

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1995



THESE N° 403

HLA ET TOXIDERMIES

**A propos de 12 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée
et
17 cas d'exanthème maculo-papuleux**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 24 janvier 1995

par

Véronique LIZEAUX épouse PARNEIX

née le 8 février 1965 à Chamalières (Puy de Dôme)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BONNETBLANC Jean-Marie
Monsieur le Professeur BERNARD Philippe
Madame le Professeur BORDESSOULE Dominique
Monsieur le Professeur COGNE Michel
Madame le Docteur DROUET Mireille

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité

ex: 1

Sibil:

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1995



THESE N° 303

HLA ET TOXIDERMIES

**A propos de 12 cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée
et
17 cas d'exanthème maculo-papuleux**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 24 janvier 1995

par

Véronique LIZEAUX épouse PARNEIX

née le 8 février 1965 à Chamalières (Puy de Dôme)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur BONNETBLANC Jean-Marie
Monsieur le Professeur BERNARD Philippe
Madame le Professeur BORDESSOULE Dominique
Monsieur le Professeur COGNE Michel
Madame le Docteur DROUET Mireille

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE,
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE

GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE A
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	THERAPEUTIQUE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

Je dédie ce travail

A Jean-Luc, Paul et Louise,

Avec tout mon amour.

A mes parents,

Pour le respect de mes choix.

Pour votre confiance et soutien permanent.

Parce que je vous dois ce que je suis.

A mes grands parents,

Avec toute mon affection.

A Karine et Vincent,

Avec toute ma tendresse,

Que Vincent soit particulièrement remercié pour sa précieuse aide

informatique.

A ma famille.

A mes amis.

A notre maître et président de thèse

Monsieur le Professeur BONNETBLANC

Professeur des Universités de Dermatologie

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Vous nous avez fait un grand honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.

Par la qualité de votre enseignement, votre grande expérience, votre amabilité et votre disponibilité, vous nous avez fait connaître et aimer la Dermatologie.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.

A nos Juges,

Monsieur le Professeur BERNARD

Professeur des Universités de Dermatologie

Médecin des Hôpitaux

Par votre rigueur scientifique, la qualité de votre enseignement et l'étendue de vos connaissances vous resterez pour nous un exemple difficile à égaler.

Nous vous sommes reconnaissant de la disponibilité dont vous avez fait preuve tout au long de notre internat.

Nous vous remercions de nous avoir guidé par vos conseils dans la réalisation de ce travail.

Madame le Professeur BORDESSOULE

Professeur des Universités d'Hématologie et Transfusion

*Nous avons pu apprécier, pendant nos stages en Hématologie, vos qualités d'enseignante, votre accueil et votre disponibilité.
Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail et nous vous assurons notre profond respect.*

Monsieur le Professeur COGNE

Professeur des Universités d'Immunologie

*Nous vous remercions de l'intérêt que vous manifestez pour ce travail en acceptant de compter parmi nos juges.
Soyez assuré de notre respectueuse gratitude.*

Madame le Docteur DROUET

Médecin des hôpitaux

Service d'Immunologie

*Sans vous ce travail n'aurait pas été possible.
Vous nous avez supporté et guidé sans jamais fléchir.
Nous sommes très honoré de votre présence dans notre jury et nous vous
assurons de notre profonde reconnaissance*

Nous voulons également remercier

Tout le personnel du Service de Dermatologie

Pour votre amicale présence dans le travail comme dans les moments de détente.

Le personnel du laboratoire d'immunologie

Pour son aimable collaboration.

PLAN

I. INTRODUCTION

II. LE SYSTEME HLA

A. INTRODUCTION

B. STUCTURE

- 1- Gènes et produits de classe I
- 2- Gènes et produits de classe II

C. METHODES D'EXPLORATION

- 1- Microlymphocytotoxicité
- 2- Biologie moléculaire
- 3- Immunologie cellulaire
- 4- Nomenclature

D. FONCTIONS DU CMH

- 1- Le « présentoir » : molécules de classes I et II
- 2- Les TAP et le protéasome
- 3- Les lymphocytes T et le TCR
- 4- Rôle fonctionnel

E. HLA ET MALADIES

- 1- La liaison génétique
- 2- L'association génétique
- 3- Les méthodes statistiques

F. HLA ET DERMATOSES

- 1- Psoriasis
- 2- Dermatoses bulleuses
- 3- Connectivites
- 4- Maladie de Behçet
- 5- Autres dermatoses
- 6- HLA et réactions cutanées médicamenteuses
- 7- Conclusion

III. LES TOXIDERMIES

A. GENERALITES

B. CLASSIFICATION ET MECANISMES DES REACTIONS AUX MEDICAMENTS

- 1- Réactions immunologiques
- 2- Réactions non immunologiques

C. TOXIDERMIES, AGENTS RESPONSABLES ET TYPES CLINIQUES

- 1- Résultats de diverses études
- 2- Les toxidermies « classiques »
- 3- Les « nouvelles » toxidermies

IV. LA PUSTULOSE EXANTHEMATIQUE AIGUË GENERALISEE (PEAG)

A. INTRODUCTION

B. DIAGNOSTIC POSITIF

C. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

D. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

V. ETUDE PERSONNELLE

A. MALADES ET METHODE

- 1- Malades
- 2- Méthode

B. RESULTATS

- 1- Chez les malades atteints de PEAG
- 2- Chez les malades atteints d'exanthème maculo-papuleux (EMP)
- 3- Résultats de l'étude des antigènes HLA

VI. DISCUSSION

A. LA PEAG, CLINIQUE ET ETIOLOGIE

B. LES EMP, CLINIQUE ET ETIOLOGIE

C. LES ANTIGENES D'HISTOCOMPATIBILITE

D. HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

VII. CONCLUSION

ANNEXE 1

BIBLIOGRAPHIE

I. INTRODUCTION

Le système HLA est un système complexe dont le rôle biologique essentiel est la présentation de l'antigène aux lymphocytes T au cours de la réponse immunitaire.

Depuis plus de vingt ans, des milliers d'études ont été consacrées aux associations HLA-maladies, ceci ayant permis de remplacer l'ancienne notion de « terrain » par celle de « prédisposition immunogénétique ». Notre étude portant sur deux types de toxidermies vise à préciser cette susceptibilité génétique.

La première partie de ce travail présente le système HLA et les associations antérieurement décrites en dermatologie. Un chapitre est consacré aux toxidermies et à leurs différents types cliniques. Nous réservons ensuite un chapitre à la PEAG. Enfin, les résultats de notre étude sur les antigènes HLA dans deux types de toxidermies (PEAG et RMP) sont exposés et discutés.

II. LE SYSTEME HLA

A. INTRODUCTION (48,49)

Chez l'homme, le CMH est appelé HLA (Human Leucocyte Antigen) puisque la première description de ces antigènes a été faite sur des leucocytes, en utilisant la technique de leucoagglutination, par Jean Dausset en 1958. J. Dausset avait à l'époque constaté qu'il existait une réaction importante lors de certaines transfusions de sang alors que toutes les précautions avaient été prises pour la compatibilité des globules rouges. Il chercha à mettre en évidence des autoanticorps antileucocytaires en mélangeant le sérum d'un malade polytransfusé avec des leucocytes d'une moëlle normale et eu la surprise de constater l'apparition d'énormes agglutinats. Les sérums de ces malades réagissaient avec certains donneurs et non avec d'autres. Ainsi pouvait-il définir des groupes de leucocytes. Le premier anticorps a été appelé MAC et correspond à une spécificité A2.

A partir de cette époque, un effort collaboratif international a permis de mieux comprendre ce système complexe. Tous les deux ans environ, sont organisés des ateliers internationaux dans le but d'étudier le polymorphisme humain et de se mettre d'accord sur les spécificités. Le système HLA est formé d'une série de gènes étroitement liés, situés sur le bras court du chromosome 6, qui codent pour des molécules impliquées dans le rejet de greffe (ceci n'étant pas son rôle naturel). Son rôle biologique essentiel est la présentation de l'antigène au cours de la reconnaissance spécifique par les lymphocytes T. Les gènes et les produits du CMH sont répartis en trois classes I, II, et III selon leurs propriétés biochimiques, leurs expressions phénotypiques, et leurs fonctions. Tous ces gènes ont quatre caractéristiques majeures : le polymorphisme, la codominance, leur étroite liaison et le déséquilibre de liaison.

Le polymorphisme : est du à un grand nombre d'allèles pour chacun des ces gènes. La diversité entraîne un grand nombre de combinaisons possibles sur un chromosome (haplotype) et, puisque nous avons deux chromosomes 6, le nombre de combinaisons génotypiques dépasse 10^{10} . Ce grand degré de diversité explique pourquoi il est très difficile de trouver deux personnes non apparentées qui soient HLA identiques.

La codominance : signifie que chaque allèle d'un locus sur chaque chromosome est exprimé. Si la personne est hétérozygote à ce locus, les produits des deux allèles de ce locus sont présents à la surface cellulaire.

La liaison étroite sur le bras court du chromosome 6 : signifie que tous ces gènes sont transmis ensemble, en bloc, de parent à enfant. Pour chaque parent il existe deux séries alléliques, dont les loci sont très proches les uns des autres, qui sont généralement transmises en bloc, appelées haplotypes.

Il existe donc deux haplotypes chez le père, deux haplotypes chez la mère, chaque enfant reçoit un haplotype venant du père et un haplotype venant de la mère. Il existe donc quatre types d'enfant, la probabilité entre deux enfants d'une même fratrie d'être HLA identiques étant de 25%, différents 25%, semi identiques 50%.

Le déséquilibre de liaison : Il existe une exception à cette règle de ségrégation simultanée, c'est la recombinaison (crossing over) entre deux chromosomes au moment de la méïose. Donc, possibilité de déséquilibre de liaison entre deux allèles de deux séries alléliques proches sur un même segment chromosomique.

L'étude d'une population permet de constater qu'il existe souvent des associations préférentielles entre deux ou plusieurs allèles.

B. STRUCTURE DU CMH

La région HLA est située sur le bras court du chromosome 6. Elle occupe un segment de 3500 à 4000 Kda. Elle est subdivisée, du centromère vers le télomère, en trois régions correspondant respectivement aux gènes de classes II, III, I. A la date de Juillet 1993, les techniques de génétique moléculaire (champ pulsé) ont permis d'identifier de nombreux gènes. (voir carte du CMH humain, page suivante)(35).

1 - Gènes et produits de classe I : (40,46)

a / Gènes de classe I

La biologie moléculaire a permis la détection de nombreux gènes de classe I, alors que seulement trois séries alléliques étaient immunologiquement détectables .

Ainsi distingue-t-on : - les gènes de classe Ia : A, B, C, D

- les gènes de classe Ib : E, F, G, H, J

- les nouveaux gènes : MIC...

La région de classe I (environ 1600 Kb) contient vraisemblablement 20 gènes qui ne sont pas tous identifiés ni localisés.

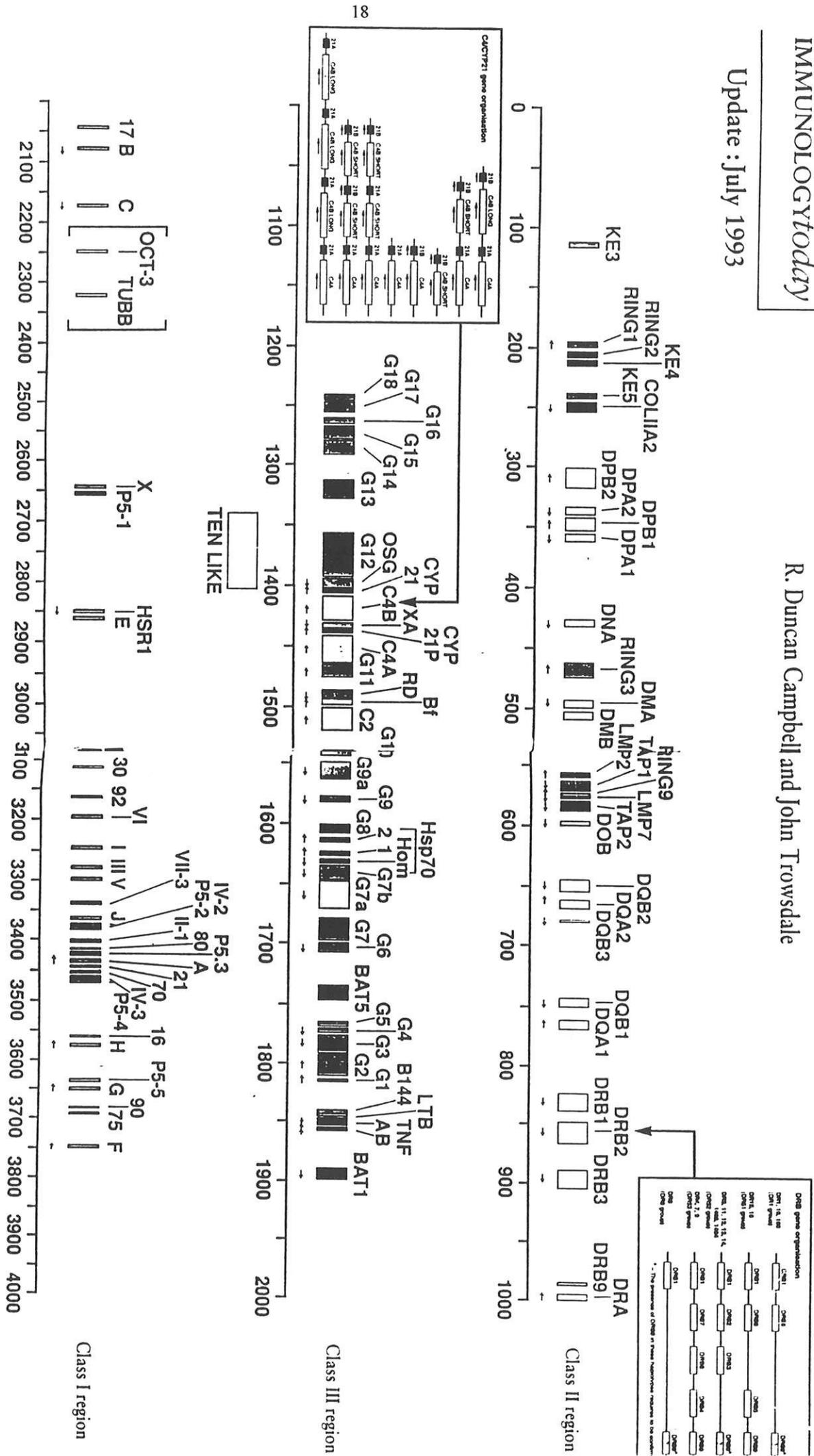
Huit sont officialisés à la nomenclature (A, B, C, D, E, F, G, H, J). Seuls les produits A, B, C sont extensivement caractérisés.

Pour chaque gène il existe plusieurs allèles, les gènes de classe Ia sont très polymorphes, les gènes de classe Ib sont peu polymorphes.

Update: July 1993

Map of the human major histocompatibility complex

R. Duncan Campbell and John Trowsdale



The exact locations of OCT-3 and TUBB have not yet been established.

Sponsored By
GenTrak, Inc.
 800-221-7407 • 215-925-5115
 FAX: 215-941-8498

b / Molécules de classe I (codées par les gènes de classe I)

* Molécules de classe Ia

Les molécules de classe I sont exprimées à la membrane de la plupart des cellules nucléées de l'organisme ; elles sont constituées par :

- Une chaîne lourde (Heavy : H ou α)

glycoprotéine(44 kDa) intrinsèque, composée de :

- trois domaines externes α 1, α 2, α 3 codés par les exons 2, 3, et 4 des gènes de classe I (le polymorphisme est porté par α 1 et α 2) ;
- un domaine transmembranaire codé par l'exon 5 ;
- un domaine intra cytoplasmique codé par les exons 5, 6, 7.

- Associée à :

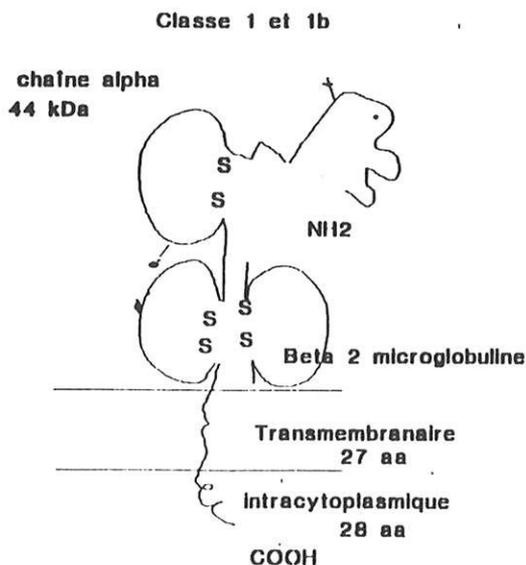
- Une protéine externe, non codée par le CMH : la **β 2 microglobuline** (11 KDa).

Le gène codant pour la β 2 microglobuline est situé sur le chromosome 15.

* Molécules de classe Ib

Ont une structure semblable mais des poids moléculaires différents.

Schéma : molécules de surface classe I a et I b, structure.



Les peptides capables de s'associer aux molécules de classe I sont presque toujours de nonamères enfouis dans le sillon de la molécule CMH1. Les résidus N et C terminaux sont associés par des liaisons hydrogène aux extrémités du sillon, (extrémités des hélices α). 1 ou 2 des neuf résidus s'associent à des poches situées dans le sillon.

2 - Gènes et produits de classe II

(40,46)

a / Gènes de classe II

La région de classe II (environ 900 kDa) est centromérique. Elle contient 23 à 25 gènes codant pour les chaînes alpha et bêta des molécules HLA. Les chaînes α et β sont codées respectivement par un gène A et un gène B. La région HLA de classe II comporte donc :

- des gènes DR-beta dont le nombre varie d'un individu à l'autre et un gène DR-alpha codant pour les protéines DR,
- deux gènes DQ-alpha et DQ-beta codant pour les protéines DQ,
- deux gènes DP-alpha et DP-beta codant pour les protéines DP.

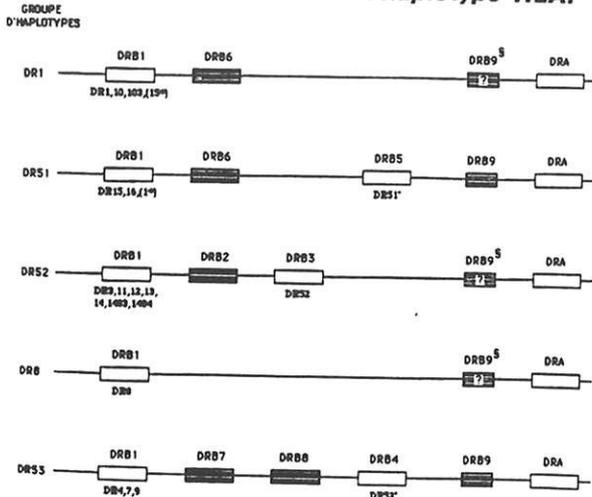
Les gènes DRA, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1, DPA1, DPB1, sont fonctionnels.

Les gènes DR :

Un haplotype HLA code pour 1 ou 2 molécule DR. Schéma : groupes d'haplotypes

D'après Colombani J.

Structure du segment chromosomique DRA - DRB1 selon l'haplotype HLA.



Le gène DRB1 porté par tous les haplotypes code pour les spécificités portées par la première molécule DR.

Les gènes DRB5, DRB3, DRB4, codent pour les spécificités portées par la 2ème molécule DR : - les gènes DRB3 ne sont présents que chez les sujets DR 3, 5, ou 6

et codent pour la chaîne β de la molécule DR 52.

- les gènes DRB4 ne sont présents que chez les sujets DR 4, 7, ou 9 et codent pour la chaîne β de la molécule DR 53.

- les gènes DRB5 n'existent que chez les sujets DR2 ou DR1 et codent pour la chaîne β de la molécule DR 51.

Le gène DRA n'est pas polymorphe.

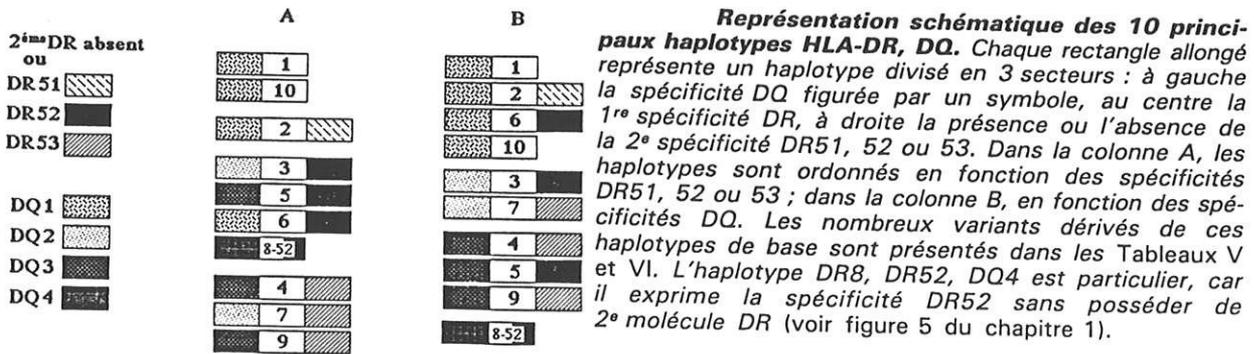
Les gènes DQ :

S'il existe 2 gènes DQ bêta et 2 gènes DQ alpha, seuls les gènes DQ-A1 et DQ-B1 sont transcrits pour produire les molécules DQ

Représentation schématique de principaux haplotypes DR-DQ

Les gènes DR et DQ sont étroitement associés en particulier en raison de leur proximité physique, en conséquence certains allèles sont presque toujours associés. (déséquilibre de liaison)

D'après Colombani J.



Les gènes DP :

La série HLA DP a longtemps été négligée en tant que série polymorphe faute de moyens d'études adéquats. Initialement définie par la réactivité des lymphocytes T, la série HLA-DP est maintenant étudiée par des méthodes de biologie moléculaire. Un polymorphisme important est porté par la chaîne β . Il est probable que le rôle fonctionnel de la molécule DP soit comparable à celui des molécules DR et DQ. L'étendue du polymorphisme est due au nombre d'allèles de chaque série et au nombre de combinaisons possibles entre les 4 séries (1^{ère} DR, 2^{ème} DR, DQ, DP)

Les gènes des TAP (Transport associated with Antigen Processing) et du protéasome (LMP : Large Multifunctional Protease) :

- Cette région héberge également les gènes des TAP : 2 gènes du CMH (TAP1 et TAP2) codent pour un dimère responsable du transport d'ions et/ou de peptides à travers la membrane du réticulum endoplasmique.
- Deux des protéines du protéasome sont codées par des gènes du CMH (LMP2 et LMP 7)

b / Molécules de classe II (codées par les gènes de classe II)

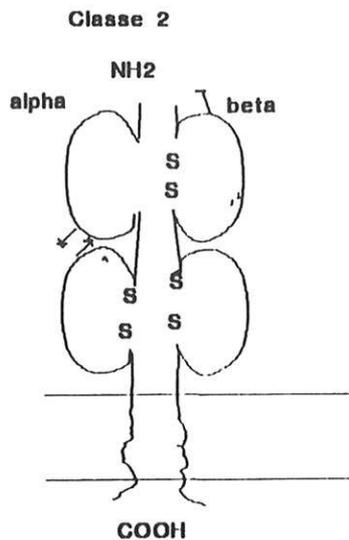
Les antigènes de classe II du CMH humain, dont le prototype est la molécule HLA DR, constituent un système hautement polymorphe qui, par son expression à la surface des cellules immunocompétentes, contrôle les phénomènes de réponse immunitaire.

L'**expression** des molécules de classe II est **limitée aux cellules présentatrices de l'antigène** : les lymphocytes B et les cellules de la famille macrophage - monocytes. Chaque haplotype code pour trois ou quatre molécules de classe II : une ou deux molécules DR, 1 molécule DQ, 1 molécule DP.

Les molécules de classe II sont constituées par deux sous unités associées de façon non covalente : **une chaîne lourde α** (33 à 34 KDa) et **une chaîne légère β** (27 à 29 Kda).

Les chaînes α et β sont des glycoprotéines transmembranaires qui comportent une partie extracellulaire (N-terminale) importante alors que la partie intracytoplasmique (C-terminale) est plus courte.

Schéma : molécules de surface, classe II, structure



Etude du polymorphisme HLA-DR :

-La chaîne α ne révèle pas de variation.

-En revanche, un polymorphisme ultrastructural est mis en évidence au niveau de la chaîne β des molécules DR. Le nombre de chaînes DR β varie selon l'haplotype. La majorité des haplotypes (DR2, DR3, DR4, DR7) comportent deux chaînes DR β (β 1, et β 3 ou β 4). Certains haplotypes ne comportent qu'une seule chaîne DR β (DR1 et certains DR8) alors que trois chaînes β sont observées dans certains haplotypes DR2.

Les molécules HLA DQ : la chaîne DQ β est hautement polymorphe.

Les molécules HLA DP : l'utilisation des réactions lymphocytaires mixtes (MLR) de cellules HLA identiques a permis de définir de nouveaux loci de la région HLA D : le locus DP. Les molécules HLA DP possèdent une chaîne α et une chaîne β qui diffèrent de celles des molécules DR et DQ par la position de certains acides aminés.

C. METHODES D'EXPLORATION

1 - Microlymphocytotoxicité

Pour le typage, la technique sérologique de référence est la **lymphocytotoxicité dépendante du complément**. C'est la technique de choix pour le typage HLA de routine. Ce test est un test de lyse. La source d'allosérums utilisés pour le typage est l'immunisation très fréquemment observée au cours de la grossesse.

Lorsqu'un anticorps reconnaît un antigène sur la membrane d'une cellule cible il y a activation du complément au site de la réaction Ag - Ac. Une lésion de la membrane cellulaire est induite par les composants terminaux du complément et la cible est tuée. La visualisation de la cellule morte se faisant soit avec un colorant vital (bleu de Trypan ou éosine) soit par relargage du Cr 51 des lymphocytes préalablement marqués, soit par test de fluorochromasie). Des anticorps monoclonaux polymorphiques contribuent également au typage.

La technique d'**isoélectrofocalisation**, nécessitant un typage sérologique préalable permet de subdiviser les spécificités sérologiques.

Ces méthodes définissent les **spécificités**.

2 - Biologie moléculaire

Les méthodes de biologie moléculaire ont permis l'étude du polymorphisme et de la variabilité au niveau des gènes.

a / RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)

Le polymorphisme (nombre et fréquence des allèles) a pu être abordé en étudiant la distribution des fragments de restriction par la technique de Southern Blot.

L'étude du polymorphisme de taille des fragments de restriction (RFLP) des gènes de classe I définit un polymorphisme étroitement corrélé au polymorphisme

immunogénétique mais ne constitue pas une méthode de typage utilisée en routine.

Cette méthode est actuellement abandonnée.

Un polymorphisme de la taille des fragments de restriction (Restriction Fragment Length Polymorphism ou RFLP) a été défini en utilisant la technique dite de Southern Blot. Dans cette technique l'ADN est digéré par une enzyme de restriction capable de reconnaître une courte séquence nucléotidique et de cliver l'ADN double brin au niveau de ce site. Suivant la structure des gènes de chaque individu, l'enzyme a coupé l'ADN en fragments de restriction plus ou moins grands. Le polymorphisme de taille des fragments de restriction est analysé en Southern Blot.

Southern Blot, Southern 1975 = consiste à transférer un ADN fractionné depuis un gel d'agarose sur un support de nitro cellulose ou de nylon puis à hybrider l'ADN transféré, dénaturé avec une sonde radio marquée, spécifique.

b / PCR-SSO (PCR : Polymerase Chain Reaction. SSO : Sequence Specific Oligonucleotide)

Les gènes sont étudiés après amplification non spécifique par PCR du 2ème exon qui correspond à la région de variabilité maximum. Chaque allèle est caractérisé par hybridation avec des oligonucléotides marqués, de séquence choisie, spécifiques de chaque allèle (Bugawan et al 1988, 1990). Après une amplification non spécifique des gènes de classe II, le produit d'amplification est hybridé avec des sondes spécifiques de chaque allèle.

PCR-SSO

extraction d'ADN



amplification non spécifique



dépôts du produit PCR sur membranes de nylon et dénaturation de l'ADN



hybridation avec des sondes spécifiques



détection des sondes hybridées



analyse des résultats

c / PCR-SSP (SSP : Sequence Specific Primers)

Cette technique a été utilisée dans notre étude.

Il s'agit d'une méthode de typage utilisant l'amplification spécifique de chaque allèle par PCR en utilisant des primers spécifiques de séquences. Dans les conditions de la PCR, on incube l'ADN à étudier avec des paires d'amorces capables d'amplifier des séquences caractéristiques de chaque allèle. On vérifie par électrophorèse la présence ou l'absence du produit d'amplification et la taille du fragment amplifié. Il est nécessaire de réaliser autant de réactions que de spécificités à identifier.

Cette technique de typage rapide (2 heures) a été décrite par Olerup et al (20,104,105)

PCR-SSP

extraction d'ADN



amplification spécifique d'allèles



gel de migration



analyse des résultats

d / PCR-RFLP

On amplifie par PCR la région de variabilité du gène à étudier (2ème exon). Puis, la digestion avec des enzymes appropriées produit des fragments de taille différente selon les allèles. On caractérise ensuite les fragments après électrophorèse, par hybridation avec une sonde marquée.

e / Séquençage

La détermination des séquences, permet une définition sans ambiguïté des allèles et leur comparaison. Un nombre croissant de séquences est connu, en particulier grâce aux techniques rapides de clonage et de séquençage des gènes. Mais ceci n'est pas utilisable en routine actuellement.

3 - Immunologie cellulaire

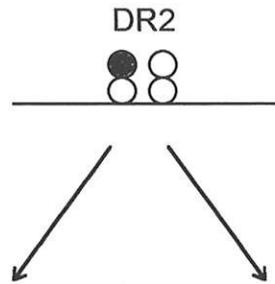
La découverte de la région HLA D, distincte des loci HLA A et B, a été le résultat de **réactions lymphocytaires mixtes**. Une première série allélique HLA Dw a ainsi été décrite. La découverte d'une nouvelle série de spécificités présentes sur les lymphocytes B, constitua la série HLA DR (D related).

Au moyen de tests sérologiques il est possible de définir les trois séries alléliques : DR, DQ, DP. (les possibilités de typage sérologique DP sont assez limitées, peut être en raison de la faible représentation des molécules DP à la surface des cellules cibles utilisées.)

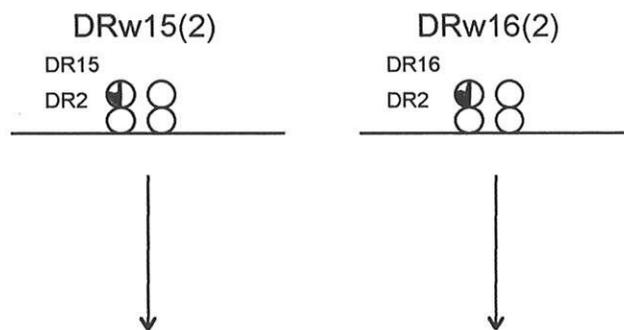
4 - Nomenclature

Toutes ces techniques et en particulier la biologie moléculaire, ont permis l'étude du polymorphisme et de la variabilité.

1975,
méthodes sérologiques



1980 ,
tests cellulaires et
affinement des méthodes
sérologiques



1990,
apparition de la biologie moléculaire

DRB1*1501
DRB1*1502
DRB1*1503
DRB1*1504

DRB1*1601
DRB1*1602
DRB1*1603
DRB1*1604
DRB1*1605
DRB1*1606

Dans la nomenclature actuelle, Bodemer et al, 1994 (28), coexistent des spécificités à définition immunologique et des allèles définis par leur séquence. Nous exposons une copie de cette nomenclature récente. Voir annexe 1(29).

D. FONCTIONS DU CMH (40,46)

La fonction du système immunitaire est de distinguer le soi du non soi et d'éliminer ce dernier.

Le CMH et la population lymphocytaire T, par l'intermédiaire de ses TCR (T Cell Receptor = récepteurs des cellules T) constituent une unité fonctionnelle fondamentale de la réponse immunitaire.

1 - Le « présentoir » : molécules de classe I et II

Les molécules de classes I et II présentent un peptide au TCR par deux voies distinctes :

Les molécules de **classe I** présentent un **nonapeptide endogène** dérivé d'une protéine synthétisée par la cellule (protéine autologue ou virale), c'est ainsi que sont éliminées, par les lymphocytes cytotoxiques CD8, les cellules infectées par un virus.

Les molécules de **classe II** présentent des **peptides extracellulaires (exogènes ou endogènes)** transportés par la voie lysosomiale ou introduits dans la cellule par endocytose, et déclenchent la réponse lymphocytaire T helper. La réponse immunitaire est ainsi impliquée dans la surveillance des fluides extracellulaires, qui peuvent contenir des protéines d'origine microbienne ou d'autres protéines autologues anormales. (La distinction entre les deux voies est due probablement à la chaîne invariante Li, portée par les molécules de classe II, qui empêcherait la fixation des peptides endogènes.)

Les cellules présentatrices de l'antigène porteuses de molécules de classe II peuvent être « professionnelles » (lymphocytes B, macrophages, monocytes, cellules

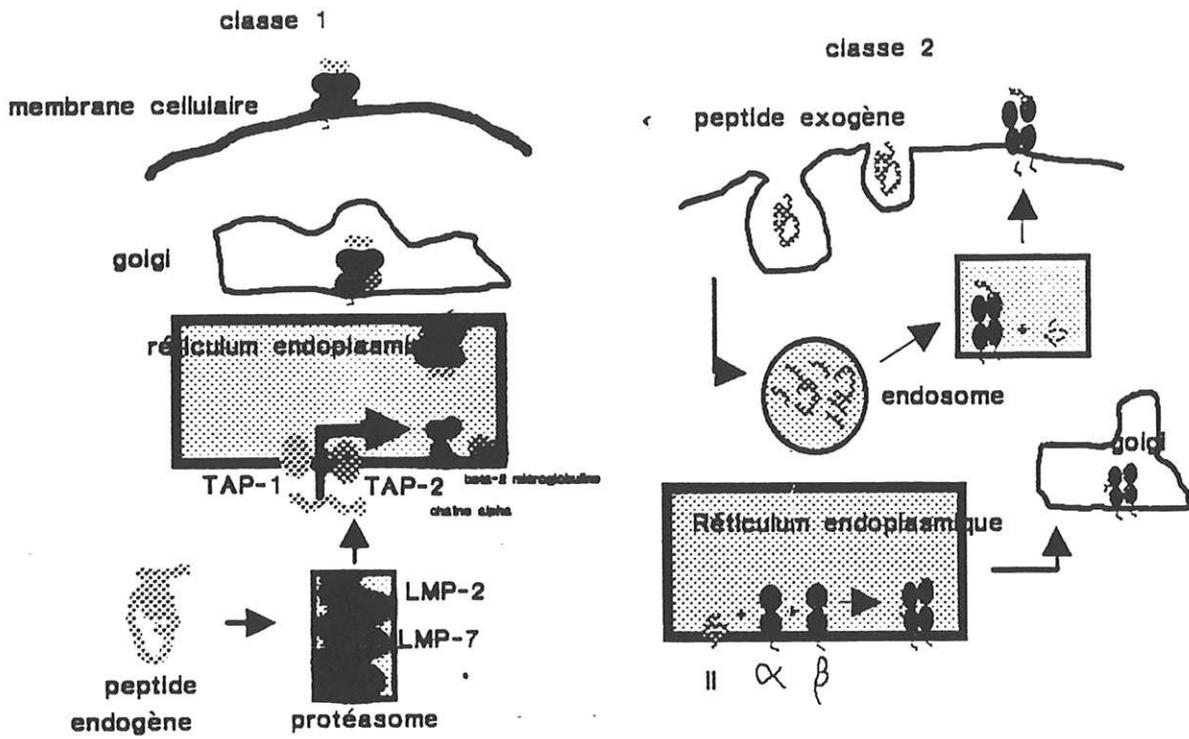
dendritiques, et cellules de Langerhans de la peau) ou « occasionnelles » (porteuses de molécules de classe II induites, exemple : kératinocytes).

2 - Les TAP et le protéasome

Le TAP : est une protéine, jouant un rôle de pompe à peptides, insérée dans la membrane du réticulum endoplasmique, qui permet le transport des peptides du cytosol vers la molécule du CMH, via un canal transmembranaire.

Le protéasome : la majeure partie des peptides présentés par la molécule de classe I dérivent de protéines synthétisées dans le cytosol. Un complexe multimoléculaire, le protéasome, est responsable de la production de peptides.

Schéma récapitulatif des 2 voies de présentation



3 - Les lymphocytes T et le TCR

Il existe 3 sous-populations connues de lymphocytes T qui se distinguent les unes des autres par les fonctions qu'elles exercent.

Les lymphocytes T cytotoxiques jouent un rôle fondamental dans la lutte contre les infections virales et dans le rejet de greffes de tissus étrangers. Ces lymphocytes T cytotoxiques exercent leur activité par contact cellulaire. Une fois activés ils se fixent aux cellules cibles et les détruisent. Ils portent le marqueur CD8.

Les autres populations de lymphocytes T : lymphocytes T helpers (auxiliaires) et lymphocytes T suppresseurs ont un rôle régulateur. Les lymphocytes T helpers, lorsqu'ils reconnaissent l'antigène produisent des lymphokines capables de stimuler d'autres cellules du système immunitaire (lymphocytes B, autres populations T). Les lymphocytes T suppresseurs ont un effet opposé, rôle dans l'inhibition de la réponse immunitaire et dans la tolérance des greffes allogéniques. Ils portent le marqueur CD4.

La fonction biologique essentielle du **CMH** est une fonction de **présentation** des fragments d'**antigènes** (peptides) **aux lymphocytes T**.

Contrairement aux anticorps, le récepteur des cellules T (TCR) ne peut se combiner aux molécules d'antigène en solution. Il ne le reconnaît qu'à la surface d'une cellule présentatrice (APC) et en association avec une molécule du CMH. Les mécanismes moléculaires d'association des peptides au CMH sont de mieux en mieux connus. L'interaction du TCR avec le complexe CMH - peptide commence à être élucidée

4 - Rôle fonctionnel

a / Le CMH intervient tout d'abord dans la sélection thymique des lymphocytes T en assurant dans le thymus l'éducation et la maturation des lymphocytes c'est-à-dire la constitution du répertoire T.

b / Le phénomène de présentation par le CMH a pour conséquence une régulation, un contrôle de la réponse immunitaire dépendant des allèles HLA portés par chaque individu, certains pouvant être capables ou non de réponse à un peptide donné selon leur phénotype HLA.

Le CMH participe à la réponse immunitaire de l'univers intérieur en déclenchant la réponse lymphocytaire T lorsque le TCR reconnaît le complexe CMH self + peptide.

E. HLA ET MALADIES (112,138)

L'étude des associations d'un allotype HLA à certaines maladies présente un intérêt diagnostique et surtout physiopathologique.

Depuis plus de vingt ans, des milliers d'études ont été consacrées avec des succès divers aux associations HLA / maladies. Ces associations ont permis de remplacer l'ancienne notion de "terrain" par celle de "susceptibilité" ou de "prédisposition immuno génétique". (45)

De nombreuses associations mises en évidence au début ont été « re »définies en raison du nombre croissant de gènes découverts au niveau de la région HLA , de la compréhension du phénomène de déséquilibre de liaison et de l'amélioration des techniques.

En référence aux études importantes sur HLA ces dernières années, les raisons de l'association entre les gènes HLA et de si nombreuses maladies ne sont pas totalement élucidées (52). Cependant, les progrès récents ont permis d'émettre certaines hypothèses sur l'initiation et la pathogénie. De nombreux mécanismes sont évoqués, responsables de liaison ou d'association (40).

1 - La liaison génétique

L'étude de la liaison génétique résulte de l'observation de familles comportant au moins deux cas de la maladie. La transmission se fait sur un mode mendélien. La liaison signifie que le gène responsable de la maladie est "hébergé" dans le complexe HLA (il en est proche ou il y est inclus), alors qu'il n'appartient pas fonctionnellement au complexe.

Les exemples sont : le déficit en enzyme 21 hydroxylase responsable de l'insuffisance surrénale congénitale, les déficits en neuramidinase, l'hémochromatose idiopathique, les déficits en C2 et C4 contribuant à la physiopathologie du lupus érythémateux systémique (LES).

2 - L'association génétique

L'association est étudiée dans une population de sujets non apparentés comportant des individus présentant la pathologie étudiée et des individus normaux. L'association est observée entre un marqueur HLA et une pathologie déterminée. Le rôle précis des molécules HLA de membrane dans le développement des maladies reste peu connu ; néanmoins, certaines hypothèses ont été proposées. Les associations impliquant directement un ou plusieurs allotypes HLA de classe I ou II relèvent de mécanismes immunopathologiques le plus souvent auto immuns en rapport avec la fonction de présentation des molécules du CMH. Ces mécanismes comportent : les déficits immunitaires, les phénomènes d'hypersensibilité et surtout d'auto immunité.

* Le CMH est impliqué dans les **rare cas de déficit immunitaire** combiné sévère avec non expression des molécules CMH 2 et éventuellement CMH1.

* Le CMH peut être responsable **d'auto immunité** (en raison de sa fonction de présentation des peptides aux TCR lors de la réponse immunitaire et lors de la constitution du repertoire T)

Le CMH est impliqué dans de nombreuses pathologies auto immunes dans lesquelles il est difficile d'évaluer les rôles respectifs des cellules T autoréactives, des auto anticorps et des complexes immuns.

Exemple n°1 : Auto immunité vis à vis du complexe CMH self + peptide self. L'émergence d'un taux pathogène de cellules T auto réactives peut être due à un déficit de l'un des mécanismes de tolérance naturelle du soi. La rupture de tolérance peut être due à un stimulus exogène (ex: bactérien ou viral). Cette perte de tolérance pourrait être due à une similarité de structure (une ressemblance) entre le peptide microbien et le peptide autologue (mimétisme). (La forte association de la SPA avec HLA B 27 reste inexplicée. Le modèle le plus probable est celui du peptide "arthritogène". La maladie résulterait de l'action des clones T auto réactifs reconnaissant spécifiquement un complexe B 27- peptide présent à la membrane des cellules cibles. L'émergence d'un taux pathogène de clones T auto réactifs pourrait résulter d'une infection bactérienne à klebsielles, yersinia, shigella, souvent retrouvée dans les antécédents du patient)

Exemple n°2 : Un autre exemple est le diabète insulino-dépendant qui est une maladie polygénique, multifactorielle et auto immune. L'un des gènes de susceptibilité est identifié au locus HLA DQB1. La présence d'un résidu sérine, alanine ou valine en position 57 de la chaîne DQ β permettrait la présentation d'un peptide auto antigénique responsable de la destruction des cellules β des îlots de Langerhans puis le diabète. En revanche, la présence d'acide aspartique protégerait contre le diabète. Il existe donc certains gènes dits protecteurs.

Exemple n°3 : Le lupus érythémateux systémique (LES) est le prototype des maladies auto immunes non spécifiques d'organes, caractérisé par des dépôts de complexes immuns dont les antigènes constitutifs n'ont pu être identifiés. De nombreux auto anticorps sont détectés. Comme beaucoup de pathologies auto immunes, le LES est associé à la molécule HLADR3 et à l'haplotype A1 B8 DR3. Le déficit en C4 souvent associé à cet haplotype pourrait contribuer au développement du LES en diminuant la capacité d'éliminer les complexes immuns pathogènes. L'association fréquente de DR3 aux processus auto immuns suggère que l'haplotype A1 B8 DR3 pourrait avoir des propriétés immunologiques particulières. Il a été montré que les lymphocytes porteurs de cet haplotype prolifèrent moins que les lymphocytes témoins in vitro lors de stimulation par les mitogènes ; ils produisent moins d'IL2 et d'IL1. les sujets HLA B8, DR3 ont un nombre abaissé de lymphocytes CD4 circulants. Le mécanisme par lequel cet haplotype favoriserait l'auto immunité reste à élucider.

Environ une quarantaine de maladies auto immunes sont associées à des gènes de classe II DR / DQ. Généralement on ne retrouve pas de gène commun dans ces maladies. Il faut noter que les techniques sérologiques le plus souvent utilisées pour définir les allèles détectent mal les sous types DR β et DQ β et ne détectent pas les allèles DQ α . Actuellement la biologie moléculaire permet de « re » analyser ces maladies et leurs associations avec DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DQA1, DQB1.

* Immunopathologie liée à des **phénomènes d'hypersensibilité** en rapport avec une réponse immunitaire contrôlée par le CMH.

Exemple : les manifestations immunopathologiques de la lèpre tuberculoïde ou lépromateuse dépendent des phénomènes d'hypersensibilité contrôlés par les allotypes HLA du patient. Le type de pathologie secondaire à l'infection par

Mycobacterium leprae dépend du marqueur HLA du patient. Lorsqu'un antigène bactérien est présenté par la molécule DR3, les lymphocytes T spécifiques induisent une réponse exagérée d'hypersensibilité retardée conduisant aux lésions tuberculoïdes. Un autre antigène présenté par la molécule DQ1 induirait une réponse humorale avec production de complexes immuns responsables des lésions lépromateuses. Le CMH, fonctionnant comme un contrôle de la régulation génétique de la réponse immunitaire, peut contribuer à la résistance ou la susceptibilité aux maladies infectieuses ou parasitaires. De même, de nombreux allergènes sont associés à des marqueurs HLA le plus souvent de classe II.

* Les **variations fonctionnelles du transporteur (TAP)** pourraient jouer un rôle dans l'association HLA à des maladies.

* **Certaines associations restent inexplicées.**

Par exemple la narcolepsie, remarquable par sa très forte association avec HLA DR15, ne peut actuellement être rapportée à aucun mécanisme immunopathologique.

3 - Les méthodes statistiques

Une probabilité que l'association soit due au hasard est calculée, ainsi que le risque relatif encouru par le porteur du marqueur.

a / La valeur du X²

La valeur du X² est calculée ainsi que la valeur correspondante de 44,46). La valeur de p indique la probabilité que la distribution observée soit due au hasard. (Ainsi, p= 0,05 signifie qu'il y a une chance sur vingt pour que l'association soit due au hasard)

b / Le risque relatif RR

Le RR mesure l'intensité de l'association de la maladie au marqueur HLA. Il représente le risque qu'un sujet porteur du marqueur a de développer la maladie par rapport à un sujet non porteur. Le RR est le produit du pourcentage de risque d'être atteint de la maladie si on a l'antigène HLA par le nombre d'individus qui ne l'ont pas :

$$RR = \frac{\% \text{ de malades avec l' Ag } \times \% \text{ de population témoin sans l'Ag}}{\% \text{ de malades sans l'Ag } \times \% \text{ de population témoin avec l'Ag}}$$

c / Les origines ethniques et géographiques

Les origines ethniques et géographiques de la population étudiée et du groupe contrôle doivent toujours être précisées.

d / Le phénomène de déséquilibre de liaison

Ce phénomène qui correspond à une association génétique préférentielle entre gènes de différents loci, doit toujours être considéré. Il génère souvent l'association de la maladie à un premier antigène et à un second antigène qui découle de la première association.

F. HLA ET DERMATOSES (79, 99, 142, 145, 138)

De nombreuses dermatoses ont été étudiées afin d'établir une association avec les antigènes HLA.

Nous pouvons distinguer deux types de maladies selon le risque relatif de leur association.



Risque relatif supérieur à 4

Maladies	HLA	Références
Psoriasis vulgaire	B13, B17, Cw6, DR7	124,164,125,143,144,17,149
Rhumatisme psoriasique	B13, B17, Cw6, DR7	138
Pemphigus vulgaire	A10, A13, DR4,DQ3	75,81,108,2,141,114
Pemphigus endémique (Brésil)	DRB1 * 0102	98
Pelade	B12, DR4,DR11(5), DQ7(3),DQ8(3)	138,53
Dermatite herpétiforme	A1,B8,DR3, DQ2, DQB1 * 0201, DQA1 * 0501	25,76,126,106,59
Epidermolyse bulleuse	DR4, DQ3	151,138
Maladie de Behcet	B5	138,14
Erythème polymorphe (EP) et EP récidivant post herpétique	DQ7(3), DQB1* 0301	78,72
Sclérodermie	DR5	90
Carcinome spino cellulaire	DR1	60

Risque relatif inférieur à 4 ou non significatif

Maladies	HLA	Références
Psoriasis pustuleux	B35, B8, DR9	74,168,161
Psoriasis pustuleux + arthrite	B27	168
Pemphigoïde cicatricielle	DQB1 * 0301	167
Pemphigoïde gravidique	B8, DR3,	66,55
Pemphigus bénin familial (Hailey-Hailey)	B8, B5, B40	74
Lupus érythémateux systémique	DR3, DR2	27
Lupus cutané subaigu	B8, DR3,C4nul	135,27,69
Sclérodermie	DR5	90
Vitiligo	B12, B13, DR4	115,37
Dermite contact nickel	B35, B52	160
Lichen plan	DR1	111,153
lichen sclero atrophique	A29,A44	113
Maladie de Darier	DR2	
Granulome annulaire	A29,B14,B15	95
Sarcome Kaposi	DR5	88,150
Mycosis fongoïde	DR5	127
Herpes reccurrent	A1	123
Syndrome de Sweet	B54	96
Prurigo actinique	A24, Cw4	134
Porphyrie cutanée tardive	A3, B7	83
Cicatrices chéloïdes	B14, B16	138
Kératoacanthome	B35	61

1 - Psoriasis

a / Vulgaire :

Locus A et B : l'association du psoriasis avec HLA B 13 et B 17 chez les populations caucasoïdes américaines a été rapportée pour la première fois en 1972. (124,164) Depuis de nombreuses études ont observé ces associations dans d'autres populations caucasoïdes (Canada, Europe, Asie).

Locus C : En 1977, (125) on met en évidence une forte association avec l'antigène T7 actuellement appelé Cw6 (association avec le psoriasis plus élevée que B13 et B17). Une étude de 1980 (143) retrouve des résultats similaires.L'association antérieurement retrouvée avec les locus B pourrait être secondaire à leur liaison avec le gène Cw6. Ce fait rendrait le psoriasis unique en ce qui concerne l'association HLA car aucune autre maladie n'est connue comme étant primitivement associée au locus C.Une étude récente de biologie moléculaire confirme cette association, et suggère que l'alanine en position 73 des molécules HLA-C pourrait être un bon marqueur du psoriasis vulgaire.(11)

Locus DR : La première étude sur psoriasis et DR, en 1978, ne retrouvait pas d'association (17). Par la suite plusieurs études ont montré une association avec DR7 (144,149). Une étude de 1980 (144) retrouve une augmentation de DR7 surtout en cas de psoriasis à début précoce, avant 35 ans, avec arthrite et histoire familiale.Au total il semble que le psoriasis soit primitivement associé à DR7, avec un fort déséquilibre de liaison entre DR7 et les antigènes antérieurement connus pour leur association avec le psoriasis (B13, B17, Cw6)

b / Psoriasis avec antécédents familiaux certains

HLA B 17 est significativement élevé, contrairement à B13. (138)

c / Rhumatisme psoriasique

Dans la polyarthrite psoriasique, on constate une augmentation de l'incidence de B13, B17, identique au psoriasis vulgaire, contrastant avec un B27 peu ou pas augmenté. Dans la spondylarthrite psoriasique, la fréquence de B27 est très nettement élevée, restant cependant inférieure à celle observée dans la SPA. (138)

d / Pustuleux

Locus A, B, C : en 1975, une étude retrouve une augmentation de l'incidence de A19, B35 (73). B 35 est confirmé, (168), et, on met en évidence l'incidence élevée de B 8 (161). Aucune étude ne retrouve d'association avec les antigènes notés pour le psoriasis vulgaire. En revanche, qu'il s'agisse de forme localisée à la région palmo-plantaire, d'acrodermatite d'Hallopeau, ou de forme généralisée, la fréquence d'HLA B 27 est augmentée associé à une forte incidence d'arthrite (168)

Locus DR : une étude récente (146) révèle l'association du psoriasis pustuleux palmo plantaire à HLA DR 9. Ceci suggère le rôle d'un mécanisme auto immun dans la pathogénie du psoriasis pustuleux palmo-plantaire.

e / En goutte

Semble présenter les mêmes associations que le psoriasis vulgaire.(163)

2 - DERMATOSES BULLEUSES

a / Pemphigus

* Vulgaire :

Les études initiales retrouvaient une augmentation de la fréquence de A10 et A13 (75,81,63). Plus récemment, l'étude des antigènes de classe II a montré une augmentation de la fréquence de DR4 : 90% chez les Juifs Ashkénazes , 60% chez les Japonais.(108,2). Les études en biologie moléculaire (RFLP) de la variabilité des gènes montrent que les patients DR4+ ont une spécificité portée par la région DQ β (141). Une étude récente (114) montre que les sujets atteints portent l'haplotype DR4 et l'allèle DQ 3. 2.

* Foliacé : augmentation significative de A 26 et de DR4 (63,94).

*Foliacé endémique (Brésil) : association significative à DRB1 * 0102 (98).

b / Pemphigoïde bulleuse

Aucune différence significative n'est observée (1,64).

c / Pemphigoïde cicatricielle

Une association avec l'allèle DQB1* 0301 a été décrite. (167)

d / Dermatite herpétiforme (DH)

79 à 87 % des malades sont HLA B 8, même prévalence que dans l'entéropathie au gluten. (25,76)

Si l'on compare la DH et la maladie coeliaque (126) on constate que :

- DR 2 est responsable d'une entéropathie modérée associée à des lésions cutanées,
- DR 3 est le gène de l'intolérance au gluten aussi bien dans la maladie coeliaque que dans la DH,
- DR 7 retrouvé augmenté dans la maladie coeliaque, conditionne une entéropathie majeure.

Une étude plus récente met en évidence une très forte association avec DQ2 (106).

Une autre étude d'analyse moléculaire précise : DQB1 0201, DQA1 0501 (59).

e / Pemphigoïde gravidique

On constate une augmentation de l'haplotype HLA B 8 - DR 3 . (66,55)

f / Epidermolyse bulleuse

Dans sa forme récessive, une étude retrouve une augmentation significative de HLA DR 4 et DQ3 (151).

3 - CONNECTIVITES

a / Maladie lupique

* Lupus érythémateux systémique (LES)

La constatation de formes familiales et l'association à d'autres maladies autoimmunes a entraîné la recherche d'une susceptibilité génétique dans le LES (39,116). L'augmentation de la fréquence des antigènes DR 2 et DR 3 est actuellement bien connue. Il semble exister une corrélation entre le type HLA et la production d'autoanticorps(5). On sait que les anticorps du lupus peuvent être associés à

certaines manifestations cliniques mais on ne connaît pas le lien qui pourrait exister entre signes cliniques, sérologie lupique et typage HLA. (10) Sur le plan génétique, la marque du déficit en C 2 correspond à l'haplotype HLA A25-B18-DR2.(10)

* Lupus cutané subaigu

Plusieurs études montrent une augmentation des antigènes DR 3 et B8 associés à la présence d'anticorps anti-Ro (135,27). Une étude retrouve une augmentation significative de la fréquence des allèles C4 nulles. (69)

*Lupus néonatal

En comparant le typage de mères asymptomatiques productrices d'anticorps anti Ro-SSA à celui d'enfants non producteurs d'anticorps mais atteints de lupus néonatal, on constate que DR3 est lié à la production d'anticorps (la plupart des mères sont DR3+, mais aucune association n'est retrouvée chez l'enfant) (162). Si on étudie des femmes Ro+ ayant donné naissance à des enfants normaux, on constate chez elles et chez leurs enfants une augmentation de DR2. (162) Ceci suggère la fonction de DR2 qui protégerait contre l'expression complète de la maladie.

* Lupus induit par l'hydralazine

Aux facteurs de risques classiques (caractère acétyleur, sexe féminin), s'ajoute l'antigène HLA DR4 (18).

b / Syndrome de Gougerot-Sjögren (GS)

Ce sont essentiellement HLA B8 et DR3 qui sont augmentés mais avec des variations en fonction du type de GS primitif ou secondaire.

c / Sclérodermie

Une étude de 1987, sur 136 cas de sclérodermie systémique toutes formes confondues, met en évidence une association avec HLA DR5 ; HLA DR1 serait associé au CREST syndrome, et HLA DR2 aux sclérodermies inflammatoires. (90)

4 - MALADIE DE BEHCET

L'association avec HLA B5 est connue depuis 1973. Plus récemment, des auteurs ont mis en évidence une fréquence de HLA B5 plus élevée chez les malades avec ulcérations génitales et moins élevée chez les malades avec thrombophlébite (14), ceci suggère que l'allèle HLA- B5 conditionnerait non seulement le développement de la maladie de Behçet mais également la survenue des diverses manifestations de la maladie.

5 - AUTRES DERMATOSES

a / Erythème polymorphe

Les études sérologiques ont tout d'abord permis de définir une association avec HLA-DR3 et DQ3. L'utilisation de la PCR-SSO a montré plus récemment une association préférentielle avec la région DQ et plus particulièrement avec l'allèle DQB1 * 0301 (78,72). Ces mêmes associations sont retrouvées avec un risque relatif encore plus élevé en cas d'érythème polymorphe récidivant d'étiologie herpétique.

b / Eczéma de contact

En ce qui concerne l'eczéma au nickel, une étude sur 26 femmes avec patch tests positifs retrouve une augmentation de l'incidence de B35 et B52, mais pas d'association DR (160). Pour l'allergie au cobalt, une étude sur 39 cas n'a pas retrouvé d'association significative HLA A, B, C, DR. (56)

c / Dermatite atopique (DA)

Un premier rapport en 1973 montre une augmentation des antigènes A3 et A9 chez 45 américains caucasiens (80), non confirmée par la suite. Une étude japonaise ne retrouve aucune association (103). Les haplotypes HLA A1-B8 sont retrouvés avec une plus grande fréquence dans les familles d'atopiques mais ceci ne permet pas de mettre en évidence une relation entre le groupe HLA et la prédisposition atopique ou son expression clinique. (91) On considère actuellement qu'il n'y a pas d'haplotype particulier dans la DA sans manifestation respiratoire.

d / Lichen plan

Une association significative est retrouvée avec DR1 (111,153). Sur 72 cas, DR1 était présent chez 80% des lichens généralisés, 54% des lichens localisés, 56% des lichens médicamenteux, et 31% des lichens muqueux (111). Cependant, aucune conclusion ne peut être portée sur le déterminisme génétique de cette maladie, DR1 pouvant être en déséquilibre de liaison avec le véritable gène du lichen plan.

e / Lichen scléro atrophique

Association significative, chez des américains de race blanche, avec les antigènes HLA-A29 et B44. (113)

f / Pemphigus bénin familial (Hailey - hailey)

Maladie à transmission héréditaire et dominante pour laquelle une étude retrouve une augmentation significative de HLA B 8 , B 5, et B 40. (74)

g / Pelade

Aucune conclusion sur les désordres immunologiques de la pelade ne peut être tirée des études familiales effectuées (154) Une étude met en évidence une augmentation de la fréquence de DR4 et DR11(5) avec leurs spécificités associées DQ7(3) et DQ8(3) (96).

h / Vitiligo

L'association fréquente du vitiligo à des maladies autoimmunes de même que l'incidence familiale a suscité la recherche d'une association HLA. Certains auteurs ont mis en évidence une augmentation de la fréquence de B13 lorsque le vitiligo s'associe à des anticorps anti thyroïde, de B12 lorsque le vitiligo débute précocément (115). D'autres auteurs ont retrouvé une augmentation de l'antigène DR4 (57). Une étude plus récente a montré une augmentation significative de HLA A2, B60 ; cette même étude ne confirme pas l'augmentation de DR4, mais, retrouve une discrète augmentation de l'antigène DR12, habituellement très rare dans la population (130).

i / Maladie de Darier

Une seule étude portant sur seulement 8 malades montre une association avec DR2 (107).

j / Granulome annulaire

La fréquence de HLA A29, B14, et B15 est retrouvée significativement élevée chez 59 malades avec granulome annulaire localisé (95).

k / Syndrome de Sweet

Une étude comparant Behçet et Sweet retrouve une augmentation de HLA-B54 significative dans le syndrome de Sweet (96).

l / Prurigo actinique

Augmentation significative de la fréquence de HLA-A24 et Cw6, et une diminution significative de la fréquence de l'antigène A3. (134)

m / Lymphomes

Les résultats divergent. Une étude suggère la fréquence de HLA DR5 dans le mycosis fongoïde (127) ; une autre conclut à la fréquence d'HLA B8 et B35 dans le syndrome de Sezary.

n / Sarcome de Kaposi (SK)

Plusieurs auteurs retrouvent une augmentation d'HLA DR5 chez les malades présentant un Kaposi , qu'ils soient SIDA ou non. (88). Une étude plus récente ne retrouve aucun antigène significativement élevé chez 37 malades israélites atteints de SK classique (non SIDA) (150).

o / Maladies infectieuses

Des associations HLA ont été retrouvées dans l'herpès récurrent (123), la maladie de Kawasaki (82) et dans la lèpre (51).

6 - HLA ET REACTIONS CUTANÉES MÉDICAMENTEUSES

Un des intérêts de l'étude des antigènes HLA est la relation possible que l'on peut établir entre ces antigènes et les effets toxiques de certains médicaments. Actuellement, un certain nombre de dermatoses induites par des médicaments ont été étudiées.

a / Syndrome de Lyell médicamenteux (TEN)

Roujeau et coll (121) ont étudié 44 TEN dont 36 d'étiologie médicamenteuse. Pour l'ensemble des patients une augmentation significative de HLA B12 était notée. Dans les cas induits par un médicament, d'autres phénotypes HLA étaient associés à B12 et variaient en fonction du type de médicament en cause : les sulfamides étaient associés avec A29, B12, et DR7, alors que les oxicams étaient liés à A2 et B12. Pour le TEN la relation avec HLA est un argument de plus en faveur d'un processus immun, déjà suggéré par la survenue au cours de la phase aiguë de GVH (128).

b / Erythème polymorphe

L'érythème polymorphe est significativement associé à DQ3, DQB1 * 0301 (78), avec augmentation du risque relatif en cas d'étiologie herpétique (72) ; dans les différentes séries la proportion d'érythème polymorphe d'étiologie médicamenteuse était faible.

c / LE induit par l'hydralazine

Association significative à HLA-DR4 (18)

d / Toxidermies aux sels d'or

HLA B35 serait associé aux effets secondaires cutanés des sels d'or dans la polyarthrite rhumatoïde. (101).

e / Toxidermies à l'Allopurinol

Une association positive avec les haplotypes B17, B58 et une association négative avec l'haplotype A2 ont été rapportées chez des malades chinois ayant présenté une éruption après exposition à l'allopurinol (37).

f / « Rash » aux antibiotiques

Une seule étude (36) retrouve une association positive avec HLA-B46 (RR : 2,5) et une association négative avec HLA-B40 (RR : 0,46) chez des malades chinois. Le RR d'association à B46 étant plus élevé (RR : 3,5) pour les malades ayant présenté une éruption à l'ampicilline. Dans cette étude, les antigènes de classe II n'ont pas été explorés.

g / Erythème pigmenté fixe

Une étude HLA de classes I et II, réalisée par technique sérologique de lymphocytotoxicité chez 36 malades, montre une augmentation significative de la fréquence de l'antigène HLA-B22 (109).

7 -CONCLUSION

Sur le plan diagnostique, l'intérêt du typage HLA en dermatologie ne doit pas être surestimé. De manière générale le risque relatif reste faible sauf dans quelques maladies comme par exemple la DH et le psoriasis. Il permet parfois d'apporter un élément de plus dans l'établissement d'un score diagnostique comme dans la maladie de Behçet. Plus intéressants sont les progrès faits concernant une éventuelle susceptibilité génétique aux réactions cutanées médicamenteuses.

- Dans l'état actuel des connaissances, on ne peut pas envisager de réaliser un typage HLA, en pratique courante, avant la mise en route d'un traitement par sulfamides, AINS, sels d'or, D pénicillamine, allopurinol ou antibiotiques. Et ceci par manque de données.

Notre étude portant sur deux types de toxidermie vise à préciser cette susceptibilité génétique.

III. LES TOXIDERMIES

A. GENERALITES

Une réaction secondaire à un traitement peut être définie comme une manifestation clinique indésirable, consécutive à l'administration d'un médicament. (7)

Cette définition inclut les surdosages, les effets secondaires prévisibles et les manifestations non prévisibles. Les réactions secondaires peuvent être considérées comme l'inévitable "prix à payer" pour les bénéfices des thérapeutiques "modernes".

Une étude (38) estime qu' aux USA, sur l'ensemble des hospitalisations, 2 à 5 % seraient dues à une réaction secondaire à un médicament, et qu' environ 30 % des malades hospitalisés auraient eu, au moins une fois, l'expérience d'un effet secondaire d'un médicament. De même, le pourcentage de patients qui développent un effet secondaire à un médicament pendant leur hospitalisation va d'environ 1 % (28) à 44 % (100).

Les informations concernant l'incidence des réactions secondaires aux médicaments ne sont pas toujours fiables. Bien que de nombreux articles publiés soient validés ultérieurement, une certaine proportion d'études pauvrement documentées ne le sont pas (157). L'analyse de 5737 articles de 80 pays entre 1972 et 1979 montre que seulement la moitié des études contient suffisamment d'information pour l'estimation de la fréquence d'une réaction donnée. (156)

Le terme de toxidermie ou réaction cutanée aux médicaments, désigne les effets secondaires cutanés consécutifs à l'administration systémique de produits pharmaceutiques par voie entérale, intraveineuse ou intramusculaire.

Les toxidermies sont probablement les manifestations les plus fréquentes de l'ensemble des réactions secondaires.

L'incidence précise est également difficile à estimer. La plupart des estimations sont inexactes car les éruptions légères et transitoires ne sont pas comptabilisées et certaines dermatoses sont parfois attribuées à tort à des médicaments. Il existe seulement deux études quantitatives du Boston Collaborative Drug Surveillance Program, (Bigby et al (28) et Arndt et al (9)) qui montrent qu'une réaction cutanée médicamenteuse surviendrait chez 2 à 3 % des malades hospitalisés.

Que les manifestations s'expriment ou non sur la peau, le mécanisme de la plupart des réactions est inconnu ou incertain. Des phénomènes immunologiques ne pourront expliquer qu'une minorité de ces réactions.

B. CLASSIFICATION ET MECANISMES DES REACTIONS AUX MEDICAMENTS.(6,117,155)

1 - Réactions non immunologiques

a / Prévisibles

- Surdosage = exagération prévisible de l'effet pharmacologique désiré.
- Effets secondaires = incluent les effets toxiques qui ne sont pas dissociables de l'action pharmacologique désirée du médicament (ex : somnolence avec antihistaminiques, alopecie avec drogues cytotoxiques).
- Toxicité cumulative = due à une exposition prolongée. (ex : l'accumulation de molécules dans la peau (or, argent) peut conduire à une coloration anormale).
- Toxicité "retardée" = les exemples sont les kératoses et les tumeurs apparaissant de nombreuses années après intoxication par l'arsenic.

- Effets facultatifs = conséquences d'altérations induites par les médicaments au niveau de la peau ou des muqueuses (ex : les antibiotiques, les stéroïdes, les immunosuppresseurs peuvent favoriser la prolifération de candida albicans).
- Interactions médicamenteuses = le métabolisme d'un médicament peut être accéléré ou ralenti (inhibition ou stimulation enzymatique, interaction des médicaments au niveau intestinal).
- Modifications métaboliques = les médicaments peuvent induire des modifications cutanées par leurs effets sur le statut nutritionnel ou métabolique (ex : la phénytoïne qui interfère avec l'absorption des folates, augmentant le risque d'aphte).
- Tératogénicité.
- Activation non immunologique des effecteurs = certaines drogues peuvent provoquer directement la libération des médiateurs mastocytaires entraînant urticaire et angioedème.
- Exacerbation de la maladie = au niveau de la peau, le lithium exacerbant l'acné et le psoriasis, bêta bloquant et psoriasis, médicaments et porphyries...
- Médicaments induisant des altérations chromosomiques = antimétabolites.

b / Imprévisibles

Correspondent à la définition juridique de l'aléa thérapeutique.

- Intolérance = les effets caractéristiques du médicament sont produits d'une manière exagérée par une dose anormalement faible.
- Idiosyncrasie = décrit une réponse non caractéristique, non prévisible sur expérimentation animale et de mécanisme non immunologique. La cause est souvent inconnue, les anomalies génétiques des voies métaboliques peuvent être impliquées.

(ex : déficit en G6PD, méthémoglobinémie héréditaire, porphyrie ont une réponse anormale à diverses drogues).

2 - Réactions immunologiques (71)

Les réactions allergiques d'hypersensibilité résultent d'une sensibilisation immunologique à un médicament par une exposition antérieure à ce médicament ou à une substance chimique ayant une relation croisée avec celui-ci. Le médicament ou ses métabolites se comportent comme un haptène qui se lie à des protéines porteuses pour former un antigène.

a / Réactions de type I : IgE dépendante = réaction anaphylactique, hypersensibilité immédiate, urticaire, oedème de Quincke.

b / Réactions de type II : réaction cytotoxique = les anticorps circulants de type IgG et IgM, réagissent avec les antigènes fixés sur la membrane cellulaire des érythrocytes, des leucocytes et des plaquettes, ceci conduisant, en présence de complément, à la lyse des cellules (purpura, manifestation d'une thrombopénie médicamenteuse).

c / Réactions de type III : réaction d'Arthus = les anticorps circulants IgG et IgM se combinent à des antigènes pour former des complexes immuns qui précipitent dans les petits vaisseaux cutanés où ils activent le complément et sont phagocytés par les granulocytes qui libèrent des enzymes lysosomiales. Ceci conduit à une nécrose inflammatoire et à la destruction des granulocytes : leucocytoclasie. (vascularite allergique, maladie sérique).

d / Réactions de type IV : hypersensibilité retardée à médiation cellulaire. Les lymphocytes ayant été en contact avec un antigène se mobilisent, libérant des lymphokines qui entraînent vasodilatation et oedème (eczéma allergique).

C. LES TOXIDERMIES, AGENTS RESPONSABLES ET TYPES CLINIQUES.

1 - Résultats de diverses études

a / Résultats rapportés par deux études finlandaises.

* Kauppinen et Stubb 1984 (77)

446 cas diagnostiqués sur une période de 10 ans. Les exanthèmes représentaient la forme la plus fréquente, suivis par les érythèmes pigmentés fixes. Les agents antimicrobiens (sulfamides et antibiotiques) étaient les plus fréquemment incriminés. Dans cette série, les sulfamides étaient responsables de 122 réactions cutanées dont 11 formes graves (7 Lyells, 3 Stevens Johnson, 1 érythème pigmenté fixe bulleux); les antibiotiques étaient responsables de 74 réactions cutanées, les plus fréquemment incriminés étaient l'ampicilline, la pénicilline, puis les tétracyclines.

Clinical types of 446 drug reactions

Type	N°
Exanthematous eruption	189
Fixed eruption	92
Urticaria. Angioedeme	57
Eczematous eruption	47
Erythema multiforme	18
Generalized erythroderma	10
Stevens Johnson syndrome	8
Lyell syndrome	8
Photosensitivity reactions	5
Purpuric eruption	4
SLE-like reaction	2
Erythema nodosum	1
Drug fever	5
Total	446

The agents responsables for 430 drug eruptions

Agent	N°
Antimicrobial agents	228
Antipyretic/anti inflammatory analgesics	59
Central nervous system depressant drugs	52
Gold salts	26
Beta-adrenorecepteur bloking agents	24
other	41
Total	430

*** Alanko, Stubb, Kauppinen 1989 (3)**

225 cas diagnostiqués en 5 ans.

Les types cliniques les plus fréquents étaient les érythèmes pigmentés fixes, suivies par les exanthèmes puis les urticaires.

Les médicaments les plus fréquemment incriminés étaient les agents antimicrobiens mais la proportion due aux sulfamides était en régression

b / Autres résultats comparables.*** Des résultats similaires sont obtenus par Bigby et al 1986 (28)**

Après analyse de 15438 dossiers (Boston Collaborative Drug Surveillance), il a été retrouvé 358 réactions cutanées dont 336 exanthèmes généralisés, 17 urticaires, 5 prurits généralisés. Les médicaments les plus fréquemment incriminés étaient l'amoxiciline, les sulfamides et l'ampicilline.

*** Résultats d'une enquête française de pharmacovigilance, Allain et al 1983 (4)**

Une enquête prospective de pharmacovigilance, menée dans un service de dermatologie, montrait que sur 550 patients hospitalisés pour phénomènes cutanéomuqueux, 30 relevaient d'un accident médicamenteux (5.6 %). La forme clinique la plus fréquente était l'exanthème généralisé. Les trois classes médicamenteuses préférentiellement impliquées étaient, les anti infectieux, les anti inflammatoires et les médicaments à visée cardio vasculaire.

*** Plus récemment, Swanbeck et al (140), ont rapporté les résultats suivants**

Sur 440 cas de toxidermie.

En divisant la fréquence d'un médicament impliqué par le nombre de doses définies quotidiennes vendues, pendant la durée de l'étude, les auteurs ont obtenu un risque de réaction cutanée en fonction de la fréquence d'utilisation.

Ce risque semble plus élevé pour les sels d'or, le triméthoprime avec ou sans sulfamides, les céphalosporines et les pénicillines. Les types cliniques les plus communs étaient les éruptions maculopapuleuses, l'urticaire et les vascularites.

c / Au total

Les exanthèmes maculo-papuleux généralisés représentent la forme la plus fréquente des toxidermies sauf pour Alanko et al qui retrouvent une prédominance des érythèmes pigmentés fixes. Les médicaments les plus fréquemment incriminés sont les agents anti infectieux (antibiotiques et sulfamides).

2 - Les toxidermies « classiques » (71,117,129)

a / Les éxanthèmes maculo-papuleux (EMP).

Ils représentent la forme la plus fréquente des toxidermies mais constituent un problème quotidien pour le dermatologiste. Les difficultés de prise en charge peuvent être liées à la similitude clinique et histologique de ces éruptions quelle qu'en soit la cause d'une part, et à l'intrication fréquente chez un même sujet de plusieurs facteurs pouvant contribuer à la survenue de l'éruption d'autre part. (8)

Les 3 principaux cadres étiologiques sont : les infections virales, les éruptions toxiques, les toxidermies.

*** Les aspects cliniques sont multiples mais non spécifiques:**

Eruptions morbilliformes : éléments multiples de petite taille respectant des intervalles de peau saine.

Eruptions roséoliformes : lésions plus pâles et moins papuleuses, voire non papuleuses.

Eruptions scarlatiniformes : vastes placards érythémateux confluents.

Il existe des éléments à disposition réticulée, livédoïde, parfois purpurique, pouvant s'accompagner d'atteinte muqueuse, de prurit, d'hyperthermie. Aucun de ces aspects cliniques n'est spécifique d'une cause particulière.

*** Sur le plan histologique :**

L'examen histologique n'est pas discriminatif et ne peut absolument pas trancher lors du dilemme virus/médicament. L'examen, s'il est réalisé, retrouve un infiltrat inflammatoire dermique le plus souvent mononucléé avec signes de souffrance épidermique : de la ballonnisation à la nécrose des kératinocytes. Il n'y a pas de vascularite, pas d'effet cytopathogène.

*** Certains éléments cliniques peuvent orienter :**

Polyadénopathies, splénomégalie, morsure de tique (escarre), signes méningés, âge (chez l'enfant les causes virales sont les plus fréquentes).

*** Certains éléments biologiques peuvent orienter :**

NFS = lymphopénie et syndrome mononucléosique : étiologie virale

hyperéosinophilie : étiologie médicamenteuse

*** Principales étiologies :**

- *Eruptions virales* : pour Roujeau et coll (8), les virus à rechercher sont les suivants :

Entérovirus : qui représentent 65 % des éruptions virales de l'enfant (à rechercher par examen virologique des selles).

Herpès virus, EBV, CMV

Parvovirus B 19

VIH

- *Eruptions toxiniques* : il s'agit d'éruptions induites par des toxines produites par certaines bactéries, libérées dans la circulation et induisant des éruptions essentiellement scarlatiniformes. Exemples : scarlatines streptococciques, toxic shock syndrome staphylococcique.

- *Eruptions médicamenteuses* : il faut systématiquement penser à une toxidermie devant un EMP, l'aspect clinique n'étant néanmoins jamais spécifique. Certains problèmes peuvent se poser :

Des médicaments (antibiotiques) sont souvent prescrits dans les suites d'une infection virale notamment respiratoire.

Les toxidermies semblent plus fréquentes lors des primo-infections par EBV, CMV, et VIH (42). Certaines toxidermies peuvent régresser alors que le médicament est poursuivi.

Il faut systématiquement calculer l'imputabilité de tous les médicaments que le sujet prend au moment de l'éruption. (19)

b / L'urticaire (129)

L'urticaire est la manifestation cutanée des réactions de type I (hypersensibilité immédiate) ou de type III (complexes immuns). L'angioedème est plus rare que l'urticaire et survient dans moins de 1% des cas de réactions médicamenteuses. Si la réaction anaphylactique est particulièrement intense et libère une grande quantité d'histamine, l'urticaire peut s'accompagner, en quelques minutes, d'un choc anaphylactique. Certains médicaments comme la morphine, la codéine, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, les produits de contraste radiologiques entraînent une libération directe de l'histamine. D'autres médicaments comme l'aspirine interviennent au niveau du métabolisme de l'acide arachidonique.

c / L'érythème polymorphe et le syndrome de Stevens Johnson (16).

L'érythème polymorphe est défini par la lésion élémentaire typique en cocarde, en relief, prédominant sur les membres. Le syndrome de Stevens Johnson comporte des lésions cutanées maculeuses, plus ou moins bulleuses et/ou en cocarde avec distribution centrale ou disséminée et zones de décollement cutané (<10%). Ces deux formes peuvent s'accompagner de lésions muqueuses plus ou moins graves et d'une altération de l'état général. Les médicaments le plus souvent en cause sont : les pyrazolés et autres AINS, sulfamides, barbituriques, hydantoïnes, pénicilline. Cependant, il semble que quelle que soit l'atteinte muqueuse, un érythème polymorphe soit le plus souvent d'origine herpétique et un Stevens Johnson d'origine médicamenteuse (13).

d / Nécrolyse toxique épidermique (syndrome de Lyell) (120)

Il représente la manifestation cutanée à étiologie médicamenteuse la plus grave, et peut conduire à la mort dans 20 à 30% des cas, essentiellement par surinfection et désordres hydroélectrolytiques. Les sulfamides, anticonvulsivants, AINS, et certains antibiotiques sont les agents le plus souvent responsables (62). La physiopathologie reste mal connue, cependant la mise en évidence de l'expression de molécules HLA DR sur les kératinocytes au cours du TEN, bien que non spécifique, s'accorde avec une réaction immunitaire cellulaire (158).

e / Erythème pigmenté fixe (129)

Il est caractérisé par la survenue de une à plusieurs macules érythémateuses (parfois bulleuse), en un ou plusieurs points de la peau. La récurrence de ces macules érythémateuses se fait toujours au même endroit avec, entre les poussées persistance d'une pigmentation brun ardoisée. Cet aspect clinique est pathognomonique d'une étiologie médicamenteuse car il n'est reproduit par aucune autre cause connue. Les médicaments le plus souvent en cause sont : la phénothaléine, les sulfamides, les barbituriques et les tétracyclines.

f / Eruptions lichénoïdes

Les médicaments connus pour provoquer ce type d'éruption sont nombreux. Les plus fréquents sont : les sels d'or, la quinidine, la D pénicillamine, les anti-paludéens de synthèse, les bêta bloquants, le captoril, les diurétiques thiazidiques.....

g / Photosensibilisation

Les réactions de photosensibilisation doivent être distinguées des réactions photoallergiques. L'éruption débute sur les parties exposées, mais peut ne pas rester strictement photodistribuée.

h / Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (32)

Certaines formes d'hypersensibilité aux médicaments sont assimilées aux pseudolymphomes bien qu'elles n'en présentent pas tous les critères cliniques ni histologiques, probablement en raison des médicaments inducteurs qui sont les mêmes dans les deux cas (phénytoïne, dapsonne, sels d'or, allopurinol). Le terme de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse idiosyncrasique est proposé pour définir ce type de réaction qui se caractérise sur le plan cutané par une éruption généralisée (érythémateuse, morbilliforme ou scarlatiniforme, parfois eczémateuse, urticarienne ou purpurique), prurigineuse, et, sur le plan général, par une hyperthermie, des arthralgies ou des myalgies, de possibles adénopathies et atteintes viscérales (hépatique, rénale, pulmonaire...), associées à une éosinophilie majeure fréquente.

i / Lupus induits (117)

Un grand nombre de médicaments ont été rapportés comme inducteurs de lupus ; cependant, seulement 5% des cas de lupus érythémateux systémiques sont d'origine médicamenteuse, et les manifestations cutanées sont généralement rares dans ce type de lupus. Les médicaments les plus communément impliqués sont : l'hydralazine, la procaïnamide, les bêta bloquants, la phénytoïne, l'isoniazide. Cependant, de nombreux autres médicaments peuvent être en cause.

j / Eruptions acnéiformes (129)

Ces éruptions sont dues à des médicaments qui pérennisent l'acné ou qui font apparaître des lésions chez des sujets à terrain séborrhéique favorable (androgènes chez la femme, contraceptifs oraux, corticoïdes et ACTH, vitamine B12, barbituriques, hydantoïnes, halogénés, sels de lithium , certains antidépresseurs, immunosuppresseurs).

k / Placards pustuleux (halogénides)

Il s'agit de réactions aux dérivés bromés et iodés sous forme de lésions associant pustules et hyperplasie épidermique.

l / Erythème noueux

Les AINS, l'aspirine sont incriminés. L'origine médicamenteuse est difficile à prouver, d'autant que ces traitements sont souvent prescrits à la phase prodromique et sont alors incriminés à tort. Les sulfamides peuvent aussi induire un érythème noueux, de même que les contraceptifs oraux, ces derniers cependant semblant surtout favoriser la survenue d'un syndrome de Löfgren.

m / Angéites d'hypersensibilité

L'angéite est presque toujours cutanée pure. L'éventualité d'une étiologie médicamenteuse est fréquente, mais, si de nombreux médicaments peuvent être incriminés (antibiotiques, sulfamides, AINS, dérivés iodés...) leur responsabilité est difficile à prouver.

n / Pemphigus induits (117)

La D pénicillamine et des médicaments de structure voisine, contenant un groupement thiol (pyritinol, captopril, thiopronine, pénicilline, ampicilline) ou non (rifampicine,

phénylbutazone, héroïne, bêta bloquants, piroxicam) sont incriminés. Le pemphigus induit disparaît le plus souvent en quelques semaines, spontanément ou sous traitement, mais il peut parfois persister plusieurs années malgré les traitements.

3 - Les « Nouvelles » toxidermies (152)

Récemment, de nouveaux aspects cutanés des toxidermies ont été rapportés ou mieux caractérisés. Il a été reconnu que :

a / Les chimiothérapies sont responsables d'un grand nombre de toxidermies dont la séméiologie est particulière :

Par exemple : l'érythème acral, les décollements cutanés induits par le méthotrexate, les éruptions secondaires aux facteurs de croissance, la dermatose à IgA linéaire au cours des traitements par IL2 et interféron.

b / De nouvelles toxidermies peuvent être liées au mode d'administration du médicament :

toxidermie lichénoïde après mésothérapie,
eczéma infiltré des héparinothérapies sous-cutanées,
érythème pigmenté fixe linéaire après injections intra musculaires,
érythème polymorphe par contact à l'amphosept,
choc anaphylactique par contact à la chlorhexidine.

c / Certaines dermatoses neutrophiliques peuvent être d'origine médicamenteuse :

syndrome de Sweet induit par la minocycline,
hydradénite neutrophilique eccrine au cours de chimiothérapie.

d / La PEAG est actuellement considérée comme une toxidermie

Cette entité fait l'objet d'un chapitre particulier.

**IV. LA PUSTULOSE
EXANTHEMATIQUE
GENERALISEE
(PEAG)**

A. INTRODUCTION

Il s'agit d'une dermatose pour laquelle de nombreuses dénominations ont été employées. En 1968, Baker et Ryan (15) avaient supposé que certains cas de psoriasis pustuleux exanthématique, sans antécédent de psoriasis, pouvaient avoir une étiologie infectieuse ou médicamenteuse. Le terme de PEAG a été introduit dans la littérature par Beylot et coll en 1980 (26) qui ont isolé une nouvelle maladie distincte du psoriasis pustuleux. Le travail coopératif de plusieurs équipes françaises (Roujeau et coll (119)) a permis de mieux définir le concept de PEAG et de préciser le caractère essentiellement toxidermique de cette entité.

B. DIAGNOSTIC POSITIF (21,26,118,119,136)

1 - Clinique

La PEAG se caractérise par **un tableau clinique assez stéréotypé** :

- **Un début brutal**, parfois au décours d'un épisode infectieux ORL, le plus souvent au décours d'une prise médicamenteuse, en règle générale chez des patients sans antécédent de psoriasis, bien que de véritables PEAG puissent se voir chez des patients psoriasiques. L'éruption est caractérisée par :
 - **Un érythème diffus**, plus ou moins oedémateux, le plus souvent scarlatiniforme, parfois purpurique aux membres inférieurs, avec sensation de cuisson, peu prurigineux.
 - L'apparition simultanée d'une **fièvre élevée** (39°C, 40°C).

- L'évolution : érythème se couvrant en moins de 24 heures de plusieurs dizaines à plusieurs centaines de **pustules non folliculaires, de petite taille** (inférieure à 2 mm), parfois confluentes, pouvant débuter ou se localiser préférentiellement dans les plis.
- La régression en 7 à 10 jours, suivie par une desquamation superficielle (scarlatiniforme).

2- Biologique

Il existe de manière quasi constante une **hyperleucocytose** franche avec polynucléose neutrophile (supérieure à 10000/ mm³) et parfois une éosinophilie (supérieure à 500/mm³). Les cultures bactériologiques des pustules doivent être négatives.

3 - Histologique

Il s'agit d'une **pustule intra épidermique ou sous cornée** associée à un ou plusieurs des caractères suivants : oedème dermique, vasculite leucocytoclasique, infiltrat péri-vasculaire, nécrose focale des kératinocytes.

C. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le principal diagnostic différentiel est le **psoriasis pustuleux (PP)** de Von Zumbush. Cliniquement les pustules sont indifférenciables. De même, sur le plan histologique, on retrouve une similitude des pustules spongiformes sous cornées ou intra épidermiques. L'association à un oedème massif du derme superficiel, une vasculite, l'exocytose des éosinophiles et la nécrose kératinocytaire suggèrent une PEAG, alors que, une papilloacanthose suggère un PP; mais ces signes peuvent manquer. Les principales différences reposent sur :

- le début brutal de la PEAG et les antécédents de prise médicamenteuse,
- la courte durée de l'évolution de la fièvre et des pustules dans la PEAG après arrêt du médicament suspecté, contrairement au PP en l'absence de traitement systémique,
- l'absence de manifestation articulaire dans la PEAG contrairement à la grande prévalence des signes rhumatologiques dans le PP.

Cependant, de réelles PEAG peuvent survenir chez des malades psoriasiques et ceci peut-être plus fréquemment que ne l'expliquerait le simple hasard. (dans l'étude de Roujeau et coll (114), 11 cas / 63 soit 17%, avaient des antécédents de psoriasis).

Les autres diagnostics différentiels sont représentés par les autres pustuloses amicrobiennes généralisées : pustulose sous cornée de Sneddon Wilkinson, vasculite pustuleuse , impétigo herpétiforme de Kaposi Hebra. Parfois dans les cas sévères de PEAG, la confluence des pustules et le décollement des pustules peuvent mimer un signe de Nikolsky pouvant conduire à évoquer le diagnostic de syndrome de Lyell.

D. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

1 - Etiologie médicamenteuse

La PEAG est actuellement considérée comme une toxidermie (152).

Roujeau et coll (119) ont analysé rétrospectivement les résultats d'une étude multicentrique portant sur 9 centres français, ayant permis de recueillir 63 observations. Dans cette étude, l'étiologie médicamenteuse était retenue dans 87% des cas, alors que l'étiologie virale (6%) était rare. Il y avait par ailleurs dans cette étude, 8 cas d'exposition récente au mercure (13%). Parmi les médicaments incriminés, les antibiotiques étaient les plus fréquents (80% des cas) avec

essentiellement les pénicillines A et les macrolides représentant à eux deux 65 % des médicaments inducteurs. Dans cette série, il n'y avait pas de cas induits par les sulfamides.

La revue de la littérature récente donne les résultats suivants concernant les médicaments incriminés (tableaux 1, 2, 3, 4, 5)

Tableau 1

Bêta lactamines	nombre de cas rapportés	Références
amoxicilline	18+1+1+2=22	119,110,50,33
ampicilline	5+1+4+1 =11	119,26,131,34
bacampicilline (Penglobe®)	2	110
penicilline	1	119
céphalosporines		
céfalexine (Ceporexine®, Keforal®)	1+1=2	67,136
céfaclor (Alfatil®)	1	102
céphazoline (Céfacidal®, Kefzol®)	1+1=2	33,139
céphadrine	1	70
céfoxitine (Mefoxin®)	1	136
Primaxin	1	136
imipénem (Tienam®)	1	54

Tableau 2

Macrolides	Nombres de cas rapportés	Références
spiramycine (Rovamycine)	3+1+1+1=6	119,26,50,110
spiramycine+ métronidazole (Rodogyl®)	2	132
josamycine	1+1=2	22,132
érythromycine	1	119
roxithromycine (Rulid®)	1+1=2	119, 132

Tableau 3

Cyclines	Nombre de cas rapportés	Références
cyclines (sans précision)	3	119
amphocycline	1	50
doxycycline	1	147

Tableau 4

Autres antibiotiques	Nombres de cas rapportés	Références
chloramphénicol	1	92
acide pipémidique (Pipram®)	2+1=3	119,110
vancomycine	1	119
triméthoprim sulfaméthoxazole (Bactrim®)	1	136
ofloxacin (Oflocet®)	1	148
streptomycine	1	84
pristinamycine	4+1+1=6	119,23,132

Tableau 5

Médicaments divers	Nombre de cas rapportés	Références
Bêta bloquants		
aténolol (Ténormine®)	1	159
nadoxolol (Bradyl®)	1+1+2=4	24,110,119
Antiarythmiques		
quinidine	1+1=2	119,26
Inhibiteurs calciques		
diltiazem	1+2=3	85,68
nifédipine	1	119
Diurétiques		
furosémide	1	92
Antipaludéens de synthèse		
hydrochloroquine (Plaquenil®)	1+1+1=3	58,89,12
Antiparasitaires		
pipérazine	1	92
pyriméthamine	1	92
Autres		
isoniazide	1	165
allopurinol	1	166
sulfazalazine (Salazopyrine®)	1+1=2	93,30
carbamazépine (Tégrétol®)	1+1+1=3	41,122,119
clobazam (Urbanyl®)	1	119
sulbutiamine (Arcalion®)	1	119
buphénine	1	137
carbutamide (Glucidoral®)	1	119
disulfirame (Espéral®)	1	87
acetaminophène	1	119
bufexamac crème	1	119
vaccin anti pneumococcique	1	43
amoxapine (Défanyl®)	1	86

La chronologie de survenue est très évocatrice. Le délai d'apparition de l'éruption est habituellement bref (inférieur à 24h dans 50% des cas de la série de Roujeau) pouvant parfois aller jusqu'à 8 jours. Ce même intervalle très court est observé dans la majorité des cas dus aux antibiotiques. Pour les autres classes thérapeutiques, le délai semble plus long pouvant aller jusqu'à 18 jours.

Les tests de réintroduction, volontaires ou non, sont habituellement positifs. Les patch- tests pratiqués avec le médicament sont positifs dans certains cas (21).

2 - Etiologie non médicamenteuse

A côté de ces cas d'origine médicamenteuse, on retiendra :

*** L'hypersensibilité au mercure (erythème mercuriel)**

Exposition au mercure	Nombre de cas rapportés	Références
Thermomètre cassé	3+1+1=5	119,110,31
Solutions antiseptiques mercurielles	3	119
Pommade contenant mercure	1	110
Préparations topiques antiparasitaires	2	119

*** Les infections virales (118)**

En priorité les enterovirus avec surtout coxsackie A9 et echovirus 11 et 30.

*** Un cas de dermite de contact au bufexamac (119)**

V. ETUDE PERSONNELLE

A. MALADES ET METHODE

1 - Malades

Nous avons étudié des malades hospitalisés ou vus en consultation pour suspicion de toxidermie entre Mai 92 et Mai 94.

a / Critères d'inclusion :

- Diagnostic clinique évocateur de PEAG ou de EMP.
- Imputabilité à un médicament très vraisemblable ou vraisemblable.
- Pas d'orientation non médicamenteuse retrouvée à l'interrogatoire ni à l'examen clinique.

b / Critères d'exclusion :

- Absence de prise médicamenteuse.
- Orientation d'emblée dès l'interrogatoire et l'examen clinique vers une étiologie non médicamenteuse.
- Toxidermie d'autre type clinique, n'entrant pas dans le cadre des PEAG ou des EMP.

Nous avons ainsi inclus dans l'étude 29 malades, 12 PEAG et 17 EMP.

2 -Methode

a / Questionnaire

Pour chaque malade un questionnaire était rempli concernant les antécédents personnels et / ou familiaux de toxidermie, les autres antécédents dermatologiques ou non dermatologiques, les origines ethniques et géographiques. Ce questionnaire précisait également la possibilité ou l'impossibilité d'une enquête familiale.

Dans chaque cas étaient précisés : - Le médicament suspect et les autres traitements

auxquels il était associé.

- L'indication ayant motivé ce traitement.
- La posologie.
- S'il s'agissait ou non d'un médicament pris pour la première fois.
- Le délai d'apparition de l'éruption par rapport au début de la prise médicamenteuse.
- L'évolution après l'arrêt du traitement.

L'imputabilité probable du médicament était calculée en fonction des critères établis par Bégaud et coll. (19)

b / Clinique

- Le diagnostic clinique de PEAG reposait sur les critères établis par Roujeau et coll après analyse de 63 cas. (119)

Début rapide après l'introduction du médicament.

Erythème diffus, oedémateux, se couvrant de plusieurs dizaines de petites pustules (< 5 mm), majoritairement non folliculaires.

Fièvre > 38°C.

Evolution spontanée vers la guérison en 10 à 15 jours.

Signes cliniques s'associant à une hyperleucocytose franche.

- Les aspects cliniques des EMP étaient multiples et non spécifiques. Le diagnostic clinique d'EMP était porté devant des éruptions morbilliformes, roséoliformes ou scarlatiniformes, pouvant s'accompagner de prurit, d'hyperthermie.

c / Biopsie cutanée

Un examen anatomopathologique cutané a été réalisé chez 11 malades / 12 atteints de PEAG. La biopsie était effectuée, si possible, sur une pustule récente. Il n'a pas été réalisé d'examen histologique chez les malades atteints d'EMP.

d / Virologie

Les sérologies virales suivantes ont été réalisées chez tous les malades, à la phase aiguë de la maladie : CMV, MNI, Adénovirus, Entérovirus (Echovirus, Coxsackies, Poliovirus), Hépatites B et C, Rubéole, et parvovirus B 19 uniquement en cas de PEAG.

e / Détermination des phénotypes HLA

- **Les antigènes de classe I** ont été déterminés chez tous les malades par méthode sérologique conventionnelle de microlymphocytotoxicité.

Antigènes recherchés selon la nomenclature officielle internationale :

HLA-A : ,2,3,9, 10, 11, 19, 23(9), 24(9) 25(10), 26(10), 28, 29(19), 30(19), 31(19), 32(19), 33(19).

HLA-B : 5, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, 27, 35, 38(16), 39(16), 40, 41, 42, 44(12), 45(12), 49(21), 50(21), 51(5), 52(5), 53, 55(22), 56(22), 60(40), 61(40), 62(15), 63(15), 70.

HLA-Bw : w4, w6.

HLA-Cw : w1, w2, w3, w4, w5, w6, w7.

- **Les antigènes de classe II** ont été déterminés chez 12 PEAG et 11 EMP.

La détermination du polymorphisme allélique (DR et DQ spécifiques) a été réalisée par une technique de biologie moléculaire : PCR - SSP selon OLERUP (100,101), dont nous avons décrit le principe dans le premier chapitre.

Les allèles testés correspondent aux spécificités DR et DQ génériques.

Les spécificités DR13(6), DR4 ont été sous-typées.

Les spécificités DQ bêta et DQ alpha ont été établies selon la nomenclature officielle (voir pages suivantes, exemple de planche technique.)

f / Groupe contrôle

La population témoin correspondait aux fréquences phénotypiques et génotypiques établies pour la population française lors de la 11ème workshop qui s'est déroulé en 1991 à Yokohama (Japon) (65)

g / Calculs statistiques

Nous avons déterminé les fréquences phénotypiques pour les antigènes de classe I (HLA A et B), et les fréquences génotypiques des allèles pour les antigènes de classe II (DR, DQ, et DRB1, DQA1, DQB1).

En effet, pour la classe I, la méthode sérologique employée ne permettait pas de définir les génotypes.

La fréquence des allèles a été comparée à la population témoin en utilisant le test du χ^2 , associé à la correction de Yates en cas d'effectif trop faible.

Les valeurs de p ont été déduites en fonction des tables de χ^2 .

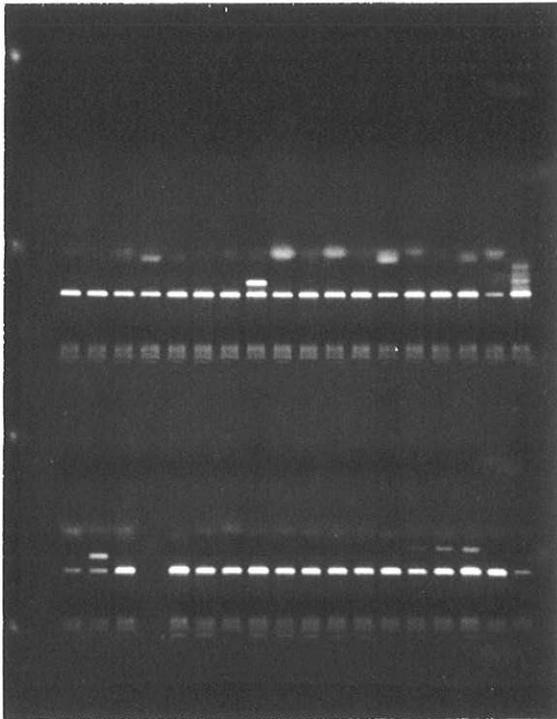
En cas de différence significative, le risque relatif était calculé selon la formule de Woolf :

$$\frac{FM(1 - FT)}{FT(1 - FM)}$$

LABORATOIRE D'HISTOCOMPATIBILITE -CHRU LIMOGES

NOM Prénom : _____
 Date de Naissance _____
 Date de prélèvement : _____
 Date de réalisation du test : _____
 Service _____
 N ° ADN _____
 Concentration de l'ADN : _____ ng/µl

TYPAGE HLA- DRB1et DQB1 PAR PCR-SSP (selon technique d'Olerup)



DR et DQ génériques

DR :
 DQ :
 DRw

DR et DQ spécifique
 DR beta1*
 DQ beta1*
 DQ alpha 1*

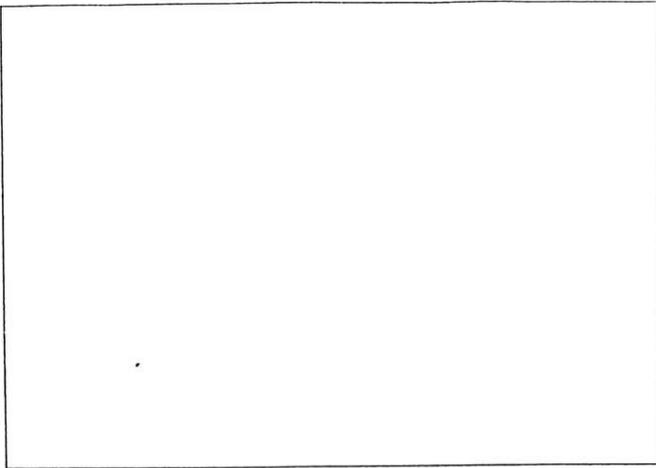
Réalisé par :

Résultat rendu le :

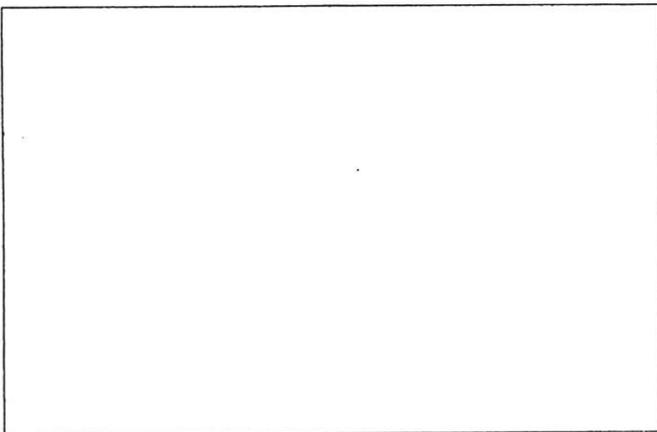
taille	255	196	197	213	151	217	189	260	232	214	236	204	176	248	130	171	224*	140
mix N°	1.1	1.2	15	16	3	17	18	4	7	8	9	10	11	12	13.1	13.2	14.1	14.2
N° puits	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
	0101	0103	1501	1601	0301	0301	0302	401	0701	801	0901	1001	1101	1201	1301	1303	1401	1305
	0102		1502	1602	0302		1302	à		à			à	1202	1302	1304	1404	1306
	0103		1503		0303		1305	414		806			1105		1306		1405	1402
							1402	1410									1407	1406
							1403										1408	1409
							1409											

taille	171	213	207
N° puits	31	32	33
mix N°	52	53	51
	0101	0101	0101
	à		0202
	0301		

MIX DQ BETA1*													
128	117	87	198	121	127	254	205	129	122	122	129	200	200
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
0501	0502	0503	0601	0602	0603	0604	0201	0201	0301	0302	0303	0401	0402
					0608		0202	0202	0304	0303			
								0302					

TYPAGE HLA-DQ alpha1*

taille bp	149	172	149	172	170	183	183	190	186	117	195
N° mix	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	0101	0101	0102	0103	0201	0301	0302	0401	0501	0601	0104
	0104	0102	0103								
		0104									

SOUS-TYPAGE DR 4

taille bp								
N° mix	1	2	3	4	5	6	7	8
	0401	0402	0403	0401	0405	0407	0401	0402
	0402	0414	0406	0402	0409		0405	0403
	0409		0407	0404	0410		0407	0404
	0413		0411	0405	0411		0408	0406
	0414		0417	0408	0412		0409	0410
	0416			0409	0417		0414	0411
				0410			0416	0412
				0413			0417	0413
				0414				
				0415				
				0416				

B. RESULTATS

1 -Chez les malades atteints de PEAG (Tableau 1)

Il s'agissait de malades âgés de 24 à 89 ans (M= 57ans), parmi lesquels 5 hommes et 7 femmes.

a / Données de l'interrogatoire

* *Race et origine géographique* : tous étaient de race blanche et français, avec

comme origine géographique : Limousin 9/12,

Auvergne 1/12,

Centre (Indre) 1/12,

Algérie (1/12).

* *Antécédents* : On retrouvait des antécédents de toxidermies chez 5 malades (3 à type d'EMP, 1 PEAG, 1 angioedème). Les antécédents de psoriasis étaient présents chez seulement une malade ayant présenté un psoriasis au cours d'une grossesse, il est à noter que cette même malade avait également un antécédent de PEAG.

Aucun des malades n'avait eu d'exposition récente au mercure.

* *Enquête familiale* : impossible dans la majorité des cas (8 cas / 12).

b / Analyse de l'épisode toxidermique

* *Clinique* : le délai d'apparition de l'éruption variait de 24 heures à 16 jours, 9 malades / 12 ayant débuté l'éruption dans un délai inférieur à 48 heures.

L'aspect clinique était typique dans tous les cas, on notera le caractère photoaggravé chez un malade.

* *Histologie* : un examen anatomopathologique cutané a été réalisé chez 11 malades / 12. Dans 8 cas cet examen confirmait le diagnostic clinique, avec présence de

pustules sous cornées. Dans trois cas l'histologie était non contributive (biopsie trop tardive après disparition des pustules, biopsie d'un follicule pileux sans pustule).

* *Virologie* : Les sérodiagnostics viraux pratiqués chez l'ensemble des malades étaient tous négatifs (on retrouvait seulement des immunisations anciennes contre le virus de la rubéole et le CMV sans signe de réinfection).

* *Médicaments responsables et imputabilité* : Les médicaments responsables étaient en priorité des antibiotiques 7/12, puis la carbamazépine (Tégrétol®) 2/12, l'hydroxychloroquine (Plaquénil®) 1/12, et le prazépam (Lysanzia®) 1/12.

Parmi les antibiotiques : - les bêta lactamines étaient incriminées dans 5 cas : amoxicilline+acide clavulanique (Augmentin®) 1/7, phénoxyéthylpénicilline (Oracilline®) 1/7, bacampicilline (Penglobe®) 1/7, ceftriaxone (Rocéphine®) 2/7.

- les macrolides dans 1 cas, josamycine (Josacine®),

- la pristinamycine (Pyostacine®) dans 2 cas.

Dans 6 cas / 12 il s'agissait d'un médicament pris pour la première fois.

L'imputabilité pour chaque médicament incriminé, calculée selon Begaud et coll, en fonction de critères sémiologiques, chronologiques, et des données de la littérature, était estimée à I 4 (très vraisemblable) dans 9 cas /12, et I 3 (vraisemblable) dans 3 cas /12.

* *Evolution* : chez tous les malades on observait une guérison spontanée en moins de 15 jours après l'arrêt du médicament.

Tableau 1

C a s	A g e	S e x e	Antécédents de toxidermie	Autres antécédents	R a c e	Origine geographi- -que	Type clinique	Histologie	Medicament et Imputabilité * : 1ère prise	Indication	Delai
1	57	H	Non	0	B	Limousin	PEAG typique	Pustulose sous cornée	Josacyne®* 4	Stomatite	48 h
2	24	F	Oui EMP (Peni)	0	B	Haute Vienne	PEAG typique	Non contributive	Pyostacine®* 4	Impétigo	24 h
3	70	F	Oui EMP (Bristopen®)	DNID	B	Cantal + Corrèze	PEAG typique	Non contributive	Tégretol®* 4	Sd hyper- algique	24 h
4	67	H	Non	Pseudo lymphome actinique	B	Creuse	PEAG photo- aggravée	Compatible	Plaquenil® 4	Pseudo lymphome actinique	16 j
5	41	H	Non	0	B	Haute Vienne	PEAG typique	Non contributive	Pyostacine®* 4	Cellulite mi	24 h
6	44	F	Oui +++ PEAG (Librax®)	Psoriasis grossesse	B	Haute Vienne	PEAG typique	Compatible	Lysanxia®* 3	Angoisse	24 h
7	73	F	Oui Angi- oedèmes (Aspirine)	0	B	Algérie	PEAG typique	Compatible	Tégretol®* 4	Névralgie faciale	48 h
8	55	H	Non	0	B	Haute Vienne	PEAG typique	Pustulose sous cornée	Penglobe®* 4	« rhume »	48 h
9	47	H	Non	0	B	Chateau- roux	PEAG typique	Pustulose sous cornée	Rocéphine® 4	Polytrauma	48 h
10	89	F	Non	γ pathie mono-clonal e	B	Limousin	PEAG typique	N D	Oracilline® 3	Cellulite membre inf.	6 j
11	57	F	Non	HTA	B	Haute Vienne	PEAG typique	Pustulose sous cornée	Rocéphine® 3	Chirurgie vésicale	5 j
12	61	F	Oui EMP (Bactrim® Totapen®)	RCH	B	Haute Vienne	PEAG typique	Pustulose sous cornée	Augmentin® 4	Sinusite	48 h

2 - Chez les malades atteints d'EMP. (Tableau 2)

Il s'agissait de malades âgés de 25 à 86 ans (M=65.5), parmi lesquels 8 hommes et 9 femmes.

a / Données de l'interrogatoire

* *Race et origine géographique* : tous étaient de race blanche, avec comme origine

géographique : Limousin 13/17,

Aquitaine (Dordogne) 2/17,

Poitou-Charente (Charente) 1/17,

Andalousie 1/17.

* *Antécédents* : on retrouvait des antécédents de toxidermies chez 6 malades (4 à type d'EMP, 1 urticaire et 1 réaction de type non précisable). Une malade était porteuse d'un psoriasis ancien.

* *Enquête familiale* : impossible dans la majorité des cas.

b / Analyse de l'épisode toxidémique

* *Clinique* : le délai d'apparition de l'éruption variait de 6 heures à 30 jours.

8 malades / 17 : délai inférieur ou égal à 48 heures,

6 malades / 17 : délai inférieur ou égal à 8 jours,

2 malades / 17 : 15 jours,

1 malade / 17 : 30 jours.

L'aspect clinique était non spécifique dans l'ensemble des cas avec des éruptions le plus souvent morbilliformes ou roséoliformes, parfois scarlatiniformes (1 cas), parfois associées à un aspect d'eczéma (2 cas), de rares lésions en cocarde (2 cas) ou de rares pustules (2 cas)).

* *Virologie* : les sérodiagnostics viraux pratiqués chez l'ensemble des malades montraient des immunisations anciennes contre le virus de la rubéole et le CMV sans signe de réinfection, et un sérodiagnostic de Coxsackie positif au taux seuil (1/20).

* *Médicaments responsables et imputabilité* : les médicaments responsables étaient en priorité les agents antibactériens 13/17 :

-antibiotiques : 12/17,

-sulfamide : triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim®) 1/17.

-Parmi les antibiotiques : - les bêta lactamines étaient incriminées dans 5 cas: amoxicilline+acide clavulanique (Augmentin ®) 1 /12, céfadroxil (Oracefal ®) 1 / 12, bacampicilline (Penglobe ®) 1 / 12, amoxicilline (Agram ®) 1 /12, l'imipénème (Tiénam®) 1/12.

- les macrolides dans 1 cas, spiramycine (Rovamycine ®),

- la pristinamycine dans 6 cas,

D'autres médicaments étaient incriminés dans 4 cas / 17 :

-Furosémide 1 cas,

-Acetyl-di-leucine(Tanganil ®) 1 cas,

-Bézafibrate(Befizal ®) 1 cas,

-Carbamazépine (Tégréto®) 1cas.

Dans 9 cas / 17 il s'agissait d'un médicament pris pour la première fois.

L'imputabilité pour chaque médicament incriminé était estimée à : 1 4 (très vraisemblable) dans 6 cas / 17, 1 3 (vraisemblable) dans 8 cas / 17, 1 2 (plausible) dans 2 cas / 17, 1 1 (douteuse) dans 1cas / 17.

* *Evolution* : chez tous les malades on observait une guérison spontanée rapide après l'arrêt du médicament.

Tableau 2

Cas	Age	Sexe	Antécédents de toxidermie	Autres antécédents	Race	Origine géographique	Type clinique	Médicament et Imputabilité * : 1ère prise	Indication	Délai
1	65	H	Oui EMP (Péni)	0	B	Dordogne	EMP +/- eczéma	Pyostacine® I 4	Infection sur cicatrice pontage	12 h
2	69	H	Non	LAM	B	Limousin	EMP	Pyostacine® I 3	Abcès de paroi	15 j
3	64	F	Non	LLC	B	Creuse	EMP	Pyostacine® I 3	Relais septicémie E Coli	24 h
4	60	F	Non	0	B	Limousin	EMP	Oracéfal® I 3	Infection ORL	4 j
5	84	F	Non	0	B	Haute Vienne	EMP +/- lésions cocarde	Augmentin® I 3	Surinfection bronchique	7 j
6	80	F	Non	0	B	Haute Vienne	EMP scarlatiniforme	Pyostacine® I 4	Cellulite	48 h
7	79	H	Oui EMP Josacyne®	0	B	Charente	EMP	Pyostacine® I 4	Erysipèle	< 24 h
8	63	H	Non	0	B	Corrèze	EMP +/- eczéma	Tégrétol® I 1	comitialité (absence)	≈ 30 j
9	62	F	Non	DNID Cholestérol Psoriasis	B	Dordogne	EMP	Béfizal® I 3	Hypercholestérolémie	48 h
10	82	F	Oui EMP (Rodogyl®)	0	B	Haute Vienne	EMP	Rovamycine® I 4	Bronchite	6 h
11	86	H	Non	Neo prostate	B	Creuse	EMP +/- lésions cocarde	Tienam® I 3	Infection urinaire	7 j
12	83	F	Oui ?? imprécis	0	B	Haute Vienne	EMP +/- éléments pustuleux	Furosémide® I 3	Oedèmes membres inférieurs	3 j
13	78	F	Oui EMP (Tildiem®)	0	B	Limousin	EMP	Tanganil® I 2	Vertiges	15 j
14	70	H	Non	0	B	Andalousie	EMP +/- pustules	Penglobe® I 2	Dermatose?	6 j
15	28	H	Non	0	B	Haute Vienne	EMP	Pyostacine® I 4	Perionyxis	<24 h
16	25	F	Non	Still	B	Limousin	EMP +/- muq buccale	Bactrim® I 3	Otite externe	8 j
17	36	H	Oui urticaire sulfamides, aspirine	0	B	Limousin	EMP	Agram® I 4	Angine	24 h

3 - Résultats de l'étude des antigènes HLA

Ces résultats sont exposés dans les tableaux (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,2,13).

a / Etude de classe I

L'augmentation de la fréquence phénotypique des antigènes HLA-A (A2, A33) n'est pas statistiquement significative.

Nous observons une augmentation de la fréquence du phénotype HLA B51, significative uniquement pour les PEAG ($p < 0.02$, RR : 3.6).

b / Etude de classe II

HLA- DR11 ($p < 0.01$, RR : 3.7) et HLA-DQ3 ($p < 0.001$, RR : 2.2) sont associés significativement aux PEAG.

Nous retrouvons également dans les PEAG, une augmentation de la fréquence de l'allèle DQB1 * 0301 (29.1% versus 19.2% chez les témoins) mais qui est statistiquement non significative.

Nous observons par ailleurs une forte association de l'haplotype DRB1 * 1301, DQA1 * 0103, DQB1 * 0603, uniquement avec les EMP.

DRB1 * 1301, $p < 0.01$, RR : 4.9

DQA1 * 0103, $p < 0.01$, RR : 4.5

DQB1 * 0603, $p < 0.01$, RR : 4.7

Ceci est en accord avec l'augmentation significative de DR13 dans les EMP ($p < 0.001$, RR : 3).

Tableau 1. HLA-A

	<i>Phénotypes observés</i>			<i>Fréquence phénotypique %</i>			
	<i>Total</i>	<i>PEAG</i>	<i>EMP</i>	<i>contrôle n=2163</i>	<i>total n=29</i>	<i>PEAG n=12</i>	<i>EMP n=17</i>
A1	3	1	2	26.4	10	8.3	11.7
A2	16	5	11	49.4	55.1	41.6	64.7
A3	6	4	2	24.7	20.6	33.3	11.7
A11	5	3	2	12.2	17.2	25	11.7
A23	1	-	1	2.8	3.4		5
A24	5	1	4	19.5	17.2	8.3	23.5
A25	-	-	-	4.7	-	-	-
A26	-	-	-	6.3	-	-	-
A28	1	-	1	9.2	3.4	-	5
A29	3	1	2	5.7	10	8.3	11.7
A30	2	-	2	6.9	6.8	-	11.7
A31	2	-	2	5.7	6.8	-	11.7
A32	3	1	2	7.6	10	8.3	11.7
A33	2	1	1	2.8	6.8	8.3	5
A34	-	-	-	0.2	-	-	-
A43	-	-	-	0.0	-	-	-

Tableau 2. HLA-B

	Phénotypes observés			Fréquence phénotypique %			
	Total	PEAG	EMP	contrôle n=2132	total n=29	PEAG n=12	EMP n=17
B7	6	4	2	21.7	20.6	33.3	5.8
B8	4	0	4	18.3	13.7	-	23.5
B13	-	-	-				
B14	2	-	2		6.8	-	5.8
B18	4	-	4	10.7	13.7	-	23.5
B27	-	-	-				
B35	8	3	5	19.9	27.5	25	29.4
B37	1	-	1	3.2	3.4	-	5.8
B38	1	-	1	4.9	3.4	-	5.8
B39	1	-	1	1	3.4	-	5.8
B41	1	-	1	1.8	3.4	-	5.8
B44	6	4	2	23.1	20.6	33.3	11.7
B49	1	1	-	3.6	3.4	8.3	-
B51	8	4	4	12	27.9	33.3	23.5
B53	2	1	1	1	6.8	8.3	5.8
B55	1	1	-	3.2	3.4	8.3	-
B62	2	1	1	11.8	6.8	8.3	5.8

Tableau 3. HLA-DR

	Nombre d'allèles observés			Fréquence génotypique %			
	Total	PEAG	EMP	contrôle n=285	total n=46	PEAG n=24	EMP n=22
DR1	4	2	2	10.8	8.6	8.3	9
DR15	3	2	1	11.2	4.3	8.3	4.5
DR16	1	1	-	2.1	2.1	4.1	-
DR17	4	1	3		8.6	4.1	13.6
DR4	4(+1)	3(+1)	1	10.8	10.8	16.6	4.5
DR11	9(+1)	6(+1)	3	9.8	21.7	29.1	13.6
DR13	8(+1)	2	6(+1)	13.2	19.5	8.3	31.8
DR14	1	1	-	3.8	2.1	4.1	-
DR7	5	3	2	13.5	10.8	12.5	9
DR8	4	1	3	5.2	8.6	4.1	13.6
DR9	-	-	-		-	-	-
DR10	-	-	-		-	-	-
DR-	-	-	-		-	-	-

(Les chiffres entre parenthèses indiquent la présence d'un homozygote)

Tableau 4. HLA-DRB1

	Nombre d'allèles			Fréquence génotypique %			
	Total	PEAG	EMP	contrôle n=179	total n=46	PEAG n=24	EMP n=22
0101	1	-	1	9.1	2.1	-	4.5
0102	1	-	1	2.5	2.1	-	4.5
0103	1	1	-	1.7	2.1	4.1	-
0301	4	1	3	10.2	8.6	4.1	13.6
1301	7	2	5	5.6	15.2	8.3	22.7
1302	1	-	1	2	2.1	-	4.5
1303	-	-	-				
1304	-	-	-				

Tableau 5. HLA-DQ

	Phénotypes observés			Fréquence génotypique %			
	Total	PEAG	EMP	contrôle n=285	total n=46	PEAG n=24	EMP n=22
DQ1	17(+1)	9	8(+1)	45.9	39.1	37.5	40.9
DQ2	9	4	5	21.4	19.5	16.6	22.7
DQ3	12(+1)	7(+1)	5	10	28.2	33.3	22.7
DQ4	4	1	3	4.5	8.6	4.1	13.6
DQ7	9(+1)	5(+1)	4	16.2	21.7	25	18.1

Tableau 6. HLA-DQA1

	Nombre d'allèles observés			Fréquence génotypique %			
	Total	PEAG	EMP	contrôle n=180	total n=46	PEAG n=24	EMP n=22
0101	3	1	2	17.2	6.5	4.1	9
0102	4	2	2	16	8.6	8.3	9
0103	9	4	5	6.3	19.5	16.6	22.7
0201	5	3	2	12.6	10.8	12.5	9
0301	5	4	1	0?	10.8	16.6	4.5
0401	4	1	3	3.6	8.6	4.1	13.6
0501	13	6	7	27.7	28.2	25	31.8
0601	-	-	-				

Tableau 7. HLA-DQB1

	Nombre d'allèles observés			Fréquence génotypique %			
	Total	PEAG	EMP	contrôle n=171	total n=46	PEAG n=24	EMP n=22
0201	9	4	5	24.1	19.5	16.6	22.7
0301	11	7	4	19.2	23.9	29.1	18.2
0302	3	2	1	8.4	6.5	8.3	4.5
0501	4	2	2	15.4	8.6	8.3	9
0502	1	1	-	3.2	2.1	4.1	-
0503	1	1	-	1.8	2.1	4.1	-
0601	1	1	-	0.6	2.1	4.1	-
0602	2	1	1	10.2	4.3	4.1	4.5
0603	9	4	5	5.8	19.5	16.6	22.7
0402	3	1	2	3.8	6.5	4.1	9
0401	1	-	1	0	2.1	-	4.5

Pour les antigènes, dont la fréquence était élevée par rapport à la fréquence dans la population contrôle, l'analyse statistique donnait les résultats suivants.

Analyse des phénotypes, classe I.

Tableau 8.

Ensemble des toxidermies n= 29				
phénotype	% contrôle	% malades	<i>p</i>	Risque relatif
A2	49.4	55.1	NS	...
A33	2.8	6.8	NS	...
B51	12	27.9	< 0.02	2.8

Tableau 9.

PEAG n=12				
phénotype	% contrôle	% malades	<i>p</i>	Risque relatif
A2	49.4	41.6	NS	...
A33	2.8	8.3	NS	...
B51	12	33.3	< 0.02	3.6

Tableau 10.

EMP n=17				
phénotype	% contrôle	% malades	<i>p</i>	Risque relatif
A2	49.4	64.7	NS	...
A33	2.8	5	NS	...
B51	12	23.5	NS	...

Analyse des génotypes, classe II.

Tableau 11.

Ensemble des toxidermies n=46				
génotype	% contrôle	% malades	<i>p</i>	Risque relatif
DR11	9.8	21.7	< 0.02	2.5
DR13	13.2	19.5	NS	
DQ3	10	28.2	<0.001	3.6
DR8	5.2	8.6	NS	
DRB1 *1301	5.6	15.2	NS	
DQA1 * 0103	6.3	19.5	<0.01	0.9
DQB1 * 0603	5.8	19.5	<0.01	3.9
DQB1 * 0301	19.2	23.9	NS	

Tableau 12.

PEAG n=24				
génotype	% contrôle	% malades	<i>p</i>	Risque relatif
DR11	9.8	29.1	<0.01	3.7
DR13	13.2	8.3	NS	
DQ3	10	33.3	<0.001	2.2
DR8	5.2	4.1	NS	
DRB1 *1301	5.6	8.3	NS	
DQA1 * 0103	6.3	16.6	NS	
DQB1 * 0603	5.8	16.6	NS	
DQB1 * 0301	19.2	29.1	NS	

Tableau 13.

RMP n=22				
génotype	% contrôle	% malades	<i>p</i>	Risque relatif
DR11	9.8	13.6	NS	
DR13	13.2	31.8	<0.001	3
DQ3	10	22.7	NS	
DR8	5.2	13.6	NS	
DRB1 *1301	5.6	22.7	<0.01	4.9
DQA1 * 0103	6.3	22.7	<0.01	4.5
DQB1 * 0603	5.8	22.7	<0.01	4.7
DQB1 * 0301	19.2	18.2	NS	

VI. DISCUSSION

A. LA PEAG, CLINIQUE ET ETIOLOGIES

La PEAG est actuellement considérée comme une forme rare de toxidermie.(152)

Dans notre série, l'étude des PEAG sur le plan chronologique, clinique et histologique, est en accord avec les données de la littérature (21,26,119). On notera cependant l'aspect photoaggravé chez le malade n°4.

Par ailleurs, les antécédents de psoriasis étaient présents chez seulement une patiente (n°6), ceci ne supportant pas l'hypothèse de Roujeau et coll sur la plus grande fréquence des PEAG en cas d'antécédent psoriasiques. Néanmoins, cette même malade était la seule à avoir déjà présenté un épisode toxidermique à type de PEAG et avec un médicament différent.

Les médicaments inducteurs étaient conformes aux données de la littérature.

Les antibiotiques que nous avons imputés avaient déjà été rapportés : pénicilline (119), bacampicilline (110), amoxicilline (33,50, 119,110), josamycine (22,132), pristinamycine (23,119, 132). La ceftriaxone n'avait jamais été observée, mais de nombreuses autres céphalosporines sont connues comme inducteurs de PEAG (33, 67, 70, 102,136,139).

Les autres médicaments, : carbamazépine, hydroxychloroquine avaient déjà été décrits(12, 41, 58, 89, 119,122).

L'induction d'une PEAG par le prazépam (Lysanxia®) n'avait jamais été rapportée antérieurement. Un cas de PEAG avait déjà été observé avec une autre benzodiazépine, le clobazam (Urbanyl®) (119).

Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé d'arguments en faveur de PEAG d'étiologie virale. En effet, l'infection virale est une cause rare de PEAG (118) et les sérodiagnostics viraux pratiqués chez nos malades ont permis de l'écartier.

B. LES EMP, CLINIQUE ET ETIOLOGIES

L'étude des EMP, comme dans la littérature (8), montre des éruptions aspécifiques pouvant survenir avec de nombreux médicaments, considérées comme la forme la plus fréquente des toxidermies. Cependant, l'infection virale est une cause fréquente d'EMP (8); les sérodiagnostics pratiqués chez nos malades montrent une faible positivité pour coxsackie chez le malade n°13, ceci rendant le diagnostic de toxidermie douteux.

C. LES ANTIGENES D'HISTOCOMPATIBILITE

Notre étude permet de retrouver une association significative des toxidermies étudiées avec B51, DR11, DQ3, DRB1 * 1301, DQA1 * 0103, DQB1 * 0603.

Mais des différences sont clairement observées entre les PEAG et les EMP.

* HLA-B51, DR11 et DQ3 sont associés uniquement aux PEAG.

* HLA-DR13 et l'haplotype DRB1 * 1301, DQA1 * 0103, DQB1 * 0603 sont fortement associés aux EMP mais pas aux PEAG.

1- HLA-B51 et HLA-DR11

L'augmentation de la fréquence de HLA-B51 est probablement due au déséquilibre de liaison avec HLA-DR11. L'antigène primitivement augmenté dans les PEAG serait donc DR11.

2- HLA-DQ3 et allèle DQB1*0301

L'augmentation de la fréquence de l'allèle DQB1 * 0301 retrouvée dans les PEAG reste non significative, vraisemblablement en raison de son association fréquente à d'autres allèles.

Nos résultats suggèrent que l'allèle DQB1 * 0301, codant pour la chaîne DQ β des molécules DQ3, pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie de la PEAG.

Dans la littérature, l'allèle DQB1 * 0301 est impliqué dans la susceptibilité à l'érythème polymorphe (EP), avec un risque relatif encore plus élevé en cas d'érythème polymorphe récidivant post herpétique (78). Cependant, dans cette étude, le pourcentage d'EP d'étiologie médicamenteuse était faible (2 malades /35 cas). On ne peut donc pas voir ici de ressemblance physiopathogénique entre EP et PEAG.

Cet allèle est également un marqueur de la pemphigoïde cicatricielle (formes buccales et oculaires, avec un risque relatif < 4) (167).

Par ailleurs un certain nombre d'autres maladies autoimmunes sont associées aux allèles DQB1, par exemple :

DQB1 * 0201 dans la DH et la maladie coeliaque, associé à DQA1 * 0501. (59)

DQB1 * 0302 dans le diabète insulino-dépendant (167)

3. L'haplotype DRB1 * 1301, DQA1 * 0103, DQB1 *0603

Cet haplotype codant pour la chaîne DR β des molécules DR13, la chaîne DQ α des molécules DQ1 et la chaîne DQ β des molécules DQ6, pourrait être impliqué dans la prédisposition génétique aux EMP.

D. HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES

La physiopathologie des PEAG et des EMP est mal connue. C'est en pensant à une éventuelle réaction immunologique survenant chez des sujets prédisposés que nous avons réalisé notre étude. Aucune étude antérieure n'avait rapporté d'association HLA avec ce type de toxidermie. D'autres toxidermies avaient été étudiées, mais, l'exploration était limitée aux antigènes de classe I (syndrome de Lyell médicamenteux (121), toxidermies aux sels d'or (101), toxidermies à l'allopurinol 37), rash aux antibiotiques (36), érythème pigmenté fixe (109).

Un intérêt de l'étude réside dans l'exploration des antigènes de classe II par biologie moléculaire. En effet, le rôle des molécules de classe II est de présenter des peptides extracellulaires, le plus souvent exogènes, au TCR et de déclencher la réponse immunitaire. Ces molécules de classe II sont donc impliquées dans la surveillance des fluides extra cellulaires qui peuvent contenir des protéines anormales.

Un autre intérêt de l'étude des antigènes HLA était de mettre en évidence une relation entre ces antigènes et les effets toxiques de certains médicaments.

L'association entre le CMH et les toxidermies pourrait être expliquée de plusieurs façons(45):

- 1- possible liaison entre les gènes du CMH et le gène responsable d'un métabolisme anormal du médicament (exemple : la susceptibilité aux réactions avec les sulfamides a été attribuée à un contrôle génétique des voies de détoxification (133)).
- 2- Interaction biochimique entre le médicament et les produits moléculaires du CMH sur les cellules épidermiques.
- 3- Rôle du CMH dans le contrôle de la réponse immunitaire au médicament, celui ci étant considéré comme un haptène (peptide) et présenté au TCR par la voie des molécules de classe II.

Nous n'avons aucun argument pour la première hypothèse . La deuxième hypothèse impliquerait une étude de l'expression des molécules de classe II sur les kératinocytes au cours d'épisodes toxidermiques comme cela à déjà été réalisé dans le cadre du syndrome de Lyell médicamenteux (158). Nous nous attacherons plutôt à la troisième hypothèse qui considère le médicament comme un peptide étranger, présenté aux lymphocytes T par l'intermédiaire des molécules de classe II.

Parmi les médicaments incriminés, les antibiotiques sont les plus fréquents et préférentiellement les béta lactamines. Or les béta lactamines ont une structure protéique, considérées comme des tripeptides.

Parmi les autres antibiotiques incriminés, les macrolides ont des structures macrocycliques non peptidiques, les sulfamides sont des composés chimiques purs sans structure protéique. Parmi les autres médicaments , aucun n'a de structure protéique sauf l'acétyl di leucine (Tanganil®).

Mais, lorsque l'on considère les antigènes les plus fréquemment retrouvés dans notre étude, on ne peut pas mettre en évidence de relation entre ces antigènes et le médicament en cause (Il n'y a pas dans notre série de prévalence de certains antigènes en cas de toxidermie aux béta lactamines).

VII. CONCLUSION

Ce travail a été réalisé dans le but de préciser la physiopathologie de certaines toxidermies. C'est en pensant à une éventuelle réaction immunologique survenant sur un terrain prédisposé que nous avons réalisé notre étude.

Nous avons souhaité étudier les antigènes HLA dans la PEAG (forme rare de toxidermie) et dans les EMP (forme très fréquente de toxidermie) par rapport à une population témoin.

Nous avons utilisé une technique de biologie moléculaire permettant de définir les allèles.

Cette étude a permis de retrouver une augmentation significative de la fréquence de certains antigènes de classes I et II, avec des différences clairement observées entre PEAG et EMP. Certains antigènes (HLA-B51, DR11 et DQ3) sont préférentiellement liés aux PEAG, d'autres antigènes (HLA DR13 et l'haplotype DRB1*1301, DQA1*0310, DQB1*0603) sont préférentiellement associés aux EMP.

Cependant nous n'avons pas pu mettre en évidence de relation physiopathogénique entre les médicaments incriminés et les phénotypes HLA retrouvés.

L'ensemble des résultats demande à être confirmé par une étude portant sur un échantillon plus large et mieux défini. En effet, ce travail a porté sur un petit nombre de cas. Nous pensons qu'un certain nombre d'EMP ont échappé au recrutement car non adressés en milieu dermatologique vu la « banalité » de cet accident cutané. En revanche, les cas de PEAG survenus pendant la durée de l'étude ont été bien recensés car systématiquement adressés en milieu spécialisé vu le caractère plus « spectaculaire » de cet évènement.

Par ailleurs, notre population témoin n'est pas strictement comparable à la population étudiée. Nous avons comparé les fréquences observées dans notre étude aux fréquences observées dans la population française, et non dans une population régionale. La population témoin limousine est actuellement en cours de typage.

Même si de nombreuses études portant sur les associations HLA et maladies ne sont pas validées par la communauté scientifique internationale, c'est ce type d'étude qui permet d'accéder aux mécanismes physiopathologiques. Par ailleurs, l'étude des associations HLA et « allergies » est un sujet d'actualité qui fera l'objet d'un travail scientifique lors de la prochaine « workshop » qui se déroulera à Paris en 1996.

ANNEXE 1

Nomenclature for factors of the HLA system, 1994

J. G. Bodmer, S. G. E. Marsh, E. D. Albert, W. F. Bodmer, B. Dupont, H. A. Erlich, B. Mach, W. R. Mayr, P. Parham, T. Sasazuki, G. M. Th. Schreuder, J. L. Strominger, A. Svejgaard, P. I. Terasaki. Nomenclature for factors of the HLA system, 1994. *Tissue Antigens* 1994; 44: 1-18. © Munksgaard, 1994

Julia G. Bodmer, Steven G.E. Marsh, Ekkehard D. Albert, Walter F. Bodmer, Bo Dupont, Henry A. Erlich, Bernard Mach, Wolfgang R. Mayr, Peter Parham, Takehiko Sasazuki, Gezienna M. Th. Schreuder, Jack L. Strominger, Arne Svejgaard and Paul I. Terasaki

Received and accepted for publication
 20 May 1994

The WHO Nomenclature Committee for factors of the HLA system met in Strasbourg in March 1994 at the European Foundation for Immunogenetics Conference to consider additions and revisions to the nomenclature of specificities defined by both molecular and serological techniques following the principles established in previous reports (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

The main subjects discussed were:

1. Naming of new HLA genes
2. Naming of new alleles
3. Naming of alleles of other genes in the HLA region
4. Promoter region variants
5. Naming of null alleles
6. Naming of specificities identified by low resolution DNA typing
7. The HLA sequence databank
8. The HLA sequenced cell bank
9. Publication of new sequences

1. Naming of new HLA genes

Two new HLA genes, HLA-K and HLA-L, were named as shown in Table 1, both of which are novel Class I pseudogenes located near HLA-A.

2. Naming of new alleles

a. Conditions for acceptance of new allele sequences

As emphasized in previous reports there are required conditions for acceptance of new sequences for official names.

1. Several clones should have been sequenced.
2. Sequencing should have been performed in both directions.
3. An accession number in a databank should have been obtained.
4. Full length sequences are preferable though not essential.
5. Where possible a paper should have been submitted for publication.
6. DNA or other material, in particular cell lines, should be made available in a publicly accessible repository or at least in the originating laboratory. Documentation on this will be maintained by the Nomenclature Committee.

It should be noted with some caution that cells from which only partial sequences have been obtained may later be shown to represent different or novel alleles when further sequencing is performed. This is of particular importance in cases where

Bodmer et al.

Table 1
Names for genes in the HLA region

Name ^a	Previous equivalents	Molecular characteristics	References for new genes
HLA-A	—	Class I α -chain	
HLA-B	—	Class I α -chain	
HLA-C	—	Class I α -chain	
HLA-E	E, 6.2'	associated with class I 6.2-kB Hind III fragment	
HLA-F	F, 5.4'	associated with class I 5.4-kB Hind III fragment	
HLA-G	G, 6.0'	associated with class I 6.0-kB Hind III fragment	
HLA-H	H, AR, '12.4'	Class I pseudogene associated with 5.4-kB Hind III fragment	
HLA-J	cda12	Class I pseudogene associated with 5.9-kB Hind III fragment	
HLA-K	HLA-70	Class I pseudogene associated with 7.0-kB Hind III fragment	(12)
HLA-L	HLA-92	Class I pseudogene associated with 9.2-kB Hind III fragment	(12)
HLA-DRA	DR α	DR α chain	
HLA-DRB1	DR β I, DR1B	DR β 1 chain determining specificities DR1, DR2, DR3, DR4, DR5 etc.	
HLA-DRB2	DR β II	pseudogene with DR β -like sequences	
HLA-DRB3	DR β III, DR3B	DR β 3 chain determining DR52 and Dw24, Dw25, Dw26 specificities	
HLA-DRB4	DR β IV, DR4B	DR β 4 chain determining DR53	
HLA-DRB5	DR β III	DR β 5 chain determining DR51	
HLA-DRB6	DRB χ , DRB σ	DRB pseudogene found on DR1, DR2 and DR10 haplotypes.	
HLA-DRB7	DRB ψ 1	DRB pseudogene found on DR4, DR7 and DR9 haplotypes.	
HLA-DRB8	DRB ψ 2	DRB pseudogene found on DR4, DR7 and DR9 haplotypes.	
HLA-DRB9	M4.2 β exon	DRB pseudogene, isolated fragment	
HLA-DQA1	DQ α 1, DQ1A	DQ α chain as expressed	
HLA-DQB1	DQ β 1, DQ1B	DQ β chain as expressed	
HLA-DQA2	DQ α , DQ2A	DQ α -chain-related sequence, not known to be expressed	
HLA-DQB2	DQ β , DQ2B	DQ β -chain-related sequence, not known to be expressed	
HLA-DQB3	DQ β , DQ3B	DQ β -chain-related sequence, not known to be expressed	
HLA-DQB	DQ β	DQ β chain	
HLA-DMA	RING6	DM α chain	
HLA-DMB	RING7	DM β chain	
HLA-DNA	DZ α , DO α	DN α chain	
HLA-DPA1	DP α 1, DP1A	DP α chain as expressed	
HLA-DPB1	DP β 1, DP1B	DP β chain as expressed	
HLA-DPA2	DP α 2, DP2A	DP α -chain-related pseudogene	
HLA-DPB2	DP β 2, DP2B	DP β -chain-related pseudogene	
TAP1	RING4, Y3, PSF1	ABC (ATP Binding Cassette) transporter	
TAP2	RING11, Y1, PSF2	ABC (ATP Binding Cassette) transporter	
LMP2	RING12	Proteasome-related sequence	
LMP7	RING10	Proteasome-related sequence	

^aGene names given in bold type have been assigned since the 1991 Nomenclature report.

several different cells have been partially sequenced for an allele and all have been listed in this report.

Official designations are currently being assigned to new HLA alleles in the intervening period between Nomenclature Committee meetings, providing they meet the criteria outlined above. The listing of references to new sequences does not imply priority of publication. The use of numbers or names for alleles, genes or specificities which pre-empt formal designations such as "HLA-M", "A*0103", "DRB1*0105", or "HLA-DL" before consideration by the Nomenclature Committee is strongly discouraged.

b. New allele names

In the Class I region: nine HLA-A, 37 HLA-B, 16 HLA-C and four HLA-G alleles were named as

shown in Tables 2, 3, and 4. The designation B*39012 has been omitted from Table 3, as the sequence of the cell line originally thought to have this sequence was later found to be identical to the corrected B*39011. Since the previous report further sequencing information has revealed the sequence originally named as B*7901, originally published as a B-locus blank, to be more closely related to members of the B70 family and this allele has now been renamed B*1518 in accordance with the naming of other B70 sequences (32, 29).

The sequence originally designated B*4401 has now been found to contain errors and be identical to the corrected sequence for B*4402. (E. Petersdorf personal communication) (48, 49). Accordingly the name B*4401 has now been officially dropped.

In the Class II region: 47 DRB1 alleles, three

Nomenclature for factors of the HLA system, 1994

Table 2
Designations of HLA-A alleles

HLA Alleles ^a	HLA Specificity	Previous Equivalents	Individual or Cell Line from which the sequence was derived	Accession Number	References or Submitting author(s)
A*0101	A1	—	LCL721, MOLT4	X55710 M24043	
A*0102	A1	—	DAUDI	U07161	P Parham
A*0201	A2	A2.1	LCL721, JY, GM637, GRC138 T5-1	M32322, K02883 M84379, X02457	(13, 14) ^b
A*0202	A2	A2.2F	M7	M17566 M17568	
A*0203	A203	A2.3	DK1	U03862, M17567 M19670	
A*0204	A2	—	RML, AN	X57954, M86404	
A*0205	A2	A2.2Y	WT49, AM	U03863	
A*0206	A2	A2.4a	CLA, T7527	M24042	
A*0207	A2	A2.4b	KNE	—	
A*0208	A2	A2.4c	KLO	—	
A*0209	A2	A2-OZB	OZB	—	
A*0210	A210	A2-LEE	XLI-ND	Z23071	
A*0211	A2	A2.5	KIME, GRC138	X60764, M84377	
A*0212	A2	—	KRC033	M84378	
A*0213	A2	A2SLU	SLUGEO	Z27120	(15)
A*0301	A3	A3.1	JG	X00492, K02057	
A*0302	A3	A3.2	E1B2	—	
A*1101	A11	A11E, A11.1	CJO-A, K.LIE, MMU, YMU	M16007, M16008 X13111, D16841	(16) ^b
A*1102	A11	A11K, A11.2	K.LIE, KOK, CTA	X13112, D16842	(16) ^b
A*2301	A23(9)	—	SHJO, ELON	M64742	
A*2401	A24(9)	—	JG	M15497	
A*2402	A24(9)	—	SHJO, 32/37, KRC032	M64740, M84376	(14) ^b
A*2403	A2403	A9.3	APA, KPE	M64741	
A*2501	A25(10)	—	BM92	M32321	
A*2601	A26(10)	A26.1, A26.3	GM637, O2BN5, MGAR, N.M.	M24095, U03697, D16843	(17, 18) ^b
A*2602	A26(10)	A26.2, A26.1	KT14, YI., E.K.	M98453, D14350	(17, 18)
A*2603	A26(10)	A26.4	T.M., S.M.	D14351	(18)
A*2604	A26(10)	A10SA	Y.S.	D14354	(18)
A*2901	A29(19)	—	JOE	M23739	
A*2902	A29(19)	A29.2	LAM	X60108	
A*3001	A30(19)	A30.3, A30RSH	LBF, RSH	M30576, M28414 U07234	(19) ^d
A*3002	A30(19)	A30.2	CR-B	X61702	
A*3003	A30(19)	A30JS	JS, HT	M93657	(20)
A*31011	A31(19)	—	JHAF	M30578, M28416	
A*31012	A31(19)	—	KRC033, TB	M84375, M86405	
A*3201	A32(19)	—	AM	P10314	
A*3301	A33(19)	Aw33.1	JOE	M30580, M28415	
A*3302	A33(19)	Aw33.2	IT	L06440	(21)
A*3401	A34(10)	—	ENA	X61704	
A*3402	A34(10)	—	WWAI	X61705	
A*3601	A36	—	MASCH	X61700	
A*4301	A43	—	CC	X61703	
A*6601	A66(10)	—	25/1506, TEM	X61711	(17) ^b
A*6602	A66(10)	—	CR-B, MALS, HUT 102	X61712, X51745	(22) ^b
A*68011^c	A68(28)	Aw68.1	LB	X03070, X03071	
A*68012	A68(28)	Aw68.1	GRC187	L06425	P. Parham
A*6802	A68(28)	Aw68.2	PA, TO	U03861	
A*6901	A69(28)	—	IDF, ZM, BJ	X03158, X03159	
A*7401	A74(19)	—	CC, PDAV, ATUR	X61701	
A*8001	—	AX*BG* A-new	VH.-35020, 35841, 32511, CODI, MIKA, LADA	M94880, L18898, L19403	(23, 24, 25)

^a Allele names given in bold type have been assigned since the 1991 Nomenclature report.

^b This reference is to a confirmatory sequence.

^c This sequence has been previously assigned with a four digit allele name.

^d This reference is to a corrected sequence.

DRB4, one DRB5 and two DRB7 alleles were named (see Table 5), one DQA1 and seven DQB1 alleles were named (see Table 6), 21 DPB1 alleles were named (see Table 7) and four DMA and four DMB alleles were named (see Table 8).

The sequence originally designated DRB1*0702 has now been shown to have been in error and to be identical to DRB1*0701 (117), accordingly the name DRB1*0702 has been officially dropped. Two DPB1 sequences which were originally as-

Bodmer et al.

Table 3
Designations of HLA-B alleles

HLA Alleles ^a	HLA Specificity	Previous Equivalents	Individual or Cell Line from which the sequence was derived	Accession Number	References or Submitting author(s)
B*0701	B7	B7.1	CF	-	
B*0702	B7	B7.2	JY	M16102, M32317, M35444, P01889	
B*0703	B703	BPOT	POT71	X64454	
B*0704	B7	B7E	10243	U04245	P. Parham
B*0801	B8	-	LCL721, MF, CGM1	M59841, M24036, M28204	
B*0802	B8	B8V	20015	U04244	P. Parham
B*1301	B13	B13.1	HE	M24075	
B*1302	B13	B13.2	LBF, TO	M19757, M24041	
B*1401	B64(14)	-	MRWC, 32367, W6106	M24040	(26) ^b
B*1402	B65(14)	-	BB, CGM1	M59840, M24032	
B*1501	B62(15)	-	MF, HA, BCK, OLGA (OLL) ^d , KT17	M28203, M83193, U03859	(27, 28, 29) ^b
B*1502	B75(15)	-	APA, LW	M75138, M83192	(28) ^b
B*1503	B72(170)	-	CC, 26931, 31708	X61709	(30) ^b
B*1504	B62(15)	Bw62-G	GRC138, KG	M84382, M86402	
B*1505	B62(15)	Bw62.1	VB	M83191	(28)
B*1506	B62(15)	Bw62.4	WI	M83194	(28)
B*1507	B62(15)	Bw62.5	SB	M83195	(28)
B*1508	B62(15)	B62variant	KHAGNI, LATIF, DAN723	L11666	(29)
B*1509	B70	B70.1	34863	L11571	(29)
B*1510	B71(70)	B70.2	25514, 19014, GU373	L11570	(31, 29)
B*1511	B15	B15variant	LEE743	L11604	(29)
B*1512	B76(15)	B76	THAI742	L11603	(29)
B*1513	B77(15)	B77	RSA-ND, CAM020	L15005	(29)
B*1514	B76(15)	B76	SS713	L19937	(29)
B*1515	B62(15)	B62s	MLH727	L22027	(29)
B*1516	B63(15)	B63.1, 8W66	DOP-ND, 21909, 31133	L09735	(29)
B*1517	B63(15)	B63	JAP-NF	U01848	(29)
B*1518	-	B*7901, B*X"-HS	HS	-	(32)
B*1519	B76(15)	B76	GEE018	U03027	(29)
B*1520	B62(15)	-	OLGA (OLL) ^d	U06862	(27)
B*1801	B18	-	SGAR, F24	M24039	P. Parham ^b
B*1802	B18	B18PE	PETCH	D25275	K. Tokunaga
B*2701	B27	27I	LH	-	
B*2702	B27	27e, 27K, B27.2	BRUG	X03664, X03667	
B*2703	B27	27d, 27J	CH (CHI) ^d	M54883, M37272	
B*2704	B27	27b, 27C, B27.3	WEWAK 1	-	
B*27051^c	B27	27a, 27W, B27.1	BRUG	X03665, X03666	(33)
B*27052	B27	27a, 27W, B27.1	CD, HC, MRWC, KCA, MVL, LG2	X03945, M12967, L20086, M14013, M12678	(34, 35, 36, 37)
B*2706	B27	27D, B27.4	LIE, PAR	X73578	(38)
B*2707	B27	B27-HS	HS	M62852	
B*2708	-	B7Q _{ui}	19418, BCK	L19923	(39)
B*3501	B35	-	HS, KT17	M28109-12	(27) ^b
B*3502	B35	-	DL	M63454	
B*3503	B35	-	C1R, HMY2	M81798	
B*3504	B35	-	AN	M86403	
B*3505	B35	B35-G	GRC212, KRC032	M84385	
B*3506	B35	B35-K	KRC103	M84381	
B*3507	B35	-	=2073	L04695	(40)
B*3508	B35	B35TL	-22338, TL	L04696, Z22651	(40, 41)
B*3701	B37	-	KAS011, MG	M32320	
B*3801	B38(16)	B16.1	Z	M29864	
B*3802	B38(16)	-	RSA-ND	L22028	(42)
B*39011^c	B3901	B39.1, B16.2	S, JC	M94052, M29865	(43, 37, 44) ^e
B*39013	B3901	B39.1J	IT, =591	M94051	(44, 42)
B*39021^c	B3902	B39.2	YAM	M94053	
B*39022	B3902	B39.2	CL170	U04243	P. Parham
B*3903	B39(16)	-	AUCA=19	L20088	(37)
B*3904	B39(16)	B39N	TO	L22649	M. Takiguchi
B*40011^c	B60(40)	-	LB, =W7079	P01890, U03698	(45, 42) ^b

Nomenclature for factors of the HLA system, 1994

Table 3
Continued

HLA Alleles ^a	HLA Specificity	Previous Equivalents	Individual or Cell Line from which the sequence was derived	Accession Number	References or Submitting author(s)
B*40012	B60(40)	B60L	Ut-m	M95530	(46)
B*4002	B61(40)	B40*	SWEIG CALOGERO. YUKI 19014	L09736. D14343	Tokunaga (47. 30) ^b
B*4003	B40	B40-G1	GRC138	M84383	
B*4004	B40	B40-G2	GRC212	M84384	
B*4005	B4005	BN2*	00136	M84694	
B*4006	B61(40)	B61	Ot-s	M95531	(46)
B*4101	B41	-	SGAR	M24035	
B*4201	B42	-	BB	M24034	
B*4402	B44(12)	B44.1 B44.2	FMB. BAU	M24038. M15470	E. Petersdorf. (48. 49) ^e
B*4403	B44(12)	B44.1 New	PITOUT. F24	X64366	P Parham
B*4404	B44(12)	B44.4	TAN. BEB	X75953. X78426. X78427	(50. 49)
B*4501	B45(12)	-	OMW	X61710	
B*4601	B46	-	T7527. THAI742	M24033	(29) ^b
B*4701	B47	-	PLH	M19756	
B*4801	B48	-	KRC103. HS67	M84380	(42) ^b
B*4802	B48	-	AUCA-18	L20089	(37)
B*4901	B49(21)	-	AM	M24037	
B*5001	B50(21)	-	SH.JO	X61706	
B*5101	B51(5)	-	LKT-2. TO. BM92. CD	M32319. M21035. M22786-8. M28207	(51) ^b
B*5102	B5102	B5.35	UM 02627	M68964	
B*5103	B5103	BTA	30-BY3	M80670	
B*5104	B51(5)	-	KRC005. GRC187. GRC150	Z15143	(14)
B*5105	B51(5)	B51v	LK	U06697	(52)
B*52011^d	B52(5)	-	MT. LK707	M21036. M22793-9	(53. 54)
B*52012	B52(5)	-	AUCA-2	L20090	(37)
B*5301	B53	-	AMAI. AM	M33574. M58636	
B*5401	B54(22)	-	LKT-3. TTL	M77774	
B*5501	B55(22)	-	VEN	M77778	
B*5502	B55(22)	-	APA	M77777	
B*5601	B56(22)	-	VOO	M77776	
B*5602	B56(22)	-	ENA	M77775	
B*5701	B57(17)	-	WIN. MOC. MOLT4	X55711. M32318	
B*5702	B57(17)	Bw57.2	32/32	X61707	
B*5801	B58(17)	-	WT49	M11799	
B*5901	B59	-	AT. KY	L07743	(55)
B*6701	B67	-	HS67. -591. -W7079	L17005	(42)
B*7301	B73	-	LK707. LE023 HL	U04787. X77658. L24373	(54. 56). L. Lamm
B*7801	B7801	B*SNABx1	SNA. 32/32	X61708. M33573	

^a Allele names given in bold type have been assigned since the 1991 Nomenclature report. ^b This reference is to a confirmatory sequence. ^c This sequence has been previously assigned with a four digit allele name. ^d Cell line is also known by alternative name. ^e This reference is to a corrected sequence.

signed as DPBI*4201 and DPBI*4301 are not included in Table 7, as they have been retracted and shown to be identical to previously named sequences.

3. Naming of alleles of other genes in the HLA region

A total of five TAP1 and three TAP2 alleles were named (see Table 9) in accordance with previous committee policy.

4. Promoter sequences

In the discussion on the naming of promoter sequences two possible approaches were discussed.

1. That the promoter sequence is an integral part of the allele as for instance any other exon or epitope of an allele sequence.

In this case every promoter sequence associated with an allele will be identified by the letter P following the allele name with 01, 02 etc. i.e. DQA1*0101P01, DQA1*0101P02 etc. In this case P01 and P02 refer to the promoter sequence identified in the DQA1*0101 allele only.

Or

2. That promoter sequences should be named as separate entities.

Thus the names P01, P02 etc. would be applied to a given promoter sequence regardless of which allele it is associated with.

Bodmer et al.

Table 4
Designations of HLA-C -E, -G alleles

HLA Alleles ^a	HLA Specificity	Previous Equivalents	Individual or Cell Line from which the sequence was derived	Accession Number	References or Submitting author(s)
Cw*0101	Cw1	Cw1.1	BRUG	M16272	
Cw*0102	Cw1	Cw1.2	T7527 AP	M84171	
Cw*0201	Cw2	Cw2.1	BRUG	M16273	
Cw*02021	Cw2	Cw2.2	MVL	M24030	
Cw*02022	Cw2	Cw2.2	SWEIG	M26712	
Cw*0301	Cw3	-	JG	K02058, X00495	
Cw*0302	Cw3	-	AP	M84172	
Cw*0303	Cw3	-	GRC150	M99390	P Parham
Cw*0304	Cw3	-	KRC110	M99389	P Parham
Cw*0401	Cw4	-	C1R, KRC103	M84386, X58536	(57) ^b
Cw*0402	Cw4	BeWb C1	BeWb	M26432	(58)
Cw*0501	Cw5	-	QBL, RC	M58630, M34290, L24491	(59) ^d
Cw*0601	Cw6	-	JOE	M28160	
Cw*0602	Cw6	Cw6(W)	MS, G088, DJS	M28206, X70857, Z22752-4	(51, 60, 61)
Cw*0701	Cw7	-	MF	M28205	
Cw*0702	Cw7	JY328	JY	-	
Cw*0703	Cw7	HLA-4	?	M11886	(62)
Cw*0801	Cw8	-	02627	M84174	
Cw*0802	Cw8	-	CGM1, LWAGS, WT51	M59865, M84173	
Cw*0803	Cw8	-	KRC103	Z15144	(14)
Cw*1201	-	Cx52	AKIBA	M21963, D12471-2	
Cw*12021^c	-	Cb-2	MT	M28172, M28174, M28176, M28178	(63)
Cw*12022	-	Cw*1202gyp	G085	X70856	(61)
Cw*1203	-	Cw12New	DO208915, WDV, YAR	U06695, U06696	(64)
Cw*1301	-	CwBL18	TCC	M58631, M34291	
Cw*1401	-	Cb-1	LKT2	M28171, M28173, M28175, M28177	
Cw*1402	-	Cw14New	LUY	U06487	(64)
Cw*1501	-	CI.9	GM637	M24096	(65)
Cw*1502	-	C*X, Cw*6.2	AUCA-2, G085, G088	L20091, X67818	(37, 61)
Cw*1503	-	-	GRC150	M99388	P. Parham
Cw*1504	-	Cw*15Sp	C047	X73518	(66)
Cw*1601	-	CI.10	GM637	M24097	(65)
Cw*1602	-	Cw*16v	C073	X76189	(67)
Cw*1701	-	Cw16New	RSH	U06835	S. Y. Yang
E*0101	-	JTW15	JT, YN, HF	M20022	
E*0102	-	HLA-6.2	LCL721	M21533	
E*0103	-	M32507	MT, MH, TK	M32507	
E*0104	-	M32508	KS	M32508	
G*01011	-	HLA-6.0, G*1	LCL721.144, ASR53, MOU, SPO010	J03027, X17273, L27836, L27837	(68, 69, 70)
G*01012	-	BeWb G7	BeWb	M32800	(71)
G*0102	-	Ice 6.23-5.4H	ICE 6	S69897	(72)
G*0103	-	G*III	LWAGS	M99048	(70)

^a Allele names given in bold type have been assigned since the 1991 Nomenclature report. ^b This reference is to a confirmatory sequence. ^c This sequence has been previously assigned with a four digit allele name. ^d This reference is to a corrected sequence.

While it initially seemed possible to follow the second strategy of giving a promoter sequence a name regardless of which allele it was associated with, problems of the length of the region to be sequenced and possible variations in unsequenced parts led to the decision to postpone the naming of promoter sequences until the results of discussions in the HUGO Nomenclature committee on related topics are known, later this year. Meanwhile a temporary nomenclature based on that used in the 11th workshop (179) i.e. QAP*1.1 will be used.

5. Naming of DRB4 null allele in DR7 Dw11 haplotypes

It was agreed that the letter 'N' for null would be entered in the final field of non-expressed alleles.

N is defined as indicating a sequence defect in an HLA allele or gene which prevents normal expression of the product at the cell surface (it does not necessarily imply that no internal partial product is made which might be a T-cell target).

Thus the DRB4 null allele on the DR7 Dw11 haplotype carrying a mutation near a splice site will be named as DRB4*01012N to distinguish it

from the normally expressed DRB4*0101 which will now be known as DRB4*01011 (see Table 5). DRB4*01012N should only be assigned when the specific mutation site has been tested.

6. Naming of specificities identified by low-resolution DNA typing

Much DNA typing is, initially at least, carried out only at low resolution with the result that it is not possible to identify which of many alleles of a specificity such as DR4 are present. With many specificities it is possible to abbreviate, for example DRB1*03, DRB1*04 etc., by truncating the more specific allele name. In the case of variants of DR2 and DR6, however, this has not been possible since DRB1*02 and DRB1*06 were not used in the naming of the DR2 and DR6 related alleles.

As a matter of convenience it has therefore been agreed that this nomenclature, DRB1*02 and DRB1*06, should be allowed for the results of low-resolution typing. It was further agreed that a subcommittee of the Nomenclature committee, possibly with other co-opted members, will work out more extensive guidelines for the naming of the results of low-resolution DNA typing.

7. The HLA sequence databank

Since the advent of DNA typing, HLA nomenclature depends heavily on the maintenance of a sequence bank in which newly submitted sequences can be checked against existing sequences and all sequences can be made available to workers in the field. The HLA sequence databank is currently maintained at the I.C.R.F. in London by S. Marsh, with P. Parham, Stanford collecting and checking the Class I sequences provided to the London bank.

8. The HLA sequenced cell bank

A bank of all available sequenced cell lines is being set up at the European Collection of Animal Cell Cultures (ECACC), Porton Down, UK as part of the studies for the Twelfth International Histocompatibility Workshop. These will be available to all those interested. Laboratories identifying new HLA alleles by sequence are urged to send either lymphoblastoid cell lines or, preferably, viable cells for transformation to the ECACC, once they have registered their sequence with the Nomenclature

Nomenclature for factors of the HLA system, 1994

Committee. There will be no charge for this service to the submitting laboratory.

9. Publication of new sequences

In response to the need to make information available on a rapid basis it has been decided to publish a listing of references to newly assigned sequences in Tissue Antigens on a monthly basis.

Acknowledgments

The scientific contribution of Prof. Dominique Charron, who acted as a co-opted member of the committee is gratefully acknowledged. The meeting was partially supported by financial contributions from Biotest and Dynal.

List of committee members involved in preparing this report:

- J.G. Bodmer*, Imperial Cancer Research Fund, London, UK (Rapporteur)
E. D. Albert, Policlinic for Children, University of Munich, Germany, (Chairman)
W. F. Bodmer, Imperial Cancer Research Fund, London, UK
B. Dupont, Sloan-Kettering Institute for Cancer Research, New York, N.Y., USA
H. A. Erlich, Cetus Corporation, Emeryville, Ca., USA
B. Mach, University of Geneva, Geneva, Switzerland
S. G. E. Marsh, Imperial Cancer Research Fund, London, UK
W. R. Mayr, University of Vienna, Vienna, Austria
P. Parham, Stanford University School of Medicine, Stanford, Ca., USA
T. Sasasaki, Kyushu University, Fukuoka, Japan
G. M. Th. Schreuder, University Hospital, Leiden, The Netherlands
J. L. Strominger, Harvard University, Cambridge, Ma., USA
A. Svejgaard, State University Hospital, Copenhagen, Denmark
P. I. Terasaki, University of California, Los Angeles, Ca., USA

Co-opted member:

- D. C. Charron*, Institut Biomédical des Cordeliers, Paris, France.

Bodmer et al.

Table 5
Designations of HLA-DR alleles

HLA Alleles ^a	HLA-DR Serological Specificities	HLA-D-associated (T-cell-defined) Specificities	Previous Equivalents	Individual or Cell Line from which the sequences was derived	Accession Number	References or Submitting author(s)
DRA*0101	-	-	DR α PDR- α -2	JY RAJI FG	J00194 J00196 J00203	
DRA*0102	-	-	DR-H	JY	J00201	
DRB1*0101	DR1	Dw1	-	451 LG2	X03069 M11161	
DRB1*0102	DR1	Dw20	DR1-NASC	NASC 1568	-	(73) ²
DRB1*0103	DR103	Dw B0N	DR1-CETUS, DRB1*80N	RAI BG BON	M33600	(74) ²
DRB1*0104	DR1	-	DRB1*01New	L.R.	X70251	(75) ¹
DRB1*1501	DR15(2)	Dw2	DR2B Dw2	PGF ROF-NL	M17378 M16957 M20430	(76) ²
DRB1*1502¹	DR15(2)	Dw12	DR2B Dw12	BGE, DHO	M16958 M30180	
DRB1*1502²	DR15(2)	Dw12	DR2MU	CMURD	L23964	A Smith
DRB1*1503	DR15(2)	-	-	G247	M35159	
DRB1*1504	DR15(2)	-	DR2DAI	D13 D53	L23963	A. Smith
DRB1*1601	DR16(2)	Dw21	DR2B Dw21	AZH, MN-2	M16959 M30179	
DRB1*1602	DR16(2)	Dw22	DR2B Dw22	REM (RML) ^d	M20504	
DRB1*1603	-	-	-	JWR	L02545	(77) ¹
DRB1*1604	DR16(2)	-	DRB1*16x8	BONA, FORE	L14852	(78) ¹
DRB1*1605	-	-	-	EHB	X74343	(79) ¹
DRB1*1606	DR2	-	!6PRET	PRET4149	X75444	(80) ¹
DRB1*03011^c	DR17(3)	Dw3	-	RAJI, AVL, WT49, DM24, DM28, DM29, CMCC	M17379, X04054	(81, 82, 83, 84, 85)
DRB1*03012	DR17(3)	Dw3	DRB1*IMR	21, M.R	M91807, L07767	(86, 87)
DRB1*0302	DR18(3)	Dw RSH ¹	-	2041, 1563	M27689	
DRB1*0303	DR18(3)	-	-	RBL B25	M81743	
DRB1*0304	DR3	-	03MIT	MIT3758	X75441	(80) ¹
DRB1*0401	DR4	Dw4	-	WT51, PRIESS, MJ4, BOLETH	K02776, M17381, M20548-50, M19556	(88, 89, 90) ²
DRB1*0402	DR4	Dw10	-	FS, DM24, MMCC	M15068	(84, 85) ²
DRB1*0403	DR4	Dw13	DR4 Dw13A, 13.1	SSTQ, TAS	-	(91) ²
DRB1*0404	DR4	Dw14	DR4 Dw14A, 14.1	BIN40, LS40, DM29	X02902, M15073, M1569-74	(84) ²
DRB1*0405	DR4	Dw15	-	KT3, JML, AHC, CRP	M15070, L13875	(92) ²
DRB1*0406	DR4	Dw KT2 ²	-	KT2	-	
DRB1*0407	DR4	Dw13	DR4 Dw13B, 13.2	JHF, R88	M37771	
DRB1*0408	DR4	Dw14	DR4-CETUS, Dw14B, 14.2	M36, RA1	M37770	
DRB1*0409	DR4	-	-	R80	M37769, M64794	
DRB1*0410	DR4	-	DR4 CB	CB, ABCC60	M81670, M36879	
DRB1*0411	DR4	-	DR4 EC	EC, HV846	M81700, M55615	
DRB1*0412	DR4	-	AB2	ABO1078	M77672	
DRB1*0413	DR4	-	DRB1*LEV	LEV	M94460	(93) ¹
DRB1*0414	DR4	-	DR4 Dw10.2	VK	X65031	(94) ¹
DRB1*0415	DR4	-	-	NIC, HOU	X68272	(95) ¹
DRB1*0416	DR4	-	DR4-BELF	BEL5GB	X70788	(96) ¹
DRB1*0417	DR4	-	DRB1*04SAM	TOB-0070	L14481	(97) ¹
DRB1*0418	DR4	-	DRB1*04N	A17, A18	X71610	M Tlanus
DRB1*0419	DR4	-	DR4FK	FK	L21985	(98) ¹
DRB1*11011	DR11(5)	Dw5	DRw11.1	SWEIG	M11867	
DRB1*11012	DR11(5)	Dw5	-	1180, 1249	M34316	
DRB1*1102	DR11(5)	Dw JVM ¹	DRw11.2	JVM	M17382	
DRB1*1103	DR11(5)	-	DRw11.3	UA-S2	M21966, M22047-49	
DRB1*11041	DR11(5)	Dw FS ¹	-	FPA (FPF) ^d	-	
DRB1*11042	DR11(5)	-	-	2094	M34317	
DRB1*1105	DR11(5)	-	-	DBUG	M84188	
DRB1*1106	DR11(5)	-	DR11.CCY, 11PMH	CCY, PMH161	M98436, D14352	(99, 100)
DRB1*1107	-	-	-	BEL6KG	X73027	(101) ¹
DRB1*1108¹	DR11(5)	-	DR11JL	JL	L21984	(98) ¹
DRB1*1108²	DR11(5)	-	DR11HW	HW	L21983	(98) ¹
DRB1*1109	DR11(5)	-	DRB1*MON	BEL7MON	X75347	(102) ¹
DRB1*1110	-	-	DR11.5	BRI-6	L23986	L-A Baxter-Lowe
DRB1*1111	-	-	DR11.6, DR11BRA	BRI-7, 1082	L23987, L26306	(103) ¹ , L-A Baxter-Lowe
DRB1*1112	-	-	DR11.7	BRI-9	L23989	L-A Baxter-Lowe
DRB1*1113	-	-	DR11-14	PAL-6117, 30251, EmKa	X76194, L29081, U09200	(80) ¹ , A. Smith, B Schneckpeper
DRB1*1201	DR12(5)	Dw DB6 ¹	-	HERLUF, FQ, HK	M27635, M27509	
DRB1*1202	DR12(5)	-	DRw12b	KI	M27510	
DRB1*1203	DR12(5)	-	DRw12POPE	POPE	S48645	(104) ¹
DRB1*1301	DR13(6)	Dw18	DRw6a I	HHKB, APD	M17383, X04056	
DRB1*1302	DR13(6)	Dw19	DRw6c I	WT46, CMCC	-	(85) ²
DRB1*1303	DR13(6)	Dw HAG ¹	-	HAG, MRS, EGS, OSC, MGA, JRS, 1181, 1183, 2708, IH, JS, MK, SD	X52451, X16649, M34320-23, M57599	(105) ²
DRB1*1304	DR13(6)	-	RB1125-14	1124, 1125	M34320-24	
DRB1*1305	DR13(6)	-	DRw6 PEV ¹	TA, JP, HS, BP, DES, DI	M57600	
DRB1*1306	DR13(6)	-	DRB1*13.MW	MW	M61899	

Nomenclature for factors of the HLA system, 1994

Table 5
Continued

HLA Alleles ^a	HLA-CR Serological Specificities	HLA-D-associated (T-cell-defined) Specificities	Previous Equivalents	Individual or Cell Line from which the sequences was derived	Accession Number	References or Submitting author(s)
DRB1*1307	-	-	DRB1*JJY DRB1*SHN	JJY SHN	L06847 D13189	(106, 107)
DRB1*1308	DR13(6)	-	-	THA	L03531	(108)
DRB1*1309	-	-	DRB1*YUN	MJD	L23534	(109)
DRB1*1310	DR13(6)	-	13NEW	ARA	X75442	(80)
DRB1*1311	DR13(6)	-	-	H108, HER-2698	X74313 X75445	(80, 110)
DRB1*1312	-	-	DR13BRA, DR137	650 651, 681, BRI-8	L25427 L23988	(103) L-A Baxter-Lowe
DRB1*1313	-	-	DRB1*13GDR	GIDRA-091	D17742	(111)
DRB1*1401	DR14(6)	Dw9	DRw6b I	4.w6 TEM	X04057	
DRB1*1402	DR14(6)	Dw16	-	AMALA (LIA,AZL) ^d	-	
DRB1*1403	DR1403	-	JX6	MI	-	
DRB1*1404	DR1404	-	DRB1*LY10, DRw6b.2	CEPH-137502, KGU	M34372	
DRB1*1405	DR14(6)	-	DRB1*14c	36M, 38M	M33693 M60209	
DRB1*1406	DR14(6)	-	DRB1*14GB, 146	GB, SAS5041, SAS9080	M63927 M74032	
DRB1*1407	DR14(6)	-	147	PNG141, PNG196	M74030	
DRB1*1408	DR14(6)	-	A01.148	HV178, PNG198, PNG202	M77673, M74031	
DRB1*1409	DR14(6)	-	AB4	1103	M77671	
DRB1*1410	-	-	AB3	ABCC31	M77670	
DRB1*1411	-	-	DRw14x11	MARBrun, MARMari, MARMarg	M84238	(112)
DRB1*1412	-	-	DRB1*YOS	YOS	D16110	(113)
DRB1*1413	-	-	-	GRC138	L21755	(114)
DRB1*1414	-	-	DRB1*14N	AD-2927, AD-3798, IHL AD036	L17044	J McCluskey, C. Witt
DRB1*1415	-	-	DRB1*14af	DM	U02561	Q Olerup
DRB1*1416	-	-	-	FVA-0166	X76195	(80)
DRB1*1417	-	-	1412T	=15310-LN	X76938	(115)
DRB1*0701	DR7	Dw17, DwDB1 ^b	-	BURKHARDT, MANN, LBF	M16941 M17384, U09201	(116) ^g , (117) ^h
DRB1*0801	DR8	Dw8.1	-	MADURA	M17386	
DRB1*0802	DR8	Dw8.2	DRw8-SPL	SPL	-	
DRB1*08022	DR8	Dw8.2	DRw8b	OLL	-	
DRB1*0803	DR8	Dw8.3	DRw8-TAB	TAB089	-	
DRB1*08032	DR8	Dw8.3	-	KT, FO, POPE	M27511	(104) ^g
DRB1*08041^c	DR8	-	RB1066-1, DR8-V86	1066, 1127, PM	M84446, M34315	
DRB1*08042	DR8	-	-	CAY3, CAY5, CAY92, CAY96	L10402	(118)
DRB1*0805	DR8	-	DR8-A74	MS	M84357	
DRB1*0806	DR8	-	DR8.6	RBL B24, RBL B124 SET, BOU	M87543, M86590	(119, 120)
DRB1*0807	DR8	-	DR8BZ	AG, RG, L2, L4	L22341	A. Smith
DRB1*0808	DR8	-	08New	ETH3754	X75443	(80)
DRB1*0809	DR8	-	DR8.7	BRI-10	L23990	L-A Baxter-Lowe
DRB1*0810	DR8	-	LP10-1	K.R., R.R.	L19054	(121)
DRB1*0811	DR8	-	DR8TL	ARA016, ARAC25	L29082	A. Smith
DRB1*09011	DR9	Dw23	-	ISK	-	
DRB1*09012	DR9	Dw23	-	DKB	M17387	
DRB1*1001	DR10	-	-	RAJI, NASC	M20138	(122) ^g
DRB3*0101	DR52	Dw24	DR3 III, DRw6a III	AVL, HHKB, DM28, DM29, CMCC	X04055, X0458	(84, 85) ^g
DRB3*0201	DR52	Dw25	DRw6b III	4.w6, WT49, DM24	M17380, V00522	(84) ^g
DRB3*0202	DR52	Dw25	pDR5b 3	SWEIG	-	
DRB3*0301	DR52	Dw26	-	WT46, CMCC	-	(85) ^g
DRB4*01ⁱ	DR53	Dw4, Dw10, Dw13, Dw14, Dw15, Dw17, Dw23	-	LBF, DKB, BURKHARDT, KT3, PRIESS, FS, DM24, DM29, MMCC	M17385, M17388, M15071-2, K02775	(84, 85) ^g
DRB4*01011 ^c	DR53	Dw17	-	MANN	M16942	
DRB4*01012N	DR53	Dw11	DRB4 null	DBB	-	(123)
DRB4*0102	DR53	-	DRB4*ICML	C.M.L.	L08621	(87)
DRB4*0103	DR53	Dw4	-	MJ4, BOLETH	M15178-9 M20555, M19556	(89, 90)
DRB5*0101	DR51	Dw2	DR2A Dw2	PGF, ROF-NL	M17377 M16954, M20429	(76) ^g
DRB5*0102	DR51	Dw12	DR2A Dw12	BGE, DHO	M16955, M30182	
DRB5*0201	DR51	Dw21	DR2A Dw21	AZH, MN-2	M16956, M30181	
DRB5*0202	DR51	Dw22	DR2A Dw22	REM (RML) ^g	M20503	
DRB5*0203	DR51	-	DRB5*HK	HK55	M91001	(124)
DRB6*0101	-	-	DRBσ*0101, DRBX11	BAC, BRO-2, HOM-2, KAS116, MZ070782, HOM, SAS6211	X53357 M83892	
DRB6*0201	-	-	DRBX21, DRBVI	PGF, D0208915, CGG, BA, E4181324	M77284-7 X53358, M83893	
DRB6*0202	-	-	DRBσ*0201, DRBX22, DRB6III	RML, KAS011	M83204 M83894	
DRB7*01011	-	-	DRBψ1	BOLETH, BH13	K02772-4 L31617	(125), J Bidwell
DRB7*01012	-	-	-	PITOUT	L31618	J Bidwell

^a Allele names given in bold type have been assigned since the 1991 Nomenclature report. ^b This reference is to a confirmatory sequence. ^c This sequence has been previously assigned with a four-digit allele name. ^d Cell line is also known by alternative name. ^e This reference is to a corrected sequence. ^f These sequences can only be assigned a two-digit allele name due to incomplete sequence information.

Bodmer et al.

Table 6
Designations of HLA-DQ alleles

HLA Alleles ^a	HLA-DQ Serological Specificities	HLA-D-associated (T-cell-defined) Specificities	Previous Equivalents	individual or Cell Line from which the sequence was derived	Accession Number	References or Submitting author(s)
DQA1*0101	-	Dw1	DQA 1.1.1.9	LG2 BML	-	
DQA1*0102	-	Dw2, w21 w19	DQA 1.2.1.19 1	AZH PGF LB CMCC. AZH. WT46 DRA	-	
DQA1*0103	-	Dw18, w12, w8, Dw'FS'	DQA 1.3.1.18, DRw8-DQw1	APQ. TAB FPF. WV. 2012	M34320-3	
DQA1*0104	-	Dw9	-	1183, 2013, 2012, 2708, 31227ABO, EK, KOSE, DEK, REN	M34314	(126)
DQA1*0201	-	Dw7, w11	DQA 2.3.7	LG-10, BEI, DM24, DM28, DM29	-	(84) ^b
DQA1*03011	-	Dw4, w10, w13, w14, w15	DQA 3.3.1.3.2	MMCC, JY, NIN, BML, DM24, DM29, BOLETH	M29613, M29616	(127, 84) ^b
DQA1*03012	-	Dw23	DQA 3.3.1.3.2, DR9-DQw3	DKB	-	
DQA1*0302	-	Dw23	DQA 3.3.1.3.2, DR9-DQw3	ISK	M11124	
DQA1*0401	-	Dw8, Dw'RSH'	DQA 4.2.3.8	ARC, 2041, MADURA, SPL	M33906	
DQA1*0501 ^e	-	Dw3, w5, w22	DQA 4.1.2	SWEIG	-	
DQA1*05011	-	Dw3	DQA 4.1.2	RAJJI, CMCC	X00370, K01160	
DQA1*05012	-	Dw5	DQA 4.1.2	MG3	-	
DQA1*05013	-	Dw22	DQA 4.1.2	REM (RML) ^d	M20506	
DQA1*0502	-	-	-	EMA	U03675	P Zimmerman
DQA1*0601	-	Dw8	DQA 4.3	LUY	-	
DQB1*0501	DQ5(1)	Dw1	DQB 1.1, DRw10-DQw1.1	LG2, 45.1, BML, MVL, JR, MDR, WG, DC	X03068, M65044	(128) ^b
DQB1*0502	DQ5(1)	Dw21	DQB 1.2, 1.21	AZH, FJO	-	
DQB1*05031	DQ5(1)	Dw9	DQB 1.3, 1.9, 1.3.1	WT52, HU129, HU128	M65047	
DQB1*05032	DQ5(1)	Dw9	DQB 1.3, 1.9, 1.3.2	AP106, AP109, AP110, AP115	-	
DQB1*0504	-	-	DQB 1.9	DG, R.F.	M65046, M94773	(129) ^b
DQB1*06011^c	DQ6(1)	Dw12, w8	DQB 1.4, 1.12	AKIBA, BGE, TAB	M65048	(130, 131, 128)
DQB1*06012	DQ6(1)	Dw12, w8	DQB1*0601var.	Sk, Rb	M86740	(132)
DQB1*0602	DQ6(1)	Dw2	DQB 1.5, 1.2	PGF, VYT, 2041, ROF-NL	M20432	(133, 76) ^b
DQB1*0603	DQ6(1)	Dw18, Dw'FS'	DQB 1.6, 1.18	WVB, APD, FPF, 2012	M65050, M34320	(84) ^b
DQB1*0604	DQ6(1)	Dw19	DQB 1.7, 1.19	CMCC, DAUDI, DM23, LD, WG	M65051	(84, 128) ^b
DQB1*06051^c	DQ6(1)	Dw19	DQB 1.8, DQBSLE, 1.19b, 2013-24	CI, KT, MR, 2013	M36472, M34320, M65052	(134, 135, 136)
DQB1*06052	DQ6(1)	Dw19	DQB1*MDvR-1	BEN53	L26325	(137)
DQB1*0606	-	-	DQB1*WA1	LINE66	M86226	
DQB1*0607	-	-	DQB1*06BRI1	08-2779-0	M87041	(129)
DQB1*0608	-	-	DQB1*06BRI2	R.W.	M87042	(129)
DQB1*0609	-	-	DQB1*06AA	H0301 TRACHT	L19951, L27345	(138, 139)
DQB1*0201	DQ2	Dw3	DQB 2	WT49, CMCC, QBL, MZ, LD, VW, MOR, JNP, DM24, DM28, DM29, BEI, VAVY	K02405, M65043, M81140	(84, 140) ^b
DQB1*0202	DQ2	Dw7	DQB 2	BURKHARDT, BH	M81141, U07848	(141, 140), D. Monos
DQB1*0301	DQ7(3)	Dw4, w5, w8, w13	DQB 3.1	SWEIG, DQB37, NIN, JHA, JR, JME, DC, JGL, LUY, BML, DM23, MG3	M65040	(84) ^b
DQB1*0302	DQ8(3)	Dw4 w10 w13, w14	DQB 3.2	BOLETH, FS, BIN40, WT51, DM24, DM29, MMCC, JS, VW, JNP, JOP	M65038, K01499	(84, 128, 85) ^b
DQB1*03031	DQ9(3)	Dw23	DQB 3.3	DKB	-	
DQB1*03032	DQ9(3)	Dw23, w11	DQB 3.3	DBB, KOZ, 5112, 103	M65039, M60028	(142) ^b
DQB1*0304	DQ7(3)	-	DQB1*03HP, *03new	HP, RG, M.M.	M74842, M83770, X76553	(143) ^b
DQB1*0305	-	-	DQB1*03KC	G.P., M.A.	X69169, X76554	(144, 143)
DQB1*0401	DQ4	Dw15	DQB 4.1, Wa	KT3	M13279	
DQB1*0402	DQ4	Dw8, Dw'RSH'	DQB 4.2, Wa	ARC, OLN, MZ, 2041, SPL, MADURA	M33907, M65042	(84) ^b

^a Allele names given in bold type have been assigned since the 1991 Nomenclature report. ^b This reference is to a confirmatory sequence. ^c This sequence has been previously assigned with a four-digit allele name. ^d Cell also known by alternative name. ^e This sequence can only be assigned a four-digit allele name, as it is either published only as a protein or partial nucleotide sequence.

Nomenclature for factors of the HLA system, 1994

Table 7
Designations of HLA-DP alleles

HLA Alleles ^a	Associated HLA-DP Specificities	Previous Equivalents	Individual or Cell Line from which the sequence was derived	Accession Number	References or Submitting author(s)
DPA1*0101	-	LB14 LB24 DPA1	LB. PRIESS	X00457. K01506	
DPA1*0102	-	pSBz-318	LG2	-	
DPA1*0103	-	DPw4z1	BOLETH. 310	X03100	(125) ^b
DPA1*0201	-	DPA2. pDAz13B	DAUDI. AKIBA	-	
DPA1*02021	-	2.21	C86B	M83906. L11642	(145) ^b
DPA1*02022	-	2.22	LKT3. KT17. WI-L2 NS. CT46. EsSm. GIWh	M83907. L11641	(145) ^b
DPA1*0301	-	3.1	AMAI	M83908	
DPA1*0401	-	4.1	T7526	M83909. L11643	(145) ^b
DPB1*01011^c	DPw1	DPB1.DPw1b	LUY. RSH. P0077. FB11	M83129. M83664. M62338. X72070	(146. 147. 148). M. Tilanus ^b
DPB1*01012	DPw1	DPB1*WA6	LINE 101. AH1457	L19220. L27662	(149). A. Begovich
DPB1*0201 ^d	DPw2	DPB2.1	JY	-	
DPB1*02011	DPw2	DPB2.1	LB	X01426	
DPB1*02012	DPw2	DPB2.1	45.1. WJR076	M62328. X03067	
DPB1*0202	DPw2	DPB2.2	QBL. DUCAF	M62329. X72071	M. Tilanus ^b
DPB1*0301	DPw3	DPB3	SLE. PRIESS. ETH9-0226	M62334. X02964. X03023. X78044	M. Tilanus ^b
DPB1*0401	DPw4	DPB4.1. DPw4a	HHKB. BOLETH. PRIESS. LC11. KAS011	M62326. M23675. K01615. N00010. M23906-9. X03022. X030025-8. X02228. X00532. X72072	M. Tilanus ^b
DPB1*0402	DPw4	DPB4.2. DPw4b	APD. BURKHARDT	M62327. M21886	
DPB1*0501	DPw5	DPB5	HAS. LKT3	M62333. X72073	M. Tilanus ^b
DPB1*0601	DPw6	DPB6	JMOS. FB11	M62335. X72074	M. Tilanus ^b
DPB1*0801	-	DPB8	PIAZ	M62331	
DPB1*0901	-	DPB9. DP ^c Cp63 ^c	TOKUNAGA	M62341. X72075	M. Tilanus ^b
DPB1*1001	-	DPB10	BM21. SAVC	M85223. M62342. X072076	M. Tilanus ^b
DPB1*11011^c	-	DPB11	CRK. AVE G	M62336. X78046	M. Tilanus ^b
DPB1*11012	-	-	AH696	L23399	(150)
DPB1*1301	-	DPB13	NB. KAS116	M62337. X72077	M. Tilanus ^b
DPB1*1401	-	DPB14	8268. KAS011	M31778. M62343. X72078	M. Tilanus ^b
DPB1*1501	-	DPB15	PLH	M31779. M62339. X72079	M. Tilanus ^b
DPB1*1601	-	DPB16	JRA. WT46	M31780. M62332. X72080	M. Tilanus ^b
DPB1*1701	-	DPB17	JRAB. LBUF	M31781. M62344. X72082	M. Tilanus ^b
DPB1*1801	-	DPB18	JCA	M62340	
DPB1*1901	-	DPB19	C86B	M62330. X72081	
DPB1*20011^c	-	Oos. DPB-JA	OOS. ARENT. BEL8-CC	M58608. M63508	(151. 152. 153). J. Bidwell
DPB1*20012	-	DPB1*BR16	NT	M97685	(154)
DPB1*2101	-	DPB-GM. DPB30. NewD	GM. PEI52. PEI74. C1. T7527	M77659. M83915. M84621. M80300	(155) ^b
DPB1*2201	-	DPB1*AB1. NewH	HV152. HV385. SAS60103. SAS60106	M77674. M83919	
DPB1*2301	-	DPB32. NewB	D0208915. UK3082. UK5496. PT35. IT22. I132	M83913. M84014	(145. 150) ^b
DPB1*2401	-	DPB33. NewC	UK7430	M83914	
DPB1*2501	-	DPB34. NewE	PEI46	M83916	
DPB1*26011^c	-	DPB31. WA2	LINE70	M86229	
DPB1*26012	-	DPB1*WA8	4-BEN N02	L24387	(156)
DPB1*2701	-	DPB23. WA3	LINE92. H033	M84619. M86230	
DPB1*2801	-	DPB21. JAVA2	I57. I147. JOG1489	M84617. L00599	(157) ^b
DPB1*2901	-	DPB27. NewG	RBLB66. NG105. NG113. PNG112. PNG177. SCZ244	M84625. M83918. L01467	(158) ^b
DPB1*3001	-	DPB28	AH1377. EB5. ETH-0245	M84620. X78045	M. Tilanus ^b
DPB1*3101	-	DPB22. NewF. JAVA1	I68. I147. I6. PEI03. JOG1427. JOG1471	M84618. M83917. L00598	(157) ^b
DPB1*3201	-	DPB24. NewI	NG78. PNG167	M84622. M85222	
DPB1*3301	-	DPB25	H023	M84623	
DPB1*3401	-	DPB26	H026. DH67	M84624	
DPB1*3501	-	DPB29	AH1450. AH521	M84626	
DPB1*3601	-	New A. SSK2	SASBE41. THM1. KT	M83912. D10479. D10882	(159) ^b
DPB1*3701	-	DPB1*WA4	LINE41	M87046	(160)
DPB1*3801	-	SSK1	THKK	D10478	(161)

Cont. on next page

DODDNER ET AL.

Table 7
Continued

HLA Alleles ^a	Associated HLA-DP Specificities	Previous Equivalents	Individual or Cell Line from which the sequence was derived	Accession Number	References or Submitting author(s)
DPB1*3901	-	DPB1*BRI4	EM ETH-0203	M97686, X78043	(154), M. Tilanus
DPB1*4001	-	DPB1*BRI5, WA5	5D, LINE103, LINE105, LINE116, LINE117, LINE119, EB39, H062	M97684, L19219, L23400	(154, 149, 150)
DPB1*4101	-	DPB2.3	HT	D13174	(162)
DPB1*4401	-	STCZ	SCZ259, SCZ244	L01466	(163)
DPB1*4501	-	DPB1*NM	C212	L09236	(164)
DPB1*4601	-	DPB1*NIB	V.E.C.	L07768	(87)
DPB1*4701	-	DPB1*02KY, *SUT	SAJ008, SAJ119, SUT	D14344, D10834	(165, 166)
DPB1*4801	-	-	SE107	L17314	(150)
DPB1*4901	-	-	H021	L17313	(150)
DPB1*5001	-	-	DIEDE	L17311	(150)
DPB1*5101	-	DPB1*WA7, *EA1, *JYO	C2-3, 15-BEN, NMDP-00800-2553-8, JYO	L17310, L19219, L27073, D28809	(167, 168, 169, 150)
DPB1*5201	-	-	H082	L22076	(150)
DPB1*5301	-	-	EB26	L22077	(150)
DPB1*5401	-	DPB1 New2	ETH-0222	X78042	M. Tilanus
DPB1*5501	-	DPB1 New3	ETH-0271	X78041	M. Tilanus

^a Allele names given in bold type have been assigned since the 1991 Nomenclature report. ^b This reference is to a confirmatory sequence. ^c This sequence has been previously assigned with a four-digit allele name. ^d This sequence can only be assigned a four-digit allele name, as it is either published only as a protein or partial nucleotide sequence.

Table 8
Designations of HLA-DM alleles

HLA Alleles ^a	Previous Equivalents	Individual or Cell Line from which the sequence was derived	Accession Number	References
DMA*0101	RING6	JY, MANN	X62744	(170)
DMA*0102	DMA-Ile 140	AZL	Z24753	(171)
DMA*0103	DMA3.2	HOM-2	U04878	(172)
DMA*0104	DMA3.4	BM21	U04877	(172)
DMB*0101	RING7	JY, MANN	Z23139	(170)
DMB*0102	DMB-Glu 143	YAR	Z24750	(171)
DMB*0103	DMB-Thr 179	BM16	Z24751	(171)
DMB*0104	DMB3.4	CEPH 23-01	U00700	(173)

^a Allele names given in bold type have been assigned since the 1991 Nomenclature report.

Table 9
Designations of TAP alleles

TAP Alleles ^a	Previous Equivalents	Individual or Cell Line from which the sequence was derived	Accession Number	References
TAP1*0101	RING4, PSF(Y3), TAP1A	U937, LCL721.45, HB00028, HB00032	X57522, X57521, L21204	(174, 175, 176)
TAP1*02011	TAP1B	CK	L21206	(176)
TAP1*02012	TAP1E	HEH	L21205	(176)
TAP1*0301	TAP1C	JT	L21208	(176)
TAP1*0401	TAP1D	HB00031	L21207	(176)
TAP2*0101	RING11A, TAP2A	CEM-CCRF	M84748	(177)
TAP2*0102	TAP2E	JY	Z22936	(178)
TAP2*0201	RING11B, TAP2B	DX3	Z22935	(177)

^a Allele names given in bold type have been assigned since the 1991 Nomenclature report.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ahmed AR, Cohen E, Blumenson LE, Provost TT. HLA in bullous pemphigoid. *Arch. Dermatol.* 1977;113:1121.
2. Ahmed AR, Yunis EJ, khatri K, Wagner R, Notani G, Awdeh Z, Alper CA. Major histocompatibility complex haplotype studies in Ashkenazi Jewish patients with pemphigus vulgaris. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990;87:7658-62.
3. Alanko K, Stubb S, Kauppinen K. Cutaneous drug reactions : clinical types and causative agents. *Acta. Derm. Venereol. (Stockh)* 1989;69:223-6.
4. Allain H, Chevrant-Breton J, Beneton C, Bousser AM, Bentue-Ferrer D, Mazeas D, et al. Conséquences dermatologiques indésirables des médicaments. *Ann. Med. Interne* 1983;134:530-6.
5. Alvarellos A, Ahearn JM, Provost TT, Dorsch CA, Stevens MB, Bias WB, Arnett FC. Relationship of HLA DR and MT antigens to autoantibodies expression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1983; 26:1533-5.
6. Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA* 1992;268:2845-57.
7. Anderson JA, Adkinson NF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1987;258:2891-9.
8. Aractingi S, Roujeau JC. Diagnostic d'une éruption maculo-papuleuse. *Ann. Dermatol. Vénérolog.* 1992;119:307-11.
9. Arndt K, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA* 1976;235:918-22.
10. Arnett FC. HLA and genetic predisposition to lupus erythematosus and other dermatologic diseases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1985; 13:472-81.
11. Asahina et al. Specific nucleotid sequence of HLA-C strongly associated with psoriasis vulgaris. *J. Invest. Dermatol.* 1991;97:254-258.
12. Assier H, Auffret N, Beltzer-Garely E, Faures-Quenet B, Binet O. Pustulose exanthématique aiguë généralisée à l'hydroxychloroquine. *Ann. Dermatol. Vénérolog.* 1993;120:848-50.
13. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythème polymorphe post herpétique et médicamenteux : deux séméiologies différentes. *JDP* 1993;18:C7.
14. Azizlerli G, Aksungur VL, Sarica R, Akyol E, Övül C. The association of HLA-B5 antigen with specific manifestations of Behçet disease. *Dermatology* 1994;188:293-5.
15. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br. J. Dermatol.* 1968;80:771-93.
16. Batuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch. Dermatol.* 1993;129:92-6.

17. Batchelor JR, Morris PJ (1978) HLA and disease. Joint report. In : Histocompatibility Testing 1977 (Ed by WF Bodmer, JR Bachelor, JG Bodmer, H Festenstein and PJ Morris), p 205. Munksgaard, Copenhagen.
18. Batchelor JR, Welsh KI, Tinoco RM, Dollery CT, Hugues GRV, Bernsteun R et al. Hydralazine-induced systemic lupus erythematosus : influenced of HLA DR and sex on susceptibility. *Lancet* 1980; 1:1107-9.
19. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. *Thérapie* 1985;40:111-8.
20. Bein G, Glaser R, Kirchner H. Rapid HLA-DRB1 genotyping by nested PCR amplification. *Tissue Antigens* 1992;39:68-73.
21. Bernard P, Pustulose exanthématique aiguë généralisée : aspects anatomo-cliniques et etiopathogéniques actuels. *Med. et Hyg.* 1993;51:578-84.
22. Bernard P, Amici JM, Catanzano G, Beretti B, Touraine P, Bonnetblanc JM. Toxidermie pustuleuse aiguë généralisée. A propos d'un cas induit par la josamycine. *Ann. Dermatol. Vénérolog.* 1989;116:31-3.
23. Bernard P, Fayol J, Bonnafoux A, Bedane C, Delrous JL, Catanzano G, Bonnetblanc JM. Toxidermies après prise orale de pristinamycine. *Ann. Dermatol. Vénérolog.* 1988;115:63-6.
24. Bernard P, Bedane C, Catanzano G, Robbe J, Bonnetblanc JM. Acute generalized exanthematic pustulosis. An atypical case due to nadoxolol ? *Dermatologica* 1991;182:115-8.
25. Betuel H, Gebuhrer L, Descos L, Bertrant J. Coeliac disease and its association with HLA markers. In histocompatibility testing, PI Terazaki editor, Los Angeles, 1980, 668-672. UCLA éd.
26. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Pustuloses exanthématiques aiguës généralisées. A propos de 4 cas. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1980;107:37-48.
27. Bielsa I, Herrero C, Ercilla G, Collado A, Font J, Ingelmo M, Mascaró JM. Immunogenetic findings in cutaneous lupus erythematosus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991;25:251-7.
28. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug - induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986;256:3358-63.
29. Bodmer J G. Marsh SGE. Albert ED. Bodmer WF. Dupont B. Erlich HA. et al. Nomenclature for factors of the HLA system, 1994. *Tissue Antigens* 1994; 44:1-18.
30. Bodokh J, Lacour J Ph, Perrin C, Gallais V, Ortonne JP. Risque du traitement du psoriasis par la sulfazalazine. *La Presse Med* 1992;21:630-1.

31. Bolzinger T, Ducombs G, Labreze C, Taïeb A, Malville J. Pustulose exanthématique aiguë généralisée chez un enfant et tests épicutanés aux mercuriels. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1993;120:223-5.
32. Bonnetblanc JM. Drug. hypersensitivity syndrome. *Dermatology* 1993;187:84-5.
33. Bonnetblanc JM, Fayol J, Kazaz S, Bernard P, Catanzano G. Pustuloses exanthématiques. Société Française de Dermatologie. Limoges, septembre 1987.
34. Boudghene-Stambouli O, Merad-Boudia A, Ould-Amrouche N. Pustulose exanthématique aiguë généralisée. A propos d'un nouveau cas. *Nouv. Dermatol.* 1989;8:115-7.
35. Campbell RD, Trowsdale J. Map of the human MHC. *Immunology Today* 1993;14:349-352.
36. Chan SH, Tan T, Wee GB, Lim, AY. HLA and antibiotic allergic skin eruption. *Ann. Acad. Med. Singapore.* 1988;17:518-9.
37. Chan SH, Tan T. HLA and allopurinol drug eruption. *Dermatologica* 1989;179:32-3.
38. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. Computerized surveillance of adverse drug events in hospitalised patients. *JAMA* 1991;266:2847-51.
39. Cleland LG, Bell DA, Willans M, Saurino BC. Familial lupus : family studies of HLA and serologic finding. *Arthritis Rheum.* 1978; 21:183-91.
40. Colombani J. HLA, Fonctions immunitaires et applications médicales, Paris : John Libbey Eurotext 1993.
41. Commens CA, Fisher GO. Toxic pustuloderma following carbamazepine therapy. *Arch. Derm.* 1988;124:178-9.
42. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:1670-4
43. Correia O, Nunes JP, Vaz-da-Silva MJ, Pires S, Brandao F, Mesquita-Guimaras J. Acute exanthematous pustular dermatitis after pneumococcal vaccine. *Dermatology* 1993;187:217.
44. Dabis F, Drucker J, Moren A. Introduction aux probabilités et aux tests de signification statistiques . Dans *Epidémiologie d'intervention.* Paris, Arnette, 1992;241-285.
45. Dausset J. Etude des relations HLA-maladies. In : *HLA and diseases*, J Dausset editor, Paris, 1982, 381-6, Flammarion ed.
46. Dausset J. et Pla M. HLA complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme. Paris : Flammarion 1989.

47. Dausset J, Svejgaard A. HLA and disease. Copenhagen, Munksgaard, 1977.
48. Degos L. ABCD de HLA. Paris : Masson 1987.
49. Degos L. Le système HLA (Mise au point). Gazette Med France 1981,88 : 3967-70.
50. Delavierre C, Milpied B, Bureau B, Litoux P. Les pustuloses exanthématiques aiguës généralisées. A propos de 5 cas. Sem. Hôp. Paris. 1988;64:365-7.
51. Demenais F, Feingold N. HLA et lèpre. Pathol. Biol. 1986;34:735-7.
52. Donna D.Kostyu. The HLA gene complex and genetic susceptibility to disease. Current Opinion in Genetics and development. 1991;1:40-7.
53. Duvic M, Hordinski MK, Fiedler VC, O'Brien WR, Young R, Reveille JD. HLA-D locus associations in alopecia areata. Drw52 may confer disease resistance. Arch. Dermatol. 1991;127:64-8.
54. Escallier F, Dalac S, Foucher L, Lorcerie B, Lucet A, Lambert D. Pustulose exanthématique aiguë généralisée, imputabilité à l'imipénème (Tienam®). Ann. Dermatol. Vénéreol. 1989;116:407-9.
55. Ferrando J, Arriaga F, Bordan X, Ercilla G, Vives J, Mascaro JM. Association of HLA-DR3 and herpes gestationis. Acta Derm. Venereol. (Stockh) 1981;61:462.
56. Fischer T, Rystedt I, Säfwenbergh J, Egle I. HLA-A, B, C and DR antigens in individuals with sensitivity to cobalt. Acta. Derm. Venereol. (Stockh.) 1984;64:121-4.
57. Foley LM, Lowe NJ, Misheloff E, Tiwari JL. Association of HLA-DR4 and vitiligo. J. Am. Acad. Dermatol. 1983; 8:39-40.
58. Friedman SJ. Pustular psoriasis associated with hydroxychloroquine. J. Am. Acad. Dermatol. 1987;16:1256-7.
59. Fronck Z, Cheung M, Hanbury AM, Kagnoff MF. Molecular analysis of HLA-DP and DQ genes associated with dermatitis herpetiformis. J. Invest. Dermatol. 1991;97:799-802.
60. Glover MT, Kennedy LJ, Bodmer JG, Sachs JA, McCloskey DJ, Leigh IM. HLA associations in renal transplant recipients and in non immunosuppressed patients with epidermal tumor. Br. J. Dermatol. 1991;125:34.
61. Gualde N, Bonnetblanc JM, Malinvaud G. HLA and keratoacanthoma. Tissue Antigens 1981;17:349-50.
62. Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Penso D, Touraine R. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). Arch. Dermatol. 1987;123:1166-70.

63. Hashimoto K, Yoshiharu M, Nakata S, Matsuyama M. HLA A 10 in pemphigus among Japanese. *Arch. Dermatol.* 1977;113:1518-9.
64. Hashimoto K, Maki Y, Nakata S, Matsuyama M, Takashi M. HLA antigens in bullous pemphigoid among Japanese. *Arch. Dermatol.* 1979; 115:96-7.
65. HLA 1991. Proceeding of the eleventh international histocompatibility workshop and conference. Ed : Kimiyoshi Tsuji, Miki Aizawa and Takehiko Sasazuki. Oxford University Press 1992..
66. Holmes RC, Black MM, Jurecka W, Dann J, James DCO, Timlin D, Bhogal B. Clues to etiology and pathogenesis of herpes gestationis. *Br. J. Dermatol.* 1983; 109:131-9.
67. Jackson H, Vion B, Levy PM. Generalized eruptive pustular drug rash due to cephalexine. *Dermatologica* 1988;177:292-4.
68. Janier M, Gerault MH, Carlotti A, Vignon MD, Daniel F. Acute generalized exanthematous pustulosis due to diltiazem. *Br. J. Dermatol.* 1993;129:354-5.
69. Johansson-Stephansson E, Koskimies S, Partanen J, Kariniemi AL. Subacute lupus erythematosus. Genetic markers and clinical and immunological findings in patients. *Arch. Dermatol.* 1989;125:791-6.
70. Kalb RE, Grossman ME. Pustular eruption following administration of cephradine. *Cutis* 1986;38:58-60.
71. Kalish RS. Drug eruptions : A review of clinical and immunological features. *Advances in dermatology* 1991;6:221-37.
72. Kämpgen E, Burg G, Wank R. Association of herpes simplex virus-induced erythema multiforme with the Human Leucocyte Antigen Dq3. *Arch. Dermatol.* 1988;124:1372-5.
73. Karvonen J, Tiilikainen A, Lassus A. HLA antigens in patients with persistent palmoplantar pustulosis and pustular psoriasis. *Ann. Clin. Res.* 1975;7:112-115.
74. Karvonen J, Tiilikainen A. HLA antigens in Hailey-Hailey disease. *Tissue Antigen* 1976;8:277-8.
75. Katz SI, Dahal MV, Penneys N, Trapani RJ, Rogentine N. HLA antigens in pemphigus. *Arch. Dermatol.* 1973;108:53-5.
76. Katz SI, Hertz KC, Rogentine GN, Strober W. HLA B8 and dermatitis herpetiformis in patients with IgA deposits in skin. *Arch. Dermatol.* 1977; 113:155-6.
77. Kauppinen K, Stubb S. Drug eruptions : causative agents and clinical types. *Acta. Derm. Venereol. (Stockh)* 1984;64:320-4.
78. Khalil I, Lepage V, Douay C, Morin L, Al-Daccak R, Wallach D, et al. HLA DQB1*0301 allele is involved in the susceptibility to erythema multiforme. *J. Invest. Dermatol.* 1991;97:697-700.

79. Koeppel MC, Sayag J. Quel est l'intérêt du système HLA en dermatologie?. *Ann Dermatol Venereol* 1988; 115:99-112.
80. Krain LS, Terazaki PI. HLA types in atopic dermatitis. *Lancet* 1973; i:1059-60.
81. Krain LS, Terazaki PI, Newcomer VD, Mickey MR. Increased frequency of HLA A 10 in pemphigus vulgaris. *Arch. Dermatol.* 1973; 108:803-5.
82. Krensky A, Berenberg W, Shanley K, Yunis EJ. HLA antigens in muco-cutaneous lymph node syndrome in New England. *Pediatrics* 1981;67:741-3.
83. Kuntz BME, Goertz G, Merk H, Strohmeyer G, Bruster HT. HLA-A3 and B7 in porphyria cutanea tarda. *Tissue Antigens* 1984;24:67-70.
84. Kushimoto H, Aoki T. Toxic erythema with generalized follicular pustules caused by streptomycine. *Arch. Dermatol.* 1981;117:444-5.
85. Lambert DG, Dalac S, Beer F, Chavannet P, Portier H. Acute generalized exanthematous pustular dermatitis induced by diltiazem. *Br. J. Dermatol.* 1988;118:308-9.
86. Larbre B, Kanitakis J, Savy C, Besnard V, Faure M, Claudy A. Pustulose exanthématique aiguë généralisée au cours d'un traitement par amoxapine (Defanyl®). *Ann. Dermatol. Venereol.* 1994;121:40-1.
87. Larbre B, Larbre JP, Nicolas JF, Fauvet N, Faure M, Thivolet J. Toxidermie pustuleuse au disulfirame. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1990;117:721-2.
88. Lemarchand-Venencie F, Lepace V, Belaïch S, Civatte J, Rabian C, Chidiac A, Colombani J, Degos L. Typage HLA dans la maladie de Kaposi classique et africaine. *Pathol. Biol.* 1986;34:761-4.
89. Lotem M, Ingber A, Segal R, Sandbank M. Generalized pustular drug rash induced by hydroxychloroquine. *Acta. Derm. Venereol. (Stockh)* 1990;70:250-1.
90. Ludeschmidt C, Scholz S, Mihaff E, König G, Albert E. Association of progressive systemic scleroderma to several HLA-B and DR alleles. *Arch. Dermatol.* 1987;123:1188-91.
91. Mac Kie RM, Dick HM. A study of HLA antigen distribution in families with atopic dermatitis. *Allergy* 1979; 34:19-33.
92. MacMillan AL. Generalized pustular drug rash. *Dermatologica* 1973;145:285-91.
93. Marce S, Schaefferbeke T, Bannwarth B, Marty L, Dehais J. Pustulose exanthématique aiguë généralisée après prise de sulfasalazine. *Presse Med* 1993;22:271.
94. Masamichi M, Hashimoto K, Yamasaki Y, Shirakura R, Iguchi R, Miyajima T et al. HLA DR antigens in pemphigus among japanese. *Tissue Antigens* 1981;17:238-9.

95. Middleton D, Allen GE. HLA antigen frequency in granuloma annulare. *Br. J. Dermatol.* 1984;110:57-9.
96. Mizoguchi M, Matsuki K, Mochizuki M, Watanabe R, Ogawa K, Harada S, et al. Human Leucocyte Antigen in Sweet's syndrome and its relationship to Behçet disease. *Arch. Dermatol.* 1988;124:1069-73.
97. Mondino BJ, Brown SI, Rabin BS. HLA antigens in ocular cicatricial pemphigoid. *Br. J. Ophthalmol* 1978; 62:265-7.
98. Moraes JR, Moraes ME, Fernandez-Vina M, Diaz LA, Friedman H, Campbell T, et al. HLA antigens and risk for development of pemphigus foliaceus in endemic areas of Brazil. *Immunogenetics* 1991;33:388-91.
99. Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE. The HLA dermatosis connection. *JEADV* 1992,1:247-54.
100. Nolan L, O'Malley K. Adverse drug reactions in the elderly. *Br. J. Hosp. Med.* 1989;41:446-57.
101. Nusslein HG, Jahn H, Lösch G, Guggenmoos-Holzmann I, Leibold W, Kalden JR. Association of HLA Bw35 with mucocutaneous lesions in rheumatoid arthritis patients undergoing sodium aurothiomalate therapy. *Arthritis. Rheum.* 1984;27:833-6.
102. Ogoshi M, Yamada Y, Tani M. Acute generalized exanthematic pustulosis induced by cefaclor and acetazolamide. *Dermatology* 1992;184:142-4.
103. Ohkido M, Ozawa A, Matsuo I, Miizuma K, Nakano M, Tsuji K et al. HLA antigens and susceptibility to atopic dermatitis. *Monogr. Allergy* 1977; 11:36-43.
104. Olerup O, Zetterquist H. HLA-DR typing by amplification with sequence-specific primers (PCR-SSP) in 2 hours : alternative to serological DR typing in clinical practice including donor-recipient matching in cadaveric transplantation. *Tissue Antigens* 1992; 39:225-35.
105. Olerup O, Aldener A, Fogdell A. HLA-DQB1 and DQA1 typing by amplification with sequence specific primers (PCR SSP) in 2 hours. *Tissue Antigens* 1993;41:119-34.
106. Otley CC, Wenstrup RJ, Hall RP. DNA sequence analysis and restriction fragment length polymorphism (RFLP) typing of the HLA-DQw2 alleles associated with dermatitis herpetiformis. *J. Invest. Dermatol.* 1991;97:318-22.
107. Oxholm A, et al. Increased frequency of HLA-DR2 in patients with Darier's disease. *Br. J. Dermatol.* 1990;123:845-8.
108. Park MS, Terasaki PI, Ahmed AR,, Tiwari JL. HLA DRW 4 in 91% of jewish pemphigus vulgaris patients. *Lancet* 1979; ii: 441-2.

109. Pellicano R, Ciavarella G, Lomuto M, Di Giorgio G. Genetic susceptibility to fixed drug eruption : evidence for link with HLA-B22. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994;30:52-4.
110. Plantin P, Piette F, Le Roy JP, Grulier A, Guillet G, Bergoend H. Toxidermie exanthématique et pustuleuse, à propos de 6 cas, revue de la littérature. *Rech. Dermatol.* 1988;1:385-94.
111. Powell FC, Rogers RS, Dickson ER, Breannan Moore S. An association between HLA DR1 and lichen planus. *Br. J. Dermatol.* 1986;114:473-8.
112. Powis SH, Trowsdale J. HLA and diseases. *Br. J. Clin. Pract.* 1991;45:116-20.
113. Purcell KG, Spencer LV, Simpson PM, Helman SW, Oldfather JW, Fowler JF. HLA antigens in lichen sclerosus et atrophicus. *Arch. Dermatol.* 1990;126:1043-5.
114. Reohr PB, Mangklabruks A, Janiga AM, DeGroot LJ, Benjasuratwong Y, Soltani K. Pemphigus vulgaris in siblings : HLA-DR4 and HLA-DQw3 and susceptibility to pemphigus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1992;27:189-93.
115. Retornaz G, Betuel H, Ortonne JP, Thivolet J. HLA antigens and vitiligo. *Br. J. Dermatol.* 1976; 95:173-5.
116. Reveille JD, Bias WB, Winkelstein JA, Provost TT, Dorsch CA, Arnett FC. Familial systemic lupus erythematosus : immunogenetic studies in eight families. *Medicine* 1983; 62:21-33.
117. Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJG. Drug reactions 2962-83 in *Textbook of Dermatology*. 5ème edition. 1992; Blackwell Sc Pub.
118. Rouchouse B, Bonnefoy M, Pallot B, Jacquelin L, Dimoux-Dime G, Claudy AL. Acute generalized exanthematous pustular dermatitis and viral infection. *Dermatologica* 1986;173:180-4
119. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch. Dermatol.* 1991;127:1333-8.
120. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990;23:1039-58.
121. Roujeau JC, Huynh TH, Bracq C, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Genetic susceptibility to Toxic Epidermal Necrolysis. *Arch. Dermatol.* 1987;123:1171-3.
122. Rowland Payne CME, Staughton RCD. Toxidermie pustuleuse provoquée par la carbamazépine. *JDP* 1984. 9: CC 46.
123. Russel AS, Schlaut J. Association of HLA -A1 antigen and susceptibility to recurrent cold sores. *Arch. Dermatol.* 1977;113:1721-2.
124. Russel TJ, Schultes LM, Kuban DJ. Histocompatibility antigens associated with psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287:738-40.

125. Ryder LP, Svejgaard A. Histocompatibility associated disease. In Looor F, Roelants E (eds) : B and T cells immune recognition, John Wiley and Sons, New York 1977 p 437- 56.
126. Sachs JA, Leonard JN, Griffiths CE.M, Walker-Smith JA, Fry L. Different HLA associated gene combinations code to coeliac disease and dermatitis herpetiformis. *J. Invest. Dermatol.* 1985; 84:454.
127. Safai B, Myskowski PL, Dupont B, Pollack MS. Association of HLA-DR5 with *Mycosis fungoides*. *J. Invest. Dermatol.* 1983;80:395-397.
128. Saurat JH. Cutaneous manifestation of graft-versus-host disease. *Int. J. Dermatol.* 1981;20:249-56.
129. Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM. *Dermatologie et vénéréologie*. Masson Paris 2ème édition 1991.
130. Schallreuter KU, Levenig C, Kühnl P, Löliger C, Hohl-Tehari M, Berger J. Histocompatibility antigens in vitiligo : Hamburg study on 102 patients from northern Germany. *Dermatology* 1993;187:186-92.
131. Service de Dermatologie Hôpital Henri Mondor Université Paris XII. Toxidermies pustuleuses à l'ampicilline, 4 observations. *JDP* 1985;10:P185.
132. Service de Dermatologie Hôpital Henri Mondor Université Paris XII. Toxidermie pustuleuse et macrolides : 5 cas. *JDP* 1988;13:P160
133. Shear NH, Spielberg SP, Grant DM, et al. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncrasic toxicity. *Ann. Intern. Med* 1986;105:179-84.
134. Sheridan DP, Lane PR, Irvine J, Martel MJ, Hogan DJ. HLA typing in actinic prurigo. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1990; 22:1019-23
135. Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, Jordon RE, Stastny P, Gilliam JN. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus : a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann. Intern. Med.* 1982; 97:664-71.
136. Spencer JM, Silvers DN, Grossman ME. Pustular eruption after drug exposure : is it pustular psoriasis or a pustular drug eruption. *Br. J. Dermatol.* 1994;130:514-9.
137. Spindler E, Janier M, Bonnin JM, Caralotti A, Daniel F. Pustulose exanthématique aiguë généralisée liée à la buphénine : 1 cas. *Ann. Dermatol. Vénéréol.* 1992;119:273-5.
138. Stephen IK. Histocompatibility antigens and disease. *Arch Dermatol* 1977;113:1715.
139. Stough D, Guin JD, Baker GF, Haynie L. Pustular eruptions following administration of cefazolin : a possible interaction with methyldopa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987;16:1051-2.

140. Swanbeck G, Dahlberg E. Cutaneous drug reactions. An attempt to quantitative estimation. *Arch. Dermatol. Res.* 1992;284:215-8.
141. Szafer F, Brautbar C, Tzfon E. Detection of disease-specific restriction fragment length polymorphisms in pemphigus vulgaris linked to the Dqw1 and Dqw3 alleles of the HLA-D region. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987;84:6542-5.
142. Thivolet J. Système HLA et maladies cutanées. *Rev. Prat. (Paris)* 1983;35:1867-72.
143. Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, Vartiainen P, Julin M. Psoriasis and CW6. *Br. J. Dermatol.* 1980;102:179-84.
144. Tiwari JL, Lowe NJ, Abramovits W, Hawkins BR, Park MS. Association of psoriasis with HLA DR7. *Br. J. Dermatol.* 1982; 106:227-30.
145. Tiwari JL, Terasaki PI. HLA and disease associations. Chapter 7, *Dermatology.* 113-151 Springer-Verlag 1985; New York Berlin Heidelberg Tokyo.
146. Torii H, Nakagawa H, Ishibashi Y, Tokunaga K, Juji T. Genetic polymorphisms in HLA A, B, C and DR antigens in japanese patients with palmoplantar pustulosis. *Dermatology* 1994;188:290-2.
147. Trüeb RM, Burg G. Acute generalized exanthematous pustulosis due to doxycycline. *Dermatology* 1993;186:75-8.
148. Tsuda S, Kato K, Karashima T et al. Toxic pustuloderma induced by ofloxacin. *Acta. Derm. Venereol (Stockh)* 1993;73:382-4.
149. Tsuji K, Inouye H, Nose Y, Sasazuki T, Osawa A, Ohkido M. Further study on HLA A, B, C, D, DR and haplotype antigen frequencies in psoriasis vulgaris. *Acta. Derm. Venereol. (Stockh.)* 1979; 87:107.
150. Tzfon EE, Scherman L, Battat S, Brautbar H. No antigen is significant in classic Kaposi's sarcoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1993;28:118-9.
151. Vaidya S, Tying SK, Johnson LB, Fine JD. HLA and Epidermolysis bullosa. *Arch. Dermatol.* 1991; 127:1524-7.
152. Vaillant L, Esteve E. Les nouvelles toxidermies. *Nouv. Dermatol.* 1994;13:620-40.
153. Valsecchi R, Bontempelli M, Rossi A, Bellavita P, Barcella A, Di Landro A. et al. HLA-DR and DQ antigens in lichen planus. *Acta. Derm. Venereol. (Stockh.)* 1988; 68:77-80.
154. Valsecchi R, Vicari O, Frigeni A, Foadelli L, Naldi L, Cainelli T Familial alopecia areata : genetic susceptibility or coincidence? *Acta. Derm. Venereol. (Stockh.)* 1985; 65:175-7.

155. Van Arsdel PP. Allergy and adverse drug reactions. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1982;6:833-45.
156. Venning GR. Validity of anecdotal reports of suspected adverse drug reactions : the problem of false alarms. *Br. Med. J.* 1982;284:249-51.
157. Venulet J, Blattner R, Von Bülow J, Berneker GC. How good are articles on adverse drug reactions ? *Br. Med. J.* 1982;284:252-4.
158. Villada G, Roujeau JC, Clérici T, Bourgault I, Revuz J. Immunopathology of toxic epidermal necrolysis. *Arch. Dermatol.* 1992;128:50-3.
159. Wakefield PE, Berger TG, James WD. Atenolol-induced pustular psoriasis. *Arch. Dermatol.* 1990;126:968-9.
160. Walton S, Keczkcs K, Learoyd PA, Rajah SM. HLA A, B and DR antigens in nickel sensitive females. *Clin. Exp. Dermatol.* 1986; 11:636-40.
161. Ward JM Barnes RMR. HLA antigens in persistent palmoplantar pustulosis and its relationship to psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 1978;99:477-83.
162. Watson RM. Lane AT. Barnett NK. Bias WB. Arnett FC. Provost TT. Neonatal lupus erythematosus : a clinical, serological and immunogenetic study with review of the literature. *Medicine*, 1984; 63:362-78.
163. Williams RC. MS Kenzie AW. Roger JH. Joysey VC. HLA antigens in patients with psoriasis guttata. *Br. J. Dermatol.* 1976;95,163-167.
164. Withe SH, Newcomer VD, Mickey MR, Terasaki PI. Disturbance of HLA antigen frequency in psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287:740-3.
165. Yamasaki R et al. Generalized pustular dermatosis caused by isoniazid. *Br. J. Dermatol.* 1985;112:504-6.
166. Yu RCH, Chu TC. Allopurinol-induced toxic pustuloderma. *Br. J. Dermatol.* 1993;128:95-8.
167. Yunis JJ, Mobini N, Yunis EJ, Alper CA, Deulofeut R, Rodriguez A, et al. Common major histocompatibility complex class II markers in clinical variants of cicatricial pemphigoid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994;91:7747-51.
168. Zachariae H, Peterson HO, Nielsen FK, Lamm L. HLA antigens in pustular psoriasis. *Dermatologica* 1977;154:73-7.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	p. 12
II. LE SYSTEME HLA	p. 14
A. INTRODUCTION	p. 15
B. STUCTURE	p. 17
1- Gènes et produits de classe I	p. 17
a / Gènes de classe I	p. 17
b / Molécules de classe I	p.19
2- Gènes et produits de classe II	p.20
a / Gènes de classe II	p.20
b / Molécules de classe II	p. 23
C. METHODES D'EXPLORATION	p. 25
1- Microlymphocytotoxicité	p. 25
2- Biologie moléculaire	p. 25
a / RFLP	p. 25
b / PCR-SSO	p. 26
c / PCR-SSP	p. 27
d / PCR-RFLP	p. 28
e / Séquençage	p. 28
3- Immunologie cellulaire	p. 28
4- Nomenclature	p. 29
D. FONCTIONS DU CMH	p. 30
1- Le « présentoir » : molécules de classes I et II	p. 30
2- Les TAP et le protéasome	p. 31
3- Les lymphocytesT et le TCR	p. 33
4- Rôle fonctionnel	p. 34
E. HLA ET MALADIES	p. 35
1- La liaison génétique	p. 36
2- L'association génétique	p. 36
3- Les méthodes statistiques	p. 40
a / La valeur du X2	p. 40
b / Le risque relatif	p. 40
c / Les origines ethniques et géographiques	p. 40

d / Le phénomène de déséquilibre de liaison	p. 40
F. HLA ET DERMATOSES	p. 41
1- Psoriasis	p. 44
a / Vulgaire	p. 44
b / Avec antécédents familiaux certains	p. 44
c / Rhumatisme psoriasique	p. 45
d / Pustuleux	p. 45
e / En goutte	p. 45
2- Dermatoses bulleuses	p. 46
a / Pemphigus	p. 46
b / Pemphigoïde bulleuse	p. 46
c / Pemphigoïde cicatricielle	p. 46
d / Dermatite herpétiforme	p. 46
e / Pemphigoïde gravidique	p. 47
f / Epidermolyse bulleuse	p. 47
3- Connectivites	p. 47
a / Maladie lupique	p. 47
b / Syndrome de Goujerot-Sjögren	p. 48
c / Sclérodermie	p. 49
4- Maladie de Behçet	p. 49
5- Autres dermatoses	p. 49
a / Erythème polymorphe	p. 49
b / Eczéma de contact	p. 50
c / Dermatite atopique	p. 50
d / Lichen plan	p. 50
e / Lichen scléro atrophique	p. 50
f / Pemphigus bénin familial	p. 51
g / Pelade	p. 51
h / Vitiligo	p. 51
i / Maladie de Darier	p. 51
j / Granulome annulaire	p. 51
k / Syndrome de Sweet	p. 52
l / Prurigo actinique	p. 52

m / Lymphomes	p. 52
n / Sarcome de Kaposi	p. 52
o / Maladies infectieuses	p. 52
6- HLA et réactions cutanées médicamenteuses	p. 53
a / Syndrome de Lyell médicamenteux	p. 53
b / Erythème polymorphe	p. 53
c / LE induit par l'hydralazine	p. 53
d / Toxidermies aux sels d'or	p. 54
e / Toxidermies à l'allopurinol	p. 54
f / « Rash » aux antibiotiques	p. 54
g / Erythème pigmenté fixe	p. 54
7- Conclusion	p. 55
III. LES TOXIDERMIES	p. 56
A. GENERALITES	p. 57
B. CLASSIFICATION ET MECANISMES DES REACTIONS AUX MEDICAMENTS	p. 58
1- Réactions immunologiques	p. 58
a / Prévisibles	p. 58
b / Imprévisibles	p. 59
2- Réactions non immunologiques	p. 60
a / Réactions de type I	p. 60
b / Réactions de type II	p. 60
c / Réaction de type III	p. 60
d / Réactions de type IV	p. 61
C. TOXIDERMIES, AGENTS RESPONSABLES ET TYPES CLINIQUES	p. 61
1- Résultats de diverses études	p. 61
a / Résultats rapportés par deux études finlandaises	p. 61
b / Autres résultats comparables	p. 62
c / Au total	p. 63
2- Les toxidermies « classiques »	p. 64
a / Les exanthèmes maculo-papuleux	p. 64
b / L'urticaire	p. 66

c / L'érythème polymorphe et le syndrome de Stevens-Johnson	p. 66
d / Necrolyse toxique épidermique (Lyell)	p. 67
e / Erythème pigmenté fixe	p. 67
f / Eruptions lichénoïdes	p. 67
g / Photosensibilisation	p. 68
h / Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse	p. 68
i / Lupus induits	p. 68
j / Eruptions acnéiformes	p. 69
k / Placards pustuleux	p. 69
l / Erythème noueux	p. 69
m / Angéites d'hypersensibilité	p. 69
n / Pemphigus induits	p. 69
3- Les « nouvelles » toxidermies	p. 71
IV. LA PUSTULOSE EXANTHEMATIQUE AIGUË GENERALISÉE (PEAG)	p. 72
A. INTRODUCTION	p. 73
B. DIAGNOSTIC POSITIF	p. 73
1- Clinique	p. 73
2- Biologique	p. 74
3- Histologique	p. 74
C. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	p. 74
D. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE	p. 75
1- Etiologie médicamenteuse	p. 75
2- Etiologie non médicamenteuse	p. 79
V. ETUDE PERSONNELLE	p. 80
A. MALADES ET METHODE	p. 81
1- Malades	p. 81
a / Critères d'inclusion	p. 81
b / Critères d'exclusion	p. 81
2- Méthode	p. 81
a / Questionnaire	p. 81
b / Clinique	p. 82

c / Biopsie cutanée	p. 83
d / Virologie	p. 83
e / Détermination des phénotypes HLA	p. 83
f / Groupe contrôle	p. 84
g / Calculs statistiques	p. 84
B. RESULTATS	p. 87
1- Chez les malades atteints de PEAG	p. 87
a / Données de l'interrogatoire	p. 87
b / Analyse de l'épisode toxidermique	p. 87
2- Chez les malades atteints d'exanthème maculo-papuleux (RMP)	p. 90
a / Données de l'interrogatoire	p. 90
b / Analyse de l'épisode toxidermique	p. 90
3- Résultats de l'étude des antigènes HLA	p. 93
a / Etude de classe I	p. 93
b / Etude de classe II	p. 93
VI. DISCUSSION	p. 100
A. LA PEAG, CLINIQUE ET ETIOLOGIE	p. 101
B. LES EMP, CLINIQUE ET ETIOLOGIE	p. 102
C. LES ANTIGENES D'HISTOCOMPATIBILITE	p. 102
1- HLA-B51 et HLA-DR11	p. 102
2- HLA-DQ3 et allèle DQB1*0301	p. 103
3- L'haplotype DRB1*1301, DQA1*0103, DQB1*0603	p. 103
D. HYPOTHESES PHYSIOPATHOLOGIQUES	p. 104
VII. CONCLUSION	p. 106
ANNEXE 1	p. 109
BIBLIOGRAPHIE	p. 122



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Le système HLA est un système complexe dont le rôle biologique essentiel est la présentation de l'antigène aux lymphocytes T au cours de la réponse immunitaire. Depuis plus de vingt ans, des milliers d'études ont été consacrées aux associations HLA-maladies, ceci ayant permis de remplacer l'ancienne notion de « terrain » par celle de « prédisposition immunogénétique ».

Notre étude vise à préciser cette susceptibilité génétique dans deux types de toxidermies. Nous avons étudié les antigènes HLA dans 12 cas de PEAG (forme rare de toxidermie) et dans 17 cas d'EMP (forme très fréquente de toxidermie) par rapport à une population témoin.

Nous avons utilisé une technique de biologie moléculaire permettant de définir les allèles. Malgré un échantillon relativement restreint, cette étude a permis de retrouver une augmentation significative de la fréquence de certains antigènes de classes I et II, avec des différences clairement observées entre PEAG et EMP. Certains antigènes (HLA-B51, DR11 et DQ3) sont préférentiellement liés aux PEAG, d'autres antigènes (HLA DR13 et l'haplotype DRB1*1301, DQA1*0310, DQB1*0603) sont préférentiellement associés aux EMP. Cependant nous n'avons pas pu mettre en évidence de relation physiopathogénique entre les médicaments incriminés et les phénotypes HLA retrouvés.

MOTS CLES :

- HLA
- Classes I et II
- Biologie moléculaire
- PCR-SSP
- Toxidermies
- Pustulose exanthématique aiguë généralisée
- Exanthème maculo-papuleux

