

UNIVERSITE DE DAKAR

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNEE 1984

N° 95

**LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITE
APPLICATION A L'ETUDE DU MECANISME
GENETIQUE DE FORMATION DES MOLES
HYDATIFORMES SENEGALAISES**

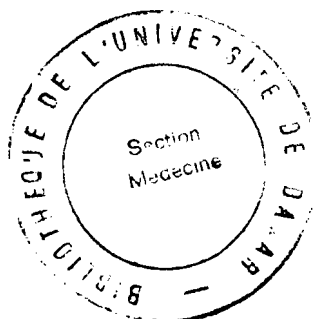
T H E S E

Présentée et soutenue publiquement le 17 Juillet 1984 pour obtenir le Grade de
DOCTEUR EN MEDECINE - (DIPLOME D'ETAT)

Par

Oumar FAYE

né en 1954 à M'Bellacadio (SENEGAL)



Président du Jury :

Professeur Paul CORREA

Directeur de Thèse :

Docteur José Marie AFOUTOU

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

PERSONNEL DE LA FACULTE

DOYEN.....	M. Ibrahima DIOP MAR
PREMIER ASSESSEUR.....	M. Oumar SYLLA
DEUXIEME ASSESSEUR.....	M. Samba DIALLO
CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS.....	M. Ousmane SOUMARE

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

POUR L'ANNEE UNIVERSITAIRE

1983 - 1984

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Paul	CORREA	Gynécologie-Obstétrique
M. Hervé	DE LAUTURE	Médecine Préventive
M. Joseph	DIALLO	Ophthalmologie
M. Samba	DIALLO	Parasitologie
M. François	DIENG	Médecine Légale
M. Adrien	DIOP	Chirurgie Générale
M. Biram	DIOP	Médecine Interne
M. Ibrahima	DIOP MAR	Maladies Infectieuses
M. Lamine	DIOP	O.R.L.
M. Samba	GUEYE	Anesthésiologie
M. Papa	KOATE	Cardiologie
M. Papa Demba	NDIAYE	Anatomie Pathologique
M. René	NDOYE	Biophysique
M. Idrissa	POUYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Abdou	SANOKHO	Pédiatrie
M. Gabriel	SENGHOR	Pédiatrie
M. Dédéou	SIMAGA	Chirurgie Générale
M. Ahmédou Moustapha	SOW	Centre anti-diabétique
M. Sadio	SYLLA	Anatomie
M. Henri	TOSSOU	Urologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. Oumar	BAO	Thérapeutique
M. Samba	DIOP	Médecine Préventive
M. Mohamadou	FALL	Pédiatrie
M. Abdourahmane	KANE	Pneumophtisiologie
M. Ibrahima	SECK	Biochimie Médicale
M. Abdourahmane	SOW	Maladies infectieuses

PROFESSEUR EN SERVICE EXTRAORDINAIRE

M. Pierre LAMOUCHE Radiologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Fadel DIADHIOU Gynécologie-Obstétrique
M. Lamine DIAKHATE Hématologie
M. Babacar DIOP Psychiatrie
M. Sémou DIOUF Cardiologie
M. Aristide MENSAH Urologie
M. Bassirou NDIAYE Dermatologie
M. Ibrahima Pierre NDIAYE Neurologie
M. Abibou SAMB Bactériologie-Virologie
M. Papa TOURE Cancérologie
M. Alassane WADE Ophtalmologie
M. Ibrahima WONE Médecine Préventive

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. Jacques ARNOLD Histologie-Embryologie
M. Gilles CHERBONNEL Chirurgie Générale
M. Alexis COUMBARAS Maladies Infectieuses
M. Jean Bernard MAUFERON Neurologie
Mme Jacqueline PIQUET Biophysique
M. Jacques STEPHANY Psychiatrie

MAITRES - ASSISTANTS

M. José-Marie	AFOUTOU	Histologie-Embryologie
Mme Glisèle	BLAVY	Hématologie
Mme Mireille	DAVID	Bactériologie-Virologie
M. Moussa Lamine	SOW	Anatomie

ASSISTANTS DE FACULTE - ASSISTANTS

DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M. Fallou	CISSE	Physiologie
M. Moussa Fafa	CISSE	Bactériologie-Virologie
M. Abdarahmane	DIA	Anatomie
M. Pierre	DUFETEL	Physiologie
M. Alain	FERRER	Histologie-Embryologie
M. Oumar	GAYE	Parasitologie
M. Alain	LECOMTE	Biophysique
M. Jehan-Marie	MAUPPIN	Anatomie
M. Victorino	MENDES	Anatomie Pathologique
M. Adama	NDIAYE	Parasitologie
Mlle Mbayang	NDIAYE	Physiologie
M. Gora	SECK	Physiologie
Mme Sylvie	SECK/GASSAMA	Biophysique
M. Doudou	THIAM	Hématologie
M. Bernard	YVONNET	Bactériologie-Virologie

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES

SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

M. Ardo Boubou	BA	Chirurgie Générale
M. Mamadou	BA	Pédiatrie
M. Moussa	BADIANE	Electro-Radiologie
M. Salif	BADIANE	Maladies Infectieuses
M. Mohamed Diawo	BAH	Gynécologie-Obstétrique
Mme Awa Marie	COLL	Maladies Infectieuses
M. Aly	DIAB	Gynécologie-Obstétrique
M. Rôya Fasane	DIAGNE	Urologie
M. El Hadj Ibrahima	DIOP	Orthopédie-Traumatologie
M. El Hadj Maliek	DIOP	O.R.L.

.../...

M. Saïd Nour	DIOP	Centre anti-diabétique
Mme Thérèse Moreira	DIOP	Médecine Interne
M. Babacar	FALL	Chirurgie Générale
M. Mamadou	GUEYE	Neuro-Chirurgie
M. Momar	GUEYE	Psychiatrie
M. Michel	GUIRAUD	Dermatologie
M. Abdoul Almamy	HANE	Pneumophtisiologie
M. Salvy Léandre	MARTIN	Pédiatrie
M. Sid Ahmed	MOGUEYA	Chirurgie Générale
M. Claude	MOREIRA	Pédiatrie
M. Anastase	MWUMVANEZA	Audio-Visuel
M. Médoune Robert	NDIAYE	Ophthalmologie
M. Mohamed Fadel	NDIAYE	Centre anti-diabétique
M. Aly	NGOM	Gynécologie-Obstétrique
M. François	PHILIPPE	Médecine Interne
Mme Bineta	SALL	Anesthésiologie
M. Mamadou	SARR	Pédiatrie
M. Seydina Issa Laye	SEYE	Orthopédie-Traumatologie
M. Mamadou Lamine	SOW	Médecine Légale
Mme Aby	SY/SIGNATE	Pédiatrie
M. Ismaïla	SY	Pédiatrie
M. Mady Oury	SYLLA	Cardiologie
M. Omar	SYLLA	Psychiatrie
M. Yacouba Ishaga	TOURE	Médecine Interne
M. Mamadou	TRAORE	Gynécologie-Obstétrique

Assistant-Chef de Clinique associé.

.../...

ATTACHES - ASSISTANTS DES SCIENCES FONDAMENTALES

M. Isidore Aloys	BOYE	Anatomie Pathologique
M. Daouda	DIA	Biochimie Médicale
M. Moctar	DIOP	Histologie-Embryologie
M. Oumar	FAYE	Parasitologie
M. Dramane	KONATE	Anatomie
Mme Chantal	PENOT	Médecine Préventive
M. Niama Diop	SALL	Biochimie Médicale
M. MÉTssa	TOURE	Biochimie Médicale

ATTACHES - CHEFS DE CLINIQUE

M. Mohamed	AYAD	Pneumophtsiologie
M. Massar	DIAGNE	Neurologie
M. Gorgui	DIOP	Cardiologie
Mme Mame Coumba	FALL/GAYE	Institut Médecine Tropicale Appliquée
M. Djibril	NDAW	Cancérologie
Mme Marie-Thérèse	SOW-GOERGER	Médecine Interne
M. Gilbert	TENDING	O.R.L.

UNIVERSITE DE DAKAR

Faculté de Médecine et de

Pharmacie

II - CHIRURGIE DENTAIRE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mme Ndioro	NDIAYE	Parodontologie
Mme Renée	NDIAYE	Odontologie Préventive et Sociale

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

M. Michel	DUPIOT	Odonto-Stomatologie
M. André	SCHVARTZ	Dentisterie Opératoire

MAITRE - ASSISTANT

M. Ibrahima	BA	Pédodontie
-------------	----	------------

ASSISTANTS DE FACULTE

Mme Christine	AGBOTON	Prothèse Dentaire
Mme Maïmouna	BADIANE	Dentisterie Opératoire
M. Papa Demba	DIALLO	Parodontologie
Mlle Fatou	GAYE	Dentisterie Opératoire
M. Abdoul Wakhabe	KANE	Dentisterie Opératoire
M.	MAC-HOI-CHANG	Prothèse Dentaire
M. Jean Loup	MOREAU	Parodontologie
M. Paul Panka	OUENDENO	Orthopédie dento-faciale
M. Malick	SEMBENE	Parodontologie
M. Jean Paul	TERRISSE	Prothèse Dentaire
M. Saïd Nour	TOURE	Prothèse Dentaire
M. Abdoul Aziz	YAM	Pathologie et Thérapeutiques Dentaires
Mme Franee Anne	ZOGBI	Pédodontie

ATTACHES DE FACULTE

M. Patrick	BEYLIE	Biologie et Matières Fondamentales
M. Mamadou Moustapha	GUEYE	Odontologie Préventive et Sociale
M. Malick	MBAYE	Dentisterie Opératoire

UNIVERSITE DE DAKAR

Faculté de Médecine et de
Pharmacie

III - PHARMACIE

PROFESSEURS TITULAIRES

M. Charles	DIAINE	Physique
M. Humbert	GIONO-BARBER	Pharmacologie et Pharmacody- namie
M. Jean-Louis	POUSSET	Pharmacognosie
M. Oumar	SYLLA	Pharmacie Chimique et Chimie Organique

PROFESSEUR SANS CHAIRE

M. Issa	LO	Pharmacie Galénique
---------	----	---------------------

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

M. Doudou	BA	Chimie Analytique
M. Francis	LE GAILLARD	Biochimie Pharmaceutique
M. Pierre	TOURE	Pharmacie Galénique

CHARGE D'ENSEIGNEMENT

M. Alain	LAURENS	Chimie des Substances Naturelles
----------	---------	-------------------------------------

MAITRES - ASSISTANTS

Mme Geneviève	BARON	Biochimie Pharmaceutique
M. Mounirou	CISS	Toxicologie
Mme Paulette	GIONO-BARBER	Pharmacodynamie
M. Guy	MAYNART	Botanique
Mme Urbane	TANGUY-SAVREUX	Chimie Organique et Pharmacie chimique
M. Michel	TERRISSOL	Physique

.../...

A S S I S T A N T S

Mlle Issa Bella	BAH	Parasitologie
M. Mathias	BASHAHU	Physique Pharmaceutique
M. Emmanuel	BASSENE	Pharmacognosie
M. Ezéchiél	BISALINKUMI	Biochimie Pharmaceutique
M. Jean-François	COOPER	Chimie Analytique
M. Mamadou Sadialiou	DIALLO	Chimie Générale et Minérale
M. Papa Amadou	DIOP	Biochimie Pharmaceutique
Mme Christine	DELORME	Pharmacie Galénique
M. Oumar	FAYE	Pharmacognosie
Mme Michèle	FERRER	Chimie Analytique
M. Alain	GERAULT	Biochimie Pharmaceutique
Mme Monique	HASSELMANN	Toxicologie
Mlle Awa	KANE	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
M. Souleymane	MBOUP	Bactériologie-Virologie
M. Oumar	NDIR	Parasitologie
M. Jacob	NGABA	Pharmacognosie
M. Tharcisse	NKULIKIYE-MFURA	Chimie Analytique
M. Mohamed Archou	TIDJANI	Pharmacologie et Pharmacodynamie
Mme Arlette	VICTORIUS	Zoologie

A T T A C H E S

Mme Seynabou	DIOP	Pharmacie Galénique et Chimie Organique
Mme Dior Dieng	DRAME	Pharmacologie et Pharmacodynamie
M. Oumar	THIOUNE	Pharmacie Galénique

NOUS DEDIONS CE TRAVAIL.....

- A LA MEMOIRE DE CELUI A QUI NOUS DEVONS TOUT, Feu père Diène Wodé FAYE, lui qui quoique physiquement absent, continue et continuera à marquer notre personnalité à laquelle il transmet en toute circonstance les consignes de la résistance par son courage d'une fermeté imperturbable, sa dignité incorruptible et son stoïcisme éternel. Pourquoi nous avez-vous manqué, père, après nous avoir élevé à la hauteur des hommes? A présent, puisse Dieu faire que nous puissions vous immortaliser le nom.
- A LA MEMOIRE DE NOTRE TRES CHERE MERE, Feu Coumba Sandiane FAYE, qui était venue rendre l'âme regrettablement à notre chevet au moment où nous avons encore besoin d'elle. Dieu seul pourra payer ses bienfaits.
- A NOTRE TRES CHERE EPOUSE, Guignane NIANE, toute notre affection.
- A TOUTE NOTRE FAMILLE.
- A TOUS NOS PARENTS.
- A TOUT LE CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE DAKAR.
- A Monsieur le Docteur Philippe COUILLIN (C.E.B.I.O.P - Paris)
- A TOUS NOS AMIS.
- A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE du C.H.U de DAKAR.
- A tous les travailleurs de la section Medecine et Pharmacie de la Bibliothèque universitaire de Dakar.
- A M. El Hadj Makhtar WADE (Bibliothèque universitaire de Bakar, Section Medecine et Pharmacie), pour son dévouement inconditionnel à la cause des chercheurs, mention particulière.
- A nos frères et soeurs de la Faculté de Medecine et de Pharmacie de Dakar.
- A tous nos collaborateurs du C.O.U.D et du S.M.E.
- Aux peuples du Sénégal, d'Afrique et d'ailleurs.

.../...

A NOS MAITRES ET JUGES

- A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DE JURY

- . Monsieur Le Professeur Paul CORREA
- . Chaire de Gynécologie et Obstétrique
- . Médecin des Hôpitaux
- . Chevalier des Palmes Académiques Françaises
- . Commandeur dans l'Ordre National du Sénégal

Nous retenons votre sens de la Pédagogie et votre grande compétence.

L'art d'instruire et de faire aimer ce que vous enseignez, vous l'avez.

Le ton convaincant d'homme ferme que vous êtes impressionne et hypnotise toujours votre auditoire.

Nous vous devons une mention toute spéciale, vous qui nous avez ouvert votre service, nous donnant ainsi la matière première de notre étude.

Sincères remerciements.

- A NOTRE MAITRE ET JUGE

- . Le Professeur Henri TOSSOU
 - . Chaire d'Urologie
 - . Chirurgien des Hôpitaux

Tout homme a au fond de ses yeux pour qu'elle en émerge à un certain instant de son existence et se rendre visible à tout le monde, la meilleure photographie de la personne qui lui a fait le plus de bien ou le plus de mal, ou de celle qu'il a rendue la plus heureuse ou la plus malheureuse."

OLYMPE BHELY QUENUM - UN PIEGE SANS FIN (ROMAN) p. 111.

Maître Henri, votre image restera toute notre vie durant gravée dans les profondeurs de notre conscience, pour tous les biens que vous avez faits pour nous.

D'abord, parcequ'au moment où nous devions clôturer notre deuxième cycle d'Etudes Médicales sur le plan des stages pratiques hospitaliers de chirurgie, votre service, par votre accord a été notre premier terrain d'accueil, les quelques gestes urologiques utiles que nous avons maîtrisés pour porter secours à l'homme notre frère dont Dieu Tout-Puissant nous a choisi pour contribuer à la sauvegarde de sa santé physique et mentale, ces gestes là, nous vous en devons beaucoup.

Votre compétence, très haute, loin de nourrir un orgueil qui vous rendrait inabordable, se renforce par un calme respectueux.

Ensuite parce qu'encore une fois, vous nous aviez accepté avec une hospitalité inconditionnelle peu commune, huit mois durant dans votre service, dans le cadre de notre stage Interné de 7ème année.

En fin, les secours techniques et moraux que vous nous aviez apportés lorsqu'il y a à peine un an nous vous avons confié, après Dieu la vie de l'être qui nous est le plus cher au monde, Feu Mère Coumba Sandiane FAYE, ces secours-là nous ne pouvons plus les oublier ; ils nous avaient redonné un courage dont nous avions réellement besoin.

Soyez assuré de notre sincère reconnaissance.

.../...

- A NOTRE MAITRE ET JUGE

- Le Professeur Dédéou SIMAGA

Quand nous venions auprès de vous pour solliciter votre siège dans notre Jury, notre seule crainte était que vous soyez retenu par un motif déjà programmé le jour de notre soutenance.

Crainte et inquiétude aussi, car le soutien multidimensionnel qu'apporte une personnalité de votre taille, compétente, calme, avec une haute maîtrise de soi, ce soutien là, nous y tenions beaucoup ; heureusement que vous nous l'avez aimablement accordé.

Recevez nos respectueux remerciements.

-- A NOTRE MAITRE ET JUGE

. Le Professeur Ibrahima WONE

Qu'Allah continue à vous guider, vous qui avez l'art de guider vos élèves. C'est à vous qu'ils se confient, au moment de leur mission de stage rural, après les longues années d'études au cours desquelles ils ont eu l'occasion d'admirer la clarté d'expression de vos amples et solides connaissances dans un langage de puriste.

L'ambiance amicale et rassurante dans laquelle vous les recevez sait calmer, convaincre et décider.

On sort toujours de votre bureau le sourire aux lèvres ;

Dieu que vous aimez et citez très souvent vous a donné la galeté de l'âme, et la force de faire goûter de ce don à tous vos consultants.

Nous sommes honoré de vous compter parmi notre jury.

- A NOTRE MAITRE ET JUGE

- Le Professeur Ag. Papa TOURE

Marqué que nous sommes durant toute notre carrière universitaire par la rigueur sans mesure et la précision de votre enseignement depuis que nous avons commencé à le suivre, nous avons pensé et fait appel à vous, afin que vous soyez parmi les juges de notre travail.

Pour nous, c'est un très grand honneur d'être jugé par l'ampleur de votre savoir qui n'est pas clamée, mais qui est prouvée en pratique. Votre rentrée au bloc opératoire a toujours été rassurante et calmante.

Que Dieu guide toujours vos pas dans le domaine très complexe de la cancérologie dont vous dirigez le service dans notre centre hospitalier universitaire (Hôp. A. Le Dantec), auquel votre nom, parmi d'autres aussi respectueux, donne un poids certain.

Soyez assuré, cher Maître, de notre très haute considération et de nos respectueux remerciements.

- A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

- Le Docteur José-Marie AFOUTOU

- . Maître ès Biologie Humaine
- . Diplômé d'Etudes et de Recherches en Biologie du développement (D.E.R.B.H.)
- . Chef de Travaux des Universités
- . Médecin Biologiste du CHU de Dakar
- . Animateur de l'unité de Cytologie clinique-cytogénétique et Biologie de la Reproduction du Laboratoire d'Histologie du CHU de Dakar.

Les trois années durant lesquelles nous avons travaillé à vos côtés comme Moniteur de travaux pratiques dans le laboratoire d'Histologie-Embryologie cytogénétique, nous ont donné aujourd'hui une voix très autorisée et digne de foi pour noter en vous ces qualités d'homme de science par excellence :

- la patience,
- la volonté invulnérable,
- le sens pratique et la compétence indiscutable,
- la parfaite acceptation des horaires exigeantes de la recherche,
- l'esprit d'initiative,
- la disponibilité envers autrui.

Pour finir de répéter ce que des voix plus autorisées que la nôtre ont déjà dit,

Vous partez le dernier du poste de travail que vous regagnez le premier. Durant tout le temps que nous avons passé ensemble, vous avez été à la fois le Maître respectueux, l'ami, le frère et le conseiller.

Soyez assuré que nous en avons pris bonne note.

Toute notre sincère reconnaissance.

"Par délibération, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation."

PLAN

Pages

- INTRODUCTION	1
<u>CHAPITRE PREMIER</u> - Le complexe majeur d'histocompatibilité (Revue bibliographique)	
1 - Définition	3
2 - Historique	3
3 - Histoire naturelle des molécules HLA	4
4 - Typologie du complexe majeur d'histocompatibilité	5
4 - 1 - le groupe de liaison HLA	5
4 - 1 - 1 - Généralités	5
4 - 1 - 2 - Description des locis HLA	6
4 - 2 - Mise en évidence des séries alléliques	9
4 - 3 - Biochimie des molécules HLA	10
4 - 4 - Autres gènes du C.M.H.	11
5 - Indications et intérêts biomédicaux du typage HLA	15
5 - 1 - Choix des greffons	15
5 - 2 - Transfusion	15
5 - 3 - HLA Marqueur génétique	16
5 - 3 - 1 - Médico-légale	16
5 - 3 - 2 - Génétique formelle	17
5 - 4 - HLA et maladie	17
<u>CHAPITRE DEUXIEME</u> - Au sujet de la maladie trophoblastique (Aspects histologiques et cytogénétiques)	
1 - Introduction - Définition - Généralités	24
1 - 1 - Le carcinome trophoblastique gestationnel	24
1 - 2 - Le microcarcinome trophoblastique gestationnel	26
1 - 3 - La pseudo-tumeur trophoblastique	27
2 - Les dystrophies vésiculaires du placenta	28
2 - 1 - Généralités	28
2 - 2 - Les môles hydatiformes	29
2 - 2 - 1 - môle hydatiforme vraie	29
2 - 2 - 2 - formes anatomocliniques de môles hydatiforme	30

2 - 3 - Le HLA embryonnaire	31
2 - 4 - Le HLA adulte	32

CHAPITRE TROISIEME - Demonstration par le typhage H1A du mecanisme
genetique des m6les sibilialis6s.
(travail personnel)

1 - Motifs et objectifs du travail	35
2 - Cadre d'etude	36
2 - 1 - Une 6quipe de la Facult6 de M6decine de DAKAR	36
2 - 2 - Doc 6quipes fran6aises	36
3 - Mat6riel et M6thode	37
3 - 1 - Mat6riel	37
3 - 2 - M6thode	37
3 - 2 - 1 - Techniques histologiques	37
3 - 2 - 2 - Technique H1A	38
4 - R6sultats	49
4 - 1 - R6sultats histologiques	49
4 - 2 - R6sultats du typhage H1A des m6les et parents de m6les	49
4 - 2 - 1 - R6sultats normaux	49
4 - 2 - 2 - Cas compl6tement tudies	55
5 - Commentaires	56
CONCLUSION	57

INTRODUCTION

Pour étudier l'origine paternelle ou maternelle des chromosomes présents dans chaque cellule d'un organisme diploïde, le généticien peut utiliser un certain nombre de marqueurs génétiques tels que :

- les zones fluorescentes hétéromorphiques des chromosomes (cytogénétique)
- les Isoenzymes (Biologie moléculaire)
- les spécificités antigéniques du complexe majeur d'histocompatibilité (C.M.H.) en système H LA ; (immunogénétique).

En utilisant les méthodes cytogénétiques et de la Biologie moléculaire, divers auteurs euro-américains ont démontré dès 1977 que les môles hydatiformes caucasiennes et asiatiques sont d'origine androgénétiques.

Les môles hydatiformes sont difficilement caryotypables ; les pays africains sous équipés ne disposent pas de techniques de Biologie moléculaire, il ne leur reste qu'une seule possibilité : le typage H LA. C'est le choix qui a été effectué par les chercheurs sénégalais d'un commun accord avec leurs collègues français. Il s'agit d'étudier, par le typage H LA, le déterminisme génétique des môles hydatiformes en milieu négroïde Africain Sénégalais. Nous rapportons ici le protocole expérimental et les résultats de ces travaux DAKAROIS. Mais avant, nous envisageons de faire quelques rappels, sur la base des données de la bibliographie, d'une part sur le complexe majeur d'histocompatibilité ou système H LA, et d'autre part sur la maladie trophoblastique.

Notre exposé se fera suivant le plan ci-après :

- CHAPITRE I : Le complexe majeur d'histocompatibilité
- CHAPITRE II : Au sujet de la maladie trophoblastique
(aspects histologiques et cytogénétiques)
- CHAPITRE III : Démonstration par le typage H LA du mécanisme génétique
de constitution des môles hydatiformes au Sénégal.

CHAPITRE PREMIER

LE COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ

(Revue Bibliographique)

1 - DEFINITION

Il existe à la surface de toutes les cellules musculées de l'organisme humain, des structures présentant de grandes variations d'un individu à l'autre. Ainsi, les femmes multipares développent-elles fréquemment des anticorps contre les structures portées par leurs enfants et provenant du père. De même les polytransfusés développent-ils des anticorps contre les structures incompatibles des leucocytes transfusés. Ces anticorps sont des IgG capables de lyser les leucocytes portant l'antigène correspondant (test de lymphocytotoxicité) ou de fixer le complément lorsqu'ils sont mis en présence des plaquettes ou des leucocytes appropriés. Par l'étude systématique de ces anticorps, il a pu être défini un système de groupe tissulaire extrêmement complexe : le système HLA (Human Leukocyte Antigen), ou complexe majeur d'histocompatibilité (C.M.H), soit Major Histocompatibility complexe pour les anglo-saxons (M.H.C.).

2 - HISTORIQUE

Les premières leucoagglutinations observées en 1952 par J. DAUSSET furent le point de départ de la découverte du complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme. Dès 1953, il devient évident que cette leucoagglutination était due à des alloanticorps.

Le système HLA a été découvert en France par le Professeur Jean DAUSSET et son équipe vers les années 1955. Ce groupe de chercheurs avait, en effet, mis en évidence le fait que le sérum de femmes multipares ou de sujets polytransfusés possédait un pouvoir agglutinant envers les leucocytes de nombreux sujets de la population générale. Ce système biologique fut d'abord appelé Hu-1 (premier système humain de ce type) et on montra qu'il se transmettait à la descendance selon un mode Mendélien de ségrégation.

En 1958, la même équipe de chercheurs découvrit d'autres sérums analogues (sérum MAC en fonction des initiales des trois premiers sujets donneurs) et ces résultats furent bientôt confirmés par de nombreux laboratoires, dont celui de STANFORD. Assez rapidement, ce système biologique prit son nom actuel de système HLA pour rappeler qu'il avait été primitivement objectivé sur les leucocytes humains, et depuis, il existe approximativement une centaine de laboratoires à travers le monde qui travaillent sur ce sujet, et qui se réunissent tous les deux ans en séminaires ou "Work shop HLA", pour mettre en commun leurs résultats et s'entendre sur une nomenclature unique internationale.

3 - HISTOIRE NATURELLE DES MOLECULES HLA

Les molécules HLA sont ubiquitaires. Elles se retrouvent, en effet, sur toutes les cellules nucléées de l'organisme. Elles ne correspondent donc pas à des antigènes de différenciation. Cependant il existe des variations quantitatives d'organe à organe. Les lymphocytes périphériques et les cellules spléniques sont sans doute les plus riches. Les cellules nerveuses sont sans doute les plus pauvres. Les réticulocytes en possèdent, alors que les érythrocytes en sont pratiquement dépourvus. Les spermatozoïdes les expriment sur la bande sous-acromiale mais d'une façon haploïde. Les antigènes HLA se retrouvent sur les cellules en culture qu'il s'agisse de lignée permanente ou de fibroblastes à durée de vie limitée. Les molécules HLA se renouvellent constamment à la surface des cellules et ceci en 6 h environ. Elles s'éluent donc constamment dans le milieu et on les retrouve dans le plasma puis dans les urines. Un caractère intéressant est leur mobilité à la surface de la bicouche phospholipidique qui constitue la membrane plasmique. Sous l'effet des anticorps spécifiques, ces antigènes se regroupent en une calotte dans une zone cellulaire voisine de l'appareil de Golgi.

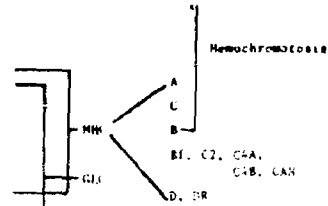
4 - TYPLOGIE DU C.M.H

4 - 1 LE GROUPE DE LIAISON HLA

4 - 1 - 1 Généralités

On sait maintenant que le système HLA est porté par la 6e paire de chromosome, et que les déterminants antigéniques mis en évidence sont portés par les molécules glycoprotéiniques qui sont mobiles à la surface de la membrane plasmique des cellules et dont le rôle exact est encore inconnu. Le système HLA est donc constitué par un ensemble de gènes réunis sur une région limitée de la 6e paire du chromosome ; cette région correspond à un millième environ du génome humain et contient plusieurs catégories de gènes. C'est un système polymorphe (un ensemble de molécules protéiques variées), ubiquitaire (ces molécules sont présentes à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme), polygénique (la synthèse de ses molécules est codée par plusieurs gènes).

La figure n° 1 représente la localisation fine de certaines loci sur le chromosome 6 humain, et la figure n° 2 la carte provisoire du bras court du chromosome n° 6 porteur des déterminants géniques du C.M.H. (planche I)



Localisation fine de certains loci sur le chromosome 6 (human gene mapping, Edinburg 1979)

- 1 Pearson et al. 1979
- 2 Berger et al. 1979
- 3 Mohandas et al. 1979
- 4 Johannsman et al. 1979

Carte provisoire du chromosome 6

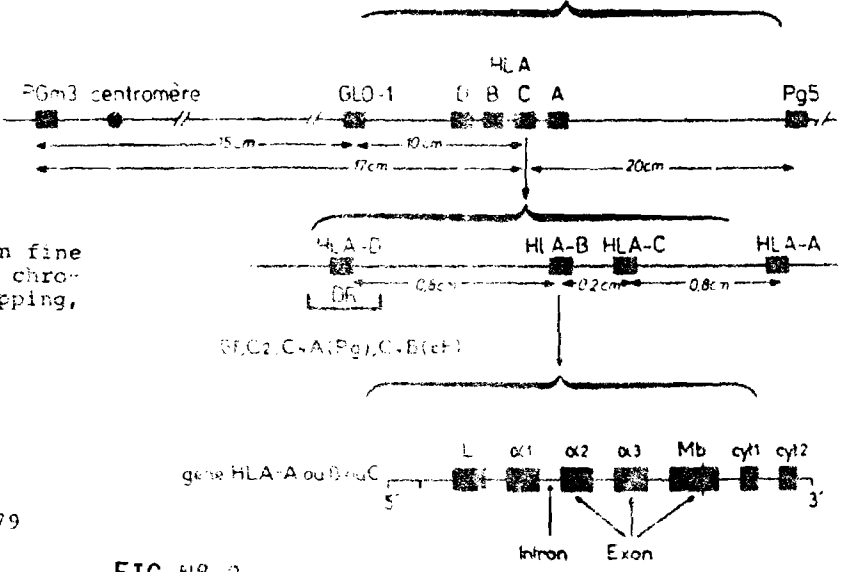
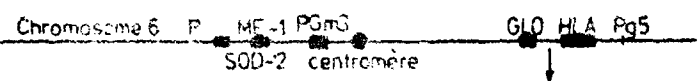


FIG N° 2

FIG N° 1

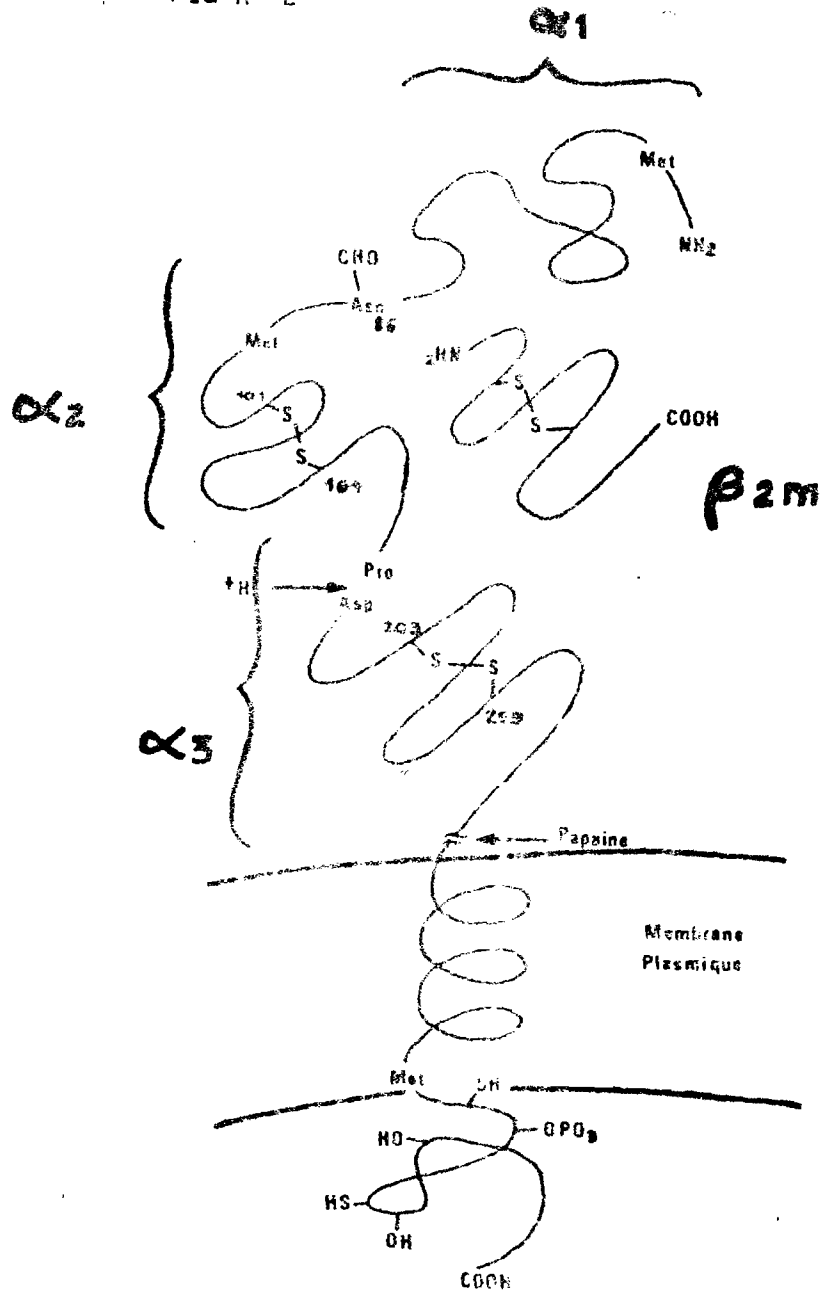


FIG N° 3

Représentation schématique de la molécule HLA-A ou HLA-B (Schwartz et al., 1979)

4 - 1 - 2 Description des loci HLA.

a) -- Présentation générale

Ils sont au nombre de 4 : HLA - A ; HLA - B ; HLA - C ; HLA - D. Ces 4 loci sont tellement voisinssur le chromosome 6, qu'ils sont tous compris dans un espace inférieur à 2 centimorgans (ou unité de recombinaison). Pour un individu donné, chaque locus synthétise un produit allélique et un seul, mais dans la population générale, il existe de nombreux allèles possibles au niveau de chacun des 4 loci (système polymorphe). La nomenclature actuellement reconnue est la suivante :

- la lettre renvoie au locus d'origine : HLA - B
- le numéro identifie l'allèle (exemple : HLA - B8 = allèle n° 8, synthétisé par le locus B.
- la lettre W indique qu'il s'agit d'une tentative de dénomination faite lors de tel ou tel Work shop.

Chaque individu possède donc 8 loci HLA : 4 portés par le chromosome 6 maternel, et 4 portés par le chromosome 6 paternel. La formule HLA d'un sujet se note généralement comme suit :

Am	Bm	Cm	Dm	(m = maternel
				avec
Ap	Bp	Cp	Dp	(p = paternel

Comme il s'agit d'un système codominant, les 8 allèles sont exprimés chez tout individu (ni dominance, ni récessivité). On appelle phénotype HLA, la simple énumération des déterminants possédés par un individu : ex.: A1.A3.B5.B12.CW3.CW1.DW6.DW6. Lorsque l'on connaît la position respective des gènes correspondants sur les deux chromosomes, on peut écrire le génotype HLA :

A1.B5.CW3.DW6 (chromosome maternel)

A3.B12.CW1.DW6(chromosome paternel)

Chaque chromosome 6 porte donc la moitié du génotype que l'on nomme haplotype. Chaque cellule de l'organisme exprime les 8 produits alléliques sauf les gamètes qui, en raison de la mitose réductionnelle, possèdent seulement la moitié du stock chromosomique (cellules dites haploïdes) et n'expriment ainsi qu'un seul haplotype (paternel ou maternel).

b) - Les différentes séries alléliques :

(tableau n° 1)

b - 1 - Les gènes de la classe I

1°) - le locus HLA - A

Il présente chez les blancs 15 allèles bien définis.

2°) - le locus HLA - B

Il est plus polymorphe et comporte 20 allèles.

3°) - le locus HLA - C

Cette troisième série allélique dont les déterminants sont probablement moins immunogènes, est de description plus récente. On n'en connaît que cinq allèles laissant le produit de nombreux gènes non reconnus. Du fait de la rareté des réactifs et de sa faible immunogénicité, on ne tient généralement pas compte de cette série en transplantation.

b - 2 - Les gènes de la classe II

- La série allélique HLA - D :

Lorsque l'on mélange en culture, in vitro, les lymphocytes de deux individus non apparentés, on observe dans l'immense majorité des cas une intense prolifération lymphocytaire dont le pic se situe vers le 6e jour : c'est la réaction lymphocytaire mixte ou M.L.R.

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-D	HLA-DR
HLA-A1	HLA-B5	HLA-Cw1	HLA-Dw1	HLA-DR1
HLA-A2	HLA-B7	HLA-Cw2	HLA-Dw2	HLA-DR2
HLA-A3	HLA-B8	HLA-Cw3	HLA-Dw3	HLA-DR3
HLA-A9	HLA-B12	HLA-Cw4	HLA-Dw4	HLA-DR4
HLA-A10	HLA-B13	HLA-Cw5	HLA-Dw5	HLA-DR5
HLA-A11	HLA-B14	HLA-Cw6	HLA-Dw6	HLA-DR6
HLA-Aw19	HLA-B15	HLA-Cw7	HLA-Dw7	HLA-DR7
HLA-Aw23(9)	HLA-Bw16	HLA-Cw8	HLA-Dw8	HLA-DRw8
HLA-Aw24(9)	HLA-B17		HLA-Dw9	HLA-DRw9
HLA-A25(10)	HLA-B18		HLA-Dw10	HLA-DRw10
HLA-A26(10)	HLA-Bw21		HLA-Dw11	
HLA-A28	HLA-Bw22		HLA-Dw12	
HLA-A29	HLA-B27			
HLA-Aw30	HLA-Bw35			
HLA-Aw31	HLA-B37			
HLA-Aw32	HLA-Bw38(w16)			
HLA-Aw33	HLA-Bw39(w16)			
HLA-Aw34	HLA-B40			
HLA-Aw36	HLA-Bw41			
HLA-Aw43	HLA-Bw42			
	HLA-Bw44(12)			
	HLA-Bw45(12)			
	HLA-Bw46			
	HLA-Bw47			
	HLA-Bw48			
	HLA-Bw49(w21)			
	HLA-Bw50(w21)			
	HLA-Bw51(5)			
	HLA-Bw52(5)			
	HLA-Bw53			
	HLA-Bw54(w22)			
	HLA-Bw55(w22)			
	HLA-Bw56(w22)			
	HLA-Bw57(17)			
	HLA-Bw58(17)			
	HLA-Bw59			
	HLA-Bw60(40)			
	HLA-Bw61(40)			
	HLA-Bw62(15)			
	HLA-Bw63(15)			
	HLA-Bw4 ^a			
	HLA-Bw6			

TABLEAU I : LISTE COMPLETE DES
SPECIFICITES HLA RECONNUES
EN 1983

Au moins deux caractères démarquent cette réaction des réponses immunologiques classiques :

- . la cellule stimulante doit être vivante : c'est donc un phénomène actif
- . le contact préalable n'est pas nécessaire pour obtenir la réponse maximale.

b - 3 - Les gènes de la classe III

Cette classe regroupe les gènes liés au C.M.H qui interviennent dans le système du complément qui joue un rôle important dans la résistance de l'organisme aux agents infectieux, et interviennent dans de nombreux processus immunologiques. Il s'agit :

- du gène C2
- du gène C4, et on distingue, selon la vitesse de migration électrophorétique :
 - . le C4 - F (rapide)
 - . le C4 - S (lente)
 - . le C4 - F.S. (1 bande rapide + 1 bande lente)
 - . le C4 - 0
- du gène B (properdine ou proactivateur de C3)

b - 4 - Les gènes de la classe IV

Ce sont les gènes liés au C.M.H mais dont la fonction immunologique n'est pas évidente ; il s'agit par exemple du locus de l'isoenzyme phosphoglucomatase 3 ou PGM3, de l'isoenzyme érythrocytaire glyoxylase I (GLO I) et du gène responsable du déficit en 21-hydroxylase (21 - OH).



REMARQUE

Le chromosome n° 6 porte également les gènes suivants :

(figure n° 2, planche 1).

- PG - 5 : pepsinogène 5 urinaire
- ME - 1 : enzyme malique 1 soluble
- SOD - 2 : super-oxyde-dismutase 2, tétramérique ou mitochondriale
- C2 - C4 - C8 : facteurs du complément
- Bf : properdine : facteur B (β glycoprotéine riche en glycine)
- Ch : groupe sanguin CHIDO
- Rg : groupe sanguin Rodgers.

Le chromosome 6, enfin, est "un paléochromosome" qui n'a pas varié au cours de l'évolution des primates hominiens. C'est un chromosome riche en euchromatine et en bandes RHG. Les anomalies du chromosome 6 sont généralement léthales sauf quelques cas d'anneau (r(6)) et de trisomie 6P responsable de très graves syndromes polymalformatifs avec une débilité mentale sévère.

4 - 2 - MISE EN EVIDENCE DES SERIES ALLELIQUES HLA

Parmi les 4 loci HLA, on distingue les loci : (HLA - A ; HLA - B ; HLA - C) dits sérologiquement définis (locus HLA - SD) et le locus HLA - D dit lymphodéfini (locus HLA - LD). En effet seuls les produits synthétisés par les loci A, B, et C se trouvent exprimés à la surface des cellules et peuvent donner lieu à la production d'anticorps.

A la différence du système des groupes érythrocytaires ABO, il n'existe jamais d'anticorps anti-HLA spontanés malgré le pouvoir antigénique des molécules HLA (en dehors des conditions pathologiques très particulières telles que le lupus érythémateux aigu disséminé).

Il a donc fallu avoir recours à des situations d'allo-immunisation comme la grossesse (20 % des femmes enceintes produisent des anticorps anti-HLA dirigés contre les molécules HLA d'origine paternelle et portées par les cellules de l'enfant), les greffes ou les transfusions pour obtenir des sérums anti-HLA.

La détermination des différents allèles HLA (A, B ou C) grâce aux anticorps anti-HLA, utilise plusieurs techniques dont les principales sont la leucoagglutination (fiabilité seulement relative), la lymphocytotoxicité et la fixation du complément (cette dernière méthode ayant l'avantage de pouvoir être appliquée aux plaquettes, aux fibroblastes, et en fait, à toutes les cellules porteuses de molécules HLA à leur surface ; il faut mentionner l'hybridation cellulaire : en ce qui concerne la détermination des produits alléliques HLA-D pour lesquels on ne peut pas obtenir d'anticorps spécifiques, on a recours à une réaction particulière : la réaction lymphocytaire mixte (M.L.R.).

4 - 3 - BIOCHIMIE DES MOLECULES HLA : (figure n° 3, planche I)

Isolées à partir des membranes cellulaires (cellules lymphoïdes en culture ou des plaquettes), les molécules HLA ont pu être purifiées. Elles se composent de deux sous-unités, l'une légère commune à toutes les molécules des trois loci : la bêta-deux-microglobuline (11.000 daltons), l'autre lourde spécifique de chaque allèle, car portant le déterminant antigénique reconnu sérologiquement (45.000 daltons), et ces deux sous-unités s'associent d'une façon non-covalente. La présence de deux chaînes, lourdes et légères, parfois associées, ainsi que leur extrême polymorphisme, ont permis d'évoquer une certaine analogie avec les immunoglobulines. Les produits HLA-D n'ont pas encore été isolés ; leur nature chimique n'est pas encore connue.

4 - 4 - AUTRES GENES DU C.M.H. : LE COMPLEXE H-2 MURIN :

On a décrit en effet à ce C.M.H. un nouveau système immunogénétique dont la complexité semble aussi grande sinon plus grande que celle du système HLA proprement dit : le système H-2 murin, identifié sur la 17^e paire de chromosome de souris, et présentant des équivalences chez l'homme.

L'étude exhaustive du C.M.H. de la souris a été possible grâce aux lignées congéniques (dont le génome est identique sauf le complexe H-2) et aux recombinaisons observées à l'intérieur du complexe H-2. Il a servi de modèle pour l'homme. On estime que le locus H-2D est l'équivalent du locus HLA-A, et le locus H-2K celui du locus HLA-B. On trouve dans le locus H-2 des gènes de structure et de régulation de certains composants du complément. Une des différences avec l'homme est sans doute la situation du ou des gènes gouvernant la M.L.R., qui chez l'homme est à l'extérieur de l'intervalle HLA-A-B alors que chez la souris il est à l'intérieur de l'intervalle H-2 D-K, proche du locus K, dans une région du complexe H-2 particulièrement intéressante. On y a, en effet, récemment localisé deux autres catégories de gènes, tous deux intervenant dans la réponse immune {d'où le nom de la région : I (de immun)}.

On a :

- les gènes Ir ou de réponse Immune ; ce sont des gènes dominants
- les gènes Ia (associés à I), dont la coopération est nécessaire à l'élaboration de la réponse immune.

Il est vraisemblable que chez l'homme des gènes Ir analogues

à ceux de la souris existent au voisinage du locus M.L.R. Les spécificités portées par les lymphocytes B (équivalents des la Murins) : il est d'ores et déjà acquis que l'homme possède des déterminants équivalents aux spécificités la de la souris.

REMARQUE

Les fréquences géniques HLA sont variables d'une race humaine à l'autre. Le tableau n° 2 regroupe les valeurs de fréquence chez les caucasoïdes européens et américains, les japonais, les amérindiens américains et africains.

TABLEAU N° II FREQUENCES GENIQUES HLA. (7ème Workshop international d'histocompatibilité 1977)

Gène	Européens caucasoïdes	Américains caucasoïdes	Américains négroïdes	Japonais mongoloïdes	Américains mongoloïdes	Africains négroïdes
A1	15. 3	16. 1	8. 14	1. 23	2. 48	3. 92
A2	27. 0	28. 0	16. 3	25. 3	45. 3	9. 41
A3	12. 6	14. 1	7. 00	00. 735	0. 562	6. 37
AW23	2. 41	1. 87	10. 6	A9 37 2	A9 23 2	10. 8
AW24	3. 85	7. 34	5. 14	A1012 7	A100562	2. 45
AW25	2. 04	2. 64	0. 388			3. 50
AW26	3. 95	3. 40	2. 33			4. 49
A11	5. 06	5. 10	2. 77	6. 73		
A28	4. 39	4. 13	5. 77		2. 81	8. 90
A29	5. 83	3. 57	2. 33	0. 245	0. 562	6. 37
AW30	3. 95	2. 89	13. 0	0. 490	1. 12	22. 1
AW31	2. 27	4. 53	2. 77	8. 71	19. 9	4. 24
AW32	2. 94	3. 74	1. 94	0. 490	1. 12	1. 50
AW33	0. 658	1. 19	5. 09	1. 96	0. 562	0. 980
AW43						4. 00
Blanc	2. 21	1. 32	16. 5	4. 24	1. 79	11. 0
B5	5. 89	5. 86	4. 86	20. 9	14. 0	3. 02
B7	10. 4	10. 5	12. 6	7. 06	0. 562	7. 23
B8	9. 17	10	5. 50	0. 253	1. 74	7. 11
B12	16. 6	13. 8	14. 0	6. 45	1. 69	12. 7
B13	3. 19	2. 59	0. 388	0. 758		1. 47
B14	2. 40	5. 07	4. 65	0. 595		3. 56
B18	6. 20	3. 10	3. 60		0. 562	1. 96
B27	4. 63	5. 60	0. 775	0. 253	6. 18	
BW15	4. 85	5. 86	4. 72	9. 28	13. 7	3. 02
BW38	1. 96	2. 47	0. 388	1. 79	BW16145	BW16149

Tableau II (suite)

BW39	3. 49	1. 38	0. 388	6. 66		
BW17	5. 73	4. 91	11. 2	0. 573		16. 1
BW21	2. 18	3. 79	3. 39	4. 32		1. 47
BW22	3. 64	2. 29	3. 93	6. 51	0. 562	
BW35	9. 86	8. 63	12. 5	9. 38	22. 1	7. 19
BW37	1. 12	1. 72	1. 18	0. 730		
BW40	8. 11	9. 17	3. 88	21. 8	16. 6	2. 01
Blanc	3: 56	2. 78	11. 0	7. 64	7. 31	17. 9
CW1	4. 76	3. 71	1. 86	11. 1	10. 1	
CW2	5. 40	6. 02	9. 22	1. 42	4. 63	11. 4
CW3	9. 45	11. 4	3. 86	26. 3	16. 6	5. 58
CW4	12. 6	10. 2	12. 9	4. 32	23. 4	14. 4
CW5	3. 44	5. 25	1. 39	1. 18	1. 13	0. 997
Blanc	59. 3	63. 4	65. 8	55. 6	44. 2	67. 6
DRW1	6. 2	5. 2	7. 3		4. 5	8. 4
DRW2	11. 2	13. 9	13. 8	8. 7	16. 5	8. 4
DRW3	8. 9	11. 3	12. 4	11. 7		9. 1
DRW4	(10. 5)	(15. 9)	(11. 4)	(4. 1)	(10. 3)	21. 5
DRW5	15. 1	11. 9	15. 4	7. 4	5. 4	6. 0
DRW6	8. 6	10. 6	19. 1	9. 9	6. 7	5. 9
DRW7	14. 7					
DW1	7. 90	6. 82				
DW2	9. 53	11. 7				
DW3	9. 53	8. 98				
DW4	5. 11	5. 17				
DW5	9. 00	6. 10				
DW6	11. 5	3. 86				
DW7	5. 76	9. 83				
DW8	2. 54	1. 57				
Blanc	39. 1	40. 9				

EN COURS D'EXPLORATION

5 - INDICATIONS ET INTERETS BIOMEDICAU X DU TYPAGE H LA

5 - 1 - INDICATION DANS LE CHOIX DES GREFFONS (28)

Toute cellule perçue comme étrangère est plus ou moins rapidement rejetée ; le problème des transplantations d'organes est donc centré sur le mécanisme immunologique du rejet des greffons.

Le rejet d'un greffon se déroule selon plusieurs phases :

- tout d'abord une reconnaissance du "non-soi"
- ensuite survient l'immunisation contre les antigènes H LA-SD, essentiellement H LA-A et H LA-B, par le biais de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale.

Pour l'instant la solution adoptée consiste en un groupage H LA du donneur et du receveur, à la recherche d'une identité H LA la plus complète possible. En pratique, on effectue seulement un groupage pour les locus H LA-A et H LA-B, et cela pour deux raisons essentielles :

- la faible immunogénicité des produits du locus H LA-C permet de ne pas tenir compte de ce locus en transplantation ;
- le groupage des allèles H LA-D n'est pas encore parfaitement réalisable en routine mais des différences H LA-D sans différence H LA-SD donnent lieu seulement à une reconnaissance, sans cyto-toxicité, ce qui représente des conditions acceptables pour la survie du greffon. Finalement, on évite en priorité les incompatibilités H LA-B encore plus nocives que les incompatibilités H LA-A.

5 - 2 - INDICATION EN TRANSFUSION SANGUINE (28)

Il faut noter la rareté des risques encourus. En pratique, on ne tient donc pas compte du groupe H LA en transfusion sanguine en dehors des cas très particuliers, tels que certaines affections chroniques

dans lesquelles le malade peut uniquement survivre grâce aux transfusions de leucocytes et où il faut, par conséquent, retarder au maximum l'apparition d'une immunisation anti-HLA.

5 - 2 - H LA COMME MARQUEUR GENETIQUE

5 - 3 - 1 - Intérêt médico-légal

Les problèmes de paternité se posent couramment au médecin légiste. Celui-ci se trouve en face d'un trio : l'enfant, la mère, et le père plus ou moins présumé. Il faut répondre à la question : cet homme peut-il être le père de l'enfant ? et dans l'affirmative, combien de chances a-t-il d'être le père ?

Pour résoudre ce problème, on détermine des marqueurs génétiques de l'enfant, de la mère et du père présumé. L'enfant reçoit en effet la moitié des ses gènes de sa mère et l'autre moitié de son père. Certains gènes sont discriminants, ceux qui existent chez le père présumé et sont absents chez la mère. Comme l'a indiqué SALMON, une notion de base doit être soulignée : il est possible d'exclure une paternité, lorsque pour un ou plusieurs systèmes donnés, l'enfant ne possède aucun gène en provenance de l'homme suspecté. Il n'est jamais possible d'affirmer absolument une paternité, car pour si rares que soient les marqueurs génétiques du père présumé, il existe toujours une chance, si minime soit-elle, de rencontrer un autre humain porteur des mêmes marqueurs. On peut cependant définir une probabilité de paternité qui dépasse souvent 99,5 %.

5 - 3 - 2 - En génétique formelle

Le système HLA est utilisé souvent dans la résolution de certains problèmes d'ordre génétique, tel par exemple l'identification de l'origine des triploïdes (22, 54). L'embryon ou le fœtus triploïde possède 3 jeux chromosomiques. L'analyse du système HLA chez le père, la mère et la triploïde, permet parfois de savoir de quel parent provient le jeu chromosomique surnuméraire.

5 - 4 - HLA ET MALADIES

Certaines maladies sont associées au système HLA, et on parle d'association maladie et HLA quand on met en évidence une augmentation de la fréquence d'un ou de plusieurs allèles HLA dans un groupe de personnes non apparentées présentant telle ou telle maladie, par rapport à celle observée dans la population générale (c'est une association génétique). On ne parle de liaison génétique que si en étudiant des familles on observe une ségrégation parallèle d'une maladie héréditaire et de tel (s) ou tel (s) antigène (s) HLA.

Cette connaissance e eu en effet des implications épidémiologiques, nosologiques, diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

5 - 4 - 1 - Intérêt épidémiologique

A partir d'une association, il est intéressant de calculer le risque relatif : il indique combien de fois plus ou moins fréquente est la maladie chez les individus portant le marqueur par rapport à ceux qui ne le portent pas. Il est également intéressant de connaître le risque personnel pour un individu porteur du marqueur de contracter

la maladie. Mais, pour ce dernier calcul, on doit connaître l'incidence de la maladie dans la population considérée, ce qui n'est pas toujours le cas. Le risque relatif exprime l'augmentation du risque d'être atteint de la maladie lorsqu'on présente l'antigène en question, par rapport au risque existant lorsqu'on ne possède pas cet antigène. Connaissant la fréquence de l'antigène chez les malades (FM) et les témoins (F.T.), le risque relatif (R) se calcule selon la formule suivante :

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

5 - 4 - 2 - Intérêts nosologiques

En effet, une association commune à plusieurs maladies ou syndromes a permis certains regroupements nosologiques.

5 - 4 - 3 - Intérêts diagnostiques

Dès maintenant, la détermination du groupe HLA (B27) fait partie, en routine, des investigations paracliniques en rhumatologie ; c'est, dans les formes séro-négatives, un test biologique très intéressant. Il permet d'affirmer un diagnostic de spondylarthrite ankylosante, encore hésitant, surtout au début de la maladie. Il en va de même pour d'autres affections, en particulier la maladie de Behçet (35).

5 - 4 - 4 - Intérêt pronostic

Il a été noté que les formes graves, à début précoce, de certaines maladies, montraient parfois une association plus étroite

que les formes mineures. Cela a été noté dans le diabète juvénile, le psoriasis et la myasthénie.

5 - 4 - 5 - Intérêt thérapeutique

La détection, grâce au groupage HLA, des sujets à haut risque pourrait dans certains cas permettre la mise en oeuvre d'un traitement préventif ou tout au moins d'un traitement curatif précoce.

Ainsi, dans une famille de diabétiques, le risque de diabète juvénile grave est très élevé pour un enfant porteur de l'allèle B8 ou B18. Un traitement préventif peut alors être institué en vue de limiter au maximum le risque de complications.

La détermination du groupe HLA peut parfois orienter une thérapeutique ; dans la myasthénie on a en effet remarqué que les formes associées à HLA étaient des formes avec hyperplasie thymique, pouvant bénéficier d'une opération précoce.

A l'avenir, on pourra peut être, si telle ou telle maladie particulièrement grave s'avérait être étroitement liée à HLA, conseiller l'interruption de grossesse après avoir, par amniocentèse, déterminé le groupe HLA de l'enfant. Ne pourrait-on aussi, grâce à l'expression haploïde des antigènes HLA sur les spermatozoïdes, pratiquer l'insémination artificielle après avoir éliminé, par les anticorps cytotoxiques correspondants, les spermatozoïdes portant l'antigène lié à la maladie.

La connaissance des associations HLA et maladie peut donc comporter un intérêt certain ; plusieurs études ont été faites dans ce domaine ; nous avons tenté de recenser les résultats de ces travaux,

et nous avons classé dans le tableau n° III les maladies pour lesquelles on a actuellement montré ou suspecté une association ou une liaison génétique avec le système HLA.

On notera que la relation HLA-maladie trophoblastique n'a pas été étudiée, certainement à cause de la rareté de cette pathologie dans les pays possédant les laboratoires pouvant effectuer du typage HLA en grandes séries.

TABLEAU N° III : ASSOCIATIONS OU LIAISONS HLA-MALADIE

DISCIPLINES	ALLELE (S) HLA PREPONDERANT (S)	FREQUENCE	
		Parmi les malades	Dans la population générale française
NEUROLOGIE	Sclérose en plaque	B7 : 42 % DW2 : 70 %	18,2 % 15,2 %
	Myasthénie	B8 : 45 % DW3 : (?)	20 % 16,4 %
	Polyomyélite antérieure aiguë	B7 : (?)	18,2 %
RHUMATOLOGIE	Spondylarthrite ankylosante	BW27 : 95 %	7,8 %
	Syndrome de Flessinger Le Roy-Reiter	BW27 : 76 %	7,8 %
	Rhumatisme sacro iliaque infectieux (Salmonelles-Shigelles)	BW27 : 80 % (?)	7,8 %
	Rhumatisme psoriasique		
	1° forme axiale	BW27 : 27 %	7,8 %
	2° forme périphérique	BW38 : 27 %	1 %
	Arthrite juvénile (maladie de STILL)	BW27 : 47 %	7,8 %
IMMUNOPATHOLOGIE	Polyarthrite Rhumatoïde	B49 : ? (?) DW4 : ? (?)	13,7 % 15,6 %
	Lupus érythémateux aigu disséminé	B8 : 30 % (?) DW3 : (?)	16,7 % 16,4 %
	Syndrome de Gougeon-Sjögren	B8 : (?) DW3 : 58 %	16,7 % 16,4 %
	Maladie de Besnier-Boeck Schaumann	B8 : 33 %	16,7 %
	Déficit en C2	A10 : ? (?) (A15-B18 : ? (?) DW2)	12,2 % 0,07 %

Tableau III (suite)

		FREQUENCE		
DISCIPLINES	ALLELE (S) HLA PREPONDERANT (S)	Parmi les malades	: Dans la population générale française	
IMMUNOPATHOLOGIE	Glomérulonéphrites à dépôts d'IgA	BW35	↗(?)	15,2 %
	Maladie de Behçet	B5	71 %	15,2 %
ENDOCRINOLOGIE	Diabète juvénile	DW3	(?)	16,4 %
		DW6	(?)	10,5 %
		B8	54 %	16,7 %
		B18	(?)	11,3 %
	Insuffisance surrénale idiopathique (maladie d'Addison):	B8	80 %	16,7 %
	DW3	> 80 %	16,4 %	
	Maladie de Basedow	B8	37 %	16,7 %
	Thyroïdite de Quervain	DW35	80 %	15,2 %
GASTRO-ENTEROLOGIE	Maladie coeliaque (enfant et adulte)	B8	72 %	16,7 %
		DW3	↗(?)	16,4 %
	Hémochromatose	A3	78 %	22,6 %
		B14	31 %	8,8 %
		(A3-B14)	30 %	2 %
	Hépatite chronique active	B8	37 %	16,7 %
		DW3	66 %	16,4 %
	Anémie de Biermer	B7	40 % (?)	18,2 %
DERMATOLOGIE	Psoriasis vulgaire	BW17	29 %	5,9 %
		B13	17 %	5,4 %
	Psoriasis pustuleux	BW27	26 %	7,8 %
	Maladie de Behçet	B5	71 %	15,2 %

Tableau III (s u i t e)

		FREQUENCE	
DISCIPLINES	ALLELE (S) H LA PREPONDERANT(S)	Parmi les malades	Dans la population générale française
DERMATOLOGIE	Maladie de Duhring-Brocq (dermatite herpétiforme)	B8 : 60 % DW3 : 90 % (?)	16,7 % 16,4 %
	Aphtes récurrents	B12(?)	32,5 %
	Uvéite antérieure aiguë	B27	7,8 %
PATHOLOGIE GENERALE	Glaucome primaire	BW27 : 18,2 % B12 : 32,5 %	
	Névrite optique idiopathique	BW27 : 18,2 % DW2 : 15,2 %	
	Hypertension artérielle	B12	32,5 %
	Infarctus du myocarde	(A1-B8)	4,2 %
	Maladie de Léo Buerger	A9 : 22,5 % B5 : 15,2 %	
	Asbestose	B27	7,8 %
	CANCEROLOGIE	Leucémie aiguë lymphoblastique	A2
Naso-pharyngo carcinome des chinois		antigène S1N2	
PSYCHIATRIE	Schizophrénie paranoïdes	A9 : 46,6 % B5 : 40 %	22,5 % 15,2 %

CHAPITRE DEUXIEME

AU SUJET DE LA MALADIE DE
TROPHOBLASTIQUE

(ASPECTS HISTOLOGIQUES ET CYTOGENETIQUES)

1. - INTRODUCTION - DEFINITION - GENERALITES

Sous le terme de maladie trophoblastique, on regroupe un ensemble d'affections du placenta au cours desquelles, après expulsion du produit gestationnel, il y a sécrétion persistante des choriogonadotrophines notamment de la - HCG. Les principales entités anatomocliniques entrant dans cette définition sont :

- la môle hydatiforme ou hyperplasie trophoblastique périvillositaire ;
- la môle embryonnée ou môle partielle ou syndrome trophoblastique des triploïdes ;
- les pseudo-tumeurs trophoblastiques ;
- les "chorio-carcinomes ou carcinomes trophoblastiques gestationnels".;

La môle hydatiforme et la môle embryonnée sont les deux entités trophoblastiques les plus fréquentes et actuellement les mieux connues. La môle hydatiforme est celle qui retiendra principalement notre attention.

L'étude clinique n'est pas l'objectif de ce travail. Nous proposons ici une étude anatomopathologique et cytogénétique. Cependant, qu'il nous soit permis, avant d'insister sur les aspects morphologiques et cytogénétiques des môles hydatiformes, de dire quelques mots des autres entités trophoblastiques :

1.1 - Le carcinome trophoblastique gestationnel ou trophoblastome malin ou chorio-épithélioma ou "chorio-carcinome"

C'est une tumeur purement épithéliale, sans chorion villositaire et de structure cellulaire toujours bimorphe : cyte et syncytiotrophoblastique. Il peut accompagner ou suivre tout type de grossesse. Il y a une forte potentialité invasive et métastatique. C'est le seul exemple connu de tumeur maligne greffée

.../...

spontanément chez l'homme.

Les préparations histologiques présentent à décrire :

- des foyers étendus de nécrose, d'hémorragie et parfois des infiltrats lymphoïdes péritumoraux.;
- des massifs trophoblastiques creusés de fentes occupées par des hématies et bordées par du syncytiotrophoblaste à cytoplasme vacuolisé riche en lipides et glycogène ;
- des mitoses à localisation exclusivement cytotrophoblastique ;
- des cellules trophoblastiques intermédiaires mononuclées au cytoplasme assez abondant et basophile, ayant une forte affinité pour le P.A.S. ;
- des dyscaryoses plus ou moins marquées ;
- une absence quasi constante d'interposition de fibrine entre le trophoblaste et les tissus de l'hôte, contrairement au trophoblaste normal et celui des mûles hydatiformes et embryonnées ;
- enfin, un envahissement intravasculaire constant, composé de cellules cyto et syncytiotrophoblastiques qui s'oppose, de ce fait, à la migration physiologique normale des éléments trophoblastiques, qui elle, est faite surtout de cellules trophoblastiques du type intermédiaire.

La cytogénétique du carcinome trophoblastique gestationnel est mal connue en raison de sa rareté dans les pays où ces études peuvent se faire (1/90 000 en Europe contre 1/1300 en Indonésie) et de la difficulté de survie des cellules tumorales en culture. Les rares études cytogénétiques publiées, notamment celles de MAKINO et collaborateurs (1963), font état d'aneuploïdies : toutes aberrations chromosomiques fréquemment rencontrées dans les tumeurs malignes.

.../...

Avant la chimiothérapie, la mort survenait environ dans 100 % des cas un an après le début clinique par généralisation métastatique et complication hémorragique. Actuellement, le Methotrexate, utilisé seul ou de préférence en association avec la chirurgie, permet une augmentation significative des survies, surtout si le traitement est institué tôt.

Dans les antécédents médicaux personnels des patientes, on trouve nettement en tête la môle hydatiforme, puis l'avortement et la grossesse à terme, ce qui pose le problème, en zone d'endémie molaire, du traitement antimitotique préventif du "chorio-carcinome" après tout avortement molaire.

En effet, étant donné la toxicité des produits utilisables, il ne saurait être question de faire un traitement préventif tant qu'il n'y a pas d'anomalie de l'évolution de β -H.C.G. et que la nature molaire vraie et agressive de la tumeur inaugurale n'a pas été établie.

1.2 - Le microcarcinome trophoblastique gestationnel (1)

Il est découvert incidemment sur des placentas adultes avec enfants vivants souvent polymalformés (MAC RAe 1951, DRISCOLL 1963, BREWER et GERBIE 1966, E. PHILIPPE 1974, P. JACOBS 1978, SIMARD 1980). Généralement il n'y a pas de tumeur utérine associée, sauf l'observation d'HEMET et collaborateurs comportant un antécédent d'avortement tardif.

- Macroscopiquement, le placenta montre un foyer infarctoïde discret qui présente à l'examen microscopique à côté d'éléments nécrosés et des villosités sub-normales voire normales, des amas trophoblastiques hyperplasiques avec des images de mitose et des anomalies cytologiques évidentes autour de villosités choriales bien formées.

.../...

- Sur le plan cytogénétique, le microcarcinome trophoblastique gestationnel semble présenter des anomalies cytogénétiques d'un vrai néoplasme (JACOBS 1978, SIMARD 1980).

- Sur le pronostic, il est impossible de conclure étant donné le peu de cas publiés et la dissemblance de leur évolution. En effet, si les deux cas de BREWER et GERBIE ont eu une évolution très rapide et fatale liée à la taille très élevée des métastases par rapport au microcarcinome et à l'absence de localisation tumorale utérine, les trois cas publiés respectivement par DRISCOLL, E. PHILIPPE et HEMET ont eu des suites évolutives normales, notamment en ce qui concerne les métastases et les résultats du dosage radio-immunologique de B - H.C.G.

1.3 - La pseudo-tumeur trophoblastique, ou hyperplasie trophoblastique monoplasique invasive (1)

- C'est une tumeur d'aspect variable : polypoïde parfois, souvent diffuse entraînant l'hyperplasie utérine, ou diagnostiquée seulement à l'histologie ;

- Le plus grave est qu'elle peut réaliser des perforations utérines spontanées ou après curetage ou aspiration.

- Elle présente à décrire :

- . un aspect hémorragique,
- . des massifs cellulaires monomorphes (qui la différencient du carcinome trophoblastique qui toujours possède une double population cellulaire),

- . de grandes cellules infiltrant l'endomètre et le myomètre par éléments isolés, par cordons ou par flots cellulaires?
- . quelques cellules géantes multinucléées avec vacuoles,
- . un mode d'envahissement vasculaire et des dépôts de fibrines comme dans la zone de nidation normale,
- . sa cytogénétique est inconnue,
- . son évolution est favorable hormis les dangers liés à la perforation utérine.

2. - LES DYSTROPHIES VESICULAIRES DU PLACENTA (3)

2.1 - Généralités -----

Ce sont des tumeurs trophoblastiques bénignes ayant pour caractère commun l'aspect vésiculaire du placenta.

Les travaux Dakarais (3, 17, 18, 19) ont démontré l'hétérogénéité de ce cadre nosologique sur le plan anatomie microscopique ; Il y a môle et môle !

En effet, sous l'apparence vésiculaire des produits d'avortement ou de placenta comportant des villosités hydropiques, ou vésicules, se cachent trois principales entités histo-pathologiques aux caractéristiques cytogénétiques bien précises et distinctes :

- les môles hydatiformes (86,82 %) ;
- les môles embryonnées (6,21 %) ;
- les pseudo-môles (6,97 %).

.../...

2.-2 Les môles hydatiformes (planche 4)

Avant d'insister sur l'étude anatomo-pathologique et cytogénétique, rappelons trois faits :

- Les môles hydatiformes sont rares dans les pays Européens (moins de 1 pour 2.000 naissances) (2) ;
- Les grossesses môlaires sont fréquentes dans de nombreux pays des zones tropicales (1 pour 400 à 1 pour 80 naissances ;
- La "transformation" dans 12,5 % des cas en choriocarcinome en fait un problème de santé publique (17, 18, 19).

2.-2-1 La môle hydatiforme vraie ou môle hydatiforme typique (3)

Elle ne présente aucune formation embryonnaire, et elle a toujours un caryotype diploïde : 9 fois sur 10 : 46 xx et 1 fois sur 10 : 46 xy (3).

Ce sont ces môles vraies qui sont retrouvées dans les antécédents de "choriocarcinome."

Il s'agit de dystrophie trophoblastique pure présentant :

- A l'examen macroscopique une absence d'embryon et de sac amniotique, un état vésiculaire généralisé des villosités placentaires qui ont un diamètre variant entre 1,8 cm et 4,2 cm contre 1 et 3 cm dans les séries euro-américaines. Le taux moyen de vésiculation des villosités est de 94,2 % avec un écart-type de 2,43 (l'hydrie est quasiment complète).

- A l'examen microscopique, une hyperplasie trophoblastique périvillitale franche, caractéristique, toujours présente, touchant aussi bien le cytotrophoblaste que le syncytiotrophoblaste et s'accompagnant presque toujours

.../...

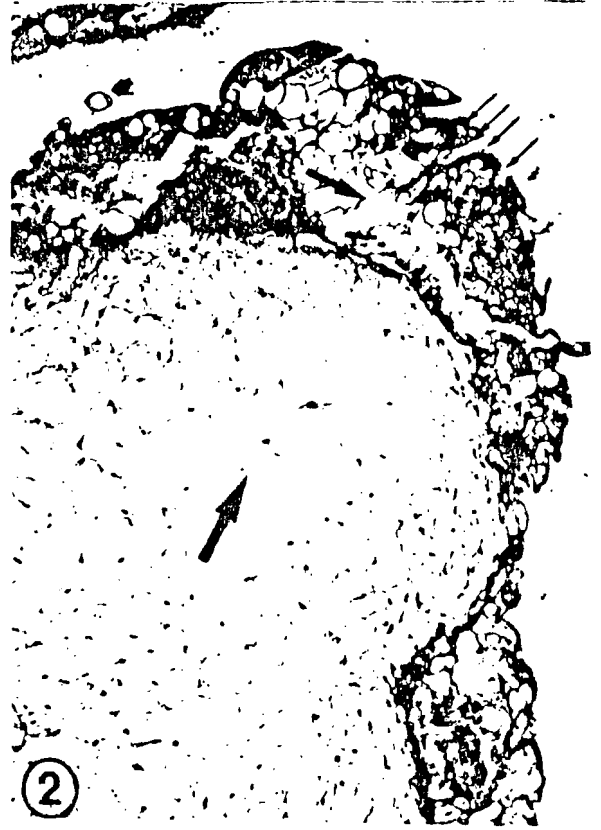
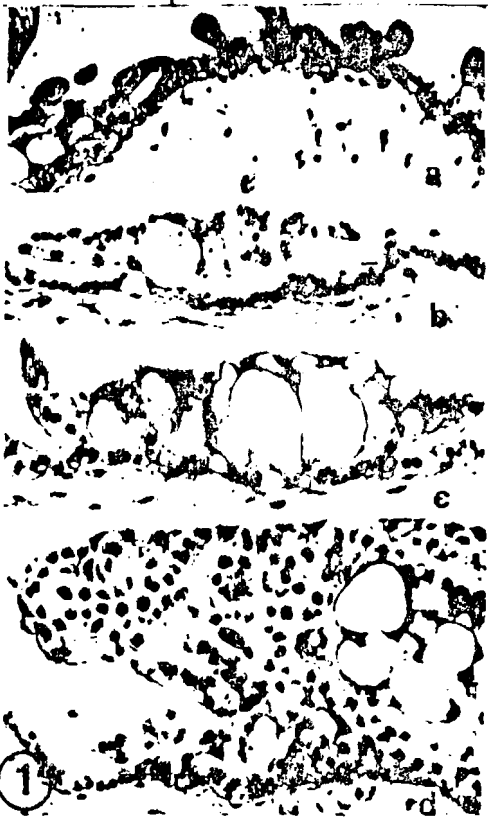


PLANCHE A (MH)

de décollement et de verticalisation du syncytiotrophoblaste qui réalise une dystrophie bulleuse excessive. Presque toutes les villosités placentaires sont hydropliques avec un élargissement oedémateux important associé souvent à une nécrose et une liquéfaction centrale avec apparition des cisternes voire de méandres.

Absence totale de vaisseaux dans le chorion des villosités placentaires qui, contrairement aux môles européennes, contiennent de nombreuses cellules appartenant au système des phagocytes mononuclés (3).

2.-2-2 Formes anatomiques de môles hydatiformes

Nous rappelons brièvement trois formes anatomiques :

a) Le chorio-adénoma destruens (C.A.D.)

C'est la môle invasive qui correspond au "trophoblastome non vésiculaire villose de Englé.

b) La môle creuse

Il n'y a presque pas de vésicules ; les vésicules sont très peu nombreuses et contiennent très peu de liquide.

c) La môle morte

C'est une môle avec taux de prolans bas.

Ici le cytotrophoblaste ne prolifère pas, et ne décharge pas d'hormones. Il est vraisemblable que ce soit une pseudo-môle.

.../...

2.-3 LA MÔLE EMBRYONNÉE OU MÔLE PARTIELLE OU SYNDROME TROPHOBLASTIQUE
DES TRIPLÔIDES (1, 3, 68, 71, 72, 80, 81, 82, 84) - *Planche II* -

C'est une dystrophie trophoblastique modérée avec placenta hypotrophique partiellement vésiculaire. L'histologie montre un hydrops ; un aspect festonné (inconstant) des villosités avec des fjords et des microkystes trophoblastiques intrachoriaux et des vaisseaux plus ou moins étoffés contenant des érythroblastes.

La triploïdie peut s'expliquer par :

- une dispermie (fécondation d'un ovule haploïde par deux spermatozoïdes haploïdes normaux).
- une diandrie (fécondation d'un ovule haploïde par un spermatozoïde diploïde),
- une digynie (fécondation d'un ovule diploïde par un spermatozoïde haploïde).

L'état diploïde du gamète responsable de la diandrie ou de la digynie peut résulter soit d'un accident survenu lors de la première ou de la deuxième division méiotique, soit d'un accident mitotique survenant pendant la phase de multiplication "goniale" conduisant à des "cytes" à 92 chromosomes qui, suite à une réduction méiotique normale, donneront des ovocytes II (DIGYNIE) ou des spermatozoïdes (DIANDRIE) à 46 chromosomes.

L'expérience a montré (BOUE et collaborateurs 1979) que la dispermie est le mécanisme le plus fréquemment en cause puisque responsable de 75 % des triploïdies étudiées (22, 63) :

.../...



PLANCHE B (MT)

LEGENDES

LA PLANCHE A CONCERNE LA MOLE HYDATIFORME

La Fig. 1 : résume les principales caractéristiques histologiques de la M. H
verticalisation du syncytiotrophoblaste (a)
images de dystrophie bulleuse (b) et (c)
images d'hyperplasie trophoblastique et de dystrophie bulleuse (d)
(21 255/78 G x 280 I.P.S) (E. Philippe)

La Fig. 2 : montre une villosité trophoblastique avec des images :
+ d'Hydrops (→→)
+ de dystrophie bulleuse (→)
+ d'hyperplasie trophoblastique périvillositaire (⇒⇒)
(21 255/78 G x 40 I.P.S)

La Fig. 3 : montre les différentes étapes précoces de la verticalisation du
syncytiotrophoblaste et de la dystrophie bulleuse.
(27 016/78 G x 280 I.P.S)

La Fig. 4 : montre l'hypertrophie trophoblastique périvillositaire.
(27 016/78 G x 280 I.P.S)

LA PLANCHE B CONCERNE LA MOLE TRIPLOÏDE

La Fig. 1 : montre une villosité aux contours sinueux avec Fjords et micro-kystes
intra-choriaux (a) ; et une discrète hyperplasie trophoblastique
périvillositaire associée à de la dystrophie bulleuse (b).
(17 266/68 G x 70 I.P.S)

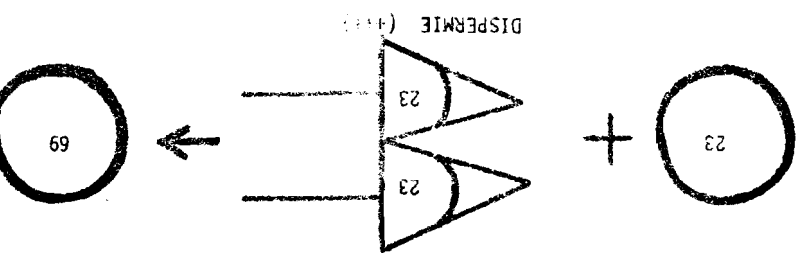
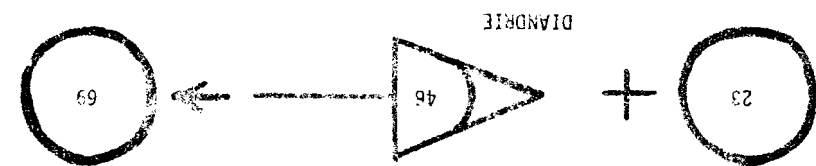
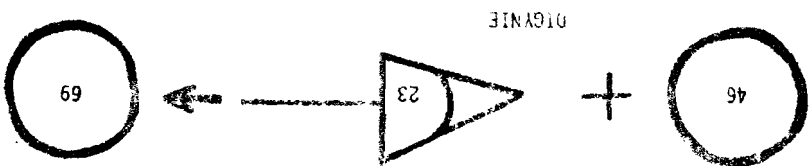
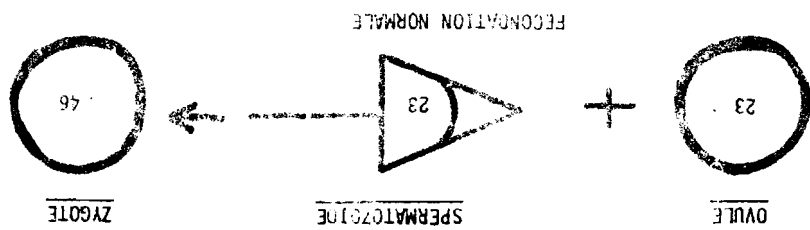
La Fig. 2 : montre notamment une villosité hydropique avec des micro-kystes intra-
choriaux (⇒⇒) un vaisseau contenant quelques érythroblastes
foetaux (→).
(17 266/68 G x 70 I.P.S)

La Fig. 3 : représente une portion d'une villosité hydropique avec une cisterne
(→→) une discrète hyperplasie trophoblastique et un vaisseau con-
tenant des érythroblastes foetaux.
(17 266/68 G x 70 I.P.S)

La Fig. 4 : montre une villosité hydropique avec des méandres (→).
(17 266/68 G x 70 I.P.S)

MECANISME DES TRILLOIDES

IN MICHE C



Découverte surprenante, car dans les recherches sur les espèces animales, la triploïdie était surtout le résultat d'une digynie. Il s'agirait d'une "dispermie facilitée" se réalisant à la faveur sans doute d'une similitude des haploïdes des parents comme le suggère l'étude des antigènes HIA.

Enfin, dans les môles triploïdes on a observé trois variétés cytogénétiques de triploïdie qui sont par ordre de fréquence décroissante : (69, xxy) ; (69, xxx) et (69, xyy). Cette dernière éventualité permet d'affirmer qu'il existe des triploïdies avec deux jeux chromosomiques paternels, mais sans qu'il soit possible de préciser le mécanisme (dispermie ou diandrie).

2.-4 LA PSEUDO-MÔLE

Il s'agit de produits d'avortement vésiculaire évoquant macroscopiquement une môle, mais ne réunissant pas les caractères biologiques, cytogénétiques et histologiques ni d'une môle hydatiforme, ni d'une môle triploïde. Elle est de découverte récente (LEROY et collaborateurs 1976, SZULMAN et SURTI 1978, CAULET 1979, CORREA, AFOUTOU et collaborateurs 1983). Elle présente un hydrops vésiculaire, à côté de villosités normales, mais pas d'hypertrophie trophoblastique périvillositaire. Il s'agit de dystrophie vésiculaire intravillositaire isolée en rapport avec la rétention prolongée d'un placenta de tout âge.

Le tableau IV résume les différentes caractéristiques anatomo-génétiques de ces trois variétés de placentas vésiculaires.

(Entités anatomocliniques)	: Villosités subnormales	: Villosités anormales	: C.A., cordons membranes foetus	: Hyperplasie trophoblastique	: Fjords	: Microkystes intrachoriaux	: Hydrops cisternes Méandres	: Verticalisation du S.T.	: Dystrophie bulleuse
(Mômes hydramniotiques)	: Rares (moins de 5 %)	: +++ d = 1,8 à 4,2 cm	: (-) jamais	: Marquée caractéristique	: exceptionnelle	: jamais	: +++	: ++++	: +++
(Môme embryonnée (MT))	: environ 20 à 50 %	: ++ 4 à 17 mm	: (+++) / toujours (sauf forme très jeune et lysée)	: Discrète	: Fréquents	: Fréquents (caractéristique)	: ++	: + exceptionnel	: ++
(Môme pseudo- (PM))	: Fréquentes (60 à 85 %)	: ++ 6 à 13 mm	: (++) toujours (sauf forme très jeune et lysée)	: jamais	: Rares	: Très rares	: ++	: jamais	: jamais

TABLEAU IV

TABLEAU COMPARATIF MH, ME, PM

ST : syncytiotrophoblaste
 CA : cavité amniotique
 d : diamètre

CONCLUSION PARTIELLE

Il ressort de cette étude :

- Une assez bonne connaissance des aspects histologiques des différentes entités trophoblastiques à la faveur des travaux réalisés ces dix dernières années.

- La nécessité d'un contrôle histologique de tous les produits d'avortement d'apparence vésiculaire.

- Des interrogations persistent au sujet du mécanisme intime de constitution du caryogramme diploïde (46, xx) des môles hydatiformes, et des relations Môle hydatiforme — Choriocarcinome.

- Les môles caucasiennes et asiatiques sont d'origine androgénétique (aucun chromosome maternel) (51, 53, 54, 55, 57, 63, 85).

Les premiers travaux sur le déterminisme génétique des môles hydatiformes en milieu négroïde sont ceux effectués par le GROUPE DAKAROIS de BIOLOGIE de la Reproduction et du Développement (Professeur Paul CORRÊA et collaborateurs, Docteur J.M. AFOUTOU) en collaboration Nord-Sud avec le Centre-Etude de Biologie Périnatale de Paris (Longchamp) (CEBIOP) (Professeur A. BOUE ; Dr. Ph. COUILLIN).

Nous rapportons ici ces travaux auxquels nous avons pris part pendant ces trois dernières années.

CHAPITRE TROISIEME

DEMONSTRATION PAR LE TYPAGE HLA DU MECANISME
GENETIQUE DES MOLES SENEGALAISES

(TRAVAIL PERSONNEL)

1. - MOTIFS ET OBJECTIFS DU TRAVAIL

La môle hydatiforme est beaucoup plus fréquente en pays sous-équipés (1/400 à 1/80) qu'en pays riches (1.500 à 1/2000).

Au Sénégal, CORREA et collaborateurs (17, 18, 19) ont enregistré les 20 dernières années les fréquences d'une môle hydatiforme pour 391 grossesses et d'une môle hydatiforme pour 19 avortements. La môle hydatiforme est suivie dans 12,5 % des cas d'un chorioépithéliome gestationnel, tandis que 27,6 % des choriocarcinomes sénégalais ont dans leurs antécédents une môle hydatiforme. Le risque oncologique trophoblastique mortel encouru par une mère de môle est donc assez important.

Etant donné la diversité nosologique qui caractérise les antécédents de choriocarcinome en milieu Africain et que les pays de la zone d'endémie trophoblastique sont différemment touchés, il nous est paru essentiel d'étudier non seulement les relations entre la pathologie trophoblastique et les caractéristiques socio-économiques et écologiques du milieu considéré, mais également l'histoire naturelle et les caractéristiques génétiques des parents de môle et des femmes faisant le choriocarcinome.

On sait depuis les travaux de KAJII (53), PATRICIA JONES (51), BOUE et collaborateurs (51, 53, 54, 55, 57, 63, 85), que les môles hydatiformes asiatiques, européennes et américaines sont de caryogramme diploïde et androgénétique, c'est-à-dire constitué exclusivement de chromosomes paternels. Comme la plupart des recherches sur ce sujet ont été réalisées en Euro-Amérique et dans le Pacifique, il convient d'abord de vérifier si le même mécanisme se retrouve en Afrique.

Dans ce travail, nous avons essayé de voir ce qu'il en est pour les môles sénégalaises, et partant pour les môles d'Afrique intertropicale, ou tout au moins dans sa région sahélienne.

2. - CADRE D'ETUDE

Ce travail a été réalisé en collaboration Nord-Sud par des équipes sénégalaises et françaises.

2 - 1 - Une équipe de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de l'Université de DAKAR : Groupe d'Etude et de Recherche en Biologie de la Reproduction et du Développement dirigé par Monsieur le Professeur Paul CORREA et comportant :

- . la clinique de Gynécologie-Obstétrique (Prof. Paul CORREA).
- . l'Unité de Cytologie clinique - cytogénétique et Biologie de la reproduction (Dr. José Marie AFOUTOU) du laboratoire d'Histologie-Embryologie et Cytogénétique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de l'Université de DAKAR (Dr. J. ARNOLD).

2 - 2 - Des équipes françaises : C.E.B.I.O.P.

- a) Unité INSERM U73 (Pr. A. BOUE) sous la responsabilité technique du Dr. P. COUILLIN, chargé de recherche à l'INSERM.
- b) Unité U 93, sous la responsabilité technique de J. HORS.
- c) L'Institut de Pathologie de STRASBOURG (Pr. E. PHILIPPE).

.../...

La coordination de ce travail a été assurée par plusieurs séjours techniques au Sénégal : Pr. A. BOUE en Avril 1982, Dr. P. COUILLIN en Juillet 1982 et début Janvier 1983, et des séjours de travail du Dr. J.M. AFOUTOU en France, en 1982 - 1983 et en 1984 dans les Laboratoires de l'U. 73 INSERM et de l'Institut de Pathologie de Strasbourg. Ce travail, enfin, a bénéficié du soutien financier de la DGRST - France (Contrat 81 L 0532).

3 - MATERIEL ET METHODE

3 - 1 Matériel

Il est constitué de 47 couples parents de môles, tous sénégalais, et de leurs produits d'avortement môlaires. Ils ont été recensés de façon prospective de Janvier 1982 à Décembre 1983 à la Clinique de Gynécologie et Obstétrique du C.H.U. de Dakar (Pr. P. CORREA). Nous avons pu recueillir 43 produits môlaires, du matériel lymphocytaire de 46 mères et de seulement 29 pères. Sur les 43 produits môlaires, 40 ont été étiquetés môles hydatiformes et 3 môles embryonnées sur la base des résultats de l'examen anatomo-clinique macroscopique.

3 - 2 Méthode

3 - 2 - 1 Techniques histologiques

Pour chacun des cas obtenus, il a été effectué :

- un examen macroscopique du produit d'avortement molaire à l'état frais selon la méthode préconisée par Emile PHILIPPE (68) ;

- environ 50 cm³ de tissus molaires débarrassés de tous débris et particulièrement riche en vésicules sont fixés dans du formol à 10 % pour être

.../...

inclus 72 h à une semaine plus tard dans de la paraffine. On obtient ainsi 2 blocs par cas qui seront débités en coupes minces de 6 microns pour être examinés après coloration soit à l'hémalun-éosine (2 lames), soit au trichrome de GROAT (2 lames). Il est conservé de chaque cas 2 lames blanches.

- quelques tissus molaires frais débarassés du maximum possible de débris sont stockés dans du mélange fixateur de TRUMP en vue de futurs examens en microscopie électronique à transmission (MET) et à balayage (M.E.B.).

- enfin, les préparations histologiques ont été examinées, analysées et interprétées selon la méthodologie et les critères diagnostics préconisés par SZULMAN et SURTI (81, 82) et Emile PHILIPPE (68).

3 - 2 - 2 Techniques HLA

a) Typage HLA des parents :

Les typages HLA A, B ont été réalisés au complet par 16 couples parents de mûles. Nous avons utilisé pour ce faire la technique de microlympho-cytotoxicité.

-1 : Séparation des lymphocytes

Elle se fait sur le sang des parents de la mûle (5 à 30 ml de sang prélevé de manière stérile dans un flacon spécial héparine-lithium qu'on agite par retournements successifs pour bien dissoudre l'héparine. La séparation des lymphocytes a été réalisée dans un délai d'une à six heures après prélèvement, selon la technique suivante :

.../...

- 1) Inscrire : date, nom, prénoms du patient, motif du prélèvement, volume de sang sur un cahier d'enregistrement.
- 2) Mesurer la quantité de sang effectivement prélevée.
Ajouter un volume égal de sérum physiologique : le sang est donc dilué au demi.
- 3) Dans les tubes plastiques à fond rond mettre 10 ml de Ficoll.
Déposer, tout doucement, sans mélanger, le sang dilué à la surface du Ficoll (20 ml. maximum).
- 4) Le tube est centrifugé 20 minutes à 1000 g à 18° C (3000 t/mn sur centrifugeuse Jouan Modèle E 81).
- 5) Après centrifugation on observe dans le tube de bas en haut : un culot d'hématies, une couche de Ficoll (transparente), une couche floue lymphoplaquettaire, enfin une couche de plasma dilué (jaune).
Prélever à la pipette la totalité de la couche floue à l'interface et la mettre dans un tube plastique conique. Ajouter 5 ml. de plasma autologue et mélanger par aspiration-refoulement.
Conserver le reste de plasma.
- 6) Centrifuger les tubes coniques 1000 g à 18° C, 10 minutes (3000 t/mn - Jouan E 81).
Jeter le surnageant.
- 7) Reprendre le culot dans 5 ml de plasma autologue.
Centrifuger 6 minutes à 225 g (2000 t/mn - Jouan E 81).
Le surnageant riche en plaquettes est jeté. Le culot est resuspendu dans 2 ml de Hanks pour numération et typage immédiats ou dans 1 ml de plasma autologue pour congélation.

.../...

(les lymphocytes dans le Hanks peuvent éventuellement se conserver 24 heures à + 4° C sans dommage).

a - 2 Traitement préliminaire : conservation - congélation :

a-2-1 Mise en paillettes
.....

- 1) Les lymphocytes ainsi séparés, repris dans 1 ml de plasma autologue sont placés au réfrigérateur à + 4° C pour au moins un quart d'heure.
- 2) Préparer (par prélèvement) 7 paillettes (1 paillette = 0,6 ml.) de même couleur, portant le même numéro de congélation. Laisser se réchauffer à température ambiante le plasmagel nécessaire.
- 3) A la suspension lymphocytaire (lymphocytes dans 1 ml. de plasma autologue à + 4° C) ajouter progressivement en agitant 1 ml. de plasmagel puis 2 ml. de DMSO (à + 4° C) à 20 % dans du Hanks. Faire désormais le plus vite possible la suite de la préparation car le DMSO est toxique surtout à température ambiante.

(Si un volume final égal ou supérieur à 4 ml. est désiré respecter les proportions : 25 % de suspension en plasma autologue + 25 % plasmagel + 50 % DMSO à 20 %.

La concentration finale des lymphocytes doit cependant être comprise entre 1000 et 10.000 cellules par micro-litre).
- 4) Visser à la canule "peigne" le bout préobturé de la paillette.

.../...

Aspirer la suspension dans la paillette par aspiration (trompe à vide) en obturant du doigt l'entrée d'air dans le "peigne" jusqu'à mouiller légèrement le coton.

Enlever environ 1/10ème du contenu de la paillette à la Pipette Pasteur pour le récupérer. Ainsi pas de distension, la paillette restera bouchée.

Boucher l'extrémité ouverte des paillettes avec de la poudre polymérisante. Polymériser au contact de l'eau.

Ne plus laisser les paillettes à température ambiante mais à + 4° C (si un court délai est nécessaire avant la congélation).

a-2-2 Conservation au congélateur (congélation)
.....

- . Placer les paillettes 15 minutes à + 4° C puis directement à - 80° C.

a-2-3 Décongélation
.....

- Préparer par paillette 2 ml. de plasmagel que l'on dilue au 1/2 en sérum physiologique (2 ml).
- Préparer un bain-marie à 37° C.
- Repérer la paillette choisie.
 - . La sortir du congélateur pour la plonger aussitôt dans l'eau à 37° C. L'y laisser 20 secondes en remuant.
 - . Essuyer la paillette.
 - . La tenir horizontale, sectionner l'extrémité obturée par le coton que l'on plonge dans le tube conique.

.../...

Section de l'autre extrémité. Bien vider le contenu en tapotant.

- Faire aussi vite que possible la suite de la décongélation (DMSO = TOXIQUE).
- Rajouter goutte par goutte 2 ml. de plasmagel dilué en agitant le tube entre chaque goutte ajoutée.
- Centrifuger le tube conique à 1200 t/mn à + 4° C (225 g) 15 minutes.
- Décanter soigneusement le surnageant.
- Resuspendre dans 0,15 ml. de Hanks.

(150 µl)

a-2-4 Numération (et vérification de la viabilité des cellules) :
.....

- Préparer une solution de bleu trypan en ajoutant 3 volumes d'une solution mère de bleu trypan à 1/1000 en eau distillée à 1 volume d'une solution de Hanks hypertonique (Hanks + 2,55 g de NaCl par 100 ml.).
- La numération a lieu en dilution 1/10 sur cellules de Malassez en utilisant 10 microlitres de suspension lymphocytaire à tester + 90 microlitres de bleu.
Les cellules mortes apparaissent colorées en Bleu.

.../...

PLANCHE II

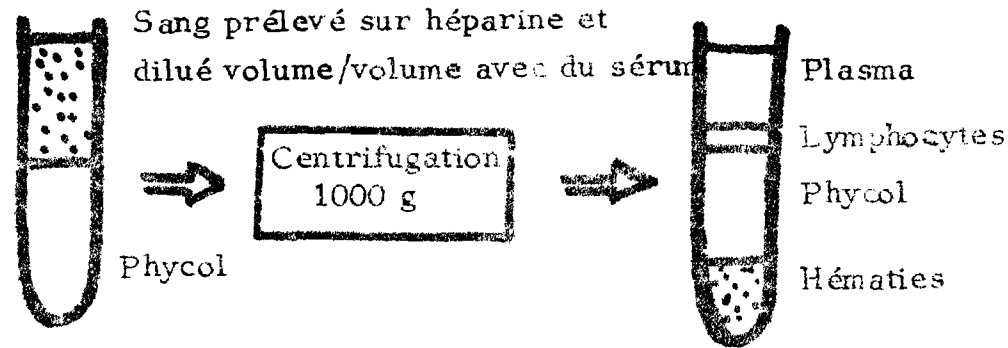


Fig. 1 : Séparation des lymphocytes du sang total.

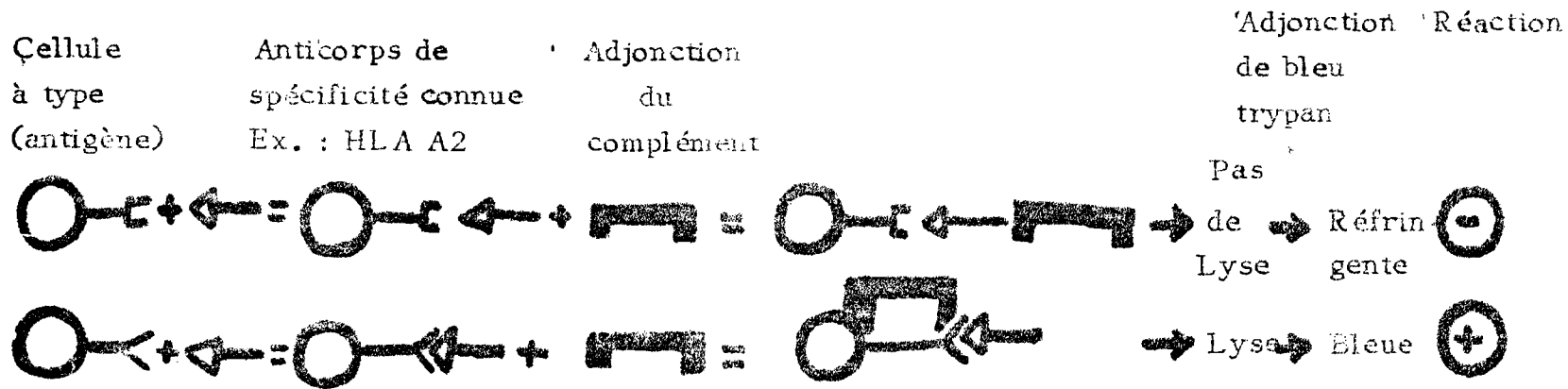


Fig. 2 : Schématisation du test de cytotoxicité : dans le cas A l'anticorps HLA A2 (par ex.) ne reconnaît pas l'antigène porté par la cellule. Elle n'est pas le complément ; la réaction est négative, la cellule n'est pas HLA A2. Dans le cas B l'anticorps reconnaît l'antigène. Le complément reconnaît le complexe ATG - ATC et provoque la lyse cellulaire. La cellule est HLA A2.

(Nom et Prénom :	Congélation :	Décongélation :	Lymphocytes vivants :	Lymphocytes morts :
(M.S. :	29/4/82 :	17/6/82 :	++++++ :	+
(K.D. :	5/5/82 :	8/6/82 :	+++++ :	++
(M.D. :	10/5/82 :	24/7/82 :	++++ :	+++
(F.S. :	17/7/82 :	25/8/82 :	+++++ :	++
(S.D. :	25/5/82 :	17/12/82 :	+	
(M.F. :	10/9/82 :	17/9/82 :	+	++++++

TABLEAU V Résultats de quelques-unes de nos décongélation

a-3 Le typage sur les lymphocytes du sang des parents

Il a été réalisé en double aveugle :

- Au Laboratoire d'Histologie Embryologie Cytogénétique (DAKAR), nous avons fait le typage sur les lymphocytes des parents de môle en utilisant 4 des 7 paillettes de suspension lymphocytaire que nous avions congelées pour chaque parent de môle.

- Au C.E.B.I.O.P. (Paris), nous avons expédié les 3 paillettes congelées qui restaient pour chaque parent de môle, en protégeant ces paillettes durant leur transport par de la carboglace.

Nous avons pu ainsi comparer les résultats de nos typages à DAKAR à ceux du C.E.B.I.O.P.

.../...

a-3-1 Principe du typage
.....

On met en présence l'antigène (lymphocytes à grouper) et l'anti-corps spécifique (batterie de sérums de sujets immunisés anti-HLA). On rajoute du complément en excès (sérum de lapin). Si les lymphocytes portent l'antigène reconnu par le sérum, la réaction de lyse cellulaire a lieu.

a-3-2 Méthode de typage
.....

- Manipulation

- . les lymphocytes en suspension dans du Hanks sont ajustés à 2500 par microlitre.
- . 1 microlitre de suspension est ajouté dans chaque puits de la plaque microtest contenant les sérums spécifiques anti-HLA.
- . Incuber 30 minutes à 25° C.
- . Ajouter 3 microlitres de complément par puits.
- . Incuber 1 heure.
- . Décanter par retournement rapide et énergique de la plaque.
- . Ajouter 3 microlitres de bleu trypan (1 volume de Hanks hypertonique + 3 volumes de bleu trypan 1/1000 dans H₂O).

- Lecture de la lyse cellulaire

La lecture est faite au microscope (L) inversé (oculaire 10, objectif 25) ou direct (M)(oculaire 10, objectif 15). Si les cellules ne prennent pas le bleu trypan, restent réfringentes. (faire varier la mise au point) et de

.../...

taille normale, elles sont vivantes, elles ne possèdent pas l'antigène contre lequel l'anticorps est dirigé. Si elles ont pris la coloration bleue, se gonflent, deviennent ternes, elles sont tuées, elles possèdent l'antigène contre lequel l'anticorps est dirigé. Elles évoluent vers la lyse avec gonflement de plusieurs fois leur volume.

La lecture doit être faite dans l'heure qui suit la fin de l'incubation.

Le pourcentage de cellules tuées reflète l'intensité de la réaction : 0 à 20 % : négative ; 21 % à 50 % : ++, 51 % à 80 % : +++ ; 81 % à 100 % : ++++.

En pratique les sérums sont sélectionnés pour être franchement positifs (+++).

Bien entendu, la positivité de la réaction doit être interprétée en fonction du "bruit du fond" (positivité de base, non spécifique).

L'interprétation du phénotype se fait grâce au plan de batterie indiquant la localisation et la spécificité des sérums. Il faut tenir compte que certains sérums sont bispécifiques.

FICHE T (fiche de typage)

Cette fiche décrit la méthode de lecture réalisée à DAKAR.

En France les mêmes cellules ont été typées avec du bleu trypan, et à la Fluorescéine. Il y a eu concordance des deux résultats dans 88 % des cas.

NOM : **F.**
 EXPÉRIMENTATEUR : **Oumar FAYE**
 BATTERIE N° :
 N° (Enregistrement) :

PRÉNOM : **M.**
 RAISON DU GROUPE :
 C :
 N° (Coagulation) :

FICHE T

TECHNIQUE :

1	1	0	0	3	2	4	1	1	1	2	2	2	1					
2	0	4	4	1	1	0	2	2/2	2	2	2	2	2	2				
3	0	0	0	0	0	0	3	3	3	11	11	11	11	3				
4	4	4	4	1	4	0	4	9	9	9	23	24	10	4				
5	0	0	0	0	0	1	5	10	11	26	26	25	25	5				
6	0	0	0	0	4	0	6	29	29	33	33	33	25	6				
7	0	0	0	0	0	0	7	19	22	14	19	19	42	7				
8	0	0	0	0	0	4	8	10	12	1	3	5	12	8				
9	4	4	0	0	0	0	9	33	33	1	3	35	17	9				
10	0	0	0	0	0	0	10	C1	C1	C2	C2	C3	C3	10				
	A	B	C	D	E	F		A	B	C	D	E	F					

A2
 Ag (24)

C1

C2/C3
 soit C2/-

FT 43 A

1	0	0	0	0	0	0	1	5	5	5	5	35	35	1				
2	0	0	1	0	0	4	2	53	53	51	51	35	35	2				
3	3	3	0	1	0	0	3	35	35	15	15	15	15	3				
4	0	0	0	0	0	0	4	14	14	17	17	17	17	4				
5	1	0	0	0	0	0	5	49	49	21	7	7	7	5				
6	0	0	0	0	0	0	6	7	8	8	8	12	12	6				
7	0	0	1	3	3	4	7	28	8	8	8	5	5	7				
8	4	0	0	0	0	0	8	22	3	55	56	40	40	8				
9	0	0	4	0	0	0	9	10	13	27	27	27	27	9				
10	0	0	0	0	0	0	10	38	39	39	39	38	35	10				
	A	B	C	D	E	F		A	B	C	D	E	F					

B14

B40

FT 43 B

LYMPHOCYTES

TROPHOBLASTES

CELL. AMNIOTIQUES

FRAICHES

CONGELÉES

LECTURE :

BLEU TRYPAN

FLUO

→ HLA-A2, Ag(24) / B14 B40 / C1

b - Typage des produits d'avortement molaire

b - 1 - Préparation et congélation

- Prélever des fragments de matériel à différents endroits, en choisissant les parties les plus saines (vésicules molaires et chorion)
- Rincer avec une solution de HANKS pour éliminer le plus possible le sang
- Avec des ciseaux, faire un hachis très fin de façon que le total de matériel traité réalise environ 2 ml de produit "sec".
- Laver ce matériel par au moins deux rinçages dans du HANKS et centrifuger
- Reprendre le culot avec
 - . 1 volume de HANKS
 - . 1 volume de plasmagel
 - . 2 volumes de DMSO (solution à 20 % dans du HANKS)
- Répartir en plusieurs fractions
- Congeler 24 h à -20°C
puis à -80°C
ou directement à -80°C

b - 2 - Expédition en France

Cette étude sur les débris molaires congelés au préalable se faisant par la méthode de microabsorption, nous n'avons pas pu la réaliser sur place, faute de matériel. Nous avons acheminé nos tubes à hémolyse remplis de débris molaires congelés en France, où la technique de microabsorption qui a permis leur étude a été faite.

b - 3 - Technique de micro-absorption (pour le typage des extraits
cellulaire de tissu molaire)

La technique utilisée est adaptée de celles décrites par BRAUTBAR (1973) (2) et FELLIUS .

A partir d'une suspension de cellules des extraits de tissus molaires récoltés et préparés comme pour le test de microtoxicité, on prépare un culot de 10^6 cellules dans des microtubes Beckman à fond rond. Après 5 mn de centrifugation à demi-puissance (microcentrifugeuse Beckman équipée d'un rhéostat permettant de faire varier la vitesse) le culot obtenu est soigneusement décanté, remis en suspension dans 10 μ l de sérum choisi, et transféré dans un microtube à fond conique. La concentration initiale du sérum doit être telle que d'une part son action sur les lymphocytes cibles soit encore sensible au moins jusqu'à la dilution 1/4 et que, d'autre part, son absorption soit quasi complète avec 10^6 cellules de la spécificité contre laquelle il est dirigé. Après 15 mn d'incubation à 4°C durant laquelle les microtubes sont agités périodiquement, les cellules sont centrifugées 5 mn à demi-puissance. Le surnageant est transféré dans un nouveau microtube à fond conique pour une nouvelle centrifugation de 5 minutes à vitesse maximum permettant d'éliminer les éventuels déchets cellulaires qui troubleraient les lectures ultérieures. L'activité du sérum surnageant est testée par micro-cytotoxicité sur des lymphocytes cibles à divers dilutions (2 μ l 1/1, 1 μ l 1/1, 1/2, 1/4, 1/8) et comparée à l'activité du sérum non absorbé à ces mêmes dilutions.

Dans le cas d'une réaction positive, la mortalité des lymphocytes cibles doit être négligeable aux faibles dilutions du sérum. Dans le cas d'une réaction négative, la courbe d'activité du sérum absorbé suit de près celle

du même sérum non absorbé. Pour réaliser les dilutions des sérums absorbés il est pratique d'utiliser la cavité des bouchons des microtubes Beckman et l'ensemble de la technique peut être réalisé en deux temps en congelant les sérums absorbés

4 - RESU LTATS

4 - 1 - RESU LTATS HISTO LOGIQUES

L'examen microscopique des préparations histologiques a révélé que parmi les 43 produits "dits molaire" il y aurait en fait :

37 môles hydatiformes (86 %)

4 môles embryonnées (9,36 %)

2 pseudo-môles (dystro-trophies vésiculaires Intra villositaires (4,65 %).

Notons que l'examen histologique a permis de dépister :

une môle triploïde et deux pseudo-môles, soit environ 7 % de faux positifs hydatiformes.

4 - 2 - RESU LTATS DU TYPAGE H LA DES MOLES ET PARENTS DE MOLES

4 - 2 - 1 - Résultats généraux

Ils sont contenus dans le tableau récapitulatif

n° VI qui montre que nous avons pu typer :

- 23 mères sur 41 prélèvements soit 56,09 %
- 16 pères sur 30 prélèvements soit 53,33 %
- 9 môles sur 38 prélèvements soit 23,68 %

Il y a eu une importante perte de matériel à cause de pannes à diverses étapes de la chaîne de froid :

- Panne d'électricité à la Faculté de DAKAR et arrêt du congélateur à -80°C et réchauffement avec la mort des cellules (lymphocytes et/ou môle).
- Quelques rares cas de produits sanguins et molaires se sont dégradés au cours de leur transfert de DAKAR à PARIS à cause de l'épuisement de la carboglace.

N°	MOLES			MERE								PERE			MOLE						
	fixe	con gelé	sang	NOM-FRENOM		H LA		CROSS MATCH		NOM-PRENOM		H LA		H LA							
					A	B	C	Mari	non		sang	A	B	C	A						
1	+	+	+	D.K	3	28	5	17	NT	-		D.A	+	32	28	5	27	NT	32	32	5
2	+	+	+	D.H						-		M'B.D	+								
3	+	-	+	C.S	19	36	35	42	NT	-		D.M	+	1	25	12	40	NT			
4	+	-	+	S.F	2	28	12		NT	+		S.A	+	19		17	Da6	NT			
5	+	-	+	D.H	19	26	8		NT			B.S	-								
6	+	-	+	N.A	2	32			NT			S.I	+	23	34	Da6		NT			
7	+	-	+	B.R	2	32	12	15	NT			B.A	+								
8	+	-	+	W.D	2	34	7	35	NT	-		D.L		28	33	8	17	NT			
9	+	-	+	D.K	19	29	27	40													
10	+	-	+	D.N	2	25	12	21	NT			D.M	+	32		12		NT			
11	+	-	-	P.A																	
12	+	+	+	L.M						-		ND.A	+								
13	+	+	+	K.ND		PANNE DE	LA CHAINE	DE FROID		+		S.S	+		PANNE DE	LA CHAINE	DE	FROID		PANNE DE	LA CHAINE
14	+	+	+	L.A						-		A.S									
15	+	+	+	L.A						+		L.D									

N°	MERE										PERE						MOLE			
	MOLES			NOM-PRENOM			H LA				CROSS MATCH		NOM-PRENOM		H LA				H LA	
	fixé	con- gelé	sang		A	B	C	Mar	non		sang	A	B	C	A	B				
16	+	+	+	D.M																
17	+	+	+	N'D			E		-		S.NG	+		E		E				
18	+	+	+	C.D			Z				M.O	+		Z		Z				
19	+	+	+	D.K			Z		+		S.A	+		Z		Z				
20	+	+	+	D.K			A		-		D.B	+		A		A				
21	+	+	+	T.C			P		-		G.I	+		P		P				
22	+	+	+	T.MF					-		C.M	+								
23	+	+	+	ND.F							D.A	+								
24	+	+	+	G.A	1	3	21	7		-	D.B	+								
25	+	+	+	S.A						-	ND.H	+								
26	+	+	+	ND.A	24	<u>29</u>	7	22	4		M.T	+	<u>23</u>	32	<u>7</u>	42	3	<u>23</u>	23	<u>7</u>
27	+	+	+	T.B																
28	+	+	+	D.A	2	33	5	40	2	-	M.M	+	<u>28</u>	33	<u>35</u>	40	4	<u>28</u>	28	<u>35</u>
29																				
30	+	+	+	F.S	23	28	Da6	12	5		A.D	+	<u>23</u>	3	<u>35</u>	21	4	<u>23</u>	23	<u>35</u>
31	+	+	+	F.B	28						M.B									

- 53 -
Tableau VI (suite)

N°	M E R E										P E R E						M O L E H L A					
	M O L E			NOM PRENOMS	H L A			CROSS MATCH		NOM PRENOMS	sang	H L A			M O L E H L A							
	fixé	cong	sang		A	B	C	Mari	non			A	B	C	A	B						
32	+	+	+	F.G	33		(5)	8	3			C.D										
33	+	+	-	X																		
34	+	+	-	A.D																		
35	+	+	+	F.D								B.D	+									
36	+	+	+	B.S	10	28	7	40	5			I.D	-									
37	+	+	+	ND.D	28	<u>33</u>	14	<u>35</u>	1-6			M.Y	+	<u>33</u>	19	<u>35</u>	18	4	<u>33</u>	<u>33</u>	<u>35</u>	<u>35</u>
38	+	+	+	G.A	1	3	21	7				D.B	+									
39	+	+		D.D																		
40	+	+	+	F.S	25	28	8	12						<u>28</u>	3	<u>22</u>	35		<u>28</u>	28	<u>22</u>	22
41	+	+	+	ND.D	23	32	(7)	da6	2			A.G	+	19	10	17	-		<u>19</u>	19	<u>17</u>	17
42	+	+	+	Y.A	2	9	35		4			A.K	+									
43	+	+	+	D.B								A.S	+	28		35		4				
44	+	+	+	N.F								M.S	+	28	(33)	17		(3)				
45	+	+	+	F.D	28	32	8	da6				I.S	+	28	24	35	17	6	<u>28</u>	28	<u>35</u>	35
46	+	+	+	F.S																		
47	+	+	+	Y.S	2	43	5	35	4-3			A.M	+	23	3	(35)	18	4	23	23	35	35

23 MERES TYPEES

16 PERES TYPES

9 MOLES TYPEES

9 DOSSIERS COMPLETS

4 - 2 - 2 - Cas complètement étudiés

Il reste que pour 9 cas le bilan complet a été obtenu :

- contrôle histologique et confirmation de l'état molaire
hydatiforme vrai du produit d'avortement (par le Docteur José
Marie AFOUTOU et le Professeur Emile PHILIPPE)
- Typage H LA de la mère (DAKAR et Paris)
- Typage H LA de la môle (Paris)

Même de rien, il s'agit là de la série la plus importante de môles
hydatiformes jamais complètement ainsi étudiées.

Les résultats de ces 9 cas sont regroupés dans le tableau n° VII.

TABLEAU VII : TABLEAU RECAPITULATIF SPECIFICITES HLA

N° D'ORDRE :	MERES	:	PERES	:	TISSUS MOLAIRES
1	: A3 A28 B5 B17	:	<u>AW32</u> A28 <u>B5</u> B27	:	<u>AW32</u> <u>B5</u>
26	: AW24 A29 B7 BW22	:	<u>AW23</u> A32 <u>B7</u> BW42	:	<u>AW23</u> <u>B7</u>
28	: A2 AW33 B5 B40	:	<u>A28</u> AW33 <u>BW35</u> B40	:	<u>A28</u> <u>BW35</u>
30	: AW23 A28 BDA6 B12	:	<u>AW23</u> A3 <u>BW35</u> BW21	:	<u>AW23</u> <u>BW35</u>
37	: A28 <u>AW33</u> B14 <u>BW35</u>	:	<u>AW33</u> AW19 <u>BW35</u> B18	:	<u>AW33</u> <u>BW35</u>
40	: AW25 A28 B8 B12	:	<u>A28</u> A3 <u>BW22</u> BW35	:	<u>A28</u> <u>BW22</u>
41	: AW23 AW32 B7 Bda6	:	<u>AW19</u> A10 <u>B17</u>	:	<u>AW19</u> <u>B17</u>
45	: AW28 AW32 B8 Bda6	:	<u>A28</u> AW24 <u>BW35</u> B17	:	<u>A28</u> <u>BW35</u>
47	: A2 AW43 B5 <u>BW35</u>	:	<u>AW23</u> A3 <u>BW35</u> B18	:	<u>AW23</u> <u>BW35</u>
	:	:		:	
	:	:		:	

Types H LA de 9 môles hydatiformes sénégalaises
et ceux de leurs pères et mères

5- C O M M E N T A I R E S

Nos résultats (tableau n° VII) démontrent que, comme pour les môles hydatiformes caucasiennes (10 ; 51 ; 55 ; 81) et orientales (51 ; 85), le mécanisme intime le plus probable de constitution du caryogramme des hyperplasies trophoblastiques périvillositaires africaines c'est l'ANDROGENESE, c'est à dire la constitution du génome diploïde du zygote à partir du seul génome paternel { $2N = 2 \times n$ (paternel)}. En effet, dans chacun des cas étudiés, seuls les allèles HLA paternels sont retrouvés sur le produit molaire lorsque les génotypes parentaux sont différents (8 cas sur 9) tandis que quand le couple parental se partage en partie les mêmes spécificités HLA, on observe une transmission préférentielle des allèles communs (cas n° 37). Ces observations sont en faveur de la fécondation "d'un ovocyte II vidé de son génome ou anucléé" par un spermatozoïde haploïde dont le caryogramme se duplique dans un second temps, vraisemblablement lors de la phase S du pronucléus mâle solitaire (2 ; 10 ; 51 ; 55 ; 81).

CONCLUSION

Au terme de ce travail sur l'utilisation du typage HLA pour l'étude génétique des môles hydatiformes, nous pouvons retenir 4 principales conclusions :

- PREMIEREMENT : Le système HLA est un système extrêmement complexe pour lequel nos connaissances actuelles révèlent déjà beaucoup d'intérêts, aussi bien dans le domaine des études fondamentales que biomédicales appliquées. Ce système pluritissulaire polymorphe, ubiquitaire, polygénique, déterminé par des gènes portés par le bras court de la 6e paire de chromosome, est à l'heure actuelle d'intérêt pluridisciplinaire. C'est un système d'histocompatibilité très efficace dans l'étude du soi et du non soi, et principalement comme marqueur génétique. Impliqué dans le choix des greffons, la transfusion sanguine et en génétique formelle, il revêt également un grand intérêt médico-légal notamment dans les exclusions de paternité. De la connaissance de ses associations ou liaisons avec certaines maladies, découlent des applications épidémiologiques, nosologiques, diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. Son exploration se poursuit actuellement et donne des promesses intéressantes, notamment dans le domaine de la prophylaxie et des inséminations artificielles. Il reste que c'est la première fois que ce système est utilisé pour étudier la maladie trophoblastique.

- DEUXIEMEMENT : Les travaux de l'Ecole DAKAROISE d'Etude de la Maladie trophoblastique (Professeur Paul CORREA et Docteur J.M. AFOUTOU) que nous avons rapportés ici, démontrent, comme ceux d'Emile PHILIPPE, SZU IMAN, SURTI et BAGSHAWA, pour ne citer que les plus importants, une grande

hétérogénéité du cadre nosologique de la maladie trophoblastique. Désormais, sous ce terme on regroupe non seulement la môle embryonnée, la môle hydatiforme, le chorio adénome destruens et le choriocarcinome, mais également les microcarcinomes trophoblastiques gestationnelles et les pseudotumeurs trophoblastiques que seul l'examen histologique systématique des produits d'avortement et des placentas permet de dépister. De même, le cadre anatomoclinique des dystrophies vésiculaires du placenta est également hétérogène. En effet, les observations histologiques systématiques ont permis de constater que sous l'apparence vésiculaire de certains produits d'avortement dits molaires, se cachent, non seulement la classique hyperplasie trophoblastique périvillositaire (môle hydatiforme), mais également des moles embryonnées "désembryonnées", et des pseudo-môles ou dystrophies vésiculaires intravillositaires toutes deux en rapport avec un arrêt du développement embryonnaire suivi d'une rétention anormalement prolongée responsable non seulement de la lyse de l'embryon, mais surtout de la dégénérescence hydropique du trophoblaste : il y a môle et môle !

- TROISIEMEMENT : Les travaux Dakarois dont nous venons de rapporter une partie, démontrent que, comme leurs homologues caucasiennes et orientales, les môles hydatiformes noires africaines sont d'origine Androgénétique, c'est-à-dire qu'elles ne contiennent aucun chromosome maternel, que leur caryogramme est du type diploïde homozygote paternel ; démontrant ainsi le caractère universel de ce mécanisme intime.

AFOUTOU et collaborateurs pensent que l'accident causale pourrait survenir au cours de la deuxième division méiotique ovocytaire. En effet, après la pénétration du spermatozoïde, il y a normalement reprise de l'activité méiotique de l'ovocyte II antérieurement bloqué en métaphase II, avec expulsion d'un lot haploïde de chromosomes dans le deuxième globule polaire. C'est la seule occasion "d'exode chromosomique" au cours de l'histoire naturelle de l'ovule.

Tout le lot diploïde maternel pourrait :

- * soit demeurer dans l'ovocyte II et donner après fécondation un oeuf triploïde par digynie
- * soit sortir d'emblée laissant un ovocyte II sans chromosome dont la fécondation donnerait un oeuf homozygote paternel : un oeuf androgénétique.

Ces phénomènes sont parfaitement explicables par l'existence d'éventuelles anomalies constitutionnelles et fonctionnelles du fuseau achromatique ovocytaire donc du cytosquelette (microtubules, microfilaments, centrioles et dérivés centriolaires). Des études ultra-structurales et de biologie moléculaire (étude de la tubuline) actuellement en cours en collaboration Nord-Sud, devraient permettre de confirmer ou d'infirmer une telle hypothèse : si la môle hydatiforme était la conséquence d'une chimiodysplasie constitutionnelle ou acquise du cytosquelette ovocytaire ?

QUATRIEMEMENT : Les antécédents des choriocarcinomes sont assez hétérogènes : la môle hydatiforme et les accouchements et avortements normaux sont d'importance égale sans compter les cas aux antécédents imprécis et les cas primitifs sans histoire gestationnelle.

La relation môle hydatiforme → choriocarcinome mérite donc d'être revue et étudiée à la lumière des notions nouvelles. La môle hydatiforme étant androgénétique, si le choriocarcinome en dérive vraiment, il ne doit contenir que des chromosomes paternels. L'étude de cette relation môle hydatiforme → choriocarcinome constitue le prochain objectif des travaux de l'école DAKAROISE sur la maladie trophoblastique.

B I B L I O G R A P H I E



- 1 - AFOUTOU J.M.
Aspects morphologiques et cytogénétiques des maladies trophoblastiques gestationnelles : cas particulier des môles hydatiformes et triploïdes.
Mémoire d'attestation d'études approfondies de Biologie du Développement.
PARIS, U.E.R. NECKER, 1980, 18 p.
- 2 - AFOUTOU J.M., COUILLIN Ph., BOUE J., BOUE A., PHILIPPE E., CORREA P.
Démonstration par le typage HLA de l'origine androgénétique des môles hydatiformes sénégalaises.
DAKAR Méd. 1984 (sous presse).
- 3 - AFOUTOU J.M., PHILIPPE E., SEURAT P.L., CORREA P.
Il y a môle et môle !
DAKAR Méd. 1984, 29, (sous presse).
- 4 - AFOUTOU J.M. et COUILLIN Ph.
Le complexe majeur d'histocompatibilité de l'homme (HLA).
Afr. Méd. 1984 (sous presse).
- 5 - BIRO P.A., PEREIRA D., SOOD A.K., de MARTINVILLE B.,
The structure of the human major histocompatibility locus.
S. Sup. Molec. Struct. (sous presse).
- 6 - BLAVY G., DIAKHATE L.
Immunsation anti-HLA chez la femme enceinte sénégalaise.
I - fréquence et monospécificité des anticorps rencontrés.
DAKAR Méd., 1982, 27 (4) : 455 - 460.
- 7 - BLAVY G., DIAKHATE L.
Immunsation anti HLA chez la femme enceinte sénégalaise.
II - spécificité anti HLA-A et anti HLA-B et taux de positivité des anticorps détectés.
DAKAR Méd., 1982, 27 (4) : 569 - 576.

.../...

- 8 - BOOG G., MARZOLF G., GANDAR R.
Le diagnostic de la môle hydatiforme : l'échographie en obstétrique.
E.M.C. Paris, 1977, OBS (1) 013 C¹⁰.
- 9 - BOUE A. et BOUE J.
Chromosome abnormalities and abortion.
In Physiology and Genetics of Reproduction, CONTINHO (E.M.) et FUCHS ;
Part (3).
1 vol. NEW-YORK 1974, Plenum-Press. éd. pp 377.
- 10 - BOUE J., PHILIPPE E., GIROUD A. et BOUE A.
Phenotypic expression of lethal chromosomal anomalies in human
abortuses.
Teratology, 1976, 3 - 10.
- 11 - BOUE A., COUILLIN Ph., POMAREDE R., RAPPAPORT R., BOUE J.
Génétique du déficit en 21-hydroxylase.
Ann. Endocrinol. 1982, 45, 3 - 14.
- 12 - BRAUTBAR C., PELLEGRINO M.A., PERRONE S., REISGELD R., PAYNE R.,
HAYFLICK L.
FATE OF HLA antigens in aging cultivated human diploid cell strains.
Quantitative absorption studies.
Exp. Cell. Res. 1973, 78, 367 - 375.
- 13 - CHERBONNEL G.M., DIADHIOU F., LAUROY J., BAH M., CORREA P.
Réflexions autour de trois cas exceptionnels de tumeurs trophoblasti-
ques.
Bull. Soc. Méd. Afr. Noire. Langue. Franç. 1975, 20 (4) : 417 - 423.
- 14 - COHEN D., PAUL P., FONT M.P., COHEN O., SAYAGH B., MARCADET A., BUSSON M.
MAHOUY G., CANN H.M., DAUSSET J.
Analysis of HLA class I genes with restriction endonuclease fragments :
Implication for polymorphism of the human major histocompatibility
complex.
Proc. NATL. Acad. Sci. U.S.A., 1983, 80, 6289.

.../...

- 15 - COLOMBANI J., d'AMARO J., GARB B., SMITH G., SVEJGAARD A.
International agreement on a microtechnique of platelet complement fixation.
Transplant. Proceeding 1971, 3, 121 - 126.
- 16 - Compte-rendu du 1er symposium international sur HLA et maladies.
Méd. Hyg. 1976 (1206) : 1257 - 1261.
- 17 - CORREA P., LAUROY J., DIOP P.M., DIADHIOU F. et FARAH F.
Le chorio-épithéliome en milieu africain.
Afr. Méd. 1971, 10, (89), 313 - 333.
- 18 - CORREA P., COURBIL I.J., CHERBONNEL G.M., BAH M. et DIADHIOU F.
Chimiothérapie et choriocarcinome en milieu africain à DAKAR.
Afr. Méd. 1978, 17 (159) : 241 - 243.
- 19 - CORREA P., DIADHIOU F., DIOP P.M., CHIGNARA P.A. et CHERBONNEL G.M.
Aspects cliniques des tumeurs trophoblastiques à DAKAR.
Bull. Soc. Afr. Noire. Lang. Franç. 1984, 19 (3) : 315 - 332.
- 20 - COUILLIN Ph.
Techniques HIA.
Polycope non publié (personnel).
C.E.B.I.O.P. (Paris), 1983, 3 p.
- 21 - COUILLIN Ph.
Le conseil génétique et le diagnostic prénatal de l'hyperplasie des surrénales par déficit en 21-hydroxylase.
Press. Méd. 1984 (sous-presse).
- 22 - COUILLIN Ph., HORS J., BOUE J., BOUE A.
Identification of the origin of triploidy by HLA markers.
Hum. Genet. 1978, 41, (35).

.../...

- 23 - COUILLIN Ph., NICOLAS H., GRISARD M.C., BOUE J., BOUE A.
Méthologie pour le typage HLA des cellules foetales du liquide
amniotique.
Ann. Génét. 1980, 23, 40 - 45.
- 24 - COUILLIN Ph., BOUE J., NICOLAS H., CHERUY C., BOUE A.
Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia.
(21-OH deficiency type) by HLA typing.
Prenatal diagnosis. 1981, 1, 25 - 33.
- 25 - COUILLIN Ph., RAPPAPORT R., KUTTEN F., CANLORBE P., HORS J., MARCELLI -
BOURGE A., FEINGOLD J., GRISARD M.C., BOUE J., BOUE A.
HLA and 21-hydroxylase deficiency (congenital and late onset adrenal
hyperplasia) in the french population.
Tissue Antigens. 1982, 19, 100 - 107.
- 26 - DAUSSET J.
Immunogénétique du système HLA, les séries alléliques HLA - A, B et C.
Nouv. Presse Méd., 1976, 5, (20) : 1301 - 1304.
- 27 - DAUSSET J.
Le complexe HLA. II. Immunogénétique du système HLA :
La série allélique HLA-D et les spécificités des sous-populations
lymphocytaires.
Nouv. Presse Méd. 1976, 5, (21) : 1353 - 1357.
- 28 - DAUSSET J.
Implications en transplantation et en transfusion.
Nouv. Presse Méd. 1976, 5 (22) : 1413 - 1416.
- 29 - DAUSSET J.
Le complexe HLA. IV. Les associations entre HLA et maladies.
Nouv. Presse. Méd. 1976, 5 (23) : 1477 - 82.

.../...

- 30 - DAUSSET J.
Le système Hu. 1.
Press. Méd. 1967, 75, 2371 - 74.
- 31 - DAUSSET J., COLOMBANI J., COLOMBANI M., LEGRAND L. et FEINGOLD N.
Génétique du système HLA, fréquence génique, haplotypique et génotypique observées dans 113 familles.
Rev. Franç. Hématol., 1969, 9 (6) : 708 - 749.
- 32 - DAUSSET J., COLOMBANI J., LEGRAND L., FEINGOLD N.
Les sub-loci du système HLA. Le système principal d'histocompatibilité de l'homme.
Presse Méd., 1969, 77, 849 - 852.
- 33 - DAUSSET J., et COLOMBANI J.
Systèmes pluritissulaires :
HLA ; Système 5.
Immunologie Paul BORDET, 1978, 769 - 775.
- 34 - DAUSSET J., et COLOMBANI J.
Importance du système HLA, pour la transplantation.
Immunologie Paul BORDET, 1978, 775 - 778.
- 35 - DEGOS L., DAUSSE J.
Human migrations and linkage disequilibrium of HLA system.
Immunogenetic, 1974, 3, 195.
- 36 - DEMPSEY E.W.
The development of capillaries in the villi of early human placentas.
Am. J. Anat. 1972, 134 (2) : 221 - 237.
- 37 - DRISCOLL S.G.
Gestational trophoblastic neoplasms : morphologic considerations.
Hum. Pathol. 1977, 8, 529.

.../...

- 38 - DUPONT B., SMITH E.M., OBERFIELD S.E., LEE T.D., LEVINE L.S.
Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia
(21-hydroxylase deficiency).
Lancet, 1977, 2, 1309 - 12.
- 39 - DUQESSNOY M., MARRANI M., VIEIRA J.
Definition of MB and MT antigens by 8th international histocompatibility
workshop B cells alloantiserum clusters.
Histocompatibility testing, MUNKGAARD, COPENHAGEN, 1980, p. 861.
- 40 - FAYEMI C.G.
Intérêt du dosage radio-immunologique de l'hormone chorionique gonado-
trophine dans la chimioprophylaxie de la maladie trophoblastique.
Thèse Méd. DAKAR, 1981, n° 62.
- 41 - FRANCKE U., PELLEGRINO M.A.
Assignment of the major histocompatibility complex to a region of
the short arm of human chromosome 6.
Proc. Nat. Acad. Sci. 1977, 74, 1147.
- 42 - GOLSE B. Docteur.
Le système HLA et ses applications.
Bicolore Roussel.
Méd. Culture, 1978, 152, 3 - 20.
- 43 - GRASSE P., LAVIOLETTE P., HOLLANDE A., NIGON V., WOLF E.
La parténogénèse expérimentale in biologie générale.
1 vol. PARIS 1966, MASSON éd., p. 315 - 338.
- 44 - HARTMANN J.M., PHILIPPE E., DELLEN BACH P.
Maladies du chorion : tumeurs trophoblastiques.
E.M.C. Paris, 1975, OBS. 3 (3) 070. C¹⁰.

.../...

- 45 - HAWKINS B.R., DANILOVIC J.A., O'NEIL G.J.
Analysis of recombinant families.
Histocompatibility testing, Ed. P. TERASIKI, 1980, p. 148.
- 46 - HERTIG A.J., EDMONDS H.W.
Genesis of hydatiform mole.
Arch. Path. 1940, 30, 260 - 291.
- 47 - HERTIG A.T. et ROCK J.
A series of potentially abortive ova recovered from fertile women
prior to the first missed menstrual period.
Am. J. Obstet. Gynec. 1949, 58 (5) : 968 - 93.
- 48 - HERTIG A.T. et ROCK J.
The implantation and early development of the human ovum.
Am. J/ Obst. Gynec. 1951, 61 (1) : 8 - 14.
- 49 - HERTIG A.T.
Human trophoblast.
Springfield Illinois, 1968, Charles C. Thomas Publisher.
- 50 - HORS J.
Le complexe HLA et les transplantations d'organes.
HLA 1982, ed. J. DAUSSET (FLAMMARION) P. 310.
- 51 - JACOBS P.A., HASSOLD T.J., MATSUYAMA A.M., NEWLANDS I.M.
Chromosomes, constitutions of gestational trophoblastic disease.
Lancet 1978, ii, (8079) : 49.
- 52 - KOMPFF J., BISSBORT S., GOHLER F., SCHUNTER F., WERNET P.
Mapping of the linkage group gLo, Bf HLA, PG m³.
Human. Genet. 1978, 44, 313.

.../...

- 53 - KAJII T., OHAMA K.
Androgenetic origin of hydatiform mole.
Name 1977, 132, 20 - 27.
- 54 - LAWLER J.D., PICKTHALL V.J., FISHER R.A., POVEY S., SZULMAN A.E.
Genetics studies of complete and partial hydatiforme moles.
The Lancet, 1979, ii (8142) : 580.
- 55 - LAWLER J.D., POVEY S., FISCHER R.A., PICKTHALL U.S.
Genetic studies of hydatiform moles.
II. Origin of complete moles.
Ann. Hum. Genet. 1982, 46, 209 - 222.
- 56 - MAILHAC Michel.
Contribution à l'étude de la môle hydatiforme.
Thèse Méd. Paris; 1964, n° 371.
- 57 - MAKINO K.
Anatomic and chromosomal anomalies in spontaneous abortion.
Am. J. Obst. Gynec. 1970, 106 (2) : 243 - 254.
- 58 - MAUFF G., HAUPTMANN G., HITZEROTH H.W., GAUCHER F., SCHERZ R.
The nomenclature of prospecting factor B allotypes.
Z. immunol. Forsh, 1978, 154, 115.
- 59 - Mc DOWELL E.M. et TRUMP B.
Histologic fixatives suitable for diagnostic light and electron
microscopy.
Arch. Path. Lab. Med. 1976, 100, 405 - 411.
- 60 - MITTAL K.K., MICKER H.R., SONGAL D.P., TERASIKI P.
Refinement of microdroplet lymphocyte cytotoxicity test.
Transplantation, 1968, 6, 913.

- 61 - MORTON N.E.
Sequential test for the detection of linkage with recessive abnormalities.
Amer. J. HUMAN. Genet. 1955, 7, 277.
- 62 - MOTIN Jean.
Problèmes thérapeutiques posés par la persistance d'une gonadotrophinémie dans les suites des môles hydatiformes (Etude de 8 observations).
Travail de la clinique obstétricale de la faculté de Médecine de Lyon (Professeur H. PIGEAUD).
Thèse Méd. Lyon. 1960, n° 10.
- 63 - OHAMA K., KAJII T., OKAMOTO E., FUKUDA Y., IMAIZUMI K., TSUKAHARA M., KOBAYASHI K., HAGIWARA K.
Dispermic origin of XY haditi-diform moles.
Nature, 1981, 252, (55).
- 64 - OLAISEN B., TEISBERG P., GEDDE DAHL J., OHINY J., THORSBY E.
Complement factor genes and HLA region.
Tissue antigens, 1977, 10, 229.
- 65 - O'NEIL G.S., YANG S.Y., DUPONT B.
Chido and Rodgers blood groups : relationship to C₄ and HLA.
Transpl. Proceed. 1978, 10, 749.
- 66 - O'NEIL G.J., YANG S.Y., DUPONT B.
Two HLA - linked loci controlling the fourth component of human complement.
Proc. Plant. Acad. Sci. 1978, 75, 5165.
- 67 - OTT J., LINDER D., KAISER B., LOURIENCE E.W., HECHT F.
Estimating distance from the centromere by means of begin ovarien teratomas in man.
Ann. HUMAN Genet., 1976, 40, 191.

.../...

68 - PHILIPPE E.

Examen pratique du placenta et du foetus en salle d'accouchement et au laboratoire.

E.M.C. PARIS OBS. 5070, C²⁰ et C³⁰, 4. 8. 06.

69 - PHILIPPE E.

Morphologie et morphométrie des placentas d'aberrations chromosomiques léthales.

Rev. Franç. Gynec. 1973, 68 (11), 645-53.

70 - PHILIPPE E.

Histopathologie placentaire.

1 vol. PARIS, 1974, MASSON éd.

71 - PHILIPPE E. et BOUE J.G.

Le placenta des aberrations chromosomiques léthales.

Ann. Anat. Path. 1969, 14, 249.

72 - PHILIPPE E., BOUE J., BOUE A.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles.

Ann. Anat. Path. 1980, 25, (1) : 13 - 38.

73 - PHILIPPE E., BOUE J., BOUE A.

Les maladies trophoblastiques gestationnelles.

(Communication personnelle) 1984.

74 - POLLACK M.S., HEAGNEY D., BRAUN J.R., O'NEIL G.J.

Technical and theoretical considerations in the HLA typing of amniotic fluid cells for prenatal diagnosis and paternity testing.

Prenatal diagnosis, 1981, 1, 183 - 195.

75 - RAY J.G., HARE D.B., PETERSON P.D., KAYBEE D.E.(eds).

Manual of tissue typing techniques.

NIH, Bethesda, 1974, 20 - 22.

.../...

- 76 - ROCK J. et HERTIG A.T.
The human conceptions during the first two weeks of gestation.
Am. J. Obst. Gynec. 1948, 55 (1) : 6 - 14.
- 77 - ROGER M., FEINSTEIN SOLDAT M.C., EMMANUEL J. et SCHOLLER R.
Les critères biologiques de surveillance des môles hydatiformes
et des choriocarcinomes.
J. Gyn. Obst. Biol. 1977, 6, (22) : 207 - 225.
- 78 - ROSENBERG L.E., KIDD K.K.
HLA and disease susceptibility : a primer.
New Engl. J. Méd. 1977, 297, (19) : 1060 - 1062.
- 79 - SIMAGA D., MENYE P.A., DIOP D., ALIHONOU E.
Chorio-épithéliome ; étude de dix dossiers.
Bull. Soc. Méd. Afr. Noire. Lang. Franç. 1971, 16 (2) : 145 - 7.
- 80 - STONE M. et BAGSHAW K.D.
Hydatiform mole : two entities.
Lancet 1976, 1 (7958) : 535 - 36.
- 81 - SZULMAN A.E. and SURTI U.
The syndromes of hydatiform mole.
I. Cytogenetic and morphologic correlations.
Am. J. Obst. Gynecol. 1978, 131, (6) : 665 - 71.
- 82 - SZULMAN A.E. et SURTI U.
The syndromes of hydatiform mole.
II. Morphologic evolution of the complete and partial moles.
Am. J. Obst. Gynec. 1978, 132, 20 - 27.
- 83 - VASSILAKOS P., RIOTTON G. et KAJII T.
Hydatiform mole ; two entities.
Am. J. Obst. Gynecol. 1977, 127 (2) : 167.

.../...

84 - WAKE N., TAKAGI N., SASAKI N.

Androgenesis as a cause of hydatiform mole.

J. Natl. Cancer. Inst. 1978, 60 : 51 - 57.

85 - YAMASHITA K., WAKE N., ARAKI T., ICHINDE K., MAKOTO K.

Human lymphocytes antigen expression in hydatiform moles ; androgenesis following fertilisation by a haploid sperm.

Am. J. Obst. Gynec. 1979, 135 (5) : 597 - 600.

86 - YUNIS E.D., AMOS D.B.

Three closely linked genetic systems relevant to transplantation.

Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1971, 68, 3031.



SERMENT D'HIPPOCRATE

"En présence des Maîtres de cette Ecole, et de mes Chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans 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 le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'Instruction que j'ai reçue de leurs pères."

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

VU LE PRESIDENT DU JURY

VU LE DOYEN



VU ET PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE DE
DAKAR