

## **La proposition de valeur d'HLA-G SAS en 5 pages**

### **Sommaire**

1. Immunité : le système HLA.....	2
2. Intérêt de connaître le système HLA du patient .....	3
3. Le logiciel DIGITHLA.....	4
4. Bénéficiaire d'une étude détaillée avec le logiciel DIGITHLA.....	5
1. Le médecin prescrit.....	5
2. Le médecin crée un compte en ligne.....	5
3. A réception de l'haplotype HLA du patient.....	6

## 1. Immunité : le système HLA

Notre immunité tissulaire innée et adaptative est portée par le système HLA. Il s'agit d'un système d'identification antigénique présent sur la membrane de toutes les cellules.

L'immunité innée est caractérisée par le groupe I formé de sous-groupes appelés locus A, B et Cw. L'identification antigénique se trouve présente sur la membrane de toutes les cellules - exceptées les globules rouges.

L'immunité adaptative caractérisée par le groupe II est formé des locus DR, DQ et DP. L'identification antigénique cellulaire est présente sur toutes les cellules sanguines et immunitaires.

Les gènes du système HLA se trouvent dans la partie médiane des bras courts du chromosome 6 appelé paléo chromosome.

Les gènes correspondants sont présents sur les deux branches chromosomiques et les variations de chacun des locus sont dénommées allèles. Il y a deux allèles par locus, soit un total de 12 allèles qui nous caractérisent et nous identifient que l'on appelle Haplotype HLA. Ils sont répartis de la façon suivante : 2 allèles HLA-A , 2 allèles HLA-B, 2 allèles HLA-Cw, 2 allèles HLA-DR, 2 allèles HLA-DQ, 2 allèles HLA-DP. D'autres locus existent notamment HLA-G, permettant la tolérance immunitaire lors de la grossesse chez la femme enceinte.

Chacun des allèles est spécifique de la présence d'un certain nombre d'états morbides potentiels appelés comorbidités. Ces comorbidités peuvent être activées par certaines molécules présentes dans l'environnement du fait d'une analogie avec les antigènes du soi. La réaction contre la molécule débordant sur les éléments cellulaires analogues. La production par le système immunitaire d'anticorps dirigés contre les constituants de l'organisme auquel il appartient, découle donc d'un **mimétisme moléculaire**. Le mimétisme moléculaire peut-être viral, microbien, xénobiotique ou aux métaux lourds.

Nous comprenons alors l'opportunité offerte par l'haplotype HLA à un ou plusieurs facteurs liés au mimétisme moléculaire pour éventuellement activer (exacerber) une ou plusieurs comorbidités vers un tableau de maladies spécifiques, maladies auto-immunes, maladies cardiovasculaires, maladies neurodégénératives, cancer et hémopathies.

L'haploype HLA complet identifie certaines maladies comme plus probables que d'autres. C'est l'influence de l'environnement, donc de l'épigénétique, qui opère ensuite une sélection parmi ces plus probables. Le processus de sélection doit être - et peut-être - objectivé par l'historique médical de l'individu et par l'identification de son mode réactionnel à l'aide d'un questionnaire de vie.

## 2. Intérêt de connaître le système HLA du patient

Connaître les 10 allèles de son système HLA est d'un grand intérêt. Le rôle de ces allèles va bien au-delà de la sélection des donneurs-receveurs potentiels pour une greffe. En effet, le système HLA définit en grande partie notre système immunitaire, et donc les maladies qui lui sont liées. Par exemple, l'allèle HLA-B27 est une confirmation de diagnostic de spondylarthrite ankylosante, tandis que l'allèle HLA-B5 est très fréquemment retrouvé dans la maladie de Behçet. En fait, ce sont **plus de 200 comorbidités** qui sont impactées par la présence, ou non, de certains allèles, notamment les maladies auto-immunes - mais aussi les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives, les cancers et les hémopathies.

Notre système immunitaire attaque tout ce qui est étranger. Pour éviter que les leucocytes (globules blancs) attaquent nos propres cellules, chacune d'entre-elles expose à sa surface des protéines spécifiques (les protéines du "soi"). La cellule est donc reconnue et épargnée. Malheureusement, certaines des molécules "étrangères" existant dans notre environnement ressemblent à une ou plusieurs protéines du soi. On parle alors de "**mimétisme moléculaire**". Dans ce cas, la réaction immunitaire, déclenchée contre la molécule étrangère, va aussi cibler les éléments cellulaires "analogues", attaquant certaines de nos cellules. Le mimétisme moléculaire peut être de nature virale, microbienne, xénobiotique ou aux métaux lourds. Il est intéressant de connaître nos mimétismes moléculaires afin de s'en protéger, de mieux identifier nos comorbidités et, le cas échéant, de mieux diagnostiquer.

Des centaines d'associations entre allèles et comorbidités ont été décrites dans la littérature scientifique au cours de ces derniers 40 ans. Toute cette connaissance a été compilée au sein de la plateforme DIGITHLA pour être mise à disposition de la

manière la plus simple et la plus efficace possible. Il suffit de soumettre les 10 allèles de l'haplotype HLA du patient pour obtenir immédiatement la liste des comorbidités qui lui sont spécifiques, ce qui permet de définir un risque, valider un diagnostic et/ou déterminer les causes ayant conduit à la maladie : un premier pas vers une **proposition thérapeutique personnalisée**.

### 3. La plateforme logicielle DIGITHLA

DIGITHLA intègre la plupart des relations connues entre :

- allèles HLA et comorbidités/maladies,
- allèles HLA et éléments viraux/bactériens/métaux lourds,
- maladies et virus/bactéries/métaux lourds.

A partir d'un haplotype HLA donné, DIGITHLA calcule les probabilités pour chaque maladie en fonction du nombre d'allèles associés à la comorbidité et également du nombre d'allèles liés aux virus, bactéries, métaux lourds et xénobiotiques associés (à la maladie).

La plateforme logicielle prend aussi en compte les liens existants entre les diverses maladies et les réactions post vaccinales, tuberculiques, porphyriques, les terrains cœliaque et psoriasique, et les caractéristiques ethniques.

Pour un patient donnée, la liste des comorbidités proposées correspond associations aux allèles-comorbidités publiées dans la littérature scientifique. Cette liste peut être longue - bien qu'elle soit restreinte aux allèles présents dans l'haplotype du patient. L'historique médical et un questionnaire de vie quotidienne permettent d'**identifier le mode réactionnel du patient** ce qui réduit la liste des comorbidités à quelques propositions seulement.

La plateforme DIGITHLA fournit aussi automatiquement la liste des mimétismes moléculaires du patient, c'est à dire la liste des métaux, virus et bactéries susceptibles de déclencher une réponse immunitaire pouvant déboucher sur le passage d'une probabilité (comorbidité) à l'émergence de la maladie.

Sur demande spécifique, une **analyse détaillée** de l'haploype d'un patient est réalisée par les experts médicaux de la société HLA-G SAS. Des exemples de temlles analyses détaillées sont disponible ssur le site : hla-expert.com

Parce qu'il détermine des causes génétiques qui identifient l'évolution épigénétique, la plateforme DIGITHLA propose un diagnostic personnalisé précoce : une révolution dans le diagnostic médical des maladies liées au système immunitaire.

## 4. Bénéficiaire d'une analyse détaillée

### 1. Le médecin prescrit un typage HLA.

- Pour obtenir l'haploype HLA d'un patient, une simple prise de sang suffit. L'analyse nécessite environ 10 jours et peut être prise en charge par le Sécurité Sociale dès lors qu'elle intervient dans le cadre d'une "*Recherche de comorbidités dans le cadre de M.A.I.*" (MAI : Maladies Auto-Immunes). Sur l'ordonnance, demandez "*les allèles A, B, Cw, DQ et DR*" et n'oubliez pas de joindre la feuille de consentement signée par le médecin et le patient.

Il y a deux laboratoires en France capables de faire le typage HLA, chacun avec son propre formulaire : choisissez le bon formulaire (ou parer aux problèmes en remplissant les deux). Des exemples de remplissage et les formulaires vierges sont fournies à la fin de ce document. Vous pouvez également télécharger les formulaires vierges sur :

- <http://www.pds.synlab.fr/Media/PDF/BIOALPES/FormulairegenetiqueAlpigene.pdf>
- <https://biorecos.cerballiance.fr/wp-content/uploads/2021/04/Consentement-Demande-de-typage-HLA.pdf>

### 2. Le médecin crée un compte en ligne et achète une analyse détaillée de l'haploype HLA de son patient sur le site : **hla-expert.com**

- Le login est son adresse email, le mot de passe est fournit par la société HLA-G SAS.
- Paiement par CB.

3. A réception de l'haploype HLA du patient, le médecin se connecte à la plateforme DIGITHLA et entre l'historique médical, les réponses aux questions de vie quotidienne et l'haploype du patient.

- Le médecin est informé par email dès que l'analyse détaillée est disponible en téléchargement sur le site hla-expert.com (normalement sous 2-3 jours, maximum 15 jours).
- L'analyse détaillée proposée par HLA-G SAS peut être éditée en ligne, très simplement, afin de coller complètement aux conclusions du praticien.

! DIGITHLA ne demande et ne stocke aucune donnée nominative relative aux patients. Tous les échanges de données sont cryptés ce qui garantit la confidentialité des communications.

Commercialisée depuis déjà deux ans, DIGITHLA a bénéficié des retours d'expériences de ses premiers clients-praticiens : l'ergonomie d'utilisation est très fluide et intuitive.

Des mises à jour régulières permettent au logiciel DIGITHLA d'intégrer au fur et à mesure de leur publication, les nouvelles associations découvertes entre allèles et comorbidités.