

## NOMENCLATURE DES FACTEURS DU SYSTÈME HL-A\*

*Lors de la troisième conférence sur les essais d'histocompatibilité tenue à Saint-Vincent, Italie, en juillet 1967, les participants sont convenus d'instituer, en votant par correspondance, un Comité de nomenclature composé de spécialistes du typage tissulaire, de l'immunologie et de la génétique humaine. Ce Comité a été invité à proposer une nomenclature des antigènes leucocytaires dont il y aurait lieu d'espérer qu'elle serait universellement acceptable. Le Secrétariat de l'OMS a été prié de prêter son concours au Comité et de faciliter ses travaux. Voici le texte du mémorandum rédigé par le Comité.<sup>1</sup>*

Après la description du premier iso-antigène leucocytaire humain (Mac) en 1958, plusieurs autres facteurs leucocytaires et plaquettaires spécifiques ont été définis par des réactions d'agglutination, de fixation du complément et de cytotoxicité. Ces facteurs ayant été découverts dans différents tissus, l'hypothèse fut émise qu'il s'agissait d'antigènes d'histocompatibilité. L'analyse par ordinateur a bien facilité la définition de ces facteurs antigéniques et la description de leurs rapports génétiques. Depuis lors, de nombreux facteurs leucocytaires et plaquettaires ont été découverts. La complexité de leurs rapports, mise en évidence par des études de population et de linkage, a conduit à penser que la plupart d'entre eux appartiendraient à un seul système complexe. Cette hypothèse a été confirmée par des études sur des familles, faisant appel à la fois à des techniques sérologiques, à des greffes cutanées et à des techniques de culture lymphocytaire. Un Comité international de nomenclature a proposé que le locus principal soit désigné

par les lettres HL-A.<sup>2</sup> Le présent rapport traite de la nomenclature des facteurs spécifiques bien définis au sein du système HL-A, à l'exclusion de tout autre système antigénique.

Jusqu'à présent, la plupart des facteurs spécifiques définis par les anticorps antileucocytaires étaient désignés différemment selon les laboratoires. En établissant une nouvelle terminologie, le Comité de nomenclature s'est servi, dans toute la mesure du possible, des nombres déjà utilisés couramment, sans se préoccuper de priorités ni de rapports génétiques présumés.

L'unanimité s'est faite sur la dénomination de certains facteurs spécifiques au sujet desquels des données confirmées avaient été obtenues soit lors des séances des groupes de travail, soit par échange de sérums (voir tableau).

### *Description de la nomenclature*

L'usage de chiffres placés en indice, de lettres italiques, de lettres minuscules et autres moyens analogues a été évité pour faciliter la composition, les transmissions et le traitement par ordinateur.

Le Comité a recommandé que chacun des facteurs spécifiques soit désigné par un nombre. Pour établir la distinction entre des facteurs spécifiques étroitement liés mais légèrement différents, il a préconisé l'addition au symbole du système d'un nombre précédé d'un point. Entre les facteurs spécifiques désignés par un même nombre, le coefficient de corrélation sera donc élevé, généralement supérieur à 0,90. Pour affirmer que deux facteurs spécifiques, bien qu'étroitement associés, sont néanmoins différents, il faudrait s'assurer que les réactions discordantes sont reproductibles. Il est jugé indispensable que, dans tous les comptes rendus, la description et la désignation d'un sérum comportent

\* La version anglaise de ce document a paru dans *Bull. Org. mond. Santé*, 1968, 39, 483.

<sup>1</sup> Le Comité était composé comme suit: D<sup>r</sup> F. H. ALLEN, New York Blood Center, New York, N.Y., Etats-Unis d'Amérique; Professeur D. B. AMOS, Duke Medical Center, Durham, N.C., Etats-Unis d'Amérique (*Président*); D<sup>r</sup> J. R. BATCHELOR, Queen Victoria Hospital, East Grinstead, Sussex, Angleterre; D<sup>r</sup> W. F. BODMER, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, Calif., Etats-Unis d'Amérique; Professeur R. CEPPELLINI, Institut de Génétique médicale, Université de Turin, Italie; Professeur J. DAUSSET, Institut de Recherches sur les Maladies du sang, Hôpital Saint-Louis, Paris, France; D<sup>r</sup> R. D. OWEN, California Institute of Technology, Pasadena, Calif., Etats-Unis d'Amérique (*Vice-Président*); D<sup>r</sup> ROSE PAYNE, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, Calif., Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> J. J. VAN ROOD, Université de Leyde, Leyde, Pays-Bas; D<sup>r</sup> N. R. SHULMAN, National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, Bethesda, Md., Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> P. I. TERASAKI, University of California School of Medicine, Los Angeles, Calif., Etats-Unis d'Amérique; D<sup>r</sup> Z. TRNKA, Service de l'Immunologie, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse (chargé des fonctions de *Secrétaire*); D<sup>r</sup> R. L. WALFORD, University of California School of Medicine, Los Angeles, Calif., Etats-Unis d'Amérique.

<sup>2</sup> Amos, D. B. (1968) *Science*, 160, 659-660.

NOUVELLE NOMENCLATURE HL-A ET DÉSIGNATIONS ANTÉRIEURES <sup>a</sup>

Nouvelle nomenclature HL-A <sup>b</sup>	Amos	Batchelor	Ceppellini	Dausset	Kissmeyer-Nielsen	Payne/Bodmer	van Rood	Shulman	Terasaki	Walford
HL-A1	19	1	To-8	11	LA1	LA1	LA1	—	1	Lc-1
HL-A2, ou HL-AMac	1	5	To-9	1 ou Mac	LA2	LA2	8a	PI(G)Ly <sup>B1</sup>	2	Lc-2
HL-A3	4	—	To-10	12	LA3	LA3	LA3	Hill	8	Lc-3
HL-A4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
HL-A5	45	25	To-5	5	—	—	Da5	—	6	—
HL-A6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
HL-A7	2	—	To-20	10	—	4d	7c	—	5	Lc-8
HL-A8	41	2	To-7	8	—	7d	7d	—	11	Lc-7

<sup>a</sup> Un tiret (—) signifie qu'aucun symbole n'a été prévu dans la nomenclature en cause.

<sup>b</sup> HL-A4 sera réservé à l'un des facteurs 4 <sup>a</sup> les plus fréquemment observés et HL-A6 à l'un des facteurs 4 <sup>b</sup> les plus fréquemment observés. Pour fixer la désignation de ces facteurs spécifiques, un échange de sérums entre les laboratoires collaborateurs sera nécessaire.

l'identification du donneur de l'anticorps et la date de la prise de sang.

Une série de facteurs sérologiques comme les facteurs spécifiques HL-A fait partie d'un système si les recombinaisons génétiques entre leurs déterminants correspondants sont faibles. La limite réelle de ce taux de recombinaison est fixée par l'analyse de familles humaines, si bien qu'il est improbable qu'elle puisse être très inférieure à 1%. La conséquence fréquente, mais non obligatoire, d'une liaison aussi étroite est une association entre les facteurs à l'échelle de la population, association qui peut varier d'une population à une autre. Pour reconnaître qu'un nouveau facteur appartient à un système tel que HL-A, il y a ainsi lieu non seulement de faire une analyse des corrélations dans une population, avec les facteurs HL-A bien déterminés, mais encore de faire des études de familles. Il faut donc que les familles étudiées fournissent directement des renseignements sur d'éventuelles recombinaisons dans lesquelles interviendrait le nouveau facteur postulé. Le Comité a recommandé qu'un nouveau facteur ne soit rattaché au système HL-A que s'il n'y a aucune recombinaison chez au moins 20 enfants appartenant à 3 familles, au minimum, génétiquement appropriées. Il serait alors improbable que le nouveau facteur puisse être indépendant du système HL-A, une liaison «relativement lâche» n'étant toutefois pas exclue, par exemple avec une fraction de recombinaison d'environ 10% au seuil de probabilité de 0,1. De nouvelles études de familles mettant en évidence un taux de recombinaison entre les facteurs HL-A inférieur à 1%, ou des preuves chimiques menant à une compréhension des rapports gène-antigène pourraient, à l'avenir, justifier la subdivision du système HL-A en unités génétiques plus restreintes. La désignation d'une telle subdivision se ferait alors par addition d'un symbole commun juste avant les nombres définissant les facteurs.

#### Système de notation

Dans la présentation des données, il faut que les facteurs à typer et les réactifs de typage soient spécifiés. Les facteurs sérologiques sont indiqués par le nombre placé après le symbole du système, par exemple HL-A1, HL-A2, etc. Les autres facteurs à forte corrélation avec un facteur principal sont indiqués par un deuxième nombre précédé d'un point, par exemple HL-A2 pour le facteur principal et HL-A2.1 pour le facteur associé.

Le phénotype complexe d'un individu peut être présenté dans un tableau à condition que celui-ci

indique les réactions sérologiques. Dans un texte, le phénotype doit être représenté par le symbole du système suivi des nombres qui correspondent aux facteurs observés, ces nombres étant séparés par des virgules. Par exemple, un donneur positif pour les facteurs 1, 2, 7 et 8 et négatif pour 3 serait désigné par HL-A1, 2, 7, 8. Mais pour que cette notation ait un sens, il est indispensable que les antisérums utilisés soient spécifiés afin que les réactions *négatives* puissent se déduire de l'indication du phénotype, quoiqu'elles n'y figurent pas expressément.

Le génotype doit être déterminé par une analyse de ségrégation de familles identifiant les deux jeux de facteurs régis par les deux chromosomes homologues. Ces jeux, ou haplotypes, sont indiqués entre parenthèses par les facteurs hérités en couplage; ainsi, en reprenant l'exemple précité, les haplotypes pourraient être HL-A(1,8) et HL-A(2,7). Le génotype est indiqué par les deux haplotypes séparés par un trait oblique, par exemple HL-A(1,8/2,7).

#### *Affectation de nombres*

Pour aboutir à la désignation internationale des facteurs HL-A, il est recommandé de procéder comme il est indiqué ci-après. En attendant l'autorisation de mise en application, il convient de recourir à une désignation locale;<sup>1</sup> il ne faut pas utiliser de nombres précédés du symbole HL-A.

*Essai préliminaire dans le laboratoire d'origine.* Le chercheur doit examiner les sérums qui, présumant-il, définissent de nouveaux facteurs spécifiques au sein de sa propre série de donneurs à caractéristiques bien déterminées, en les comparant aux antisérums qui définissent des facteurs spécifiques HL-A connus. Il est préconisé:

- 1) qu'il s'efforce de se procurer plus d'un sérum définissant le nouveau facteur spécifique présumé;
- 2) qu'il dispose d'au moins 200 ml de chaque réactif. (Peuvent être considérées comme équivalentes des quantités plus faibles à condition que le titre du sérum soit élevé.)
- 3) qu'il utilise des réactifs permettant d'obtenir une reproductibilité d'au moins 95% par une technique reconnue, spécifiée par lui;
- 4) que ces réactifs soient mono- ou oligospécifiques d'après les épreuves d'absorption sur au moins 10 cellules positives lors d'un nouvel essai sur le

donneur du sérum immunisant ou sur au moins 10 cellules fortement réagissantes.

#### *Autorisation de mise en application.*

1. Les sérums doivent être éprouvés sur les membres de 3 ou de plus de 3 familles génétiquement appropriées comprenant au minimum 20 enfants; ils ne doivent donner aucune recombinaison avec les facteurs HL-A.

2. Lorsque ces critères ont été satisfaits, les résultats doivent être soumis à un laboratoire collaborant avec l'OMS. Celui-ci peut procurer au chercheur des cellules récentes ou congelées provenant de sa propre série de donneurs à caractéristiques bien déterminées. Les détails du mode opératoire seront établis par accord entre le chercheur et le laboratoire.

3. Finalement, il doit être prouvé que le réactif se révèle effectivement monospécifique par absorption sur, en général, les cellules d'au moins 30 sujets positifs si la fréquence de la réaction est supérieure à 15%, ou sur les cellules d'au moins 15 donneurs positifs si la fréquence de la réaction est inférieure à 15%.

4. S'il se confirme qu'il s'agit vraisemblablement d'un facteur spécifique nouveau, il convient de faire procéder à une vérification par un second laboratoire collaborateur.

5. Tous les renseignements pertinents seront soumis au membre du Comité de nomenclature chargé des fonctions de Secrétaire qui, par circulaire, sollicitera des laboratoires collaborateurs un vote par correspondance.

6. Si le facteur spécifique en cause ne correspond à aucun facteur préalablement désigné, le membre chargé des fonctions de Secrétaire lui attribuera une désignation.

Deux sérums ne peuvent être considérés comme définissant le même facteur spécifique que s'ils donnent des résultats identiques lorsqu'ils sont éprouvés sur une série d'environ 100 cellules dont 10, au moins, positives et 10, au moins, négatives. Toute discordance observée lors de la première épreuve doit disparaître à la seconde ou après absorption.

\* \* \*

Ont consenti à collaborer bénévolement avec l'OMS à l'étude et à l'identification des antigènes leucocytaires les laboratoires des personnalités suivantes:

D<sup>r</sup> D. B. Amos et D<sup>r</sup> C. Zmijewski, Department of Microbiology and Immunology, Duke Medical Center, Durham, N.C., Etats-Unis d'Amérique

<sup>1</sup> Voir: Curtoni, E. S., Mattiuz, P. L. & Tosi, R. M., éd. (1967) *Histocompatibility testing 1967: Report of a Conference and Workshop, Torino and Saint-Vincent, Italy, 14-24 June 1967*, Copenhagen, Munksgaard.

- D<sup>r</sup> J. R. Batchelor, McIndoe Memorial Research Unit, Blond Laboratories, Queen Victoria Hospital, East Grinstead, Sussex, Angleterre
- Professeur R. Ceppellini, Institut de Génétique médicale, Université de Turin, Turin, Italie
- Professeur J. Dausset, Institut de Recherches sur les Maladies du Sang, Hôpital Saint-Louis, 2 Place du Docteur-Fournier, Paris X<sup>e</sup>, France
- D<sup>r</sup> P. Ivanyi, Institut de Biologie expérimentale et de Génétique, Académie des Sciences de Tchécoslovaquie, Budejovicka 1083, Prague 4, Tchécoslovaquie
- D<sup>r</sup> F. Kissmeyer-Nielsen, Banque du Sang et Laboratoire de Détermination des Groupes sanguins, Hôpital municipal d'Aarhus, Aarhus, Danemark
- D<sup>r</sup> P. J. Morris, Department of Surgery, University of Melbourne, Parkville N.2., Melbourne, Australie
- D<sup>r</sup> Rose Payne et D<sup>r</sup> W. Bodmer, Department of Medicine (Haematology), Stanford University School of Medicine, Palo Alto, Calif. 94304, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> J. J. van Rood, Département d'Immuno-hématologie, Université de Leyde, Leyde, Pays-Bas
- D<sup>r</sup> N. R. Shulman, Clinical Haematology Branch, National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Md. 20014, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> P. I. Terasaki, Department of Surgery, School of Medicine, University of California, Los Angeles, Calif. 90024, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> R. A. Walford, School of Medicine, University of California, Los Angeles, Calif. 90024, Etats-Unis d'Amérique
- D<sup>r</sup> C. van de Weerd, D<sup>r</sup> C. P. Engelfriet et D<sup>r</sup> J. J. van Loghem, Laboratoire central des Pays-Bas, Service de Transfusion sanguine de la Croix-Rouge, Plesmanlaan 125, Amsterdam, Pays-Bas