | 29 | 2,12 |
| B63 | 27 | 29 | 2,12 |
| B39 | 27 | 27 | 2 |
| B15 | 22 | 23 | 1,68 |
| B72 | 23 | 23 | 1,68 |
| B52 | 17 | 17 | 1,24 |
| B13 | 14 | 14 | 1,02 |
| B17 | 11 | 11 | 0,8 |
| B37 | 9 | 9 | 0,66 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

| | | | |
|-----|---|---|------|
| B78 | 8 | 9 | 0,66 |
| B47 | 6 | 6 | 0,44 |
| B21 | 4 | 4 | 0,3 |
| B56 | 3 | 3 | 0,22 |
| B62 | 3 | 3 | 0,22 |
| B55 | 3 | 3 | 0,22 |
| B64 | 2 | 2 | 0,15 |
| B12 | 1 | 1 | 0,07 |
| B2 | 1 | 1 | 0,07 |
| B65 | 1 | 1 | 0,07 |
| B70 | 1 | 1 | 0,07 |
| B71 | 1 | 1 | 0,07 |
| B73 | 1 | 1 | 0,07 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

3. Locus HLA-DRB1 :

Parmi les 323 cas ayant bénéficié du typage HLA-DRB1 (classe II), soit 646 allèles ou spécificités, les groupes d'allèles les plus prépondérants étaient : HLA-DRB1*03 (19,2%), suivi de -DRB1*13 (15,8%), puis -DRB1*07 (14,86%) et -DRB1*15 (13,31%).

La fréquence des autres groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 ainsi que leurs effectifs sont rapportés dans le tableau V.

Tableau V : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 dans la population de notre étude

| Locus HLA-DRB1 (323 cas, 646 allèles) | Nombre de cas homozygotes et hétérozygotes | Nombre d'allèles | Fréquence allélique (%) |
|--|--|------------------|-------------------------|
| DRB1*03 | 113 | 124 | 19,2 |
| DRB1*13 | 98 | 102 | 15,8 |
| DRB1*07 | 84 | 96 | 14,86 |
| DRB1*15 | 81 | 86 | 13,31 |
| DRB1*04 | 77 | 82 | 12,7 |
| DRB1*11 | 60 | 65 | 10,1 |
| DRB1*01 | 45 | 48 | 7,43 |
| DRB1*08 | 16 | 16 | 2,48 |
| DRB1*09 | 9 | 10 | 1,55 |
| DRB1*10 | 6 | 6 | 0,93 |
| DRB1*14 | 5 | 6 | 0,93 |
| DRB1*12 | 4 | 4 | 0,62 |
| DRB1*16 | 1 | 1 | 0,15 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

4. Locus HLA-DQB1 :

Parmi les 646 allèles HLA-DQB1 (classe II) déterminés, les groupes d'allèles les plus fréquents étaient HLA-DQB1*02 (33,13%), suivi de -DQB1*06 (24,3%), -DQB1*03 (24%) et -DQB1*05 (13%).

La fréquence des autres groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 ainsi que leurs effectifs sont rapportés dans le tableau VI.

Tableau VI : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 dans la population de notre étude

| Locus HLA-DQB1 (323 cas, 646 allèles) | Nombre de cas homozygotes et hétérozygotes | Nombre d'allèles | Fréquence allélique (%) |
|--|--|------------------|-------------------------|
| DQB1*02 | 174 | 214 | 33,13 |
| DQB1*06 | 135 | 157 | 24,3 |
| DQB1*03 | 135 | 155 | 24 |
| DQB1*05 | 77 | 84 | 13 |
| DQB1*04 | 35 | 35 | 5,42 |
| DQB1*07 | 1 | 1 | 0,15 |

III. Fréquence des loci HLA selon les caractéristiques démographiques

1. Locus HLA-A :

1.1- Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-A selon le genre : (n=684)

Chez la population féminine, nous avons noté une prédominance des groupes d'allèles HLA-A2 (23,6%), suivi de -A1 (12,31%), -A3 (9,42%), -A68 (8,05%) puis -A24 (7,6%) et -A23 (7%).

Chez la population masculine, nous avons observé une prédominance des groupes d'allèles HLA-A2 (23,1%), suivi de -A1 (11%), -A23 (8,87%), -A3 (8,45%), puis -A24 (8,31%) et -A30 (7,61%).

La fréquence des autres groupes d'allèles du locus HLA-A en fonction du genre est rapportée dans le tableau VII, avec une illustration sous forme de diagramme en barres. (Figure 21).

Tableau VII : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-A selon le genre

| Locus HLA-A | Féminin (329 cas, 658 allèles) | | Masculin (355 cas, 710 allèles) | |
|-------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| | Nombre d'allèles | Fréquence allélique (%) | Nombre d'allèles | Fréquence allélique (%) |
| A1 | 81 | 12,31 | 78 | 11 |
| A2 | 155 | 23,6 | 164 | 23,1 |
| A3 | 62 | 9,42 | 60 | 8,45 |
| A9 | 0 | - | 3 | 0,42 |
| A10 | 4 | 0,61 | 1 | 0,14 |
| A11 | 24 | 3,65 | 26 | 3,66 |
| A19 | 0 | - | 1 | 0,14 |
| A23 | 46 | 7 | 63 | 8,87 |
| A24 | 50 | 7,6 | 59 | 8,31 |
| A25 | 1 | 0,15 | 1 | 0,14 |
| A26 | 16 | 2,43 | 20 | 2,82 |
| A28 | 7 | 1,06 | 4 | 0,56 |
| A29 | 17 | 2,58 | 26 | 3,66 |
| A30 | 35 | 5,32 | 54 | 7,61 |
| A31 | 6 | 0,91 | 11 | 1,55 |
| A32 | 28 | 4,26 | 22 | 3,1 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

| | | | | |
|------------|----|------|----|-------------|
| A33 | 27 | 4,1 | 28 | 3,94 |
| A34 | 15 | 2,28 | 16 | 2,25 |
| A36 | 3 | 0,46 | 0 | - |
| A66 | 7 | 1,06 | 6 | 0,85 |
| A68 | 53 | 8,05 | 54 | 7,61 |
| A69 | 3 | 0,46 | 0 | - |
| A74 | 5 | 0,76 | 6 | 0,85 |
| A80 | 13 | 1,98 | 7 | 1 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

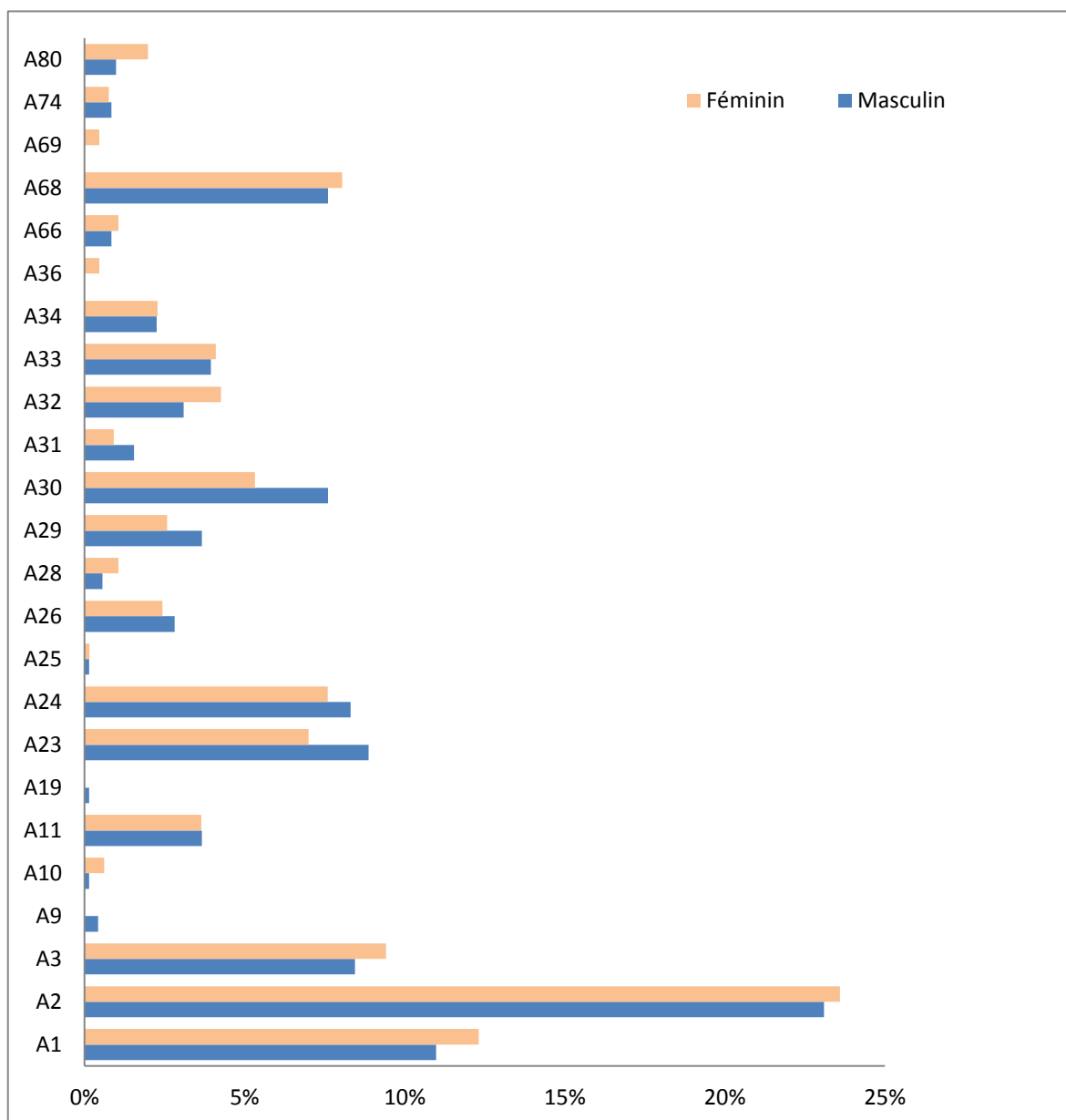


Figure 21 : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-A dans notre population selon le genre

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

1.2- Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-A selon la région géographique : (n=592)

Le groupe d'allèles le plus fréquemment retrouvé dans la majorité des régions était HLA-A2 avec des fréquences alléliques de 36,79%, 22,56%, 21,57%, 20,59 %, 17,5% et 30,36%, chez les populations des régions de Souss-Massa, de Marrakech-Safi, de Casablanca-Settat, de Drâa-Tafilalt, de Béni Mellal-Khénifra, et de la région du Nord (Rabat, Tanger, Fès-Meknès, Oujda) respectivement.

Les groupes d'allèles HLA-A1 et HLA-A3 étaient les plus répandus dans les régions de Marrakech-Safi (14,14% ; 9,43%), de Casablanca-Settat (11,76% ; 9,8%), de Béni Mellal Khénifra (15% ; 8,75%) et dans la région du Sud (Guelmim-Oued Noun, Laayoune-Sakia El Hamra, Dakhla Oued Eddahab) (17,44% ; 13,95%), tandis que dans les régions de Souss-Massa et de Draa-Tafilalt, les groupes d'allèles HLA-A68, HLA-A30 et HLA-A23 prédominaient. (Figure 22)

La fréquence des autres groupes d'allèles du locus HLA-A les plus fréquemment retrouvés en fonction de la région géographique est rapportée dans le tableau VIII.

Tableau VIII : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-A selon la région géographique

| Région | Groupes d'allèles du locus HLA-A les plus fréquents | Fréquence allélique selon la région | Fréquence allélique dans la population étudiée |
|--|---|-------------------------------------|--|
| Marrakech-Safi (297 cas, 594 allèles) | A2 | 22,56 | 23,31 |
| | A1 | 14,14 | 11,62 |
| | A3 | 9,43 | 8,92 |
| | A68 | 8,42 | 7,82 |
| | A23 | 7,91 | 7,97 |
| | A30 | 6,9 | 6,51 |
| Souss-Massa (53 cas, 106 allèles) | A2 | 36,79 | 23,31 |
| | A68 | 11,32 | 7,82 |
| | A30 | 7,55 | 6,51 |
| | A3 | 6,6 | 8,92 |
| | A23 | 6,6 | 7,97 |
| | A24 | 5,66 | 7,97 |
| Drâa-Tafilalt (51 cas, 102 allèles) | A2 | 20,59 | 23,31 |
| | A68 | 17,65 | 7,82 |
| | A23 | 10,78 | 7,97 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

| | | | |
|--|-----|-------|-------|
| | A1 | 6,86 | 11,62 |
| | A24 | 6,86 | 7,97 |
| | A33 | 6,86 | 4,02 |
| Casablanca-Settat (51 cas, 102 allèles) | A2 | 21,57 | 23,31 |
| | A1 | 11,76 | 11,62 |
| | A3 | 9,8 | 8,92 |
| | A29 | 8,82 | 3,14 |
| | A30 | 8,82 | 6,51 |
| | A24 | 6,86 | 7,97 |
| | A26 | 6,86 | 2,63 |
| Béni Mellal Khénifra (40 cas, 80 allèles) | A2 | 17,5 | 23,31 |
| | A1 | 15 | 11,62 |
| | A24 | 12,5 | 7,97 |
| | A3 | 8,75 | 8,92 |
| | A23 | 7,5 | 7,97 |
| | A29 | 7,5 | 3,14 |
| | A30 | 6,25 | 6,5 |
| | A32 | 6,25 | 3,65 |
| | A34 | 6,25 | 2,27 |
| Nord du Maroc (56 cas, 112 allèles) | A2 | 30,36 | 23,32 |
| | A3 | 13,39 | 8,92 |
| | A24 | 11,61 | 7,97 |
| | A1 | 8,93 | 11,62 |
| | A23 | 7,14 | 7,97 |
| | A30 | 5,36 | 6,51 |
| | A68 | 5,36 | 7,82 |
| Sud du Maroc (43 cas, 86 allèles) | A1 | 17,44 | 11,62 |
| | A3 | 13,95 | 8,92 |
| | A2 | 12,79 | 23,32 |
| | A24 | 11,63 | 7,97 |
| | A11 | 9,3 | 3,66 |
| | A68 | 8,14 | 7,82 |
| | A32 | 6,98 | 3,66 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

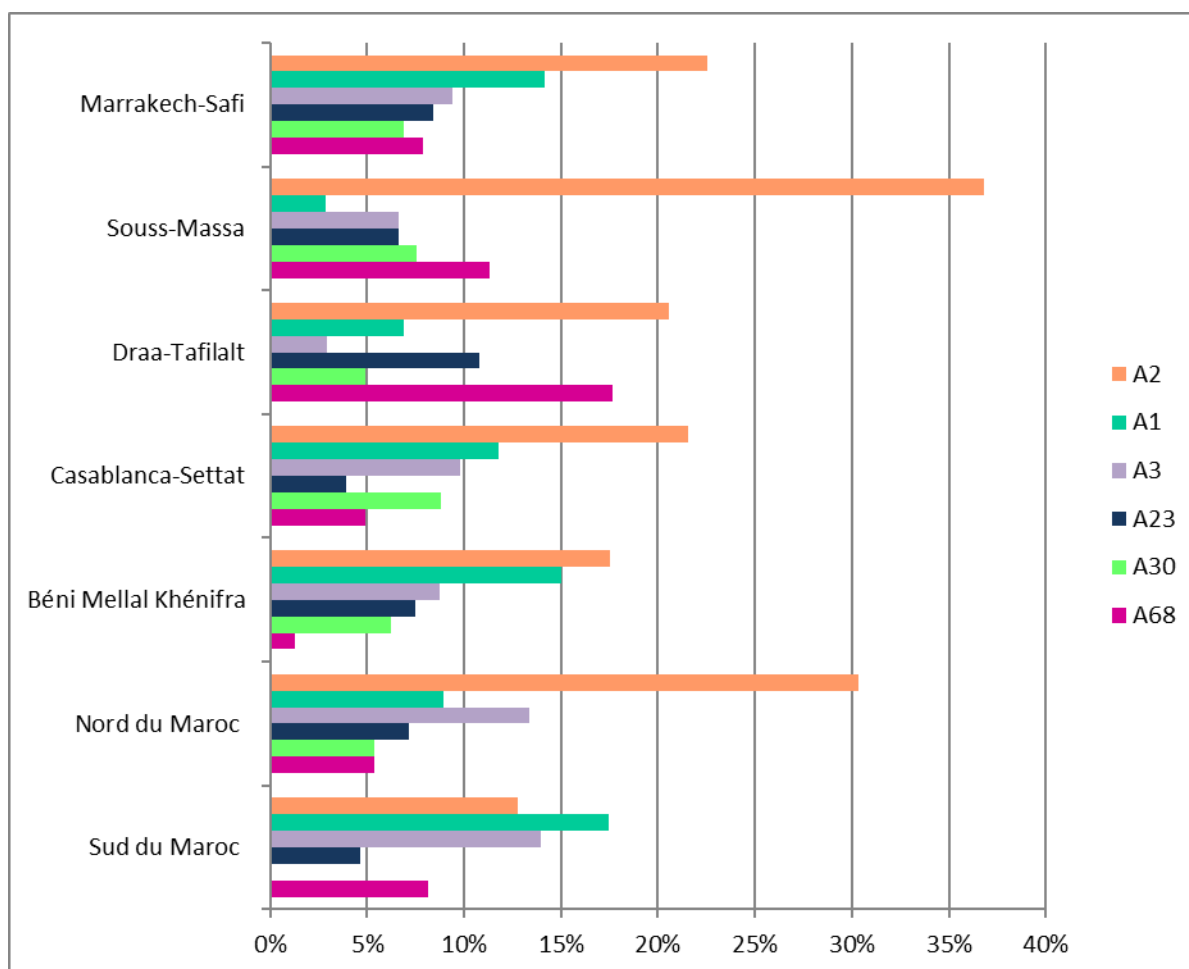


Figure 22 : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-A les plus fréquents dans notre population selon la région géographique

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

2. Locus HLA-B :

2.1- Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-B selon le genre : (n=684)

Chez la gente féminine, nous avons noté une prédominance des groupes d'allèles HLA-B51 (10,94%), suivi de -B49 (8,21%), -B44 (8%), -B8 (7,29%) puis -B35 (6,38%).

Chez la gente masculine, nous avons observé une prédominance des groupes d'allèles HLA-B44 (10,28%), suivi de -B51 (9%), B7 (6,76%) puis -B45 (6,2%).

La fréquence des autres groupes d'allèles du locus HLA-B est rapportée en fonction du genre dans le tableau IX, avec une illustration sous forme de diagramme en barres (Figure 23).

Tableau IX : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-B selon le genre

| Locus HLA-B | Féminin (329 cas, 658 allèles) | | Masculin (355 cas, 710 allèles) | |
|-------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| | Nombre d'allèles | Fréquence allélique (%) | Nombre d'allèles | Fréquence allélique (%) |
| B2 | 0 | - | 1 | 0,14 |
| B7 | 30 | 4,56 | 48 | 6,76 |
| B8 | 48 | 7,29 | 42 | 5,92 |
| B12 | 1 | 0,15 | 0 | - |
| B13 | 8 | 1,22 | 6 | 0,85 |
| B14 | 30 | 4,56 | 29 | 4,08 |
| B15 | 9 | 1,37 | 14 | 1,97 |
| B17 | 4 | 0,61 | 7 | 1 |
| B18 | 28 | 4,26 | 30 | 4,23 |
| B21 | 2 | 0,3 | 2 | 0,28 |
| B27 | 18 | 2,74 | 32 | 4,51 |
| B35 | 42 | 6,38 | 36 | 5,07 |
| B37 | 5 | 0,76 | 4 | 0,56 |
| B38 | 15 | 2,28 | 28 | 3,94 |
| B39 | 12 | 1,82 | 15 | 2,11 |
| B40 | 20 | 3,04 | 14 | 1,97 |
| B41 | 14 | 2,13 | 19 | 2,68 |
| B42 | 12 | 1,82 | 17 | 2,39 |
| B44 | 53 | 8,05 | 73 | 10,28 |
| B45 | 38 | 5,78 | 44 | 6,2 |
| B47 | 1 | 0,15 | 5 | 0,7 |
| B49 | 54 | 8,21 | 34 | 4,79 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

| | | | | |
|------------|----|--------------|----|-------------|
| B50 | 38 | 5,78 | 33 | 4,65 |
| B51 | 72 | 10,94 | 64 | 9,01 |
| B52 | 5 | 0,76 | 12 | 1,69 |
| B53 | 17 | 2,58 | 19 | 2,68 |
| B55 | 2 | 0,3 | 1 | 0,14 |
| B56 | 1 | 0,15 | 2 | 0,28 |
| B57 | 22 | 3,34 | 9 | 1,27 |
| B58 | 21 | 3,19 | 36 | 5,07 |
| B62 | 1 | 0,15 | 2 | 0,28 |
| B63 | 18 | 2,74 | 11 | 1,55 |
| B64 | 2 | 0,3 | 0 | - |
| B65 | 0 | - | 1 | 0,14 |
| B70 | 1 | 0,15 | 0 | - |
| B71 | 0 | - | 1 | 0,14 |
| B72 | 10 | 1,52 | 13 | 1,83 |
| B73 | 1 | 0,15 | 0 | - |
| B78 | 3 | 0,46 | 6 | 0,85 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

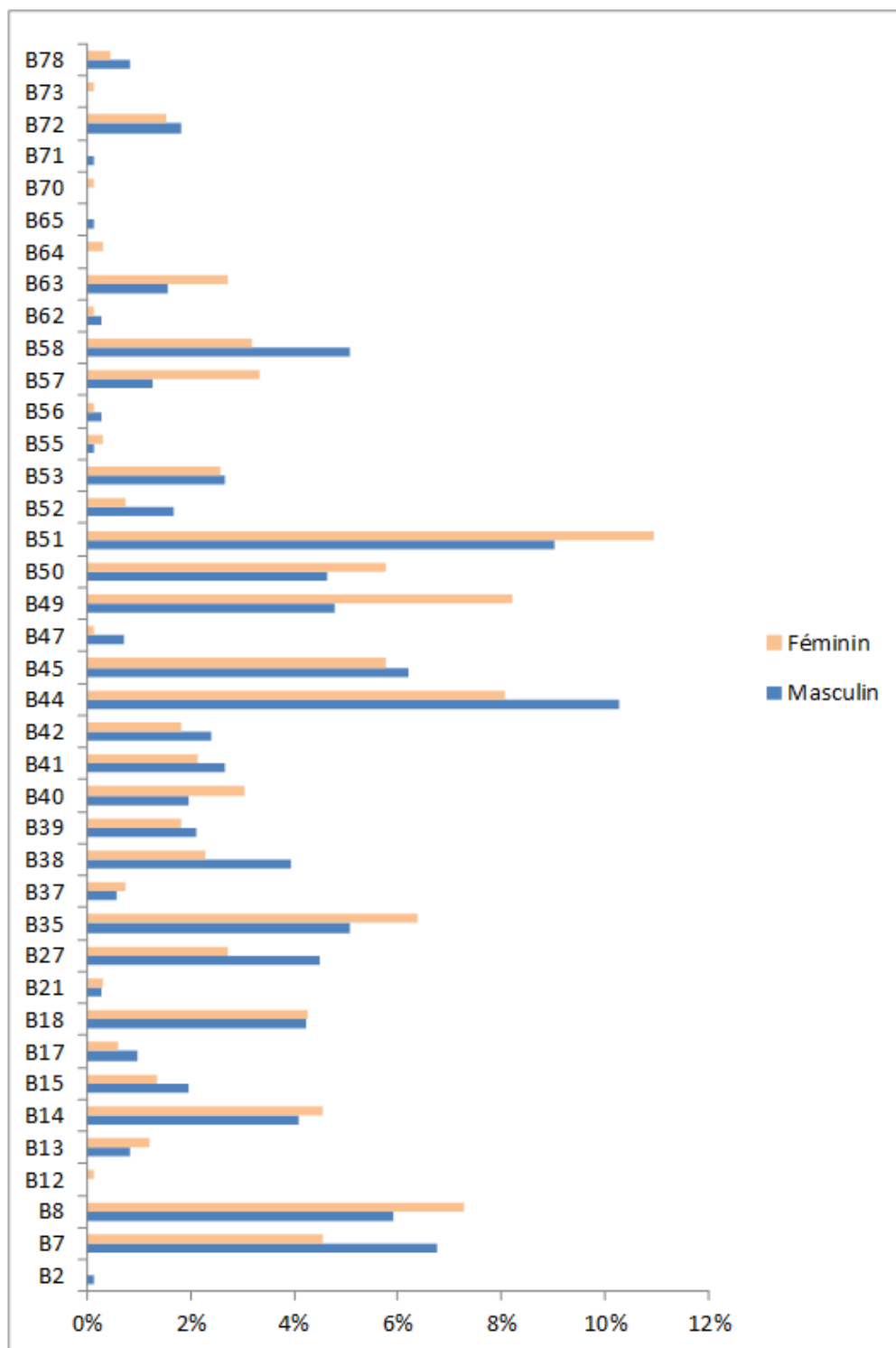


Figure 23 : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-B dans notre population selon le genre

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

2.2- Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-B selon la région géographique : (n=592)

Le groupe d'allèles le plus prédominant dans la région du Sud (Guelmim–Oued Noun, Laayoune–Sakia El Hamra, Dakhla Oued Eddahab) ainsi que dans les régions de Casablanca–Settat, de Souss–Massa, et de Drâa–Tafilalt était HLA–B51 avec des fréquences alléliques de 18,6%, 15,69%, 12,26%, et 11,76% respectivement.

Dans les régions de Marrakech–Safi, de Béni Mellal Khénifra et dans la région du Nord (Rabat, Tanger, Fès–Meknès, Oujda), le groupe d'allèle HLA–B44 était le plus répandu avec des fréquences alléliques de 9,93%, 11,25%, et 9,82% respectivement.

D'autres groupes d'allèles du locus HLA–B ont été fréquemment retrouvés, notamment HLA–B18 et HLA–B45 dans la région de Souss–Massa (12,26% ; 9,43%), HLA–B35 dans les régions de Casablanca–Settat (10,78%), et de Marrakech–Safi (7,07%), HLA–B8 dans la région du Sud (12,79%) et celle de Béni Mellal Khénifra (10%), HLA–B63 dans la région de Drâa–Tafilalt (8,82%) et HLA–B38 dans la région du Nord (12,5%). (Figure 22)

La fréquence des autres groupes d'allèles du locus HLA–B les plus représentés en fonction de la région géographique est rapportée dans le tableau X.

Tableau X : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA–B selon la région géographique

| Région | Groupes d'allèles du locus HLA–B les plus fréquents | Fréquence allélique selon la région | Fréquence dans la population étudiée |
|--|---|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Marrakech–Safi (297 cas, 594 allèles) | B44 | 9,93 | 9,21 |
| | B51 | 7,74 | 9,94 |
| | B35 | 7,07 | 5,7 |
| | B49 | 6,9 | 6,43 |
| | B7 | 5,72 | 5,7 |
| | B50 | 5,72 | 5,19 |
| Souss–Massa (53 cas, 106 allèles) | B51 | 12,26 | 9,94 |
| | B18 | 12,26 | 4,24 |
| | B45 | 9,43 | 6 |
| | B49 | 8,49 | 6,43 |
| | B44 | 6,6 | 9,21 |
| | B8 | 6,6 | 6,58 |
| B35 | 6,6 | 5,7 | |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

| | | | |
|--|------|-------|------|
| | B50 | 6,6 | 5,19 |
| Drâa-Tafilalt (51 cas, 102 allèles) | B51 | 11,76 | 9,94 |
| | B44 | 9,8 | 9,21 |
| | B63 | 8,82 | 2,12 |
| | B39 | 7,84 | 2 |
| | B49 | 6,86 | 6,43 |
| | B50 | 5,88 | 5,19 |
| Casablanca-Settat (51 cas, 102 allèles) | B51 | 15,69 | 9,94 |
| | B35 | 10,78 | 5,7 |
| | B8 | 8,82 | 6,58 |
| | B44 | 6,86 | 9,21 |
| | B14 | 5,88 | 4,31 |
| Béni Mellal Khénifra (40 cas, 80 allèles) | B50 | 5,88 | 5,19 |
| | B44 | 11,25 | 9,21 |
| | B8 | 10 | 6,58 |
| | B57 | 10 | 2,27 |
| | B51 | 7,5 | 9,94 |
| | B7 | 7,5 | 5,7 |
| Nord du Maroc (56 cas, 112 allèles) | B39 | 6,25 | 2 |
| | B38 | 12,5 | 3,14 |
| | B44 | 9,82 | 9,21 |
| | B51 | 8,93 | 9,94 |
| | B7 | 8,93 | 5,7 |
| | B8 | 8,93 | 6,58 |
| | B45 | 7,14 | 6 |
| B50 | 6,25 | 5,19 | |
| Sud du Maroc (43 cas, 86 allèles) | B51 | 18,6 | 9,94 |
| | B8 | 12,79 | 6,58 |
| | B7 | 12,79 | 5,7 |
| | B49 | 8,14 | 6,43 |
| | B40 | 5,81 | 2,48 |
| | B14 | 5,81 | 4,31 |
| | B44 | 3,49 | 9,21 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

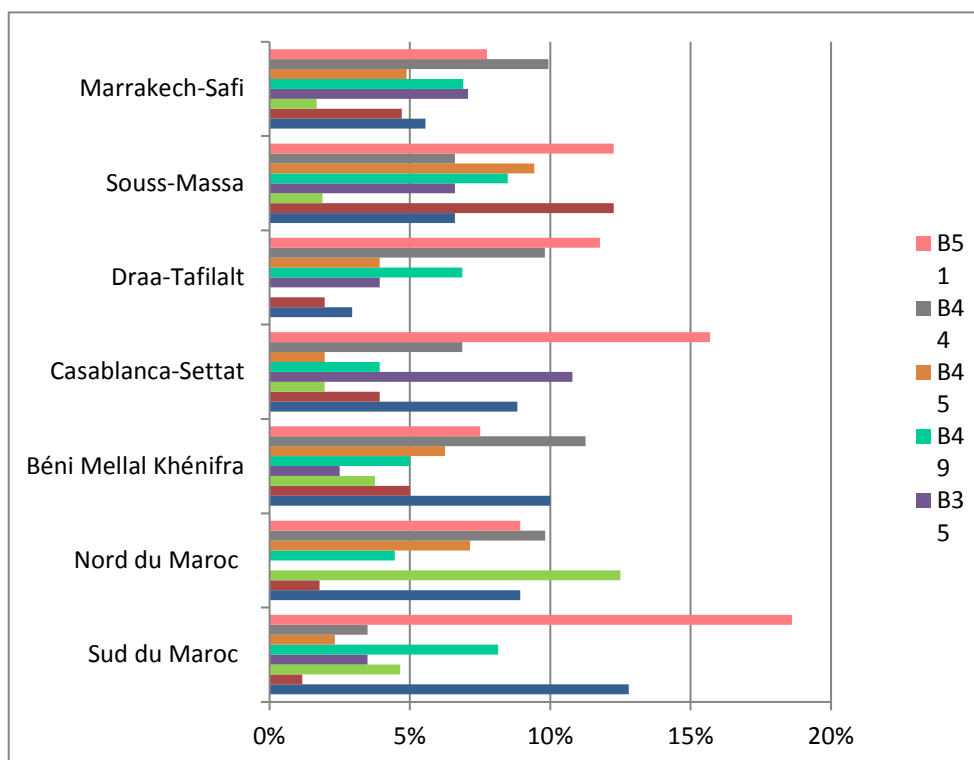


Figure 24 : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-B les plus fréquents dans notre population selon la région géographique

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

3. Locus HLA-DRB1 :

3.1- Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 selon le genre : (n=323)

Chez la population féminine, nous avons noté une prédominance des groupes d'allèles HLA-DRB1*03 (20,18%), suivi de -DRB1*07 (16,87%), -DRB1*13 (15,66%) puis -DRB1*04 (12,35%).

Chez la population masculine, nous avons observé une prédominance des allèles HLA-DRB1*03 (18,15%), suivi de -DRB1*13 et -DRB1*15 (15,92% chacun), puis -DRB1*04 (13,06%).

La fréquence des autres groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 est rapportée en fonction du genre dans le tableau XI, avec une illustration sous forme d'histogramme (Figure 25).

Tableau XI : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 selon le genre

| Locus HLA-DRB1 | Féminin (166 cas, 332 allèles) | | Masculin (157 cas, 314 allèles) | |
|----------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| | Nombre d'allèles | Fréquence allélique (%) | Nombre d'allèles | Fréquence allélique (%) |
| DRB1*01 | 28 | 8,43 | 20 | 6,37 |
| DRB1*03 | 67 | 20,18 | 57 | 18,15 |
| DRB1*04 | 41 | 12,35 | 41 | 13,06 |
| DRB1*07 | 56 | 16,87 | 40 | 12,74 |
| DRB1*08 | 7 | 2,11 | 9 | 2,87 |
| DRB1*09 | 4 | 1,2 | 6 | 1,91 |
| DRB1*10 | 3 | 0,9 | 3 | 0,96 |
| DRB1*11 | 36 | 10,84 | 29 | 9,24 |
| DRB1*12 | 0 | - | 4 | 1,27 |
| DRB1*13 | 52 | 15,66 | 50 | 15,92 |
| DRB1*14 | 2 | 0,6 | 4 | 1,27 |
| DRB1*15 | 36 | 10,84 | 50 | 15,92 |
| DRB1*16 | 0 | - | 1 | 0,32 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

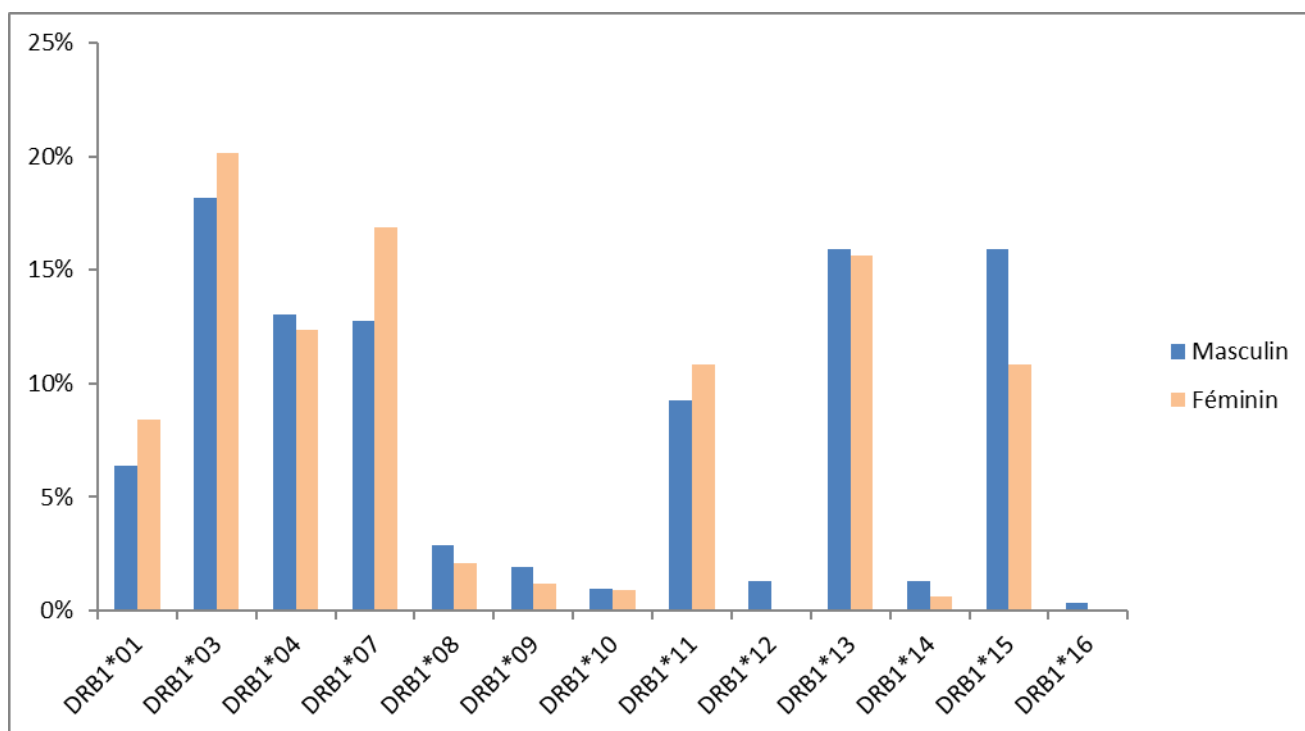


Figure 25 : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 dans notre population selon le genre

3.2- Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 selon la région géographique : (n= 323)

Le groupe d'allèles le plus fréquemment retrouvé dans les régions de Marrakech-Safi, de Souss-Massa, de Béni Mellal Khénifra et dans la région du Sud (Guelmim-Oued Noun, Laayoune-Sakia El Hamra, Dakhla Oued Eddahab), était HLA-DRB1*03 avec des fréquences alléliques de 19,6%, 23,44%, 30% et 25% respectivement.

Dans les régions de Drâa-Tafilalt et de Casablanca-Settat, le groupe d'allèles le plus répandu était HLA-DRB1*07 avec des fréquences alléliques de 21,67% et 19,64% respectivement alors que dans la région du Nord (Rabat, Tanger, Fès-Meknès, Oujda), le groupe d'allèles le plus représenté était HLA-DRB1*13 avec une fréquence allélique de 22,5%. (Figure 26)

La fréquence des autres groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 les plus fréquents en fonction de la région géographique est rapportée dans le tableau XII.

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Tableau XII : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 selon la région géographique

| Région | Groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 les plus fréquents | Fréquence par rapport à la région | Fréquence dans la population étudiée |
|--|--|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Marrakech-Safi (176 cas, 352 allèles) | DRB1*03 | 19,6 | 19,2 |
| | DRB1*07 | 15,63 | 14,86 |
| | DRB1*13 | 14,49 | 15,8 |
| | DRB1*04 | 13,92 | 12,7 |
| | DRB1*15 | 13,64 | 13,31 |
| | DRB1*11 | 10,23 | 10,1 |
| Souss-Massa (32 cas, 64 allèles) | DRB1*03 | 23,44 | 19,2 |
| | DRB1*13 | 21,88 | 15,8 |
| | DRB1*07 | 14,06 | 14,86 |
| | DRB1*11 | 10,94 | 10,1 |
| Drâa-Tafilalt (30 cas, 60 allèles) | DRB1*07 | 21,67 | 14,86 |
| | DRB1*15 | 16,67 | 13,31 |
| | DRB1*04 | 15 | 12,7 |
| | DRB1*13 | 15 | 15,8 |
| | DRB1*03 | 10 | 19,2 |
| Casablanca-Settat (28 cas, 56 allèles) | DRB1*07 | 19,64 | 14,86 |
| | DRB1*03 | 14,29 | 19,2 |
| | DRB1*15 | 14,29 | 13,31 |
| | DRB1*11 | 12,5 | 10,1 |
| | DRB1*13 | 12,5 | 15,8 |
| Béni Mellal Khénifra (15 cas, 30 allèles) | DRB1*03 | 30 | 19,2 |
| | DRB1*04 | 20 | 12,7 |
| | DRB1*01 | 13,33 | 7,43 |
| | DRB1*13 | 13,33 | 15,8 |
| | DRB1*07 | 10 | 14,86 |
| Nord du Maroc (20 cas, 40 allèles) | DRB1*13 | 22,5 | 15,8 |
| | DRB1*15 | 20 | 13,31 |
| | DRB1*03 | 15 | 19,2 |
| | DRB1*11 | 15 | 10,1 |
| | DRB1*04 | 12,5 | 12,7 |
| Sud du Maroc (22 cas, 44 allèles) | DRB1*03 | 25 | 19,2 |
| | DRB1*13 | 18,18 | 15,8 |
| | DRB1*15 | 15,91 | 13,31 |
| | DRB1*01 | 15,91 | 7,43 |
| | DRB1*04 | 9,09 | 12,7 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

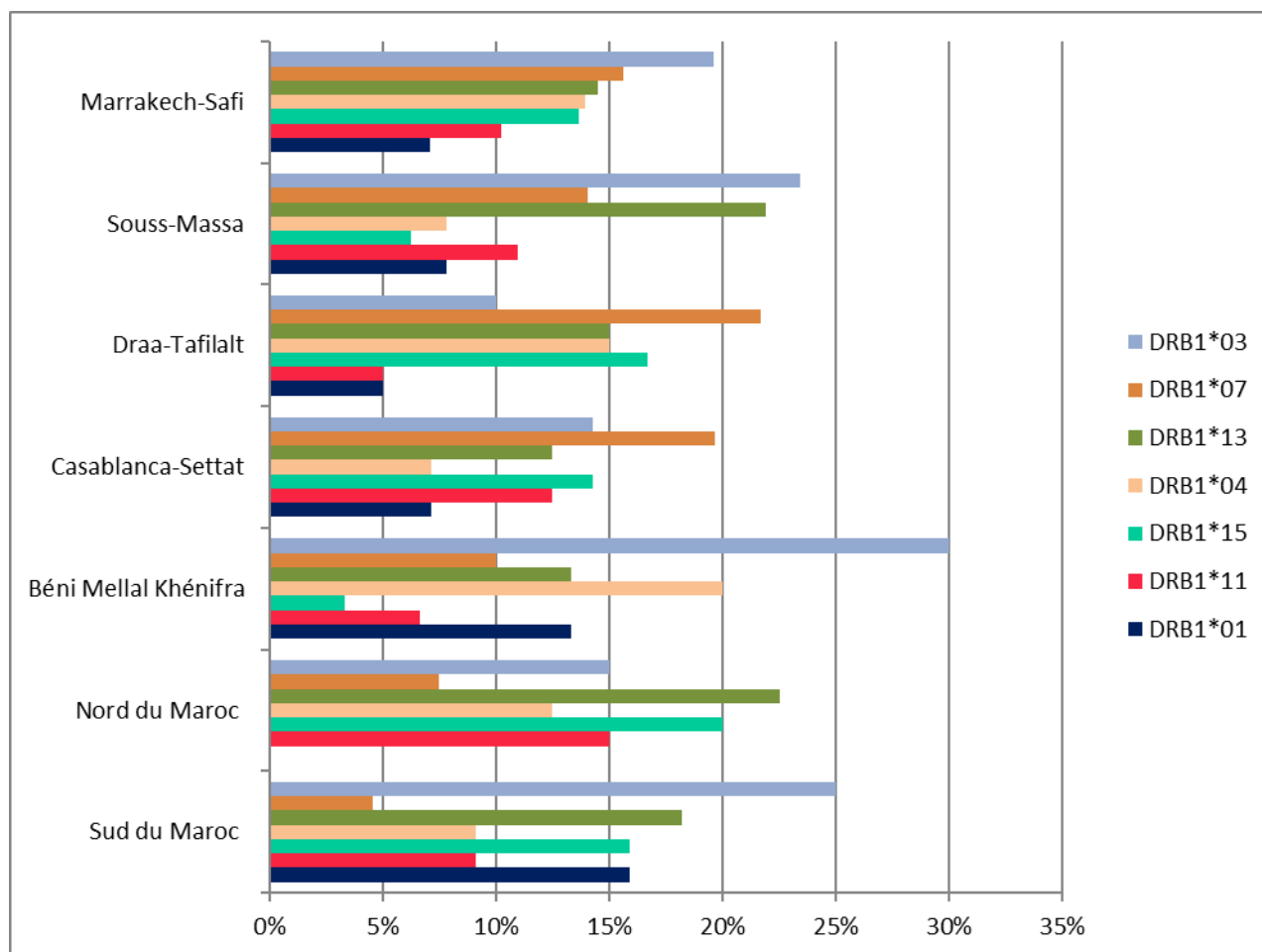


Figure 26 : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 les plus fréquents dans notre population selon la région géographique

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

4. Locus HLA-DQB1 :

4.1- Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 selon le genre : (n=323)

Chez la gence féminine, nous avons observé une prédominance des groupes d'allèles HLA-DQB1*02 (36,14%) suivi de -DQB1*03 (24,1%), puis -DQB1*06 (20,78%).

Chez la gence masculine, nous avons noté une prédominance des groupes d'allèles HLA-DQB1*02 (29,94%), suivi de -DQB1*06 (28,03%), puis -DQB1*03 (23,89%).

La fréquence des autres groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 est rapportée en fonction du genre dans le tableau XIII, avec une illustration sous forme d'histogramme. (Figure 27)

Tableau XIII : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 selon le genre

| Locus HLA-DQB1 | Féminin (166 cas, 332 allèles) | | Masculin (157 cas, 314 allèles) | |
|----------------|--------------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| | Nombre d'allèles | Fréquence allélique (%) | Nombre d'allèles | Fréquence allélique (%) |
| DQB1*02 | 120 | 36,14 | 94 | 29,94 |
| DQB1*03 | 80 | 24,1 | 75 | 23,89 |
| DQB1*04 | 19 | 5,72 | 16 | 5,1 |
| DQB1*05 | 44 | 13,25 | 40 | 12,74 |
| DQB1*06 | 69 | 20,78 | 88 | 28,03 |
| DQB1*07 | 0 | - | 1 | 0,32 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

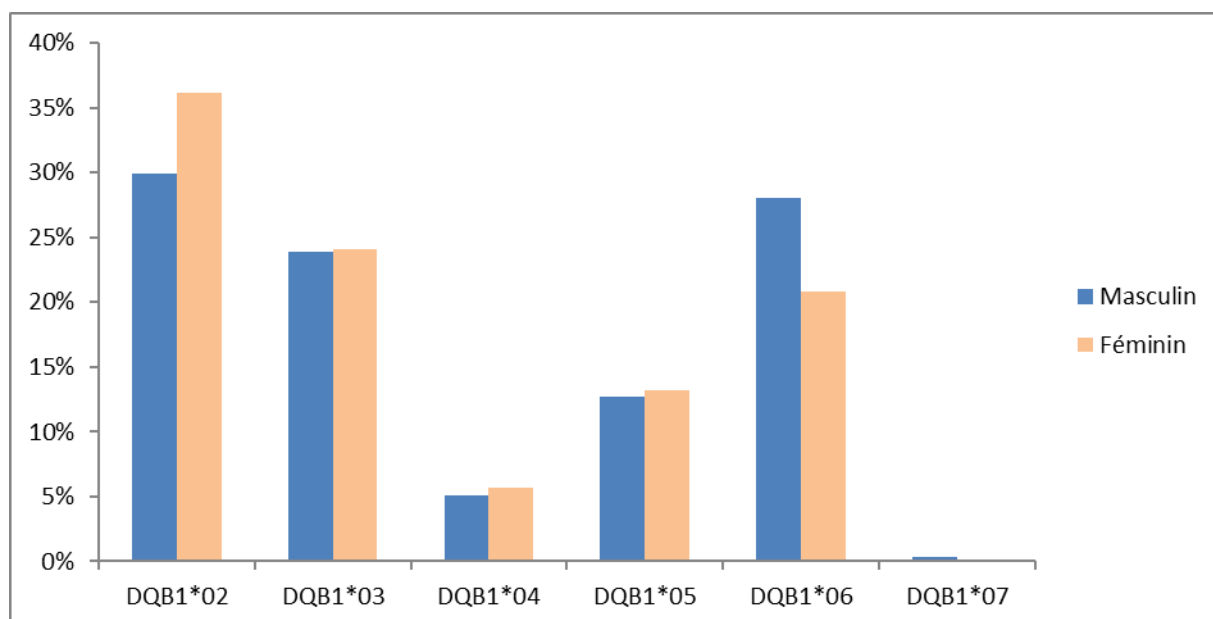


Figure 27 : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 dans notre population selon le genre

4.2- Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 selon la région géographique : (n=323)

Le groupe d'allèles le plus fréquemment retrouvé dans la majorité des régions était HLA-DQB1*02 avec des fréquences alléliques de 33,24%, 40,63%, 31,67 %, 35,71% et 40% chez les populations des régions de Marrakech-Safi, de Souss-Massa, de Draa-Tafilalt, de Casablanca-Settat et de Béni Mellal -Khénifra respectivement.

Dans les régions du Sud et du Nord, le groupe d'allèles le plus répandu était HLA-DQB1*06 avec des fréquences alléliques de 37,5% et 34,09% respectivement.

La fréquence des autres groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 en fonction de la région géographique est rapportée dans le tableau XIV, avec une illustration sous forme de diagramme en barres. (Figure 28)

Tableau XIV : Fréquence des groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 selon la région géographique

| Région | Groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 les plus fréquents | Fréquence par rapport à la région | Fréquence dans la population étudiée |
|--|--|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Marrakech-Safi (176 cas, 352 allèles) | DQB1*02 | 33,24 | 33,13 |
| | DQB1*03 | 25,57 | 24 |
| | DQB1*06 | 24,43 | 24,3 |
| | DQB1*05 | 11,65 | 13 |
| Souss-Massa (32 cas, 64 allèles) | DQB1*02 | 40,63 | 33,13 |
| | DQB1*03 | 25 | 24 |
| | DQB1*06 | 17,19 | 24,3 |
| | DQB1*05 | 15,63 | 13 |
| Drâa-Tafilalt (30 cas, 60 allèles) | DQB1*02 | 31,67 | 33,13 |
| | DQB1*06 | 21,67 | 24,3 |
| | DQB1*03 | 16,67 | 24 |
| | DQB1*05 | 16,67 | 13 |
| Casablanca-Settat (28 cas, 56 allèles) | DQB1*02 | 35,71 | 33,13 |
| | DQB1*06 | 23,21 | 24,3 |
| | DQB1*05 | 17,86 | 13 |
| | DQB1*03 | 16,07 | 24 |
| Béni Mellal Khénifra (15 cas, 30 allèles) | DQB1*02 | 40 | 33,13 |
| | DQB1*03 | 30 | 24 |
| | DQB1*05 | 16,67 | 13 |
| | DQB1*06 | 13,33 | 24,3 |
| Nord du Maroc (20 cas, 40 allèles) | DQB1*06 | 37,5 | 24,3 |
| | DQB1*03 | 30 | 24 |
| | DQB1*02 | 25 | 33,13 |
| | DQB1*04 | 5 | 5,42 |
| | DQB1*07 | 2,5 | 0,15 |
| Sud du Maroc (22 cas, 44 allèles) | DQB1*06 | 34,09 | 24,3 |
| | DQB1*02 | 22,73 | 33,13 |
| | DQB1*03 | 20,45 | 24 |
| | DQB1*05 | 18,18 | 13 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

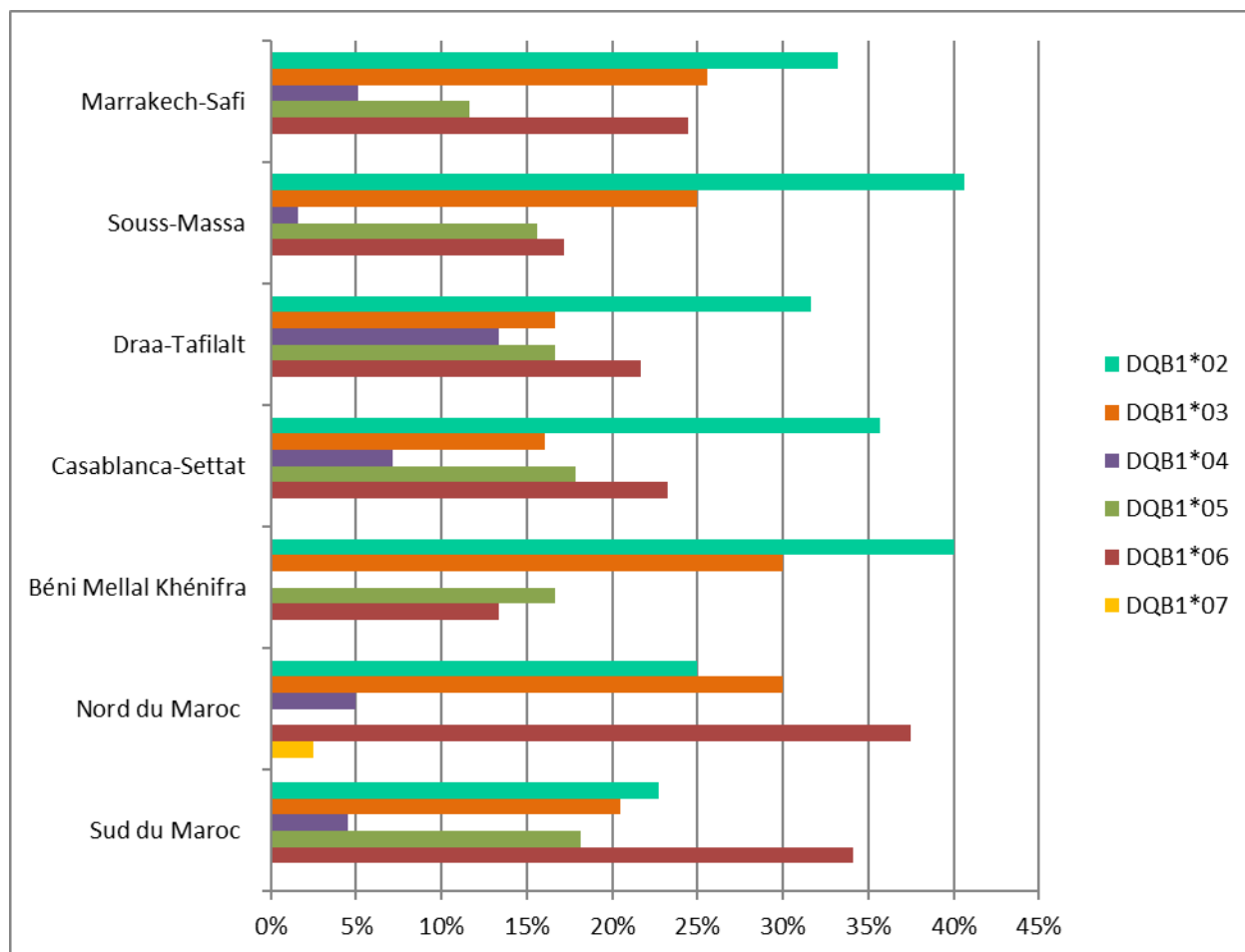


Figure 28 : Répartition des groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 les plus fréquents dans notre population selon la région géographique

IV. Fréquence des principaux loci HLA considérés prédisposant aux maladies :

Le tableau XV résume les fréquences des principaux allèles des loci HLA considérés prédisposant à diverses maladies que nous allons aborder dans la discussion.

Tableau XV : Fréquence des principaux loci HLA considérés prédisposant aux maladies chez la population étudiée

| | Pathologie (s) | Loci HLA prédisposant | Fréquence allélique chez notre population (%) |
|---------------------------------------|---|-----------------------|---|
| Maladies auto-immunes et systémiques | Maladie de Behçet | B51 | 9,94 |
| | Lupus érythémateux disséminé (Néphrite lupique) | DRB1*15 | 13,31 |
| Maladies inflammatoires rhumatismales | Spondylarthrite ankylosante | B27 | 3,66 |
| | Polyarthrite rhumatoïde | DRB1*04 | 12,7 |
| Maladies endocriniennes | Diabète type I | DRB1*03 | 19,2 |
| | | DRB1*04 | 12,7 |
| Maladies dermatologiques | Pemphigus vulgaire | DRB1*04 | 12,7 |
| | | DRB1*14 | 0,93 |
| | Vitiligo | DRB1*07 | 14,86 |
| Maladies hématologiques | Leucémies | B44 | 9,21 |
| | | DRB1*13 | 15,8 |
| Maladies neurologiques | Sclérose en plaques | DRB1*15 | 13,31 |

RESULTATS ANALYTIQUES

I. Étude de la corrélation entre la distribution des loci HLA et le genre

1. Locus HLA-A :

L'analyse de la répartition des loci HLA-A en fonction du genre n'a pas montré une différence statistiquement significative, et ce pour tous les groupes d'allèles du locus HLA-A (Tableau XVI).

Tableau XVI : Corrélation entre la distribution des loci HLA-A et le genre

| Locus HLA-A | Féminin (338 cas) | Masculin (365 cas) | Total des cas exprimant l'allèle | p value |
|-------------|----------------------|-----------------------|-------------------------------------|---------|
| A1 | 75 (22,3%) | 70 (19,1%) | 145 | 0,306* |
| A2 | 134 (39,8%) | 146 (39,9%) | 280 | 0,972* |
| A3 | 58 (17,2%) | 57 (15,6%) | 115 | 0,558* |
| A9 | 0 | 2 (0,5%) | 2 | 0,5** |
| A10 | 4 (1,2%) | 1 (0,3%) | 5 | 0,2** |
| A11 | 24 (7,1%) | 24 (6,6%) | 48 | 0,767* |
| A19 | 0 | 1 (0,3%) | 1 | 1** |
| A23 | 43 (12,8%) | 60 (16,4%) | 103 | 0,173* |
| A24 | 50 (14,8%) | 59 (16,1%) | 109 | 0,639* |
| A25 | 1 (0,3%) | 1 (0,3%) | 2 | 1** |
| A26 | 16 (4,7%) | 20 (5,5%) | 36 | 0,667* |
| A28 | 7 (2,1%) | 4 (1,1%) | 11 | 0,293* |
| A29 | 17 (5%) | 26 (7,1%) | 43 | 0,255* |
| A30 | 33 (9,8%) | 53 (14,5%) | 86 | 0,058* |
| A31 | 6 (1,8%) | 11 (3%) | 17 | 0,291 |
| A32 | 27 (8%) | 23 (6,3%) | 50 | 0,373* |
| A33 | 25 (7,4%) | 26 (7,1%) | 51 | 0,872* |
| A34 | 15 (4,5%) | 16 (4,4%) | 31 | 0,959* |
| A36 | 3 (0,9%) | 0 | 3 | 0,11** |
| A66 | 7 (2,1%) | 6 (1,6%) | 13 | 0,667* |
| A68 | 46 (13,6%) | 51 (13,9%) | 97 | 0,913* |
| A69 | 3 (0,4%) | 0 | 3 | 0,11** |
| A74 | 5 (1,5%) | 6 (1,6%) | 11 | 0,868* |
| A80 | 13 (1,8%) | 7 (1%) | 20 | 0,121* |

*degré de significativité pour le test de Khi-deux

** degré de significativité pour le test exact de Fisher

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

2. Locus HLA-B :

Pour le locus B, nous avons relevé une association significative entre le facteur genre et la distribution des certains groupes d'allèles notamment HLA-B49 et -B57.

Dans notre série, HLA-B49 était présent chez 14,5% de la population féminine contre 9% chez la population masculine et HLA-B57 était présent chez 5,3% de femmes contre 2,2% chez les hommes avec une différence statistiquement significative ($p=0,023$ et $p=0,027$) (Tableau XVII).

Tableau XVII : Corrélation entre la distribution des loci HLA-B et le genre

| Locus HLA-B | Féminin (338 cas) | Masculin (365 cas) | Total des cas exprimant l'allèle | p value |
|-------------|----------------------|-----------------------|-------------------------------------|---------------|
| B2 | 0 | 1 (0,3%) | 1 | 1** |
| B7 | 29 (8,6%) | 44 (12%) | 73 | 0,138* |
| B8 | 43 (12,8%) | 37 (10,1%) | 80 | 0,286* |
| B12 | 1 (0,3%) | 0 | 1 | 0,479** |
| B13 | 8 (2,4%) | 6 (1,6%) | 14 | 0,486* |
| B14 | 29 (8,6%) | 28 (7,7%) | 57 | 0,643* |
| B15 | 9 (2,7%) | 13 (3,6%) | 22 | 0,503* |
| B17 | 4 (1,2%) | 7 (1,9%) | 11 | 0,439* |
| B18 | 28 (8,3%) | 29 (7,9%) | 57 | 0,852* |
| B21 | 2 (0,6%) | 2 (0,5%) | 4 | 1** |
| B27 | 18 (5,3%) | 30 (8,2%) | 48 | 0,134* |
| B35 | 40 (11,9%) | 34 (9,3%) | 74 | 0,266* |
| B37 | 5 (1,5%) | 4 (1,1%) | 9 | 0,744** |
| B38 | 14 (4,2%) | 27 (7,4%) | 41 | 0,069* |
| B39 | 12 (3,6%) | 15 (4,1%) | 27 | 0,711* |
| B40 | 17 (5%) | 14 (3,8%) | 31 | 0,431* |
| B41 | 14 (4,2%) | 19 (5,2%) | 33 | 0,516* |
| B42 | 11 (3,3%) | 17 (4,6%) | 28 | 0,35* |
| B44 | 48 (14,2%) | 69 (18,9%) | 117 | 0,101* |
| B45 | 38 (11,3%) | 44 (12%) | 82 | 0,758* |
| B47 | 1 (0,3%) | 5 (1,4%) | 6 | 0,219** |
| B49 | 49 (14,5%) | 33 (9%) | 82 | 0,023* |
| B50 | 38 (11,3%) | 33 (9%) | 71 | 0,321* |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

| | | | | |
|------------|------------------|-----------------|-----|---------------|
| B51 | 65 (19,3%) | 59 (16,1%) | 124 | 0,271* |
| B52 | 5 (1,5%) | 12 (3,3%) | 17 | 0,122* |
| B53 | 17 (5%) | 18 (4,9%) | 35 | 0,939* |
| B55 | 2 (0,6%) | 1 (0,3%) | 3 | 0,61** |
| B56 | 1 (0,3%) | 2 (0,5%) | 3 | 1** |
| B57 | 18 (5,3%) | 8 (2,2%) | 26 | 0,027* |
| B58 | 20 (5,9%) | 35 (9,6%) | 55 | 0,074* |
| B62 | 1 (0,3%) | 2 (0,5%) | 3 | 1** |
| B63 | 17 (5%) | 10 (2,7%) | 27 | 0,111* |
| B64 | 2 (0,6%) | 0 | 2 | 0,229** |
| B65 | 0 | 1 (0,3%) | 1 | 1** |
| B70 | 1 (0,3%) | 0 | 1 | 0,479** |
| B71 | 0 | 1 (0,3%) | 1 | 1** |
| B72 | 10 (3%) | 13 (3,6%) | 23 | 0,663* |
| B73 | 1 (0,3%) | 0 | 1 | 0,479** |
| B78 | 3 (0,9%) | 5 (1,4%) | 8 | 0,727** |

*degré de significativité pour le test de Khi-deux

** degré de significativité pour le test exact de Fisher

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

3. Locus HLA-DRB1 :

Les résultats de l'étude de la distribution des loci HLA-DRB1 en fonction du genre ont révélé une association statistiquement significative pour le groupe d'allèles HLA-DRB1*07 en faveur du sexe féminin ($p=0,042$) (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Corrélation entre la distribution des loci HLA-DRB1 et le genre

| Locus HLA-DRB1 | Féminin (166 cas) | Masculin (157 cas) | Total des cas exprimant l'allèle | p value |
|----------------|-------------------|--------------------|----------------------------------|---------------|
| DRB1*01 | 25 (5,5%) | 20 (7,4%) | 45 | 0,29* |
| DRB1*03 | 59 (17,5%) | 54 (14,8%) | 113 | 0,321* |
| DRB1*04 | 38 (11,3%) | 39 (10,7%) | 77 | 0,793* |
| DRB1*07 | 49 (14,5%) | 35 (9,6%) | 84 | 0,042* |
| DRB1*08 | 7 (2,1%) | 9 (2,5%) | 16 | 0,734* |
| DRB1*09 | 4 (1,2%) | 5 (1,4%) | 9 | 1** |
| DRB1*10 | 3 (0,9%) | 3 (0,8%) | 6 | 1** |
| DRB1*11 | 34 (10,1%) | 26 (7,1%) | 60 | 0,157* |
| DRB1*12 | 0 | 4 (1,1%) | 4 | 0,125* |
| DRB1*13 | 49 (14,5%) | 49 (13,4%) | 98 | 0,66* |
| DRB1*14 | 2 (0,6%) | 4 (1,1%) | 6 | 0,688* |
| DRB1*15 | 36 (10,7%) | 45 (12,3%) | 81 | 0,504* |
| DRB1*16 | 0 | 1 (0,3%) | 1 | 1** |

*degré de significativité pour le test de Khi-deux

** degré de significativité pour le test exact de Fisher

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

4. Locus HLA-DQB1 :

L'analyse de la distribution des loci HLA-DQB1 a montré une association statistiquement significative entre le genre et le groupe d'allèles HLA-DQB1*02 prédominant chez les femmes ($p=0,017$) (Tableau XIX).

Tableau XIX : Corrélation entre la distribution des loci HLA-DQB1 et le genre

| Locus HLA-DQB1 | Féminin (166 cas) | Masculin (157 cas) | Total des cas exprimant l'allèle | p value |
|----------------|-------------------|--------------------|----------------------------------|---------|
| DQB1*02 | 97 (28,8%) | 77 (21%) | 174 | 0,017* |
| DQB1*03 | 70 (20,8%) | 65 (17,8%) | 135 | 0,311* |
| DQB1*04 | 19 (5,6%) | 16 (4,4%) | 35 | 0,441* |
| DQB1*05 | 38 (11,3%) | 39 (10,7%) | 77 | 0,793* |
| DQB1*06 | 61 (18,1%) | 74 (20,2%) | 135 | 0,476* |
| DQB1*07 | 0 | 1 (0,3%) | 1 | 1** |

*degré de significativité pour le test de Khi-deux

** degré de significativité pour le test exact de Fisher

II. Étude de la corrélation entre la distribution des loci HLA et la région géographique

1. Locus HLA-A :

L'analyse de la distribution des loci HLA-A selon les régions géographiques a objectivé une différence statistiquement significative concernant les groupes d'allèles HLA-A1, -A2, -A10, -A24, -A29, -A36, -A66, et -A68.

En effet, les groupes d'allèles HLA-A1 et -A10 étaient prédominants dans la région du Sud (30,4% et 6,5%) et les groupes d'allèles HLA-A2, -A24 et -A36 étaient plus fréquents dans la région du Nord (63,6%, 23,6% et 5,5% respectivement).

Les groupes d'allèles HLA-A66 et -A68 étaient plus répandus dans les régions de Souss massa (7,4% et 18,5%) et de Drâa-Tafilalt (5,8% et 28,8%) alors que le groupe d'allèles HLA-A29 se concentrait dans les régions de Casablanca-Settat (17,3%) et de Béni mellal Khénifra (14,6%) (Tableau XX).

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Tableau XX : Corrélation entre la distribution des loci HLA-A et la région géographique

| Locus HLA-A | Marrakech-Safi (297 cas) | Souss-Massa (53 cas) | Casablanca-Settat (51 cas) | Béni Mellal Khénifra (40 cas) | Drâa-Tafilalet (51 cas) | Nord du Maroc (56 cas) | Sud du Maroc (43 cas) | p value |
|-------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------|----------------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------|
| A1 | 76 (24,5%) | 3 (5,6%) | 11 (21,2%) | 11 (26,8%) | 7 (13,5%) | 8 (14,5%) | 14 (30,4%) | 0,012* |
| A2 | 114 (36,8%) | 34 (63%) | 22 (42,3%) | 10 (24,4%) | 15 (28,8%) | 35 (63,6%) | 11 (23,9%) | <0,001* |
| A3 | 52 (16,8%) | 5 (9,3%) | 10 (19,2%) | 7 (17,1%) | 3 (5,8%) | 14 (25,5%) | 11 (23,9%) | 0,072* |
| A9 | 1 (0,3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1** |
| A10 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1,9%) | 0 | 3 (6,5%) | <0,001** |
| A11 | 25 (8,1%) | 3 (5,6%) | 1 (1,9%) | 0 | 4 (7,7%) | 3 (5,5%) | 7 (15,2%) | 0,098** |
| A19 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | - |
| A23 | 49 (15,8%) | 6 (11,1%) | 4 (7,7%) | 6 (14,6%) | 8 (15,4%) | 5 (9,1%) | 6 (13%) | 0,654* |
| A24 | 23 (7,4%) | 6 (11,1%) | 7 (13,5%) | 10 (24,4%) | 7 (13,5%) | 13 (23,6%) | 10 (21,7%) | <0,001* |
| A25 | 2 (0,6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1** |
| A26 | 12 (3,9%) | 3 (5,6%) | 7 (13,5%) | 2 (4,9%) | 3 (5,8%) | 6 (10,9%) | 1 (2,2%) | 0,071** |
| A28 | 4 (1,3%) | 0 | 2 (3,8%) | 0 | 2 (3,8%) | 1 (1,8%) | 0 | 0,342** |
| A29 | 20 (6,5%) | 2 (3,7%) | 9 (17,3%) | 6 (14,6%) | 1 (1,9%) | 1 (1,8%) | 0 | <0,001** |
| A30 | 39 (12,6%) | 8 (14,8%) | 9 (17,3%) | 5 (12,2%) | 5 (9,6%) | 5 (9,1%) | 1 (2,2%) | 0,267** |
| A31 | 8 (2,6%) | 2 (3,7%) | 0 | 3 (7,3%) | 0 | 0 | 0 | 0,154** |
| A32 | 23 (7,4%) | 3 (5,6%) | 5 (9,6%) | 5 (12,2%) | 3 (5,8%) | 1 (1,8%) | 6 (13%) | 0,310** |
| A33 | 23 (7,4%) | 5 (9,3%) | 4 (7,7%) | 2 (4,9%) | 6 (11,5%) | 2 (3,6%) | 3 (6,5%) | 0,802** |
| A34 | 11 (3,5%) | 0 | 3 (5,8%) | 5 (12,2%) | 3 (5,8%) | 2 (3,6%) | 4 (8,7%) | 0,062** |
| A36 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (5,5%) | 0 | <0,001** |
| A66 | 5 (1,6%) | 4 (7,4%) | 0 | 1 (2,4%) | 3 (5,8%) | 0 | 0 | 0,042** |
| A68 | 43 (13,9%) | 10 (18,5%) | 5 (9,6%) | 1 (2,4%) | 15 (28,8%) | 6 (10,9%) | 7 (15,2%) | 0,014* |
| A69 | 2 (0,6%) | 0 | 1 (1,9%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,731** |
| A74 | 5 (1,6%) | 0 | 1 (1,9%) | 1 (2,4%) | 0 | 2 (3,6%) | 2 (4,3%) | 0,420** |
| A80 | 12 (3,9%) | 2 (3,7%) | 0 | 0 | 2 (3,8%) | 1 (1,8%) | 0 | 0,577** |

*degré de significativité pour le test de Khi-deux

** degré de significativité pour le test exact de Fisher

2. Locus HLA-B :

L'analyse de la distribution des loci HLA-B selon la région géographique a montré qu'il existe une association statistiquement significative pour les groupes d'allèles HLA-B8, -B18, -B35, -B38, -B39, -B51, -B57, -B62, -B63, -B64, -B78 (Tableau XXI).

Ainsi, les groupes d'allèles HLA-B8, -B51 et -B64 étaient plus répandus dans la région du Sud (21,7%, 34,8%, et 4,3%) tandis que le groupe d'allèles HLA-B38 était plus fréquent dans la région du Nord (23,6%). Les groupes d'allèles HLA-B18 et -B62 prédominaient dans la région de Souss massa (24,1% et 5,6%), HLA-B39, -B63 et -B78 dans la région de Drâa-Tafilalt (15,4%, 13,3%, 7,7%), et HLA-B57 dans la région de Béni mellal Khénifra (14,6%).

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Tableau XXI : Corrélation entre la distribution des loci HLA-B et la région géographique

| Locus HLA-B | Marrakech-Safi (297 cas) | Souss-Massa (53 cas) | Casablanca-Settat (51 cas) | Béni Mellal Khénifra (40 cas) | Drâa-Tafilat (51 cas) | Nord du Maroc (56 cas) | Sud du Maroc (43 cas) | p value |
|-------------|--------------------------|----------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|--------------------|
| B2 | 1 (0,3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1** |
| B7 | 33 (10,6%) | 5 (9,3%) | 5 (9,6%) | 5 (12,2%) | 3 (5,8%) | 7 (12,7%) | 12 (26,1%) | 0,108** |
| B8 | 28 (9%) | 6 (11,1%) | 7 (13,5%) | 8 (19,5%) | 3 (5,8%) | 10 (18,2%) | 10 (21,7%) | 0,039** |
| B13 | 2 (0,6%) | 0 | 3 (0,5%) | 0 | 0 | 2 (3,6%) | 0 | 0,053** |
| B14 | 33 (10,6%) | 2 (3,7%) | 4 (7,7%) | 4 (9,8%) | 1 (1,9%) | 2 (3,6%) | 6 (13%) | 0,149** |
| B15 | 16 (5,2%) | 0 | 0 | 1 (2,4%) | 2 (3,8%) | 2 (3,6%) | 0 | 0,26** |
| B17 | 2 (0,6%) | 2 (3,7%) | 0 | 0 | 2 (3,8%) | 0 | 1 (2,2%) | 0,12** |
| B18 | 27 (8,7%) | 13 (24,1%) | 4 (7,7%) | 4 (9,8%) | 2 (3,8%) | 2 (3,6%) | 1 (2,2%) | 0,005** |
| B21 | 1 (0,3%) | 1 (1,9%) | 0 | 0 | 1 (1,9%) | 0 | 0 | 0,416** |
| B27 | 21 (6,8%) | 0 | 3 (5,8%) | 1 (2,4%) | 4 (7,7%) | 3 (5,5%) | 1 (2,2%) | 0,366** |
| B35 | 39 (12,6%) | 7 (13%) | 10 (19,2%) | 2 (4,9%) | 4 (7,7%) | 1 (1,8%) | 3 (6,5%) | 0,043** |
| B37 | 2 (0,6%) | 2 (3,7%) | 1 (1,9%) | 0 | 0 | 0 | 1 (2,2%) | 0,23** |
| B38 | 10 (3,2%) | 2 (3,7%) | 2 (3,8%) | 3 (7,3%) | 0 | 13 (23,6%) | 4 (8,7%) | <0,001** |
| B39 | 6 (1,9%) | 0 | 3 (5,8%) | 5 (12,2%) | 8 (15,4%) | 0 | 4 (8,7%) | <0,001** |
| B40 | 16 (5,2%) | 1 (1,9%) | 5 (9,6%) | 0 | 3 (5,8%) | 1 (1,8%) | 5 (10,9%) | 0,126** |
| B41 | 17 (5,5%) | 2 (3,7%) | 1 (1,9%) | 2 (4,9%) | 2 (3,8%) | 2 (3,6%) | 1 (2,2%) | 0,962** |
| B42 | 17 (5,5%) | 1 (1,9%) | 1 (1,9%) | 2 (4,9%) | 1 (1,9%) | 1 (1,8%) | 0 | 0,536** |
| B44 | 53 (17,1%) | 7 (13%) | 7 (13,5%) | 9 (22%) | 9 (17,3%) | 10 (18,2%) | 3 (6,8%) | 0,507* |
| B45 | 29 (9,4%) | 10 (18,5%) | 2 (3,8%) | 5 (12,2%) | 4 (7,7%) | 8 (14,5%) | 2 (4,3%) | 0,128** |
| B47 | 3 (1%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (5,5%) | 0 | 0,171** |
| B49 | 36 (11,6%) | 8 (14,8%) | 4 (7,7%) | 4 (9,8%) | 7 (13,5%) | 5 (9,1%) | 7 (15,2%) | 0,863** |
| B50 | 34 (11%) | 7 (13%) | 6 (11,5%) | 0 | 5 (9,6%) | 8 (14,5%) | 1 (2,2%) | 0,063** |
| B51 | 42 (13,5%) | 12 (22,2%) | 15 (28,8%) | 6 (14,6%) | 8 (15,4%) | 11 (20%) | 16 (34,8%) | 0,005* |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

| | | | | | | | | |
|------------|-----------|-----------------|----------|------------------|-----------------|-----------|-----------------|----------------|
| B52 | 9 (2,9%) | 0 | 1 (8,3%) | 0 | 2 (3,8%) | 0 | 0 | 0,584** |
| B53 | 17 (5,5%) | 0 | 4 (7,7%) | 0 | 3 (5,8%) | 6 (10,9%) | 1 (2,2%) | 0,081** |
| B55 | 2 (0,6%) | 0 | 1 (1,9%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,731** |
| B56 | 1 (0,3%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1** |
| B57 | 14 (4,5%) | 0 | 0 | 6 (14,6%) | 1 (1,9%) | 0 | 2 (4,3%) | 0,007** |
| B58 | 28 (9%) | 3 (5,6%) | 2 (3,8%) | 1 (2,4%) | 5 (9,6%) | 6 (10,9%) | 4 (8,7%) | 0,62** |
| B62 | 0 | 3 (5,6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,003** |
| B63 | 10 (3,2%) | 4 (7,4%) | 0 | 3 (7,3%) | 7 (13,5%) | 2 (3,6%) | 0 | 0,008** |
| B64 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (4,3%) | 0,01** |
| B65 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1,9%) | 0 | 0 | 0,313** |
| B70 | 0 | 1 (1,9%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,402** |
| B71 | 0 | 1 (1,9%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,402** |
| B72 | 10 (3,2%) | 3 (5,6%) | 2 (3,8%) | 4 (9,8%) | 1 (1,9%) | 3 (5,5%) | 0 | 0,248** |
| B73 | 0 | 0 | 1 (1,9%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,313** |
| B78 | 2 (0,6%) | 0 | 0 | 2 (4,9%) | 4 (7,7%) | 0 | 0 | 0,008** |

*degré de significativité pour le test de Khi-deux

** degré de significativité pour le test exact de Fisher

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

3. Locus HLA-DRB1 :

Nous n'avons relevé aucune différence statistiquement significative en ce qui concerne la distribution des loci HLA-DRB1 et la région géographique d'origine (Tableau XXII).

Tableau XXII : Corrélation entre la distribution des loci HLA-DRB1 et la région géographique

| Locus HLA-DRB1 | Marrakech-Safi (176 cas) | Souss-Massa (32 cas) | Casablanca-Settat (28 cas) | Béni Mellal Khénifra (15 cas) | Drâa-Tafilalt (30 cas) | Nord du Maroc (20 cas) | Sud du Maroc (22 cas) | p value |
|----------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|---------|
| DRB1*01 | 22 (7,1%) | 4 (7,4%) | 4 (7,7%) | 4 (9,8%) | 3 (5,8%) | 1 (1,8%) | 7 (15,6%) | 0,299** |
| DRB1*03 | 65 (21%) | 13 (24,1%) | 8 (15,4%) | 8 (19,5%) | 5 (9,6%) | 5 (9,1%) | 9 (19,6%) | 0,191* |
| DRB1*04 | 46 (14,8%) | 4 (7,4%) | 4 (7,7%) | 6 (14,6%) | 9 (17,3%) | 4 (7,3%) | 4 (8,7%) | 0,31* |
| DRB1*07 | 47 (15,2%) | 9 (16,7%) | 11 (21,2%) | 3 (7,3%) | 8 (15,4%) | 4 (7,3%) | 2 (4,3%) | 0,116* |
| DRB1*08 | 8 (2,6%) | 0 | 3 (5,8%) | 1 (2,4%) | 4 (7,7%) | 0 | 0 | 0,089** |
| DRB1*09 | 2 (0,6%) | 3 (5,6%) | 1 (1,9%) | 0 | 2 (3,8%) | 1 (1,8%) | 0 | 0,063** |
| DRB1*10 | 3 (1%) | 0 | 3 (5,8%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,151** |
| DRB1*11 | 32 (10,3%) | 7 (13%) | 7 (13,5%) | 2 (4,9%) | 3 (5,8%) | 6 (10,9%) | 3 (6,5%) | 0,682** |
| DRB1*12 | 2 (0,6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (3,6%) | 0 | 0,362** |
| DRB1*13 | 48 (15,5%) | 14 (25,9%) | 7 (13,5%) | 4 (9,8%) | 9 (17,3%) | 9 (16,4%) | 7 (15,2%) | 0,478* |
| DRB1*14 | 3 (1%) | 2 (3,7%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (2,2%) | 0,383** |
| DRB1*15 | 44 (14,2%) | 4 (7,4%) | 8 (15,4%) | 1 (2,4%) | 10 (19,2%) | 6 (10,9%) | 8 (17,4%) | 0,187* |
| DRB1*16 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1** |

*degré de significativité pour le test de Khi-deux

** degré de significativité pour le test exact de Fisher

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

4. Locus HLA-DQB1 :

De même, aucune association significative n'a été observée à propos de la répartition des loci HLA-DQB1 entre les différentes régions géographiques (Tableau XXIII).

Tableau XXIII: Corrélation entre la distribution des loci HLA-DQB1 et la région géographique

| Locus HLA-DQB1 | Marrakech-Safi (176 cas) | Souss-Massa (32 cas) | Casablanca-Settat (28 cas) | Béni Mellal Khénifra (15 cas) | Drâa-Tafilalt (30 cas) | Nord du Maroc (20 cas) | Sud du Maroc (22 cas) | p value |
|----------------|--------------------------|----------------------|----------------------------|-------------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|---------|
| DQB1*02 | 94 (30,3%) | 21 (38,9%) | 17 (32,7%) | 10 (24,4%) | 13 (25%) | 9 (16,4%) | 10 (21,7%) | 0,149* |
| DQB1*03 | 76 (24,5%) | 13 (24,1%) | 9 (17,3%) | 9 (22%) | 9 (17,3%) | 11 (20%) | 8 (17,4%) | 0,772* |
| DQB1*04 | 18 (5,8%) | 1 (1,9%) | 4 (7,7%) | 0 | 8 (15,4%) | 2 (3,6%) | 2 (4,3%) | 0,053** |
| DQB1*05 | 36 (11,6%) | 9 (16,7%) | 9 (17,3%) | 5 (12,2%) | 9 (17,3%) | 1 (1,8%) | 8 (17,4%) | 0,127* |
| DQB1*06 | 72 (23,2%) | 11 (20,4%) | 13 (25%) | 4 (9,8%) | 11 (21,2%) | 11 (20%) | 13 (28,3%) | 0,496* |
| DQB1*07 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1,8%) | 0 | 0,492** |

*degré de significativité pour le test de Khi-deux

** degré de significativité pour le test exact de Fisher



DISCUSSION

I. Généralités sur le système HLA

1. Historique et Rappel :

1.1- Historique :

Ce fut en 1936 que le pathologiste-immunologiste Peter A. Gorer avait découvert chez la souris les premiers antigènes d'histocompatibilité « Antigènes H-2 » responsables du rejet de greffe. Par la suite, sa collaboration avec le généticien George D. Snell a permis la détection du « locus H-2 » codant pour ces antigènes d'histocompatibilité. (33)

Le mérite de la découverte du premier antigène d'histocompatibilité humain nommé « MAC » en 1958 revient au professeur Jean Dausset. En étudiant les sérums de patients transfusés atteints de leucopénie, il avait découvert en 1952 l'existence d'anticorps anti-globules blancs provenant des multiples transfusions qu'ils avaient reçues. Cette expérience de « leuco-agglutination » fut également adoptée dans l'étude de J.J. van Rood et celle de Rose Payne qui démontrèrent indépendamment la présence d'un système polymorphe d'antigènes leucocytaires parmi lesquels existerait une opposition dite « allélique ». (34)

La complexité et le polymorphisme génétique de ces antigènes leucocytaires, connus plus tard sous le nom du système HLA (Human Leukocyte Antigen), étaient devenus des sujets difficiles à résoudre pour un seul laboratoire travaillant indépendamment.

Ainsi débute en 1964 un programme de collaboration intégrale sous forme d'ateliers internationaux sur l'histocompatibilité (IHIWS) qui ont permis de définir plus précisément les loci HLA avec leurs multiples allèles. Ces réunions continuent jusqu'à aujourd'hui à se tenir dans le but d'approfondir la compréhension du système HLA et de communiquer les nouvelles découvertes.

Juste après le troisième IHIWS, en 1967, J. L. Amiel avait publié la première association HLA-maladie entre plusieurs antigènes du locus HLA-B et la maladie d'Hodgkin. Même si l'association n'était pas assez concluante (le risque relatif n'était que de 2,8), cela a cependant

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

conduit à une véritable chasse aux associations HLA-maladie, notamment en 1973, où la très forte association entre HLA B27 et la spondylarthrite ankylosante avait été rapportée. (33)

Depuis lors, de nombreuses maladies se sont avérées être associées à des antigènes HLA donnés, en particulier les maladies auto-immunes. Ceci conduit Jean Dausset à créer, en 1984, le CEPH (Centre d'Etude du Polymorphisme Humain) dans le but d'établir la cartographie fine des gènes du complexe HLA impliqués dans ces maladies et d'élargir ses recherches à d'autres gènes de prédisposition dans l'ensemble du génome humain. (34)

1.2- Rappel :

Le système immunogénétique HLA (Human Leukocyte Antigen) est défini comme un ensemble de molécules glycoprotéiniques impliquées dans la reconnaissance du soi. Ces antigènes transmembranaires, siégeant à la surface de toutes les cellules nucléées, ont pour fonction principale de présenter les peptides antigéniques étrangers (non soi) aux récepteurs des lymphocytes T (TCR) et de ce fait initier la réponse immunitaire innée (cellules NK Natural Killer) et/ou adaptative (lymphocytes T cytotoxiques et auxiliaires). (35) (36)

Sur le plan génétique, ces molécules HLA sont codées par un ensemble complexe de gènes, dénommé CMH (complexe majeur d'histocompatibilité). Il s'étend sur une distance de plus de 7 mégabases sur le bras court du 6ème chromosome (bande 6p21.3) et contient plus de 420 gènes dont 41 sont les principaux gènes HLA d'intérêt. Ces gènes comptent désormais plus de 35000 allèles ce qui fait du CMH la région la plus polymorphe du génome humain. (37)

2. Structure biochimique des molécules HLA :

Les gènes et produits du CMH sont répartis en trois classes I, II, III selon leurs propriétés biochimiques, leur expression phénotypique et leur fonction.

Les produits du CMH (molécules HLA) de classe I et ceux de classe II sont des glycoprotéines exprimées à la surface des membranes cellulaires tandis que les produits de classe III sont, entre autres, les molécules C2, B, C4A, et C4B du système de complément et le facteur de nécrose tumoral (TNF). (38) (39)

2.1- Molécules HLA de classe I :

Les molécules de classe I sont des glycoprotéines transmembranaires composée d'une chaîne lourde α transmembranaire (codée par les gènes HLA-A, -B et -C) et d'une chaîne légère β 2-microglobuline non implantée dans la membrane cellulaire (protéine codée par un gène du chromosome 15). (38)

La chaîne lourde α comporte 3 domaines (α 1, α 2 et α 3) dans sa partie extracellulaire, suivis d'une partie transmembranaire hydrophobe et d'une courte portion intracellulaire.

Les domaines α 1 et α 2 délimitent le site de liaison du peptide antigénique qui apparaît sous forme de gouttière dont les parois sont représentées par leurs 2 hélices α et le plancher est constitué de feuillets β (40). Les extrémités des hélices α de ces domaines sont rapprochées, ce qui ferme le site de présentation. Le peptide enchâssé est donc de petite taille (9 acides aminés) (41) (Figure 29).

Ces molécules HLA de classe I sont présentes de façon ubiquitaire à la surface de l'ensemble des cellules nucléées de notre organisme, à l'exception des neurones, ou à un nombre très réduit au niveau des hépatocytes, des spermatozoïdes, des cellules osseuses et cartilagineuses. (38)

Leur fonction principale est de présenter des peptides intracellulaires ou endogènes tels que les antigènes tumoraux et viraux aux récepteurs (TCR) des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. (42)

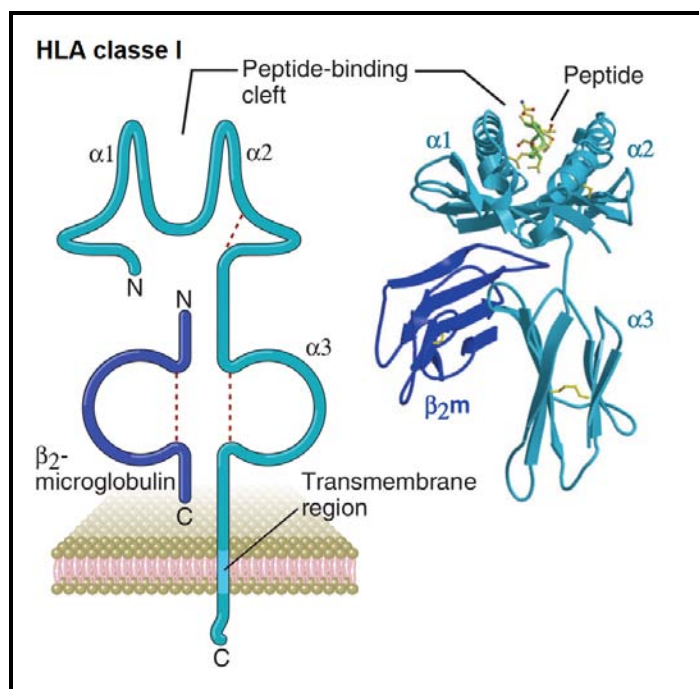


Figure 29 : Représentation tridimensionnelle de la structure d'une molécule HLA de classe I (42)

2.2- Molécules HLA de classe II :

Les molécules HLA de classe II sont des hétérodimères de structure générale comparable à celle des molécules de classe I. Elles sont subdivisées en trois séries HLA-DR, -DQ et -DP codées par les gènes correspondants notés DRA1, DQA1, DPA1 et DRB1, DQB1, DPB1. (35)

Elles sont composées de deux chaînes lourdes α et β , chacune comportant deux domaines extracellulaires ($\alpha 1$, $\alpha 2$ ou $\beta 1$, $\beta 2$), une partie transmembranaire et une partie intracellulaire.

Le site de liaison du peptide antigénique apparaît également sous forme de gouttière bordée par les deux hélices α des domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$, dont le plancher est constitué de feuillets β plissés (40). Les extrémités de leurs hélices α sont moins rapprochées que dans le cas des molécules de classe I, le sillon de présentation est de ce fait ouvert. Le peptide peut déborder et donc être plus long (entre 12 et 25 acides aminés) (41) (Figure 30).

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

L'expression des molécules HLA de classe II est limitée aux cellules présentatrices d'antigènes professionnelles (CPA) : cellules dendritiques, monocytes/macrophages et lymphocytes B. Celles-ci présentent donc en plus des peptides endogènes via les molécules HLA de classe I, des peptides d'origine extracellulaire ou exogène aux récepteurs (TCR) des lymphocytes T CD4+ auxiliaires (42).

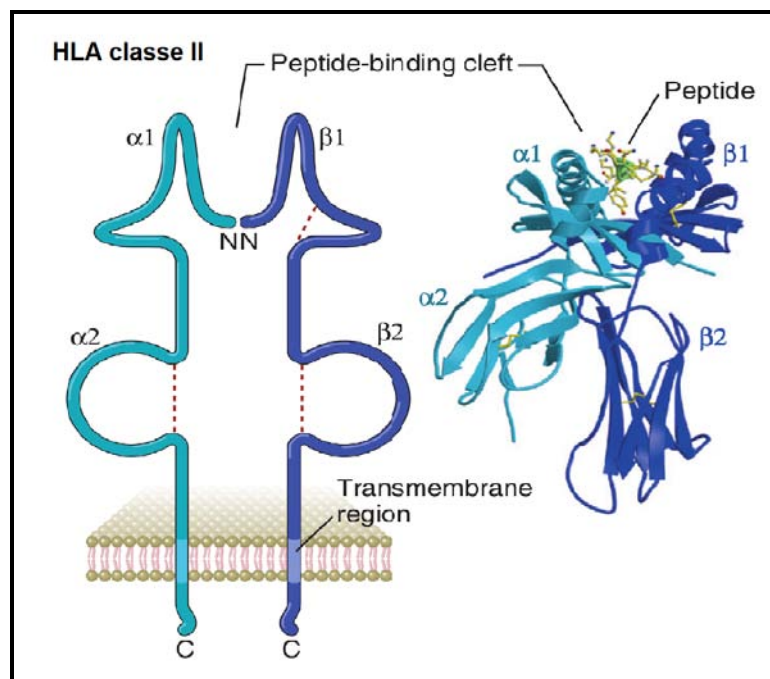


Figure 30 : Représentation tridimensionnelle de la structure d'une molécule HLA de classe II (42)

3. Cartographie des gènes HLA :

Situé sur le bras court du chromosome 6, le complexe HLA est constitué de plusieurs centaines de gènes classés du télomère vers le centromère en trois groupes de base : classe I, classe III et classe II (Figure 31)

- La région de classe I proche du télomère, est constituée de gènes HLA dits classiques (HLA-A, -B et -C), non classiques (HLA-E, -F, -G) et apparentés (MIC et HFE) s'étirant sur une distance d'environ 2 000 kb (*). Les trois loci HLA de classe I classiques se composent chacun de huit parties codantes (exons) séparées par sept introns non codants (35).
- La région de classe III, qui occupe plus de 700 kb, ne renferme pas de gènes intervenant dans la présentation antigénique. Elle contient cependant une variété de gènes impliqués dans la réponse immunitaire codant notamment pour certaines protéines du complément (C2, C4, B) et pour le facteur de nécrose tumorale (TNF) (41).
- La région de classe II proche du centromère, est aussi composée de gènes HLA dits classiques (HLA-DR, -DQ et -DP) et apparentés (HLA-DO et -DM) couvrant une longueur de 1000 kb. Les loci HLA de classe II classiques comprennent cinq exons codant les chaînes α (DRA1, DQA1, DPA1) et six codant les chaînes β (DRB1, DQB1, DPB1) (40).

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

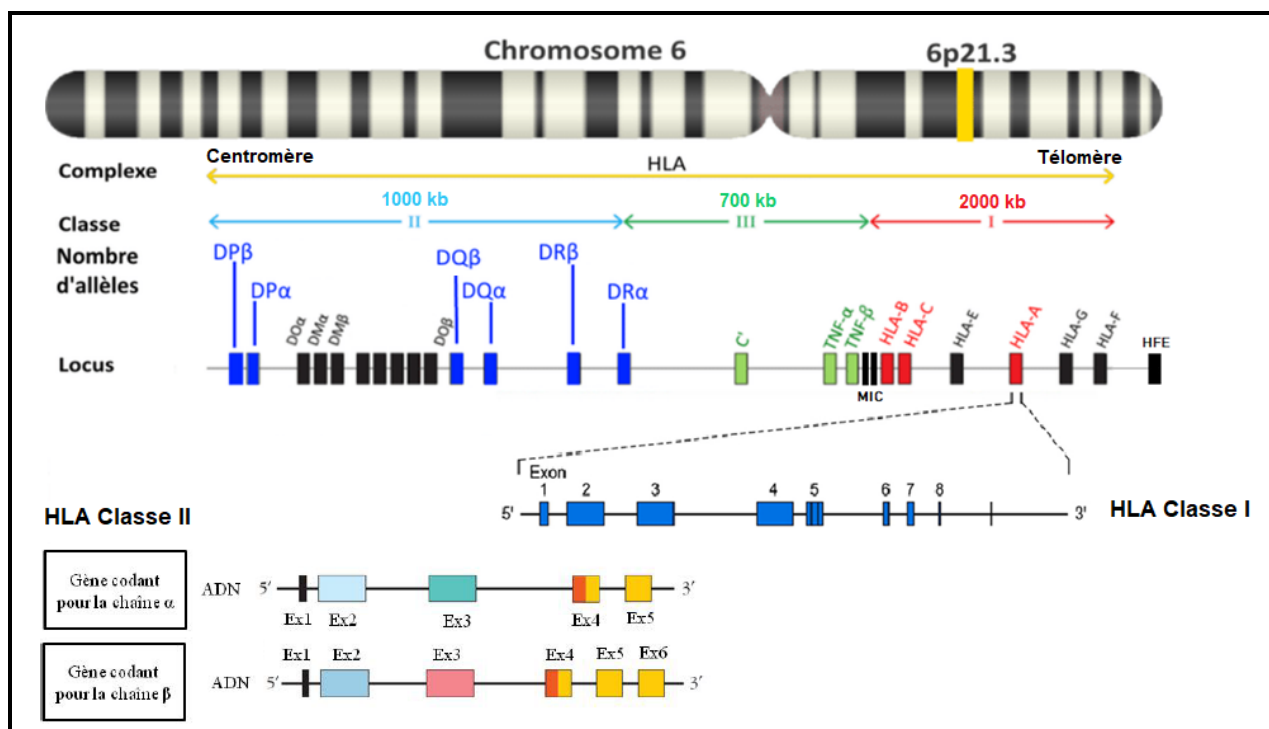


Figure 31 : Cartographie des gènes HLA sur le chromosome 6 (43)

4. Nomenclature du système HLA :

Dès le début du développement du domaine HLA, la communauté scientifique a mis en place, en 1968, le comité de nomenclature internationale sous les auspices de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (44).

Ce comité continue, jusqu'à présent, à normaliser la nomenclature en organisant des ateliers coopératifs dans le monde entier pour parvenir à un consensus (45).

La dénomination officielle des nouveaux allèles est dorénavant actualisée en ligne sur la base de données internationale Immuno-Polymorphism Database ImMunoGeneTics (IPD-IMGT/HLA) et HLA Nomenclature (44).

On distingue la nomenclature des antigènes définis par les méthodes de typage sérologique et celle des gènes (allèles) codant ces produits antigéniques mis en évidence grâce aux techniques de biologie moléculaire (35).

- La nomenclature sérologique désigne chaque spécificité moléculaire HLA par une lettre précisant le locus auquel elle appartient (HLA-A pour locus A) suivie par son numéro spécifique (HLA-A2).
- La nomenclature de biologie moléculaire ou génomique référence l'allèle par le locus auquel il appartient suivi d'un astérisque (*) indiquant l'obtention du typage par technique de biologie moléculaire, puis de plusieurs chiffres (digits) pour désigner la spécificité et le variant alléliques (35). La dénomination est alors subdivisée en quatre champs séparés suivant le modèle : « région-locus* groupe : allèle : numéro de mutation » (43) (Figure 32), décrivant pour chaque champ un certain niveau de résolution (Figure 33).
- Le premier champ de deux chiffres (2 digits) correspond au groupe d'allèles codant pour des antigènes HLA similaires. C'est un niveau de résolution générique (Low) assimilable à celui obtenu par une technique de sérologie (28).

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

- Le deuxième champ de quatre chiffres (4 digits) distingue les allèles en se basant sur la séquence codant pour la région de liaison peptidique de la molécule HLA (46). C'est un haut niveau de résolution (High) dont la principale indication est la recherche d'une compatibilité tissulaire entre un donneur et son receveur dans le cadre d'une greffe. Plus rarement, il peut être conseillé pour la détermination de certains allèles associés aux maladies (27).
- Le troisième champ de six chiffres (6 digits) désigne les allèles qui diffèrent de leurs pairs par une mutation synonyme d'acides nucléiques dans la région codante.
- Le quatrième champ de huit chiffres (8 digits) inclut les mutations situées dans les régions non codantes. C'est le niveau de résolution dit "allélique" qui permet d'identifier de façon immédiate un allèle tel qu'il est connu dans la base d'allèles IPD-IMGT/HLA.
- La désignation d'un allèle HLA peut éventuellement être complétée par un suffixe indiquant le niveau d'expression à la surface des cellules de la protéine (antigène) codée par l'allèle considéré (N : null, L : low, S : secreted, Q : questionable) (28).

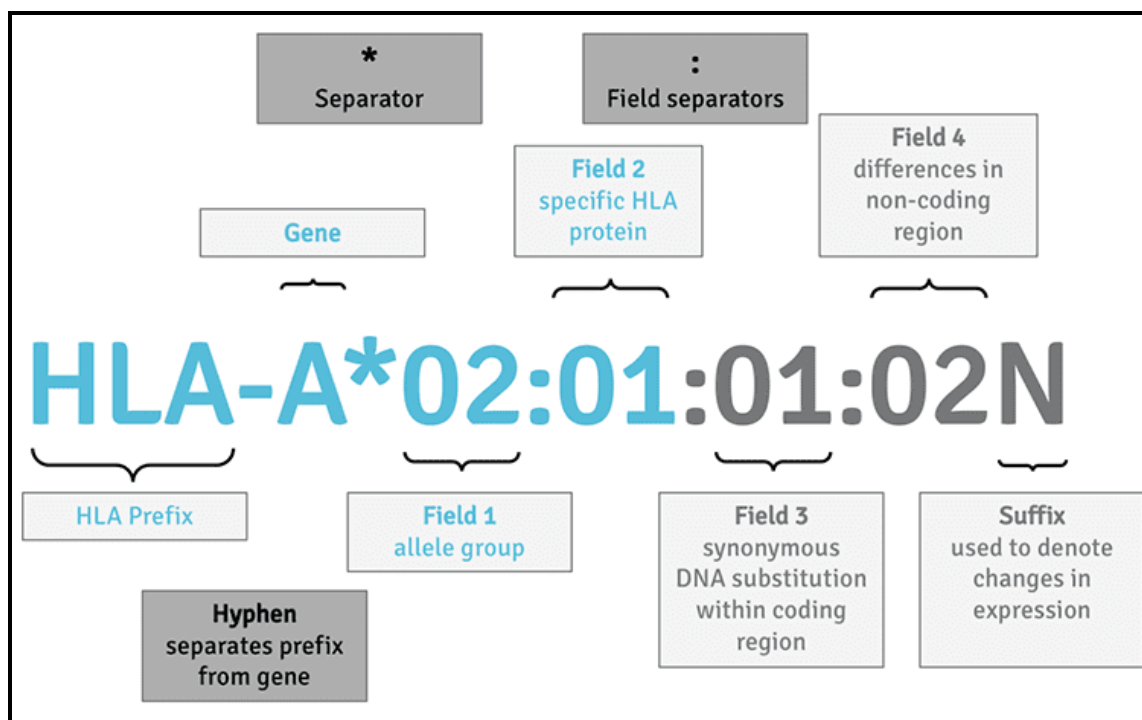


Figure 32 : Nomenclature des molécules HLA de classe I (47)

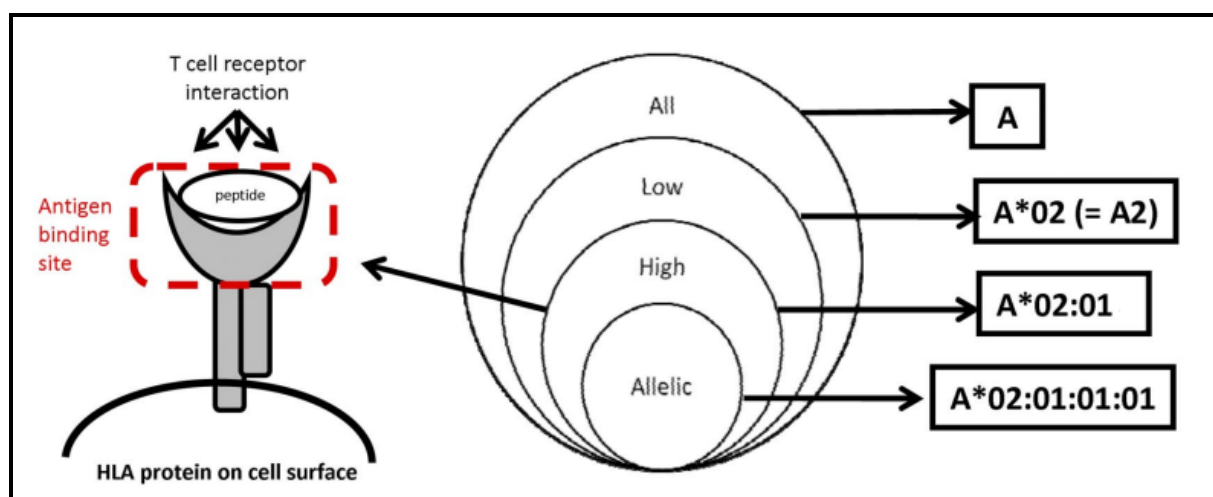


Figure 31: Niveaux de résolution de la nomenclature HLA (48)

5. Caractéristiques génétiques des gènes du système HLA :

5.1- Transmission en bloc des allèles HLA :

Les gènes HLA sont étroitement liés et l'ensemble du CMH est hérité en tant qu'haplotype HLA de chaque parent (groupe d'allèles de différents loci situés sur un même chromosome) (39).

La transmission mendélienne se fait donc en bloc (haplotypes entiers) selon un mode autosomique dominant. Chaque individu hérite d'un haplotype de chacun de ses parents résultant en quatre combinaisons haplotypiques différentes de fréquence statistique identique, soit 25 % (35).

Mais il se peut qu'il se produise des événements de recombinaison (crossing over) (gkj). Le cinquième enfant correspond alors à un sujet « recombinant HLA » avec un haplotype nouveau d'origine maternelle.

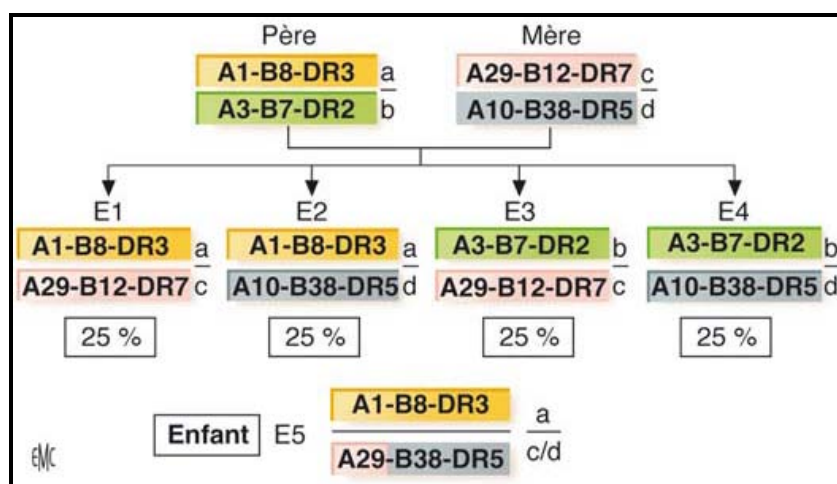


Figure 34: Transmission familiale des haplotypes HLA (35)

5.2- Expression codominante des allèles HLA :

Les protéines codées par les allèles HLA sont exprimées de façon codominante. En d'autres termes, chaque individu exprime à la surface de ses cellules les protéines codées par les allèles HLA (phénotype) provenant des deux haplotypes parentaux transmis (génotype).

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Par conséquent, les cellules portent à leur surface 6 molécules HLA de classe I (2 antigènes pour chacun des loci HLA-A, -B, -C) et 12 molécules HLA de classe II (2 antigènes pour chacun des loci HLA-DR, -DQ, -DP).

Ces molécules HLA peuvent être différentes (hétérozygotie) ou identiques pour un ou plusieurs allèles en cas d'homozygotie (40).

Exemple de génotype (A, B, DR, DQ) et convention d'écriture :

HLA – A2, B44, DR1, DQ5 / A30, B44, DR4, DQ7

ou encore : $\frac{A2 - B44 - DR1 - DQ5}{A30 - B44 - DR4 - DQ7} = \frac{(\text{haplotype a})}{(\text{haplotype b})} = \frac{a}{b}$

L'expression codominante de tous ces gènes permet l'identification des molécules HLA correspondantes et l'établissement d'un phénotype HLA noté :

HLA – A2, 30 ; B44 ; DR1, 4 ; DQ5, 7 (35)

5.3- Déséquilibre de liaison :

Cette propriété du système HLA se traduit par l'association non aléatoire de certains allèles à un ou plusieurs loci différents, conduisant à l'enrichissement d'un haplotype donné dans une population (46).

La différence calculée entre la fréquence d'un haplotype donné (AB) dans une population et le produit des fréquences des allèles (A et B) qui le composent et est appelée déséquilibre de liaison (linkage disequilibrium LD).

$$\Delta = \text{frequency (AB)} - \text{frequency (A) frequency (B)}$$

Ces fréquences (alléliques et haplotypiques) varient selon les groupes ethniques considérés et sont régulièrement réévaluées dans le cadre des études collaboratives internationales (Workshops IHIWS).

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Le plus souvent, le déséquilibre de liaison est positif, avec un excédent d'haplotypes observés. Il peut être négatif lorsque l'haplotype considéré et observé est en défaut par rapport au calcul théorique (35).

5.4- Polymorphisme des gènes HLA :

Les gènes du système HLA sont les plus polymorphes du génome humain. Actuellement, un total de 35820 allèles HLA (25228 de classe I et 10592 de classe II) ont été identifiés sur la base de données IPD-IMGT/HLA. (<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/about/statistics/>)

Au niveau moléculaire, le polymorphisme des gènes de classe I est situé principalement au niveau des exons 2 et 3 qui codent pour les domaines $\alpha 1$ et $\alpha 2$ de la protéine HLA, et sur l'exon 2 pour les gènes de classe II qui codent pour le domaine $\beta 1$. C'est-à-dire pour les 2 classes au niveau du site de fixation du peptide et de la zone en contact avec le récepteur à l'antigène du lymphocyte T (TCR) (40) (Figure 35).

Au sein de la population, le polymorphisme est défini par le nombre et la fréquence des allèles par rapport à un locus. Il existe un nombre colossal de combinaisons possibles entre les séries alléliques HLA (-A, -B, -C, -DR, -DQ, -DP). Chaque individu héritant, à chaque série, de deux gènes (l'un du père, l'autre de la mère) conduit à le rendre, en théorie et en dehors des situations familiales, remarquablement unique (35).

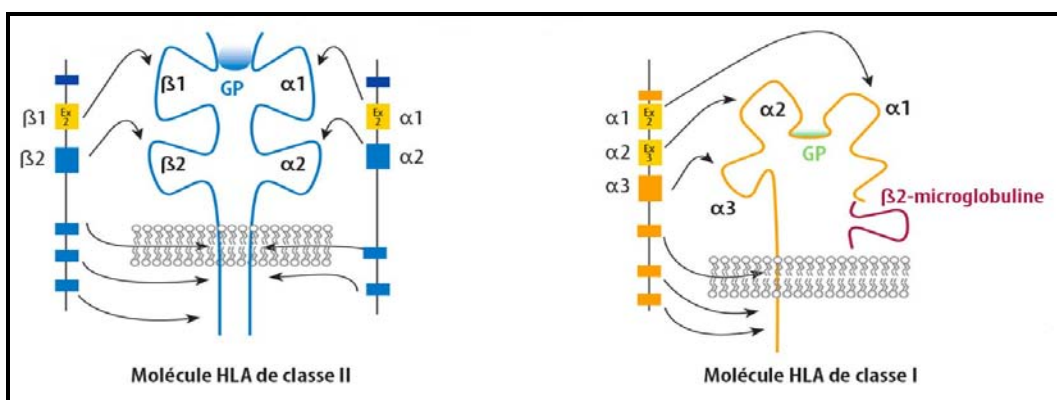


Figure 35: Schématisation des sites de polymorphisme HLA (40)

6. Fonctions des molécules HLA :

6.1- Présentation des peptides antigéniques : (Figure 36)

La mission primordiale des molécules HLA de classe I et de classe II est la présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T qui les reconnaîtront par leurs récepteurs (TCR) spécifiques (40).

Cette reconnaissance spécifique permet tout d'abord d'assurer la sélection positive du répertoire T dans le thymus, puis d'initier une réponse lymphocytaire T primaire et de stimuler de nouveau les lymphocytes T mémoires au cours d'une nouvelle exposition à l'antigène étranger dans les organes lymphoïdes secondaires (35).

6.1-1. Présentation d'un peptide endogène par les molécules HLA de classe I :

Les molécules HLA de classe I participent à la réponse immunitaire adaptative en présentant au TCR des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques un peptide dérivé d'une protéine intracellulaire cytosolique (protéine du soi ou virale ou tumorale) dégradée par le protéasome. (Voie protéasomale)

Le site de présentation des peptides des molécules HLA de classe I possède des caractéristiques structurales qui limitent la taille des peptides à une longueur d'environ 8-10 AA (acides aminés) (40).

6.1-2. Présentation d'un peptide exogène par les molécules HLA de classe II :

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) qui expriment à leur surface les molécules HLA de classe II sont en mesure de capter des antigènes étrangers (bactéries...) dans les endosomes, pour les dégrader en peptides dans les lysosomes. (Voie endosomale).

Les peptides extracellulaires présentés par des molécules HLA de classe II seront reconnus par les lymphocytes T CD4+ auxiliaires (35).

Le site de présentation des peptides des molécules HLA de classe II possède des caractéristiques structurales pouvant accueillir des peptides plus longs (40).

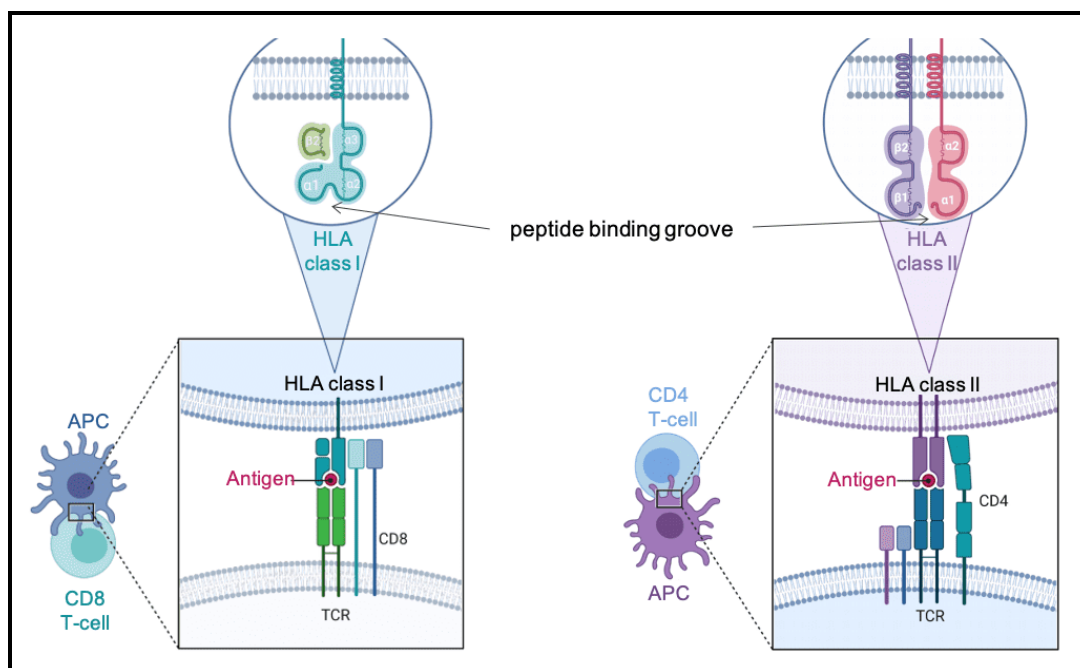


Figure 36 : Présentation des peptides antigéniques par les molécules HLA (49)

6.2- Sélection thymique des lymphocytes T et génération du répertoire lymphocytaire T :

Au cours de leur transit dans le thymus, les cellules T (progéniteurs lymphoïdes T) dérivées de cellules souches hématopoïétiques subissent une maturation particulière, leur donnant un statut de lymphocytes T matures capables de différencier le soi du non soi (35).

Au début, les cellules T se multiplient et génèrent par réarrangement aléatoire de leurs gènes un nombre élevé de TCR. Elles sont ensuite sélectionnées en fonction de la spécificité de leur TCR (38).

La première sélection est une sélection positive où seuls les lymphocytes T dont le TCR ne reconnaît que les molécules HLA du soi sont conservés.

La sélection négative a lieu plus profondément dans le thymus, et permet la destruction des lymphocytes T dont le TCR interagit trop fortement avec un auto-antigène (peptide du soi) présenté par une molécule HLA autologue (réaction auto-immune).

Cette double sélection (DP) s'accompagne simultanément d'un processus d'acquisition de marqueurs de surface ou « clusters de différenciation » (CD), conduisant à deux populations T différentes : une population dite CD8-positive, reconnaissant les peptides du non-soi présentés par des molécules HLA de classe I du soi (= LT cytotoxique), et une population dite CD4-positive, reconnaissant les peptides non soi présentés par des molécules HLA de classe II du soi (= LT auxiliaire ou T helper cells).

Ainsi, un répertoire de lymphocytes T matures non auto-réactifs, dotés de reconnaissance avec restriction par les molécules HLA, quittent le thymus pour circuler dans le sang (35).

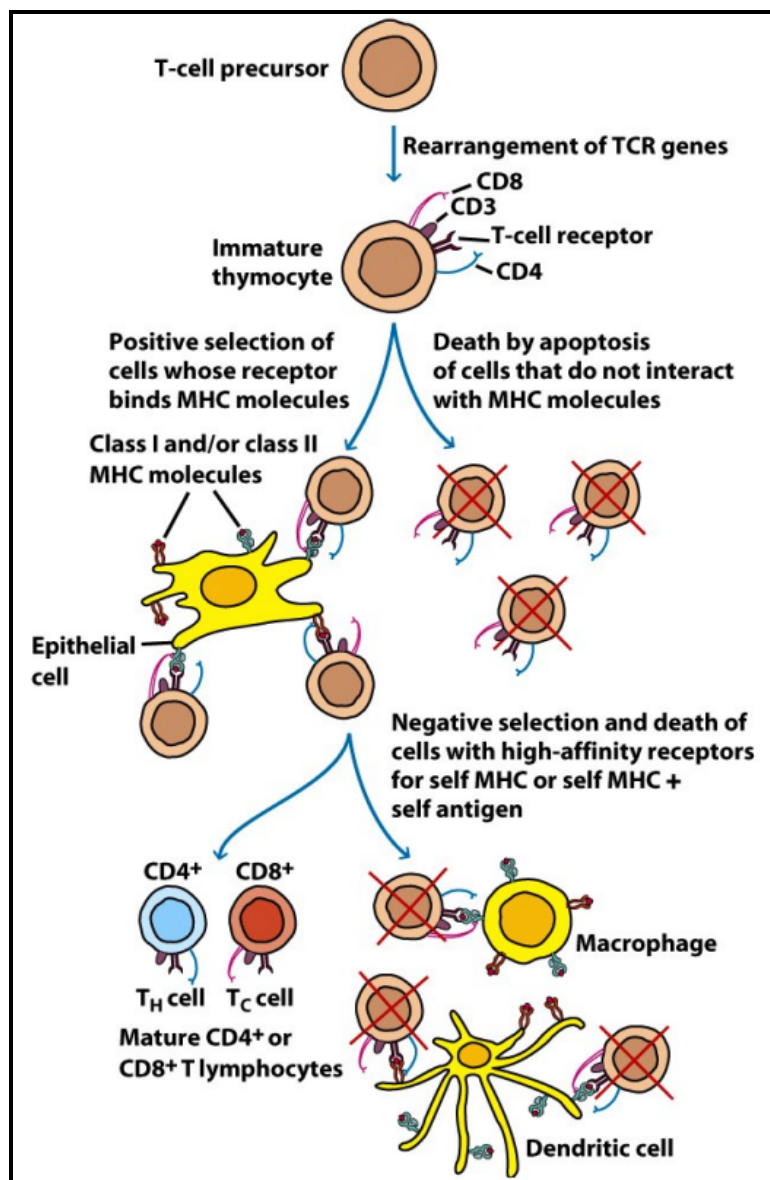


Figure 37 : Maturation et différenciation des lymphocytes T dans le thymus (50)

6.3- Éducation des cellules NK (Natural Killer) par les molécules HLA de classe I :

Les cellules NK sont des lymphocytes du système immunitaire inné capables de lyser des cellules anormales (tumoraux ou infectées) tout en épargnant les cellules saines du soi (51).

Ces fonctions de cytotoxicité naturelle sont régulées par un équilibre entre des signaux d'activation ou d'inhibition de lyse, générés par l'interaction de récepteurs NK inhibiteurs et activateurs avec leurs ligands spécifiques représentés par les molécules HLA de classe I.

L'expression normale des molécules HLA de classe I à la surface des cellules saines empêche physiologiquement la destruction de ces dernières par les cellules NK, contrairement aux cellules tumorales ou infectées qui présentent un défaut d'expression de ces molécules (35).

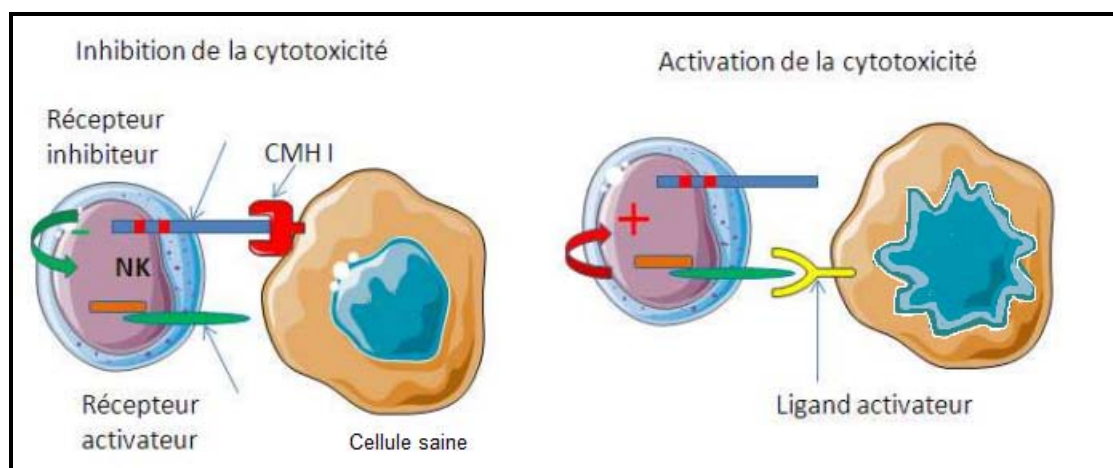


Figure 38 : Régulation de la cytotoxicité des cellules NK par les récepteurs activateurs et inhibiteurs (52)

7. Méthodes de typage :

7.1- Techniques sérologiques :

La technique princeps de leucoagglutination utilisée à la fin des années 1950 a été remplacée par la technique de microlymphocytotoxicité, publiée par Terasaki et McClelland en 1964 (53).

Cette technique dite de lymphocytotoxicité complément dépendante (LCT) nécessite des cellules lymphocytaires viables, isolées le plus souvent du sang périphérique par technique de séparation immuno-magnétique (Fluorobeads) ou par gradient de densité (Ficoll).

La population de lymphocytes totaux peut être utilisée pour des typages HLA de classe I après ajustement de la concentration cellulaire. Les typages HLA de classe II peuvent aussi être réalisés par LCT mais une séparation des lymphocytes T et des lymphocytes B est nécessaire et seule cette dernière population est utilisée (35).

Les lymphocytes sont distribués dans les puits d'une microplaque Terasaki pour être incubés avec une batterie d'anticorps anti-HLA connus et du complément de lapin.

Le pourcentage de cellules lysées est estimé dans chaque puits à l'aide de colorants fluorochromes ajoutés en fin de réaction pour une lecture au microscope à fluorescence (39).

La complexité de l'interprétation est liée à de nombreux paramètres (richesse et viabilité cellulaire, disponibilité et qualité des anticorps, réactions croisées...). Elle est encore plus délicate pour les typages de classe II, c'est pour cela qu'ils sont plutôt réservés aux techniques de biologie moléculaire (35).

7.2- Techniques de biologie moléculaire :

7.2-1. Techniques par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) :

L'introduction de la technique d'amplification génique (PCR) en 1985 a révolutionné toutes les approches d'étude de gènes, du clonage au séquençage, en passant par l'étude du polymorphisme.

Cette technique PCR a augmenté la sensibilité, la spécificité et la simplicité des méthodes d'étude des gènes. Dès lors que sont connues les séquences des différents allèles à évaluer, la sélection des amorces permettra l'amplification d'un fragment de gène qui sera identifié dans un second temps. C'est le principe sur lequel se base les différentes méthodes de typage HLA par PCR (35).

On en distingue au moins quatre groupes de méthodes :

- ***PCR-RFLP (PCR-Restriction Fragment Length Polymorphism) :***

C'est une analyse qui détecte les différences entre des molécules d'ADN homologues après digestion par des enzymes de restriction spécifiques. Les fragments résultants sont séparés en fonction de leur longueur par électrophorèse sur gel d'agarose.

La RFLP, en tant que marqueur moléculaire, a été utilisée pour la première fois en 1975 pour identifier des polymorphismes de séquence d'ADN de sérotypes d'adénovirus. Elle a ensuite été utilisée pour la cartographie du génome humain (54).

- ***PCR-RSCA (PCR-Reference Strand-mediated Conformational Analysis) :***

C'est une méthode de confirmation pour les typages HLA en utilisant des gels de polyacrylamide natifs.

L'échantillon inconnu est amplifié (exon 2 pour un typage HLA de classe II, ou les exons 2 et 3 pour le typage HLA de classe I) puis mélangé avec un allèle de référence amplifié marqué par un colorant.

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

La séparation par électrophorèse à travers un système de gel de polyacrylamide natif avec un laser pour détecter la fluorescence permet de typer avec précision les échantillons au niveau allélique.

À l'époque, cette méthode semblait simple pour le typage HLA au niveau de l'allèle, mais à mesure que de plus en plus d'allèles étaient découverts, leur caractérisation RSCA nécessitait de plus en plus d'allèles de référence.

Une telle analyse de confirmation est probablement plus adaptée aux systèmes moins polymorphes et est maintenant rarement utilisée dans les laboratoires de typage HLA (55).

- ***PCR-SSO (PCR-Sequence Specific Oligonucleotides) :***

La PCR-SSO consiste en l'utilisation d'oligonucléotides spécifiques d'allèles comme sondes plutôt que comme amorces. Il s'agit donc d'un processus d'hybridation dépendant de la température pour déterminer si une sonde se lie à un amplicon.

La technique de « Reverse Dot-Blot » est une variante de la PCR-SSO, où les sondes oligonucléotidiques sont d'abord déposées sur une membrane sur laquelle on hybride les produits de PCR, marqués lors de l'amplification (32).

Comme de plus en plus d'allèles HLA ont été découverts, la technique PCR-SSO s'est avérée plus adaptable que la PCR-SSP, et elle est désormais couplée à la technologie de cytométrie en flux « Luminex® », en utilisant des billes fluorescentes (55).

- ***PCR-SSP (PCR-Sequence Specific Primer) :***

La technique de PCR SSP, développée en 1992, utilise une méthode d'amplification dont les couples d'amorces sont complémentaires et spécifiques d'allèles (kit de typage allélique) ou groupe d'allèles (kit de typage générique) selon la résolution du kit utilisé.

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Cette méthode aboutit très rarement à l'assignation d'allèles en 4 digits, et laisse fréquemment des ambiguïtés alléliques à lever. Pour cette raison, elle est utilisée comme complément parallèlement à la PCR SSO afin d'éliminer un maximum d'ambiguïtés (24).

7.2-2. Techniques par séquençage :

Le séquençage vise à déterminer l'enchaînement des nucléotides qui constituent une molécule d'ADN ou d'ARN, ce qui facilite la mise en évidence des mutations ponctuelles. (9)

Dans le cas du typage HLA, le séquençage permet d'obtenir directement la séquence ADN de tout ou une partie d'un gène codant les molécules HLA, généralement par fragments de quelques centaines de bases (28).

C'est la technique de typage qui permet d'obtenir la meilleure résolution, par rapport aux autres techniques existantes (sérologie, PCR-SSP, PCR-SSO) (24).

- ***Séquençage de type Sanger ou Sanger Sequencing-Based Typing (SSBT) : (1^{ère} génération)***

Conçue en 1977 par Frederick Sanger et ses collègues, cette technique est devenue la méthode préférée pour le typage HLA de résolution allélique même si on a développé des méthodes plus rapides et moins coûteuses (55).

La réalisation de la méthode Sanger nécessite l'utilisation de quatre milieux réactionnels différents, un pour chaque base (Adénine, Thymines, Guanine, Cytosine), dont le volume est de l'ordre du microlitre (μL).

Dans chaque tube, on y dispose l'ADN matrice à séquencer, une ADN polymérase (Taq polymérase), une amorce complémentaire au début du segment à séquencer et un mélange de désoxyribonucléotides triphosphates (dNTP) et de didésoxyribonucléotides (ddNTPs). Ces derniers sont imprégnés d'un marqueur radioactif fluorescent et sont nommés « terminateurs de chaîne »

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Après de multiples réactions de polymérisation, on obtient alors dans chaque tube tous les fragments possibles de différentes tailles finissant par un ddNTP marqué. Une électrophorèse sur gel est ensuite réalisée objectivant la migration des fragments. Ils sont enfin révélés par leur marquage radioactif.

Les automates de séquençage Sanger actuels permettent une analyse plus ou moins rapide des résultats par des logiciels qui comptabilisent et comparent les séquences obtenues à la base de données IPD-IMGT/HLA. L'exploitation des données exige une vérification des seuils choisis de la part d'un opérateur (24).

Le séquençage des gènes HLA peut porter sur les deux allèles (SBT biallélique) ou sur un seul allèle (SBT monoallélique).

Cette technique est recommandée dans les tests de compatibilité HLA définitifs dans le cadre de la transplantation.

Elle permet en outre d'identifier les nouvelles séquences alléliques de gènes HLA et devrait également être utile dans la compréhension de certaines associations HLA-maladie, en précisant les séquences nucléotidiques impliquées (35).

- ***Puces à ADN (Microarrays) : (2^{ème} génération : Sequencing by hybridization)***

Les puces à ADN ou puces de séquençage (microarrays) représentent les premiers outils d'analyse du génome humain à un niveau épigénétique (étude des modifications réversibles, transmissibles et adaptatives de l'expression des gènes sans changer la séquence d'ADN) (56).

Cette technique est fondée sur l'hybridation d'une séquence d'ADN amplifiée à une sonde oligonucléotidique complémentaire fixée sur support solide, l'hybridation étant révélée par utilisation d'un marquage fluorescent (32).

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

La fixation des sondes oligonucléotidiques à la surface reste toutefois un processus coûteux et inefficace ; les sondes doivent être ajoutées en excès pour obtenir une couverture optimale.

Les résultats de cette technique montrent une résolution comparable à celle de la PCR-SSO par technologie Luminex®.

L'objectif est donc de créer un système automatisé utilisant une série de « puces HLA » (HLA-Chip) économiques pour différents loci et différents niveaux de résolution (55).

- ***Séquençage de nouvelle génération (NGS) : (2ème génération : Sequencing by synthesis)***

Le séquençage NGS (Next Generation Sequencing) repose sur une approche de séquençage en parallèle de millions de courts fragments d'ADN de 200 à 400 paires de bases, et permet donc d'analyser ensemble un grand nombre de gènes ou de mélanger des dizaines d'échantillons différents.

La librairie correspond à l'ensemble des fragments d'ADN sélectionnés à séquencer, portant à leurs extrémités par la présence des adaptateurs caractéristiques nécessaires à la réaction d'amplification clonale et celle de séquençage (28) (56).

Les principales étapes successives du typage HLA par NGS sont les suivantes : (24)

- Extraction de l'ADN
- Préparation d'une librairie
- Amplification clonale de la librairie par PCR
- Séquençage
- Analyse informatique des données

Il existe deux approches possibles pour sélectionner la cible d'intérêt et préparer la librairie : (24) (28)

- L'amplicon-based exon sequencing : les exons clés des gènes HLA sont d'abord amplifiés par PCR avant le séquençage.

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

C'est une stratégie économique dont le résultat obtenu est de haute résolution, et de ce fait très utilisée par les registres de donneurs volontaires de moelle osseuse.

- Le shot gun : De larges fragments de gènes ou même des gènes HLA entiers sont d'abord amplifiés avant d'être fragmentés par des méthodes mécaniques (ultrasons) ou enzymatiques (exonucléases).

Cette approche est préconisée par les laboratoires de typage HLA.

Les logiciels de lecture doivent alors réarranger la séquence complète des allèles à partir des fragments et les comparer à la base de référence IPD-IMGT/HLA pour déterminer le typage du patient.

Bien que la technique ait certains défauts connus, les résultats de plusieurs dizaines d'échantillons atteignent un niveau de résolution allélique et sont obtenus en seulement quelques jours (28).

8. Association HLA-maladie :

Cela fait plus de 60 ans que les premières associations entre les molécules HLA et les maladies humaines ont été décrites, notamment celles de la maladie d'Hodgkin avec HLA-B5 en 1967 (57), de la leucémie aiguë lymphoblastique avec HLA-A2 (58), et de la spondylarthrite ankylosante avec HLA-B27 en 1973 (59).

Au cours de ces dernières décennies, un grand nombre d'études ont rapporté de plus en plus d'associations HLA-maladies dans différentes ethnies avec des risques relatifs très variables, mais la confirmation de ces constats est restée dépendante de l'évolution des techniques de typage HLA (35).

Deux approches statistiques ont été adoptées au cours de ces études pour démontrer l'existence et la force de l'association HLA-maladie : (60)

- La première consiste à comparer la fréquence allélique de l'antigène HLA dans un groupe de malades à celle retrouvée dans un groupe de témoins. La force de cette association est estimée par le « Risque Relatif » (RR) et la signification statistique des résultats est calculée par un test de Chi carré.
- La deuxième approche consiste à étudier la transmission d'un haplotype HLA dans des familles dont plusieurs membres sont atteints d'une affection donnée. Sans être liée à un antigène HLA précis, la maladie est conditionnée à un gène appartenant au CMH si cet haplotype HLA accompagne la maladie.

La longue liste de maladies associées au système HLA a longtemps été gouvernée par les maladies auto-immunes, inflammatoires et infectieuses mais il a été récemment découvert que le CMH jouerait un rôle dans certains troubles neurologiques révélant des composantes auto-immunes dans ces pathologies (61).

Par ailleurs, l'étude des associations HLA-maladies a connu un progrès considérable dans l'identification des mécanismes immuno-génétiques de susceptibilité et de résistance aux

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

maladies ainsi que dans les investigations étiologiques et pathogéniques de ces maladies. Dans certains cas où l'association est très forte, elle apporte même une aide au diagnostic (60).

A ce jour, les mécanismes qui régissent ces associations HLA-maladies n'ont pas été entièrement élucidés. Plusieurs hypothèses ont été avancées se répartissant en deux écoles : (62) (63)

Les unes accusent une « mistaken identity » (identité erronée), dans laquelle un allèle HLA semble être associé à une maladie, alors que le véritable coupable appartient à un locus différent dans l'haplotype, ou s'associe par déséquilibre de liaison à un autre locus de la région HLA.

- C'est le cas de la narcolepsie où une association apparente avec HLA-DRB1*15 s'est avérée plus tard être effectivement attribuée à un allèle HLA-DQ dans l'haplotype HLA-DQB1*06-HLA-DRB1*15, et celui de l'hémochromatose associée initialement au HLA-A3 qui en fait se trouvait en déséquilibre de liaison avec un gène du locus HLA de classe I non classique (gène HFE H=high, FE=Fe²⁺). Cependant, il est important à noter que l'association basée sur l'haplotype et le déséquilibre de liaison ne font que diriger le blâme sur un autre gène et ne fournissent pas d'hypothèses vérifiables pour expliquer le mécanisme pathogène des molécules HLA dans l'étiologie de la maladie.

Les autres impliquent une réactivité immunitaire aux auto-antigènes due à une sélection aberrante du répertoire des cellules T, une réaction immunitaire croisée avec des antigènes étrangers, ou alors une attaque immunitaire contre les antigènes du « soi altéré ».

Ces trois hypothèses renvoient au rôle principal des molécules HLA dans la présentation des peptides antigéniques. Les maladies seraient donc des réactions immunitaires à des antigènes spécifiques du soi ou du non soi.

Toutefois, elles sont inconciliables avec nombreuses observations concernant la biologie, l'épidémiologie et l'évolution des molécules HLA :

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

- Premièrement, la spécificité de la reconnaissance immunitaire est mise en cause lorsqu'une seule molécule HLA se trouve associée à plusieurs maladies (HLA-DRB1*04 avec la polyarthrite rhumatoïde et le diabète de type 1 ou HLA-DQB1*06 avec la narcolepsie et la sclérose en plaques).
- Deuxièmement, un mécanisme basé sur un antigène spécifique n'expliquerait pas la non-spécificité d'espèces que les maladies associées aux molécules HLA peuvent démontrer. En effet, certaines molécules HLA associées à des pathologies humaines peuvent également conférer une susceptibilité chez les animaux (HLA-DRB1*04 associé à la PR humaine prédispose à l'arthrite inflammatoire chez la souris)
- Troisièmement, des associations significatives basées sur les allèles HLA ont été observées dans des conditions qui n'impliquent pas la reconnaissance d'antigènes ou toute pathogénèse d'origine immunitaire. (la narcolepsie est un trouble cérébral médié par les neurotransmetteurs qui n'est pas connu pour impliquer la présentation d'antigènes).
- Quatrièmement, les hypothèses basées sur la présentation de l'antigène ne peuvent pas facilement expliquer l'impact de la dose d'allèle sur la gravité de la maladie, ou offrir une explication plausible des effets de la dose d'allèle sur les taux de concordance chez les jumeaux monozygotes.

Finalement, l'existence des associations HLA-maladies fournit des arguments et non des preuves que les mécanismes immunitaires sont impliqués dans la pathogénèse. En réalité, c'est une combinaison de facteurs tant au niveau du système HLA qu'au niveau d'autres gènes, qui confère une prédisposition génétique au développement de la maladie (64).

II. Discussion de nos résultats :

1. Comparaison des fréquences des loci HLA entre les populations marocaines et internationales :

La population marocaine est caractérisée par une grande diversité ethnique et raciale due à son histoire marquée par les flux migratoires et les relations avec les différentes populations du monde. Toutes ces populations ont probablement contribué au background génétique de la population marocaine actuelle.

Plusieurs études marocaines ont analysé l'influence de cette diversité ethno-raciale sur la distribution et la fréquence des allèles HLA dans la population marocaine saine, avec des échantillons pouvant être issus de villes ou de régions spécifiques, ou à une plus grande échelle, au niveau de toutes les régions du pays.

Les régions étudiées sont celles contenant les villes d'Agadir (65), d'El Jadida (66), de Settat (67), de Casablanca (68) (69) et de Nador (70). Deux études se sont intéressées à l'ensemble des régions du pays (71) (72) en se basant sur le découpage administratif du Maroc en 16 régions.

La comparaison des travaux décrivant la distribution et le polymorphisme HLA de la population marocaine est difficile car la sensibilité des techniques utilisées ainsi que les loci HLA testés varient selon les investigateurs. Néanmoins, ces travaux apportent un certain nombre d'informations et permettent d'établir une première base (5).

Dans notre étude, nous avons inclus 703 donneurs provenant des 12 régions selon le dernier découpage territorial du Maroc.

Dans un premier temps, nous discuterons nos résultats en les comparant aux différentes études disponibles sur le polymorphisme HLA dans la population marocaine, ensuite nous choisirons certaines études anthropologiques représentant les populations de différents continents pour enrichir la discussion :

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

- Asie de l'ouest (Turquie (73) (74))
- Afrique du nord (Soudan (75))
- Amérique du sud (Brésil (76) (77))
- Europe du sud (Espagne (78))

1.1- Locus HLA-A :

a) Comparaison des fréquences des loci HLA avec les études similaires marocaines :

Les groupes d'allèles du locus HLA-A les plus fréquents dans notre population étaient A2 (23,31%), A1 (11,62%), A3 (8,92%), A23 et A24 (7,97%), A68 (7,82%), et A30 (6,51%).

Nos résultats rejoignent les séries de Brick C. et al où les groupes d'allèles HLA-A2, -A1, et -A3 viennent en tête de liste, suivis des groupes d'allèles HLA-A30, -A23, et -A24.

Dans la même étude, le groupe allélique HLA-A68 était moins fréquent chez la population étudiée en 2006 (4,6%) comparativement à celle étudiée en 2015 (6,1%) qui se rapproche le plus du résultat de notre étude (7,82%). (Tableau XXIV)

Tableau XXIV : Comparaison de la fréquence du locus HLA-A avec les études marocaines régionales

| Locus HLA-A | Brick C. et al. 2006 (71) | Brick C. et al. 2015 (72) | Notre étude |
|-------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | Diverses régions (n=110) | Diverses régions (n=647) | Diverses régions (n=684) |
| A1 | 10 | 12,5 | 11,62 |
| A2 | 19,1 | 19,2 | 23,31 |
| A3 | 10 | 8,7 | 8,92 |
| A11 | 3,6 | 3,3 | 3,65 |
| A23 | 6,8 | 6,9 | 7,97 |
| A24 | 6,8 | 6,5 | 7,97 |
| A25 | - | 0,4 | 0,15 |
| A26 | 3,6 | 2,9 | 2,63 |
| A29 | 4,1 | 3,4 | 3,14 |
| A30 | 7,7 | 10 | 6,51 |
| A31 | 2,7 | 1,3 | 1,24 |
| A32 | 4,1 | 4,1 | 3,65 |
| A33 | 5 | 5,3 | 4,02 |
| A34 | 1,4 | 1,5 | 2,27 |
| A36 | - | 0,3 | 0,22 |
| A66 | 2,3 | 1,2 | 0,95 |
| A68 | 4,6 | 6,1 | 7,82 |
| A69 | 0,9 | 0,2 | 0,22 |
| A74 | 0,5 | 0,5 | 0,8 |
| A80 | 0,9 | 0,8 | 1,46 |

L'analyse des différentes publications marocaines sur le polymorphisme HLA au niveau de la région de Casablanca-Settat a montré une disparité concernant la distribution des groupes d'allèles HLA-A29 et -A68.

En effet, chez la population issue de la région de Casablanca-Settat de notre étude, le groupe d'allèles HLA-A29 prédominait avec une fréquence de 8,82% ($p < 0,001$), contrairement aux études de Choukri F. et al. et de Kabbaj M. et al. où il était quasi-absent.

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Quant au groupe d'allèles HLA-A68, la totalité des études rapportent des fréquences considérablement élevées (9,3%, 8,1%, 9,4%, et 7,6%), à l'opposé de la nôtre où nous avons constaté une fréquence moins importante (4,9%). (Tableau XXV)

Tableau XXV : Comparaison de la fréquence du locus HLA-A avec des études de la région de Casablanca-Settat

| Locus HLA-A | Gomez E. et al. 2000 (66) | Oumhani K. et al. 2002 (67) | Choukri F. et al. 2002 (68) | Kabbaj M. et al. 2011 (69) | Notre étude |
|-------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | El Jadida (n=96) | Settat (n=197) | Casablanca (n=100) | Casablanca (n=125) | Casablanca-Settat (n=51) |
| A1 | 14,8 | 13,5 | 11 | 11,2 | 11,76 |
| A2 | 26,2 | 18,3 | 21 | 18,4 | 21,57 |
| A3 | 6,7 | 5,4 | 10 | 10,8 | 9,8 |
| A11 | 6,7 | 3,4 | 3 | 4 | 0,98 |
| A23 | 4,1 | 7,4 | 5,6 | 4,4 | 3,92 |
| A24 | 7,3 | 4,1 | 4,6 | 8,4 | 6,86 |
| A25 | 2 | 1 | - | 1,2 | - |
| A26 | 1,4 | 2,7 | 3 | 2 | 6,86 |
| A29 | 3,4 | 6,8 | 2 | - | 8,82 |
| A30 | 10,1 | 13 | 8,9 | 6 | 8,82 |
| A31 | 0,6 | 2 | 1,5 | 0,8 | - |
| A32 | 2,7 | 3,4 | 3 | 4,4 | 4,9 |
| A33 | 2,7 | 3,4 | 7,8 | 4 | 3,92 |
| A34 | 1,4 | 1,4 | 1 | 1,6 | 2,94 |
| A36 | - | - | - | 0,8 | - |
| A66 | 0,6 | 1,4 | 1 | 1,2 | - |
| A68 | 9,3 | 8,1 | 9,4 | 7,6 | 4,9 |
| A69 | - | 1,4 | 1 | 0,8 | 0,98 |
| A74 | - | 0,7 | - | - | 0,98 |
| A80 | - | 2,7 | - | - | - |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Dans notre série, le groupe d'allèles HLA-A2 était le plus répandu chez la population issue du Nord du Maroc (30,36%, $p < 0,001$), ce qui concorde avec les résultats de la série de Piancatelli D. et al. (17,8%).

Toutefois, la faible fréquence du groupe allélique HLA-A24 (6,2%) et l'absence de HLA-A36 ne concordent pas avec les résultats de notre série (11,61% et 2,68%) (Tableau XXVI).

Tableau XXVI : Comparaison de la fréquence du locus HLA-A avec une population du Nord du Maroc

| Locus HLA-A | Piancatelli D. et al. 2004 (70) | Notre étude |
|-------------|------------------------------------|----------------------|
| | Nador (n=73) | Nord du Maroc (n=56) |
| A1 | 13,7 | 8,93 |
| A2 | 17,8 | 30,36 |
| A3 | 7,5 | 13,39 |
| A11 | 4,8 | 2,68 |
| A23 | 8,2 | 7,14 |
| A24 | 6,2 | 11,61 |
| A25 | 0,7 | - |
| A26 | 0,7 | 4,46 |
| A29 | 4,1 | 0,89 |
| A30 | 11 | 5,36 |
| A31 | 2,1 | - |
| A32 | 3,4 | - |
| A33 | 5,5 | 1,79 |
| A34 | 2,1 | 1,79 |
| A36 | - | 2,68 |
| A66 | 2,1 | - |
| A68 | 9 | 5,36 |
| A69 | - | - |
| A74 | 1,4 | 1,79 |
| A80 | - | 0,89 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

b) Comparaison des fréquences des loci HLA avec les études similaires étrangères :

Les groupes d'allèles HLA-A1, -A2 et -A3 sont les plus prépondérants dans l'ensemble des populations étudiées. Toutefois, il existe une disparité de distribution pour les groupes d'allèles HLA-A11, -A23, et -A43.

En effet, le groupe d'allèles HLA-A11 était le moins fréquent (3,65%) dans notre population comparativement aux autres populations tandis que HLA-A23 était le plus représenté (7,97%). Le groupe d'allèles HLA-A43 était absent dans notre population ainsi que dans celles d'Espagne (78) et de Turquie (73), contrairement à celles du Soudan (75) et du Brésil (76) (Tableau XXVII).

Tableau XXVII : Comparaison de la fréquence du locus HLA-A avec des études similaires internationales

| Locus HLA-A | Uyar F.A. et al. 2004 (73) | Dafalla A.M. et al. 2011 (75) | Ravazzi C. et al. 2016 (76) | Boix F. et al. 2021 (78) | Notre étude |
|-------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Turquie (n=142) | Soudan (n=250) | Brésil (n=2624) | Espagne (n=1743) | Diverses régions (n=684) |
| A1 | 10,9 | 16,8 | 8,1 | 10,63 | 11,62 |
| A2 | 25,7 | 48,4 | 25,1 | 27,18 | 23,31 |
| A3 | 7,8 | 17,6 | 9,6 | 10,15 | 8,92 |
| A11 | 9,2 | 7,2 | 5,6 | 7 | 3,65 |
| A23 | 1,4 | 7,6 | 5,4 | 3,52 | 7,97 |
| A24 | 13 | 17,2 | 10,4 | 9,64 | 7,97 |
| A25 | 2,1 | 2 | 1,5 | 1,77 | 0,15 |
| A26 | 8,1 | 4 | 3,6 | 4,21 | 2,63 |
| A29 | 1,1 | 2,4 | 3,9 | 7,61 | 3,14 |
| A30 | 2,8 | 22 | 6,4 | 5,06 | 6,51 |
| A31 | 1,8 | 4,8 | 3,6 | 2,04 | 1,24 |
| A32 | 2,8 | 6,4 | 2,5 | 3,68 | 3,65 |
| A33 | 1,4 | 3,2 | 2,8 | 2,32 | 4,02 |
| A34 | - | - | 0,9 | 0,16 | 2,27 |
| A36 | 0,4 | 1,2 | 0,4 | 0,03 | 0,22 |
| A43 | - | 0,8 | 0,2 | - | - |
| A66 | - | 2 | 1,4 | 0,76 | 0,95 |
| A68 | 3,8 | 12 | 5,7 | 3,6 | 7,82 |
| A69 | 0,7 | 1,2 | 0,2 | 0,4 | 0,22 |
| A74 | 1,1 | 2,4 | 1,3 | 0,05 | 0,8 |
| A80 | 0,7 | - | 0,3 | 0,2 | 1,46 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

1.2- Locus HLA-B :

a) Comparaison des fréquences des loci HLA-B avec les études similaires marocaines :

Les groupes d'allèles du locus HLA-B les plus fréquents dans notre population étaient HLA-B51 (9,94%), suivi de -B44 (9,21%), -B8 (6,58%), - B49 (6,43%), et -B45 (6%) alors que dans les études de Brick C. et al., les groupes d'allèles les plus prédominants étaient HLA-B44 (9,6% et 12,4%), -B7 (7,7% et 6,4%), et -B35 (6,4% et 6,5%) (Tableau XXVIII).

Tableau XXVIII : Comparaison de la fréquence du locus HLA-B avec les études marocaines régionales

| Locus HLA-B | Brick C. et al. 2006 (71) | Brick C. et al. 2015 (72) | Notre étude |
|-------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| | Diverses régions (n=110) | Diverses régions (n=647) | Diverses régions (n=684) |
| B2 | - | - | 0,07 |
| B7 | 7,7 | 6,4 | 5,7 |
| B8 | 4,6 | 6,1 | 6,58 |
| B13 | 0,9 | 1,9 | 1,02 |
| B14 | 3,6 | 5,2 | 4,31 |
| B15 | 6,8 | 5,2 | 1,68 |
| B17 | - | - | 0,8 |
| B18 | 6,8 | 5,8 | 4,24 |
| B21 | - | - | 0,3 |
| B27 | 2,7 | 1,7 | 3,66 |
| B35 | 6,4 | 6,5 | 5,7 |
| B37 | 1,8 | 0,8 | 0,66 |
| B38 | 3,6 | 3 | 3,14 |
| B39 | 0,9 | 1 | 2 |
| B40 | 0,9 | 2,1 | 2,48 |
| B41 | 5 | 3,3 | 2,41 |
| B42 | 0,9 | 1,2 | 2,12 |
| B44 | 9,6 | 12,4 | 9,21 |
| B45 | 5,5 | 2,2 | 6 |
| B47 | 2,3 | 0,5 | 0,44 |
| B49 | 2,7 | 7,1 | 6,43 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

| | | | |
|------------|-----|-----|-------------|
| B50 | 5 | 6,1 | 5,19 |
| B51 | 4,1 | 5,7 | 9,94 |
| B52 | 2,3 | 1,9 | 1,24 |
| B53 | 1,8 | 3,2 | 2,63 |
| B55 | 0,9 | 0,5 | 0,22 |
| B56 | - | 0,4 | 0,22 |
| B57 | 2,3 | 2,1 | 2,27 |
| B58 | 3,6 | 1,2 | 4,16 |
| B62 | - | - | 0,22 |
| B63 | - | - | 2,12 |
| B64 | - | - | 0,15 |
| B65 | - | - | 0,07 |
| B70 | - | - | 0,07 |
| B71 | - | - | 0,07 |
| B72 | - | - | 1,68 |
| B73 | - | 0,1 | 0,07 |
| B78 | 0,9 | 1,3 | 0,66 |

Dans la population issue de la région de Casablanca-Settat, le groupe allélique le plus répandu était HLA-B51 (15,69%), ce qui concorde avec des études ayant porté sur des populations des villes de Casablanca et d'El Jadida. En revanche, celle en rapport avec la ville de Settat rapporte une fréquence de 4,1%.

Quant au groupe d'allèles HLA-B44, il était considérablement plus fréquent dans les études portant sur les villes de Casablanca et de Settat (11,4%, 10,2% et 7,7%) comparativement aux autres études (Tableau XXIX).

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Tableau XXIX : Comparaison de la fréquence du locus HLA-B avec des études de la région de Casablanca-Settat

| Locus HLA-B | Gomez E. et al. 2000 (66) | Oumhani K. et al. 2002 (67) | Choukri F. et al. 2002 (68) | Kabbaj M. et al. 2011 (69) | Notre étude |
|-------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | El Jadida (n=96) | Settat (n=197) | Casablanca (n=100) | Casablanca (n=125) | Casablanca-Settat (n=51) |
| B2 | - | - | - | - | - |
| B7 | 9 | 4,8 | 5,6 | 5,7 | 4,9 |
| B8 | 5,8 | 6,2 | 4,6 | 6,9 | 8,82 |
| B12 | - | - | - | - | - |
| B13 | 1,1 | 2,1 | 0,5 | 0,8 | 2,94 |
| B14 | 4,7 | 5,5 | 3,7 | 5,7 | 5,88 |
| B15 | - | 4,8 | 6 | 4,9 | - |
| B17 | - | - | - | - | - |
| B18 | 4,2 | 4,1 | 3,7 | 4 | 3,92 |
| B21 | - | - | - | - | - |
| B27 | 0,5 | 1,4 | 3,7 | 0,8 | 3,92 |
| B35 | 5,3 | 6,9 | 6,5 | 5,7 | 10,78 |
| B37 | - | - | - | 1,2 | 0,98 |
| B38 | 2,6 | 0,7 | 1,4 | 3,6 | 1,96 |
| B39 | 2,1 | 4,9 | 4,6 | 0,8 | 2,94 |
| B40 | - | 3,5 | - | 1,2 | 4,9 |
| B41 | 2,6 | 3,5 | 1,8 | 2 | 0,98 |
| B42 | 0,5 | 2,7 | 0,9 | 0,4 | 0,98 |
| B44 | 5,3 | 10,2 | 11,4 | 7,7 | 6,86 |
| B45 | 7,4 | 6,8 | 0,5 | 3,2 | 1,96 |
| B47 | - | 0,7 | 0,9 | 0,4 | - |
| B49 | 5,8 | 3,4 | 4,1 | 4,8 | 3,92 |
| B50 | 5,3 | 12,4 | 9,9 | 6,5 | 5,88 |
| B51 | 7,4 | 4,1 | 8,5 | 8,1 | 15,69 |
| B52 | 3,7 | 1,4 | - | 4 | 0,98 |
| B53 | 4,2 | 2,1 | 3,7 | 4 | 4,9 |
| B55 | 0,5 | 0,7 | 2,7 | 0,4 | 0,98 |
| B56 | - | - | - | - | - |
| B57 | 2,1 | 4,1 | 4,6 | 1,2 | - |
| B58 | 6,3 | 3,4 | - | 2,8 | 1,96 |
| B62 | 4,7 | - | - | - | - |
| B63 | 2,1 | - | - | - | - |
| B64 | - | - | - | - | - |
| B65 | - | - | - | - | - |
| B70 | - | - | - | - | - |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

| | | | | | |
|-----|---|---|-----|-----|------|
| B71 | - | - | - | - | - |
| B72 | - | - | - | - | 1,96 |
| B73 | - | - | 0,9 | - | 0,98 |
| B78 | - | - | - | 0,4 | - |

Nous avons noté la prépondérance du groupe d'allèles HLA-B38 dans la population issue du Nord du Maroc (12,5%, $p < 0,001$), ce qui n'est pas concordant avec les données de l'étude de Piancatelli D. et al., qui a concerné la population de Nador (Tableau XXX).

Tableau XXX : Comparaison de la fréquence du locus HLA-B avec une population du Nord du Maroc

| Locus HLA-B | Piancatelli D. et al. 2004 (70) | Notre étude |
|-------------|------------------------------------|----------------------|
| | Nador (n=73) | Nord du Maroc (n=56) |
| B2 | - | - |
| B7 | 2,9 | 8,93 |
| B8 | 8,7 | 8,93 |
| B13 | - | 1,79 |
| B14 | 5 | 2,68 |
| B15 | 1,4 | 1,79 |
| B17 | - | - |
| B18 | 5,1 | 1,79 |
| B21 | - | - |
| B27 | 3,5 | 2,68 |
| B35 | 6,4 | - |
| B37 | 0,7 | - |
| B38 | 1,4 | 12,5 |
| B39 | 0,7 | - |
| B40 | 0,7 | 0,89 |
| B41 | 6,5 | 1,79 |
| B42 | 0,7 | 0,89 |
| B44 | 21,7 | 9,82 |
| B45 | 4,3 | 7,14 |
| B47 | 0,7 | 2,68 |
| B49 | 5,1 | 4,46 |
| B50 | 11,6 | 6,25 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

| | | |
|-----|-----|------|
| B51 | 4,3 | 8,93 |
| B52 | 0,7 | - |
| B53 | 1,4 | 5,36 |
| B55 | - | - |
| B56 | - | - |
| B57 | 2,1 | 1,79 |
| B58 | 2,1 | 4,46 |
| B62 | - | - |
| B63 | - | 1,79 |
| B64 | - | - |
| B65 | - | - |
| B70 | - | - |
| B71 | - | - |
| B72 | - | 2,68 |
| B73 | - | - |
| B78 | - | - |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

b) Comparaison des fréquences des loci HLA-B avec les études similaires étrangères :

L'étude soudanaise de Dafalla A.M. et al., rapporte une fréquence considérablement élevée pour le groupe d'allèles HLA-B51 (17,6%). Ceci concorde avec nos résultats avec cependant une fréquence moindre (9,94%). Cette même étude a montré une prédominance d'autres groupes d'allèles, moins fréquents dans notre étude, tels que HLA-B41 (15,6%) et -B39 (13,2%). En outre, le groupe d'allèles HLA-B44 était bien représenté dans la majorité des études mis à part celle du Soudan (75).

Chez notre population, le groupe d'allèles HLA-B35 était le moins fréquent comparativement aux autres études (5,7%) tandis que la fréquence du groupe d'allèles HLA-B45 était la plus élevée (6%) (Tableau XXXI).

Tableau XXXI : Comparaison de la fréquence du locus HLA-B avec des études similaires internationales

| Locus HLA-B | Uyar F.A. et al. 2004 (73) | Dafalla A.M. et al. 2011 (75) | Ravazzi C. et al. 2016 (76) | Boix F. et al. 2021 (78) | Notre étude |
|-------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Turquie (n=142) | Soudan (n=250) | Brésil (n=2624) | Espagne (n=1743) | Diverses régions (n=684) |
| B2 | - | - | - | - | 0,07 |
| B7 | 4,9 | 8,4 | 6,9 | 7,97 | 5,7 |
| B8 | 4,2 | 6,4 | 5,7 | 6,14 | 6,58 |
| B13 | 1,4 | 4,8 | 0,9 | 1,32 | 1,02 |
| B14 | 2,4 | - | 4,3 | 6,2 | 4,31 |
| B15 | 5,6 | - | 9,5 | 5,2 | 1,68 |
| B17 | - | - | - | - | 0,8 |
| B18 | 6,3 | 4,8 | 5,5 | 7,6 | 4,24 |
| B21 | - | - | - | - | 0,3 |
| B27 | 2,8 | 2,8 | 2 | 2,03 | 3,66 |
| B35 | 20,4 | 11,2 | 11,8 | 10,15 | 5,7 |
| B37 | 0,4 | 3,2 | 1,3 | 1 | 0,66 |
| B38 | 4,9 | 6,8 | 2,4 | 3,25 | 3,14 |
| B39 | 2,4 | 13,2 | 2,9 | 1,83 | 2 |
| B40 | 2,1 | - | 4,3 | 3,8 | 2,48 |
| B41 | 1,1 | 15,6 | 1,1 | 1,14 | 2,41 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

| | | | | | |
|------------|------------|-------------|-------------|-----------|-------------|
| B42 | - | 2,8 | 1,4 | 0,07 | 2,12 |
| B44 | 7,4 | 2,8 | 10,6 | 16 | 9,21 |
| B45 | 0,7 | 3,2 | 1,9 | 1,45 | 6 |
| B47 | 1,1 | 3,2 | 0,2 | 0,29 | 0,44 |
| B49 | 3,5 | 8 | 2,6 | 4,19 | 6,43 |
| B50 | 3,9 | 10,4 | 1,9 | 2,79 | 5,19 |
| B51 | 13 | 17,6 | 9,4 | 8,41 | 9,94 |
| B52 | 3,5 | 10 | 1,8 | 1,39 | 1,24 |
| B53 | 0,4 | 6 | 2,2 | 1,2 | 2,63 |
| B55 | 1,8 | 0,8 | 1,1 | 1,27 | 0,22 |
| B56 | - | 0,4 | 0,5 | 0,37 | 0,22 |
| B57 | 2,4 | 11,6 | 2,4 | 2,66 | 2,27 |
| B58 | 1,4 | 2,8 | 2,3 | 1,05 | 4,16 |
| B62 | - | 0,4 | - | - | 0,22 |
| B63 | - | 3,2 | - | - | 2,12 |
| B64 | - | 3,6 | - | - | 0,15 |
| B65 | - | 2,4 | - | - | 0,07 |
| B70 | - | - | - | - | 0,07 |
| B71 | - | 2 | - | - | 0,07 |
| B72 | - | 5,6 | - | - | 1,68 |
| B73 | 0,4 | 1,2 | 0,2 | 0,07 | 0,07 |
| B78 | - | - | 0,2 | 0,07 | 0,66 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

1.3- Locus HLA-DRB1 :

a) Comparaison des fréquences des loci HLA-DR avec les études similaires marocaines :

Les groupes d'allèles du locus HLA-DRB1 les plus prédominants dans notre population étaient HLA-DRB1* 03 (19,2%), suivi de -DRB1*13 (15,8%), puis -DRB1*07 (14,86%) et -DRB1*15 (13,31%).

Les deux études de Brick C. et al., confirment nos résultats quant à la prédominance de HLA-DRB1*03. Toutefois, ces études rapportent des fréquences plus importantes des groupes alléliques HLA-DRB1*04, ce qui n'est pas le cas dans notre série (Tableau XXXII).

Tableau XXXII : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DRB1 avec les études marocaines régionales

| Locus HLA-DRB1 | Brick C. et al. 2006 (71) | Brick C. et al. 2015 (72) | Notre étude |
|----------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | Diverses régions (n=110) | Diverses régions (n=647) | Diverses régions (n=323) |
| DRB1*01 | 5,6 | 6,4 | 7,43 |
| DRB1*03 | 17,1 | 16,9 | 19,2 |
| DRB1*04 | 15,3 | 18,4 | 12,7 |
| DRB1*07 | 13,9 | 13 | 14,86 |
| DRB1*08 | 1,4 | 3,1 | 2,48 |
| DRB1*09 | - | 0,8 | 1,55 |
| DRB1*10 | 2,8 | 2,3 | 0,93 |
| DRB1*11 | 9,7 | 7,7 | 10,1 |
| DRB1*12 | 0,5 | 0,5 | 0,62 |
| DRB1*13 | 12,5 | 11,3 | 15,8 |
| DRB1*14 | 1,4 | 2,2 | 0,93 |
| DRB1*15 | 14,8 | 11,4 | 13,31 |
| DRB1*16 | - | 1 | 0,15 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

L'analyse des publications concernant le polymorphisme du locus HLA-DRB1 dans la région de Casablanca-Settat a décelé une disparité importante dans la distribution des groupes d'allèles.

Le groupe d'allèles HLA-DRB1*07 était le plus prédominant dans notre population (19,64%) alors que dans les études menées dans d'autres villes ou régions du Maroc, le groupe d'allèles HLA-DRB1*04 était le plus représenté (16,2%, 19% et 16%) (Tableau XXXIII).

Tableau XXXIII : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DRB1 avec des études de la région de Casablanca-Settat

| Locus HLA-DRB1 | Gomez E. et al. 2000 (66) | Oumhani K. et al. 2002 (67) | Kabbaj M. et al. 2011 (69) | Notre étude |
|----------------|---------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| | El Jadida (n=96) | Settat (n=197) | Casablanca (n=125) | Casablanca-Settat (n=28) |
| DRB1*01 | 7,1 | 3,5 | 10,8 | 7,14 |
| DRB1*03 | 15,8 | 12,6 | 13,9 | 14,29 |
| DRB1*04 | 16,2 | 19 | 16 | 7,14 |
| DRB1*07 | 12,3 | 16 | 14 | 19,64 |
| DRB1*08 | 5,6 | 2 | 3,6 | 5,36 |
| DRB1*09 | 1 | 0,5 | 0,5 | 1,79 |
| DRB1*10 | 3,1 | 4,5 | 2,6 | 5,36 |
| DRB1*11 | 8,6 | 9,5 | 6,2 | 12,50 |
| DRB1*12 | 0,5 | - | 0,5 | - |
| DRB1*13 | 16,9 | 14 | 9,8 | 12,5 |
| DRB1*14 | 1,5 | 2,5 | 1,6 | - |
| DRB1*15 | 10,1 | 14,1 | 7,7 | 14,29 |
| DRB1*16 | 1 | 1 | - | - |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

L'étude de Piancatelli D. et al., rapporte une fréquence importante du groupe d'allèles HLA-DRB1*03 (20,2%) alors que dans notre population issue du Nord du Maroc, HLA-DRB1*13 était le plus fréquent (22,5%).

Une fréquence élevée du groupe d'allèles HLA-DRB1*03 (23,44%) est notée chez la population issue de la région de Souss-Massa de notre étude tandis que l'étude de Izaabel H. et al., portant sur une population de la ville d'Agadir a rapporté une prédominance du groupe d'allèles HLA-DRB1*07 (20,5%) (65) (Tableau XXXIV).

Tableau XXXIV : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DRB1 avec deux études intéressant une population du Nord du Maroc et une autre de la région de Souss-Massa

| Locus HLA-DRB1 | Piancatelli D. et al. 2004 (70) | Notre étude | Izaabel H. et al. 1998 (65) | Notre étude |
|----------------|---------------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------|
| | Nador (n=73) | Nord du Maroc (n=20) | Agadir (n=98) | Souss-Massa (n=32) |
| DRB1*01 | 4 | - | 7,1 | 7,81 |
| DRB1*03 | 20,2 | 15 | 18,8 | 23,44 |
| DRB1*04 | 19,7 | 12,5 | 14,1 | 7,81 |
| DRB1*07 | 12,1 | 7,5 | 20,5 | 14,06 |
| DRB1*08 | 1,5 | - | 3,1 | - |
| DRB1*09 | 2 | 2,5 | - | 4,69 |
| DRB1*10 | 2,5 | - | 3,1 | - |
| DRB1*11 | 7,6 | 15 | 9 | 10,94 |
| DRB1*12 | 0,5 | 5 | 1 | - |
| DRB1*13 | 17,2 | 22,5 | 9,6 | 21,88 |
| DRB1*14 | 1,5 | - | 1,2 | 3,13 |
| DRB1*15 | 10,6 | 20 | 6,9 | 6,25 |
| DRB1*16 | 0,5 | - | 2 | - |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

b) Comparaison des fréquences des loci HLA-DR avec les études similaires étrangères :

Les études de populations étrangères que nous avons sélectionnées ont apporté des résultats disparates quant à la distribution des groupes d'allèles du locus HLA-DRB1.

Dans notre série, le groupe d'allèles HLA-DRB1*03 était le plus fréquent (19,2%) ce qui n'est pas le cas pour des études internationales où prédominaient les groupes d'allèles HLA-DRB1*11 (74) (76), -DRB1*13 (75), et -DRB1*07 (78). (Tableau XXXV)

Tableau XXXV : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DRB1 avec des études similaires internationales

| Locus HLA-DRB1 | Villena A. et al. 2001 (74) | Dafalla A.M. et al. 2011 (75) | Ravazzi C. et al. 2016 (76) | Boix F. et al. 2021 (78) | Notre étude |
|----------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Turquie (n=228) | Soudan (n=250) | Brésil (n=2624) | Espagne (n=1743) | Diverses régions (n=323) |
| DRB1*01 | 3,6 | 6 | 8,5 | 10,95 | 7,43 |
| DRB1*03 | 9,6 | 12,4 | 12,3 | 11,72 | 19,2 |
| DRB1*04 | 13,1 | 10 | 12,7 | 13,42 | 12,7 |
| DRB1*07 | 11,7 | 16,4 | 11,3 | 15,75 | 14,86 |
| DRB1*08 | 0,2 | 16,8 | 5,9 | 2,74 | 2,48 |
| DRB1*09 | 6,8 | 2,8 | 2,1 | 0,71 | 1,55 |
| DRB1*10 | 0,6 | 10,4 | 1,8 | 1,47 | 0,93 |
| DRB1*11 | 35,4 | 25,2 | 14,4 | 12,44 | 10,1 |
| DRB1*12 | 0,4 | 1,2 | 2,1 | 1,24 | 0,62 |
| DRB1*13 | 6,2 | 44,4 | 14,1 | 14,38 | 15,8 |
| DRB1*14 | 4,3 | 6,4 | 3,8 | 3,05 | 0,93 |
| DRB1*15 | 5,4 | 29,6 | 7,9 | 9,96 | 13,31 |
| DRB1*16 | 2,7 | 0,8 | 2,5 | 2,17 | 0,15 |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

1.4- Locus HLA-DQB1 :

a) Comparaison des fréquences des loci HLA-DQ avec les études similaires marocaines :

Les groupes d'allèles du locus HLA-DQB1 les plus prédominants dans notre population étaient HLA-DQB1*02 (33,13%), suivi de -DQB1*06 (24,3%), -DQB1*03 (24%) et -DQB1*05 (13%).

Ces résultats sont concordants avec les deux études de Brick C. et al. (71) (72). Cependant, celle réalisée en 2006 rapporte une fréquence plus importante du groupe allélique HLA-DQB1*05 (16,5%) comparativement à l'étude menée en 2015 (12,2%). (Tableau XXXVI)

Tableau XXXVI : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DQB1 avec les études marocaines régionales

| Locus HLA-DQB1 | Brick C. et al. 2006 (71) | Brick C. et al. 2015 (72) | Notre étude |
|----------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|
| | Diverses régions (n=110) | Diverses régions (n=647) | Diverses régions (n=323) |
| DQB1*02 | 30,6 | 28,7 | 33,13 |
| DQB1*03 | 25 | 27,8 | 24 |
| DQB1*04 | 3,7 | 4,6 | 5,42 |
| DQB1*05 | 16,5 | 12,2 | 13 |
| DQB1*06 | 18,3 | 20,7 | 24,3 |
| DQB1*07 | - | - | 0,15 |

Les études portant sur la région de Casablanca-Settat avait objectivé la fréquence élevée du groupe d'allèles HLA-DQB1*02 (29,7% et 32%), ce qui concorde avec notre étude (35,71%).

Cependant, l'étude de Oumhani K. et al., portant sur une population de la ville de Settat rapporte une faible fréquence du groupe d'allèles HLA-DQB1*04 (3,7%) tandis que notre étude avait retrouvé une fréquence plus importante (7,14%), ce qui rejoint celle de Gomez E. et al. (6,8%) (66) (Tableau XXXVII).

Tableau XXXVII : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DQB1 avec des études de la population de la région de Casablanca-Settat

| Locus HLA-DQB1 | Gomez E. et al. 2000 | Oumhani K. et al. 2002 | Notre étude |
|----------------|-------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| | El Jadida (n=96) | Settat (n=197) | Casablanca-Settat (n=28) |
| DQB1*02 | 29,7 | 32 | 35,71 |
| DQB1*03 | 25 | 28,9 | 16,07 |
| DQB1*04 | 6,8 | 3,7 | 7,14 |
| DQB1*05 | 15,2 | 16,5 | 17,86 |
| DQB1*06 | 23,3 | 18,3 | 23,21 |
| DQB1*07 | - | - | - |

Quant à la région de Souss-Massa, nos résultats confirment la prédominance des groupes d'allèles HLA-DQB1*02 et -DQB1*03 précédemment rapportée par l'étude de Izaabel H. et al. (65).

Néanmoins, dans notre étude, le groupe allélique HLA-DQB1*04 était moins fréquent chez la population issue de la région de Souss-Massa (1,56%) et la fréquence de HLA-DQB1*06 était plus importante (17,19%) (Tableau XXXVIII).

Tableau XXXVIII : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DQB1 avec une étude de la population de la région de Souss-Massa

| Locus HLA-DQB1 | Izaabel H. et al. 1998 | Notre étude |
|----------------|---------------------------|--------------------|
| | Agadir (n=98) | Souss-Massa (n=32) |
| DQB1*02 | 37,8 | 40,63 |
| DQB1*03 | 25,4 | 25 |
| DQB1*04 | 3,6 | 1,56 |
| DQB1*05 | 14,9 | 15,63 |
| DQB1*06 | 13,3 | 17,19 |
| DQB1*07 | - | - |

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

b) Comparaison des fréquences des loci HLA avec les études similaires étrangères :

Une fréquence élevée du groupe allélique HLA-DQB1*03 est relatée par plusieurs études (48,2%, 42%, 20,98% et 30,83%) (Tableau XXXIX), alors que dans notre étude, c'est le groupe d'allèles HLA-DQB1*02 qui était le plus représenté (33,13%).

Tableau XXXIX : Comparaison de la fréquence du locus HLA-DQB1 avec des études similaires internationales

| Locus HLA-DQB1 | Villena A. et al. 2001 (74) | Dafalla A.M. et al. 2011 (75) | Castillo E. et al. 2019 (77) | Boix F. et al. 2021 (78) | Notre étude |
|----------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Turquie (n=228) | Soudan (n=250) | Brésil (n=641) | Espagne (n=1743) | Diverses régions (n=323) |
| DQB1*02 | 23,8 | 33,6 | 9,98 | 25,78 | 33,13 |
| DQB1*03 | 48,2 | 42 | 20,98 | 31,83 | 24 |
| DQB1*04 | 0,7 | 7,6 | 6,16 | 2,94 | 5,42 |
| DQB1*05 | 27,3 | - | 14,04 | 18,2 | 13 |
| DQB1*06 | - | - | 7,88 | 21,24 | 24,3 |
| DQB1*07 | - | - | - | - | 0,15 |

2. Comparaison de la distribution des loci HLA considérés prédisposant aux maladies entre les populations :

2.1- Maladies auto-immunes et systémiques :

a) Maladie de Behçet :

La maladie de Behçet est une vascularite systémique chronique évoluant par poussées.

Son incidence à Marrakech est estimée en 2013 à 5,7 cas pour 100.000 personnes (79).

Les manifestations cliniques distinctes de la maladie de Behçet dérivent d'un mécanisme immuno-pathologique complexe et permettent de la différencier des autres vascularites (80).

Les études épidémiologiques et génétiques suggèrent que des facteurs génétiques et environnementaux contribuent à la susceptibilité à la maladie (81).

L'association à l'antigène HLA-B51 a été initialement rapportée en 1982 par Ohno et al. (82), et a été ensuite confirmée dans plusieurs ethnies (83).

Néanmoins, le rôle de cet antigène dans la pathogénèse de la maladie n'est pas entièrement élucidé.

Il a été quand même suggéré que les interactions entre l'antigène HLA-B51 et les récepteurs des LT CD8+ et des cellules NK entraîneraient une liaison sélective de certains peptides auto-immuns et l'activation de celles-ci. En outre, un rôle possible de HLA-B51 dans l'hyperfonctionnement des neutrophiles a été décrit ce qui engendre des lésions péri-vasculaires et favorise une réponse immunitaire Th1 (84).

Le syndrome de Behçet est parfois appelé " la maladie de la route de la soie " car il est répandu dans le bassin méditerranéen, au Moyen-Orient et dans les pays d'Asie de l'Extrême-Orient.

Il est intéressant de noter que la fréquence de HLA-B51 dans la population générale est plus élevée dans ces régions que dans les régions où le syndrome de Behçet n'est pas endémique, ce qui suggère que HLA-B51 joue un rôle dans le regroupement des patients atteints du syndrome de Behçet dans ces régions (85).

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

D'où l'importance de se référer aux chiffres rapportés dans les populations saines de chaque pays. Nous avons, de ce fait, procédé à la comparaison de nos résultats concernant la fréquence allélique de HLA-B51 entre les études cas-témoins marocaines et étrangères.

L'association entre HLA-B51 et la maladie de Behçet est clairement confirmée pour la majorité des études que nous avons choisies pour la comparaison de nos résultats, à l'exception de l'étude irlandaise. En effet, la fréquence de HLA-B51 dans leur échantillon de patients (5%) était similaire à celle retrouvée dans la population générale (5,1%).

Nos résultats rejoignent globalement ceux des autres études marocaines et étrangères pour leurs groupes de témoins et se rapproche le plus de la fréquence rapportée par l'étude de Kamoun A. et al. en Tunisie (9,94% et 9,76%) (Tableau XL).

Tableau XL : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-B51 selon les séries

| Etude | Type d'étude | Pays | Population étudiée | Fréquence allélique de chez les patients | Fréquence allélique chez la population saine | P value |
|-----------------------------------|--------------|-----------|-----------------------------|--|--|---------|
| Choukri F. et al. 2001 (6) | Cas-Témoins | Maroc | 86 patients 111 témoins | 30,2 | 15,3 | 0,015 |
| Bennani N. et al. 2008 (7) | Cas-témoins | Maroc | 199 patients 183 témoins | 15,35 | 5,2 | <0,000 |
| Kamoun A. et al. 2012 (86) | Cas-témoins | Tunisie | 129 patients 123 témoins | 24,81 | 9,76 | 0,002 |
| Elfishawi M. et al. 2018 (87) | Cas-témoins | Egypte | 57 patients 221 témoins | 26,3 | 6,7 | <0,001 |
| Montes-Cano M.A. et al. 2013 (88) | Cas-témoins | Espagne | 304 patients 313 témoins | 23 | 7 | <0,000 |
| Munoz S.A. et al. 2018 (89) | Cas-témoins | Argentine | 34 patients 240 témoins | 38,24 | 14,16 | 0,0012 |
| Demirseren D. et al. 2014 (90) | Cas-témoins | Turquie | 51 patients 44 témoins | 70,6 | 13,6 | <0,01 |
| Adeeb F. et al. 2017 (81) | Cohorte | Irlande | 20 patients 5000 témoins | 5 | 5,1 | - |
| Notre étude | Transversale | Maroc | 684 donneurs sains | - | 9,94 | - |

b) Lupus érythémateux systémique :

Le lupus érythémateux systémique (LES) est l'une des maladies auto-immunes systémiques les plus complexes, caractérisée par des manifestations cliniques hétérogènes, une atteinte de plusieurs organes et différentes anomalies immunologiques telles que le développement d'auto-anticorps non spécifiques d'organes et une altération des taux sériques des protéines du complément (91). Son incidence à Marrakech a été estimée en 2012 à 6,25 cas pour 100.000 personnes (92).

Le LES se caractérise par le développement d'auto-anticorps dérivés des lymphocytes B (LB) auto-réactifs, dirigés contre des composants nucléaires et cellulaires, et par l'activation de cascades inflammatoires complexes, entraînant ainsi des lésions organiques multisystémiques.

Malgré le rôle étiologique des composants génétiques ainsi que des facteurs environnementaux et hormonaux dans la susceptibilité à la maladie, l'étiologie exacte du LES reste peu connue (91).

Le mimétisme moléculaire est une hypothèse suggérée dans laquelle un antigène étranger possède une structure ou une séquence correspondant à des auto-antigènes. Les acides aminés du peptide antigénique ayant des caractéristiques chimiques similaires sont capables de se lier au site de liaison peptidique du CMH et sont donc reconnus par le récepteur des LT (TCR), déclenchant une réponse immunitaire adaptative cellulaire (93).

Bien qu'il existe un consensus sur le rôle de susceptibilité de certains allèles HLA tels que HLA-DRB1*03, DRB1*15, DRB1*16 chez les patients caucasiens atteints de LES, DRB1*15 et DRB1*09 chez les Asiatiques et DRB1*03 ainsi que DRB1*11 chez les Latino-Américains, la contribution d'autres gènes non HLA reflète la base polygénique du LES (91).

La seule étude Marocaine qui avait traité l'association du système HLA et le LES, s'est particulièrement intéressée à la néphrite lupique (NL) étant donné qu'elle complique le tableau clinique chez 50% des patients marocains Bhalil O. et al., ont donc rapporté une association positive entre la NL et HLA-DRB1*15 (22).

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Dans notre série, la fréquence de HLA-DRB1*15 était de 4,16%, bien plus faible que celle de l'étude de Bhallil et al., (20,1%) et se rapprochant le plus de la fréquence rapportée chez le groupe témoins de l'étude tunisienne (6,8%) (94).

Les résultats de l'étude Jordanienne et celle portugaise étaient non significatifs et montrent des fréquences relativement proches entre les groupes de patients et de témoins (12,5% contre 8,8% et 25,8% contre 21,1%) (Tableau XLI).

Tableau XLI : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-DRB1*15 selon les séries

| Etude | Type d'étude | Pays | Population étudiée | Fréquence allélique chez les patients | Fréquence allélique chez la population saine | P value |
|---------------------------------|--------------|----------|-----------------------------|---------------------------------------|--|---------|
| Bhallil O. et al. 2016 (22) | Cas-témoins | Maroc | 75 patients 169 témoins | 41,3 | 20,1 | 0,001 |
| Khdair S. I. et al. 2022 (93) | Cas-témoins | Jordanie | 80 patients 74 témoins | 12,5 | 8,8 | 0,292 |
| Vasconcelos C. et al. 2009 (95) | Cas-témoins | Portugal | 218 patients 233 témoins | 25,8 | 21,1 | ns |
| Ayed K. et al. 2004 (94) | Cas-témoins | Tunisie | 62 patients 100 témoins | 17,7 | 6,8 | 0,001 |
| Notre étude | Transversale | Maroc | 323 donneurs sains | - | 4,16 | - |

2.2- Maladies inflammatoires et rhumatismales :

a) Spondylarthrite ankylosante :

La spondylarthrite ankylosante (SpA) est une maladie inflammatoire chronique qui touche principalement le squelette axial et les articulations sacro-iliaques, bien que les articulations périphériques et les insertions de l'uvée et des tendons puissent également être touchées. Elle constitue la forme la plus représentée du groupe de spondylarthropathies (4).

Une forte association entre HLA-B27 et la SpA a été décrite très tôt en 1973 (jszjd), et c'est l'association HLA-maladie de classe I la plus forte parmi les maladies inflammatoires.

Diverses hypothèses ont été proposées pour expliquer l'association de HLA-B27 avec la SpA telle que l'hypothèse du peptide arthritogène qui stipule que certains récepteurs des lymphocytes T peuvent reconnaître un complexe de peptides du soi inconnus du CMH lorsqu'ils sont réunis.

L'hypothèse du mimétisme moléculaire suggère une réactivité croisée entre les antigènes de certaines bactéries et la molécule HLA-B27, tandis qu'une troisième hypothèse est basée sur un repliement aberrant de HLA-B27 induisant un trouble du trafic intracellulaire de cette molécule. Cependant, aucune de ces hypothèses ne permet d'élucider complètement le mécanisme de pathogénicité de HLA-B27 dans la SpA (10).

La positivité du HLA-B27 fait partie des critères de classification de l'Assessment of Spondyloarthritis International Society (ASAS) pour la SpA axiale et périphérique ainsi que des critères d'Amor pour le diagnostic de la SpA.

Cependant, le dépistage de la population générale n'est pas recommandé, car un résultat positif indique simplement une susceptibilité génétique. Par conséquent, seule une minorité de porteurs du HLA-B27 développera une maladie du spectre de la SpA.

En général, le test HLA-B27 ne doit pas être répété, bien qu'en cas de typage sérologique, une réactivité croisée avec d'autres molécules HLA-B ainsi que des résultats faussement négatifs aient été rapportés (84).

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Par ailleurs, il a été démontré que le groupe d'allèles HLA-B27 admet plus de 231 sous-types distribués mondialement selon l'ethnicité. Les sous-types les plus courants dans la population nord-africaine sont B*27:05 et B*27:02. Cette distribution est valable aussi bien pour les patients atteints de SpA que pour les individus sains et correspond au génotype méditerranéen.

Ces allèles semblent influencer le phénotype de la SpA dans certaines populations telle que la population asiatique chez laquelle B*27:04 est associé à un début de maladie plus précoce et à une uvéite plus fréquente que B*27:05 (96).

Les études de l'association entre HLA-B27 et la SpA se focalisent désormais sur l'analyse de la distribution de ces sous-types chez des groupes de patients HLA-B27+, ce qui explique le manque de données quant à la fréquence allélique de HLA-B27 dans le cadre d'études cas-témoins à l'échelle internationale. Par conséquent, nous avons comparé nos résultats avec ceux de certaines études cas-témoins disponibles au Maghreb.

La fréquence de HLA-B27 dans notre échantillon était de 3,66%, ce qui concorde avec les résultats des études marocaines (3,2% et 3%) et celle de Tunisie (3%) (Tableau XLII).

Tableau XLII : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-B27 selon les séries

| Etude | Type d'étude | Pays | Population étudiée | Fréquence allélique chez les patients | Fréquence allélique chez la population saine | P value |
|--------------------------------|--------------|---------|-----------------------------|---------------------------------------|--|---------|
| Atouf O. et al. 2012 (8) | Cas-témoins | Maroc | 46 patients 183 témoins | 29,3 | 3,2 | <0,0001 |
| El Mouraghi I. et al. 2015 (9) | Cas-témoins | Maroc | 75 patients 100 témoins | 32 | 3 | 0,000 |
| Kchir M. et al. 2009 (97) | Cas-témoins | Tunisie | 100 patients 100 témoins | 62 | 3 | 0,000 |
| Notre étude | Transversale | Maroc | 684 donneurs sains | - | 3,66 | - |

b) Polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie inflammatoire et auto-immune chronique très commune, caractérisée par une inflammation chronique des articulations synoviales, essentiellement les petites articulations des mains et des pieds.

La pathogenèse de la PR est multifactorielle, les facteurs de risque génétiques et environnementaux dont le tabagisme et l'alimentation jouent un rôle important (4).

Parmi les facteurs génétiques, les gènes HLA ont été incriminés dans un tiers à un demi des cas de PR. Une fréquence élevée du groupe d'allèles HLA-DRB1*04 dans la PR a été rapportée par les travaux de plusieurs équipes.

La découverte d'autres groupes d'allèles DRB1 (*01 et *10) pouvant être associés à la PR a conduit à l'hypothèse de l'épitope partagé. Selon cette hypothèse, les groupes d'allèles pouvant intervenir dans la susceptibilité à la PR (DRB1*01,*04,*10 et *14) coderaient pour une séquence commune d'acides aminés, située dans une région hypervariable de la chaîne β des antigènes HLA de classe II.

Les mécanismes biologiques pouvant expliquer le rôle de l'épitope partagé dans la susceptibilité à la PR n'ont pas encore été suffisamment élucidés (11).

Néanmoins, des recherches récentes ont établi une forte association entre la positivité des ACPA (anticorps anti-peptide citrullinés) et la présence d'épitopes partagés dans les allèles HLA-DRB1. Et comme la distribution de fréquence de ces allèles varie entre les différentes populations, les études actuelles s'intéressent à évaluer ces associations compte tenu de la grande variabilité inter-populationnelle.

Dans notre étude, la fréquence de HLA-DRB1*04 était de 12,7% se rapprochant le plus de la fréquence objectivée dans le groupe témoins de l'étude de Djidjik R. et al en Algérie (12%).

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Par ailleurs, les études des équipes albanaïenne et indiennes rapportent des résultats non significatifs quant à la prédominance de cet allèle dans le groupe de patients (9,85% contre 8,07% et 16,8% contre 14,2%) (Tableau XLIII).

Tableau XLIII : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-DRB1*04 selon les séries

| Etude | Type d'étude | Pays | Population étudiée | Fréquence allélique chez les patients | Fréquence allélique chez la population saine | P value |
|------------------------------------|--------------|---------|-----------------------------|---------------------------------------|--|---------|
| Atouf O. et al. 2008 (11) | Cas-témoins | Maroc | 34 patients 183 témoins | 30,9 | 17,2 | <0,004 |
| Lagha A. et al. 2016 (98) | Cas-témoins | Tunisie | 110 patients 116 témoins | 20,2 | 7,8 | 0,000 |
| Djidjik R. et al. 2014 (99) | Cas-témoins | Algérie | 134 patients 132 témoins | 30 | 12 | <0,001 |
| Kurti M. et al. 2013 (100) | Cas-témoins | Albanie | 100 patients 191 témoins | 9,85 | 8,07 | - |
| Mariaselvam C.M. et al. 2016 (101) | Cas-témoins | Inde | 271 patients 233 témoins | 16,8 | 14,2 | ns |
| Notre étude | Transversale | Maroc | 323 donneurs sains | - | 12,7 | - |

2.3- Maladies endocriniennes :

a) Diabète type I :

Le diabète de type 1 (DT1) est classiquement défini comme une maladie auto-immunitaire aboutissant à la destruction sélective et irréversible des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas qui sécrètent l'insuline. Cette destruction résulte d'une réaction immunitaire adaptative médiée par les LT et les LB productrices d'auto-anticorps spécifiques (4).

Le DT1 est un trouble multifactoriel de l'homéostasie du glucose, et son étiologie est déterminée par des facteurs modifiables (environnementaux) et non modifiables.

Ces derniers incluent des facteurs génétiques, mis en évidence par les fréquences significatives d'allèles HLA prédisposants chez les sujets atteints de DT1, dont les allèles HLA de classe II DRB1 et DQB1 sont les principaux contributeurs au risque global de DT1 (102).

Toutefois, la caractérisation exacte des allèles HLA de prédisposition au DT1 reste compliquée en raison du fort déséquilibre de liaison qui peut se produire entre les nombreux gènes HLA et non HLA, ce qui rend difficile la distinction entre les associations primaires et secondaires de la maladie (103).

Les premières associations rapportées concernaient les antigènes HLA de classe I (HLA-B8) mais, ultérieurement, ce sont les antigènes de classe II, HLA DRB1*03 et DRB1*04, qui ont été incriminés ; plus de 90 % des sujets développant un DT1, contre moins de 50 % dans la population générale sont en effet HLA DRB1*03 et/ou DRB1*04 positifs (104).

Dans notre série, le groupe d'allèles HLA-DRB1*03 était le plus répandu avec une fréquence de 19,2 % tandis que HLA-DRB1*04 était présent à une fréquence de 12,7%, ce qui concorde avec les fréquences rapportées par l'étude de Hajje A. et al., en Tunisie précisément chez le groupe de témoins (21,9% et 12,6%) (102).

Aussi, il est à noter que les résultats de la majorité de ces études confirment la prédominance de ces groupes d'allèles dans les groupes de patients à l'exception de l'étude de

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Mercier P. et al., en Algérie, montrant une fréquence de HLA-DRB1*04 plus élevée dans le groupe témoins (28,4%) que dans celui des patients (21%) (Tableau XLIV).

Tableau XLIV : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-DRB1*03 et DRB1*04 selon les séries

| Etude | Type d'étude | Pays | Population étudiée | Fréquence allélique chez les patients | | Fréquence allélique chez la population saine | P value |
|--------------------------------|--------------|---------|--------------------------|---------------------------------------|---------|--|---------|
| | | | | DRB1*03 | DRB1*04 | | |
| Izaabel H. et al. 1996 (103) | Cas-témoins | Maroc | 125 patients/93 témoins | DRB1*03 | 68,8 | 33,3 | <0,0001 |
| | | | | DRB1*04 | 39,2 | 23,7 | - |
| Benseffaj N. et al. 2012 (14) | Cas-témoins | Maroc | 76 patients/248 témoins | DRB1*03 | 30,9 | 17,2 | <0,0001 |
| | | | | DRB1*04 | 31,6 | 17,6 | <0,0001 |
| Hajje A. et al. 2018 (102) | Cas-témoins | Tunisie | 137 patients/258 témoins | DRB1*03 | 39,7 | 21,9 | <0,000 |
| | | | | DRB1*04 | 33,46 | 12,6 | <0,000 |
| Mercier P. et al. 1985 (105) | Cas-témoins | Algérie | 55 patients/123 témoins | DRB1*03 | 65,8 | 18,5 | <0,0005 |
| | | | | DRB1*04 | 21 | 28,4 | - |
| Altobelli E. et al. 2005 (106) | Cas-témoins | Italie | 60 patients/120 témoins | DRB1*03 | 33,3 | 7,1 | <0,0001 |
| | | | | DRB1*04 | 28,5 | 6,7 | <0,0001 |
| Notre étude | Transversale | Maroc | 323 donneurs sains | DRB1*03 | - | 19,2 | - |
| | | | | DRB1*04 | - | 12,7 | - |

2.4- Maladies dermatologiques :

a) Pemphigus vulgaire :

Le pemphigus est un groupe de maladies bulleuses auto-immunes rares et graves de la peau et des muqueuses, caractérisé par la production d'auto-anticorps pathogènes contre les molécules d'adhésion (desmogléines) des kératinocytes.

Il en existe deux types : le pemphigus vulgaris ou profond (PV), qui est la forme clinique la plus courante, et le pemphigus foliacé ou superficiel (PF) (16).

L'étiologie du pemphigus vulgaire (PV) est multifactorielle et comprend des facteurs génétiques, environnementaux, hormonaux et immunologiques. L'hérédité de certains allèles de l'antigène leucocytaire humain de classe II (HLA) est de loin le facteur de prédisposition le mieux établi pour le développement du PV (107).

Des associations positives ont été trouvées avec les allèles DRB1*04 et DRB1*14, bien que la susceptibilité génétique dépende de l'origine ethnique.

Au Maroc, l'étude de Brick et al., en 2007 avait confirmé cette association dans un échantillon de patients et de témoins marocains.

Nous avons objectivé une fréquence de HLA-DRB1*04 de 12,7% qui s'est avérée être plus faible que les fréquences rapportées par des études marocaine et turque (17,8%, 15,48% et 15%), mais reste plus élevée comparativement à celles des études brésilienne et serbe (2% et 9,2%).

Les résultats de l'étude Marocaine de Brick et al., rejoignent ceux de notre série quant à la fréquence de HLA-DRB1*14 (1,1% et 0,93%) tandis que celle de Zivanovic et al., en Serbie rapporte une fréquence légèrement plus élevée (5,3%).

Cependant, ces études semblent converger de façon unanime sur la prédominance de ces groupes d'allèles dans les groupes de patients avec des résultats tous significatifs (Tableau XLV).

Tableau XLV : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-DRB1*04 et DRB1*14 selon les séries

| Etude | Type d'étude | Pays | Population étudiée | Fréquence allélique chez les patients | | Fréquence allélique chez la population saine | P value |
|-------------------------------|--------------|---------|--------------------------|---------------------------------------|------|--|---------|
| | | | | DRB1*04 | | | |
| Brick C. et al. 2007 (16) | Cas-témoins | Maroc | 52 patients/178 témoins | DRB1*04 | 30,8 | 17,8 | 0,002 |
| | | | | DRB1*14 | 6,7 | 1,1 | 0,003 |
| Tunca M. et al. 2010 (108) | Cas-témoins | Turquie | 25 patients/113 témoins | DRB1*04 | 34 | 15,48 | 0,001 |
| | | | | DRB1*14 | 16 | 4,42 | 0,005 |
| Dere G. et al 2020 (109) | Cas-témoins | Turquie | 30 patients/30 témoins | DRB1*04 | 41,6 | 15 | 0,000 |
| | | | | DRB1*14 | 25 | 3,6 | 0,000 |
| Brochado M. et al. 2016 (110) | Cas-témoins | Brésil | 83 patients/1592 témoins | DRB1*04 | 25,6 | 2 | 0,000 |
| | | | | DRB1*14 | 15,2 | 2,2 | 0,000 |
| Zivanovic et al. 2016 (107) | Cas-témoins | Serbie | 72 patients/1992 témoins | DRB1*04 | 31,9 | 9,2 | 0,000 |
| | | | | DRB1*14 | 30,6 | 5,3 | 0,000 |
| Notre étude | Transversale | Maroc | 323 donneurs sains | DRB1*04 | - | 12,7 | - |
| | | | | DRB1*14 | - | 0,93 | - |

b) Vitiligo :

Le vitiligo est l'une des affections dépigmentaires les plus courantes de la peau et des cheveux. Il se caractérise par une destruction sélective des mélanocytes épidermiques (17).

Le vitiligo est considéré comme une maladie auto-immune car cette destruction est médiée par les cellules du système immunitaire notamment les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques.

Ces LT CD8+ se retrouvent en effet en concentration très importante autour des lésions et sont souvent situés au contact des mélanocytes. Chez ces mêmes patients, il a été montré la présence de lymphocytes T cytotoxiques circulants dirigés spécifiquement contre des protéines mélanocytaires.

Par ailleurs, il existe chez les patients atteints de vitiligo une fréquence accrue d'auto-anticorps spécifiques d'organe (anticorps antithyroïdiens, anti-cellules pariétales gastriques, antinucléaires, ...). On retrouve aussi, plus rarement, des auto-anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques des mélanocytes comme les enzymes de la mélanogenèse (tyrosinase, Tyrp1 et Tyrp2) entre autres (111).

On pense que le développement de l'auto-immunité chez les patients atteints de vitiligo peut avoir une base génétique. Des études ont montré que différents groupes d'allèles HLA peuvent être associés à la susceptibilité au vitiligo dans différentes populations du monde.

Par exemple, HLA-DRB4*01 et HLA-DQB1*03 ont été associés à la susceptibilité à la maladie dans la population allemande ; HLA-DRB1*07 dans la population marocaine ; HLA-DRB1*03, HLA-DRB1*04 et HLA-DRB1*07 dans la population turque ; et HLA-A1, HLA-A2, HLA-A31 et HLA-DRB1*04 chez les Afro-Américains (112).

En comparant les résultats de notre étude pour le groupe d'allèles HLA-DRB1*07 à ceux des différentes études mondiales, cette fréquence estimée à 14,86% est considérablement plus élevée que celle rapportée chez les groupes de témoins des études marocaine, turque, chinoise et brésiliennes, avec 11,5%, 4,1%, 12,9%, et 10,7% respectivement.

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

L'étude de Abanmi A. et al., en Arabie Saoudite, quant à elle, avait objectivé une fréquence encore plus élevée, de 32,5%.

Cette même étude avait constaté un lien non significatif entre HLA-DRB1*07 et la susceptibilité de développer un vitiligo ($p=0,18$), alors que les autres études semblent toutes confirmer cette association ($p<0,001$) (Tableau XLVI).

Tableau XLVI : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-DRB1*07 selon les séries

| Etude | Type d'étude | Pays | Population étudiée | Fréquence allélique chez les patients | Fréquence allélique chez la population saine | P value |
|--------------------------------|--------------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------------|--|---------|
| Bouayad A. et al. 2013 (17) | Cas-témoins | Maroc | 100 patients 300 témoins | 20 | 11,5 | 0,001 |
| Tastan H.B. et al. 2004 (113) | Cas-témoins | Turquie | 41 patients 61 témoins | 19,51 | 4,1 | 0,0004 |
| Abanmi A. et al. 2006 (114) | Cas-témoins | Arabie Saoudite | 40 patients 40 témoins | 47,5 | 32,5 | 0,18 |
| Hu D.Y. et al. 2011 (115) | Cas-témoins | Chine | 1178 patients 1743 témoins | 20,37 | 12,9 | 0,000 |
| Leandro D.R. et al. 2016 (112) | Cas-témoins | Brésil | 116 patients 243 témoins | 21,12 | 10,7 | 0,0001 |
| Notre étude | Transversale | Maroc | 323 donneurs sains | - | 14,86 | - |

2.5- Maladies hématologiques :

a) Leucémies aiguës :

Les leucémies aiguës (LA) sont des maladies malignes du tissu hématopoïétique qui se caractérisent par l'accumulation dans la moelle osseuse et le sang de cellules néoplasiques immatures. On en distingue deux grands types : les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) survenant principalement chez les enfants de moins de 15 ans, et les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) qui se voient plus souvent mais non exclusivement chez l'adulte (116).

La première étude portant sur l'association HLA-leucémie humaine a révélé une fréquence accrue de l'antigène HLA-A2 dans la LAL en 1967. Une deuxième étude sur la LAL a étendu la première association HLA-A2 à une association haplotypique HLA-A2/HLA-B12 en 1970. D'autres études ont examiné les associations HLA dans la leucémie de l'enfant et de l'adulte, dont certaines comprenaient l'analyse des antigènes HLA-DR/DQ (18).

L'hypothèse immuno-pathogénique avancée repose sur le mimétisme moléculaire qui peut être la caractéristique commune et sous-jacente de nombreuses maladies associées au système HLA. Autrement dit, le fait que les gènes HLA soient associés à plus de maladies que n'importe quelle autre région du génome peut refléter une voie pathogénétique sous-jacente commune dans laquelle une version alterne de la réponse immunitaire peut survenir à la suite d'interactions entre une infection ou d'autres antigènes du non-soi et les molécules HLA (117).

Comme la fréquence des allèles HLA n'a pas encore été déterminée chez les patients leucémiques marocains, l'étude de Kabbaj M. et al., en 2010 est venue remédier à ce manque d'informations en rapportant une première association significative entre la leucémie aiguë et les groupes d'allèles HLA-B44 et HLA-DRB1*13 chez la population marocaine.

Nous avons alors entrepris une comparaison entre les fréquences relatées dans cette étude et ceux de différentes études cas-témoins ayant traité l'association entre le système HLA et la leucémie aiguë.

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Dans notre étude, la fréquence de HLA-B44 était de 9,21%, ce qui concorde avec les résultats de l'étude de Uçar et al., en Turquie (8,75%) tandis que dans l'étude de Saranajed et al., en Iran, la fréquence de HLA-B44 est nettement moins importante (5,8%). Quant à la fréquence de HLA-DRB1*13 qui s'élevait à 15,8%, elle se rapproche également de celle rapportée par l'étude turque (17,91%).

D'un autre côté, la comparaison entre les groupes de témoins et de patients révèle une discordance entre l'étude turque et les deux autres études.

En effet, dans l'étude de Uçar et al, les fréquences objectivées pour le groupe de patients sont plus faibles que celles du groupe de témoins avec un résultat significatif ($p=0,003$) pour le groupe d'allèles HLA-DRB1*13 (17,91% chez les témoins contre 9,22% chez les patients), ce qui suggère un rôle protecteur et non prédisposant à la leucémie (Tableau XLVII).

Tableau XLVII : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-B44 et HLA-DRB1*13 selon les séries

| Etude | Type d'étude | Pays | Population étudiée | Fréquence allélique chez les patients | | Fréquence allélique chez la population saine | P value |
|---------------------------------|--------------|---------|------------------------|---------------------------------------|-------|--|---------|
| | | | | | | | |
| Kabbaj M. et al. 2010 (18) | Cas-témoins | Maroc | 62 patients/98 témoins | B44 | 12,73 | 6,63 | 0,02 |
| | | | | DRB1*13 | 11,82 | 9,69 | 0,04 |
| Uçar F. et al. 2011 (118) | Cas-témoins | Turquie | 268 LAM/720 témoins | B44 | 7,08 | 8,75 | ns |
| | | | | DRB1*13 | 16,79 | 17,91 | ns |
| | | | 206 LAL/720 témoins | B44 | 6,3 | 8,75 | ns |
| | | | | DRB1*13 | 19,22 | 17,91 | 0,003 |
| Sarafnajed A. et al. 2006 (119) | Cas-témoins | Iran | 60 LAM/180 témoins | B44 | - | - | - |
| | | | | DRB1*13 | 7,5 | 5,8 | ns |
| Notre étude | Transversale | Maroc | 684 donneurs sains | B44 | - | 9,21 | - |
| | | | 323 donneurs sains | DRB1*13 | - | 15,8 | - |

2.6- Maladies neurologiques :

a) Sclérose en plaques :

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central dans laquelle le système immunitaire attaque la gaine de myéline des neurones entraînant des lésions démyélinisantes multifocales dans la substance blanche et des lésions axonales diffuses (120).

Bien que les causes de la SEP restent inconnues, on pense généralement qu'il s'agit d'une maladie auto-immune médiée par les lymphocytes T qui survient chez des individus génétiquement prédisposés après une exposition à des facteurs environnementaux non définis et des facteurs génétiques.

La réponse immunitaire est dirigée contre des auto-antigènes dérivés de certaines protéines telles que la protéine basique de la myéline (MBP).

Parmi les facteurs génétiques, les gènes HLA de classe II ont été largement étudiés car leurs produits sont impliqués dans la présentation d'antigènes aux lymphocytes T.

Diverses associations entre les gènes HLA de classe II et la susceptibilité à la SEP ont été rapportées dans divers groupes ethniques.

Parmi eux, le groupe d'allèles HLA-DRB1*15 a été retrouvé chez la plupart des patients caucasiens atteints de SEP (19).

Dans notre série, HLA-DRB1*15 était présent à une fréquence de 13,31%, se rapprochant le plus de la fréquence objectivée par l'étude de Michalik J. et al., en Slovaquie (12,4%).

Cette fréquence est plus élevée que celle rapportée par les études similaires réalisées au Maroc, en Espagne, en Iran et en Jordanie, et notamment celle de Ouadghrir et al., au Maroc qui avait rapporté une fréquence de 8,4% dans le groupe de témoins.

Néanmoins, l'association entre la SEP et HLA-DRB1*15 semble être clairement confirmée par les résultats tous significatifs de ces études ($p < 0,001$) (Tableau XLVIII).

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

Tableau XLVIII : Comparaison de la fréquence allélique de HLA-DRB1*15 selon les séries

| Etude | Type d'étude | Pays | Population étudiée | Fréquence allélique chez les patients | Fréquence allélique chez la population saine | P value |
|--|--------------|-----------|-----------------------------|---------------------------------------|--|---------|
| Ouadghiri S. et al. 2013 (19) | Cas-témoins | Maroc | 57 patients 172 témoins | 17,6 | 8,4 | 0,004 |
| Fernandez O. et al. 2003 (121) | Cas-témoins | Espagne | 149 patients 160 témoins | 22,8 | 10,65 | 0,001 |
| Michalik J. et al. 2015 (122) | Cas-témoins | Slovaquie | 282 patients 238 témoins | 27,3 | 12,4 | 0,0001 |
| Kollaee A. et al. 2015 (123) | Cas-témoins | Iran | 240 patients 240 témoins | 6,65 | 2,25 | 0,001 |
| Najim Al-Din A.S. et al. 1995 (124) | Cas-témoins | Jordanie | 71 patients 128 témoins | 17,6 | 9,4 | <0,001 |
| Notre étude | Transversale | Maroc | 684 donneurs sains | - | 13,31 | - |

Limites et Perspectives :

Notre étude contribuerait à l'enrichissement de la base de données nationale quant aux fréquences alléliques des loci HLA, ce qui aiderait à connaître, outre les caractéristiques épidémiologiques de la population marocaine, mais aussi son background immunogénétique dont l'intérêt clinique et scientifique (recherche) est important. En effet, une telle base de données servira comme référence au niveau de la population saine avant d'entamer des études d'association HLA-maladies chez la population marocaine.

Néanmoins, cette étude présente certaines limites ou biais qu'il convient de mentionner :

- Notre échantillon de donneurs contient plusieurs individus apparentés.
- L'état de santé des participants a été jugé sain au moment de l'examen de typage HLA mais n'a pas été recontrôlé ultérieurement.
- Le découpage régional étant de nature administratif prête à confusion lorsque le but de l'étude est de discerner les différences éventuelles entre les populations d'un point de vue anthropologique.

D'autre part, le développement d'un nombre suffisant de laboratoires dédiés à l'exploration du système HLA est nécessaire afin d'élargir le spectre et la qualité des investigations HLA et fournir ainsi suffisamment de données immunogénétiques sur la population marocaine.



CONCLUSION

La compréhension de la complexité du système HLA a permis d'accomplir d'innombrables prouesses dans les domaines anthropologique et médical par la description de son polymorphisme moléculaire et génique grâce notamment à des outils performants de son exploration en constante amélioration.

Aujourd'hui l'impact fonctionnel de ce polymorphisme se manifeste très particulièrement dans la sélection des donneurs et de receveurs d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques, ainsi que dans l'étude des molécules HLA impliqués dans la susceptibilité ou la protection de certaines maladies essentiellement auto-immunes et inflammatoires.

Ce phénomène, communément appelé « association HLA-maladie », implique plusieurs facteurs. En effet, la distribution spécifique des allèles codant ces molécules HLA est intriquement liée à des facteurs tel que la race, l'ethnie et l'origine géographique. Par conséquent, l'analyse préalable du polymorphisme HLA dans une population donnée est un point crucial avant d'entreprendre des études d'association HLA-maladie.

Notre étude a permis d'étudier la fréquence et la distribution des loci HLA-A, -B, -DRB1 et -DQB1 considérés prédisposant à diverses maladies inflammatoires, auto-immunes et autres chez une population saine. Ceci devrait servir comme base de référence pour des études cas-témoins ultérieures.



RÉSUMÉS

Résumé

Contexte :

Le système HLA occupe une position centrale en immunologie fondamentale et clinique.

Son rôle dans la pathogénèse de diverses maladies a encouragé très tôt des travaux de recherche de susceptibilité à certaines pathologies. Cependant, en raison de son extrême polymorphisme, l'identification précise de loci HLA prédisposants reste liée à de nombreux facteurs tels que la race, l'ethnie et l'origine géographique.

Notre étude avait pour objectif de déterminer la fréquence et la distribution des loci HLA-A, -B, -DRB1 et -DQB1, considérés prédisposant à des maladies inflammatoires, auto-immunes et autres chez une population marocaine considérée saine afin d'enrichir la base de données nationale en ce qui concerne le polymorphisme HLA au Maroc et comparer nos données à celles propres aux différentes populations à travers le monde concernant les associations HLA-maladies.

Méthodologie : Etude transversale descriptive et analytique chez une population marocaine saine issue de différentes régions du Maroc et ayant bénéficié d'un typage HLA dans le cadre d'un don d'organe (rein) ou de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou de moelle osseuse (MO) durant une période de 9 ans allant de janvier 2014 à novembre 2022.

Résultats :

Un total de 703 individus ont été colligés. La moyenne d'âge était de 25 ans \pm 16,3 avec une concordance entre les deux sexes (sex ratio H/F =1,08). La région la plus représentée était celle de Marrakech-Safi avec 51%. Les résultats ont montré la prédominance globale des loci HLA : -A2 (23,31%), -A1 (11,62%), -A3 (8,92%), -B51 (9,94%), -B44 (9,21%), -B8 (6,58%), -B49 (6,43%), -DRB1*03 (19,2%), -DRB1*13 (15,8%), -DRB1*07 (14,86%), -DQB1*02 (33,13%), -DQB1*06 (24,3%), et -DQB1*03 (24%).

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

La distribution en fonction des caractéristiques démographiques a montré que selon le genre, les loci HLA -A2 (23,1%), -B44 (10,28%), -DRB1*03 (18,15%) et -DQB1*02 (29,94%) prédominaient chez le genre masculin, alors que chez le genre féminin, -A2 (23,6%), -B51 (10,94%), -DRB1*03 (20,18%), -DQB1*02 (36,14%) étaient plus répandus. Les allèles significativement liés au genre féminin étaient -B49 ($p=0,023$), -B57 ($p=0,027$), -DRB1*07 ($p=0,042$), et -DQB1*02 ($p=0,017$).

La distribution selon la région géographique a mis en évidence la prédominance des allèles -A2, -B51, -DRB1*03, -DRB1*07 et -DQB1*02 dans la majorité des régions. La corrélation statistique a permis de souligner la prépondérance des allèles -A66 ($p=0,042$), -B18 ($p=0,005$), -B62 ($p=0,003$), et -B63 (0,008) dans la région de Souss-Massa, ainsi que des allèles -A29 ($p<0,001$) et -B35 ($p=0,043$) dans la région de Casablanca-Settat. Dans la région de Béni mellal-Khénifra, les allèles -A24 ($p<0,001$) et -B57 ($p=0,007$) étaient significativement prédominants, tandis que les allèles -A2 ($p<0,001$), -B39 ($p<0,001$) et B78 ($p=0,008$) étaient plus représentés dans la région de Drâa-Tafilalt. Les allèles -A1 ($p=0,012$), -A10 ($p<0,001$), -B8 ($p=0,039$) et -B51 ($p=0,005$) étaient significativement plus fréquents dans le sud du Maroc où nous avons regroupés les régions de Guelmim-Oued Noun, Laayoune-Sakia Elhamra, et Dakhla- Oued Eddahab et les allèles -A2 ($p<0,001$), -A36 ($p<0,001$), et -B38 ($p<0,001$) étaient plus prépondérants dans le nord du Maroc où nous avons réuni les régions de Tanger-Tétouan-El Hoceima, l'Oriental, Fès-Meknès, et celle de Rabat-Salé-Kénitra.

En ce qui concerne les loci HLA prédisposant aux maladies, nous nous sommes basé sur les résultats des études d'associations HLA-maladies au niveau national afin de préciser ceux qui feront l'objet d'une comparaison avec les données des études cas-témoins à travers les populations de monde. Ainsi, nous avons pu discuter les fréquences alléliques des loci HLA prédisposant aux maladies suivantes : maladie de Behçet (-B51 = 9,94%), de la néphrite lupique (-DRB1*15=13,31%), de la spondylarthrite ankylosante (-B27=3,66%), de la polyarthrite rhumatoïde (-DRB1*04=12,7%), du diabète de type I (-DRB1*03=19,2% et -DRB1*04=12,7%),

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

du pemphigus vulgaire (-DRB1*04=12,7% et -DRB1*14=0,93%), du vitiligo (-DRB1*07=14,86%), de la leucémie aiguë (-B44=9,21% et -DRB1*13=15,8%) et de la sclérose en plaques (-DRB1*15=13,31%).

Conclusion : Les données de notre étude soulignent l'importance d'approfondir nos connaissances dans le domaine HLA à travers davantage d'études descriptives complémentaires au niveau régional et peuvent éventuellement permettre une orientation initiale d'études cas-témoins afin de déceler plus d'associations HLA-maladies.

Mots-clés : Système HLA - CMH - Association HLA maladie - Fréquence allélique - Population marocaine saine - Prédisposition - Genre - Régions géographiques

Abstract

Context:

The HLA system occupies a central position in basic and clinical immunology.

Its role in the pathogenesis of various diseases has encouraged early research on susceptibility to certain diseases. However, due to its extreme polymorphism, the precise identification of predisposing HLA loci remains linked to many factors such as race, ethnicity and geographical origin.

The aim of our study was to determine the frequency and distribution of HLA-A, -B, -DRB1 and -DQB1 loci, considered predisposing to inflammatory, autoimmune and other diseases in a Moroccan population considered healthy in order to enrich the national database regarding HLA polymorphism in Morocco and to compare our data with those specific to different populations around the world regarding HLA-disease associations.

Methodology: Descriptive and analytical cross-sectional study in a healthy Moroccan population from different regions of Morocco who underwent HLA typing as part of an organ (kidney) or hematopoietic stem cell (HSC) or bone marrow (BM) donation during a 9-year period from January 2014 to November 2022

Results:

A total of 703 individuals were collated. The average age was 25 ± 16.3 years with a gender concordance (sex ratio M/F = 1.08). The most represented region was Marrakech-Safi with 51%. The results showed the overall predominance of the HLA loci: -A2 (23.31%), -A1 (11.62%), -A3 (8.92%), -B51 (9.94%), -B44 (9.21%), -B8 (6.58%), -B49 (6.43%), -DRB1*03 (19, 2%), -DRB1*13 (15.8%), -DRB1*07 (14.86%), -DQB1*02 (33.13%), -DQB1*06 (24.3%), and -DQB1*03 (24%).

Distribution according to demographic characteristics showed that according to gender, HLA loci -A2 (23.1%), -B44 (10.28%), -DRB1*03 (18.15%), and -DQB1*02 (29.94%)

Fréquence des loci HLA prédisposant chez une population marocaine normale

predominated in male gender, whereas in female gender, -A2 (23.6%), -B51 (10.94%), -DRB1*03 (20.18%), -DQB1*02 (36.14%) were more common. The alleles significantly related to female gender were -B49 ($p=0.023$), -B57 ($p=0.027$), -DRB1*07 ($p=0.042$), and -DQB1*02 ($p=0.017$).

The distribution according to geographic region highlighted the predominance of the -A2, -B51, -DRB1*03, -DRB1*07 and -DQB1*02 alleles in the majority of regions. Statistical correlation highlighted the preponderance of -A66 ($p=0.042$), -B18 ($p=0.005$), -B62 ($p=0.003$), and -B63 (0.008) alleles in the Souss-Massa region, as well as -A29 ($p<0.001$) and -B35 ($p=0.043$) alleles in the Casablanca-Settat region. In the Beni Mellal-Khenifra region, the -A24 ($p<0.001$) and -B57 ($p=0.007$) alleles were significantly predominant, while the -A2 ($p<0.001$), -B39 ($p<0.001$) and B78 ($p=0.008$) alleles were more represented in the Drâa-Tafilalt region. The alleles -A1 ($p=0.012$), -A10 ($p<0.001$), -B8 ($p=0.039$) and -B51 ($p=0.005$) were significantly more frequent in the south of Morocco where we grouped the regions of Guelmim-Oued Noun, Laayoune-Sakia Elhamra and Dakhla- Oued Eddahab and the alleles -A2 ($p<0.001$), -A36 ($p<0.001$) and -B38 ($p<0.001$) were more prevalent in the north of Morocco where we grouped the regions of Tangier-Tetouan-El Hoceima, Oriental, Fez-Meknes, and Rabat-Salé-Kénitra

Regarding the HLA loci predisposing to diseases, we used the results of HLA-disease association studies at the national level to specify those that will be compared with data from case-control studies across world populations. Thus, we were able to discuss the allelic frequencies of HLA loci predisposing to the following diseases: Behçet's disease (-B51 = 9.94%), lupus nephritis (-DRB1*15 = 13.31%), ankylosing spondylitis (-B27 = 3.66%), rheumatoid arthritis (-DRB1*04 = 12.7%), type I diabetes (-DRB1*03 = 19, 2% and -DRB1*04 = 12.7%), pemphigus vulgaris (-DRB1*04 = 12.7% and -DRB1*14 = 0.93%), vitiligo (-DRB1*07 = 14.86%), acute leukemia (-B44 = 9.21% and -DRB1*13 = 15.8%) and multiple sclerosis (-DRB1*15 = 13.31%).

Conclusion: The data of our study underline the importance of deepening our knowledge in the HLA field through more complementary descriptive studies at the regional level and may possibly allow an initial orientation of case-control studies to detect more HLA-disease associations.

Keywords: HLA system – MHC – HLA disease association – Allelic frequency – Healthy Moroccan population – Predisposition – Gender – Geographic regions

ملخص

مقدمة:

يحتل نظام HLA موقعًا مركزيًا في علم المناعة الأساسي والسريري. شجع دوره في التسبب في أمراض مختلفة، العمل على عدة أبحاث مبكر حول القابلية للإصابة بأمراض معينة. ومع ذلك، نظرًا لتعدد أشكال HLA الشديد، فإن التحديد الدقيق لمواقع HLA المهيأة للإصابة بالأمراض لا يزال مرتبطًا بالعديد من العوامل مثل العرق والأصل العرقي والأصل الجغرافي. هدفت دراستنا إلى تحديد ترددات وتوزيع مواقع HLA-A و B- و DRB1- و DQB1-، والتي تعتبر مهيأة للإصابة بالأمراض الالتهابية والمناعة الذاتية وأمراض أخرى في ساكنة مغربية سليمة من أجل إثراء قاعدة البيانات الوطنية المتعلقة بتعدد أشكال HLA في المغرب و من أجل مقارنة بياناتنا مع تلك الخاصة بمختلف السكان حول العالم فيما يتعلق بإرتباط HLA بالأمراض.

المنهجية:

دراسة مقطعية وصفية وتحليلية لسكان مغاربة أصحاء من مناطق مختلفة من المغرب استفادوا من تصنيف HLA في سياق التبرع بالأعضاء (الكلية) أو الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSC) أو التبرع بالبنخاع العظمي (MO) على مدى فترة من 9 سنوات من يناير 2014 إلى نوفمبر 2022.

نتائج:

تم جمع مجموعة من 703 أفراد. كان متوسط العمر 25 سنة ± 16.3 مع التوافق بين الجنسين (نسبة الجنس $M / F = 1.08$). وكانت أكثر المناطق تمثيلاً هي منطقة مراكش أسفي بنسبة 51%. أظهرت النتائج الغلبة الإجمالية لمواقع HLA:

A2 (23.31%), A1 (11.62%), A3 (8.92%), B51 (9.94%)

B44 (9.21%), B8 (6.58%), B49 (6.43%), DRB1*03 (19, 2%), DRB1*13

(15.8%), DRB1*07 (14.86%), DQB1*02 (33.13%), DQB1*06 (24.3%),

DQB1*03 (24%).

أظهر التوزيع وفقاً للخصائص الديموغرافية أنه وفقاً للجنس، فإن :

A2 (23.1%), B44 (10.28%),

DRB1*03 (18.15%), DQB1*02 (29.94%)

سادت في الذكور، بينما في الإناث، كانت الأليلات التالية أكثر شيوعاً:

A2 (23.6%), B51 (10.94%),

DRB1*03 (20.18%), DQB1*02 (36.14%)

كانت الأليلات المرتبطة بشكل كبير بالجنس الأنثوي هي:

B49 (p=0.023), B57 (p=0.027),

DRB1*07 (p=0.042), DQB1*02 (p=0.017)

أبرز التوزيع وفقاً للمنطقة الجغرافية أنه سادت الأليلات التالية في غالبية المناطق :

-A2, -B51, -DRB1*03, -DRB1*07, -DQB1*02

أبرز الارتباط الإحصائي غلبة الأليلات التالية في جهة سوس ماسة:

A66 (p=0.042), B18 (p=0.005), B62 (p=0.003), B63 (0.008)

وكذلك غلبة الأليلات التالية في جهة الدار البيضاء- سطات :

A29 (p<0.001), B35 (p=0.043)

في جهة بني ملال-خنيفرة، كانت الأليلات التالية سائدة بشكل كبير :

A24 (p<0.001), B57 (p=0.007)

بينما تم تمثيل الأليلات التالية بشكل أكبر في جهة درعة تافيلالت :

A2 (p<0.001), B39 (p<0.001), B78 (p=0.008)

كانت الأليلات التالية أكثر إنتشاراً بشكل ذات دلالة إحصائية في جنوب المغرب حيث قمنا بضم جهات

كلميم- واد نون والعيون-الساقية الحمراء والداخلة-وواد الذهب:

A1 (p=0.012), A10 (p<0.001), B8 (p=0.039), B51 (p=0.005)

أما بالنسبة لمجموعة شمال المغرب حيث قمنا بضم جهات طنجة - تطوان - الحسيمة ، الشرقية ، فاس - مكناس ، والرباط - سلا - القنيطرة ، كانت الأليلات التالية أكثر شيوعاً بشكل ذات دلالة إحصائية :

A2 ($p < 0.001$), A36 ($p < 0.001$), B38 ($p < 0.001$)

فيما يتعلق بمواضع HLA المهيأة للإصابة بالأمراض، استخدمنا نتائج دراسات ارتباط HLA بالأمراض على المستوى الوطني لتحديد تلك التي ستكون موضوع مقارنة مع بيانات دراسات الحالات والشواهد عبر سكان العالم. وبالتالي ، تمكنا من مناقشة الترددات الأليلية لمواضع HLA المهيأة للأمراض التالية:

مرض بهجت (B51 = 9.94%)

التهاب الكلية الذئبي (DRB1*15 = 13,31%)

التهاب الفقار اللاصق (B27 = 3.66%)

التهاب المفاصل الروماتويدي (DRB1*04 = 12.7%)

داء السكري من النوع الأول (DRB1*03 = 19.2% و DRB1*04 = 12.7%)

الفقاع الشائع (DRB1*04 = 12.7% و DRB1*14 = 0.93%)

البيهاق (DRB1*07 = 14.86%)

سرطان الدم الحاد (B44 = 9.21% و DRB1*13 = 15.8%)

التصلب اللوحي المتعدد (DRB1*15 = 13.31%)

الخلاصة:

تؤكد بيانات دراستنا على أهمية تعميق معرفتنا في مجال HLA من خلال المزيد من الدراسات الوصفية التكميلية على المستوى الإقليمي وقد تسمح بتوجيه أولي لدراسات الحالات والشواهد لاكتشاف المزيد من ارتباطات HLA بالأمراض.

الكلمات المفتاحية:

نظام مستضدات الكريات البيضاء البشرية - المركب الرئيسي للتلاؤم النسيجي - ارتباط HLA بالأمراض - التردد الحليلي - ساكنة مغربية سليمة - التهيو للإصابة بالأمراض - الجنس - الجهات الجغرافية



ANNEXES

The image shows a decorative title box for the 'ANNEXES' section. It features a central rectangular frame with ornate, scroll-like corners. The word 'ANNEXES' is written in a bold, italicized serif font within the frame. Above and below the frame are decorative flourishes consisting of symmetrical scrolls and a central fleur-de-lis-like element.

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Fiche d'exploitation

Nom et prénom :

Code Labo :

N° de Téléphone :

Genre : Féminin Masculin

Age :

Région géographique d'origine :

1. Tanger-Tétouan-Al Hoceima
2. L'Oriental
3. Fès-Meknès
4. Rabat-Salé-Kénitra
5. Béni Mellal-Khenifra
6. Casablanca-Settat
7. Marrakech-Safi
8. Drâa-Tafilalt
9. Souss-Massa
10. Guelmim-Oued Noun
11. Laâyoune-Sakia El Hamra
12. Dakhla-Oued Eddahab

Typage HLA réalisé : Classe I Classe II Classe I et II

Résultat du typage HLA Classe I :

Locus HLA-A : Allèle A(1): Allèle A(2):

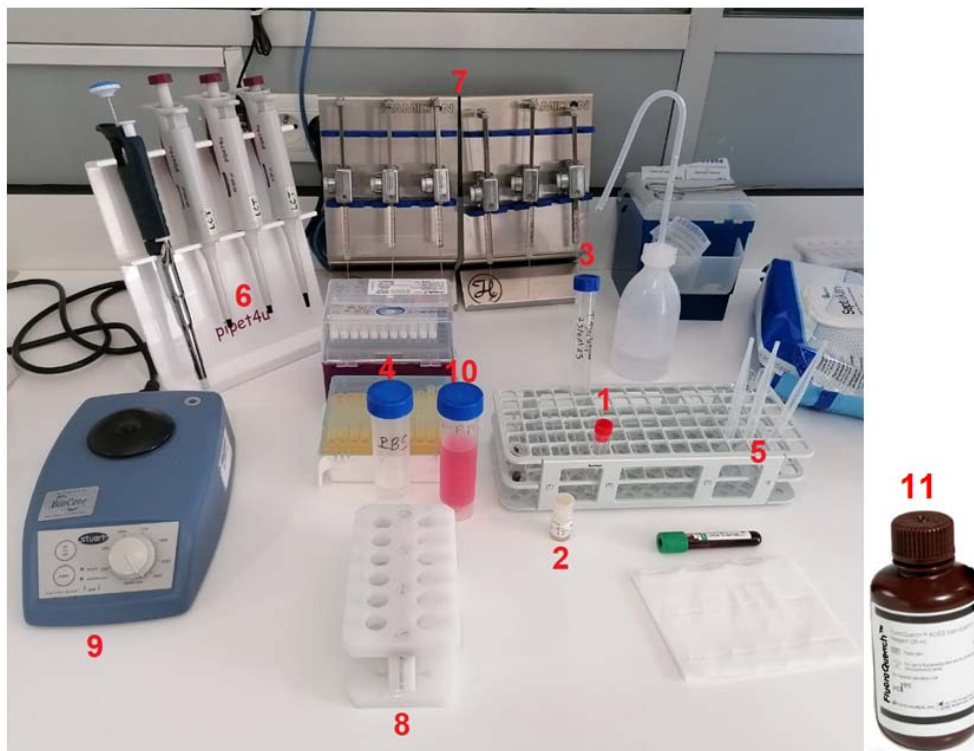
Locus HLA-B : Allèle B(1): Allèle B(2):

Résultat du typage HLA Classe II :

Locus HLA-DRB1 : Allèle DRB1(1): Allèle DRB1(2):


Locus HLA-DQB1 : Allèle DQB1(1): Allèle DQB1(2):

Annexe 2 : Table de laboratoire contenant les instruments et réactifs nécessaires à l'isolement des lymphocytes T



- 1- Tube de verre ou plastique de 5 ml
- 2- FluoroBeads T™
- 3- Solution « T Developer » (solution Mère 10x) : réactif spécialement conçu pour améliorer la performance des billes immuno-magnétiques Fluorobeads T
- 4- Tampon PBS « phosphate buffered saline » (utilisé pour le lavage et le rinçage des cellules)
- 5- Pipettes pasteurs et micropipettes et seringues Hamilton
- 6- Micropipettes mécaniques pipet4u®
- 7- Seringues manuelles Hamilton™
- 8- Portoir aimanté
- 9- Vortex
- 10- RPMI « Roswell Park Memorial Institute medium » (milieu utilisé en culture cellulaire)
- 11- Fluoroquencht™ AO/ EB (réactif utilisé dans la coloration des lymphocytes)
Il est composé de colorants fluorescents :
 - L'Acridine Orange (AO) colore les cellules vivantes en vert
 - Le Bromure d'Ethidium (EB) colore les cellules mortes en rouge

Annexe 3 : Protocole de l'isolement des lymphocytes T du Laboratoire HLA

| | | |
|---|---|---|
| <p>ROYAUME DU MAROC Ministère de la Santé Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI-Marrakech Centre de Recherche Clinique Laboratoire HLA et Immunologie de la transplantation</p> |  | <p>المملكة المغربية وزارة الصحة المركز الاستشفائي الجامعي محمد السادس مراكز مركز الأبحاث السريرية مختبر التوافق النسيجي المناعي</p> |
| <p style="text-align: center;"><u>Isolement des lymphocytes T</u></p> | | |
| <ul style="list-style-type: none">▪ Transférer 2 ml de sang total dans un tube de 5 ml (héparinate de lithium) ;▪ Avant utilisation, agiter les billes FluoroBeads-T sur vortex pendant environ 10 secondes.▪ Ajouter 100 µl de FluoroBeads-T à l'échantillon de sang. Boucher immédiatement et agiter le tube par retournement (une fois/seconde) pendant 3 minutes à 20-25 °C. Ne pas dépasser 4 minutes ;▪ Ajouter 2 ml de T Developer 1X (dilution par PBS « 9 ml de PBS + 1 ml de T Developer »)▪ Boucher et retourner le tube 2 à 3 fois pour bien mélanger (étape cruciale) ;▪ Déboucher et placer le tube sur l'aimant pendant 3 minutes ;▪ Rejeter le surnageant à l'aide d'une pipette pasteur jetable. Retirer le tube de l'aimant ;▪ Resuspendre les cellules (billes) dans 1 à 2 ml de PBS. Tapoter doucement pour disperser les billes et placer le tube sur l'aimant pendant 1 minute ;▪ Rejeter le surnageant. Répéter deux fois ;▪ Remettre les cellules (billes) en suspension dans 500 µl de milieu RPMI ;▪ Répartir 1 µl de suspension cellulaire dans le puits d'une plaque Terasaki vierge et Ajouter 5 µl de FluoroQuench ;▪ Vérifier la concentration cellulaire au microscope à fluorescence inversé ;▪ Ajuster la concentration à 2×10^6 cellules/ml (2000 cellules par puits). | | |
| <p style="text-align: center;">Centre Hospitalier Universitaire Mohammed VI-Marrakech Centre de Recherche Clinique Laboratoire HLA et Immunologie de la transplantation Tél : 05 24 300 700/701/629, Fax : 05 24 300 631, E.mail : hla.marrakech@gmail.com</p> | | |

Annexe 4 : Worksheet de typage HLA classe I Locus A

Worksheet Lambda Monoclonal Typing Tray Set, Class I, Lot #4
Catalogue# LM144A

Name: _____ Patient Donor Male Female
Sample I.D.: _____ Race: _____ Birthdate: _____
Disease: _____ Relationship to patient: _____ ABO/Rh: _____
Test Method: _____ Room Temp: _____ Tray Exp. Date: _____ Cell Viability: _____

Phenotype Assignment
Lymphocyte Source: PBL Fresh Spleen Other
 PBL Frozen Lymph Node

| Tray Position | 1A | 1B | 1C | 1D | 1E | 1F | 2E | 2D | 2C | 2B | 2A | 3A | 3B | 3C | 3D | 3E | 3F | 4E | 4D | 4C | 4B | 4A | 5A | 5B | 5C | 5D | 5E | 5F | 6E | 6D | 6C | 6B | 6A | |
|---------------|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Reaction | | | A 1 | A 1 | A 1 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | A 3 | |
| Specificity | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum I.D. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Tray Position | 7A | 7B | 7C | 7D | 7E | 7F | 8E | 8D | 8C | 8B | 8A | 9A | 9B | 9C | 9D | 9E | 9F | 10F | 10E | 10D | 10C | 10B | 10A | 11A | 11B | 11C | 11D | 11E | 11F | 12E | 12D | 12C | 12B | 12A | |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|
| Reaction | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Specificity | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum I.D. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

HLA Broad Specificities and Their Spills

Bw4/Bw6 Associations

Please refer to product insert for testing conditions.

Test Performed by _____ Date _____
Read by _____ Date _____
Reviewed by _____ Date _____

Annexe 5 : Worksheet de typage HLA classe I Locus B

Worksheet Lambda Monoclonal Typing Tray Set, Class I, Lot #4
Catalogue# LM144B

Name: _____ Patient Donor Male Female
Sample I.D.: _____ Race: _____ Birthdate: _____
Disease: _____ Relationship to patient: _____ ABO/Rh: _____
Test Method: _____ Room Temp: _____ Tray Exp. Date: _____ Cell Viability: _____

Phenotype Assignment
Lymphocyte Source: PBL Fresh Spleen Other
 PBL Frozen Lymph Node

| Tray Position | 1A | 1B | 1C | 1D | 1E | 1F | 2E | 2D | 2C | 2B | 2A | 3A | 3B | 3C | 3D | 3E | 3F | 4E | 4D | 4C | 4B | 4A | 5A | 5B | 5C | 5D | 5E | 5F | 6E | 6D | 6C | 6B | 6A | | |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|--|
| Reaction | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Specificity | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum I.D. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Tray Position | 7A | 7B | 7C | 7D | 7E | 7F | 8E | 8D | 8C | 8B | 8A | 9A | 9B | 9C | 9D | 9E | 9F | 10F | 10E | 10D | 10C | 10B | 10A | 11A | 11B | 11C | 11D | 11E | 11F | 12E | 12D | 12C | 12B | 12A | | |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--|--|
| Reaction | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Specificity | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Serum I.D. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

HLA Broad Specificities and Their Spills

Bw4/Bw6 Associations

Please refer to product insert for testing conditions.

Test Performed by _____ Date _____
Read by _____ Date _____
Reviewed by _____ Date _____



BIBLIOGRAPHIE

1. **Thorsby E.**
On the future of HLA. *Tissue Antigens*. oct 2011;78(4):229-40.
2. **Powis SH, Trowsdale J.**
HLA and disease. *Br J Clin Pract*. 1 janv 1991;45(2):116-20.
3. **Kedzierska A, Turowski G.**
[Histocompatibility HLA system in man. Considerations in the light of current concept. Part III. The relationship between HLA antigens and disease susceptibility]. *Przegl Lek*. 2001;58(7-8):814-7.
4. **Howell WM.**
HLA and disease: guilt by association. *Int J Immunogenet*. févr 2014;41(1):1-12.
5. **Brick C, Atouf O, Essakalli M.**
Le système HLA dans la population marocaine : revue générale. *Transfusion Clinique et Biologique*. oct 2015;22(5-6):299-311.
6. **Choukri F, Chakib A, Himmich H, Hüe S, Caillat-Zucman S.**
HLA-B*51 and B*15 alleles confer predisposition to Behçet's disease in Moroccan patients. *Human Immunology*. févr 2001;62(2):180-5.
7. **Bennani N, Atouf O, Benseffaj N, Brick C, Essakalli M.**
[HLA polymorphism and Behçet's disease in Moroccan population]. *Pathol Biol (Paris)*. juill 2009;57(5):403-9.
8. **Atouf O, Benbouazza K, Brick C, Saoud B, Benseffaj N, Amine B, et al.**
Distribution of HLA class I and II genes in ankylosing spondylitis patients from Morocco. *Pathologie Biologie*. déc 2012;60(6):e80-3.
9. **El Mouraghi I, Ouarour A, Ghozlan I, Collantes E, Solana R, El Maghraoui A.**
Polymorphisms of HLA-A, -B, -Cw and DRB1 antigens in Moroccan patients with ankylosing spondylitis and a comparison of clinical features with frequencies of HLA-B*27: Relation between HLA-B27 and clinical features. *Tissue Antigens*. févr 2015;85(2):108-16.
10. **Akassou A, Yacoubi H, Jamil A, Dakka N, Amzazi S, Sadki K, et al.**
Prevalence of HLA-B27 in Moroccan healthy subjects and patients with ankylosing spondylitis and mapping construction of several factors influencing AS diagnosis by using multiple correspondence analysis. *Rheumatol Int*. nov 2015;35(11):1889-94.
11. **Atouf O, Benbouazza K, Brick C, Bzami F, Bennani N, Amine B, et al.**
HLA polymorphism and early rheumatoid arthritis in the Moroccan population. *Joint Bone Spine*. oct 2008;75(5):554-8.
12. **Piancatelli D, Ben El Barhdadi I, Oumhani K, Sebastiani P, Colanardi A, Essaid A.**
HLA Typing and Celiac Disease in Moroccans. *Med Sci (Basel)*. 6 janv 2017;5(1):2.
13. **Aboulaghras S, Piancatelli D, Taghzouti K, Balahbib A, Alshahrani MM, Al Awadh AA, et al.**
Meta-Analysis and Systematic Review of HLA DQ2/DQ8 in Adults with Celiac Disease. *IJMS*. 7 janv 2023;24(2):1188.

14. **Nadia B, Chehrazade B, Ouafa A, Asmaa DB, Ouadghiri S, Malika E.**
Human leukocyte antigen (HLA) polymorphism and type 1 diabetes in the Moroccan population. *Afr J Biotechnol.* 27 nov 2012;11(95):16126-31.
15. **Drissi Bourhanbour A, Benseffaj N, Ouadghiri S, Razine R, Touzani A, Belafraj A, et al.**
Family-based association study of HLA class II with type 1 diabetes in Moroccans. *Pathol Biol (Paris).* avr 2015;63(2):80-4.
16. **Brick C, Belgnaoui FZ, Atouf O, Aoussar A, Bennani N, Senouci K, et al.**
Pemphigus and HLA in Morocco. *Transfusion Clinique et Biologique.* oct 2007;14(4):402-6.
17. **Bouayad A, Benzekri L, Hamada S, Brick C, Hassam B, Essakalli M.**
Association of HLA alleles and haplotypes with vitiligo in Moroccan patients: a case control study. *Arch Dermatol Res.* déc 2013;305(10):925-32.
18. **Kabbaj M, Oudghiri M, Naya A, Naamane H, El Turk J, Bennani S, et al.**
HLA-A, -B, -DRB1 alleles and haplotypes frequencies in Moroccan patients with leukemia. *Annales de biologie clinique.* mai 2010;68(3):291-6.
19. **Ouadghiri S, El Alaoui Toussi K, Brick C, Ait Benhaddou EH, Benseffaj N, Benomar A, et al.**
Genetic factors and multiple sclerosis in the Moroccan population: a role for HLA class II. *Pathol Biol (Paris).* déc 2013;61(6):259-63.
20. **Youssefoufi F, El Annaz H, Laraoui A, Bajjou T, Hjira N, Atouf O, et al.**
The prevalence of human leukocyte antigen-B*57:01 allele in HIV-1-infected Moroccan subjects. *Gene Reports.* déc 2017;9:108-10.
21. **Youssefoufi F, El Annaz H, Laraoui A, Tagajdid R, Abi R, Elkochri S, et al.**
HLA-B*44 allele associated with clinical parameters in HIV-1 infected Moroccan cohort. *Int J Res Med Sci.* 27 mars 2019;7(4):1354.
22. **Bhallil O, Ibrahim A, Ouadghiri S, Ouzeddoun N, Benseffaj N, Bayahia R, et al.**
HLA Class II with Lupus Nephritis in Moroccan Patients. *Immunological Investigations.* 2 janv 2017;46(1):1-9.
23. **Khansa S, Hoteit R, Shammaa D, Abdel Khalek R, El Halas H, Greige L, et al.**
HLA class II allele frequencies in the Lebanese population. *Gene [Internet].* 15 sept 2012 [cité 26 févr 2023];506(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22750800/>
24. **Jacques A.**
Intérêt du séquençage dans les typages HLA et la greffe de cellules souches hématopoïétiques. :138.
25. **Pr. Hmida S.**
Travaux Pratiques d'Immunologie Erythrocytaire et Leuco plaquettaire [Internet].
Disponible sur:
<http://www.fphm.rnu.tn/sites/default/files/Polycopi%C3%A9%20TP%20IH%202017.pdf>

- 26. Bendahmane FZ, Benrokia F, Selahi K, Pr. Bouchedoub Y.**
Etude rétro-prospective de l'exploration du système HLA à l'unité d'immunologie au CHU de Blida [Internet]. 2019.
Disponible sur: <https://di.univ-blida.dz/jspui/bitstream/123456789/672/1/etude%20retro-prospective.pdf>
- 27. Moalic V.**
Comment est réalisé un typage HLA? Réanimation. juin 2008;17(4):407-11.
- 28. Elsermans V, Guidicelli LG, Walencik A.**
Les méthodes de typage HLA. 2018;6.
- 29. Mode d'emploi de la trousse QIAamp® DSP DNA Mini Kit 2021.pdf.**
- 30. Dalva K, Beksac M.**
HLA Typing with Sequence-Specific Oligonucleotide Primed PCR (PCR-SSO) and Use of the Luminex™ Technology. In: Beksac M, éditeur. Bone Marrow and Stem Cell Transplantation [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2014 [cité 23 nov 2022]. p. 87-99. (Methods in Molecular Biology; vol. 1109). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4614-9437-9_6
- 31. Moalic V, Mercier B, Ferec C.**
Technologie Luminex™ : principe, applications, et perspectives. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. août 2004;19(4):181-7.
- 32. Moalic V, Ferec C.**
Typage HLA, méthodes d'analyses. MISE AU POINT. 2005;8.
- 33. Thorsby E.**
A short history of HLA. Tissue Antigens. août 2009;74(2):101-16.
- 34. Carosella ED.**
La découverte du système HLA par le Professeur Jean Dausset, Prix Nobel de Médecine – Histoire des sciences / Évolution des disciplines et histoire des découvertes – Avril 2015. 2015;
- 35. Cesbron Gautier A, Gagne K, Retière C, Devys A, Bignon JD.**
Système HLA. EMC – Hématologie. janv 2007;2(2):1-20.
- 36. Bouillon M, Mourad WM.**
Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II : diversité fonctionnelle. Med Sci (Paris). oct 2003;19(10):988-93.
- 37. Barker DJ, Maccari G, Georgiou X, Cooper MA, Flicek P, Robinson J, et al.**
The IPD-IMGT/HLA Database. Nucleic Acids Research. 6 janv 2023;51(D1):D105360.
- 38. Weill B.**
Le Complexe Majeur de Présentation et d'Histocompatibilité [Internet]. [cité 18 févr 2023].
Disponible sur:
https://lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours%20Immuno/chapitre%202.html

39. **Choo SY.**
The HLA System: Genetics, Immunology, Clinical Testing, and Clinical Implications. *Yonsei Med J.* 28 févr 2007;48(1):11-23.
40. **Delbos F, Malard S, Congy N.**
Le système HLA: génétique, structure et fonctions. 2018;6.
41. **Labalette M, Bahram S, Béné MC.**
Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA).
42. **Zucco AG.**
Computational analysis of pMHC – TCR interactions. 2017 [cité 19 févr 2023]; Disponible sur: <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.2.29182.69441>
43. **Azam A.**
Etude de la réponse des lymphocytes T spécifiques de l'hormone humaine H2-relaxine et de modifications non-naturelles: perspectives pour la réduction de l'immunogénicité des protéines et peptides thérapeutiques.
44. **Hurley CK.**
Naming HLA diversity: A review of HLA nomenclature. *Human Immunology.* juill 2021;82(7):457-65.
45. **Turner D.**
The human leucocyte antigen (HLA) system. *Vox Sang.* juin 2004;87(s1):87-90.
46. **Madden K, Chabot-Richards D.**
HLA testing in the molecular diagnostic laboratory. *Virchows Arch.* févr 2019;474(2):139-47.
47. **HLA Technology [Internet].** HLA Protein | Pure Protein, LLC. 2020 [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.hlaprotein.com/hla-technology/>
48. **Nunes E, Heslop H, Fernandez-Vina M, Taves C, Wagenknecht DR, Eisenbrey AB, et al.**
Definitions of histocompatibility typing terms. *Blood.* 1 déc 2011;118(23):e1803.
49. **Douillard V, Nasir J, Pearson N, Rosenfeld J, Limou S.**
Exploring the puzzle of HLA immunogenetics in COVID-19 patients [Internet]. 2021 [cité 21 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.covid19hg.org/blog/2021-12-15-exploring-the-puzzle-of-hla-immunogenetics-in-covid-19-patients/>
50. **Xuefang C.**
T Cell Development [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.roswellpark.org/sites/default/files/cao_113_t_cell_lecture_2015_fall.pdf
51. **Narni-Mancinelli É, Ugolini S, Vivier É.**
Les cellules *natural killer*. Adaptation et mémoire dans le système immunitaire inné. *Med Sci (Paris).* avr 2013;29(4):389-95.
52. **Bouachour T.**
Activation des cellules Natural Killer par les endocannabinoïdes Anandamide et 2-Arachidonoyl-glycérol.

53. **Terasaki PI, McClelland JD.**
MICRODROPLET ASSAY OF HUMAN SERUM CYTOTOXINS. *Nature*. 5 déc 1964;204:998-1000.
54. **Dai S, Long Y.**
Genotyping Analysis Using an RFLP Assay. In: Batley J, éditeur. *Plant Genotyping [Internet]*. New York, NY: Springer New York; 2015 [cité 21 févr 2023]. p. 91-9. (Methods in Molecular Biology; vol. 1245). Disponible sur: https://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-1966-6_7
55. **Dunn PPJ.**
Human leucocyte antigen typing: techniques and technology, a critical appraisal: HLA typing technology, a critical appraisal. *International Journal of Immunogenetics*. déc 2011;38(6):463-73.
56. **Guéguen P, Redon S, Le Maréchal C.**
Puces à ADN (microArrays) et séquençage de nouvelle génération. *Revue Francophone des Laboratoires*. juin 2015;2015(473):63-70.
57. **Amiel J.**
Study of the leukocyte phenotypes in Hodgkin's disease. *histocompatibility testing, p.i terasaki, ed.,* 1967;79-81.
58. **Rogentine GN, Trapani RJ, Yankee RA, Henderson ES.**
HLA Antigens and Acute Lymphocytic Leukemia: The Nature of the HL-A2 Association. *Tissue Antigens*. 9 juill 1973;3(6):470-6.
59. **Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM.**
High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 5 avr 1973;288(14):704-6.
60. **Bruyere MD.**
L'Association HLA-Maladie. *Acta Clinica Belgica*. 1 janv 1981;36(3):119-25.
61. **Matzaraki V, Kumar V, Wijmenga C, Zhernakova A.**
The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases. *Genome Biol*. déc 2017;18(1):76.
62. **Holoshitz J.**
The Quest for Better Understanding of HLA-Disease Association: Scenes from a Road Less Travelled By. 2014;
63. **Mosaad YM.**
Clinical Role of Human Leukocyte Antigen in Health and Disease. *Scand J Immunol*. oct 2015;82(4):283-306.
64. **Trabace S.**
HLA and disease association. *J Headache Pain*. déc 2000;1(S2):S109-13.

65. **Izaabel H, Garchon HJ, Caillat-Zucman S, Beaurain G, Akhayat O, Bach JF, et al.**
HLA class II DNA polymorphism in a Moroccan population from the Souss, Agadir area. *Tissue Antigens*. janv 1998;51(1):106-10.
66. **Gómez-Casado E, Del Moral P, Martínez-Laso J, García-Gómez A, Allende L, Silvera Redondo C, et al.**
HLA genes in Arabic-speaking Moroccans: close relatedness to Berbers and Iberians: HLA genes in Moroccans. *Tissue Antigens*. mars 2000;55(3):239-49.
67. **Oumhani K, Canossi A, Piancatelli D, Di Rocco M, Del Beato T, Liberatore G, et al.**
Sequence-Based analysis of the HLA-DRB1 polymorphism in Metalsa Berber and Chaouya Arabic-speaking groups from Morocco. *Human Immunology*. févr 2002;63(2):129-38.
68. **Choukri F, Chakib A, Himmich H, Raissi H, Caillat-Zucman S.**
HLA class I polymorphism in a Moroccan population from Casablanca: HLA-A and -B polymorphism in Moroccans. *European Journal of Immunogenetics*. juin 2002;29(3):205-11.
69. **Kabbaj M, Oudghiri M, Naya A, Naamane H, Bennani S.**
Polymorphism of human leukocyte antigen-A, -B, and -DRB1 in a Moroccan population from Casablanca: study of the allelic and the haplotypic frequencies. *Annales de biologie clinique*. mai 2011;69(3):295-301.
70. **Piancatelli D, Canossi A, Aureli A, Oumhani K, Del Beato T, Di Rocco M, et al.**
Human leukocyte antigen-A, -B, and -Cw polymorphism in a Berber population from North Morocco using sequence-based typing. *Tissue Antigens*. févr 2004;63(2):158-72.
71. **Brick C, Bennani N, Atouf O, Essakalli M.**
HLA-A, -B, -DR and -DQ allele and haplotype frequencies in the Moroccan population: a general population study. *Transfusion Clinique et Biologique*. déc 2006;13(6):346-52.
72. **Brick C, Atouf O, Bouayad A, Essakalli M.**
Moroccan study of HLA (-A, -B, -C, -DR, -DQ) polymorphism in 647 unrelated controls: Updating data. *Molecular and Cellular Probes*. août 2015;29(4):197-207.
73. **Uyar FA, Dorak MT, Saruhan-Direskeneli G.**
Human leukocyte antigen-A, -B and -C alleles and human leukocyte antigen haplotypes in Turkey: relationship to other populations. *Tissue Antigens*. août 2004;64(2):180-7.
74. **Arnaiz-Villena A, Karin M, Bendikuzé N, Gomez-Casado E, Moscoso J, Silvera C, et al.**
HLA alleles and haplotypes in the Turkish population: relatedness to Kurds, Armenians and other Mediterraneans: HLA in Turks. *Tissue Antigens*. avr 2001;57(4):308-17.
75. **Dafalla AM, McCloskey DJ, Alemam AA, Ibrahim AA, Babikir AM, Gasmelseed N, et al.**
Renal Data from Asia-Africa.
76. **Ravazzi-Gauch C, Bajay MM, Caldas HC, Abbud-Filho M.**
HLA-A, -B, and -DRB1 allele and haplotype diversity in a cohort of Brazilian renal transplant candidates. *Human Immunology*. juin 2016;77(6):464-9.

77. **Castillo Lima Vendramini E, de Lima Neto QA, Guimarães Reis P, Moliterno RA, de Souza VH, Sell AM, et al.**
HLA-A, -B, -DRB1, -DQA1, and -DQB1 genotyping of 641 individuals from southern Brazil. *Human Immunology*. janv 2020;81(1):8-9.
78. **Boix F, Marín-Rubio LA, Alcoceba M, García-Álvarez M, Chillón MC, García-Sánchez S, et al.**
Allele and haplotype frequencies of HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1 and -DQA1 in Castile and Leon region from North West of Spain. *Human Immunology*. août 2021;82(8):549-50.
79. **Pr. Essaadouni L, Iguider A.**
L'incidence de la Maladie de Behçet dans la région de Marrakech [Internet]. 2013.
Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2013/these110-13.pdf>
80. **Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H, Nadji A, Akhlaghi M, et al.**
Behçet's disease: from east to west. *Clin Rheumatol*. août 2010;29(8):823-33.
81. **Adeeb F, Ugwoke A, Stack AG, Fraser AD.**
Associations of HLA-B alleles with Behçet's disease in Ireland. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 104(2):22-3.
82. **Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M.**
Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol*. sept 1982;100(9):1455-8.
83. **Verity DH, Marr JE, Ohno S, Wallace GR, Stanford MR.**
Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens*. sept 1999;54(3):213-20.
84. **Bodis G, Toth V, Schwarting A.**
Role of Human Leukocyte Antigens (HLA) in Autoimmune Diseases. *Rheumatol Ther*. juin 2018;5(1):5-20.
85. **Takeo M.**
The association of Behçet's syndrome with HLA-B51 as understood in 2021. *Current Opinion in Rheumatology*. janv 2022;34(1):4-9.
86. **Kamoun A, Mahfoudh N, Frigui M, Bahloul Z, Makni H.**
Étude d'association des antigènes HLA classe I avec la maladie de Behçet dans le Sud tunisien. *Pathologie Biologie*. oct 2012;60(5):e59-64.
87. **Elfishawi MM, Elgengehy F, Mossallam G, Elfishawi S, Alfishawy M, Gad A, et al.**
HLA Class I in Egyptian patients with Behçet's disease: new association with susceptibility, protection, presentation and severity of manifestations. *Immunological Investigations*. 17 févr 2019;48(2):121-9.
88. **Montes-Cano MA, Conde-Jaldón M, García-Lozano JR, Ortiz-Fernández L, Ortego-Centeno N, Castillo-Palma MJ, et al.**
HLA and non-HLA genes in Behçet's disease: a multicentric study in the Spanish population. 2013;

89. **Muñoz SA, Orden AO, Kostianovsky A, Pisoni CN, Scolnik M, Luissi A, et al.**
The HLA-B*51 Allele is strongly associated with Behçet Disease in an Argentinean population. *Reumatología Clínica*. juill 2020;16(4):282-5.
90. **Demirseren DD, Ceylan GG, Akoglu G, Emre S, Erten S, Arman A, et al.**
HLA-B51 subtypes in Turkish patients with Behçet's disease and their correlation with clinical manifestations. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):4788-96.
91. **Rasouli-Saravani A, Tahamoli-Roudsari A, Behzad M, Hajilooi M, Solgi G.**
Clinical Relevance of HLA-DRB1 and -DQB1 Alleles in Iranian Systemic Lupus Erythematosus Patients. *IJAAI* [Internet]. 14 févr 2021 [cité 6 mars 2023]; Disponible sur: <https://publish.kne-publishing.com/index.php/IJAAI/article/view/5413>
92. **Elhattab FZ, Essaadouni L.**
Incidence du lupus systémique à Marrakech. 2013;
93. **Khdaïr SI, Al-Bdour R, Jarrar W, Hammad A, Al-Jayeh A, Masa'deh M, et al.**
Immunogenetic Profiling of SLE and LN among Jordanian Patients. *JPM*. 25 nov 2022;12(12):1955.
94. **Ayed K, Gorgi Y, Ayed-Jendoubi S, Bardi R.**
The involvement of HLA -DRB1*, DQA1*, DQB1* and complement C4A loci in diagnosing systemic lupus erythematosus among Tunisians. *Ann Saudi Med*. 2004;24(1):31-5.
95. **Vasconcelos C, Carvalho C, Leal B, Pereira C, Bettencourt A, Costa PP, et al.**
HLA in Portuguese Systemic Lupus Erythematosus Patients and Their Relation to Clinical Features. *Annals of the New York Academy of Sciences*. sept 2009;1173(1):575-80.
96. **Slimani S, Hamdi W, Nassar K, Kalla AA.**
Spondyloarthritis in North Africa: an update. *Clin Rheumatol*. sept 2021;40(9):3401-10.
97. **Kchir MM, Hamdi W, Laadhar L, Kochbati S, Kaffel D, Saadellaoui K, et al.**
HLA-B, DR and DQ antigens polymorphism in Tunisian patients with ankylosing spondylitis (a case-control study). *Rheumatol Int*. mai 2010;30(7):933-9.
98. **Lagha A, Messadi A, Boussaidi S, Kochbati S, Tazeghdenti A, Ghazouani E, et al.**
HLA DRB1/DQB1 alleles and DRB1-DQB1 haplotypes and the risk of rheumatoid arthritis in Tunisians: a population-based case-control study: HLA class II alleles and rheumatoid arthritis in Tunisian patients. *HLA*. sept 2016;88(3):100-9.
99. **Djidjik R, Allam I, Douaoui S, Meddour Y, Cherguelaïne K, Tahiat A, et al.**
Association study of human leukocyte antigen-DRB1 alleles with rheumatoid arthritis in Algerian patients. *Int J Rheum Dis*. déc 2017;20(12):1993-7.
100. **Prifti-Kurti M, Nunes JM, Shyti E, Ylli Z, Sanchez-Mazas A, Sulcebe G.**
HLA-DRB1 and HLA-DQB1 allele associations in an Albanian patient population with rheumatoid arthritis: correlations with the specific autoantibody markers and inter-population DRB1 allele frequency variability. *Rheumatol Int*. août 2014;34(8):1065-71.

- 101. Mariaselvam CM, Fortier C, Charron D, Krishnamoorthy R, Tamouza R, Negi VS.**
HLA class II alleles influence rheumatoid arthritis susceptibility and autoantibody status in South Indian Tamil population: HLA class II polymorphism in rheumatoid arthritis. *HLA*. nov 2016;88(5):253-8.
- 102. Hajjej A, Almawi WY, Stayoussef M, Hattab L, Hmida S.**
Association of HLA Class II Alleles and Haplotypes with Type 1 Diabetes in Tunisian Arabs. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. oct 2019;127(10):653-62.
- 103. Izaabel H, Garchon HJ, Beaurain G, Biga M, Akhayat O, Bach JF, et al.**
Distribution of HLA class II alleles and haplotypes in insulin-dependent moroccan diabetics. *Human Immunology*. sept 1996;49(2):137-43.
- 104. Philips JC, Radermecker RP.**
De la prédisposition génétique à un contexte environnemental hypothétique. *Rev Med Liège*.
- 105. Mercier P, Vallo JJ, Vialettes B, Vague PH.**
HLA-A, B, DR antigens and insulin-dependent diabetes in Algerians. *Tissue Antigens*. 11 déc 2008;26(1):20-4.
- 106. Altobelli E, Blasetti A, Petrocelli R, Tumini S, Azzarone R, Tiberti S, et al.**
HLA DR/DQ alleles and risk of type I diabetes in childhood: a population-based case-control study. *Clin ExperMed*. juill 2005;5(2):72-9.
- 107. Zivanovic D, Bojic S, Medenica L, Andric Z, Popadic D.**
Human leukocyte antigen class II (DRB1 and DQB1) alleles and haplotypes frequencies in patients with pemphigus vulgaris among the Serbian population: HLA class II polymorphism in Serbian patients with PV. *HLA*. mai 2016;87(5):367-74.
- 108. Tunca M, Musabak U, Sagkan RI, Koc E, Akar A.**
Association of human leukocyte antigen class II alleles with pemphigus vulgaris in a Turkish population. *The Journal of Dermatology*. mars 2010;37(3):246-50.
- 109. Dere G, Yavuz IH, Ozaydin Yavuz G, Bayram Y, Gunes Bilgili S, Ozturk M.**
Assessment of HLA-A, HLA-DR, and HLA-DQ alleles in patients with pemphigus vulgaris from eastern of Turkey. *J Cosmet Dermatol*. sept 2020;19(9):2432-7.
- 110. Brochado MJF, Nascimento DF, Campos W, Deghaide NHS, Donadi EA, Roselino AM.**
Differential HLA class I and class II associations in pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris patients from a prevalent Southeastern Brazilian region. *Journal of Autoimmunity*. août 2016;72:19-24.
- 111. Lambert J.**
Vitiligo and its auto-immune background [Internet]. 2007 [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.labovialle.com/archives/50-articles-parus-en-2007/93-vitiligo-lorigine-auto-immune-confirmer>

- 112. Ramire LD, Marcos EVC, Godoy DAS, de Souza–Santana FC.**
Association of class I and II HLA alleles and haplotypes with susceptibility to vitiligo: a study of patients with vitiligo from southeast Brazil. *Int J Dermatol.* juin 2016;55(6):e347-55.
- 113. Tastan HB, Akar A, Orkunoglu FE, Arca E, Inal A.**
Association of HLA Class I Antigens and HLA Class II Alleles with Vitiligo in a Turkish Population. *Pigment Cell Res.* avr 2004;17(2):181-4.
- 114. Abanmi A, Harthi FA, Baqami RA, Assaf SA, Zouman A, Arfin M, et al.**
Association of HLA loci alleles and antigens in Saudi patients with vitiligo. *Arch Dermatol Res.* 16 nov 2006;298(7):347-52.
- 115. Hu DY, Ren YQ, Zhu KJ, Lv YM, Cheng H, Zhang Z, et al.**
Comparisons of clinical features of HLA–DRB1*07 positive and negative vitiligo patients in Chinese Han population: Comparisons of clinical features of HLA–DRB1*07 positive and negative vitiligo patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* nov 2011;25(11):1299-303.
- 116. Patiroglu T, Akar HH.**
Relationships of Human Leukocyte Antigen–A, –B, –DRB1 Alleles, and Haplotypes in 129 Ethnic Turkish Patients With Acute Myeloblastic Leukemia. *Lab Med.* 1 août 2015;46(3):195-9.
- 117. Taylor M, Hussain A, Urayama K, Chokkalingam A, Thompson P, Trachtenberg E, et al.**
The human major histocompatibility complex and childhood leukemia: An etiological hypothesis based on molecular mimicry. *Blood Cells, Molecules, and Diseases.* mars 2009;42(2):129-35.
- 118. Uçar F, Sönmez M, Erkut N, Balcı M, Yücel B, Yılmaz M, et al.**
Relation of HLA–A, –B, –DRB1 Alleles and Haplotypes in Patients with Acute Leukemia: A Case Control Study. *Archives of Medical Research.* mai 2011;42(4):305-10.
- 119. Sarafnejad A, Khosravi F, Alimoghadam K, Dianat S, Ansaripour B, Moradi B, et al.**
HLA Class II Allele and Haplotype Frequencies in Iranian Patients with Acute Myelogenous Leukemia and Control Group. 2006;5(3).
- 120. Al Naqbi H, Mawart A, Alshamsi J, Al Safar H, Tay GK.**
Major histocompatibility complex (MHC) associations with diseases in ethnic groups of the Arabian Peninsula. *Immunogenetics.* avr 2021;73(2):131-52.
- 121. Fernandez O, Fernandez V, Alonso A, Caballero A, Luque G, Bravo M, et al.**
DQB1*0602 allele shows a strong association with multiple sclerosis in patients in Malaga, Spain. *Journal of Neurology.* 1 avr 2004;251(4):440-4.
- 122. Michalik J, Čierny D, Kantorová E, Kantárová D, Juraj J, Párnická Z, et al.**
The association of HLA–DRB1 and HLA–DQB1 alleles with genetic susceptibility to multiple sclerosis in the Slovak population. *Neurological Research.* 2 déc 2015;37(12):1060-7.

123. Kollaee A, Ghaffarpor M, Ghlichnia HA, Ghaffari SH, Zamani M.

The influence of the HLA-DRB1 and HLA-DQB1 allele heterogeneity on disease risk and severity in Iranian patients with multiple sclerosis: HLA-DRB1, DQB1 genes and MS risk and severity in Iranian. *International Journal of Immunogenetics*. oct 2012;39(5):414-22.

124. Al-Din ASN, El-Khateeb M, Kurdi A, Mubaidin A, Wriekat A, Al-Shehab A, et al.

Multiple sclerosis in Arabs in Jordan. *Journal of the Neurological Sciences*. août 1995;131(2):144-9.

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَسَمِ الطَّبِيبِ

أَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مَهْنَتِي

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كِفَاةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ
بِأَدْلَى وَسَعْيِي فِي إِنْقَادِهَا مِنْ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ .

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كِرَامَتَهُمْ ، وَأَسْتَرْعِزَ تَبَهُمَ ، وَأَكْتُمُ سِرَّهُمْ .

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ مُسَخَّرًا كُلَّ

رِعَايَتِي الطَّبِيبِيَّةَ لِلقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ ، وَالصَّالِحِ وَالضَّالِحِ وَالصَّكِّدِيقِ

وَالْعَدُوِّ .

وَأَنْ أَتَأْبِرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ الْمُسَخَّرِ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ . . . لَا لِأَدَاةِ

وَأَنْ أَوْقِرَ مِنْ عِلْمِي ، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغُرُنِي ، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي

الْمِهْنَةِ الطَّبِيبِيَّةِ مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى .

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي

مَصْدَاقَ إِيمَانِي

فِي سِرِّي وَعِلَانِيَّتِي ،

نَقِيَّةٍ مِمَّا يَشِينُهَا

تَجَاهَ اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ ،

وَاللَّهِ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ .

تردد جينات HLA المهمة للإصابة بالأمراض عند ساكنة مغربية سليمة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 21 / 03 / 2023
من طرف

الآنسة **ياسمين حيدا**

المزودة في 18 غشت 1997 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

نظام مستضدات الكريات البيضاء البشرية - المركب الرئيسي للتلاؤم النسيجي -
ساكنة مغربية سليمة - الجهات الجغرافية - التردد الحليلي - ارتباط HLA بالأمراض

اللجنة

الرئيسة

ل. السعدوني

السيدة

أستاذة في الطب الباطني

ب. أدمو

السيد

المشرف

أستاذ في طب المناعة

إ. البوشتي

السيدة

الحكام

أستاذة في طب أمراض المفاصل

ج. الهودزي

السيدة

أستاذة في طب أمراض الدم وأنكولوجيا الأطفال