

REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
Union - Discipline - Travail

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

FACULTE DE MEDECINE

Année 1994-1995



N° 1704/95

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE
(DIPLOME D'ETAT)

**CONTRIBUTION A L'ETUDE DE
L'ALLO-IMMUNISATION
FCETO-MATERNELLE ANTI-HLA CHEZ
LES MULTIPARES A ABIDJAN**

Présentée et soutenue publiquement le 27 Juillet 1995

par

AKRE DAGRA PAUL

Interne des Hôpitaux d'Abidjan

Né le 10 Septembre 1963 à TIAHA S/P de DABOU (RCI)

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur KETEKOU Sié Ferdinand

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur SOMBO MAMBO François

Assesseurs : Monsieur le Professeur Agrégé SESS Essiagne Daniel
Monsieur le Professeur Agrégé MANZAN Konan

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT
DE LA FACULTE
DE MEDECINE 1994 -1995

DOYENS HONORAIRES :

P. PENE - E. BERTHARD - TH. KOFFI ALLANGBA - A. YANGNI - ANGATE
L.K. MANLAN - DJEDJE A. TH.

PROFESSEURS HONORAIRES :

N. ASSALE - J. ASSI ADOU - H. AYE - J. BADOUAL - A. BONDURAND - J. BONHOMME
F. BONNET DE PAILLERETS - A. BOURGEADE - M. BOUVRY - J.P. BRETTE
J.P. BUREAU - R. CABANNES - M. CLERC - L. CORNET - N. COULIBALY -
P.K. COWPLI-BONY - G. DANON - S. DIARRA - P. DELORMAS - J. DOUCET -
M. DUCHASSIN - A. ETTE - M. ETTE - D. FADIGA - H. GALAIS - G.K. GUESSENND
G. HAFFNER - M. HAZERA - P. HEROIN - J.B. KEBE - F.S. KETEKOU - M. KOUASSI -
M. LEBRAS - A. LE GUYADER - R. LOUBIERE - D. METRAS - G. MORLIER - J.D. RAIN -
R. RENAUD - K. OUATTARA - J. RITTER - S. SANGARE - M. SANGARET - J.J. SANTINI -
J. SOUBEYRAND - J. VILASCO - C. WAOTA - N. ESSOH

DOYEN	KADIO	AUGUSTE
ASSESEURS	KOUASSI	BEUGRE
	BOGUI	PASCAL
	KOUASSI	JEAN CLAUDE

PROFESSEURS TITULAIRES

N°	NOMS	PRENOMS	SPECIALITES
1	ANDOH	JOSEPH	PEDIATRIE
2	ATTIA	YAO ROGER	HEPATO-GASTRO-ENTERO
3	BAMBA	MEMA	O.R.L
4	BEDA	YAO BERNARD	MEDECINE INTERNE
5	BOHOUSSOU	KOUADIO MARCELLIN	GYNECO-OBSTETRIQUE
6	COULIBALY	OUZZIN ANDRE	CHIR THORAC CARD VASC
7	DAGO	AKRIBI AUGUSTIN	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
8	DJEDJE	ANDRE-THEODORE	RADIOLOGIE
9	DJEDJE	MADY ALPHONSE	UROLOGIE
10	DJIBO	WILLIAM	CHIR. ORTHOP ET TRAUMATO
11	DOSSO-BRETTIN	MIREILLE	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
12	EHOUMAN	ARMAND	HISTO-EMBRYO CYTOGENETIQUE
13	GADEGBEKU	ANANI SAMUEL	STOMATO CHIR MAXILLOFACIA
14	KADIO	AUGUSTE (DOYEN)	MALADIES INFECT. TROPICALES
15	KANGA	JEAN - MARIE	DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE
16	KANGA	MIESSAN	CHIR. DIGEST. DIGEST GENERAL
17	KEITA	ABDOUL KADER	RADIOLOGIE
18	KONE	NOUHOU	GYNECO-OBSTETRIQUE
19	KOUAKOU	N'ZUE MARCEL	RHUMATOLOGIE
20	KOUAME	KONAN JOSEPH	PEDIATRIE
21	LAMBIN	YVES	CHIR. ORTHOP ET TRAUMATO

22	MANLAN	KASSI LEOPOLD ELOI	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
23	MOBIOT	MANDOU LEONARD	CHIRURGIE PEDIATRIQUE
24	N'DORI	RAYMOND FRANCOIS	CARDIOLOGIE
25	N'DRI	KOFFI DOMINIQUE	ANESTHESIE-REANIMATION
26	N'GUESSAN	KONAN GABRIEL	ANATOMIE-UROLOGIE
27	NIAMKEY	EZANI KODJO	MEDECINE INTERNE
28	ODEHOURI	KOUDOU PAUL	MALADIES INFECT. TROPICALES
29	ODI	ASSAMOI MARC	CARDIOLOGIE
30	ROUX	CONSTANT	CHIRURGIE INFANTILE
31	SANGARE	AMADOU	HEMATOLOGIE
32	SANGARE	IBRAHIMA SEGA	UROLOGIE
33	SOMBO	MAMBO FRANCOIS	IMMUNOLOGIE
34	TEA	DAIGNEKPO NORBERT	HEMATOLOGIE
35	TIMITE-KONAN	ADJOUA MARGUERITE	PEDIATRIE
36	WELFFENS-EKRA	CHRISTIANE	GYNECO-OBSTETRIQUE
37	YAO-DJE	CHRISTOPHE	UROLOGIE

PROFESSEURS ASSOCIES

1	GIORDANO	CHRISTIAN	NEUROLOGIE
---	----------	-----------	------------

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

1	ABBISSE	AGBA	IMMUNO-HEMATOLOGIE
2	ABBY	BLAGUET CLEMENT	RADIOLOGIE
3	ADOH	ADOH	CARDIOLOGIE
4	ADOM	AHOUSI HILAIRE	MEDECINE INTERNE
5	AGUEHOUNDE	COSME	CHIRURGIE PEDIATRIQUE
6	AMANI	N'GORAN	PSYCHIATRIE
7	ANONGBA	DANHO SIMPLICE	GYNECO-OBSTETRIQUE
8	AOUSSI	EBA FRANCOIS BASILE	MALADIES INFEC TROPICALES
9	ASSA	ALLOU	STOMATO CHIR MAXILO-FACIAL
10	ASSE	N'DRI HENRI	CHIRURGIE REPARATRICE
11	ASSOUMOU	AKA	PARASITOLOGIE
12	BA	ZEZE VINCENT	NEURO-CHIRURGIE
13	BANA	ABDOULAYE	CHIR ORTHOP ET TRAUMATO
14	BISSAGNENE	EMMANUEL	MALADIES INFECTIEUSES
15	BOA	YAPO FELIX	NEUROLOGIE
16	BOGUI	PASCAL	PHYSIO EXPLORATION
17	BONNY	JEAN SYLVAIN	MEDECINE DU TRAVAIL
18	CAMARA	BENOIT MATHIEU	HEPAT GASTRO-ENTEROLOGIE
19	COFFI	DICK SYLVAIN	ANESTHESIE-REANIMATION
20	D'HORPOCK	AHOUA FRANCOIS	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
21	DA SYLVA-ANOMA	SYLVIA HELENA	CHIRURGIE INFANTILE
22	DAH	CYRILLE SERGE	PHYSIOLOGIE
23	DANGUY-AKA	VANGAH ELISABETH	PNEUMOPHTISIOLOGIE
24	DANHO-BASSIMBIE	JEANNETTE	IMMUNO-HEMATOLOGIE
25	DECHAMBENOIT	GILBERT MARCEL	NEUROLOGIE
26	DELAFOSSE	ROGER CHARLES	PSYCHIATRIE
27	DIALLO	AMADOU DEMBA	NEPHROLOGIE
28	DIE-KACOU	HENRI MAXIME	PHARMACOLOGIE
29	DIOMANDE	MOHENOU ISIDORE	ANATOMIE PATHOLOGIE
30	DJEHA	DJOKOUEHI	DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE
31	ECHIMANE	KOUASSI ANTOINE	CANCEROLOGIE
32	EDOH	VINCENT	BACTEROLOGIE-VIROLOGIE

33	EHOUC	FLORENT	O.R.L.
34	EHUA	SOMIAN FRANCIS	CHIR. GENERALE ET DIGESTIVE
35	EKRA	ALAIN	CARDIOLOGIE
36	FANY	ADAMA	OPHTALMOLOGIE
37	FAYE-KETE	ACHI YAOBLAH H.	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
38	GNAGNE	YADOU MAURICE	ANATOMIE
39	GNIONSAHE	DAZE APPOLINAIRE	NEPHROLOGIE
40	HONDE	MICHEL	ANATOMIE PATHOLOGIE
41	HOUENOU-AGBO	YVELINE	PEDIATRIE NEONATALE
42	KAKOU	GUIKAHUE (MINISTRE)	CARDIOLOGIE
43	KANGAH	DIEKOUADIO	PEDIATRIE NEONATOLOGIE
44	KASSANYOU	SALAMI	ANATOMIE CHIR. GENERALE
45	KATA	KEKE JOSEPH	UROLOGIE
46	KEITA	CHEICK	OPHTALMOLOGIE
47	KOKOUA	ALEXANDRE	ANATOMIE CHIR. GENRALE
48	KONE	DRISSA	PSYCHIATRIE
49	KONE	MAMOUROU	GYNECO-OBSTETRIQUE
50	KONE	SAFEDE	OPHTALMOLOGIE
51	KOUASSI	BEUGRE ERNEST	NEUROLOGIE
52	KOUASSI	JEAN-CLAUDE	CHIRURGIE GENERALE
53	KOUASSI	KANGA	CHIR THORAC CARDIO-VASC
54	KOUASSI	KONAN BERTIN	O.R.L.
55	LOKROU	LOHOURIGNON ADRIEN	ENDOCRINOLOGIE
56	MANZAN	KONAN	UROLOGIE
57	MIGNONSIN	DAVID	ANESTHESIE-REANIMATION
58	N'DRI-YOMAN	AYA THERESE	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
59	N'GUESSAN	HENRI ALEXANDRE	CHIRURGIE GENERALE
60	NAMA-DIARRA	ALIMATA JEANNE	MED. SOC. ET SANTE PUBLIQUE
61	OUATTARA	DILAI NOEL	RADIOLOGIE BIOPHYSIQUE
62	OUEGNIN	GEORGES ARMAND	UROLOGIE
63	OULAÏ	SOUMAHORO	PEDIATRIE
64	SANOGO	IBRAHIMA	IMMUNO - HEMATOLOGIE
65	SEKA	ASSI REMI	RADIOLOGIE
66	SESS	ESSIAGNE DANIEL	BIOCHIMIE MEDICALE
67	TAGLIANTE-SARACINO	CHAPMAN JEANINE	MED. SOC. ET SANTE PUBLIQUE
68	TANAUH	YVES RAYMOND	CHIRURGIE THORACIQUE
69	TOURE	STANISLAS ANDRE	CHIR. ORTHOP. ET TRAUMATO.
70	TOURE-COULIBALY	KARIDIATA	GYNECO-OBSTETRIQUE
71	TOUTOU	TOUSSAINT	MEDICINE INTERNE
72	TURQUIN-TRAORE	HENRI	CHIRURGIE GENERALE
73	VARANGO	GUY GASTON	CHIR. ORTHOP. ET TRAUMATO.
74	YAPI	ACHY	PNEUMOPHTISIOLOGIE
75	YAPOBI	YVES RENE	ANESTHESIE-REANIMATION
76	YOBOUET-YAO	PAULINE	DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE

MAITRES ASSISTANTS - CHEFS DE TRAVAU:

1	ADJOBI	ELLO	GYNECO-OBSTETRIQUE
2	ADJOUA	RITH PASCAL	O.R.L.
3	AKA	BOUSSOU ROMAIN	DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE
4	AMON	FLORE	PEDIATRIE
5	AMONKOU	AKPO	ANESTHESIE-REANIMATION
6	BANKOLE-SANI	ROUMANATOU	CHIRURGIE PEDIATRIQUE
7	BONI	EHOUMAN SERGE	GYNECO-OBSTETRIQUE
8	COULIBALY	MANKAN	MALADIES INFEC. TROPICALES
9	CREZOIT	GREBERET EMMANUEL	STOMATO CHIR. MAXILO-FACIALI

10	DICK	KOBINAN RUFIN	CHIRURGIE PEDIATRIQUE
11	DJAHAN	YAO	GYNECO-OBSTETRIQUE
12	DO REGO	ANICET	PEDIATRIE
13	FAL	ARAME	CHIR. ORTHOP. ET TRAUMATO
14	KAKOU	AKA RIGOBERT	MALADIES INFEC. ET TROPICALE
15	KOUAKOU	FIRMIN	GYNECO-OBSTETRIQUE
16	KPLE-FAGET	PAUL	IMMUNOLOGIE ET HEMATO.
17	MALEOMBHO	JEAN-PIERRE	CHIR. ORTHOP. ET TRAUMATO
18	N'DRI	N'GUESSAN	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
19	OREGA	MARC EULOGE DASSUS	PEDIATRIE
20	OUHON	JEAN	PARASITOLOGIE
21	PLO	KOUIE JEANNOT	PEDIATRIE
22	PRINCE	AGBODJAN AJETE	PEDIATRIE
23	SEKA	SEKA JOSEPH	IMMUNOLOGIE
24	TANO	AMENAN LAURE	GYNECO-OBSTETRIQUE
25	TOURE	MANAGBE	PEDIATRIE
26	YANGNI-ANGATE	KOFFI HERVE	CHIRURGIE CARDIAQUE
27	YAO	TOUTOUKPO	HEMATOLOGIE

MAITRES ASSISTANTS MONO APPARTENANTS

1	DOSSO	YOLANDE	PHYSIO. EXPLORAT. FONCT.
2	N'KO	MARCEL	BIOCHIMIE

ASSISTANTS DE FACULTE - CHEFS DE CLINIQUE DES HOPITAUX

1	ADINGRA-GROGA	BADA NICOLE	MEDECINE INTERNE
2	ADJORLOLO-SANOGO	ADJOUA CHRISTIANE	OPHTALMOLOGIE
3	ADONIS	LAURENCE YA	PEDIATRIE MEDICALE
4	AGOH	SERGE ANTOINE B. Y.	CHIR. ORTHOP. ET TRAUMATO
5	AHNOUX	AHNSANOX ANTOINE	CANCEROLOGIE
6	AHNOUX-ZABSONRE	AHGBATOUHABEBA	OPHTALMOLOGIE
7	AISSI	ALAIN GERMAIN	GYNECO-OBSTETRIQUE
8	AKA	GBLANH KASSY	STOMATO CHIR. MAXILO FACIAL
9	AKA-KOFFI	VIVIANE	O.R.L.
10	AKAFFOU-ADJA	EVELYNE	PEDIATRIE
11	AKANI	AYE FRANCOIS	NEUROLOGIE
12	AKE	EVELYNE LEONORE	CARDIOLOGIE PEDIATRIQUE
13	ANKOTCHE	AMOS	MEDECINE INTERNE
14	ASSI	AMONCHYEPO ABLAN B.	NEUROLOGIE
15	ATTIA	KOFFI ALAIN	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
16	BAKASSA	TRAORE	CHIRURGIE CARDIOVASCULAIRE
17	BAMBA	INZA	CHIR. ORTHOP. ET TRAUMATO
18	BASSA	KOUADIO MODESTE	CARDIOLOGIE
19	BINLIN-DADIE	AYAKAN RENEE H.	ANESTHESIE-REANIMATION
20	BOGUIFO	JOSEPH EVARAISTE D.	O.R.L.
21	BOKOSSA-MAMBO	ERNESTINE	GYNECO-OBSTETRIQUE
22	BONI	N'GUESSAN RAYMOND	NEUROCHIRURGIE
23	BROUH	YAPO	ANESTHESIE-REANIMATION
24	CASANELLI	D'ISTRIA J. M.	CHIR. DIGEST. ET GENERALE
25	COULIBALY	ABOU	CHIR. ORTHOP. ET TRAUMATO
26	COULIBALY	ADAMA	CHIR. GENERALES ET DIGESTIVE
27	COULIBALY	BAKARY (ETRANGER)	CHIRURGIE PEDIATRIQUE
28	COULIBALY	GAOUSSOU	PNEUMOPHYSIOLOGIE
29	COULIBALY-CAMARA	RAMATA	PEDIATRIE

30	COULIBALY-ZERBO	FERIMA	PEDIATRIE MEDICALE
31	DABOIKO	FELIX J. C.	RHUMATOLOGIE
32	DAGNAN	N'CHO SIMPLICE	SANTE PUBLIQUE
33	DATIE	ANGE MICHEL	REEDUCATION FONCTIONNELLE
34	DIETH	ATAFY GAUDENS	CHIRURGIE PEDIATRIQUE
35	DIOMANDE	ABDOULAYE	CHIR. STOMATO MAXILO FACIALE
36	DJE	KOFFI	ANATOMIE
37	DOMOJA	KOUAO MEDARD SERGE	PNEUMOPHTISIOLOGIE
38	DREESEN	ALICE JULIENNE	ANESTHESIE-REANIMATION
39	EBOULE-ABOA	ALLOUA CORINNE	CARDIOLOGIE
40	EHOLIE	SERGE PAUL	MALADIES INFECTIEUSES
41	EHOUNOU	HYACINTHE	ANESTHESIE-REANIMATION
42	EHUA-AMANGOJA	EVELYNE SYLVIA	PEDIATRIE
43	ELOIFLIN	BANGA	ANESTHESIE-REANIMATION
44	ETI	EDMOND	RHUMATOLOGIE
45	ETTE-AKRE	EVELYNE ELIE	O.R.L.
46	ETTIEN	FELICIEN	NEUROLOGIE
47	FERRON-BOGUI	ANNE	CARDIOLOGIE
48	GBAZI	GOGOJA CASIMIR	RADIOLOGIE
49	GBERI	ILDEVERT PATRICE	DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE
50	GNEBEI	OYAO ROGER BENJAMIN	GYNECO-OBSTETRIQUE
51	GOGOJA	DALLO RAPHAËL	CHIR. ORTHOP. ET TRAUMATO
52	GONDO	DIOMANDE	GYNECO-OBSTETRIQUE
53	GUEDEGBE	FELIX SERAPHIN	CHIR. ORTHOP. ET TRAUMATO
54	KACOUCHIA	NIAMKE BEFIANZAN	O.R.L.
55	KADIO	RICHARD MICHEL	CHIRURGIE REPARATRICE
56	KADJO	KOUAME	MEDECINE INTERNE
57	KELI	ELIE	CHIR. GENERALE ET DIGESTIVE
58	KENDJA	KOUASSI FLAVIEN	CHIRURGIE THORACIQUE
59	KODJO	RICHARD	GYNECO-OBSTETRIQUE
60	KODO	MICHEL	CHIR. ORTHOP. ET TRAUMATO
61	KOFFI	ERIC MARTIN ALAIN S.	CHIRURGIE GENERALE ET DIGEST
62	KOFFI	KONAN VIRGILE	OPHTALMOLOGIE
63	KOFFI	KOUAKOU	ANESTHESIE-REANIMATION
64	KOFFI	KOUAME	MED. SOC. ET SANTE PUBLIQUE
65	KOFFI	N'GORAN BERNARD	PNEUMOPHTISIOLOGIE
66	KOFFI	N'GUESSAN MARCEL	MED. SOC. ET SANTE PUBLIQUE
67	KONAN	ALEXIS	IMAGEIR MEDICALE
68	KONAN	BLE REMY	GYNECO-OBSTETRIQUE
69	KONAN	KOUAME PAUL GERARD	UROLOGIE
70	KONAN	YAO LUCIEN MAGLOIRE	CHIRURGIE GENERALE ET DIGES
71	KONAN-TOURE	AKISSI MARIE LOUISE	OPHTALMOLOGIE
72	KONE	BRAHIMA	CHIR. ORTHOP. ET TRAUMATO
73	KOSSOKO	HYPOLITE	CHIRURGIE REPARATRICE
74	KOUADIO	KOFFI	CHIR. DIGESTIVE ET GENERALE
75	KOUAME	KOUASSI RENE	ANATOMIE
76	KOUAME	YAO JULIEN	CHIRURGIE GENERALE
77	LOHOUES-KOUACOU	MARIE JEANNE D'ARC	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
78	MOUSTHAPHA	OULD MOHAMED (Etranger)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
79	N'DHATZ	EBAGNITCHI MELIANE M.L.	PNEUMOPHTISIOLOGIE
80	N'DRI	KOUADIO	RADIOLOGIE
81	N'GBESSO	ROGER DANIEL	RADIOLOGIE
82	N'GOAN	ANNE MARIE	RADIODIAGNOSTIC ET IMAGERIE
83	N'GOM	ABDOULKARIM SEVERIN	PNEUMOPHTISIOLOGIE
84	N'GUESSAN-KOFFI	LEA ISABELLE	O.R.L.
85	N'ZI	KOUASSI PAUL	IMAGERIE MEDICALE
86	NANDJUI	MANSE BEATRICE	PHYSIATRIE (rééducation Fonct.)

87	NIANGUE-BEUGRE	N'DRI MARTINE	PEDIATRIE
88	NIOUPIN-BEUGRE	BOUADOUA EMMA A.	ANESTHESIE-REANIMATION
89	OUATTARA	DOIGNAN	MEDECINE INTERNE
90	OUATTARA	OSSENOU	CHIRURGIE PEDIATRIQUE
91	OUEDRAOGO-YANGNI	ANGATE YOLANDE	MEDECINE INTERNE
92	OULD	BEDDI MOHAMED (Etranger)	RADIO ET IMAGERIE MEDICALE
93	QUENUM	GUILLAUME DAVID C.	GYNECO-OBSTETRIQUE
94	SENI	KONAN	GYNECO-OBSTETRIQUE
95	SISSOKO	SOULEYMANE JACQUES A.	ANESTHESIE-REANIMATION
96	SONAN	AFFOUNDAH THERESE A.	NEUROLOGIE
97	SORO	LACINA	ANESTHESIE-REANIMATION
98	SORO-KONE	MARIAM	PEDIATRIE
99	TANON	BLA MARIE JOSEE	O.R.L.
100	TETCHI	YAVO DENIS	ANESTHESIE-REANIMATION
101	TOTO	AMANI	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
102	TRAORE	FASSELLI	PNEUMOPHTISIOLOGIE
103	VARLET	GUY GERVAIS	CHIRURGIE
104	VILASCO	BRIGITTE EMMA	ANESTHESIE-REANIMATION
105	YAO	BLAISE	UROLOGIE
106	YAPI	CHIA PAULETTE	NEUROLOGIE
107	YAPO	PATRICE	CHIRURGIE GENERALE
108	YAPO-KOUASSI	FLORENCE	CARDIOLOGIE
109	YEBOUÉ-KOUAME	BROU YVES	MEDECINE DU TRAVAIL
110	YENON	KACOU SEBASTIEN	CHIR. DIGESTIVE ET GENERALE
111	YEO	TENENA	ANESTHESIE-REANIMATION
112	YOFFOU-LAMBIN	LILIANE	OPHTALMOLOGIE

ASSISTANTS DE FACULTE - CHEFS DE BIOCLINIQUE DES HOPITAUX

1	ACHY	OSSEY BERTIN	BIOPHYSIQUE RADIOLOGIE
2	ADO-ADO-MENSAH	MARIE ISABELLE	HISTO-EMBRIO-CYTOGENETIQUE
3	ADOU-BRYN	KOFFI DAHO	PARASITOLOGIE
4	AKA	JOSEPH	BIOSTAT. INFORMATIQUE MED
5	AKOUA-KOFFI	GNANKOU	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
6	BOKA	BONI MICHEL	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
7	CISSE-CAMARA	MASSARA	BIOCHIMIE MEDICALE
8	DAUBREY-POTÉY	THERESE COTRAN	PHARMACOLOGIE
9	DJESSOU	SOSSE PROSPER	BIOCHIMIE MEDICALE
10	ETTE-DIENG	ELISABETH	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
11	GOTTA	SERY FREJUS	ANATOMIE
12	KACOU-N'DOUBA	ADELE	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
13	KAKOU	KONAN MEDARD	ANATOMIE-NEUROCHIRURGIE
14	OUATTARA	SOUHALIO	PHYSIOLOGIE
15	SAKHO	SIDI SAMBA	HISTO-EMBRIO-CYTOGENETIQUE
16	SYLLA-KOKO	FATOUMATA DJIM	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
17	TRE-YAVO	MIREILLE	HISTO-EMBRIO-CYTOGENETIQUE
18	TUO	NALOURGO	PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE
19	USHER-MALEOMBO	MELANIE	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
20	YAPO-CREZOIT	CHIAYE CLAIRE	IMMUNOLOGIE
21	YAPO-ETTE	HELENE ABOUHEU	MEDECINE LEGALE
22	YAVO	JEAN CLAUDE	PHARMACOLOGIE CLINIQUE

« Etudier, c'est comme courir après ce qui nous échappe, tout en craignant de perdre ce qu'on a déjà »

CONFUCIUS (entretiens V^{ème} avant J.C.)

DEDICACES

JE DEDIE CETTE THESE ...

A DIEU

“Éternel, c'est en toi que j'espère”.

Psaume 38, V. 16.

IN MEMORIUM

Le Seigneur a donné, le Seigneur a repris, il en a été comme le Seigneur l'a voulu. Que le nom du Seigneur soit béni.

JOB. 1,21.

A MES PARENTS :

- A mon père AMARI AKRE Alphonse ;
- A ma mère SESS ESSME Victorine

Vous me manquerez ce jour comme jamais auparavant.

Mon succès au concours d'Internat et cette thèse constituent pour moi le plus grand hommage que je vous rends.

Puisse le Seigneur vous accueillir dans sa lumière auprès de lui.

A MON FILS AKRE GNAGNE JEAN-JONAS

Tu aurais 10 ans aujourd'hui si le Seigneur l'avait voulu. Que le nom du Seigneur soit béni.

A TOUS CEUX DE MA FAMILLE QUI ONT QUITTE CETTE VIE PAR LA VOLONTE DE DIEU.

- AKRE AMARI Bernabé ;
- AKRE BOUDE Marcel ;
- AKRE YOWEL Marguerite ;
- AKRE Anne Monique ;
- AKRE ADOU Paul ;
- AKRE GNANGNE ;
- BOUDE AGBISSI Frédéric.

Vous aurez été certainement fiers d'avoir un des vôtres comme le premier Médecin du village.

Reposez dans la grâce du Seigneur.

A MES PARENTS MATERNELS RAPPELES A DIEU

- A mon arrière grand-mère : BABA YEI ;
- A ma grand-mère : BABA ;
- A mon grand-père : DÉ ;
- A ma tante : M'BRO Claire.

Ce n'est pas sans émotion que j'évoque vos mémoires. Puisse Dieu veuille sur vous.

A MES PARENTS PATERNELS RAPPELES A DIEU.

J'ai une pensée pieuse pour vous ce jour.

A MA FIANCEE : SELLY Nicole Prisca « Ma Biche »

Je rends gloire à Dieu d'avoir permis notre union. Pour moi tu es l'épouse idéale : honnête, discrète, tolérante, humble, courageuse et disponible. Toutes ces qualités favorisent et entretiennent non seulement l'harmonie dans notre jeune vie de couple mais font de moi un homme fort et comblé. Mon souhait est que tous nos enfants te ressemblent.

Je te dédie particulièrement ce travail en gage de mon amour.

Puisse Dieu bénir notre union.

A MON FILS : AKRE AMARI Olivier-Régis

Tu es pour moi un défi à relever en tant que père. J'attends de toi respect, humilité et abnégation ; vertus qui me sont chères.

Que cette thèse soit pour toi une source de motivation et d'inspiration. Puisse Dieu faire que tu deviennes un grand-homme.

A MON PERE ADAPTIF : EDJEM AMARI ANATOLE

Je sais que n'ai pas toujours été un bon fils car je ne t'approchais pas souvent. Je reconnais cependant que tu n'as jamais renoncé à ton devoir de père.

Puisse Dieu te donner longue vie.

A MON FRERE AINE : AKRE ESMEL Léon

Je te dois beaucoup car c'est grâce à toi que j'ai pu rentrer à l'école. Malgré quelques incompréhensions, tu as toujours honoré tes engagements en tant que chef actuel de la famille AKRE.

Je te dédie cette thèse en gage de ma filiale affection.

A ma Sœur aînée AKRE YOU Jeanne

J'ai toujours en mémoire ce que tu as fait pour moi quand j'étais encore enfant. Ce travail est aussi pour toi.

A ma Grande Sœur AKRE BEDJO Odette et à mon Petit Frère AKRE AKRE Philippe

N'oubliez pas que la richesse d'une famille réside dans son union. Merci pour votre soutien permanent.

A AKRE AGNIMEL Michel

Plus que mon neveu, tu es pour moi un père spirituel, car tôt je t'ai suivi et tu as bien voulu me prendre en charge. Cette initiative louable semble être aujourd'hui une réalité.

Trouve à travers ce travail ce dont tu as toujours présagé de moi.

Puisse Dieu exhausser tes ambitions professionnelles et apporter la paix dans ton foyer.

A Madame AKRE Henriette

Tu m'as considéré comme ton fils.

Je te dédie cette thèse en gage de ma filiale reconnaissance.

A LASME GNAGNE Clément

Tu es pour moi comme Bernard un neveu et un ami très cher. Aujourd'hui l'occasion est belle pour te témoigner ma sincère reconnaissance quant à tout ce que tu as fait pour moi.

Que le Seigneur veille sur toi.

A YED Ignace

Tu es l'aîné de mes neveux. Ton initiative de rassembler tous les jeunes de la famille est louable.

Je te dédie ce travail en gage du respect et de l'admiration que j'ai pour toi.

AUX AUTRES NEVEUX

Soyons unis.

A BOUDE GNAGNE Bernard

Tu es pour moi un grand frère, un grand ami, un confident et un modèle. Comment trouver les mots justes pour t'exprimer tous les sacrifices que tu as consentis pour moi depuis mon enfance !

Merci est le seul mot que j'ai pu retrouver dans le Dictionnaire de la langue Française pour te témoigner ma reconnaissance.

Je te dédie particulièrement cette thèse.

A Madame BOUDE Hélène

Merci pour tout ce que tu as fait et continue de faire pour mes proches et moi. Je te souhaite bonheur et joie dans ta famille avec tes enfants et ton mari.

A mes Cousins et Cousines

Pour votre soutien, votre gentillesse et votre amitié.

A mes Petits-Neveux et Petites Nièces

Puisse ce travail vous servir d'exemple et faire en sorte que vos mérites dépassent un jour les miens.

A mes Oncles et Tantes

- Le Pasteur OBONOU ;
- M'BRO DEDE ;
- M'BRO « KS » ;
- SESS ESSOH Jean ;
- SESS Amelie.

Vous m'avez tous accepté et aidé durant mon cursus scolaire et universitaire. Soyez en remerciés.

A mes Beaux-Parents

Vous m'avez accepté avec simplicité. Merci d'avoir donné une si bonne éducation à votre fille.

A mon Ami KOFFI KOUADIO Achille

J'ai connu avec toi la vraie et sincère amitié.

A mes Amis d'Ecole en particulier

- OKOU Hyacinthe ;
- OKOU André ;
- OKOU Hervé ;
- ORIA Vincent ;
- ADOU EBA ;
- AFFI Alain.

Notre cursus commun a fait de notre amitié une amitié de vie.

A la « Bande à BILLY »

Sachez que c'est une initiative louable que de former ce groupe d'amis de Faculté.

A mes Amis d'enfance

- ADOU DJANDJI Amos ;
- TETE SAGA Moïse;
- LOUHOUES SESS Théodore.

Vous avez enfin votre Docteur.

A ADOU Abraham

Tu m'as de tout temps considéré comme ton fils.

Je te dédie ce travail en gage de ma filiale reconnaissance.

A la Génération « SETE » de TIAHA

L'honneur revient à cette génération d'avoir le premier Médecin du village.

Aux jeunes de TIAHA

Que ce travail vous inspire.

A NOS MAITRES

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR KETEKOU SIE FERDINAND

- Professeur titulaire de Biochimie Médicale ;
- Ex-chef du Département de Biochimie Médicale à la Faculté de Médecine d'Abidjan ;
- Lauréat du prix Georges KASSI à la Fondation NESTLE pour la recherche en Nutrition ;
- Chevalier des Palmes Académiques ;
- Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique

Homme de culture et excellent pédagogue, vous avez fasciné tout étudiant de 1^{ère} Année de Médecine dès le premier contact.

En vous demandant de bien vouloir présider notre jury de thèse, nous voulions vous témoigner notre admiration, notre reconnaissance et notre profond respect pour le grand homme que vous êtes.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SOMBO MANBO FRANCOIS

- Professeur titulaire d'Immunologie ;
- Chef de Service du Laboratoire d'Immunologie et d'Hématologie du CHU de Cocody ;
- Chef du Département d'Immunologie et d'Hématologie à la Faculté de Médecine d'Abidjan ;
- Responsable de l'Enseignement de l'Immunologie à la Faculté de Médecine d'Abidjan ;
- Membre de la Société Française d'Immunologie ;
- Membre de la Société Française de Transfusion.

Nous avons eu de l'admiration pour vous dès la 3^{ème} Année où la qualité de votre enseignement nous a fait aimer l'Immunologie, spécialité que nous avons voulu faire après notre succès au Concours d'Internat.

Chrétien, homme de science et de culture, toutes ces qualités font de vous une grandeur dont nous ne cessons d'admirer les talents et qui demeurera pour nous un modèle.

Nous avons appris auprès de vous l'ardeur et la rigueur dans le travail. Vos conseils inspirés des réalités bibliques constituent pour nous une arme efficace pour affronter les dures réalités de la vie.

Veillez accepter nos sincères remerciements et notre éternelle reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE MANZAN KONAN

- Maître de Conférence Agrégé d'Urologie ;
- Membre de la Société Savante de Côte d'Ivoire ;
- Membre du Collège Ouest Africain d'Urologie ;
- Membre Associé de la Société Française de Transplantation d'Organes (France-Transplant) ;
- Diplômé de Micro Chirurgie Expérimentale et Clinique (Université Claude Bernard à Lyon) ;
- Expert Agréé près les Tribunaux de Côte d'Ivoire.

Lors de notre passage dans votre service en tant que stagiaire interné, nous avons été sensibles à votre rigueur dans le travail, vos compétences et votre disponibilité qui font de vous un bon Enseignant.

Malgré vos nombreuses occupations vous avez accepté spontanément de juger notre travail.

Nous vous en remercions et témoignons notre infinie reconnaissance.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE SESS ESSIAGNE Daniel

- Agrégé de Biochimie Médicale ;
- Chef de Service du Laboratoire de Biochimie de la Faculté de Médecine d'Abidjan ;
- Chef du Département de Biochimie Médicale de la Faculté de Médecine d'Abidjan ;
- Responsable de l'Enseignement de Biochimie Médicale à la Faculté de Médecine d'Abidjan ;
- Membre de la Société Française de Biochimie et de Biologie Moléculaire ;
- Membre de la Société Américaine AOAC.

Votre abord facile, votre simplicité et votre humilité ont fasciné plus d'un étudiant dont nous.

Nous vous avons demandé de siéger dans notre jury de thèse pour vous témoigner notre admiration et notre respect.

REMERCIEMENTS

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE D'IMMUNOLOGIE ET D'HEMATOLOGIE DU CHU DE COCODY

- Docteur KPLE-FAGET Paul

Merci pour vos sages conseils et votre marque de sympathie à notre égard.

- Docteur SEKA SEKA Joseph

Homme de rigueur dans le travail, vous ne ménagez aucun effort pour l'encadrement des cadets que nous sommes.

Merci pour vos conseils et pour tout ce que vous avez fait dans la finalisation de ce travail.

- Docteur SORHO FATOGOM

Merci pour votre disponibilité et votre aide pour la réalisation de ce travail.

- Docteur DASSE SERY Romuald

Vous nous avez non seulement initié aux pratiques de laboratoire mais aussi vous nous avez fait aimer la Biologie. Merci pour les sacrifices que vous avez consentis pour nous permettre de terminer ce travail.

- Docteur YAPO-CREZOIT

Votre simplicité et votre humilité font que l'on travaille avec aisance auprès de vous.

AUX DOCTEURS

- ADIKO Clément ;

- PADJA Bernard ;

- ASSI-AGUIA Elisabeth ;

Vous avez su bien nous encadrer dans nos débuts dans le Service.

- Madame N'GUESSAN BLA Elisabeth

Hormis le rôle non moins important que vous avez joué dans la finalisation de ce travail, vous êtes une bonne collaboratrice.

Aux Techniciens du Laboratoire, aux Assistants Sociaux, aux Garçons et Filles de salle du Service d'Immunologie et d'Hématologie du CHU de Cocody, en particulier :

- Au Major AHO Pierre ;
- KOUADIO Eugène ;
- DAKOURI Antoine ;
- TOUHA Jules ;
- ALICO TIEGBE Moïse ;
- N'GUESSAN KOUASSI André ;
- GOHI LOU Blandine ;
- TRAORE Barthélemy.

Recevez l'expression de ma profonde gratitude.

AU PERSONNEL DU CRTS DE BORDEAUX

- Docteur G. VEZON

Pour la qualité de l'encadrement dont j'ai bénéficié au cours de mon stage dans votre service.

- Docteur Dominique FIZET

Vous avez permis avec votre disponibilité et la qualité de votre enseignement, la réalisation de ce travail dans un bref délai.

Soyez-en remerciée.

Aux Techniciennes du Services d'Immunologie Cellulaire.

- Christine HITTE ;
- Elisabeth GATINEAU ;
- Liliane Annette ROBERT ;
- Hélène.

Je ne vous oublierai jamais.

A Roselyne DESTREBECQ

Vous êtes une bonne Enseignante.

AU ROTARY CLUB DE BORDEAUX-EST

Vous m'avez permis d'effectuer le voyage en France et de réaliser ce travail.

A Monsieur et Madame MESNIER

Pour tout ce que vous avez fait pour moi lors de mon séjour en France.

A Monsieur et Madame HARDIN

Pour votre amitié et votre sympathie pour moi.

Au Docteur NIANGO Jean Pierre

Vous avez guidé mes premiers pas dans la pratique Médicale.

Trouvez à travers ce travail le témoignage de mon admiration pour vous.

A tout le Village de TIAHA

Pour m'avoir de tout temps soutenu.

A TOUS CEUX DONT J'AI OMIS LE NOM

Ce n'est pas un oubli. Vous avez tous contribué à la réalisation de ce travail.

SOMMAIRE

	PAGES
INTRODUCTION.....	1
REVUE DE LA LITTERATURE	3
CHAPITRE I	4
CHAPITRE II	7
I – NOMENCLATURE	8
A – Ancienne Nomenclature	8
B – Nomenclature Actuelle	9
II – GENETIQUE DU SYSTEME HLA	13
A – Localisation	13
B – Les Gènes de classe I	13
C – Les Gènes HLA de classe II	15
D - Transmission des gènes et déséquilibre de liaison	16
III – BIOCHIMIE DU SYSTEME HLA	18
A – Les Molécules HLA de classe I	18
B – Les Molécules HLA de classe II	20
IV – IMMUNOLOGIE DU SYSTEME HLA	23
A – Les Antigènes HLA	23
B – Les Anticorps anti-HLA	23
C – Le Polymorphisme du système HLA	24
D – Groupe de Réactions Croisées	25
V – METHODE D’ETUDE DU SYSTEME HLA	26
A – Méthode sérologique	26
B – Méthodes cellulaires	26
C – Méthodes biochimiques	28
D – Méthodes génétiques	28

VI – FONCTION IMMUNITAIRE DU CMH	29
A – Fonction de présentation des peptides antigéniques aux récepteurs	
TCR des lymphocytes T	29
B – La sélection intra-thymique	30
VII – APPLICATION	30
A- HLA ET MEDECINE LEGALE.....	31
B- HLA ET TRANSFUSION SANUINE.....	31
C- HLA ET MALADIES.....	31
CHAPITRE III : LA REPOSE IMMUNITAIRE MATERNELLE AUX ALLO- ANTIGENES FŒTAUX.....	34
I – MECANISME GENERAL DE LA REPOSE ALLOGENIQUE.....	35
II – LES ECHANGES CELLULAIRES MERE-FŒTUS.....	36
III – LA REPOSE IMMUNITAIRE MATERNELLE AU CMH FŒTAUX	37
A – La Réponse Humorale	37
B – La Réponse Cellulaire	37
C – Rôle du placenta dans la Réponse Immunitaire maternelle.....	39
IV – ABSENCE DE REJET DU FŒTUS PAR LA MERE GESTANTE ..	40
TRAVAUX PERSONNELS	43
MATERIELS ET METHODES	44
I – MATERIELS	45
A – Population étudiée	45
B – Matériel de laboratoire	46
II – METHODOLOGIE	47
A – Protocole d'étude	47
B – Examens Biologiques	49
C – Tests de validation statistique	61
RESULTATS.....	62
I – ETUDE DESCRIPTIVE	63
II – ETUDE ANALYTIQUE.....	69
A – L'âge	69
B – La parité	73
C – Le nombre de nartenaire	77

E – Immunisation anti-HLA et transfusion sanguine	81
F – Immunisation anti-HLA et grossesse	82
G – Immunisation anti-HLA et IVG	83
H – Immunisation et groupe sanguin ABO et Rhésus.....	84
COMMENTAIRE ET DISCUSSIONS	86
CONCLUSION	96
BIBLIOGRAPHIE	99

INTRODUCTION

Le système HLA (Human leucocyte antigen) ou Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de l'homme est un système polymorphe c'est-à-dire constitué d'un grand nombre de gènes, qui se répartissent en deux classes : la classe I et la classe II séparées par une famille de gène codant pour les composants du complément.

Il s'agit d'un système très important dont les produits (molécules ou antigènes HLA) exprimés à la surface des cellules de l'organisme jouent un rôle fondamental dans les réactions immunitaires.

Bien que plusieurs méthodes permettent la mise en évidence des molécules HLA, le typage de routine repose essentiellement sur les méthodes sérologiques. Celles-ci dépendent de la capacité d'allosérums et ou d'anticorps monoclonaux de se combiner spécifiquement aux molécules HLA. En présence de complément, ces anticorps détruisent la cellule cible, le plus souvent le lymphocyte : c'est la lymphocytotoxicité complément dépendante. De par sa fiabilité, sa reproductibilité et sa simplicité de réalisation, cette technique demeure une méthode de choix pour l'étude du système HLA.

Outre la transfusion et les anticorps monoclonaux, la source privilégiée d'anticorps polyclonaux comme bons réactifs pour la mise en évidence des molécules HLA proviennent de sérums de femmes multipares. En effet, la grossesse étant une sémi-allogreffe, la mère s'immunise contre les antigènes fœtaux reçus du père avec production d'anticorps anti-HLA. Ces anticorps n'entraînent pas le rejet du conceptus.

Un allosérum pour être retenu comme réactif doit être d'abord sélectionné à partir d'un panel restreint d'une vingtaine de cellules choisies de façon à représenter l'ensemble des spécificités connues, puis testé sur 100 à 150 cellules d'individus différents.

Les résultats sont ensuite analysés statistiquement en mesurant la corrélation existant entre un sérum et son antigène. Seuls les sérums possédant un coefficient de corrélation proche de 1 avec un antigène seront retenus pour le typage. Ces anticorps sont de type IgM ou IgG.

Pour la mise en évidence des antigènes HLA, il faut des anticorps spécifiques. Or notre pays ne dispose pas actuellement d'une unité de production d'anticorps monoclonaux. C'est pourquoi il serait intéressant d'obtenir des anticorps polyclonaux tout aussi fiables, provenant de femmes multipares, la source la plus accessible.

Cette étude a eu pour but :

- de mettre en évidence la présence d'allo-anticorps chez les multipares ;
- de rechercher la présence d'anticorps intéressants exploitables comme réactifs de laboratoire. Ces anticorps pourraient ainsi servir dans le cadre de la mise en place du laboratoire HLA dans le service d'Immunologie du CHU de Cocody en vue de greffe d'organes.

Tels sont les objectifs qui ont suscité ce travail.

Après une revue des données bibliographiques actuelles concernant le système HLA et l'allo-immunisation anti-HLA chez la multipare nous rapporterons les résultats de l'étude que nous avons menée.

PREMIERE PARTIE

REVUE DE LA LITTERATURE

CHAPITRE I

HISTORIQUE DE L'ETUDE DES COMPLEXES

MAJEURS D'HISTOCOMPATIBILITE

« La date de naissance officielle » du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) est 1936, lorsque GORER montre une corrélation entre la transmission d'un groupe sanguin (Antigène II) chez la souris et la susceptibilité à une greffe tumorale (29, 50, 51).

Il s'aperçoit également que les produits d'une région particulière du génome jouaient un rôle extrêmement important dans les processus de rejet de greffe chez la souris : cette région est le CMH, appelée H2 (77). SNELL confirme cette idée en démontrant que les antigènes expliquant le rejet de greffe étaient génétiquement déterminés (5, 93, 77).

En 1958, Jean DAUSSET (prix Nobel 1968) découvre à son tour à la surface des leucocytes humains des molécules homologues aux antigènes H2 (36), molécules groupées en un système HLA : Human Leucocytes Locus A, terme que l'usage a transformé en Human leucocyte Antigen : Turin 1948 (5, 45).

La première phase de l'exploration du système H2 et HLA est entièrement consacrée à leur rôle dans la réponse allogénique au cours de la transplantation, la transfusion et la gestation. La découverte en 1958 indépendamment par VAN ROOD et Col. (100) et PAYNE et ROLFS (84) de l'extrême fréquence des anticorps anti-leucocytaires dans le sérum de femmes multipares, constitue une étape importante dans l'étude du CMH de l'homme (36) car elle a fourni les outils (allosérums) permettant l'analyse sérologique de son polymorphisme. Rapidement, une technique sérologique, la lymphocytotoxicité complément dépendante mise au point par TERASAKI et Mc CLELLAND en 1941 (97) a permis de réaliser des milliers de tests nécessaires à l'analyse de ce système.

Pour l'étude du HLA, les ateliers internationaux (workshop : WS, organisée pour la première fois par B. AMOS aux USA en 1941, la dernière et onzième édition ayant eu lieu au Japon en (1991), ont contribué à l'avancement rapide des connaissances, la standardisation des techniques et l'officialisation des nomenclatures par un comité de nomenclature associé au WS.

Par ailleurs la réponse allogénique cellulaire in vitro (la réaction lymphocytaire mixte : MRL) décrite en 1941 par BAIN et Al. (8), BACH et HISRSCHHORN (7) a apporté une contribution importante à l'analyse immunologique du CMH, en individualisant les produits

de classe II. De plus la MRL et la CML (culture mixte lymphocytaire) ont montré la spécialisation des lymphocytes T dans la reconnaissance des produits HLA de la classe II par les TCD4+ et des produits HLA de classe I par les TCD8+ (30).

Mais la compréhension de la fonction des CMH revient à BENACERRAF et Mc DEVITT (1972) (9) qui ont établi le lien entre CMH et fonctionnement du système immunitaire d'une part, et d'autre part, à DOHERTY et ZINKERNAGEL (106) qui ont découvert le phénomène de restriction allogénique par le CMH de la lyse cellulaire.

Enfin, la découverte de la structure tridimensionnelle de la molécule HLA-A2 par BJORKMAN et Col. (13) qui en individualisant sur la molécule un site de liaison d'un peptide, a permis de compléter les connaissances antérieures sur le fonctionnement du CMH.

Actuellement, les techniques de biologie moléculaire appliquées à l'étude du CMH permettent la cartographie précise de la région HLA. Le typage de classe II, par ces techniques est en train de se substituer au typage sérologique et cellulaire.

Les progrès réalisés dans la connaissance du système HLA expliquent le succès actuel de la thérapeutique de la transplantation d'organes.

Tableau I : Chronologie des événements et des concepts concernant le complexe majeur d'histocompatibilité. D'après COLOMBANI

1916	Etude génétique sur la susceptibilité et la résistance aux tumeurs transplantées chez la souris. Développement des lignées consanguines (Litle et Tyzzer, 1916 ; Snell et al., 1976).
1936	Groupes sanguins érythrocytaires chez la souris (Gorer, 1936). Un groupe sanguin de la souris (antigène II) est associé au rejet d'une greffe tumorale et d'une greffe de peau (Gorer, 1937).
1948	Développement des lignées de souris congéniques résistantes pour l'étude des gènes d'histocompatibilité (Snell, 1948). Les gènes sont nommés H-2 (<i>Histocompatibility-II</i>) (Gorer et al., 1948).
1954	Groupes leucocytaires humains reconnus par des allo-sérums immuns induits par les transfusions sanguines ou les grossesses (Dausset, 1954 ; Payne, 1957; Dausset, 1958; Payne et Rolf, 1958; Van Rood et Van Leeuwen, 1963.
1964	Immunogénétique du système de groupe leucocytaire : description d'un système à plusieurs loci polyalléliques, à l'aide d'allosérums et de techniques de microlymphocytotoxicité (Terasaki et McClelland, 1964; Payne et al, 1964.
1964	Réaction lymphocytaire mixte (Bach et Hirshhorn), Les déterminants définis par la MRL (classe II), codés par les gènes du CMH), sont distincts des déterminants définis sérologiquement (classe I) (Yunis et Amos, 1971).
1967	Le système humain est appelé HL-A (Human Leukocytes; A signifiait initialement premier système; actuellement HIA signifie Human Leukocytes Antigen) (Curtoni et al., 1967).
1972	Association à HLA de certaines pathologies (White et al., 1972; Schlossen et al., 1973; Meo et al., 1973, 1975
1974	Restriction du CMH de la lyse in vitro, par des cellules immunes, d'une cellule cible infectée par un virus (Zinkernagel et Doherty, 1974, 1979).
1976	Séquence des molécules du CMH1 et CMH2 (Terhost et al. 1976; Allison et al., 1978; Kratzin et al. , 1981; Parham et al. , 1988).
1978	Le CMH joue un rôle important dans la sélection positive du répertoire des cellules T (BEVAN, 1977; Zinkernagel et al. , 1978; Carbone et Bevan, 1989).
1980	Séquences des gènes de classe I et de classe II (Ploegh et al. , 1980; Kvist et al. , 1981; Moller, 1985; Marsh et Bodmer, 1991)
1983	La localisation des épitopes reconnus par les anticorps et les TCR sur les molécules du CMH (Parham, 1983; Allen et al. , 1987, Marsh et Bodmer, 1989
1986	Les TCD4 ⁺ 8 ⁺ reconnaissent des peptides endogènes le plus souvent d'origine viral présentés par les molécules du CMH1; les lymphocytes TCD4 ⁺ 8 ⁻ reconnaissent des peptides exogènes présentés par les molécules CMH2 (Germain, 1986; Carbone et Bevan, 1989).
1987	Structure cristallographique de la molécule HLA-2, dont le sillon de présentation semble occupé par des peptides (Bjorkman et al. , 1987a et b; Description du sillon de poche spécifiques assurant les contacts avec les peptides (Garret et al. , 1989)
1992	Etude de l'interface TCR- (CMH2-peptide) (revue dans Jorgensen et al. , 1992). Interaction d'affinité faible, rôle des molécules d'adhésion non spécifiques (Matsui et al. , 1992; Weber et al. , 1992).

CHAPITRE II

LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE DE L'HOMME : LE SYSTEME HLA

INTRODUCTION

Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de l'homme appelé HLA (Human Leucocyte Antigen) est un ensemble de gènes liés, codant pour des molécules (ou antigènes HLA) de surface et des protéines du plasma, qui jouent un rôle fondamental dans la défense immunitaire.

Le CMH situé sur un segment de 3500 à 4000 Kb du bras court du chromosome 6 est subdivisé en trois régions :

- la région HLA de classe I dont les gènes codent pour des molécules de surface intervenant dans la présentation des fragments d'antigènes (peptides) aux lymphocytes T cytotoxiques (TCD8+) ;
- La région HLA de classe II (ou région HLA-D) comporte des gènes codant pour des antigènes de surface qui, associés à un peptide, sont reconnus par les lymphocytes T auxiliaires (CD4+). De nouveaux gènes sont mis en évidence dans cette région avec de nouvelles fonctions, parmi eux figurent les gènes TAP1 et TAP2, transporteurs de peptides pour la classe I et les gènes du protéasome (LMP2 et LMP7) (29,52, 71, 65, 76) ;
- La région HLA de classe III contient des gènes qui codent pour des protéines du complément (C4B, C4A, Bf, (2) (45, 17, 29) et d'autres gènes qui codent entre autre pour le TNF alpha et bêta, la 21 - hydroxylase (45, 29,69), les protéines du stress HSP70 (29,78). Les gènes de classe III et leurs produits ne seront pas abordés dans ce travail.

L'étude du HLA se fait par des méthodes sérologiques (la lymphocytotoxicité complément dépendante), des méthodes cellulaires (la MRL ou réaction mixte lymphocytaire) et des techniques de biologie moléculaire développés ces dernières années qui complètent et perfectionnent le typage (1, 2, 3, 67).

Le typage HLA présente un intérêt non seulement en recherche fondamentale pour étudier les fonctions des molécules HLA, mais aussi dans ses applications médicales dont la transplantation et les associations de certains allèles avec des maladies.

I – NOMENCLATURE

Un comité de nomenclature publie périodiquement l'état des connaissances sur le système HLA. L'évolution des connaissances et des techniques de typage fait qu'il existe plusieurs nomenclatures.

A – ANCIENNE NOMENCLATURE (Tableau II)

Le système HLA est polygénique avec plusieurs locus (75). Chaque locus comprend de nombreux allèles et chaque allèle s'écrit HLA suivi de la lettre du Locus : HLA-A. Chaque gène porte la lettre du locus responsable de sa synthèse, suivi d'un chiffre qui l'identifie : HLA-B27, HLA-DR4 (5). Les molécules de la série HLA-C portent la lettre « W » et un chiffre qui l'identifie : HLA-Cw afin d'éviter les confusions terminologiques avec les composants du complément (5). Si la lettre « Workshop » s'interpose entre les lettres A, B, DR, DQ, DP et le chiffre, cela signifie que la spécificité antigénique de la molécule n'est pas établie formellement (5).

Certains antigènes (Ag) appelés « larges » ont des subdivisions. Exemple : le HLA A10 est subdivisé en spécificités « les Split » : HLA-A25, HLA-26. A côté de la spécificité est mentionné entre parenthèse, le numéro de l'antigène large qu'il subdivise : HLA-A 25 (10), HLA-A26(10).

B – NOMENCLATURE HLA ACTUELLE (Tableaux III – IV)

La nomenclature 1991 (15) indique que de nouveaux allèles ne sont officialisés que si leur séquence nucléotidique est connue ; les allèles sont désignés par 4 chiffres : HLA-A* 0204, HLA-B1* 1305. Dans les rares un 5ème chiffre est attribué aux allèles ne différant que par une substitution silencieuse HLA-A* 31001 et HLA-A* 31012. Il n'existe en fait qu'une molécule A 3101.

Tableau II : Spécificités HLA définies sérologiquement. D'après D. FIZET (40)

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DW	HLA-DR	HLA-DQ	HLA-DP
A1	B5	CW1	DW1	DR1	DQ1	DPW1
A2	B7	CW2	DW2	DR103	DQ2	DPW2
A203	B703	CW3	DW3	DR2	DQ3	DPW3
A3	B8	CW4	DW4	DR3	DQ4	DPW4
A9	B12	CW5	DW5	DR4	DQ5 (1)	DPW5
A10	B13	CW6	DW6	DR5	DQ6 (1)	DPW6
A11	B14	CW7	DW7	DR6	DQ7 (3)	
A19	B15	CW8	DW8	DR7	DQ8 (3)	
A23 (23)	B16	CW9	DW9	DR8	DQ9 (3)	
A24	B17	(W3)	DW10	DR9		
2403	B18	CW10	DW11(W7)	DR10		
A25 (10)	B21		DW12	DR11 (5)		
A26 (10)	B22		DW13	DR12 (5)		
A28	B27		DW14	DR13 (6)		
A29 (19)	B35		DW15	DR14 (6)		
A30 (19)	B37		DW16	DR1404		
A31 (19)	B38 (16)		DW17 (W7)	DR15 (2)		
A32(19)	39 (16)		DW18 (W6)	DR16 (2)		
A33 (19)	B3901		DW19 (W6)	DR17 (3)		
A34 (10)	3902		DW20	DR18 (3)		
A36	B40		DW21	DR51		
A43	B4005		DW22	DR52		
A66 (10)	B41		DW23	DR53		
A68 (28)	B42		DW24			
A69 (28)	B44 (12)		DW25			
A74 (19)	B45 (120)		DW26			
	B46					
	B47					
	B48					
	B49 (21)					
	B50 (21)					
	B51					
	B52 (5)					
	B58 (17)					
	B65 (14)					
	B67					
	B72					
	B77 (15)					

Tableau III : Liste des allèles et ou spécificités des séries HLA-A, HLA-B et HLA-C.

D'après COLOMBANI (30)

(a) HLA-A*	(b) HLA-A	(a) HLA-B*	(b) HLA-B	(a) HLA-B*	(b) HLA-B	(a) HLA-CW*	(b) HLA-CW
0101	1	-	5	4002	40	0101	1
0201	2	0701	7	4003	40	0102	1
0202	2	0702	7	4004	40	0201	2
0203	203	0703	703	4005	4005	02021	2
0204	2	0801	8	4101	41	02022	2
0205	2	-	12	4201	42	0301	3
0206	2	1301	13	4401	44 (12)	0302	3
0207	2	1302	13	4402	44 (12)	0401	4
0208	2	-	14	4403	44 (12)	0501	5
0209	2	1401	14 (64)	4403	44 (12)	0601	6
02010	210	1402	14 (65)	-	44.1 (12)	0701	7
0211	2		1	4501	45 (12)	702	7
0212	2	1501	62 (15)	4601	46	0802	8
0301	3	-	63 (15)	4701	47	-	9 (ww3)
0302	3	1502	75 (15)	4801	48	1201	-
-	9	1503	72 (15)	4901	49 (21)	1202	-
-	10	1504	62 (15)	5001	50 (21)	1303	-
1101	11	-	16	5001	50 (5)	1401	-
1102	11	-	17	5102	51		
-	19	1801	18	5103	51		
2301	23 (9)	-	21	5201	52 (5)		
2401	24 (9)	-	22	53	53		
2402	24 (9)	2701	27	5401	54 (22)		
2403	2403 (9)	2702	27	5501	55 (22)		
2501	25 (10)	2703	27	5501	55 (22)		
2601	26 (10)	2704	27	5601	56 (22)		
-	28	2705	27	5602	56 (22)		
2901	29 (19)	2706	27	5701	57 (17)		
3001	30 (19)	2707	27	5702	57 (17)		
3002	30 (19)	3501	35	5801	58 (17)		
31011	31 (19)	3502	35	-	59		
31012	31 (19)	3503	35	-	67		
3201	32 (19)	3504	35	-	70		
3301	33 (19)	3505	35	-	71 (70)		
3401	3410	3506	35	-	73		
4301	43	3901	3901 (16)	7801	7801		
6602	6602 (10)	4001	60 (40)	-	w4		
7401	74 (19)	6802	68 (280)	6901	69 (29)		

(a) : Allèles figurant à la nomenclature de 1991 définis par leurs séquences

(b) : Spécificités figurant à la nomenclature de 1991 définies sérologiquement

Tableau IV : Liste des allèles et ou spécificités des séries HLA-DR. D'après COLOMBANI
(30)

Liste des allèles et ou spécificités de la série HLA-DR, codés par les gènes HLA-DRB1				Liste des allèles et ou spécificités de la série HLA-DQ codés par le gène HLA-DQB1		Liste des gènes et ou spécificités de la série HLA-DP codés par le gène HLA-DPB1	
(a) : allèles définis par leur séquence (b) spécificités définies sérologiquement							
(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)	(a)	(b)
DRB1*	HLA-DR	DRB1*	HLA-DR	DQBI*	HLA-DQ	DPB1*	HLA-DPW
0101	1	1103	11 (3)	-	1	0101	1
0102	1	11041	11 (5)	O501	5 (1)	0202	2
0103	103	11042	11 (5)	0502	5 (1)	02011	2
-	2	1105	11 (5)	0503	5 (1)	02012	2
-	3	1201	12 (5)	0532	5 (1)	0202	2
0301	17 (3)	1202	12 (5)	0504	-	0301	1
0302	18 (3)	1301	13 (6)	0601	6 (1)	0401	4
0303	18 (3)	1302	13 (6)	0602	6 (1)	0402	2
0401	4	1303	13 (6)	0603	6 (1)	0501	5
0402	4	1304	13 (6)	0604	6 (1)	0601	6
0403	4	1305	13 (6)	0605	6 (1)	0701	-
0407	4	1403	1403 (6)	0301	7 (3)	0801	-
-	5	1404	1404 (6)	0302	8 (3)	0901	Cp63
-	6	1407	14 (6)	03031	9 (3)	1001	-
0701	7	1408	14 (6)	03032	9 (3)	1101	-
0702	7	1410	14 (6)	0304	7 (3)	1301	-
0801	8	1501	15 (2)	0401	4	1401	-
08032	8	1502	15 (2)	0402	4	1501	-
09011	9	1601	16 (2)	BLK		1601	-
1001	10	1602	16 (2)			1901	-

Lorsqu'une spécificité correspond exactement à un allèle, elle s'écrit comme l'allèle en omettant l'astérix et éventuellement le zéro de gauche : HLA-201 est le produit de l'allèle HLA-A* 0201 (29).

La lettre « W » n'est conservée que dans les cas particuliers suivants : HLA-Bw4 et HLA-Bw6, la série Cw, les spécificités DPw définies par le test cellulaire PLT.

II – GENETIQUE DU SYSTEME HLA

A – LOCALISATION

Le CMH est situé sur le bras court du chromosome 6 (11,39,64,13) précisément à la bande 6 P21-3. Il occupe un segment de 3500 à 4000 Kb (29) et s'étend sur trois régions génétiques appelées classe II, III, I, ainsi ordonnées du centromère vers le télomère figure 1 (62).

B – LES GENES DE CLASSE I (Figure 2)

La région HLA de classe I s'étale sur 1600 Kb et contient une vingtaine de gènes dont 8 sont officialisés à la nomenclature (HLA-A, B, C, E, F, G, H, J) (29) ; seuls les produits A, B, C sont caractérisés. Les gènes HLA-E, F, G, H sont potentiellement exprimés, mais leurs produits ne sont pas identifiés sur la surface cellulaire sauf HLA-G à la surface des cytotrophobastes au début de la grossesse (65,37).

Le gène bêta 2m codant pour la bêta 2 microglobuline, chaîne légère associée à la chaîne lourde de classe I est situé en dehors du CMH sur le chromosome 15 (15q22 – 15p22) (29).

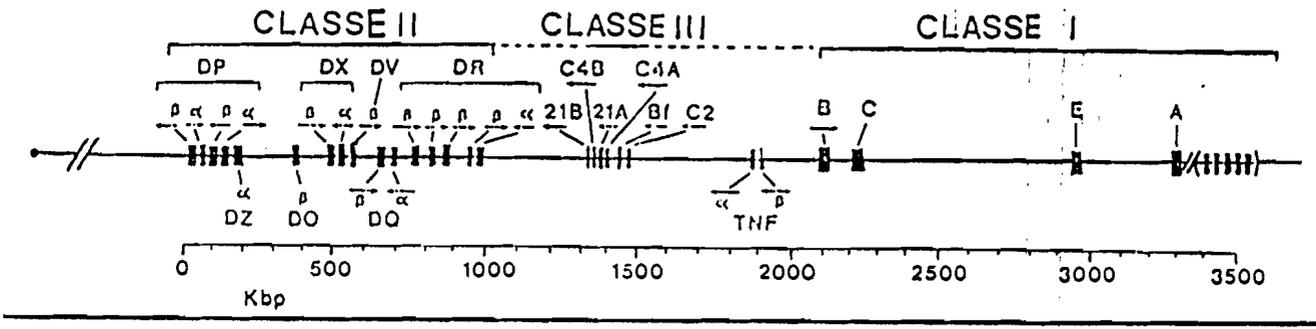


Figure 1 : CARTE GENETIQUE DU SYSTEME HLA. D'après COLOMBANI (29)

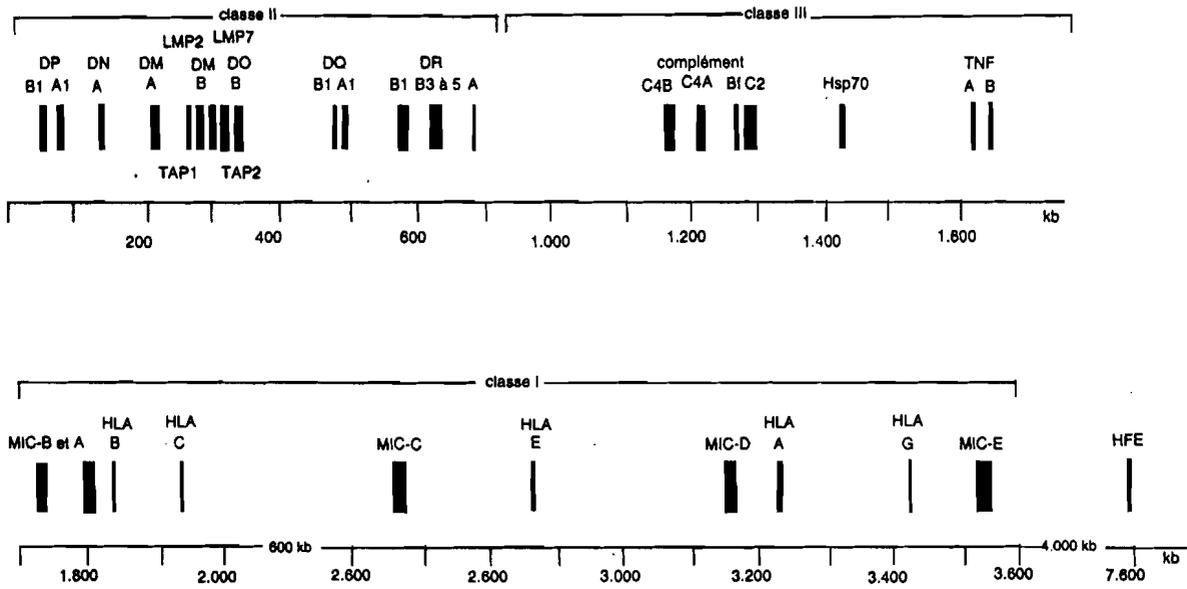


Figure 2 : ORGANISATION DES GENES DU SYSTEME HLA. D'après D. FIZET (39)

C – LES GENES HLA DE CLASSE II

Cette région s'étale sur environ 900 Kb et contient 23 à 25 gènes ou pseudogènes répartis en 3 locus principaux HLA-DR, DQ, DP. Chaque molécule de classe II est formée d'une chaîne alpha et d'une chaîne bêta codées respectivement par un gène A et un gène B. Le nombre de gènes A et B varie avec le locus considéré.

Les gènes HLA-DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DRA1, DQA1, DQB1, DPB1 sont fonctionnels. Les autres gènes de classe II sont, soit des pseudogènes (DPB2, DPA2, DPB2, DQB3) soit des gènes sans défaut apparent mais non transcrits (DQA2, DQB2) (29).

Les gènes DOB et DNA sont transcrits à un niveau faible dans les lymphocytes B et pourraient coder une molécule HLA-DO (60,95). Les gènes DMA et DMB sont transcrits mais la molécule HLA-DM n'est pas identifiée (29).

Dans cette région, de nouveaux gènes ont été mis en évidence. Ce sont :

- les gènes TAP1 et TAP2 (Transporter Associated with Antigen Processing ou Transporter of Antigen Peptid) codent pour une protéine transporteuse de peptide pour la classe I, du cytoplasme au réticulum endoplasmique ;
- les gènes LMP2 et LMP7 (Low Molecular Weight Polypeptid) pour les éléments du protéasome (29, 52, 75, 16) ;
- les gènes DHLAP situés sur le chromosome 5 codent pour la chaîne invariante Li (29,22).

D – TRANSMISSION DES GENES HLA ET LE DESEQUILIBRE

DE LIAISON

1) – Transmission des gènes HLA

Elle est strictement mendélienne autosomale codominante, se faisant de parents à enfants en bloc, sous forme d'haplotype (5, 39)

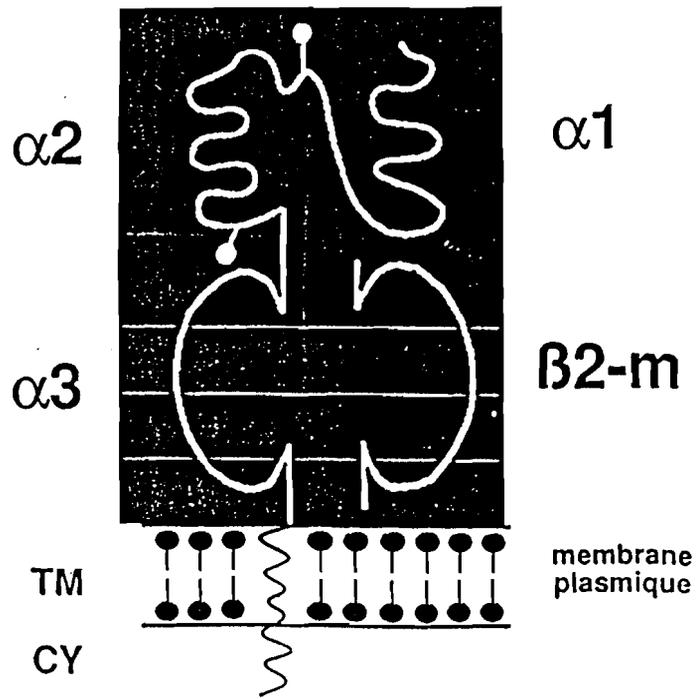


Figure 3 : structure de la molécule HLA de classe I. D'après D. FIZET (39)

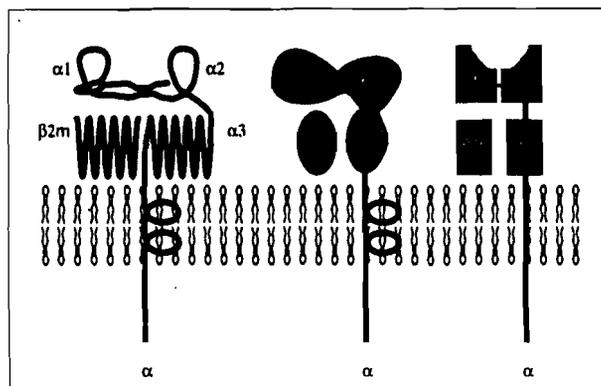


Figure 4 : trois représentations schématiques de la molécule HLA de classe I. D'après COLOMBANI (29)

2) Le déséquilibre de liaison

Les séries alléliques sont loin d'être indépendantes, ainsi certaines molécules HLA se trouvent plus fréquemment associées dans une population donnée que ne le voudrait le hasard. Si l'on se réfère à leur fréquence respective, les associations préférentielles constituent des déséquilibres de liaison dont les deux principaux sont les suivants : HLA-A1 B8 DR3 et HLA-A3 B7 DR2. Les haplotypes en déséquilibre de liaison sont d'intéressants marqueurs de population (37).

III – BIOCHIMIE DU SYSTEME HLA

A – LES MOLECULES HLA DE CLASSE I

1) Distribution et expression

La distribution des molécules de classe I est ubiquitaire. Elles s'expriment sur la plupart des cellules nucléées de l'organisme avec certaines différences quantitatives selon le type cellulaire et le locus considéré (29). Ces molécules sont retrouvées dans les liquides biologiques (plasma, urine, sperme) (45).

2) Structure des molécules HLA de classe I (Figure 3 et 4)

La molécule HLA de classe I est un hétérodimère composé de deux chaînes polypeptidiques (32) : une chaîne lourde (alpha) de poids moléculaire 41 KD implantée dans la membrane et une chaîne légère (bêta 2 microglobuline) de poids moléculaire 10,5 KD associée de façon non covalente à la chaîne lourde (14, 54, 86).

a) La chaîne lourde alpha

Il s'agit d'une glycoprotéine de 345 acides aminés (aa) comportant trois domaines extramembranaires : alpha 1, alpha 2, alpha 3 (83) composés d'environ 90 aa chacun, une région transmembranaire et une région intracytoplasmique. A la partie extramembranaire, est associée de façon non covalente la bêta 2 micro globuline (bêta 2 m) au niveau du domaine alpha 3 (54, 86, 47), les domaines alpha 2 et alpha 3 renferment chacun un pont disulfure qui joue un rôle de stabilisateur conformationnel (5, 45).

b) La chaîne légère bêta 2m

Il s'agit d'une protéine non glycosylée de 10,5 KD (45,29) composée de 99 aa homologues à alpha 2 (ainsi qu'au 2^{ème} domaine des molécules de classe II et un des domaines CH de la chaîne lourde des immunoglobulines) (29), ce qui la rattache à la superfamille des immunoglobulines (45,25).

3) Synthèse, assemblage, trafics intracellulaires et mouvement à la membrane

La chaîne lourde alpha et la chaîne légère beta 2m sont synthétisées et assemblées dans le réticulum endoplasmique. L'association d'un peptide contribue à la stabilité de la molécule, le complexe chaîne alpha-peptide-bêta 2m traverse l'appareil de Golgi ou la forme finale de la glycosylation est acquise (29). L'association à la membrane (5, 29, 61).

Les molécules HLA de classe I sont mobiles à la membrane comme le montre le phénomène de "capping".

4) Facteurs responsables de l'expression des molécules de classe I

Les molécules HLA varient en densité en fonction des nécessités : ces molécules ne sont donc pas fixées (45). Ainsi les cytokines produites au cours de la réaction inflammatoire (interféron alpha et bêta) augmentent l'expression des produits HLA de classe I.

B – LES MOLECULES HLA DE CLASSE II

1) Distribution et expression

Les produits de classe II sont exprimés constitutivement à la surface de certaines cellules dont le dénominateur commun est qu'elles sont présentatrices d'antigènes aux lymphocytes CD4+ (CPA) : lymphocytes B, les macrophages, les cellules dendritiques (29, 4). Les CPA spécialisées expriment 4 ou 3 molécules : deux ou une molécule DR, une molécule DQ, une molécule DP (29,32). L'expression de ces molécules augmente quand il y a activation de la cellule.

2) Structure (figures 5 et 6)

La molécule HLA de classe II est une glycoprotéine transmembranaire de 51 à 60 KD composée de deux chaînes associées de façon non covalente :

- une chaîne lourde alpha (31 à 34 KD) et ;
- une chaîne légère bêta (26 à 27 KD) (5, 45, 29).

Chaque chaîne comporte deux domaines extramembranaires N terminaux, un domaine transmembranaire hydrophobe et un domaine intracytoplasme C-terminal.

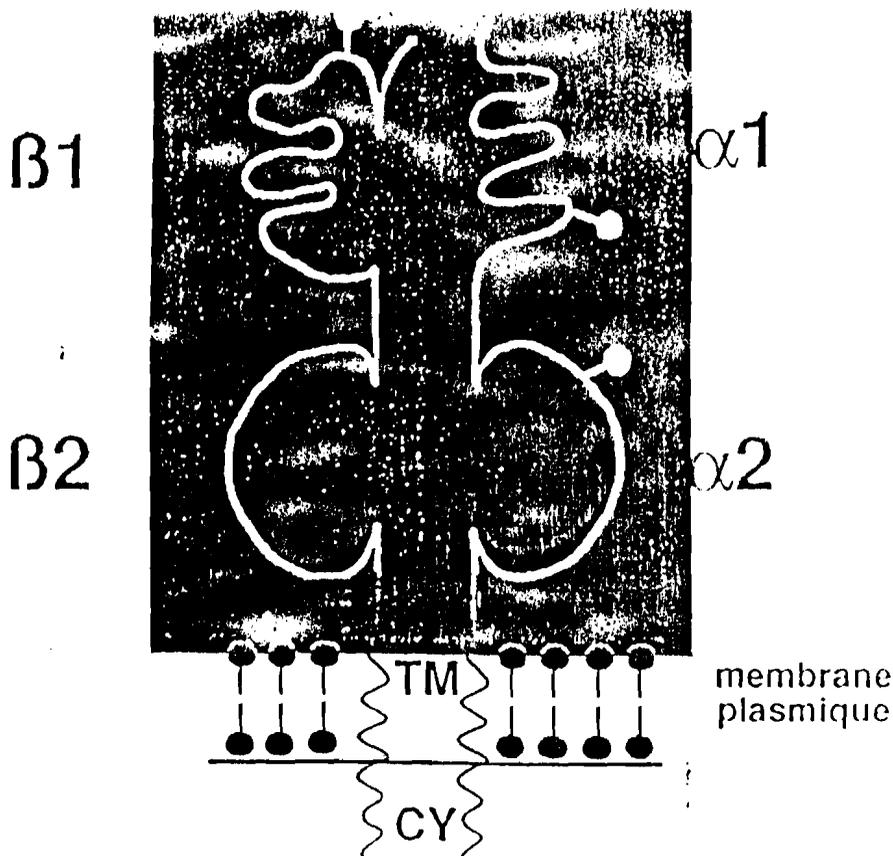


Figure 5 : structure de la molécule HLA classe II. D'après D. FIZET (39)

Les domaines alpha 1 et beta 2 présentent une structure immunoglobulinique comparable, d'une part à celle des domaines alpha 3 et beta 2m, et d'autre part à celle d'un domaine CH des Immunoglobulines (29). Outre alpha et beta, les molécules de classe II sont dotées dans leur partie intracytoplasmique d'une chaîne Li très basique. Cette association est transitoire et exclusivement intracytoplasmique. La chaîne Li empêche la fixation des peptides endogènes à la molécule (45, 29, 55).

C) Structure tridimensionnelle des molécules HLA (figure 7)

Le travail récent de BJORKMAN et Col. (13) qui ont étudié la structure tridimensionnelle de la molécule HLA A2 par cristallographie a montré que les molécules du CMH de classe I (CMHI) forment une niche de 25 Å de large et 10 Å de profondeur entre leur domaine alpha 1 et alpha 2 (5, 17, 74). C'est dans cette niche que se fait la présentation du peptide (75). Ce qui vaut aussi le nom de présentatoire à cette échancrure.

Une étude comparative réalisée pour les molécules du CMHI (molécules HLA de classe I) pour BROWN et Col., en 1977 (17) a permis de conclure que bien que la structure des molécules de classe I et de classe II soit différentes, les molécules de classe II ont également une niche entre leur domaine alpha 1 et beta 1 (45, 29, 75). De ce fait, les molécules de classe II, présentent des peptides, tout comme les molécules de classe I (75).

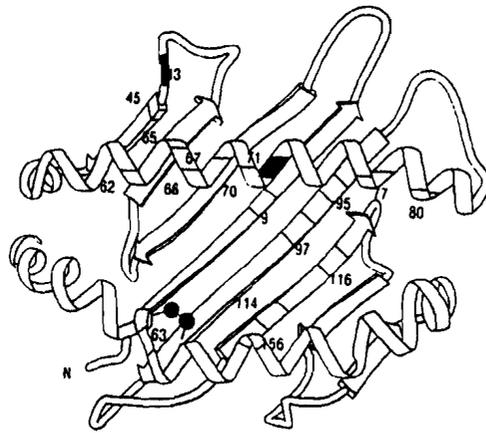


Figure 6 : représentation schématique de la surface supérieure de la molécule HLA classe II.
D'APRES D. FIZET (39)

IV – IMMUNOLOGIE DU SYSTEME HLA

A – LES ANTIGENES HLA

Les molécules HLA sont appelées antigènes car classiquement leur mise en évidence nécessite des anticorps.

Ils sont mis en évidence par des méthodes :

- sérologiques pour tous les antigènes de classe I et les antigènes HLA DR et DQ de classe II ;
- des méthodes cellulaires (PLT) pour les produits de la série DP, (RLM) pour DR et DQ ;
- la technique d'isoélectrophorèse (IEF) permet de subdiviser les spécificités sérologiques ;
- les méthodes de biologie moléculaire sont de plus en plus utilisées pour le typage HLA de classe II.

Les antigènes sont décrits dans la partie biochimie du système HLA.

B – LES ANTICORPS ANTI-HLA

1) Les allo anticorps

Ils sont la conséquence des immunisations induite par :

- la grossesse : les allo anticorps apparaissent dès la première grossesse (10% des cas). Après la 2^{ème} grossesse, 25% des femmes sont immunisées (45, 29). Après les grossesses suivantes, il existe une augmentation de fréquence qui n'est pas significative pour EBERST et Col. (40), alors qu'elle est de 50 % pour TERASAKI et Col. (98). Ces anticorps sont des sources privilégiées d'antisérums pour la recherche des antigènes HLA par la méthode sérologique. Ces anticorps ne sont pas cytotoxiques et disparaissent dans le temps ;
- les transfusions et les transplantations ;
- les immunisations planifiées par injections parentérales de lymphocytes à un receveur volontaires (56).

2) Les anticorps naturels

Les anticorps monospécifique anti-HLA-A1 a été identifié chez un homme jamais transfusé. Ces anticorps sont rares.

3) Les xéno-anticorps

Des xéno-anticorps anti-HLA A et B ont été obtenus après immunisation de primatures, de lapins, de chèvres. Ce sont des mauvais réactifs, qui ne sont pas utilisés pour le typage sérologique.

4) Les anticorps monoclonaux

Il en existe deux types :

- Les anticorps monoclonaux monomorphes : ce sont des anticorps isotopiques reconnaissant un épitope commun à toutes les chaînes lourdes des antigènes HLA A, B, C ou la bêta 2m ;
- Les anticorps polymorphes : ils reconnaissent un épitope donné ou partagés par quelques uns seulement.

C – LE POLYMORPHISME DU SYSTEME HLA

1) Définition du Polymorphisme

Un locus est considéré comme polymorphe lorsqu'il présente au moins deux gènes dans la population d'une fréquence supérieure ou égale à 0,10 (63). Le polymorphisme est une caractéristique essentielle des gènes et produits du CMH (45, 29, 24, 58)

2) Le polymorphisme sérologique et cellulaire

D'après la nomenclature définie lors de la 10^{ème} Workshop Internationale, il existe 27 spécificités HLA-A, 49 HLA-B, 10 HLA-C, 21 HLA-DR, 9 HLA-DO et 6 HLA-DP (75)

3) Le polymorphisme défini par biologie moléculaire

La tendance actuelle se fonde sur la définition des allèles par leur séquence de DNA par la biologie moléculaire (29, 75). Le séquençage des allèles montre plusieurs allèles HLA-A, 56 HLA-B, 17 HLA-C, 60 HLA-DR B1, 14 HLA-DQA1, 38 HLA-DPB1 ont été séquencés (29, 75).

D – GROUPE DE REACTIONS CROISEES (CREG) (5, 29, 39)

Un certain nombre de réactions croisées s'observent dans la mise en évidence des antigènes HLA. Ceci est dû à l'existence d'épitope commun partagé entre :

- Les produits d'une même série allélique : A1, 3,10 ;
- La subdivision d'une même spécificité : B41 et B45, variantes de B12 ;
- Les produits de deux séries alléliques A2 et B7.

On a ainsi défini des groupes de réactions croisées ou CREG (figures 8, 9,10-).

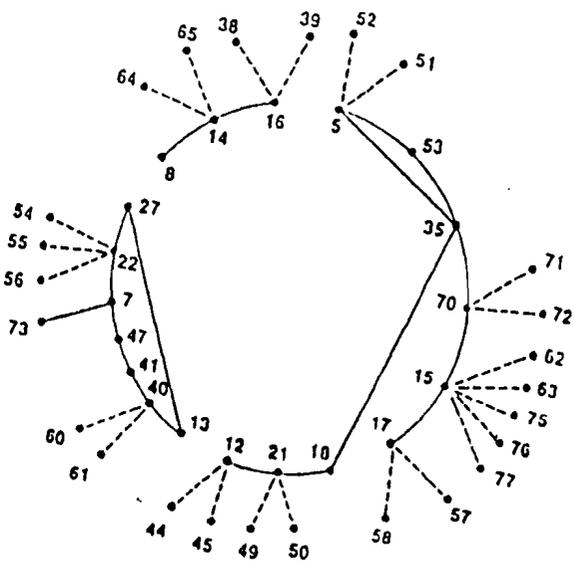


Figure 7 : groupe de réactions

croisées série HLA-B

selon D. FIZET (40)

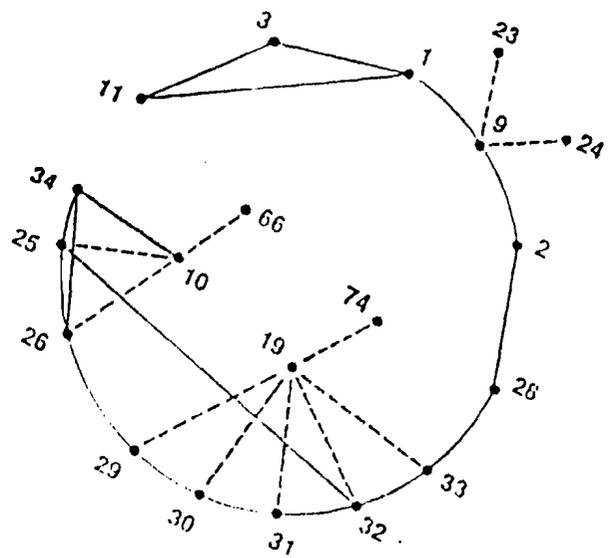


Figure 8 : groupe de réactions

croisées série HLA-A (40)

V – METHODES D'ETUDE DU SYSTEME HLA

A – METHODE SEROLOGIQUE

La microlymphocytotoxicité dépendant du complément

Les lymphocytes des sujets à tester sont mis en présence d'anticorps immuno-spécifiques et du complément de lapin. La lyse des lymphocytes est révélée par un colorant (bleu trypan ou éosine) qui ne pénètre que dans la cellule lysée. Cette méthode permet de détecter les molécules HLA des séries A, B, C, DR, DQ. On utilise également la fluorochromasine qui marque en fluorescente verte, les cellules vivantes, suite à une réaction enzymatique intracytoplasmique, pour le typage des molécules de classe II (DR, DQ).

B – LES METHODES CELLULAIRES

1) La réaction lymphocytaire mixte (RLM)

La mise en contact de lymphocytes de deux individus non apparentés entraîne l'activation réciproque des lymphocytes de chacun, aboutissant à une réponse proliférative (maximum entre le 5^{ème} et le 6^{ème} jour) (45, 11). Dans le but d'identifier les éléments répondants et les éléments stimulants on rend unidirectionnelle la réaction en inhibant les capacités de réplication de l'ADN de l'un des deux types cellulaires. La RLM a permis d'isoler et de caractériser la région HLA-D responsable de la prolifération des lymphocytes T CD4 (29, 60).

2) La culture lymphocytaire mixte secondaire : le PLT (Primed Lymphocyte Test).

On utilise ici, des lymphocytes préalablement sensibilisés. La réponse est obtenue en 24 heures et permet de déterminer les molécules de la série DP (11, 45).

3) La cytotoxicité à médiation lymphocytaire

Au cours d'une RLM, comme au cours d'une réaction d'allogreffe in vivo, des effecteurs cytotoxiques (lymphocyte T CD8+) sont générés. La technique consiste à mesurer en évaluant le relargage de ^{51}Cr par les cellules cibles préalablement marquées au niveau de leur cytoplasme par du NaCrO_4 . Cette technique a permis d'identifier des variants A2, A3, B7 et B41 (11).

4) Utilisation de clones de lymphocytes T

L'utilisation de clones T cytotoxiques allogéniques a permis de révéler quatre variantes de l'allèle HLA-A2 : A2-1, A2-2, A2-3, A2-4 (11)

C – LES METHODES BIOCHIMIQUES

1) L'électrophorèse bidimensionnelle

Il s'agit d'une électrophorèse faite dans 2 solutions tampons différentes.

Elle est appliquée à l'analyse des produits de classe II et a permis de déterminer l'existence d'une chaîne lourde alpha et une chaîne légère bêta (11).

D – LES METHODES GENETIQUES

Elles fondent sur les techniques de biologie moléculaire qui reposent sur la connaissance des bases moléculaires du polymorphisme. La technique RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) initialement utilisée, étudie l'ADN génomique et décèle les différents allèles (23). La mise au point de l'amplification génique des gènes HLA par PCR (Polymerase Chaîne Réaction) a permis le typage HLA par deux techniques :

- PCR suivie d'une hybridation par des oligonuléotides spécifiques d'allèle : PCR-SSO (1,3, 44, 53, 57) ;
- PCR suivie d'une étude des profils obtenus par digestion et migration du fragment d'ADN amplifié, PCR-RFLP (69, 74).

Ces deux méthodes permettent un typage plus précis des différents allèles des gènes HLA-DP, DQ, et DR utiles à la détermination des donneurs et receveurs de moëlle osseuse non apparentés.

IV – FONCTION IMMUNITAIRE DU CMH

A – FONCTION DE PRESENTATION DES PEPTIDES ANTIGENIQUES AUX RECEPTEURS TCR DES LYMPHOCYTES T

La fonction immunitaire du CMH a été reconnue à la suite de la description, à partir de 1948, des gènes de réponse immunitaire liés au CMH (9). A partir de 1974, ZINKERNAGEL et DOHERTY décrivent le phénomène de restriction par le CMH de la lyse cellulaire (29, 75,106). Les molécules du CMH de classe I et de classe II présentent du récepteur des cellules T (TCR) un peptide dérivé de la protéine antigène (33, 68). Cette propriété de présentation des molécules du CMH a fait proposer le terme de CMH (Complexe Majeur de Présentation et d'Histocompatibilité) par certains auteurs (26). L'association CMH peptide est ainsi indispensable à la réponse immunitaire T et donc à la défense de l'organisme endogènes (ADN, antigènes Self, ADN viral) aux lymphocytes TCD8+, tandis que les molécules de classe II présentent des peptides exogènes (dégradation d'antigènes provenant du milieu extérieur) aux lymphocytes T CD4+ (19, 28, 30, 29).

B - LA SELECTION INTRATHYMIQUE

Le CMH joue un rôle dans la sélection intrathymique des lymphocytes CD4+ et CD8+ circulants d'un individu. Seuls les thymocytes portant des récepteurs T capables d'inter-agir avec le CMH du Self portés par les cellules de l'épithélium thymique d'un individu reçoivent un signal positif qui leur permettent de continuer leur prolifération vers des thymocytes matures, c'est la sélection positive, cette sélection se situe dans le thymus cortical au stade où les thymocytes portent un double marquage CD4+ et CD8+.

Les thymocytes ainsi sélectionnés subissent une deuxième sélection appelée sélection négative. Celle-ci est destinée à éliminer ou à rendre inactifs les lymphocytes qui auraient un récepteur T de haute affinité pour les peptides autologues présentés par le CMH du soi. Le phénomène le mieux connu est la délétion clonale.

Il découle de la sélection intra-thymique que la grande majorité des lymphocytes T atteignant la périphérie sont des lymphocytes CD4+ ou CD8+ capables de reconnaître des peptides étrangers et non des peptides du soi (75).

VII – APPLICATIONS

A – HLA ET MEDECINE LEGALE

1) Recherche de paternité

Le polymorphisme du système HLA et la rareté de certains allèles lui donne une valeur informatrice de poids dans la recherche de paternité.

2) Autres expertises médico-légales

L'identification de produits du CMH au niveau de tache suspectes (sang, sperme) est un outil précieux pour expertises médico-légales.

B- HLA ET IMMUNITE DE GREFFE

Les transplantations d'organes sont devenues thérapeutique courante dans les pays développés. Son succès est tributaire du rejet immunologique spécifique dirigé contre les antigènes d'histocompatibilité (absent chez le receveur et présent sur le greffon).

C- HLA ET TRANSFUSION SANGUINE

Une allo-immunisation anti-HLA peut résulter d'une ou de plusieurs transfusions de concentrés plaquettaires, de sang total ou de concentrés érythrocytaires conduisant à une inefficacité et des accidents transfusionnels (45).

D- HLA ET MALALADIES

Initié par KOURILSKY en 1967 (45), plusieurs entités nosologiques étudiées permettent de définir des liens entre gènes HLA et certaines maladies. Exemple : HLA-B27 et la spondylarthrite ankylosante (45, 10, 59).

Tableau IV : Association HLA et maladies. Selon COLOMBANI J. (29)

Antigènes	Maladies	Fréquence (%)		Risque relatif
		Patients	Témoins	
A1	Maladie de Hodgkin	40	32,0	1,4
A3, B14	Hémochromatose idiopathique	76	28,2	8,2
B5	Maladie de Behcet	41	10,1	6,3
B47	Hyperplasie surrénale congénitale	9	0,6	15,4
B27	Spondylarthrite ankylosante	90	9,4	87,4
B27	Syndrome de Reiter	79	9,4	37
B35	Thyroïdite subaiguë	70	14,6	13,7
B15	Chondrocalcinose (âges)	37	13	3,9
Bw6	Psoriasis vulgaris	87	33,1	13,3
D2R2	Sclérose en plaque	50	26,8	4,1
D2R2	Syndrome de Goodpasture	88	32,0	15,9
D3R3	Dermite herpétiforme	86	26,3	15,4
D3R3	Syndrome de Gougerot-Sjogren	78	26,3	9,7
D3R3	Maladie d'Addison	69	26,3	6,3
D3R3	Maladie de Basedow	56	26,3	3,7
D3R3	Lupus érythémateux disséminé	70	28,2	5,8
D3R3	Maladie cœliaque	79	26,3	10,8
D3R3	Glomérulonéphrite extramembranaeuse	75	20,0	12,0
D3R3, B8	Myasthénie	50	28,2	2,5
D3R3, D4R4	Diabète insulino-dépendant	56	28,2	3,3
D4R4	Polyarthrite rhumatoïde	50	19,4	4,2
D4R4	Lupus induit (hydralazine)	73	32,7	5,6
D4R4	Pemphigus (juifs)	87	32,1	14,4
D4R4	Néphropathie IgA	49	19,5	4,0
D5R5	Thyroïdite d'Achimoto	19	6,9	3,2
D5R5	Anémie de Biermer	26	6,8	5,4
D5R5	Polyarthrite rhumatoïde pauciarticulaire	50	16,2	5,2
D5R5	Syndrome de Kaposi	50	20	5,5

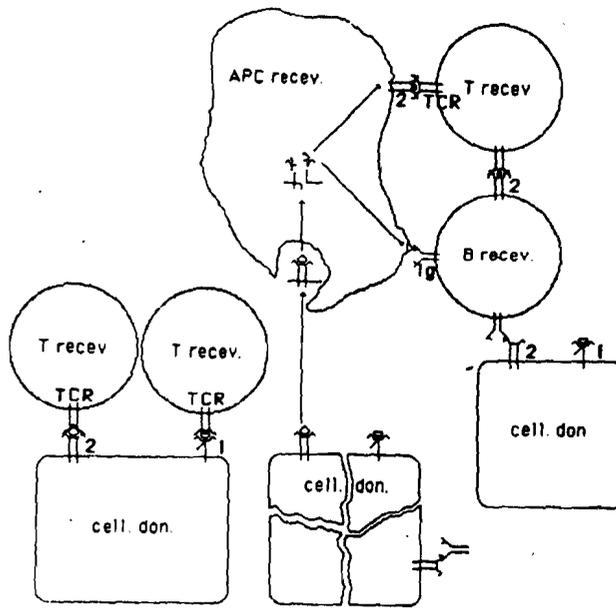


Figure 9 : voies d'accès des molécules du CMH allogénique au système immunitaire du receveur. D'après COLOMBANI (29)

CHAPITRE III

LA REPONSE IMMUNITAIRE MATERNELLE AUX ALLO-ANTIGENES FŒTAUX : LA REPONSE ALLOGENIQUE AU CMH

La réponse allogénique résulte de la confrontation du système immunitaire d'un individu à des tissus ou cellules provenant d'un individu de la même espèce génétiquement différent (10, 30). La reconnaissance directe du Complexe Majeur d'Histocompatibilité à la membrane des cellules allogéniques est la composante majeure de la réponse allogénique, mais une reconnaissance indirecte des peptides dérivés du CMH allogénique par les molécules HLA de classe II, du donneur et/ou du receveur est également possible (28, 29).

La gestation est la seule situation comportant physiologiquement un contact allogénique : au cours de la grossesse, des cellules fœtales franchissent le placenta induisant chez la mère une réponse immunitaire humorale et cellulaire vis-à-vis des antigènes d'histocompatibilité paternel transmis aux fœtus (29).

I - MECANISME GENERAL DE LA REPONSE ALLOGENIQUE (Fig. 10)

Ce sont les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité qui induisent la réponse allogénique.

A - LA REPONSE ALLOGENIQUE DIRECTE ET INDIRECTE

1) Directe

Au cours de la réponse allogénique de greffe, les cellules vivantes du donneur proposent au TCR du receveur, des molécules CMH de classe II allogéniques porteuses de peptides. Ces molécules induisent la réponse allogénique directe (29).

2) Indirecte

Des molécules du complexe Majeur d'Histocompatibilité du donneur peuvent être relâchées normalement ou lors de la destruction des cellules greffées. Des peptides dérivés de ces molécules peuvent être présentés par les molécules HLA de classe II (et peut-être les molécules HLA de classe I) du receveur comme des antigènes conventionnels conduisant à une réponse allogénique indirecte (28, 29).

B – LA REPONSE ALLOGENIQUE HUMORALE

Elle accompagne presque toujours la réponse cellulaire T. Elle reconnaît principalement les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité à la membrane des cellules vivantes comme l'indique leur réactivité dans le test de microlymphocytotoxicité complément dépendante. Les allo-anticorps anti-HLA reconnaissent principalement des déterminants exposés au niveau des hélices alpha des molécules natives à la membrane des cellules vivantes.

La réponse humorale anti-HLA au cours de la grossesse pourrait représenter une forme particulière de réponse T dépendante au cours de laquelle l'intensité de la réponse cellulaire T helper aux lymphocytes B conduisant à une réponse humorale fréquente et intense (29).

C – LA REPONSE ALLOGENIQUE CELLULAIRE

La compréhension des mécanismes de la réponse allogénique cellulaire a bénéficié de la mise au point des méthodes de culture lymphocytaire considérée comme une réaction au Complexe Majeur d'Histocompatibilité allogénique in vitro (69). Elle reproduit in vivo la génération de CTL CD8+ essentiellement spécifiques des haplotypes HLA-A, B, C, D, dépendance de la réponse proliférative initiale. Lorsque les molécules HLA de classe II (CMH2) à la surface des cellules stimulantes (donneur) sont reconnues comme différentes par les lymphocytes répondeurs (receveur). Cette disparité déclenche la prolifération (45, 28, 29). Les lymphocytes qui prolifèrent dérivent de clones lymphocytaires auxiliaires sensibles aux molécules de classe II portées par les cellules stimulantes.

II – LES ECHANGES CELLULAIRES MERE-FŒTUS

Le passage des cellules fœtales identifiées dans le sang maternel par la présence d'allo-antigènes paternels et du chromosome Y dans le cas de fœtus mâle, confirmé par la détermination du phénotype du nouveau-né, a permis de conclure que le passage des cellules fœtales dans la circulation maternelle était un événement relativement fréquent au-delà de la 15^{ème} semaine de la gestation (52, 87).

A l'inverse, il n'existerait pas de passage de cellules maternelles dans la circulation fœtale à l'exception des cellules érythrocytaires en fin de grossesse pour certains (49), pour d'autres, des cellules maternelles pénétreraient dans la circulation fœtale et induiraient une tolérance à certains antigènes HLA (29).

III – LA REPONSE IMMUNITAIRE MATERNELLE AU COMPLEXE

MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE FCETAUX

Le fœtus est une semi-greffe tolérée. La réponse immunitaire T n'a pas accès aux antigènes HLA du fœtus. Les trophoblastes dépourvus d'antigènes classiques d'histocompatibilité expriment au début de la grossesse une molécule HLA-G non polymorphe dont la fonction est inconnue (29).

A – LA REPONSE HUMORALE

La preuve d'une immunisation humorale de la mère contre son fœtus est apportée par la présence dans le sang des multipares, d'anticorps dirigés contre les antigènes paternels, et par la possibilité d'éluer des allo-anticorps, à partir du plasma (52). Les anticorps antipaternels de spécificité anti HLA lymphocytaires sont inhabituels au cours d'une première grossesse, ou ils n'apparaissent le plus souvent pas avant la 26^{ème} semaine (89). Ils appartiennent essentiellement à la classe des IgM. L'apparition d'anticorps non cytotoxiques appartenant à la classe des IgG est par contre un événement fréquent chez la multipare avant la 16^{ème} semaine, et disparaissant avec le temps.

B – LA REPONSE CELLULAIRE

La réponse immunitaire associée à la grossesse, se distingue de la réaction aux allo-antigènes induite par les autres modes d'immunisation, par l'absence habituelle de réponse cellulaire caractérisée par l'apparition des tissus greffés (47). La faible immunogénicité du trophoblaste spongieux expliquerait la faible incidence d'une réaction cellulaire au cours de la grossesse.

1) Cellules Mémoires

La présence d'anticorps anti-HLA paternels nécessitant une reconnaissance des allo-antigènes, implique une sensibilisation des cellules maternelles ; des cellules mémoires ont été mises en évidence au cours de la grossesse (90,98). Celle-ci est cependant considérée comme inhabituelle au cours de la grossesse (46, 92, 103).

2) Cellules Cytotoxiques

L'existence d'une sensibilisation cellulaire, de type cytotoxique n'est habituellement pas démontrée au cours de la grossesse (47). Si une faible cytotoxicité vis-à-vis des cellules fœtales a été décrite (21, 101) la recherche de cellules pré-sensibilisées, cytotoxiques pour les allo-antigènes paternels exprimés par les lymphocytes, est le plus souvent négative à partir de cellules sanguines de primipares et de multipares testées directement (46, 96).

L'incapacité de la mère à générer au cours de la grossesse des cellules cytotoxiques spécifiques des allo-antigènes peut être attribuée à un état de tolérance lié à la persistance dans l'organisme de très faibles doses de cellules fœtales selon un mécanisme analogue à la tolérance de greffe induite expérimentalement et maintenue par injection de cellules du donneur chez l'animal receveur (82).

2) Les cellules Suppressives

Des cellules suppressives ont été décrites initialement chez les multipares par leur activité inhibitrice de la réaction lymphocytaire mixte (RLM) spécifique des antigènes d'histocompatibilité paternels (73) et agiraient par l'intermédiaire de facteurs suppresseurs spécifiques (42,43, 103).

Des cellules suppressives, appartenant à la population des lymphocytes T caractérisés par la présence de molécules CD8, et responsables d'une inhibition de la réponse aux allo-antigènes mesurés en RLM, ont été également mis en évidence chez les primigestes (103).

C - ROLE DE PLACENTA DANS LA REPOSE IMMUNITAIRE MATERNELLE

Le placenta est considéré comme une barrière immunologique, mais une barrière imparfaite (échange cellulaire mère-fœtus, transmission des IgG maternelles au fœtus) (52, 10, 20, 105).

- 1) Les Immunoglobulines dirigés contre les antigènes HLA peuvent ainsi traverser le placenta.

Un premier mécanisme de protection apparaît à ce niveau (49) :

- Lorsque les anticorps sont dirigés contre des antigènes de spécificité HLA non présentés dans la grossesse en cours, ceux-ci sont retrouvés dans le sang du cordon :
 - le sang du cordon par contre ne contient pas d'anticorps lorsque ces derniers ont la même spécificité que celle présentée par le conceptus. Ils ne peuvent en effet passer dans la circulation fœtale car, au niveau du stroma mésenchymateux des villosités choriales, ils vont être interceptés par des cellules macrophagiques. Les anticorps anti-HLA produits par la mère contre les antigènes de l'haplotype paternel porté par le fœtus, sont ainsi fixés sur le placenta qui joue un rôle immuno-absorbant (52).

En revanche, si le sérum maternel contient des anticorps anti-HLA lors d'une grossesse précédente (ou d'une transfusion) et dirigés contre d'autres antigènes que ceux du fœtus, ces anticorps passent dans la circulation fœtale.

2) Même si les immunoglobulines passent normalement le placenta, on sait que la réaction de rejet repose sur l'immunité cellulaire. L'irruption des lymphocytes se ferait à une échelle trop réduite et à un stage trop tardif de la gestation pour avoir des conséquences néfastes (52).

IV – ABSENCE DE REJET DU FŒTUS PAR LA MÈRE GESTANTE

Les raisons classiquement évoquées relèvent essentiellement de cinq catégories :

1) Absence d'immunogénicité du conceptus

L'existence d'anticorps anti-HLA chez les femmes gestantes indique bien que le conceptus est allogénique et que la mère gestante réagit envers ses antigènes.

Cependant il demeure une vérité que les antigènes d'histocompatibilité sont exprimés plus faiblement que sur une allogreffe d'organe et que la réaction immunitaire de la mère y est beaucoup faible.

2) Caractère immunologique privilégié du site utérin

Tout comme la chambre intérieure de l'œil, la substance blanche du cerveau, l'utérus est considéré comme un site immunologiquement privilégié ou peuvent survivre de petits implants étrangers, mais l'existence de gestation extra-utérine montre bien que l'utérus ne possède pas la capacité de tolérer les allogreffes. Cependant il jouerait un rôle immunologique privilégié par le fait de la décidualisation.

3) Le placenta en tant que barrière anatomique

Cette barrière n'est pas étanche car il existe une circulation de substances (molécules et cellules) dans les deux sens. Cependant la barrière placentaire en n'étant pas absolue joue un rôle de filtre.

4) Incompétence Immunologique

Au cours de la gestation certaines substances élaborées par le placenta et par le fœtus parmi lesquelles : l'AFP, l'alpha 2 macroglobuline, l'EPF (Early Pregnancy Factor) aurait un pour immunosuppresseur.

Mais si ces substances jouaient un rôle immunosuppresseur, la gestation ne pourrait qu'aboutir à l'invasion microbienne ou parasitaire de la mère et du fœtus.

Il est cependant vrai que la femme enceinte est relativement plus fragile à certaines infections.

5) Tolérance immunologique

Il existerait un certain degré de modification de la réactivité immunitaire de la mère envers les antigènes du conceptus en particulier ceux hérités du père (antigène HLA).

En définitive il est vrai qu'aucun des mécanismes évoqués ne peut à lui seul expliquer l'absence de rejet immunitaire du greffe, certains d'entre eux pourraient y contribuer. Il convient de retenir trois éléments pour une compréhension de l'absence de rejet du fœtus :

- l'existence de trois stades successifs au cours du développement de l'embryon, d'importance immunologique différente ;
- la dualité de la réponse immunitaire : l'opposition entre la réaction de greffe et la réaction de facilitation ;
- l'importance du placenta.

DEUXIEME PARTIE

TRAVAUX PERSONNELS

MATERIELS ET METHODES

INTRODUCTION

Notre étude a été effectuée dans les services d'Immunologie du CHU de Cocody-Abidjan du Professeur SOMBO et celui d'Immunologie Cellulaire du Centre Régional de Transfusion Sanguine de Bordeaux dirigé par le Docteur FIZET à partir de multipares sélectionnées à la maternité Marie-Thérèse HOUPHOUET-BOIGNY et au service de Gynéco-obstétrique du CHU de Cocody-Abidjan.

Elle a pour objectif de situer l'importance de l'allo-immunisation anti-HLA fœto-maternelle chez la multipare à Abidjan et de rechercher d'éventuels anti-sérums comme réactifs de laboratoire pour la constitution d'une batterie d'anticorps pour le typage HLA.

Nous avons procédé d'abord, par interrogatoire à partir d'un questionnaire, à une enquête épidémiologique et clinique, puis à la recherche d'anticorps anti-HLA dans le sérum de femmes ayant accouché d'au moins deux enfants à partir de panels français de vingt cellules de type HLA classe I et classe II connus. Les sérums contenant des anticorps d'immunoglobuline par trois techniques différentes.

I - MATERIELS

A - POPULATION ETUDIEE

Notre étude a porté sur cent vingt et une femmes dont l'âge est compris entre 18 et 70 ans transfusées ou non, portant ou non une grossesse évolutive.

1) Critères d'inclusion

Nous avons pris en compte des femmes en bonne santé apparente ayant au moins deux parités y compris des parturientes au moins à leur troisième geste quelque soit leur âge et leur groupe ethnique. Nous n'avons tenu compte ni de l'âge de la grossesse, ni de la date du dernier accouchement.

2) Critères d'exclusion

Ont été exclues de l'étude les primipares ayant eu des antécédents d'avortements spontanés ou volontaires.

B – MATERIEL DE LABORATORIE

Pour la recherche des anticorps anti-HLA et leur identification, nous avons pu disposer des réactifs suivants :

- des sérums de femmes multipares retenues selon les critères d'inclusion ;
- de deux types de panels de 20 cellules dont 1 pour la classe I et 1 pour la classe II, fournies par le CRTS de Bordeaux. Les cellules utilisées pour la classe II sont uniquement des lymphocytes B ;
- du complément de lapin des laboratoires Immunotech ;
- du bleu trypan à 3% et d'huile de paraffine ;
- du liquide de HANKS des laboratoires Seromed ;
- du plasmagel des laboratoires Rhône Poulenc ;
- d'un pool de plaquettes mûries ; d'eau physiologique ;
- de l'azote liquide.
- dithiothréitol (DTT) 0,01 mmol/l (Sigma) ;
- cystine saturée 0,02 mmol/l (Sigma) ;
- tampon PBS (Seromed).

L'appareillage est constitué de :

- plaque de Terasaki des laboratoires Nunc ;
- distributeur automatique d'Auto Seradot CellDatter ;
- microscope inversé (Diavert-Leitz) ;
- bain-marie thermostaté (Jouan) ;
- tubes plastiques conique de 30cc ;
- agitateur horizontal de Kline ;
- paillettes pour congélation des cellules (IMC) et de bidon d'azote liquide.
- Cytomètre en flux (Cytotran Absolute).

II – METHODOLOGIE

A – PROTOCOLE D'ETUDE

Nous avons élaboré un protocole d'étude dont les éléments constitutifs sont les suivants :

- l'âge ;
- le nombre de partenaires ;
- la gestité ;
- le groupe sanguin ABO Rhésus ;
- les transfusions éventuelles ;
- la grossesse en cours ;
- le nombre d'interruption volontaire de grossesse (IVG) ;
- la parité.



Fig. 10 : Plaque de Terasaki
plus pipette Hamilton



fig. 11 : Microscope inverse

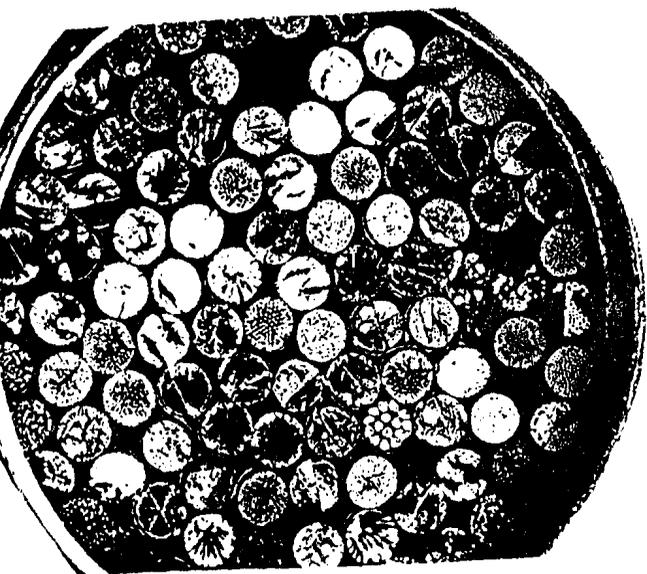


Fig. 12 : Congélation

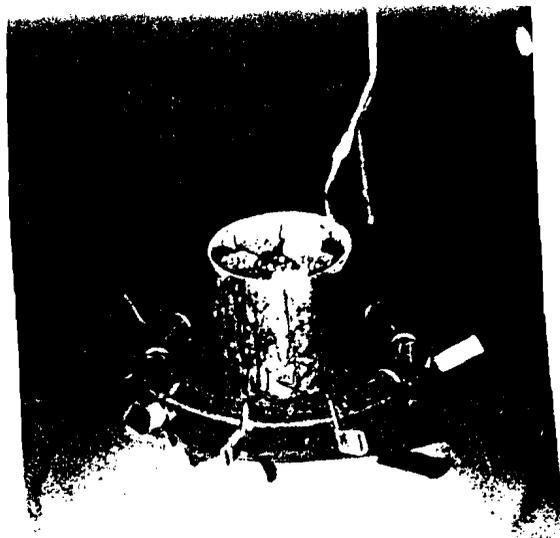


Fig. 13 : Décongélation

B - EXAMENS BIOLOGIQUES

Nous avons utilisé comme méthode pour la recherche des anticorps anti-HLA dans le sérum des femmes sélectionnées, la microlymphocytotoxicité complément dépendante sur un panel français de 20 cellules (lymphocytes).

Il s'agit de cellules typées en HLA et congelées, qu'il faut décongeler pour les utiliser. Les sérums testés contenant les anticorps de classe I sont absorbés sur un pool de plaquettes avant la recherche des anticorps de classe II.

Nous avons enfin recherché le type d'immunoglobuline par trois méthodes :

- le traitement des sérums par le DTT ;
- la recherche des anticorps froids (IgM) ;
- la confirmation du type d'immunoglobuline par la cytométrie en flux.

1) Prélèvements et transport des sérums

Le sang veineux est prélevé au moyen de vacutainer apyrogènes et stériles sur tubes secs. Après coagulation à la température du laboratoire le sang est centrifugé à 3.000 tours par minute pendant 5 minutes. Des parties aliquotés du sérum obtenus sont immédiatement aliquotés dans les tubes de Nunc et congelées à -20° C et transportés d'Abidjan à Bordeaux dans la carboglace.

2) La décongélation des lymphocytes

a) Préliminaires

Les lymphocytes vivants sont contenus dans des paillettes conservées dans un bidon d'azote liquide. L'opération de décongélation doit être menée rapidement. Pour cela, il faut :

- disposer d'un récipient rempli d'azote liquide dans lequel la paille sortie du bidon d'azote est immédiatement plongée pour son transport au laboratoire.
- avoir à portée de main du plasmagel glucosé dilué au 1/2 dans de l'eau physiologique ;
- numéroter des tubes coniques de 1 à 20 ;
- s'assurer que le bain-marie est à 37° C.

b) Technique :

- sortir la paillette du bidon et la plonger immédiatement dans le récipient contenant l'azote liquide, une fois au laboratoire la plonger dans le bain-marie en l'agitant pendant 20 secondes ;
- après ce temps la sortir du bain-marie et les essuyer ;
- la tenir horizontalement et sectionner à une extrémité que l'on plonge dans le tube conique correspondant, puis sectionner l'autre extrémité, bien vider le contenu dans le tube en la tapotant ;
- ajouter goutte à goutte 10 ml de plasmagel dilué dans le tube conique en l'agitant après chaque goutte ;
- centrifuger le tube conique à 1200 tours par minute pendant 5 à 10 minutes à +4° C ;
- décanter soigneusement le surnageant et resuspendre le culot dans 0,2 ml de Hanks ;
- les cellules sont conservées à 4°C pendant au moins 30 minutes avant la manipulation.

N.B. : Les cellules pour les panels de recherche des anticorps anti- HLA de classe II proviennent de sujets atteints de LLC.

3) Recherche des anticorps anti-HLA de classe I

La méthode utilisée est la microlymphocytotoxicité complément dépendante. Le principe est le suivant :

On met en présence des lymphocytes exprimant un antigène spécifique et le sérum à tester, puis on ajoute du complément en excès. Si le sérum contient des anticorps spécifiques

de l'antigène les lymphocytes sont lysés et révélés par un colorant qui pénètre dans la cellule lysée. L'identification des anticorps présents dans le sérum se fait en fonction de la disposition des cellules du panel.

- a) les antigènes HLA exprimés par les cellules du panel (voir tableau VI).

TABLEAU VI : TABLEAU RECAPUTILATIF DES ANTIGENES PRESENTS DANS LES PANELS UTILISES

	CLASSE I		CLASSE II	
	LOCUS A	LOCUS B	LOCUS DR	LOCUS DQ
01	30 – 33	13 – 14	DR 1 – 3 DR 52	DQW 1 – DQW
02	1 – 26 (10)	8 – 27	DR 3 (17) – DR 52	DQW 2 – DQW
03	2 – 3	44 (12) – 64 (14)	DR 15 (2) – 7 DR 53	DQW 1 – DQW
04	24 (9) – 32	18 – 35	DR 4 (7) – DR 53	DQW 2 – DQW
05	2 – 11	57 (17) – 60 (40)	DR 11 (5) – 7 DR 52	DQW 2
06	68 (28) – 33	39 (16) – 60 (40)	DR 4 – 11 (5) DR 52	DQW 7
07	2 – 30	13 – 18	DR 7 – DR 53	DQW 2
08	2 – 2	44 (12) – 62 (15)	DR 11 (8) DR 52	DQW 3
09	3 – 24 (9)	7 – 18	DR 16 (3) DR 52	DQW 5 – DQW
10	2 – 300	18 – 37	DR 13 – DR 52	DQW 3 – DQW
11	30 – 1	13 – 57 (17)	DR 15 (11) DR 52	DQW 1 – DQW
12	2 – 11	51 (5) – 35	DR 3 (10) – DR 52	
13	23 (9) – 25 (10)	44 (12) – 56 (22)	DR 3 – DR 52	
14	3 – 32	35 – 39 (16)	DR 1	DQW 5
15	23 (9) – 32	52 (5) – 49 (21)	DR 3 – 13 (6) DR 52	DQW 2
16	1 – 29	44 (12) – 55 (22)	DR 4 (8) DR 52	DQW 7 – DQW 4
17	2 – 31 (92)	44 (12) – 18	DR 17 (17) DR 52	DQW 2
18	24 (9) – 31 (92)	62 (15) – 35	DR 16 (7) DRW 53	DQW 5 – DQW 2
19	2 – 68 (28)	7 – 62 (15)	DR 1 (11) 5 DRW 52	DQW 5 (1) – DQW 7
20	1 – 23 (9)	49 (21) - 47	DR 1 – 13 (6) DRW 52	DQW 5 – DQW 1

b) Répartition des sérums à tester

Elle se fait de la façon suivante :

- distribuer 8 microlitres d'huile de paraffine par puit de plaque de TERASAKI à l'aide d'un distributeur automatique ou d'une pipette Hamilton ;
- répartir ensuite dans deux colonnes de 10 puits chacune 1 microlitre de chaque sérum ;
- mettre 1 microlitre de suspension lymphocytaire dans chaque puits de la ligne correspondante en fonction des numéros des cellules :
 - plaque 1 : lymphocytes n°1 à 10 ;
 - plaque 2 : lymphocytes n°11 à 20.

On utilise comme témoin négatif un sérum AB et comme témoin positif un sérum contenant 100% d'anticorps.

c) Réaction

- incuber une demi-heure à la température du laboratoire ;
- ajouter 3 microlitres de complément avec une pipette Hamilton à six branches ;
- incuber une heure à 22°C ;
- décanter par retournement brusque ;
- ajouter 1 microlitre de bleu trypan ;
- lecture au microscope inversé.

d) Résultats

La réaction positive est caractérisée par les cellules lysées qui sont colorées en bleu.

La réaction négative montre des cellules non colorées et réfringentes.

e) Interprétation des résultats

Elle se fait en fonction de la disposition des cellules du panel. Ainsi lorsque le sérum contient des anticorps monospécifiques, il y a une réaction positive seulement au niveau des puits contenant les antigènes correspondants.

Certains sérums peuvent donner des réactions positives avec plusieurs cellules ne permettant pas d'individualiser une spécificité : on dit alors que le sérum contient des anticorps non spécifiques ou polyspécifiques.

Les sérums contenant des anticorps monospécifiques pour être retenus comme réactifs doivent faire l'objet d'une étude statistique consistant à mesurer la corrélation existant entre

un sérum et son antigène. Seuls les sérums possédant un coefficient de corrélation proche de 1 avec un antigène seront retenus pour le typage HLA.

4) Recherche des anticorps anti-HLA de classe II

Les sérums utilisés dans cette étape sont les sérums qui sont négatifs pour la recherche des anticorps de classe I et les sérums positifs mais absorbés sur un pool de plaquette.

Le principe, la manipulation et l'interprétation des résultats sont les mêmes que pour la recherche des anticorps de classe I.

5) Absorption des anticorps anti-HLA de classe I

Cette absorption se fait sur un pool de plaquettes mûries (car les plaquettes sont riches en antigènes HLA de classe I), préparées à partir de concentrés de plusieurs donneurs « 200 ». Cette opération permet en présence des plaquettes et des sérums contenant ces anticorps.

a) Préparation d'un pool de plaquettes

- remplir une poche de deux litres avec des concentrés provenant de sujets différents ;
- ajouter 200 microlitres d'EDTA à 5 % (pour éviter l'agrégation des plaquettes ;
- répartir en tubes de 40 ml ;
- centrifuger 10 mn à 1200 tours par minute à 4° C ;
- reprendre le surnageant, le centrifuger 3 fois, rejeter le culot ;
- vérifier que le surnageant ne contient pas de lymphocytes ;
- centrifuger la suspension à 4000 tours par minute pendant 30 mn à 4°C ;
- récupérer le culot de plaquettes que l'on lave 3 fois en eau physiologique ;
- après le dernier lavage, les culots sont mis en pool et répartis dans 200 ml d'azote de sodium à 0,1 %.

b) Réaction

- les plaquettes sont ajustées à 2.000.000 par mm^3 dans du sérum physiologique contenant de l'azote de sodium à 0,1 % (inhibe la réaction de cytolyse) ;
- répartir 10 ml de suspension plaquettaire dans des tubes coniques ;
- les laver deux fois avec du sérum physiologique pour éliminer l'azote de sodium en centrifugeant 20 mn à plus de 4000 rpm ;
- essuyer le surplus de sérum physiologique avec du papier buvard ;
- sur le culot sec ajouter 1 ml de sérum positif en anticorps de classe I ;

- boucher le tube, mettre en agitation sur un agitateur de KLINE : 1 heure à 37 ° C, 1 heure à 4°C ;
- centrifuger 20 mn à plus de 4000 tours par minute ;
- récupérer le sérum ;
- faire une deuxième absorption ;
- si besoin, réaliser d'autres absorptions.

6) Identification du type d'immunoglobuline

a) Traitement des sérums par du DTT

Nous avons travaillé avec les cellules donnant des réactions positives en classe I et les sérums correspondants.

Le principe de cette technique est fondé sur le fait que le DTT inactive les anticorps de type IgM par rupture des ponts d'disulfures. Ainsi si un sérum traité contient des anticorps de type IgM la réaction devient négative.

- Réaction

On utilise 3 rangées d'une plaque de TERASAKI et l'on fait les répartitions suivantes :

- rangée 1 : 1 microlitre de sérum ;
 - rangée 2 : 1 microlitre de sérum + 1 microlitre de PBS ;
 - rangée 3 : 1 microlitre de sérum + microlitre de DTT.
- incuber une demi-heure à 37°C ;
 - répartir 1 microlitre de suspension cellulaire dans chaque puits ;
 - ajouter 1 microlitre de cystine dans les puits contenant le DTT 5 minutes avant d'ajouter le complément (la cystine inhibe une éventuelle activité anti-complémentaire du DTT) ;
 - ajouter 3 microlitres de complément de lapin ;
 - incuber 1 heure à 22° C ;
 - enlever l'huile de paraffine par retournement ;
 - lecture au microscope inversé ;
 - noter la lyse cellulaire avant et après le traitement du sérum par le DTT.

* Résultat

Lorsque la réaction est positive après le traitement au DTT, il s'agit d'anticorps de type IgG. Par contre, lorsqu'elle est positive avant le traitement au DTT, et négative après, il s'agit d'anticorps de type IgM.

b) Recherche des anticorps froids

Les anticorps de type IgM sont plus actifs à froid (entre 4°C et 22°C). On réalise une réaction de lymphocytotoxicité avec incubation à différentes températures (4°C – 22°C – 37°C).

Si les sérums contiennent des anticorps de type IgM, la réaction est positive à 4°C – 22°C et elle est négative à 37°C. Si par contre, il s'agit d'IgG, la réaction est positive à toutes les 3 températures.

La technique est la même manière qu'au chapitre 3 à la différence que l'on utilise ici trois séries de plaques de TERASAKI pour le même sérum, chaque série étant incubée à une température donnée :

- série 1 : 4°C ;
- série 2 ; 22°C ;
- série 3 : 37°C.

c) Identification du type d'immunoglobuline par cytométrie en flux

Des cellules exprimant un type d'antigènes HLA connus sont mises d'abord en présence de sérum contenant des anticorps polyclonaux spécifiques, puis des anticorps monoclonaux anti IgM et IgG marqué par un fluorochrome. Les cellules ainsi marquées sont mises à analyser au cytomètre en flux. Les courbes obtenues comparées à des courbes témoins permettent de déterminer le type d'immunoglobuline.

* Réaction

- déposer 50 microlitres de suspension cellulaire à 3000 cellules/mm³ :
- ajouter 50 microlitres de sérum à tester incubé à température ambiante pendant 30 minutes ;
- laver 2 fois en PBS ;
- ajouter 50 microlitres d'antisérum anti-IgG et anti-IgM marqués par un fluorochrome ;
- incubé 30 minutes à 4°C ;
- laver 2 fois en PBS ;
- lecture au cytomètre de flux avec impression des résultats.

fig. 14 : témoin négatif IgG

Fig. 15 : témoin positif IgG

Fig. 16 : sérum contenant des anticorps de type IgG

Fig. 17 : Témoin négatif IgM

Fig.18: Témoin positif IgM

Fig. 19 : sérum contenant des anticorps de type IgM

* Résultats

Les courbes obtenues sont comparées à des courbes témoins. Lorsqu'il y a superposition, on déduit qu'il s'agit d'IgM ou d'IgG (figures 16, 17, 18, 19, 20 et 21).

C – TEST DE VALIDATION STATISTIQUE

Nos résultats ont été analysés avec un logiciel EPI INFO V0.5.0

Nous avons utilisé des tests paramétriques quand la distribution des données est normale, dans le cas contraire les tests non paramétriques ont été préférés :

- teste U de Mann Withney Wilcoxon pour la comparaison de deux groupes ;
- texte H de Kruskal Wallis pour des comparaisons de plus de deux groupes.

Le coefficient de corrélation est déterminé à partir d'un test de Khi 2.

R E S U L T A T S

I - ETUDE DESCRIPTIVE

Les résultats de l'étude sont consignés dans les tableaux suivants : VI, VII, IX, X, XI, XII, XIII.

Tableau VI : Résultat global des femmes Immunisées

	EFFECTIF	POURCENTAGE
Femmes Immunisées	45	37,19
Femmes non Immunisées	76	62,81
TOTAL	121	100

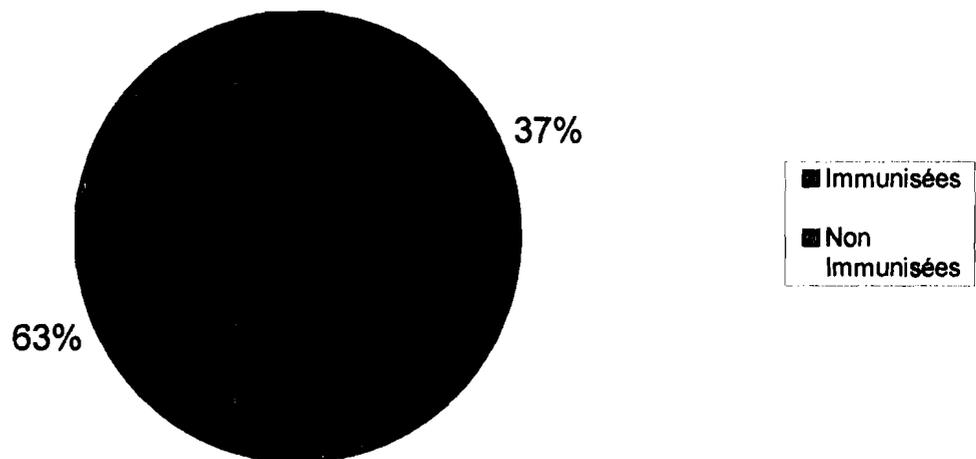


Fig. 23 : REPARTITION GLOBALE DES FEMMES

Globalement 37,19 % des femmes étudiées ont été immunisées avec production d'anticorps anti-HLA.

Tableau VII : Répartition des anticorps produits en fonction de la classe HLA

CLASSE HLA	I	II	I + II	TOTAL
EFFECTIF	13	18	14	45
POURCENTAGE (%)	28,89	40	31,11	100

En fonction de la classe HLA il y a eu plus d'anticorps anti-HLA de classe II (40 %).

31,11 % des sérums testés contiennent à la fois des anticorps anti-HLA de classe I et classe II. Il y a eu donc une double immunisation.

**Tableau VIII : Répartition des anticorps de classe I en fonction
du type d immunoglobuline**

TYPE d'Ig	IgG	IgM	IgG + IgM	TOTAL
EFFECTIF	5	21	1	27
POURCENTAGE (%)	18,52	77,78	3,70	100

Les immunoglobulines produites dans la classe I sont majoritairement des IgM (77,78 %).

Tableau IX : Pourcentage global des anticorps spécifique

dans la population des femmes étudiées

	ANTICORPS SPECIFIQUES	ANTICORPS NON SPECIFIQUES	NON IMMUNISEEES	TOTAL
EFFECTIF	8	37	76	121
POURCENTAGE (%)	6,61	30,58	62,81	100



Fig.24 : Pourcentage des anticorps spécifiques produits dans la population globale des femmes étudiées

Globalement 6,61 % des femmes ont produit des anticorps spécifiques.

Tableau X : Répartition des femmes immunisées en fonction du caractère spécifique ou non de l'anticorps produit

	ANTICORPS SPECIFIQUES	ANTICORPS NON SPECIFIQUES	TOTAL
EFFECTIF	8	37	45
POURCENTAGE (%)	17,78	85,22	100

8 sérums sur les 45 positifs contiennent des anticorps spécifiques (17,78 %)

Tableau XI : Tableau récapitulatif des anticorps spécifiques produits

CLASSE HLA	SPECIFICITE	TOTAL	POURCENTAGE (%)
I	HLA-B7	3	37,5
II	HLA-DR4	1	12,5
	HLA-DR7	1	12,5
	HLA-DR13	1	12,5
	HLA-DR13+14	1	12,5
	HLA-DRW52	1	12,5

62,5 % des anticorps spécifiques produits appartiennent à la classe II avec 5 spécificités différentes du locus HLA-DR.

Tableau XII : Tableau de sélection des anticorps

Spécifiques de classe I

ANTICORPS SPECIFIQUES	+/+	+/-	-/+	-/-	NOMBRE TOTAL DE CELLULES DU PANEL	COEFF. DE CORRELATION
HLA-B7	2	0	0	18	20	1
HLA-B7	2	0	0	18	20	1
HLA-B7	2	1	0	17	20	0,79

+/+ = vrai positif

+/- = faux positif

-/+ = faux négatif

-/- = vrai négatif

On note une seule spécificité d'anticorps de classe I (B7) avec dans 2 cas un coefficient de corrélation égal à 1 et dans un cas égal à 0,79.

Tableau XIII : Tableau de sélection des anticorps spécifiques de classe II

ANTICORPS SPECIFIQUES	+/+	+/-	-/+	-/-	NOMBRE TOTAL DE CELLULES DU PANEL	COEFF. DE CORRELATION
HLA-DR13	3	2	0	15	20	0,73
HLA-DRW52	14	2	2	4	20	0,54
HLA-DR7	6	2	0	12	20	0,81
HLA-DR4	3	2	0	15	20	0,73
HLA-DR13+14	8	1	0	11	20	0,90

On note 5 spécificités HLA-DR avec des coefficients de corrélation compris entre 0,54 et 0,90.

II – ETUDE ANALYTIQUE

A – L'AGE

Les résultats de cette étude sont mentionnés dans les tableaux suivants : XV, XVI, XVI, XVII et XVIII.

A₁ – L'influence de l'âge sur l'immunisation foeto-maternelle anti-HLA.

Tableau XIV : Nombre de femmes Immunisées en fonction de l'âge

AGE	18-30	31-40	41-70	TOTAL
EFFECTIF	19	15	11	45
POURCENTAGE	42,22	33,33	24,45	100

P = 0,53 Seuil = 0,05 P > 0,05

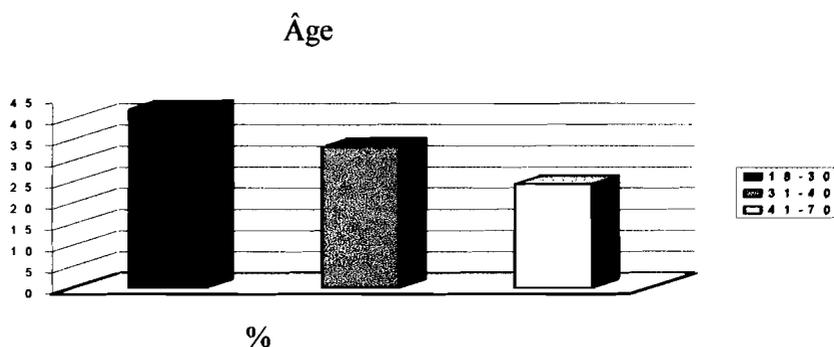


Figure 25 : REPARTITION DES FEMMES IMMUNISEES EN FONCTION DE L'AGE

On note que l'immunisation décroît avec l'âge. Cependant l'étude statistique ne montre pas de différence significative. Il semble donc dans le cas présent que l'âge n'influence pas l'immunisation.

A₂ – Influence de l'âge sur la production d'anticorps spécifiques

Tableau XV : Nature des anticorps spécifiques produits et le nombre de femmes productrices d'anticorps en fonction de l'âge

AGE	CLASSE HLA						
	B7	DR13	DR13+14	DR7	DR4	DRW52	TOTAL
18-30	3	0	0	1	0	1	6
31-40	0	0	0	0	0	0	0
41-70	0	1	1	0	1	0	2
TOTAL	3	1	1	1	1	1	8

P = 0,20

Seuil = 0,05

P > 0,05

La différence n'est pas significative. Il n'y a pas une prédominance significative d'un anticorps en fonction de l'âge.

A₃- Influence de l'âge sur la classe HLA ;

Tableau XVI : Nombre de femmes ayant été immunisées dans chaque classe en fonction de l'âge

AGE	CLASSE HLA			
	I	II	I+II	TOTAL
18-30	8	6	5	19
31-40	3	6	6	15
41-70	2	6	3	11
TOTAL	13	18	14	45

P = 0,54

Seuil = 0,05

P > 0,05

Les résultats de cette étude sont regroupés dans les tableaux suivants : XIX, XX, XXI, XXII.

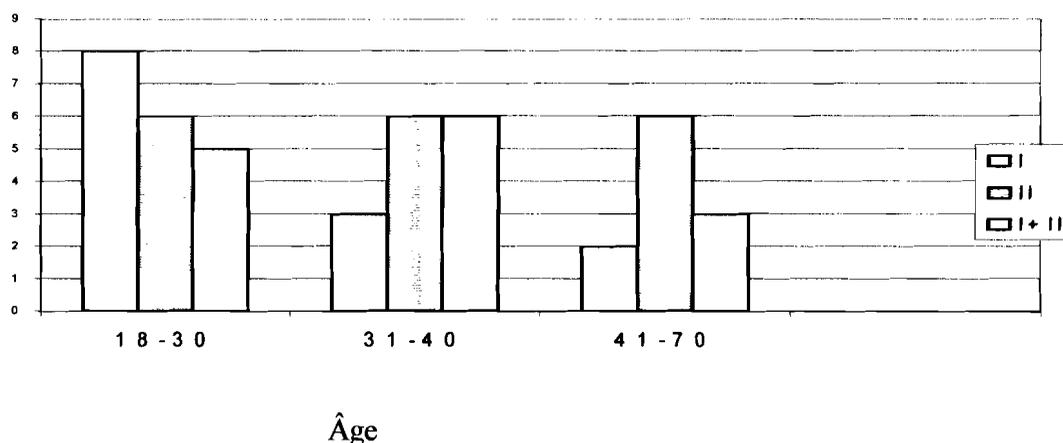


Figure 26 : Classe HLA et âge

La production des anticorps anti-HLA de classe I semble décroître avec l'âge, tandis que la production des anticorps de classe II est constante. En première observation l'âge semble donc avoir une influence sur la classe I ; mais l'analyse statistique montre que cette différence n'est pas significative. Il n'y a par conséquent pas d'influence de l'âge sur la production des anticorps aussi bien de classe I que de classe II.

A₄ – Influence de l'âge sur la classe d'Immunoglobuline produite.

Tableau XVII : Type d'Immunoglobuline produite en fonction de l'âge

AGE	CLASSE DES IMMUNOGLOBULINES			
	IgG	IgM	IgG +IgM	TOTAL
18-30	4	9	0	13
31-40	1	7	1	9
41-70	0	5	0	5
TOTAL	5	21	1	27

P = 0,26

Seuil = 0,05

P > 0,05

B- LA PARITE

B₁ – Influence de la parité sur l'immunisation.

Tableau XVIII : Nombre de femmes immunisées et les pourcentages relatifs

en fonction de la parité ;

PARITE	2-3	4-5	6-7	8-14	TOTAL
EFFECTIF	15	16	5	9	45
POURCENTAGE	33,33	35,56	11,11	20	100

P = 0,55

Seuil = 0,05

P > 0,05

La différence n'est pas significative. La multipare s'immunise quelque soit le nombre d'enfants.

B2 – Influence du nombre de parités sur la classe HLA

des influences produits

Tableau XIX : Nombre de femmes immunisées dans chaque classe HLA
en fonction de la parité

PARITE	CLASSE HLA			
	I	II	I + II	TOTAL
2 - 3	4	7	4	15
4 - 5	8	4	4	16
6 - 7	1	3	1	5
8 - 14	0	4	5	9
TOTAL	13	18	14	45

P = 0,01

Seuil = 0,05

P < 0,05

La différence est significative. Il y a une légère prédominance des anticorps de classe II quelque soit la parité.

**B3 – Influence de la parité sur la classe d’Immunoglobuline
des anticorps de classe I.**

**Tableau XX : Nature des immunoglobulines produites en fonction
de la parité**

PARITE	IMMUNOGLOBULINES			
	IgG	IgM	IgG +IgM	TOTAL
2 – 3	4	4	0	8
4 - 5	1	11	0	12
6 – 7	0	2	0	2
8 - 14	0	4	1	5
TOTAL	5	20	1	27

P = 0,002

Seuil = 0,05

P < 0,02

La différence est significative. La majorité des anticorps produits sont de type IgM quelque soit la parité.

B4 – Influence du nombre de part sur le caractère spécifique

des anticorps produits

Tableau XXI : Nombre de femmes ayant produit des anticorps spécifiques

en fonction de la parité.

	ANTICORPS SPECIFIQUES						
	B7	DR4	DR7	DR13	DR13+14	DRW52	TOTAL
2 - 3	2	0	0	0	1	0	3
4 - 5	1	0	1	0	0	1	3
6 - 7	0	0	0	0	0	0	0
8 - 14	0	1	0	1	0	0	2
TOTAL	3	7	1	1	1	1	8

P = 0,5

Seuil = 0,05

P > 0,5

La différence n'est pas significative.

Il n'y a pas de prédominance d'un anticorps spécifique quelque soit la parité.

C – LE NOMBRE DE PARTENAIRES

Les résultats de cette étude sont regroupés dans les tableaux suivants.

C1 – Influence du nombre de partenaires sur l'immunisation

Tableau XXII : Nombre de femmes immunisées en fonction du nombre de partenaires

Nombre de partenaire	Immunisées	Non Immunisées	TOTAL
1	30	49	79
2	13	22	35
3	1	3	4
4	0	1	1
5	0	1	1
6	1	0	1
TOTAL	45	76	121

$P = 0,67$ Seuil = 0,05 $P > 0,05$

Le nombre de partenaires n'a pas d'influence sur l'immunisation.

C2 – Influence du nombre de partenaires sur la classe HLA

des anticorps produits.

Tableau XXIII : Classe d'anticorps produits en fonction du nombre de partenaires

	CLASSE HLA			
	I	II	I + II	TOTAL
1	7	11	12	30
2	5	7	1	13
3	1	1	0	1
6	0	0	1	1
TOTAL	13	18	14	45

P = 0,00079

Seuil = 0,05

P < 0,05

La différence est significative.

En fonction du nombre de partenaires, le nombre de femmes immunisées dans chaque classe HLA est en corrélation négative.

C3 – Influence du nombre de partenaires sur la production

d'anticorps spécifiques

Tableau XXIV : Nature des anticorps spécifiques produits en fonction de nombre de partenaires

PARTENAIRE	ANTICORPS SPECIFIQUES						
	B7	DR13	DR13+14	DR4	DR7	DRW52	TOTAL
1	3	1	1	1	1	1	8
> 1	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	3	1	1	1	1	1	8

P = 0,99

Seuil = 0,05

P > 0,05

Il n'y a pas d'anticorps spécifiques dominant en fonction du nombre de partenaires.

On constate cependant que les femmes ayant produit des anticorps spécifiques n'ont eu qu'un seul partenaire.

D – LE NOMBRE DE GESTITES

Les résultats de cette étude sont regroupés dans le tableau XXVI

D1 – Influence de la gestité sur l'immunisation anti-HLA

**Tableau XXV : Nombre de femmes immunisées en fonction
du nombre de gestes**

GESTITES	IMMUNISEES	NON IMMUNISEES	TOTAL
2	3	6	9
> 2	42	70	112
TOTAL	45	76	121

Odds ratio (OD) = 1,23

Les femmes ayant au delà de deux grossesses sont plus immunisées.

E – IMMUNISATION ANTI-HLA ET TRANSFUSION SANGUINE

Tableau XXVI : Nombre de femmes transfusées ou non ayant produits des anticorps

	TRANSFUSEES		
IMMUNISEES	OUI	NON	TOTAL
	6	39	45
NON IMMUNISEES	8	68	76
TOTAL	14	107	121

OD = 1,32

OD > 1

Il n'existe une influence de la transfusion sur l'immunisation.

F – IMMUNISATION ANTI-HLA ET GROSSESSE

Tableau XXVII : Nombre de femmes en grossesse et immunisées

	IMMUNISEES	NON IMMUNISEES	TOTAL
FEMMES ENCEINTES	10	12	22
FEMMES NON ENCEINTES	35	64	99
TOTAL	45	76	121

OD = 1,52 OD > 1

La grossesse en cours augmente l'immunisation anti-HLA

G – IMMUNISATION ANTI-HLA ET IVG (Interruption Volontaire de Grossesse).

Tableau XXVIII : Nombre de femmes ayant des antécédents d'IVG et Immunisées.

	IMMUNISEES	NON IMMUNISEES	TOTAL
FEMMES AYANT ATCD D'IVG	14	26	40
ABSENCE D'IVG	31	50	81
TOTAL	45	76	121

OD = 0,90 OD < 1

Les interruptions volontaires de grossesse n'ont pas d'influence sur l'immunisation anti-HLA.

H – IMMUNISATION ET GROUPE SANGUIN ABO ET RHESUS

Tableau XXIX : Répartition des femmes immunisées en fonction de leur groupe sanguin

ABO

	GROUPE SANGUIN ABO				TOTAL
	A	B	AB	O	
EFFECTIF	8	9	0	28	45
POURCENTAGE %	17,78	20	0	62,22	100

On note une prédominance d'immunisation chez les femmes de groupe sanguin O (62,22 %).

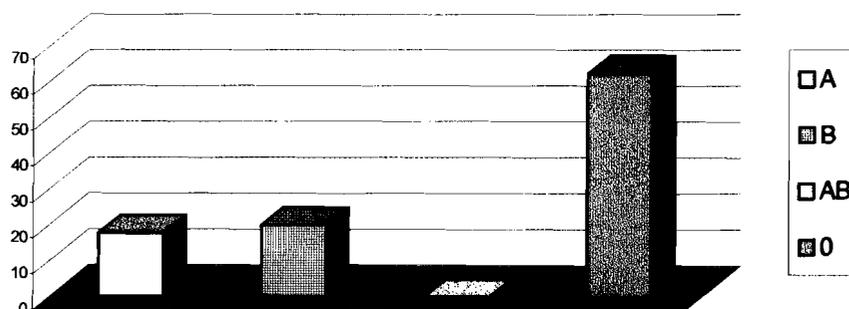


Figure 27 : Immunisation et groupes sanguin ABO

Tableau XXX : Répartition des femmes immunisées en fonction de leur groupe rhésus

IMMUNISATION	RHESUS		TOTAL
	+	-	
+	36	9	45
-	67	9	76
TOTAL	103	18	121

OD = 0,54

OD < 1

Le rhésus n'a pas d'influence sur l'immunisation.

COMMENTAIRE ET DISCUSSION

Ce travail a pour objectif de mettre en évidence la présence d'allo-anticorps anti-HLA chez les multipares et de sélectionner ceux qui peuvent être exploitables comme réactifs de laboratoire.

Pour atteindre cet objectif nous avons mené une étude transversale cas témoin chez 121 multipares, toutes âgées de 18 à 70 ans. L'idéal serait une étude de cohorte mais elle pose un problème de délai et d'assiduité des sujets étudiés.

Il ressort de cette étude que la fréquence globale de l'allo-immunisation fœto-maternelle anti-HLA chez les multipares étudiées est de 37,19 % (tableau VI).

Ce travail similaire réalisé par F. PENE et Col. (85) en Côte d'Ivoire a montré un taux d'immunisation à 18,6 %. Il faut signaler que dans leur étude 60 sérums n'ont pas pu être identifiés, ce qui pourrait expliquer ce taux plus bas. Mais les connaissances sur le système HLA ayant évolué, de nouveaux antigènes qui n'avaient pas encore été identifiés, telles que les molécules HLA-A67, HLA-B75 (39) le sont maintenant et sont mentionnés dans notre panel.

Cette hypothèse est étayée par le fait que 36 % des anticorps décelés n'ont pu être typés en France sur un panel de 65 cellules selon ses mêmes auteurs (85)

Dans la sous-région Ouest-Africaine, le seul travail réalisé sur une population de Sénégalais et de Français n'a porté que sur l'étude de la fréquence des antigènes HLA (30)m, ce qui ne nous a pas permis de faire une étude comparative au plan africain.

Dans la littérature, il est fait cas de 25 % de femmes immunisées après la deuxième grossesse (45, 40). A partir de la troisième grossesse, il existerait une augmentation de la fréquence qui n'est pas significative pour EBERST et Col. (40) alors qu'elle est de 50 % pour TERASAKI et Col. (96). Nos résultats corroborent ceux de la littérature car nous notons qu'au delà de deux grossesses, les femmes s'immunisent plus (tableaux XXV).

Toutefois bien que nos résultats soient superposables à ceux de la littérature remarquons que nous avons recherché les anticorps sur un panel français. Or la répartition et la fréquence des spécificités diffèrent selon qu'il s'agit d'un européen ou d'un africain comme l'atteste l'étude comparative faite chez les sénégalais et les français : des spécificités comme le HLA-B13 et le HLA-B37 absentes chez les sénégalais sont retrouvées chez les français (29). Aussi DEGOS et DAUSSET (37) ont montré que le système HLA constitue un marqueur intéressant de population. Ils abondent ainsi dans le sens de la spécificité selon la race (38).

Toutes ces constatations nous font émettre une réserve quant à la présence de la totalité des molécules HLA représentatives de la population ivoirienne (aucune étude n'a été faite sur ce sujet) dans le panel utilisé. Il faut cependant dire que l'importance de l'immunisation dans notre étude (37,19 %) prouve bien que plusieurs spécificités HLA retrouvées en France, se rencontrent dans notre pays. Il serait intéressant de faire une étude sur le système HLA de l'ivoirien en vue de la constitution de panels qui reflètent nos réalités.

L'analyse des résultats en fonction de la classe HLA des anticorps produits montrent que 40 % à la classe I (tableau VII). Cette légère prédominance des anticorps de classe II pourrait s'expliquer par le fait que les antigènes HLA de classe II influencent l'activation des lymphocytes B (rôle des lymphocytes TCD4⁺ dans la coopération cellulaire) lors de la réponse allogénique qui aboutit à la production d'anticorps. En effet lors de la culture mixte lymphocytaire (CML) qui est un modèle *in vitro* d'une réponse de greffe, la région HLA-D est responsable de la prolifération allogénique des lymphocytes (29, 89, 45, 11). La première molécule HLA-DR est le stimulateur majeur tandis que les autres molécules de classe II (HLA-DP et HLA-DQ) contribuent plus faiblement (29). Cela pourrait également expliquer le fait que les anticorps spécifiques trouvés dans notre étude soient en majorité (62,5 %) dirigés contre les antigènes du locus DR (tableau XI). Il pourrait s'agir également du fait d'une forte représentation des produits de ce locus dans la population ivoirienne.

La capacité des molécules HLA de classe I d'induire une prolifération des lymphocytes T a été controversée parce qu'une incompatibilité de classe I peut induire une MRL (Réaction lymphocytaire Mixte) faible (29). Cette faible stimulation de la réponse allogénique par les molécules de classe I pourrait expliquer le pourcentage relativement faible (28,89 %) des femmes ayant produit des anticorps dirigés contre les antigènes de classe I dans notre travail (tableau VII).

L'identification du type d'immunoglobuline montre 79,78 % d'anticorps de type IgM (tableau X) ce qui est en contradiction avec les données de la littérature.

En effet selon J.F. BACH les anticorps sont produits dès le troisième ou le quatrième jour suivant l'administration de l'antigène ; il s'agit d'IgM. Les IgG apparaissent vers le sixième ou le septième jour (7). Comme les cellules fœtales passent dans la circulation maternelle dès la quinzième semaine (52), la majorité des anticorps détectés chez une femme ayant accouché devraient être de type IgG confirmant le délai d'apparition des immunoglobulines selon BACH (7).

Pour REAGAN et Col. (88) les anticorps anti-paternels sont de type IgM au cours de la première grossesse et sont de type IgG chez la multipare avant la sixième semaine.

ROCKLIN et Col. (89) quant à eux ont isolé des anticorps de type IgG chez la femme enceinte dès la douzième et la vingt sixième semaine.

C. RAFFOUX et V. LEPAGE (24) soutiennent pour leur part que les anticorps anti-HLA sont généralement des IgG et rarement des IgM.

La production d'IgM chez la multipare dans notre étude serait-elle une forme particulière propre aux africaines ? L'hypothèse n'est pas impossible.

Serait-ce le fait que les femmes de notre série soient prélevées juste après l'accouchement (traduction d'une réponse primaire) ? Cette seconde hypothèse vient en contradiction avec les travaux de REAGAN (88), ROCKLIN (89) et RAFFOUX (24) sus mentionnés.

Une troisième explication pourrait être que les femmes immunisées seraient en constante restimulation, ceci se traduisant par la production continue d'anticorps de type IgM.

On note cependant que tous les anticorps spécifiques de classe I sont de type IgG.

Dans tous les cas les anticorps qu'ils soient de type IgM ou IgG entraînent une cytolysse in vitro en présence du complément, propriété nécessaire pour le typage HLA par la méthode sérologique. Rappelons que bien que ces anticorps soient cytotoxiques, ils n'entraînent pas le rejet du fœtus.

Les résultats de notre étude méritent des investigations plus approfondies sur un échantillonnage plus large ; ceci permettrait d'apporter une réponse aux diverses interrogations suscitées.

Les résultats analysés en fonction de la spécificité des anticorps produits montrent que (6,61%) des femmes sur les 121 de notre échantillon ont produit des anticorps spécifiques (tableau IX). Rapportés aux femmes immunisées, cette fréquence est de 17,78%.

J.C. BENSA et J. HORS (11) rapportent que moins de 10% des femmes multipares produisent des anticorps spécifiques lorsqu'elles sont prises loin de l'accouchement. Si ce chiffre semble correspondre à notre valeur (6,61%) il serait hasardeux de parler de superposition de résultats dans la mesure où dans notre étude la date d'accouchement n'a pas été retenue comme critère de sélection.

Il faut par ailleurs constater le fort pourcentage de multipares ayant dans leur sérum des anticorps non spécifiques (82,22%) (tableau X). Ceci pourrait s'expliquer, soit par la présence dans les sérums d'anticorps donnant lieu à des réactions croisées avec une ou plusieurs spécificités HLA du panel, quand on sait que dans nos pays africains le système immunitaire est constamment sollicité. Soit qu'il s'agit d'anticorps réagissant avec des spécificités HLA non encore identifiées. Ce qui viendrait en confirmation des travaux de PENE et COL. (85) Dans lesquelles 36% des anticorps trouvés n'ont pas pu être décelés.

Aussi, les panels utilisés dans notre travail ont été établis en fonction de la fréquence des antigènes du complexe démontré que certains antigènes (par exemple le HLA Aw40) retrouvés chez les négroïdes sont absents chez les caucasoïdes (40). Par conséquent, des anticorps dirigés contre des spécificités aux Africains peuvent n'avoir pas pu être détectés.

Nous avons relevé que les anticorps spécifiques sont produits exclusivement par les multipares qui ont un seul partenaire (tableau XXIV). Ceci paraît logique lorsqu'on sait que le même antigène entraîne chez un individu dont il s'agit est étranger d'abord une sensibilisation, puis lors de sa réintroduction une réponse secondaire forte, immédiate et plus spécifique. Dans ce cas précis, les femmes sont pratiquement stimulées par les antigènes HLA provenant du même et seul partenaire.

Nous n'avons pas pu établir statistiquement une corrélation entre le nombre de partenaire d'une femme et le caractère spécifique et non spécifique des anticorps qu'elle a produit du fait de la petite taille de notre échantillon. Cependant on note que le nombre des femmes immunisées dans chaque classe KLA est en corrélation négative avec le nombre de partenaires.

Dans l'optique de sélectionner de bons sérums comme réactifs en vue de la mise en place d'un laboratoire HLA au sein du service d'Immunologie du C.H.U. de Cocody, nous avons cherché à savoir la fidélité des anticorps spécifiques à réagir avec leurs antigènes. Nous avons alors calculé la corrélation statistique entre un sérum et un antigène à partir d'un appel de 20 cellules.

L'analyse des résultats montre des coefficients de corrélation compris entre 0,54 et 1 (tableau XII et XIII). Le bon sérum comme réactif de typage HLA est celui dont le coefficient est proche de (1). Parmi nos sérums cinq satisfont à ce critère ; il s'agit des sérums contenant les anti-B7, anti-DR, anti-DR13 + 14.

Nous avons donc un certain nombre de sérums ayant présenté une corrélation étroite avec l'antigène. Ceci pourrait par conséquent nous autoriser à les retenir comme réactif de typage.

Cependant selon les données de la littérature (11), la sélection des sérums se fait en deux étapes :

- Une première étape où la recherche des anticorps se fait sur un nombre restreint de cellules ;
- La seconde nécessite l'utilisation d'un échantillon plus extensif de lymphocytes (100 à 150 cellules différentes).

Nous avons dans notre travail fait la recherche sur vingt cellules pour la deuxième étape compte-tenu du délai de sa réalisation. Toutefois il serait intéressant de compléter l'étude avec un nombre élevé de cellules.

Ces résultats montrent bien qu'il est possible d'avoir dans notre pays des sérums de multipares comme réactifs de typage HLA si la recherche des anticorps se fait sur un échantillonnage plus important. D'où la nécessité de faire une étude sur les spécificités HLA, pour avoir une banque d'antigène HLA afin de constituer des panels africains pour la recherche des allo-anticorps anti-HLA.

Ces résultats globaux nous permettent de tirer des conclusions partielles :

1. La présence de femme ayant présenté une immunisation anti-HLA (37,19%).
2. parmi ces femmes immunisées un pourcentage important (17,78%) a produit des anticorps anti-HLA spécifiques.
3. Dans ce lot, des anticorps monospécifiques peuvent servir de réactifs de typage.

Ces résultats étant acquis, nous avons analysés en fonction de divers paramètres afin de voir l'influence de ces paramètres sur la production, la nature et la spécificité des anticorps produits.

- ❖ S'agissant de l'âge : malgré l'apparente différence observée en fonction de l'âge, (figures 25 et 26) l'analyse statistique des résultats montre que cette différence n'est pas significative. Il semble donc que dans le cas présent l'âge n'influence pas l'immunisation.

L'absence des données de la littérature ne nous a pas permis de faire des comparaisons. Si l'on tient compte de l'in..... Du thymus avec l'âge (49), la production des anticorps anti HLA par les multipares devrait régresser (5).

Notre échantillon étant composé en majeure partie de femmes en période de gestation, nous ne saurions être formelle en ce qui concerne l'influence de l'âge sur l'immunisation anti-HLA.

- ❖ Pour ce qui est de la parité nous ne trouvons pas une différence significative. Cependant l'on peut constater qu'un plus grand nombre de femmes d'immunisent au delà de deux grossesses (tableau XXV). Cela confirme les données de la littérature qui énoncent la l'alloimmunisation dans le système HLA, contrairement au système rhésus se fait bien avant le dernier trimestre (52, 89). Ce résultat se superpose à celui de F. PENE et COL. (46) qui trouvent une augmentation de la fréquence selon le nombre de grossesses.
- ❖ L'étude des femmes portant une grossesse évolutive montre une immunisation significative de celles-ci (tableau XXVII). Ce constat rejoint les données de la littérature qui prouvent que les cellules fœtales passent dans la circulation maternelle pendant la grossesse (29, 52), induisant ainsi une allo-immunisation.
- ❖ S'agissant de la transfusion sanguine, on note dans notre étude une légère augmentation du nombre des femmes transfusées et immunisées. L'alloimmunisation anti-HLA par transfusion sanguine est largement décrite dans la littérature (45, 39). En effet la transfusion sanguine se fait par compatibilité d'alloimmunisation contre les antigènes du CMH portés par des cellules sanguines comme les plaquettes, les polynucléaires, les lymphocytes. Cela confirme donc les résultats de notre étude. Cependant, les anticorps anti-HLA produits lors de l'alloimmunisation transfusionnelle ne constituent pas de bons réactifs de typage.
- ❖ Dans l'analyse des antécédents de nos sujets, nous notons que les avortements provoqués n'influencent pas l'alloimmunisation anti-HLA (tableau XXVIII).
- ❖ Pour ce qui est de l'influence des groupes sanguins érythrocytaires, nous avons noté une augmentation des femmes de groupe sanguin O immunisées (tableau XXIX et figure 27). Nous n'avons pas fait de test statistique pour établir un lien entre immunisation et groupe sanguin ABO. L'augmentation des femmes de groupe sanguin O peut être tributaire à la forte représentation de ce groupe dans la population ivoirienne selon les travaux de SEKA SEKA J. (91) et SOUMBO et COL (94).

Le système rhésus n'influence pas la production d'anticorps anti-HLA par la multipare non plus (tableau XXX), ce que F. PENE et Coll. (85) ont retrouvé dans leur travail.

Aussi dans la littérature, il n'est fait cas d'aucun lien entre immunisation et groupe sanguin (85).

Au total certains paramètres épidémiologiques et cliniques influencent l'alloimmunisation anti-HLA chez la multipare pour ce qui est de la grossesse et de la

transfusion. Par contre des paramètres comme l'âge, le nombre de partenaires, les antécédents d'avortements provoqués n'influencent pas la production des anticorps anti-HLA par les multipares.

CONCLUSION

De toutes les études biologiques réalisées à l'université d'Abidjan, le système HLA demeure la grande inconnue quant à sa répartition dans la population ivoirienne et ses applications notamment la greffe d'organes et ses liens avec des maladies bien connues de chez nous.

Dans le but d'apporter notre modeste contribution à l'étude de ce système qui est de loin l'un des plus importants de l'immunité, nous avons entrepris une étude sur des multipares pour rechercher une alloimmunisation est la principale source d'antisérums pour le typage sérologique HLA, technique longtemps utilisée pour l'étude de ce système.

Il ressort des conclusions de l'étude qu'il existe effectivement une alloimmunisation anti-HLA dans la population de femmes ivoiriennes multipares. Les pourcentages enregistrés sont globalement superposables à ceux recensés dans la littérature.

Parmi les anticorps produits, nous avons identifié certains qui sont spécialement dirigés contre des antigènes HLA. Une analyse plus poussée a mis en évidence des anticorps monospécifiques c'est-à-dire qui présentent une corrélation avec leurs antigènes (antigènes de classe I et classe II). Ces anticorps pourraient par conséquent servir de réactifs de laboratoire.

Ce résultat qui revêt une importance capitale commande que l'étude soit approfondie : les investigations devront porter sur un échantillonnage plus large afin de réunir un certain nombre de critères épidémiologiques, cliniques et biologiques, chez les multipares, la finalité de cette approche étant la production dans notre laboratoire d'anticorps polyclonaux monospécifiques anti-HLA. Il est également nécessaire d'entreprendre des études sur le type HLA de l'africain et particulièrement l'ivoirien afin d'avoir des panels qui regroupent la totalité des spécificités africaines.

Dans un pays en développement comme le notre où tout est à construire et où nous avons presque toutes les compétences humaines dans les différentes spécialités médicales, il serait nécessaire d'envisager et de poser les bases de la greffe d'organes et singulièrement la greffe de rein.

Notre étude nous a permis de voir qu'il est possible d'avoir sur place des réactifs pour la détermination sérologique du type HLA, examen fondamental pour l'étude des comptabilités nécessaires à la sélection des donneurs et des receveurs d'organes.

Il est d'autant plus aisé d'envisager la greffe de rein qu'elle requiert une comptabilité des spécificités des locus HLA-A, B, DR, DQ déterminées sérologiquement. En outre, l'existence d'un seul centre de Dialyse Rénale ne satisfaisant pas à toutes les exigences liées

au nombre élevé d'insuffisants rénaux, il est indispensable d'envisager et de poser les bases d'une unité de transplantation rénale. La greffe de moelle osseuse s'impose également dans notre pays où sévissent des maladies héréditaires comme la drépanocytose et à moindre degré la B thalassémie où elle constitue la seule thérapeutique curative. Dans ce dernier cas le seul typage sérologique ne suffisant pas, il faut avoir recours à d'autres techniques notamment la biologie moléculaire.

Enfin, la maîtrise du type HLA de l'ivoirien et plus tard de l'africain permettrait une étude de corrélation HLA maladies dans un but diagnostique et/ou pronostique.

TROISIEME PARTIE

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - AI DACCAK, LOISEAU P., COLOMBANI J.**1990. Typage HLA de classe II basé sur le polymorphisme de taille des fragments de restriction (RFLP) du DNA. Rev. Fr Transfus Hemobiol; 33: 175-201.
- 2- AL DACCAK R, LOISEAU P., MIRAMONT P., RABTAN C., RAFFOUX C, COLOMBANI J.** 1990. Evaluation of HLA classe II. Identity between unrelated individuals by serological typing, DNA-RFLP method and mixed lymphocyte reaction. Hum Immuol.; 29: 179-201.
- 3- ANGELINI G, BUGAWA TL, DELFINO L, ERLICH HA, FERRARA GB.** 1979. HLP-DP Typing DNA amplification and hybridization with spécifique oliganucleotids. Hum Immunol; 26: 169-178
- 4- AUFFRAY C.** 1976. Les gènes de classe II. In : DAUSSET J, PLA M, eds. HLA le Complexe Majeur d'Histocompatibilité de l'homme.
Paris : Flammarion: 120-30.
- 5-ASSIM.** 1993. Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité de l'homme : le système HLA. In : Immunologie Générale 2^{ème} édition.
PARIS : ARNETTE : 91-107.
- 6- BACH FJ, HIRSCHHORN K.** 1964. Lymphocytes interaction: a potential histocompatibility test in vitro. Science; 143: 813-4.
- 7- BACH JF.** 1993. Fonctionnement du système immunitaire. In : Guy André VOIVIN, Philippe EDELMAN, Noëlle GENETET, Jean-François BACH, Claude SUREAU. Eds. Immunologie de la reproduction.
Med- sci Flammarion; 1: 3-13
- 8- BAIN B, VAZ MR, LOWENSTEIN L.** 1964 The developpement of large immature mononuclear cell in mixte lymphocyte culture. Blood; 23: 107-106
- 9-BENACERRAF B, MC DEVITT HO.** 1972. Histocompatibility linked immune response genes. Science; 175: 273-279.
- 10- BERNARD GENETET, GILBEERT SEMANA.** 1993. Le complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme: le système HLA (Human Leucocyte Antigen). In B. GENETET, eds. Immunologie. Editions Médicales Internationales: 79-127
- 11- BENJAMIN R, PARHAM P.** 1990. Guilt by association, HLA-B27 and ankylosing spondylitis. Immunol Today; 10: 137-42.

- 12- BERGER DR., BERNHEIM A, SASPORTES M, HAUPTMAN G, LEGRAN L, FELLOUS M.** 1979. Regional mapping of the HLA on the Short arm of chromosome G. *Clin Genet*; 15: 245-54.
- 13- BJORKMAN PJ, SPERMA, SAMRAOUI B, BENNETT WS, STROMINGER JL, WILEY DC.** 1977 b. The foreign antigen binding site and T cell recognition region of classe I histocompatibility antigen. *Nature*; 309: 512-7.
- 14- BJORKMAN PJ, PARHAM P.** 1991. Structure, function and diversity of classe I. *Ann Rev Biochem*; 59: 253-76.
- 15- BODMER JG, MARSH SGE, ALBERT ED et al.** 1992. Nomenclature for factor of the HLA system 1991. *Tissu antigens* ; 39 : 156-64.
- 16- BROWN MG, DRISCOLL J, MONACO JJ.** 1991. Structural and serological similarity of MHC-linked LMP and proteasome (multicatalytic proteinase) complexes. *Nature*; 353: 355-7
- 17- BROWN JH, JARDETZDY T, SAPER MA, SAMRAOUI B, BJORKMAN P.J., WILEY D.C.** 1977. A hypothetical model of the foreign antigen binding site of classe II histocompatibility molecules. *Nature*; 330: 845-9.
- 18- C VERNET, SIDIBE I, PONTAROTTI P.** 1992. Organisation de la région chromosomique du CMH humain. *Path Biol*; 40 n°8: 822-830.
- 19- CARBONE FR, BEVAN MJ.** 1990.
Class I restricted processing and presentation of exogenous cell associated antigen in vivo. *J Exp Med*; 171: 377-888.
- 20- CHAOUAT G.** 1987 a. Placenta immunoregulatory factors. *J. Reprod Immunol*; 10: 179-188.
- 21- CHAOUT G.** 1987. Immunité et grossesse. *Médecine/Sciences*; 3 : 599-607.
- 22- CHARDONNENS X., JEANNEL M.** 1980. Lymphocyte mediated cytotoxicity and humoral. Antibodies in human pregnancy. *Int Arch Allerg Appl Immunol*; 61 : 467-471.
- 23- CLAEISSON-WELSH L, BAKER PE, LARHAMMAR D, RASK L, RUDDLE FH, PETERSON PA.** 1984. The gene encoding the human class II antigen associated Li chain is located on chromosome 5. *Immunogenetic*; 20: 89-93.

- 24-COHEN D, PAUL P, Le GALL L, MARCADET A, FONT MP, COHEN-HAGENHAUER O, SAYAGH B, CANN H, LALONEL JM, DOUSSET J.** 1985. DNA Polymorphisme of HLA classe I and class II regions. *Immunol Rev* ; 85 : 87-105.
- 25- COLETTE RAFFOUX, VIRGINIA LEPAGE.** 1985. Polymorphisme sérologique de classe I. La série allélique A, B, C, In : Jean DAUSSET, PL. MARIKA. Edition : HLA le Complexe Majeur d'Histocompatibilité de l'homme. Paris flammarion : 64-100.
- 26- COLOMBANI J.** 1990. Conserved and variable structures in HLA class I molecules : a review. *Tissu antigens* ; 35 : 103-103
- 27- COLOMBANI J.** 1991. La superfamille des immunoglobulines. *Rev Fr Transf Hemobiol*; 34: 151-62.
- 28-COLOMBANI J.** 1991. Mécanisme moléculaire de présentation de l'antigène par les molécules du CMH. *Bull inst Pasteur* : 109-130.
- 29- COLOMBANI J.** 1992. Changing the name of the histocompatibility complexe. *Rev Immunol*; 140: 410-20.
- 30 -COLOMBANI J.** 1992. HLA. Fonctions immunitaires et applications médicales. *Méd Sciences John Libbey Eurotext*; 23-89
- 31-COX JH, YEWDELL JW, EISENLOHR LC, JOHSON PR, BENNIK JR.** 1990. Antigen presentation requires transport of MHC class I molecules from the endoplasmic reticulum. *Science*; 247: 715-7
- 32- CRESWELL P., TURNER M.J., STROMINGER J.L.** 1990. Papain solubilised HLA antigens from cultured human lymphocytes contain two peptide fragments. *Proc Natl Acad Sci USA*; 70 : 1603-7.
- 33- CREWELL P.** 1987. Regulation of HLA class I and class II antigen expression. *Br Med Bull*; 43 : 66-80.
- 34- CREWELL P.** 1990. Immunology : question of presentation. *Nature*; 340: 593-4
- 35-CROSS SJ, TONKS S, TROWSDALE J, CAMPBELL RD.** 1991. Novel detection of restriction fragment length polymorphism in the human major histocompatibility complex. *Immunogenetics* ; 34 : 376-84.
- 36- DANIEL L. COHEN.** 1985. Structure et biochimie des gènes HLA. In : Jean DAUSSET, P.L. MARIKA : HLA, le Complexe Majeur d'Histocompatibilité de l'homme. Paris : Flammarion : 154-72.

- 37- DAUSSET Jean.** 1958. Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematol*; 20: 156-60.
- 38- DAUSSET Jean, PLA M.** HLA, le Complexe Majeur d'Histocompatibilité de l'homme. Paris : Flammarion 1985
- 39- DEGOS L, DAUSSET J.** 1974. Human migration and linkage disequilibrium of HLA système. *Immunogenetics*; 1: 195.
- 40- DOMINIQUE FIZET.** Système HLA. CRTS Bordeaux 1993
- 41- EBERST B, SCHUMACHER JC, TONGIO MM, WALCH R, RITTER J, GANDA R.** 1978. Immunisation fœto-maternelle anti-HLA et pathologie gravidique et/ou Néonatale. *J Gyn Obst Biol Repr* ; 7 : 7-59
- 42- ELLIS S.** 1990. HLA-G at the interface. *Reprod Immunol* ; 23: 84-6.
- 43- ENGLEMAN EG, Mc MICHAEL AJ, BATEY ME, Mc DEVITT HO.** 1977 a. A suppressor t-cell of the mixed lymphocyte reaction in man specific for stimulating allo-antigen. Evidence that identity at HLA-D between suppressor and responder is required for suppression. *J Exp Med*; 147, 1: 137-146.
- 44- ENGLEMAN E G, Mc MICHAEL, Mc DEVITT HO.** 1978 b. Suppression of the mixed lymphocyte reaction in man by soluble T-cell factor. *J Exp Med* ; 147: 1037-1040.
- 45- ERLICH, BUGAMAN T, BEGOVICH AB, SCHARFS, GRIFFITH R, SAIKI R, HIGUCHI R, WALSH PS.** 1991. HLA-DR, DQ and DP Typing using PCR amplification and immobilize probes. *Eur J Immunogenet*; 17 : 33-35.
- 46- F. PENE, F. SOMBO, RAYMON CABANNES.** Immunisation foetomaternelle anti-HLA en Côte d'Ivoire. *Ann. Univ AB, Série B (Médecine) Tome XIV* 61970.
- 47-GORER P.A.** 1937. The genetic and antigenic basis of tumor transplantation. *J Pathol Bacteriol*; 41 : 691-7
- 48- GORER P.A.** 1938. The antigenic basis of tumor transplantation *J Pathol Bacteriol*; 47: 931-52.
- 49- GIRONDIN ISABELLE.** 1982. Acquisition immunologique recente dans l'étiologie des avortements spontanés à répétition. Thèse de Doctorat d'Etat en Médecine, Université de Bordeaux II.

- 50- GORSKI J.** 1990. Analysis of HLA-D polymorphism using sequence specific oligonucleotide probe hybridization and gene amplification.
In : Lee J, ed. The HLA System, a new approach. New York Springer Verlag: 74-105.
- 51- GREY HM, KUBO RT, COLON SM, POULIK MD, CREWELL P, SINGER TA, TURNER M, STROMINGE JL.** 1973. The small subunit of HLA-A antigens is beta 2-microglobulin. J Exp Med; 138 : 1603-12..
- 52- HAMMERLING GJ, MORENO J.** 1990. The function of the invariant chain in antigen presentation by MHC Class II molecules. Immunol Today; 10: 337-9.
- 53-HANSON IM, POUSTKA A, TROWSDALE J.** 1991. New gens in class II region of the major histocompatibility complex. Genomics ; 10 : 417-24.
- 54- IMAN KHALI L., VIRGINIA LEPAGE, JACQUES HORS.** 1989.
Typage HLA de classe II par amplification d'ADN et hybridation avec des oligonucléotides spécifiques. In : Jean DAUSSET, PLA MA. Eds. HLA le Complexe Majeur d'Histocompatibilité de l'homme.
Paris : Flammarion
- 55- IVANYI P.** 1989. Polymorphisme du Complexe Majeur d'Histocompatibilité et évolution.
In : DAUSSET J, PLA M. Eds. HLA. Complexe Majeur d'Histocompatibilité de l'homme.
Paris : Flammarion : 233-52.
- 56- J.C. BENSA, J. HORS.** 1990. Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité humaine. In : ASSIM, eds : Méthode en Immunologie. MEDSI ; MC GRAW – Hill : 197-226.
- 57-JACQUES HORS.** 1985. HLA et maladies. In : Jean DAUSSET, MARIKA PLA, eds. HLA. Complexe Majeur d'histocompatibilité de l'homme.
Paris: Flammarion: 227-256.
- 58-JONGSMA A, VAN SOMEREN H, WESTERVELD A, HAGEMEIJER A, PEARSON P.** 1973. Assignment of PGM-3 to chromosome 6 and regional mapping of the PGD, PGM-1 and Pep-C on chromosome 1. Human genetik; 20 : 195-202.
- 59- KINNON C, OWEN MJ.** 1985. The mechanism of intracellular transport and surface expression of MHC antigens. In : PERNIS B, VOGET HJ, eds cell biology of the major histocompatibility complex. New York : Academic Press : 195-218

- 60- KLEIN J.** 1977. Evolution and function of the major histocompatibility system : facts and speculation. In : GOTZE D, eds. The major histocompatibility system in man and animals. Berlin : Springer Verlag : 339-78.
- 61-KLEIN J, FIGUEROA F.** 1986. Evolution of the major histocompatibility complex. CRC Crit Rev Immunol; 6 : 295-386.
- 62- KOLLER BH, GERAGTY DE, De MARS R, DUVICK L, RICH SS, ORR HT.** 1989. Chromosomal organisation of the human major histocompatibility complex class I gene family. J Exp Med ; 169 : 469-80
- 63- KOVAT S, MAIN EK, LIBRACH JH, STUBBLEBINE M, FISHER SJ, De Mars R.** 1990. A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblasts. Sciences; 248 : 220-2.
- 64- LAURENT DEGOS.** 1985. La répartition anthropologique des gènes HLA et la dynamique des populations. In : Jean DAUSSET et MARIKA PLA, eds : HLA Complexe. Majeur d'Histocompatibilité de l'homme. Paris : Flammarion Med Sci ; 6 : 101-109
- 65- LE PAGE V.** 1988. HLA et relation foeto-maternelles. In : DAUSSET J, PLA M, eds. HLA, le Complexe Majeur d'histocompatibilité de l'homme. Paris : Flammarion : 367-77.
- 66- LI-YA JU, DOMINIQUE CHARRON.** 1990. Typage HLA de classe II par amplification d'ADN spécifique d'allèle. In : ORESTE ACUTO, MARIOTOSI, eds. Amplification enzymatique des séquences nucléotidiques par PCR. INSERM : 31-34.
- 67- LIU Z, BRAUNSTEIN NS, SUCIU-FOCAN.** T-cell recognition of allo-peptides in context of syngeneic MHC. J Immunol ; 148 : 35-40.
- 68- LOISEAU P, AL-DACCAK, F. DAVID, J. COLOMBANI.** 1991. Molecular HLA class II typing : avantages and clinical application. Rev Fr Heamatol; 31: 456-463.
- 69- MARILYNE SASPORTES.** 1985. Le complexe HLA en immunologie cellulaire : la réponse proliférative allogénique. In : Jean DAUSSET et MARIKA PLA, eds. HLA Complexe Majeur d'Histocompatibilité de l'homme. Paris : Flammarion Med Sci : 192-208.
- 70- Mc DEVIT HO, CHINTZ A.** 1969. Genetic control of the antibody response: relationship between immune response and histocompatibility (H-2) type. Science; 163: 1207-8.

- 71- Mc DEVITT HO, DEAK BD, SHREFFLER DC, KLEIN J, STIMPFLING JH, SNELL GD.** 1977. Genetic control of the immune response. Mapping of the Ir-1 locus. *J Exp Med*; 146 : 1259.
- 72- Mc MICHEL AJ, SASAZUKI T.** 1977. A suppressor T cell in the human mixed lymphocyte relation. *J Exp Med*; 146 : 368-380.
- 73- MAEDA M, URYU N, MURYAMA N, ISHO H, OTA M, TSUJI K, INOKO H.** 1990. A simple and rapid method for HLA-DP genotyping by digestion of PCR amplified DNA with allele specific restriction endonucleases. *Hum Immunol*; 27 : 111-21.
- 74- MARIE-MARTH TONGIO.** 1992. Le Complexe Majeur d'histocompatibilité humain : gènes produits et fonctions. *La Gazette de la Transfusion* ; n° 80 : 15-8.
- 75- MARTINEZ CK, MONACO JJ.** 1991. Homology of proteasome subunits to a major histocompatibility complex linked LMP gene. *Nature*; 353: 664-7.
- 76-MICHAEL OWER.** 1989. Le Complexe Majeur d'Histocompatibilité. In : IVAN M ROITT, JONATHAN B, DAVID MALE, Eds. *Immunologie fondamentale et appliquée 2ème édition*. Paris Medsi/Mc Graw-Hill :41-412.
- 77- MILNER CM, CAMPBELL RD.** 1990. Structure and expression of the three MHC-linked HSP70 genes. *Immunogenetics*; 32 : 242-51.
- 78- MÖLLER G.** 1974. Beta 2 macroglobulin and HLA antigen. *Transplant Rev*: 21.
- 79- MORECKI S, LESHEM B, EIDA, SLAVIN S.** 1987. Alloantigen persistence in induction and maintenance of transplantation tolerance. *J Exp Med*; 165: 1468-1480.
- 80- MORNET E., GILLET D.** 1989 .Gènes et molécules de la 21-hydroxylase et du TNF. In : DAUSSET JEAN, PLA, eds. *HLA, le Complexe Majeur d'Histocompatibilité de l'homme*. Paris: Flammarion: 295-314.
- 81- MORTON CC, KIRSCH IR, NANCE NE, EVANS GA, KORMAN AS, STROMINGER JL.**
Orientation of loci within the human major histocompatibility complex by chromosomal in situ hybridization. 1984. *Proc Natl Acad Sci USA*; 81 : 2816-21.
- 82- NOELLE G, BERNARD G, AMICE V, FAUCHET R.** 1982. Allogenic responses in vitro induced by fetomaternal alloimmunization. *American Journal of reproductive immunology*; 2: 90-96.

83- NOELLE G.

Nature de la réaction immunitaire maternelle aux allo-antigènes fœtaux; contribution à l'étude des relations immunitaires maternofoetales. Thèse de Doctorat d'Etat en Médecine 1989 , Rennes.

84 - NOELLE G, FAUCHET R, BERNARD G. 1987. Réaction immunitaire aux allo-antigènes paternels au cours de la grossesse normale chez la femme. In : Immunologie de la relation fœto-maternelle. Colloque INSERM. Vol 154 : 63-74.

85- NOELLE G, NORBERT G. 1993. Le système immunitaire. Les cellules immunocompétentes, les organes lymphoïdes. In : BERNARD GENETET, eds. Immunologie. Editions Médicales internationales : 31-82.

86- ORR HT, LANCET D, ROBB RJ, LOPEZ De CASTRO JA, STROMINGER JL. The heavy chain of a human histocompatibility antigen (HLA-B7) contains an immunoglobulin-like domaine. 1979. Nature; 282 : 266-70.

87- PAYNE R, ROLF MR. 1957. Feto-maternal leucocyte incompatibility. J Clin Invest; 37: 1756-63.

88- PETERSON PA., RASK L., LINDBLOM J.B. 1974. Highly purified papain-solubilized HLA antigens contain beta-2- microglobulin. Pro Natl Acad Sci USA; 71: 35-9.

89- PHILIP PJM, AYRAUD N, MASEYEFFE R. 1982. Transfer, tissue localization and proliferation of fetal cells in pregnancy. Immunol letters; 4: 175-178.

90- REAGAN L, BRANDE PR. 1987 ii. Is paternal cytotoxic antibody a valid marker in the management at recurrent abortion. Lancet, 1280.

91- ROCKLIN RE, ZUCKERMAN SE, ALBERT E, DAVID JR. 1973. Effet of multiparity on human maternal hypersensitivity to fetal antigens. Nature; 241: 130-131.

92- SARGENT IL, APENAS J, REDMAN CWG. 1987. Maternal cell mediated sensibilization to paternal HLA may occur, but is not a regular event in normal human pregnancy. J. Reprod Immunol; 10: 111-120.

93- SEKA SEKA J. 1985. Etude des groupes sanguins érythrocytaires. Inventaire et répartition selon les ethnies. Thèse de Doctorat d'Etat en Médecine. Faculté de Médecine d'Abidjan.

94- SMIT HG. 1983. Differential ability of murine trophoblast and embryonic cells to induce cytotoxic lymphocytes in vitro. Transplantation; 32, 2: 224-226.

- 95- SNELL GD.** 1948. Methods for the study of histocompatibility genes. *J. Genet*; 49: 87-108.
- 96- SURH CD, GAO EK, KOSAKA H, LO D, AHN C, MURPHY DB, KARLSON DB, PETERSON P, SPRENT J.** 1992. Two subsets of epithelial cells in the thymic medulla. *J Exp Med*; 176 : 495-506.
- 97- TAIT BD, D'APICE AJF, MORRIS PJ.** 1974. Maternal cell mediated immunity to fetal transplantation antigens. *Tissus Antigens*; 4: 886-94.
- 98- TERASAKI PI, Mc CLELLAND JD.** 1964. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature*; 204: 998-1000.
- 99- TERASAKI PI, MICHKEY MR, YAMAZAKI JN, VREDEVOE.** 1970. Maternal fetal incompatibility. *Transplantation*; 9: 537.
- 100- VAND.ERBEEKEN Y, Vlieghe MP, DUCHATEAU J, DELESPESE G.** 1974. Suppressor T lymphocytes in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*; 5: 20-24.
- 101- VAN ROOD JJ, EERNISSE JG, VAN LEUWEN A.** 1958. Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature*; 181: 1735-6.
- 102- VAN SOMEREN H, WESTERVELD A, HAGEMEIJER A, NIELEN J, THERKELSEN AJ, KISSMEYER NIELSEN F.** 1974. Human antigen and enzyme markers in man chinese hamster somatic cell hybrids: evidence for syngeny between HLA, PGM-3, MEA, IPO-B loci. *Proc Natl Acad Sci USA*; 71: 962-5.
- 103- VOISIN GA.** 1972. Nature de la tolérance de la mère envers le foetus. In. : M. Tourniaire, eds. *Physiologie de la grossesse*. PARIS : Masson ; 95-106.
- 104- VOISIN G.A.** 1993. Reproduction et immunologie : rapport et apport réciproque. In. : GA. VOISIN, P. EDELMAN, N. GENETET, JF. BACH, C. SUREAU, eds. *Immunologie de la reproduction*. Paris-MEDSI-FLAMMARION: 42-89.
- 105- WEGMANN TG.** 1973. The placenta immunological barrier. In.: S. Isojima and WD. Billington, eds *Reproductive Immunology*. Elsevier SC Publ Bu: 101-107.
- 106. ZINKERNAGEL RM, DOHERTY PC.** 1979. MHC restricted cytotoxic T cells. Studies on biological role polymorphic major transplantation antigens determining T cell restriction specificity, function and responsiveness. *Adv Immunol*; 27 : 51-77.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école et de mes Chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais de 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.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur part.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Lu et approuvé

vu

Le Président du Jury

Le Doyen de la Faculté

KETEKOU SIE Ferdinand

KADIO Auguste

Vu

Le Recteur de l'Université

SEMI BI ZAN

La Faculté de Médecine d'Abidjan déclare que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentés doivent être considérées comme propres à leur auteur, qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.



RESUME

Ce travail est le résultat d'une étude transversale qui avait porté sur 121 femmes ayant eu au moins deux accouchements.

Il se fixait pour objectif de rechercher dans les sérum de ces femmes, des allo-anticorps anti-HLA, afin de sélectionner des anti-sérums pouvant servir de réactifs, en vue de la mise en place d'un laboratoire HLA au Service d'Immunologie du CHU de Cocody.

Pour atteindre cet objectif, nous avons procédé à la recherche de l'allo-immunité anti-HLA chez les femmes étudiées grâce à la technique de lymphocytotoxicité complémentaire dépendante avec des panels de vingt cellules du CRTS de Bordeaux.

Il ressortait des résultats obtenus que 37,19 % des sujets étudiés avaient été allo-immunisés contre des antigènes HLA de classe I et de classe II. Parmi ces derniers, 17,17 % avaient produit des anticorps spécifiques dont 62,5 %, soit 4,13 % de l'échantillon total, du fait de leur stricte corrélation avec les antigènes HLA apparaissent exploitables comme réactifs de Laboratoire.

Une analyse des résultats en fonction de différents paramètres a par ailleurs mis en évidence, une influence de la gestité de la transfusion sanguine sur l'immunisation anti-HLA.

Mots-clés :

- Allo-immunisation anti-HLA fœto-maternelle
- Allo-anticorps anti-HLA
- Multipares Ivoiriennes

Lu et approuvé

vu

Le Président du Jury

Le Doyen de la Faculté

KETEKOU SIE Ferdinand

KADIO Auguste

Vu

Le Recteur de l'Université

SEMI BI ZAN

La Faculté de Médecine d'Abidjan déclare que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentés doivent être considérées comme propres à leur auteur, qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

RESUME

Ce travail est le résultat d'une étude transversale qui avait porté sur 121 femmes ayant eu au moins deux accouchements.

Il se fixait pour objectif de rechercher dans les sérum de ces femmes, des allo-anticorps anti-HLA, afin de sélectionner des anti-sérums pouvant servir de réactifs, en vue de la mise en place d'un laboratoire HLA au Service d'Immunologie du CHU de Cocody.

Pour atteindre cet objectif, nous avons procédé à la recherche de l'allo-immunité anti-HLA chez les femmes étudiées grâce à la technique de lymphocytotoxicité complémentaire dépendante avec des panels de vingt cellules du CRTS de Bordeaux.

Il ressortait des résultats obtenus que 37,19 % des sujets étudiés avaient été allo-immunisés contre des antigènes HLA de classe I et de classe II. Parmi ces derniers, 17,17 % avaient produit des anticorps spécifiques dont 62,5 %, soit 4,13 % de l'échantillon total, du fait de leur stricte corrélation avec les antigènes HLA apparaissent exploitables comme réactifs de Laboratoire.

Une analyse des résultats en fonction de différents paramètres a par ailleurs mis en évidence, une influence de la gestité de la transfusion sanguine sur l'immunisation anti-HLA.

Mots-clés :

- Allo-immunisation anti-HLA fœto-maternelle
- Allo-anticorps anti-HLA
- Multipares Ivoiriennes