



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 120

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/04/2022

PAR

Mlle. **Fatima Zahra OUAHMANI**

Née le 11 décembre 1992 à AGADIR

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Systeme HLA – Sud du Maroc – Race – Ethnie – Fréquence

JURY

M.	M. AMINE Professeur d'épidémiologie clinique	PRESIDENT
M.	B. ADMOU Professeur d'immunologie	RAPPORTEUR
M.	I. TAZI Professeur d'hématologie clinique	} JUGES
M.	M. AIT AMEUR Professeur d'hématologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

✦ رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ
الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ
وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ وَأَصْلِحْ
لِي فِي ذُرِّيَّتِي إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ
وَإِنِّي مِنَ الْمُسْلِمِينَ ✦

صدق الله العظيم

سورة الأحقاف



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.

La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

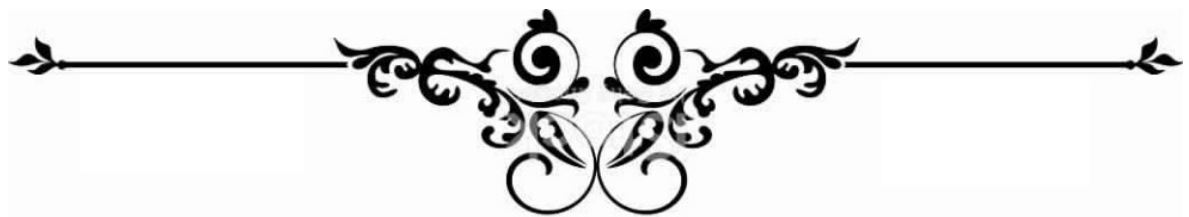
Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





LISTE DES PROFESSEURS



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique

ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anésthésie-réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-	LOUHAB Nissrine	Neurologie

	obstétrique		
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOUS Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillofaciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie- réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophthalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie

BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie-réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI MohamedKhaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
ELAMRANI MoulayDriss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation

EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie- virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie- réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio- vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie- cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophthalmologie

ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI FIHRI Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio-organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique

AHBALA Tariq	Chirurgie générale	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	HAJJI Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMINI Widad	Pédiatrie
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophtalmologie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation

CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAI Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio- organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUITA Btissam	Radiologie
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

LISTE ARRETEE LE 03/03/2022



DEDICACES



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours. C'est avec amour, respect et gratitude que



Je dédie cette thèse...

الله

*Louange à Dieu tout puissant, qui m'a inspiré, qui m'a
guidé vers le chemin droit*

et qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

*Je vous dois ce que j'étais, ce que je suis et ce que je serais
InchaAllah.*

A mes très chers parents :

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour et admiration que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de longues années de sacrifices pour m'aider à avancer dans la vie.

Vos prières et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

Je vous dédie ce travail qui concrétise votre rêve et qui n'est que le fruit de vos efforts et vos encouragements.

Je vous aime très fort et j'espère être une source de fierté pour vous. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A ma grand-mère :

A celle qui m'a tout donné sans compter, à celle qui m'a soutenue toute ma vie, à celle à qui je dois ce que je suis aujourd'hui; Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai pour toi.

Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien.

Tu incarnes la bonté, le bonheur et la tendresse

Puisse Dieu très haut, t'accorder, santé, bonheur et longue vie.

A ma sœur :

J'ai une grande chance d'avoir une sœur si affectueuse, si présente, très serviable, toujours prête à me protéger et m'accepter telle que je suis. Bref, t'es une sœur exceptionnelle.

Je te souhaite une longue vie pleine de bonheur, santé et une belle réussite dans ta vie personnelle et ton parcours professionnel. je t'aime de tout mon cœur et je ressens beaucoup de fierté envers toi.

Quelque soit les circonstances et les aléas de la vie tu seras toujours une personne extraordinaire ayant un grand cœur plein de bonté, d'abnégation et de générosité.

A mon frère :

Je suis extrêmement fière de ce que tu es devenu, j'admire ton sens d'organisation, de responsabilité et de maturité malgré ton jeune âge.

Je te souhaite beaucoup de succès dans ton parcours et j'attends avec impatience le jour où tu atteindras tes aspirations et on célébrera ta réussite.

J'espère être une vraie source d'orientation pour toi.

Je t'aime énormément.

A toute ma famille :

J'ai une chance inestimable d'être née dans une famille si aimante et si généreuse. Je vous remercie toutes et tous pour votre support, tolérance et patience. J'ai toujours senti votre présence à mes côtés, je vous en suis reconnaissante.

Recevez ce travail en signe de mon grand amour et affection.

À la mémoire de tous ceux qui nous ont quittés,

Mes grands-parents et oncles :

J'aurais aimé que vous soyez parmi nous en ce jour mémorable, que la clémence de Dieu règne sur vous et que sa miséricorde apaise vos âmes.

A mes amies Hajar et Hafssa :

Vous m'avez tant aidé pendant ces années d'études et tout au long de la réalisation de ce travail.

Vous étiez toujours prêtes à me soutenir à chaque moment de difficulté.

Je vous remercie infiniment pour votre aide et je m'estime très chanceuse de bénéficier de votre amitié si sincère.

Je prie dieu qu'il vous récompense et qu'il préserve votre santé et vos familles.

A mes amis :

Mon amie Laïla, je te remercie d'avoir toujours été à l'écoute et toujours prête à me rendre service. Je prie dieu qu'il te garde et t'aide à réaliser tes rêves et

qu'il aie paix sur l'âme de ta maman.

Mme Laïla, merci de m'avoir accueillie au sein de ta famille et de m'avoir épaulée telle une mère. J'espère que notre amitié durera.

Mon cher ami Anass, je te remercie d'avoir pris la peine de te déplacer pour assister à ma soutenance et d'avoir été toujours compréhensif à mon égard. Tu es un véritable ami .

Mon amie Nouhaïla, je t'adore et je te remercie d'avoir été à mes côtés pour me consoler dans les moments difficiles.

A tous mes amis et collègues :

je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur et de prospérité.

A tous ceux qui me sont chères et que j'ai omis de citer



REMERCIEMENTS



A notre cher maître et Rapporteur de thèse:

Professeur ADMOU Brahim,

*Professeur d'enseignement supérieur d'immunologie à la
FMPM*

*Chef de service d'immunologie au CHU Mohamed VI de
Marrakech*

*Quels que soient les mots utilisés, je ne saurais vous exprimer
suffisamment mes remerciements et le témoignage de mon
profond respect et ma haute considération.*

*Ce fut pour moi un honneur et un grand plaisir d'avoir préparé
ma thèse sous votre encadrement.*

*Je vous remercie pour votre sympathie, modestie et vos qualités
humaines et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance. J'ai
été très touchée par votre soutien et disponibilité tout au long de
l'élaboration de ce travail.*

Vos qualités professionnelles et humaines me servent d'exemple.

*Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma profonde
gratitude.*

A notre cher maître et Président de thèse:

Professeur AMINE Mohamed,

*Professeur d'enseignement supérieur d'épidémiologie clinique
à la FMPM*

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury et d'en être le président, malgré les contraintes de temps que vous rencontrez.

Nous vous remercions pour votre collaboration ainsi que le grand intérêt que vous avez porté à notre travail.

Votre présence constitue pour nous un grand honneur.

Recevez cher maître l'expression de notre profond respect et l'assurance de notre grande admiration.

À notre maître et juge de thèse

Professeur AIT AMEUR Mustapha

*Professeur de l'enseignement supérieur d'hématologie
biologique Hôpital militaire Avicenne de Marrakech*

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de faire part de cet honorable jury

et nous vous remercions de nous avoir réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles et de la confiance que vous avez bien voulu nous accorder.

Nous vous prions d'accepter le témoignage de notre reconnaissance et l'assurance de nos sentiments respectueux.

A notre cher maître et juge de thèse:

Professeur TAZI M. Illias,

*Professeur de l'enseignement supérieur d'Hématologie
Clinique*

au CHU Mohamed VI de Marrakech

*C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre
jury.*

*Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de
l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre
travail.*

*Je vous prie cher maître de trouver ici l'expression de mes
remerciements et de mon grand respect.*

*Merci à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à
l'élaboration de ce travail.*



ABBREVIATIONS

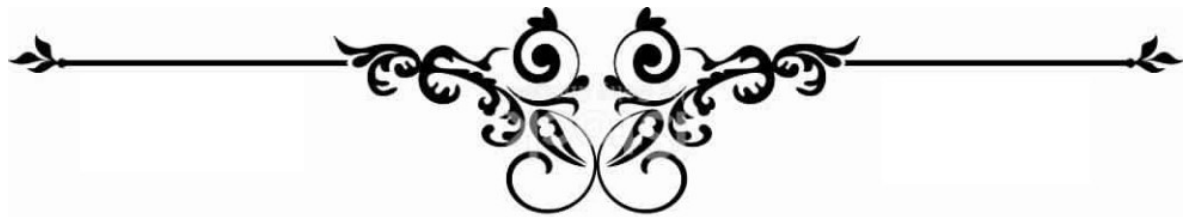


Liste des abréviations

HLA	:	Human Leucocyte Antigen
CMH	:	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
LCT	:	Technique de microlymphocytotoxicité
PCR	:	polymerase chain reaction
PCR-SSP	:	PCR-Sequence-Specific Primers
PCR-SSO	:	PCR-Sequence-Specific Oligonucleotides
PCR-SBT	:	PCR-sequencing based typing
TNF	:	Facteur de Nécrose Tumorale
NGS	:	Next Generation Sequencing
MIC	:	Major Histocompatibility Complex Class I chain-related protein
HFE	:	Human Factors engineering (protéine de l'hémochromatose)
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
Taq polymerase	:	Thermus aquaticus (polymérase utilisée pour l'amplification de l'ADN)
dNTP	:	Désoxynucléotides triphosphate
ddNTPs	:	Didésoxynucléotides
DMSO	:	Diméthylsulfoxyde
CRC	:	Centre de recherche clinique
CHU	:	Centre hospitalier universitaire



TABLEAUX & FIGURES



Liste des tableaux

Tableau I	:	Fréquence des loci HLA-A dans la population de notre étude
Tableau II	:	Répartition des loci HLA-A selon le sexe
Tableau III	:	Répartition des loci HLA-A selon la race
Tableau IV	:	Répartition des loci HLA-A selon l'ethnie
Tableau V	:	Fréquence des loci HLA-A selon les régions géographiques
Tableau VI	:	Fréquence des loci HLA-B dans la population de notre étude
Tableau VII	:	Répartition des loci HLA-A selon le sexe
Tableau VIII	:	Répartition des loci HLA-A selon la race
Tableau IX	:	Répartition des loci HLA-A selon l'ethnie
Tableau X	:	Fréquence des loci HLA-B selon les régions géographiques
Tableau XI	:	Fréquence des HLA-DRB1 dans la population de notre étude
Tableau XII	:	Répartition des loci HLA- DRB1 selon le sexe
Tableau XIII	:	Répartition des loci HLA- DRB1 selon la race
Tableau XIV	:	Répartition des loci HLA-DRB1 selon l'ethnie
Tableau XV	:	Répartition des loci HLA-DRB1 selon la région
Tableau XVI	:	Fréquence des loci HLA-DQB1 dans la population de notre étude
Tableau XVII	:	Répartition des loci HLA- DQB1 selon le sexe
Tableau XVIII	:	Répartition des loci HLA-DQB1 selon la race
Tableau XIX	:	Répartition des loci HLA-DQB1 selon l'ethnie
Tableau XX	:	Répartition des HLA-DQB1 selon la région
Tableau XXI	:	Fréquence des loci HLA en fonction de la race
Tableau XXII	:	Fréquence des loci HLA en fonction de l'ethnie

Liste des figures

- Figure 1** : Distribution des cas selon les tranches d'âge
- Figure 2** : Distribution des cas selon le sexe
- Figure 3** : Distribution des cas selon la race
- Figure 4** : Distribution des cas selon l'ethnie
- Figure 5** : Distribution des cas selon les régions
- Figure 6** : Cartographie des gènes HLA sur le chromosome 6 humain
- Figure 7** : Structure des molécules HLA classe I et II
- Figure 8** : Représentation de la structure tridimensionnelle d'une molécule HLA de classe I
- Figure 9** : Image d'électrophorèse d'une technique PCR-SSP montrant l'amplification du contrôle et des gènes HLA
- Figure 10** : Interprétation des résultats de la PCR-SSP et typage HLA
- Figure 11** : Nomenclature HLA



PLAN



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	4
I. Méthodologie	5
1. Type d'étude	5
2. Lieu de l'étude	5
3. Durée de l'étude	5
4. Population d'étude	6
II. Paramètres étudiés	6
1. Données sociodémographiques	6
2. Bilan immunologique	6
III. Analyse statistique	7
IV. Aspects éthiques	7
RESULTATS	8
I. Données sociodémographiques	9
1. Âge	9
2. Sexe	9
3. Race	10
4. Ethnie	11
5. Région géographique	11
II. Répartition des loci HLA dans notre population	12
1. LOCI HLA-A	12
2. LOCI HLA-B	22
3. LOCI HLA-DRB1	31
4. LOCI HLA-DQB1	31
DISCUSSION	40
I. Généralités sur le système HLA	41
1. Historique	41
2. Propriétés de l'HLA	41

3. Cartographie	42
4. Structure	43
5. Fonctions	45
6. Méthodes de typage	46
7. Nomenclature du système HLA	51
II. Discussion de nos résultats	53
1. Comparaison des résultats entre les races	53
2. Comparaison des résultats entre les ethnies	56
3. Comparaison des résultats selon les régions	56
4. Limites et perspectives	61
CONCLUSION	62
RESUMES	64
ANNEXES	71
BIBLIOGRAPHIE	73



INTRODUCTION



Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

Le système HLA (Human Leukocyte Antigen) ou CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) est l'un des systèmes les plus polymorphiques du génome humain. En raison de son polymorphisme étendu, il est souvent utilisé comme marqueur génétique pour étudier des populations provenant de différentes régions géographiques, analyser la diversité génétique et les migrations humaines survenues dans le passé (1).

Les études menées sur le système HLA au Maroc présentent un grand intérêt d'un point de vue génétique car les populations marocaines sont caractérisées par une importante diversité culturelle avec deux groupes ethniques principaux parlant des langues différentes, l'arabe et le berbère, ajoutant ainsi une source de variation intra-populationnelle.

Le polymorphisme HLA dans la population marocaine n'a pas été suffisamment établi jusqu'à présent en raison de la rareté des études réalisées, la limitation de la taille de l'échantillon et le nombre de régions étudiées. L'étude menée au CHU de Rabat porté sur l'analyse du polymorphisme de HLA-A, -B, -DR et -DQ a été a concerné une population générale, issue essentiellement du Centre et du Nord du Maroc (2). D'autres études ont porté sur une population plutôt isolée, notamment celle qui a concerné la population Berbère de la région de Souss-Massa en évaluant le polymorphisme du HLA-DRB1, -DQ A1, -DQB1 chez (3), de la population Arabe de la région d'El Jadida en étudiant les loci HLA-A, -B, -DRB1, -DQA1 et -DQB1 (4), de la population Chaouya de Settat où seul le locus HLA-DRB1 a été analysé (5). En revanche, La population Metalsa Berbère de Nador a été largement évaluée pour la distribution des loci HLA classe I et classe II (5,6). Quant à l'étude de Choukri et al., celle-ci n'a étudié que le polymorphisme des HLA-A et -B chez la population de Casablanca en incluant les Arabes et les Berbères (7).

Comme la distribution et les fréquences des allèles HLA sont significativement différentes entre les populations, il est important de déterminer la distribution des loci et allèles HLA dans les différentes populations (saines et malades) afin d'établir une base de référence pour l'étude des

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

variations immunogénétiques, notamment au cours des maladies associées au système HLA, et également pour définir les caractéristiques d'une population donnée.

But de L'étude :

L'objectif de ce travail était de :

Déterminer la fréquence et la distribution des loci HLA-A, B, DR et DQ chez une population du Sud du Maroc selon l'ethnie, la race et l'origine géographique.



PATIENTS ET METHODES



I. Méthodologie

1. Type d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique, rétro-prospective portant sur une population marocaine de la région de Marrakech, de Béni Mellal et des zones du Sud.

2. Lieu d'étude :

Les patients de l'étude ont été recrutés à partir du laboratoire HLA au niveau du CRC du CHU Mohammed VI de Marrakech.

3. Durée de l'étude :

L'étude a porté sur des patients colligés durant une période de 7 ans, allant de 2014 à 2020.

4. Population d'étude :

4.1. Critères d'inclusion :

Patients ayant bénéficié d'un typage HLA A, B, DRB1 et DQB1, dans le cadre du bilan pré-greffe (organes et Moelle osseuse).

4.2. Critères d'exclusion :

- Patients dont le typage HLA n'a pas été réalisé.
- Patients ayant bénéficié d'un typage isolé d'un seul locus dans le cadre de l'étude des associations HLA-maladies. Ex. HLA B27, HLA B51, HLA DQ2/DQ8.

II. Paramètres étudiés

1. Données sociodémographiques :

- Âge
- Sexe
- Origine et ethnie
- Race

➤ **Recueil des données :**

Le Recueil des données a été réalisé en utilisant un questionnaire administré par l'enquêteur et dont le remplissage a été fait à travers un entretien téléphonique avec la personne concernée ou un membre de sa famille. Parmi les 1100 personnes initialement ciblées par l'enquête, les données relatives complètes de l'étude ont été obtenues chez seulement 809 d'entre eux, soit un taux de réponse de 73.54%.

2. Bilan immunologique :

2.1. Méthodes de typage HLA :

a. Typage HLA classe I (Loci A et B) :

Le typage de HLA classe I A et B a été effectué par la technique de microlymphocytotoxicité dépendante du complément (LCT), conformément aux instructions du fournisseur (LM A/B Terazaki, One Lamda™, USA). Cette technique est basée sur le principe de la lyse des lymphocytes portant un HLA donné en présence d'anticorps spécifiques. Cette lyse fait suite à l'activation et à l'action lytique du complément, qui est mise en évidence au microscope inversé en contraste de phase, permettant d'objectiver la positivité de la réaction selon le degré de la lyse lymphocytaire en utilisant un score préétabli .

Lorsque les cellules n'expriment pas l'antigène tissulaire recherché aucune lyse cellulaire n'a lieu en présence du complément, et la réaction de microlymphocytotoxicité est alors négative.(8)

b. Typage HLA classe II (loci DR et DQ) :

Le typage HLA de classe II a fait appel à la technique de biologie moléculaire de type PCR-SSO (Immucor) ou de type PCR-SSP (One Lambda).

Ces techniques sont basées sur l'amplification et la définition des zones de polymorphisme portées par les exons d'intérêt, à partir d'un échantillon d'ADN.

▪ **La technique PCR-SSP (PCR Sequence-Specific Primers)**

La technique PCR-SSP utilise des amorces qui ne peuvent s'hybrider qu'avec une séquence déterminée d'un allèle ou d'un groupe d'allèle.

▪ **La technique PCR-SSO (PCR Sequence-Specific Oligonucleotides)**

Cette méthode consiste en l'amplification d'un locus particulier du gène HLA et les amorces sont sélectionnées pour amplifier dans un tube unique PCR tous les allèles connus du HLA du locus. (9,10)

III. Analyse statistique

Les données ont été saisies et codées sur GenAEx en utilisant un codage numérique, pour obtenir le descriptif de la population étudiée et effectuer une analyse uni-variée. Les graphiques ont été réalisés moyennant le logiciel Rstudio.

IV. Aspects éthiques

Durant l'entretien téléphonique, des informations sur les objectifs de l'étude ont été expliqués aux participants à l'enquête et le consentement éclairé a été obtenu.

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

Le recueil et l'exploitation des données sociodémographiques et immunologiques des patients ont été menés en respectant les règles de l'éthique médicale quant à l'anonymat et à la confidentialité de données collectées.



RESULTATS



Nous avons colligé un total de 809 patients dont 387 cas ont bénéficié d'un typage HLA A,B,DRB1, DQB1 et 422 cas ont bénéficié seulement d'un typage HLA A et B.

I. Données sociodémographiques des patients :

1. Âge :

La moyenne d'âge des patients de notre échantillon était de 26 +/- 16.5 ans avec des âges extrêmes allant de 1 mois à 81 ans (Figure 1) .

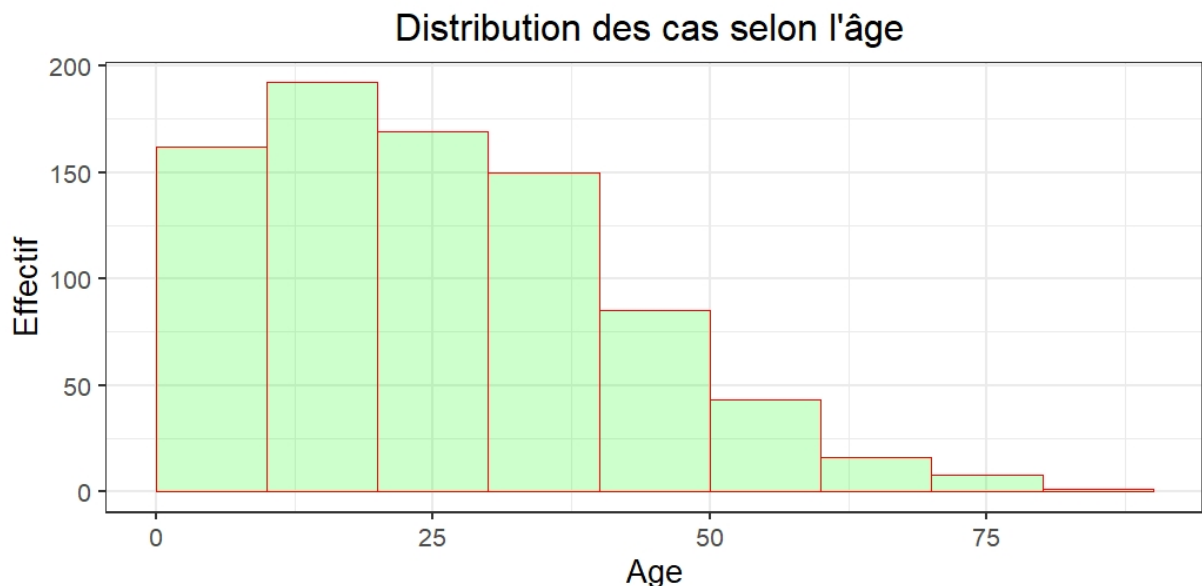


Figure 1 : Distribution des cas selon les tranches d'âge

2. Sexe :

Dans notre étude, 457 cas (56,17%) étaient de sexe masculin (Figure 2).

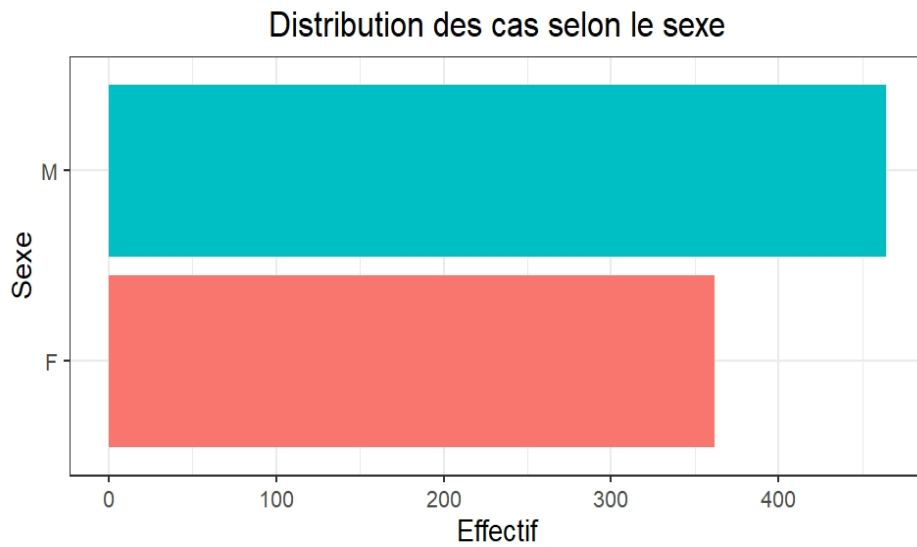


Figure 2 : Distribution des cas selon le sexe

3. Race :

Nous avons noté une prédominance de la race blanche, soit 90.23% (730 cas) (Figure 3).

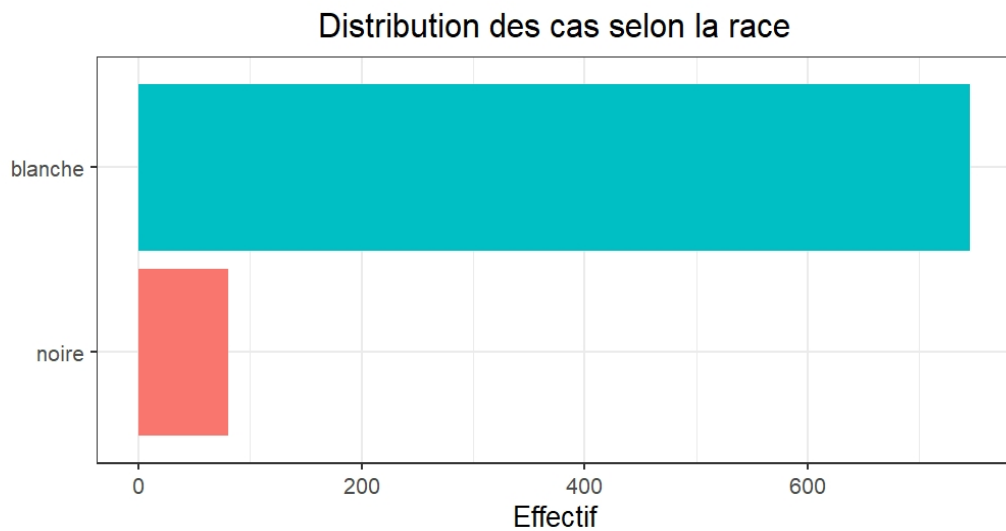


Figure 3 : Distribution des cas selon la race

4. Ethnie :

La répartition de nos patients selon l'ethnie était dominée par les arabes (70,82%) (Figure 4).

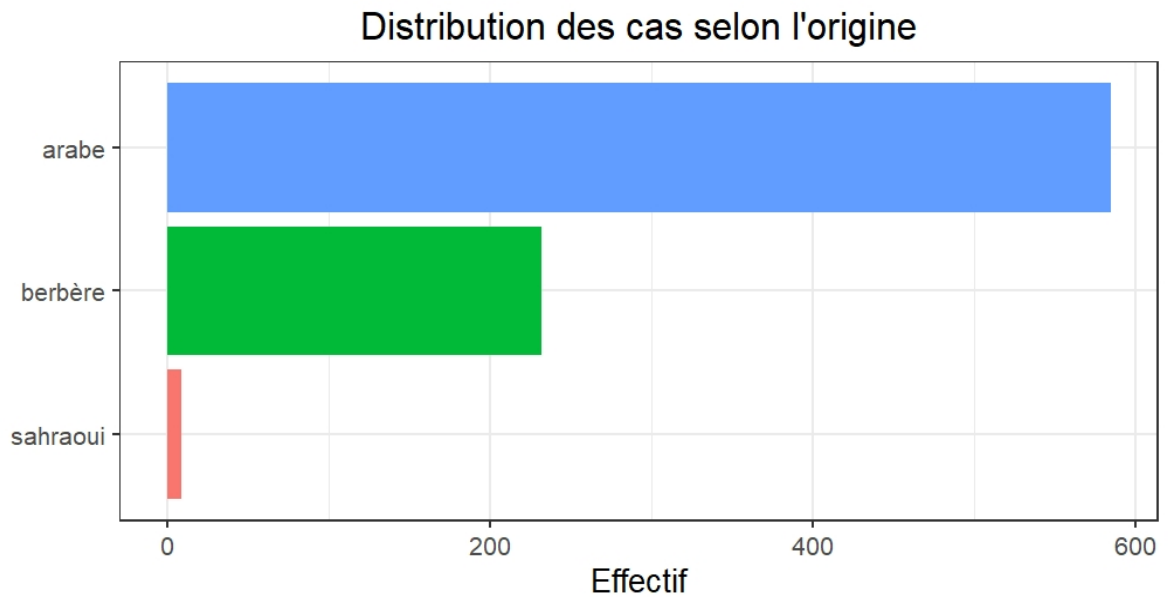


Figure 4: Distribution des cas selon l'ethnie

5. Région géographique :

Les patients de notre étude étaient issus de 12 régions, et la région la plus représentée était celle de Marrakech-Safi avec 56,24% (Figure 5).

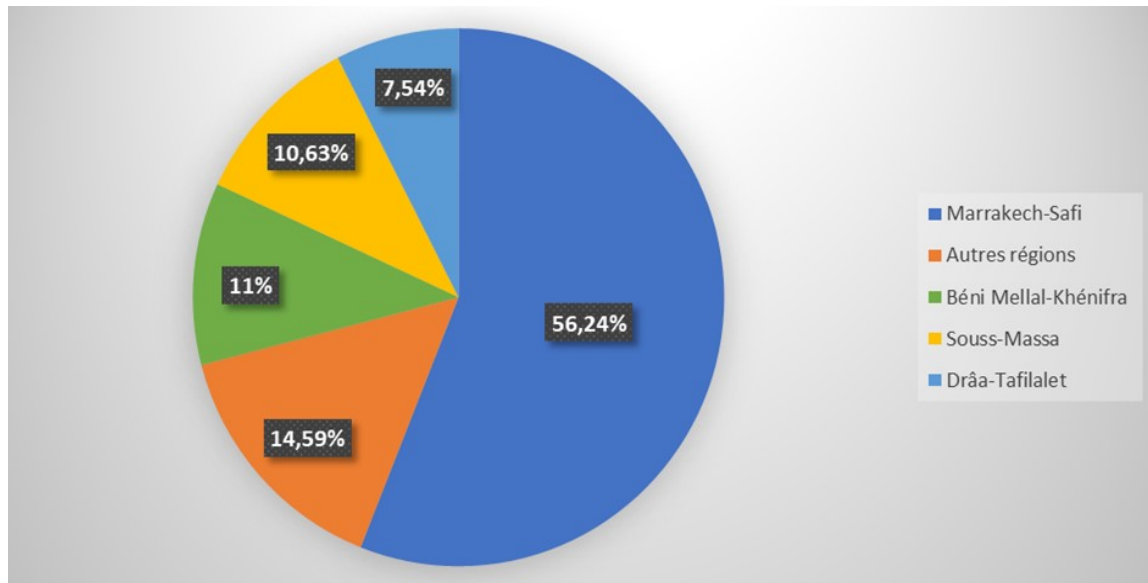


Figure 5 : Distribution des cas selon les régions

II. Répartition des loci HLA dans notre population

1. Locus HLA-A :

Le groupe de loci HLA-A le plus prédominant était A2 (24,54%), suivi de A1 (10,63%), A3 (9,58%), A24 (7,91%), A30 (7,35%) et A23 (7,29%). Les autres loci étaient moins fréquents (Tableau I).

Tableau I : Fréquence des HLA-A dans la population de notre étude

Locus HLA-A (n=809)	Fréquence (%)
A2	24,54
A1	10,63
A3	9,58
A24	7,91
A30	7,35
A23	7,29
A68	6,8
A33	4,33
A29	4,2
A11	3,4
A26	2,78
A32	2,72
A34	1,85
A31	1,67
A66	1,3
A80	1,24
A28	0,93
A74	0,74
A10	0,31
A69	0,25
A9	0,12
A19	0,06

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

1.1. Répartition des loci HLA-A selon le sexe :

Chez le sexe masculin, nous avons noté une prédominance du HLA A2 (24%), suivi de A1 (12%), A3 (9,8%), A23 (7,9%) et A24 (7,7%).

Chez le sexe féminin, nous avons noté une prédominance du locus HLA A2 (26 %), suivi de A1 et A3 (9,2%) chacun, A24 (8,2%), puis A30 (7,4%) (Tableau II).

Tableau II : Répartition des loci HLA-A selon le sexe

Locus HLA-A	Sexe (%)	
	Féminin (n=352)	Masculin (n=457)
A1	9.2%	12%
A2	26%	24%
A3	9.2%	9.8%
A9	0.1%	0.1%
A10	0.6%	0.1%
A11	3.1%	3.6%
A19	0.1%	-
A23	6.5%	7.9%
A24	8.2%	7.7%
A26	3.7%	2.1%
A28	0.4%	1.3%
A29	4.5%	3.9%
A30	7.4%	7.3%
A31	1.6%	1.8%
A32	2.8%	2.6%
A33	5.1%	3.7%
A34	1.4%	2.2%
A66	1.4%	1.2%
A68	6.1%	7.3%
A69	0.3%	0.2%
A74	0.9%	0.7%
A80	1.4%	1.1%

1.2. Répartition des loci HLA-A selon la race :

La distribution des loci chez la race blanche était marquée par la prédominance de HLA A2 (24%), suivi de A3 (10%), de A1 (9,8 %), puis de A24 (8,3%).

Chez la race noire, HLA A2 était présent dans 31% des cas, suivi de A11 (20%) puis A1 (18 %) (Tableau III).

Tableau III : Répartition des loci HLA-A selon la race

Locus HLA-A	Race (%)	
	Blanche (n=730)	Noire (n=79)
A1	9.8%	18%
A2	24%	31%
A3	10%	4.4%
A9	0.1%	–
A10	0.1%	1.9%
A11	1.6%	20%
A19	< 0.1%	–
A23	7.7%	3.8%
A24	8.3%	4.4%
A26	3.1%	–
A28	1%	–
A29	4.5%	1.9%
A30	7.8%	3.2%
A31	1.8%	0.6%
A32	2.6%	3.8%
A33	4.5%	2.5%
A34	1.9%	1.3%
A66	1.4%	–
A68	7.3%	2.5%
A69	0.3%	–
A74	0.8%	–
A80	1.4%	–

1.3. Répartition des loci HLA-A selon l'ethnie :

Chez les arabes, les loci HLA-A les plus fréquents étaient A2 (27%), A23 (9%), A24 (8,3%) et A1 (8,2%).

Chez les berbères, HLA A2 représentait le locus le plus fréquent avec 19%, suivi de A1 (17%), de A3 (16%) et de A24 (7,2%) (tableau IV).

Tableau IV : Répartition des loci HLA-A selon l'ethnie

Locus HLA-A	Ethnie (%)	
	Arabe (n=573)	Berbère (n=227)
A1	8.2%	17%
A2	27%	19%
A3	7%	16%
A9	0.2%	-
A10	0.3%	0.4%
A11	3.8%	2.6%
A19	<0.1%	-
A23	9%	3.3%
A24	8.3%	7.2%
A26	2.6%	3.3%
A28	1.1%	0.4%
A29	3.4%	3.9%
A30	7.8%	6.3%
A31	1.5%	2%
A32	3.1%	1.3%
A33	4.3%	4.6%
A34	1.8%	2.2%
A66	1.1%	1.7%
A68	6.8%	6.6%
A69	0.4%	-
A74	0.6%	1.1%
A80	1.4%	0.9%

1.4. Répartition des loci HLA-A selon les régions géographiques :

HLA A2, A68, A3 et A1 représentaient les loci les plus fréquemment retrouvés chez la population de la région de Marrakech-Safi, de Béni Mellal-Khénifra, de Souss-Massa et de Drâa-Tafilalet avec 40%, 19%, 49% et 48% respectivement. La fréquence des autres loci HLA A dans les quatre régions est rapportée dans le tableau V.

Tableau V : Fréquence des loci HLA-A selon les régions géographiques

Région	Locus HLA-A	Fréquence	Fréquence des loci dans la population
Région Marrakech-Safi (n= 451)	A2	40 %	24,54 %
	A1	12 %	10,63 %
	A24	6,8 %	7,91 %
	A30	6,2 %	7,35 %
Région Béni Mellal-Khénifra (n= 89)	A68	19 %	6,8 %
	A30	17 %	7,35 %
	A33	16 %	4,33 %
	A32	8,4 %	2,72 %
Région Souss-Massa (n= 86)	A3	49 %	9,58 %
	A30	8,7 %	7,35 %
	A29	7,6 %	4,2 %
	A24	5,8 %	7,91 %
	A68	5,8 %	6,8 %
Région Drâa-Tafilalet (n= 61)	A1	48 %	10,63 %
	A2	25 %	24,54 %
	A3	4,9 %	9,58 %
	A24	4,9 %	7,91 %
Autres régions cumulées (n= 118)	A3	26%	9,58 %
	A24	18%	7,91 %
	A29	11%	4,2 %
	A26	8,1%	2,78 %
	A68	7,2%	6,8 %
	A30	5,9%	7,35 %
	A33	5,5%	4,33 %

2. LOCI HLA-B :

Le groupe des loci HLA-B le plus prédominant était B44 (9,64%) suivi de B45 (7,42%) , B49 (7,29 %) , B50 (7,11%) , B7 (6,3%) et B8 (6,12%) ; les autres loci ont été moins fréquents (Tableau VI).

Tableau VI : Fréquence des HLA-B dans la population de notre étude

Locus HLA-B (n=809)	Fréquence (%)
B44	9,64
B45	7,42
B49	7,3
B50	7,11
B7	6,3
B8	6,12
B35	6,06
B14	5,38
B18	4,94
B58	4,39
B38	4,2
B51	3,58
B53	3,09
B39	2,78
B57	2,72
B40	2,41
B41	2,29
B63	2,29
B42	2,03
B72	2,04
B13	1,36
B52	1,11

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

B15	0,86
B17	0,68
B37	0,56
B47	0,49
B21	0,37
B78	0,31
B55	0,25
B56	0,25
B62	0,25
B73	0,25
B12	0,18
B64	0,18
B70	0,12
B71	0,12
B39	0,06
B44	0,06
B16	0,06
B28	0,06
B50	0,06
B60	0,06
B61	0,06
B65	0,06

2.1. Répartition des loci HLA-B selon le sexe :

Chez le sexe masculin on a noté une prédominance du B44 (10%) suivi par B49 (8%) , B45 (6,7%) , B7 (6,6%) et B50 (5,9 %).

Chez le sexe féminin on a noté une prédominance du B44 (9,2 %) suivi par B50 (8,8%) , B45 (8,4%) , B35 (7,1%) et B49 (6,4%) (Tableau VII).

Tableau VII : Répartition des loci HLA-B selon le sexe

Locus HLA-B	Sexe (%)	
	Féminin (n=352)	Masculin (n=457)
B7	6%	6.6%
B8	6.2%	6%
B12	0.1%	0.2%
B13	0.9%	1.8%
B14	6.1%	4.8%
B15	0.6%	1.1%
B16	0.1%	–
B17	0.6%	0.8%
B18	5.7%	4.4%
B21	0.4%	0.3%
B28	–	0.1%
B35	7.1%	5.3%
B37	0.6%	0.5%
B38	4.4%	4%
B39	2.8%	2.8%
B40	3.1%	1.9%
B41	2%	2.5%
B42	2.6%	1.6%
B44	9.2%	10%
B45	8.4%	6.7%
B47	0.3%	0.7%

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

B49	6.4%	8%
B50	8.8%	5.9%
B51	3.1%	3.9%
B52	1.3%	1%
B53	2.3%	3.7%
B55	0.4%	0.1%
B56	0.1%	0.3%
B57	1.3%	3.8%
B58	4%	4.7%
B60	0.1%	–
B61	–	0.1%
B62	0.1%	0.3%
B63	2.4%	2.2%
B64	0.1%	0.2%
B65	0.1%	–
B70	–	0.3%
B71	–	0.2%
B72	1.7%	2.3%
B73	0.3%	0.2%
B78	0.1%	0.4%

2.2. Répartition des loci HLA-B selon la race :

La distribution des loci chez la race blanche était marquée par la fréquence de B44 (10%) , B45 (7,8%) et B50 (7,5%).

La race noire : B49 (11%) puis B8 et B35 (8,9%) (Tableau VIII).

Tableau VIII : Répartition des loci HLA-B selon la race

Locus HLA-B	Race (%)	
	Blanche (n=730)	Noire (n=79)
B7	6.5%	4.4%
B8	5.8%	8.9%
B12	< 0.1%	1.3%
B13	1.4%	0.6%
B14	5.5%	3.8%
B15	0.8%	1.3%
B16	< 0.1%	–
B17	0.8%	–
B18	4.8%	6.3%
B21	0.3%	0.6%
B28	< 0.1%	–
B35	5.8%	8.9%
B37	0.5%	0.6%
B38	4.1%	5.1%
B39	3%	1.3%
B40	2.4%	2.5%
B41	2.4%	1.3%
B42	2.2%	0.6%
B44	10%	7%
B45	7.8%	3.8%
B47	0.5%	–

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

B49	6.9%	11%
B50	7.5%	3.8%
B51	3.1%	8.2%
B52	1%	1.9%
B53	3.1%	3.2%
B55	0.2%	0.6%
B56	0.3%	–
B57	2.7%	3.2%
B58	4.6%	2.5%
B60	< 0.1%	–
B61	< 0.1%	–
B62	0.3%	–
B63	2.1%	3.8%
B64	0.2%	–
B65	< 0.1%	–
B70	0.2%	–
B71	0.1%	–
B72	2.1%	1.9%
B73	< 0.1%	1.9%
B78	0.3%	–

2.3. Répartition des loci HLA-B selon l'ethnie :

Chez les arabes les loci HLA-B les plus fréquents étaient B44 (10%), B45 (8,2%), B49 (7,5%) et B50 (7,4%).

Chez les berbères : B14 (7,9%), B44 (7,4%), B49 (7%) puis B50 et B7 (6,8%) (Tableau IX).

Tableau IX : Répartition des loci HLA-B selon l'ethnie

Locus HLA-B	Ethnie (%)	
	Arabe (n=573)	Berbère (n=227)
B7	6%	6.8%
B8	6%	6.6%
B12	0.3%	-
B13	1.4%	1.3%
B14	4.5%	7.9%
B15	1%	0.7%
B16	-	0.2%
B17	0.7%	0.7%
B18	4.4%	6.6%
B21	0.4%	0.2%
B28	< 0.1%	-
B35	6.5%	5.2%
B37	0.5%	0.7%
B38	3.9%	4.6%
B39	2.9%	2.8%
B40	2.5%	2.2%
B41	2.1%	2.8%
B42	2%	2.2%
B44	10%	7.4%
B45	8.2%	8.2%
B47	0.3%	1.1%

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

B49	7.5%	7%
B50	7.4%	6.8%
B51	3.4%	4.1%
B52	1.1%	1.1%
B53	3.6%	2%
B55	0.3%	0.2%
B56	0.2%	0.4%
B57	2.6%	2.6%
B58	4.6%	3.9%
B61	< 0.1%	–
B62	0.2%	0.4%
B63	2.2%	2.6%
B64	0.3%	–
B65	< 0.1%	–
B70	0.2%	0.2%
B71	< 0.1%	0.2%
B72	2%	2.2%
B73	–	0.9%
B78	0.4%	0.2%

2.4. Répartition des loci HLA-B selon les régions géographiques :

HLA B44, B7, B51 et B49 représentaient les loci les plus fréquemment retrouvés chez la population de la région de Marrakech–Safi, de Béni Mellal–Khénifra, de Souss–Massa et de Drâa–

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

Tafilalet avec 9.5% , 9.6% , 7.6% et 16% respectivement. La fréquence des autres loci HLA B dans les quatre régions est rapportée dans le tableau X.

Tableau X: Fréquence des loci HLA-B selon les régions géographiques :

Régions	Loci fréquents	Fréquence	Fréquence des loci dans la population
Région Marrakech-Safi (n= 451)	B44	9,5 %	9,64 %
	B50	9 %	7,11%
	B49	8,4 %	7,29 %
	B45	6,8 %	7,42 %
Région Béni Mellal-Khénifra (n= 89)	B7	9,6 %	6,3 %
	B8	8,4 %	6,12 %
	B18	8,4 %	4,94 %
	B45	6,7 %	7,42 %
	B39	6,7 %	2,78 %
	B14	6,2 %	5,38 %
Région Souss-Massa (n= 86)	B51	7,6 %	3,58 %
	B44	6,4 %	9,64 %
	B45	6,4 %	7,42 %
	B50	5,2 %	7,11 %
	B58	4,1 %	4,39 %
Région Drâa-Tafilalet (n= 61)	B49	16 %	7,29 %
	B57	11 %	2,72 %
	B45	6,6 %	7,42 %
	B63	4,9 %	2,29 %
Autres régions cumulées (n= 118)	B44	19 %	9,64 %
	B45	11 %	7,42 %
	B50	7,2 %	7,11 %
	B58	5,5 %	4,39 %
	B53	4,7 %	3,09 %

3. LOCI HLA-DRB1 :

Le groupe des loci HLA-DRB1 le plus prédominant était DRB1*03 (19,25%) suivi de DRB1*07 (15,5%) , DRB1*13 (13,82%) , DRB1*04 et DRB1*15 (12,53%) puis DRB1*11 (11,11%) ; les autres loci ont été moins fréquents (Tableau XI).

Tableau XI : Fréquence des HLA-DRB1 dans la population de notre étude

Locus HLA-DRB1 (n=387)	Fréquence (%)
DRB1*03	19,25
DRB1*07	15,5
DRB1*13	13,82
DRB1*04	12,53
DRB1*15	12,53
DRB1*11	11,11
DRB1*01	8,27
DRB1*08	2,2
DRB1*10	1,42
DRB1*09	1,29
DRB1*14	1,16
DRB1*12	0,39
DRB1*16	0,39
DRB1*06	0,13

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

3.1. Répartition des loci HLA- DRB1 selon le sexe :

Chez le sexe masculin on note une prédominance du DRB1*03 (19%) suivi par DRB1*07 (15%), DRB1*13 (14%) et DRB1*04 (13%).

Chez le sexe féminin on note une prédominance du DRB1*03 (19%) suivi par DRB1*07 (16%), DRB1*13 et DRB1*15 (14%) puis DRB1*04 (12%) (Tableau XII).

Tableau XII : Répartition des loci HLA- DRB1 selon le sexe

Locus HLA-DRB1 (n=387)	Sexe (%)	
	Féminin	Masculin
DRB1*01	7.2%	9.2%
DRB1*03	19%	19%
DRB1*04	12%	13%
DRB1*06	–	0.2%
DRB1*07	16%	15%
DRB1*08	1.7%	2.7%
DRB1*09	1.4%	1.2%
DRB1*10	2.2%	0.7%
DRB1*11	10%	12%
DRB1*12	0.3%	0.5%
DRB1*13	14%	14%
DRB1*14	1.7%	0.7%
DRB1*15	14%	11%
DRB1*16	0.3%	0.5%

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

3.2. Répartition des loci HLA- DRB1 selon la race :

La distribution des loci chez la race blanche est marquée par la fréquence de DRB1*03 (19%), DRB1*07 (16%) et DRB1*13 (15%).

La race noire : DRB1*03 (25 %), DRB1*15 (17%) et DRB1*11 (15%) (Tableau XIII).

Tableau XIII : Répartition des loci HLA- DRB1 selon la race

Locus HLA-DRB1 (n=387)	Race (%)	
	Blanche	Noire
DRB1*01	9%	–
DRB1*03	19%	25%
DRB1*04	13%	12%
DRB1*06	0.1%	–
DRB1*07	16%	13%
DRB1*08	1.8%	6.7%
DRB1*09	1.4%	–
DRB1*10	1.4%	1.7%
DRB1*11	11%	15%
DRB1*12	–	5%
DRB1*13	15%	5%
DRB1*14	1.3%	–
DRB1*15	12%	17%
DRB1*16	0.4%	–

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

3.3. Répartition des loci HLA- DRB1 selon l'ethnie :

Chez les arabes les loci HLA-A les plus fréquents étaient DRB1*03 (21%), DRB1*07 (17%) , DRB1*13 (14%) et DRB1*11 (12%).

Chez les berbères : DRB1*03 et DRB1*15 (16%), DRB1*04 (15%) , DRB1*13 (14%) et DRB1*07 (12%) (Tableau XIV).

Tableau XIV : Répartition des HLA-DRB1 selon l'ethnie

Locus HLA-DRB1 (n=387)	Ethnie (%)	
	Arabe	Berbère
DRB1*01	8.2%	8.7%
DRB1*03	21%	16%
DRB1*04	11%	15%
DRB1*06	–	0.4%
DRB1*07	17%	12%
DRB1*08	1.8%	3%
DRB1*09	1%	1.9%
DRB1*10	1.4%	1.5%
DRB1*11	12%	10%
DRB1*12	0.6%	–
DRB1*13	14%	14%
DRB1*14	1.2%	1.1%
DRB1*15	11%	16%
DRB1*16	0.6%	–

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

3.4. Répartition des loci HLA- DRB1 selon la région :

HLA DRB1*03 , DRB1*03 , DRB1*15 et DRB1*03 représentaient les loci les plus fréquemment retrouvés chez la population de la région de Marrakech-Safi, de Béni Mellal-Khénifra, de Souss-Massa et de Drâa-Tafilalet avec 19% , 18% , 23% et 28% respectivement. La fréquence des autres loci HLA DRB1 dans les quatre régions est rapportée dans le tableau XV.

Tableau XV : Répartition des HLA-DRB1 selon la région :

Régions (n=387)	Loci fréquents	Fréquence	Fréquence des loci dans la population
Région Marrakech-Safi	DRB1*03	19 %	19,25 %
	DRB1*07	17 %	15,5 %
	DRB1*13	13 %	13,82 %
	DRB1*04	12 %	12,53 %
	DRB1*15	12 %	12,53 %
Région Béni Mellal-Khénifra	DRB1*03	18 %	19,25 %
	DRB1*13	17 %	13,82 %
	DRB1*15	15 %	12,53 %
	DRB1*04	14 %	12,53 %
	DRB1*11	14 %	11,11 %
Région Souss-Massa	DRB1*15	23 %	12,53 %
	DRB1*04	15 %	12,53 %
	DRB1*07	14 %	15,5 %
	DRB1*03	13 %	19,25 %
Région Drâa-Tafilalet	DRB1*03	28 %	19,25 %
	DRB1*13	20 %	13,82 %
	DRB1*07	18 %	15,5 %
	DRB1*04	12 %	12,53 %
	DRB1*11	12 %	11,11 %
Autres régions cumulées	DRB1*03	21 %	19,25 %
	DRB1*13	16 %	13,82 %
	DRB1*04	14 %	12,53 %
	DRB1*07	14 %	15,5 %
	DRB1*11	14 %	11,11 %
	DRB1*15	8,8 %	12,53 %

4. LOCI HLA-DQB1 :

Le groupe des loci HLA-DQB1 le plus prédominant était DQB1*02 (31,95 %) suivi de DQB1*03 (26,49%), DQB1*06 (22,72%) , DQB1*05 (13,38%) et DRB1*04 (5,45%) (Tableau XVI).

Tableau XVI : Fréquence des HLA-DQB1 dans la population de notre étude

Locus HLA-DQB (n=385)	Fréquence (%)
DQB1*02	31,95
DQB1*03	26,49
DQB1*06	22,73
DQB1*05	13,38
DQB1*04	5,45

4.1. Répartition des loci HLA- DQB1 selon le sexe :

Chez le sexe masculin on note une prédominance du DQB1*02 et DQB1*03 (29 %) suivi par DQB1*06 (22 %) puis DQB1*05 (13 %).

Chez le sexe féminin on note une prédominance DQB1*02 (35 %) suivi de DQB1*03 et DQB1*06 (23 %) puis DQB1*05 (14%) (Tableau XVII).

Tableau XVII : Répartition des loci HLA- DQB1 selon le sexe

Locus HLA-DQB1 (n=385)	Sexe (%)	
	Féminin	Masculin
DQB1*02	35%	29%
DQB1*03	23%	29%
DQB1*04	4.4%	6.4%
DQB1*05	14%	13%
DQB1*06	23%	22%

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

4.2. Répartition des loci HLA- DQB1 selon la race :

La distribution des loci chez la race blanche est marquée par la fréquence de DQB1*02 (32%), DQB1*03 (26%) et DQB1*06 (22%).

La race noire : DQB1*02 (37%), DQB1*03 (35%) et DQB1*06 (27 %) (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Répartition des HLA-DQB1 selon la race

Locus HLA-DQB1 (n=385)	Race (%)	
	Blanche	Noire
DQB1*02	32%	37%
DQB1*03	26%	35%
DQB1*04	5.9%	-
DQB1*05	14%	1.7%
DQB1*06	22%	27%

4.3. Répartition des loci HLA- DQB1 selon l'ethnie :

Chez les arabes les loci HLA-A les plus fréquents étaient DQB1*02 (35%) , DQB1*03 (26 %) , DQB1*06 (21 %) et DQB1*05 (14 %).

Chez les berbères : DQB1*03 (28%) , DQB1*06 (26 %) , DQB1*02 (25 %) et DQB1*05 (13 %) (Tableau XIX).

Tableau XIX : Répartition des HLA-DQB1 selon l'ethnie

Locus HLA-DRB1 (n=385)	Ethnie (%)	
	Arabe	Berbère
DQB1*02	35%	25%
DQB1*03	26%	28%
DQB1*04	4.4%	7.7%
DQB1*05	14%	13%
DQB1*06	21%	26%

4.4. Répartition des loci HLA- DQB1 selon la région :

HLA DQB1*02, DQB1*03, DQB1*02 et DQB1*06 représentaient les loci les plus fréquemment retrouvés chez la population de la région de Marrakech-Safi, de Béni Mellal-Khénifra, de Souss-Massa et de Drâa-Tafilalet avec 36% , 35% , 29% et 30% respectivement. La fréquence des autres loci HLA DQB1 dans les quatre régions est rapportée dans le tableau XX.

Tableau XX : Répartition des HLA-DQB1 selon la région

Régions (n=385)	Loci fréquents	Fréquence	Fréquence des loci dans la population
Région Marrakech-Safi	DQB1*02	36 %	31,95 %
	DQB1*03	24 %	26,49 %
	DQB1*06	21 %	22,73 %
	DQB1*05	16 %	13,38 %
Région Béni Mellal-Khénifra	DQB1*03	35 %	26,49 %
	DQB1*06	23 %	22,73 %
	DQB1*02	22 %	31,95 %
Région Souss-Massa	DQB1*02	29 %	31,95 %
	DQB1*06	29 %	22,73 %
	DQB1*03	27 %	26,49 %
	DQB1*05	11 %	13,38 %
Région Drâa-Tafilalet	DQB1*06	30 %	22,73 %
	DQB1*02	26 %	31,95 %
	DQB1*03	22 %	26,49 %
	DQB1*04	16 %	5,45 %
Autres régions cumulées	DQB1*03	30 %	26,49 %
	DQB1*02	29 %	31,95 %
	DQB1*06	21 %	22,73 %
	DQB1*05	13 %	13,38 %
	DQB1*04	6,9 %	5,45 %



DISCUSSION



I. Généralités sur l'HLA :

1. Historique :

Les molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) ont été démontrées pour la première fois chez la souris et nommées antigènes H-2 . Chez l'homme, ils ont été nommés Antigènes HLA (antigènes des leucocytes humains) car ils ont été mis en évidence pour la première fois sur les leucocytes (11) depuis la fin des années 1950 par Jean Dausset (12) et le premier antigène a été désigné MAC (13).

La compréhension de ce système fut le fruit de travaux collaboratifs internationaux (Workshops HLA) depuis 1964 et la publication d'une nouvelle technique sérologique, la lymphocytotoxicité complément dépendante par Terasaki et McClelland qui était la base d'étude du polymorphisme de ce système , avant l'avènement de la technique de PCR en 1980 qui a révolutionné la biologie moléculaire (12)

En 1968, le Comité de nomenclature HLA a été établi sous la direction de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (13).

L' IMGT/HLA est une base incluant la nomenclature et les séquences de tous les allèles HLA connus . Elle a été publiée en 1998 et est mise à jour régulièrement (14).

La première séquence complète et la carte génique du CMH de l'homme a été publiée en 1999 (15).

2. Propriétés de l'HLA

Le système Human Leucocyte Antigen (HLA), également connu sous le terme complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), est situé sur le bras court du chromosome 6 (bande 6p21.3) chez l'homme sur une distance totale d'à peu près 4 mégabases.

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

Il s'agit d'un système polygénique (plus de 200 gènes , dont environ 40 codent pour les molécules HLA) (16,17) et polymorphique (plusieurs variants alléliques pour chaque locus) (12) .

Les molécules HLA de classe I sont présentes sur toutes des cellules nucléées alors que, les molécules HLA de classe II ont une présentation tissulaire restreinte aux cellules présentatrices d'antigènes , les lymphocytes T activés, lymphocytes B, monocytes, macrophages et cellules dendritiques (18).

Les gènes HLA sont transmis génétiquement par les parents aux enfants et chacun de ces gènes est autosomique dominant (9).

3. Cartographie :

Schématiquement, le CMH est Formé par 3 régions :

- La région de classe I télomérique comprend les gènes HLA classiques (HLA-A, B et Cw) et non classiques (HLA-E, F, G, MIC et HFE) (19).
- La région de classe II centromérique contient les loci HLA DR, DQ et DP.
- La région de classe III est formée des gènes de la 21-hydroxylase, des protéines du complément et du facteur de nécrose tumorale TNF (18).

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

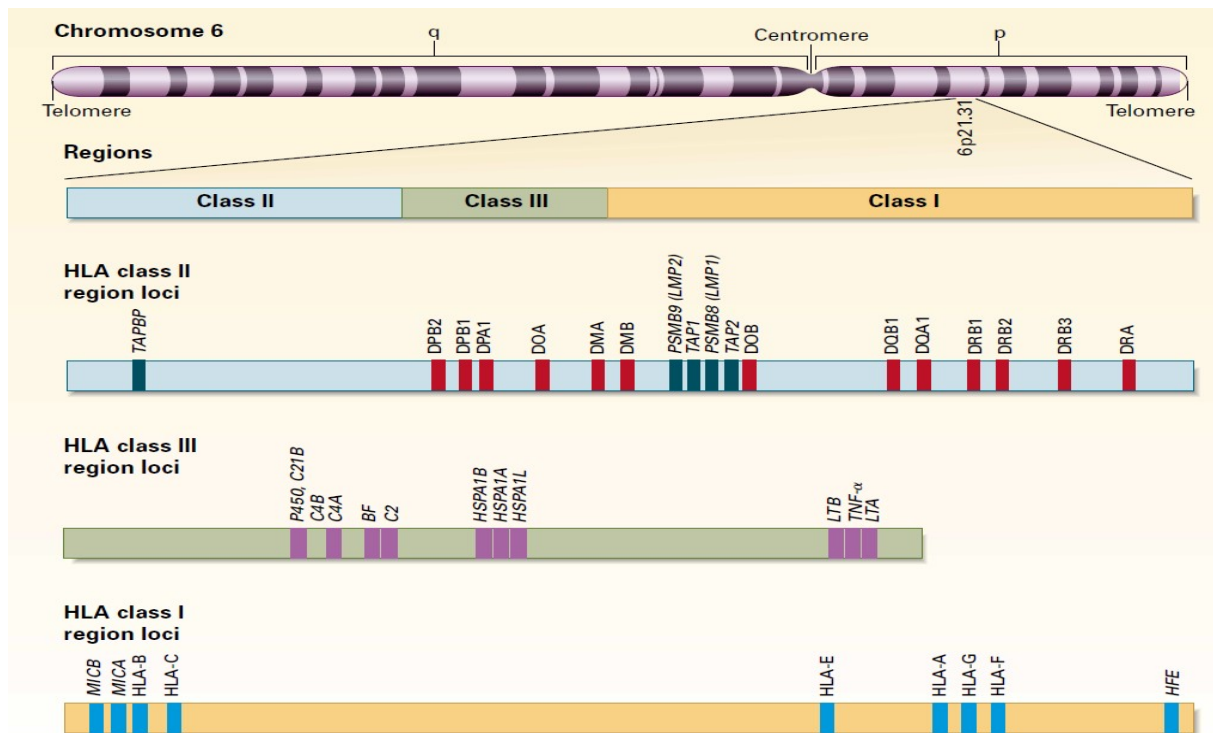


Figure 6 : Cartographie des gènes HLA sur le chromosome 6 humain (17)

4. Structure

4.1. Molécules HLA de classe I :

Les molécules HLA de classe I sont des hétérodimères (11) composés d'une chaîne lourde alpha (codée par les gènes HLA-A, -B, et -C), formée d'une partie intracytoplasmique, une partie transmembranaire et une partie extracellulaire à 3 domaines ($\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$); et d'une chaîne légère de $\beta 2$ -microglobuline codée par le chromosome 15.

Les $\alpha 1$ et $\alpha 2$ constituent le site de liaison du peptide antigénique, cavité dont le fond est composé des feuilletts β , des parois à hélices α (18) et dont les deux extrémités sont fermées.

Seuls les récepteurs des lymphocytes T CD8⁺ peuvent reconnaître les peptides présentés par molécules HLA de classe I. (11)

4.2. Molécules HLA de classe II :

Les molécules HLA de classe II sont aussi des hétérodimères dont l'architecture est assez superposable à celle des HLA classe I avec toutefois des particularités (11). Elles sont aussi formées d'une partie intracytoplasmique, une partie transmembranaire et une partie extracellulaire à 2 domaines alpha ($\alpha 1$, $\alpha 2$) ainsi que 2 domaines $\beta 1$ et $\beta 2$ (18).

Elles possèdent également un site de présentation des peptides constitué des domaines $\alpha 1$ et $\beta 1$ des deux chaînes et qui accueille un peptide antigénique plus long. Les deux extrémités de ce site sont ouvertes (18).

Seuls les lymphocytes T CD4+ reconnaissent les peptides présentés par les molécules HLA de classe II. (11)

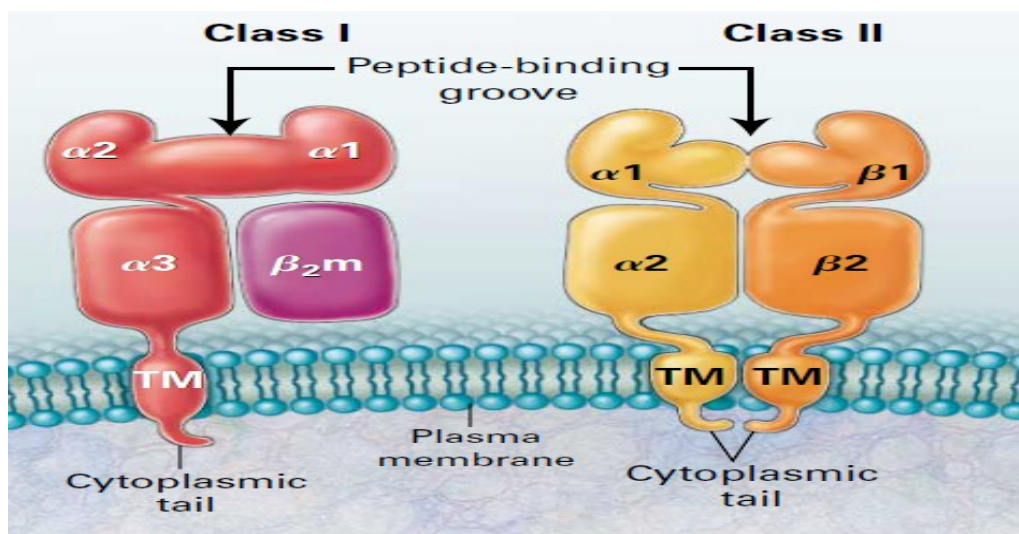


Figure 7 : Structure des molécules HLA classe I et II (17)

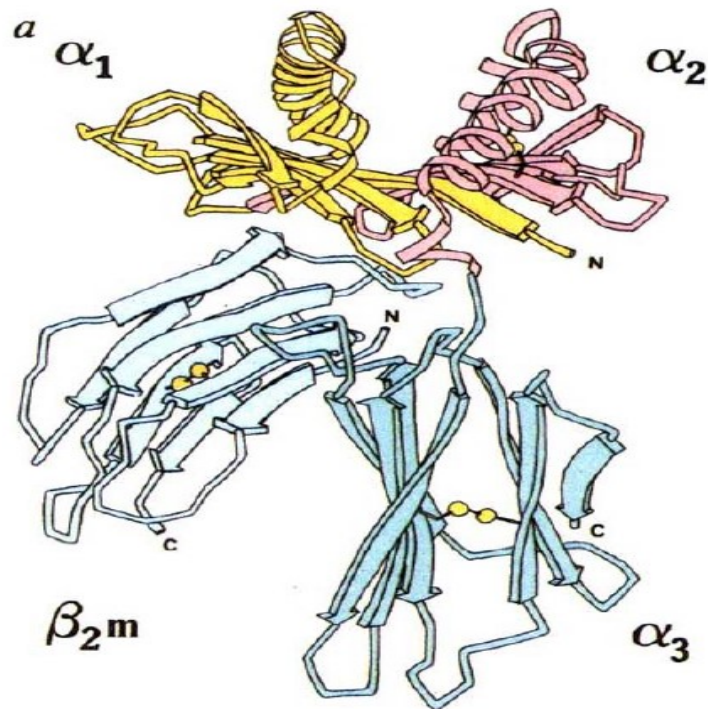


Figure 8 : Représentation de la structure tridimensionnelle d'une molécule HLA de classe I (17)

5. Fonctions

Les molécules HLA jouent un rôle important dans la susceptibilité aux maladies auto-immunes par la présentation antigénique aux lymphocytes T, les infections et dans la réponse anti-tumorale.

Elles impactent en outre la sensibilité médicamenteuse et ont un rôle crucial dans le domaine de la transplantation (20).

6. Méthodes de typage HLA

6.1 Sérologie :

a. Technique de microlymphocytotoxicité (LCT) :

La technique de typage LCT se fait par le biais des cellules lymphocytaires viables. Pour les groupages HLA de classe I, on utilise les lymphocytes totaux et pour les HLA de classe II, on a recours aux lymphocytes B. La séparation des cellules se fait par des billes immuno-magnétiques (18,21).

Des lymphocytes à spécificité connue sont déposés dans chaque puit de la plaque puis on ajoute le complément de lapin. la reconnaissance de l'antigène par l'anticorps monoclonal à la surface d'un lymphocyte mène à la formation du complexe antigène-anticorps (12).

La réaction est ensuite détectée par un colorant (mélange d'acridine orange et de bromure d'éthidium) émanant une fluorescence rouge.

L'Avantage principal de cette technique est la rapidité (21). En revanche, elle nécessite une bonne viabilité cellulaire.

En outre , le typage HLA de classe II reste difficile via cette technique ce qui nécessite le recours aux techniques de biologie moléculaire (19).

6.2 Techniques de Biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire basées sur la PCR permettent la définition des allèles au niveau de l'ADN par l'étude des zones de polymorphisme. En général, des exons 2 et 3 pour la classe I et de l'exon 2 pour la classe II (9) et ayant comme avantage , la fiabilité du typage de classe II et l'indépendance des cellules viables. (19)

a. Technique PCR-SSP (PCR - Sequence Specific Primers)

La technique PCR-SSP utilise des amorces qui ne peuvent s'hybrider qu'avec une séquence déterminée d'un allèle ou d'un groupe d'allèle (10). Un gel d'électrophorèse en agarose après coloration de l'ADN au bromure d'éthidium, visualisé sous ultraviolets permet de voir les fragments amplifiés.

Les résultats sont interprétés en comparant les schémas de réaction soit manuellement ou à l'aide d'un logiciel.

Cette méthode a comme avantage la rapidité (12) et l'adaptation au typage d'urgence, notamment pour les don d'organes(10). C'est aussi une technique automatisée, générant très peu d'ambiguïtés de typages (22) avec une interprétation facile et informe mieux sur l'hétérozygotie. (23)

Ses limites résident dans le fait qu'elle est coûteuse (12) et qu'elle n'est pas adaptée au typage des séries larges. (10)

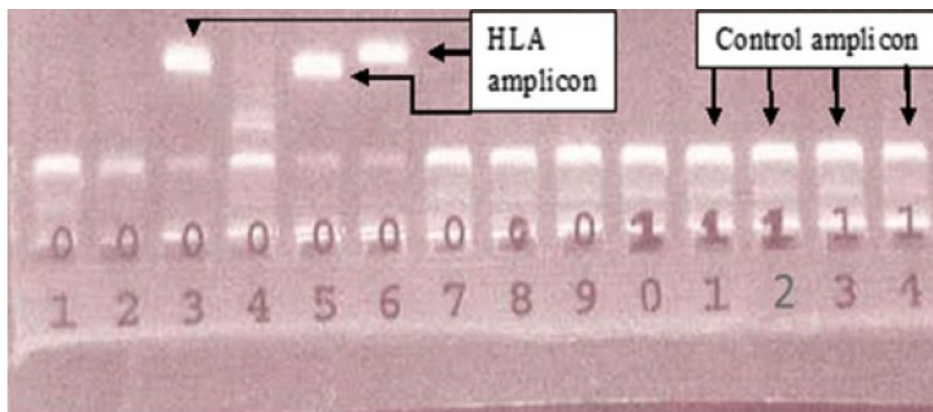


Figure 9 : Image d' électrophorèse d'une technique PCR-SSP montrant l'amplification du contrôle et des gènes HLA (10)

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Control amplicon	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
HLA amplicon	-	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
DRB1* allele of HLA amplicon	01	03	04	07	08	04,07 or 09	09	10	11	12	13	14	15	16

Figure 10 : Interprétation des résultats de la PCR-SSP pour le typage HLA (10)

b. La Technique PCR-SSO (PCR - Sequence Specific Oligonucleotides)

La méthode des oligonucléotides à séquence spécifique consiste en l'amplification d'un locus particulier du gène HLA.

Les amorces sont sélectionnées pour amplifier, dans un tube unique PCR, tous les allèles connus du HLA du locus. Les produits de PCR seront déposés par la suite sur une membrane avant d'être hybridés avec des sondes oligonucléotidiques marquées par la biotine.

De nombreux échantillons peuvent être appliqués sur la même membrane dont la taille peut être augmentée à mesure que le nombre d'échantillons augmente.

Lorsque la séquence d'ADN amplifiée est complémentaire de la séquence de l'oligonucléotide, l'hybridation se produit. Le profil d'hybridation obtenu permet de définir le typage pour chaque locus et l'hybridation est révélée par chimiluminescence (10).

On peut utiliser des oligosondes spécifiques d'allèles ou de séquences marquées radioactivement ou des enzymes, voire des produits fluorescents. Dans ce dernier cas, on fait appel à la technologie Luminex (10,12).

Des logiciels simples permettent une analyse rapide et une définition relativement fiable des spécificités HLA(19).

- **Avantages** : méthode de choix dans le domaine de la recherche offrant un bon rapport qualité prix et qui est adaptée au typage d'un grand nombre d'échantillons. Elle permet également la détection des nouveaux allèles et génère moins d'ambiguïtés que la technique SSP, mais elle n'arrive pas à les résoudre toutes. (10,12)
- **Limites** : Technique lente et non adaptée à de faibles nombres d'échantillons.

les deux techniques PCR-SSP et PCR-SSO peuvent générer des résultats ambigus, obligeant à lever l'ambiguïté par une technique complémentaire (19) et ne détecteront pas les nouveaux allèles si un nouveau polymorphisme n'est pas compris dans la région où une amorce d'amplification ou SSO correspond au gène. (10)

*c. **La technique reverse PCR-SSO :***

La méthode de l'hybridation inverse est une variante de la technique de PCR-SSO.

Les oligonucléotides sont liés individuellement aux membranes et l'ADN de l'échantillon est amplifié à l'aide d'amorces spécifiques incorporant un marqueur tel que la biotine.

L'ADN amplifié est ensuite hybridé à la membrane avec les oligonucléotides pré-liés.

Par la suite, l'oligonucléotide est repéré par un produit chimioluminescent ou un système de détection à réaction colorée, permettant de révéler le produit de PCR.

Contrairement à la technique PCR-SSP où les sondes d'hybridation qui seront détectées.

Parmi ses avantages, la bonne adaptation aux typages ponctuels ou en séries avec possibilité de détection des nouveaux allèles (10).

*d. **La technologie Luminex :***

Cette méthode est une variante de la technique reverse PCR-SSO fondée sur le principe de la cytométrie en flux.

Ce système multiplex qui est composé d'une part d'un mélange de billes de polystyrène chacune possédant une fluorescence propre et à la surface desquelles sont fixés un ou plusieurs oligonucléotides connus, et d'autre part d'un cytomètre en flux équipé de 2 lasers permettant l'identification de la bille et la détection des produits PCR qui s'y sont fixés. Chaque locus est amplifié en présence d'amorces biotinylées et l'hybridation à la bille est révélée à l'aide d'un conjugué streptavidine/phycoérythrine. La fluorescence émise témoigne alors de la réaction en surface. (10,24)

Le laser rouge excite les fluorochromes incorporés aux billes de polystyrène et permet l'identification précise de chacune alors que le laser vert excite le fluorochrome qui est couplé à une molécule reporter (anti-immunoglobuline, produit d'amplification ...). La fluorescence émise témoigne de la l'interaction sonde/amplicon se produisant à la surface de la bille, après addition d'un conjugué marqué avec un fluorochrome émettant dans le vert (phycoérythrine).(24)

Ses avantages c'est qu'elle permet l'analyse de réactions multiples au sein d'un seul tube.

Il est ainsi possible d'analyser jusqu'à 100 types de microbilles par puits (chaque type de microbilles étant reconnaissable par son intensité de fluorescence et ses spécificités HLA)(10).

e. PCR-sequencing based typing :

Avec cette méthode, la séquence cible est directement définie à l'aide d'amorces spécifiques et de bases différenciellement marquées de montages chimiques variés servant à stopper l'étape d'allongement après incorporation d'une de ces molécules (bases di-désoxy)(19).

On marque les fragments d'ADN obtenus par PCR grâce à des marqueurs fluorescents puis la taille des fragments obtenus sera déterminée par chromatographie.

Par la suite, le résultat sera affiché sous forme de courbes présentant la fluorescence détectée et l'interprétation se fera en terme de nucléotides (25) .

- **Séquençage de type Sanger:**

Méthode de séquençage de 1^e génération. La technique est basée sur l'utilisation principale de désoxyribonucléosides triphosphates dépourvus de 3' groupes hydroxyle. La technique comprend différents composants qui permettent d'effectuer le séquençage. Ceux-ci incluent la matrice d'ADN à séquencer, les amorces, Taq polymérase pour amplifier le brin matrice, tampon, désoxynucléotides (dNTPs), didésoxynucléotides marqués par fluorescence (ddNTPs) et DMSO (diméthylsulfoxyde) (26).

*f. **Séquençage de nouvelle génération (NGS) :***

L'avènement des techniques de séquençage de nouvelle génération a rendu la tâche de séquençage beaucoup plus simple et plus rapide à moindre coût. (26)

La puissance et l'utilité de NGS reposent sur la possibilité d'évaluer simultanément des millions de paires de bases et surmonter l'ambiguïté grâce à la combinaison de l'amplification clonale, qui fournit un haut niveau de parallélisme, grâce auquel des millions de lectures de séquençage s'effectuent et permettent l'expansion des Régions HLA séquencées.

Le NGS peut alors fournir un typage HLA complet, sans ambiguïté et à haute résolution (27).

7. Nomenclature de l'HLA :

Un comité de nomenclature internationale définit régulièrement des règles strictes d'écriture des résultats du typage HLA (12).

Les nomenclatures des techniques de sérologie et de biologie moléculaire diffèrent :

- La nomenclature sérologique ou générique identifie le locus suivi d'un numéro identifiant l'antigène ex : A3.

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

- La nomenclature de biologie moléculaire (génomique) identifie le gène, suivi d'un astérisque et d'un numéro à deux chiffres (la spécificité de l'allèle) ou quatre à huit chiffres (le variant allélique) ex :A*03 (28) .

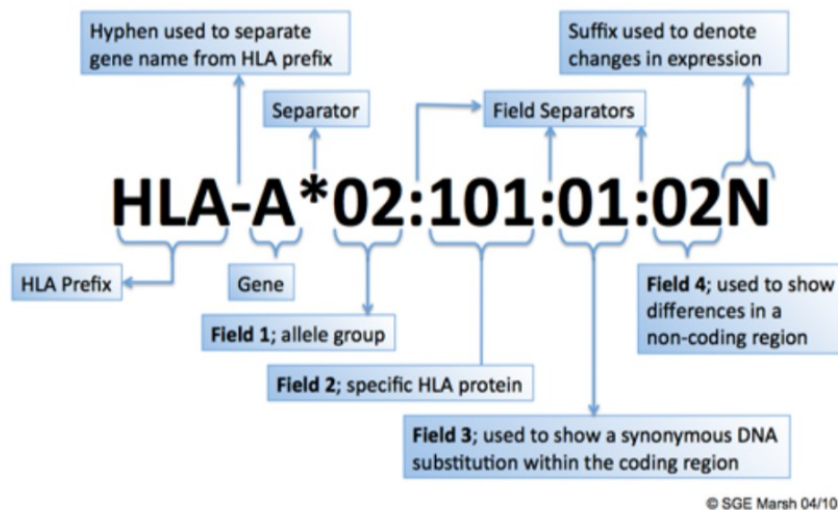


Figure 11 : Nomenclature HLA

Chaque allèle est nommé selon l'exemple HLA-A*02:101:01:02N.

- Le préfixe "HLA" suivi du locus concerné (-A, B, C, DR, DQ, DP) indique qu'il s'agit d'un des gènes codant pour un antigène d'histocompatibilité.
- L'astérisque indique l'obtention du typage par biologie moléculaire par opposition à la sérologie.
- Le premier champ de 2 chiffres (*2 digits*) correspond à un ensemble d'allèles codant pour des molécules HLA similaires. C'est un niveau de résolution faible comparable à celui que l'on obtient avec les techniques sérologiques.

- Le deuxième champ (*4 digits*) est un niveau de résolution intermédiaire définissant chacun des allèles codant pour une séquence protéique différente mais appartenant au même groupe générique.
- Le troisième champ (*6 digits*) correspond à un ensemble d'allèles codant pour une même protéine (substitution d'ADN synonyme dans la région codante).
- le quatrième champ (*8 digits*) est un niveau de haute résolution qui tient compte des mutations situées dans les régions non codantes (28).
- La désignation d'un allèle HLA peut éventuellement être complétée par un suffixe indiquant le niveau d'expression à la surface des cellules de la protéine codée par l'allèle considéré (N, L, S, Q).
 - Les plus fréquents sont les allèles dits "nuls" (N), correspondant à l'absence d'expression de la molécule HLA à la membrane cellulaire (29).

II. Discussion de nos résultats :

1. Comparaison des résultats entre les races :

Dans notre étude, 809 patients étaient inclus, dont 730 de race noire et 79 de race blanche.

Les loci les plus répandus chez la population de race noire étaient: A2 (31%), B49 (11%), DRB1*03 (25%) et DQB1*02 (37%) et ceux prédominant dans la population de race blanche étaient: A2 (24%), B44 (10%), DRB1*03 (19%) et DQB1*02 (32%); tandis que dans l'étude menée par Maria Paximadis et al (30), les allèles prédominant dans la population de race noire étaient : A*30:01 (10,1%), B*58:02 (9,4%) et DRB1*13:01 (12,4%) ; ceux prédominant chez la race blanche étaient: A*02:01 (26%), B*07:02 (14,9%) et DRB1*03 :01 (12,2%).

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

Selon les études menées par Shayne Loubser et al (31) et Maria Paxmadis et al (30), les allèles les plus répandus dans la population de race noire étaient : A*30:02 (11%), B*58:02 (9%),

DRB1*13:01 /DRB1*11:01 (11%) et DQB1*06:02 (19%).

Tableau XXI: Fréquence des loci HLA en fonction de la race

	María Paximadis et al 2012	Shayne Loubser et al 2020	Notre étude 2022
Lieu de l'étude	Afrique du sud	Afrique du sud	Sud du Maroc
Nombre de cas	302 individus (non apparentés) : 200 de race noire 102 de race blanche	142 individus de race noire (non apparentés)	809 individus : 730 de race noire 79 de race blanche
Fréquence des loci HLA chez la race noire	<ul style="list-style-type: none"> • Loci HLA-A : • A*30:01 (10,1%) • A*30:02 (9,6 %) • Loci HLA-B : • B*58:02 (9,4 %) • Et B*42:01 (8,9 %) • Loci HLA-DRB1 : • DRB1*13:01 (12,4%) • DRB1*11:01 (11,6%) • Loci HLA-DQB1 : • - 	<ul style="list-style-type: none"> • Loci HLA-A : • A*30:02 (11%) • <i>et</i> A*30:01 (10%) • Loci HLA-B : • B*58:02 (9%) • Loci HLA-DRB1 : • DRB1*11:01 • <i>et</i> DRB1*13:01 (11%) • Loci HLA-DQB1 : • HLA-DQB1*06:02 (19%), • DQB1*03:19(16%), • DQB1*05:01 (12,6%) • <i>et</i> DQB1*04:02 (12,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Loci HLA-A : • A2 (31%) • A11 (20%) • A1 (18 %) • Loci HLA-B : • B49 (11%) • B8 <i>et</i> B35 (8,9%) • Loci HLA-DRB1 : • DRB1*03 (25 %), • DRB1*15 (17%) • <i>et</i> DRB1*11 (15%) • Loci HLA-DQB1 : • DQB1*02 (37%), • DQB1*03 (35 %) • DQB1*06 (27%)
Fréquence des loci HLA chez la race blanche	<ul style="list-style-type: none"> • Loci HLA-A : • A*02:01 (26 %) • A*01:01 (20 %) • <i>et</i> A*03:01 (12 %) 	-	<ul style="list-style-type: none"> • Loci HLA-A : • A2 (24%), • A3 (10%), • (9,8 %)

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

	<ul style="list-style-type: none"> • Loci HLA-B : • B*07:02 (14,9 %) • et B*08:01 (13,3 %) • Loci HLA-DRB1 : • DRB1*03:01 (12,2%), • DRB1*04:01 et DRB1*15:01 (11,2%) • Loci HLA-DQB1 : 		<ul style="list-style-type: none"> • et A24 (8,3%) • Loci HLA-B : • B44 (10%), • B45 (7,8%) • et B50 (7,5%) • Loci HLA-DRB1 : • DRB1*03 (19%), • DRB1*07 (16%) • et DRB1*13 (15%) • Loci HLA-DQB1 : • DQB1*02 (32%), DQB1*03 (26 %) DQB1*06 (22 %)
--	---	--	---

2. Comparaison des résultats entre ethnies :

Dans notre étude, 809 patients étaient inclus, dont 573 Arabes, 227 Berbères et 9 Sahraouis.

Les loci les plus répandus dans la population Arabe étaient: A2 (27%), B44 (10%), DRB1*03 (21%) et DQB1*02 (35%) et ceux les plus fréquents chez les Berbères étaient: A2 (19%), B14 (7.9%), DRB1*03 et DRB1*15 (16%) et DQB1*03 (28%).

Par ailleurs , dans l'étude menée par A. Arnaiz-Villena et al (32), les loci prédominant dans leur population étaient A2 (43%), B49 (19%), DRB1*07 (24%) et DQB1*02 (42%) ; tandis que dans l'étude de Ester Muñoz et al (33), prédominaient les allèles suivants : A24 (28.8%), B45 (3.2%), DRB1*04 (63.9%) et DQB1*03 (67.2%).

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

Dans l'étude réalisée par Dong Hee Whang et al (34) , les loci les plus répandus étaient : A2 (29%), B7 (4.3%) et DRB1*04 (19.9%).

La population marocaine représente un cas d'étude très intéressant. En effet, hormis la population indigène d'origine Berbère, le Maroc a été marqué par divers flux d'immigration qui se sont succédés à travers les siècles : Phéniciens, Romains, Arabes, Andalous (Musulmans et Juifs), Africains subsahariens, esclaves noirs provenant du Soudan, et Européens (35). Toutes ces populations ont probablement contribué au pool génétique de la population marocaine actuelle (3).

L'impact de cet amalgame sur la distribution et la fréquence des allèles HLA dans la population marocaine saine ont été analysés dans plusieurs études marocaines.

Les principales populations choisies pour comparer les échantillons marocains sont algériennes (36) , tunisienne (37), libyenne (38), espagnole (39), basque (39,40), italienne (41), sarde (41), turque (42) , crétoise (43), française (40,44), grecque (45) , portugaise (40,41) , juive (46), camerounaise (47), gabonaise (48) et sénégalaise (49) .

L'analyse des différentes publications montre que la population marocaine partage certains groupes d'allèles avec les populations maghrébines et d'autres avec les populations européennes notamment A30 avec l'Espagne, la Corse et la Sardaigne; A68 avec la Turquie ; A23 avec la Crète ; B44 avec l'Espagne, le Pays Basque et la France . Cependant , un certain nombre de particularités ont été rapportées (2), telles que le locus HLA-A25, fréquemment observé en Europe, et qui est rare dans la population marocaine (35) .

Le locus A43, fréquent dans les populations africaines (41), est absent dans les études marocaines (4,7), algériennes (36,50) et tunisiennes (51).

La fréquence du locus DRB1*07, estimée à 20,5 % dans la population de Souss (3), représente une des valeurs les plus élevées décrites pour ce locus. Seuls les Basques et les Espagnols rapportent de telles fréquences dans la population, estimée à 19% (40).

Tableau XXII: Fréquence des loci HLA en fonction de l'ethnie

		Notre étude (n=809)		A. Amaiz-Villena et al (32) (n=106)	Ester Muñiz et al (33) (n=47)	Dong Hee Whang et al (34) [(N=1500)
		Arabes	Les berbères	Arabe(Algeria)	Chimila(colombia)	Asiatique(koreans)
Loci HLA-A	A1	8,2	17	23	2.1	1.7
	A2	27	19	43	15.1	29
	A3	-	16	16	-	1.9
	A23	9	-	7	2.1	-
	A24	8.3	7,2	18	28.8	22.4
Loci HLA-B	B7	-	6,8	12	1.1	4.3
	B14	-	7,9	11	1.1	1.4
	B44	10	7,4	17	1.1	9
	B45	8,2	-	4	3.2	-
	B49	7,5	7	19	-	-
	B50	7.4	6,8	10	-	0.1
Loci HLA- DRB1	DRB1 *03	21	16	23	12.8	2.1
	DRB1 *04	-	15	0	63.9	19.9
	DRB1 *07	17	12	24	1.1	6.4
	DRB1 *11	12	-	10	1.1	4.3
	DRB1 *13	14	14	7	3.2	10.2
	DRB1 *15	-	16	22	9.6	12
Loci HLA- DQB1	DQB1 *02	35	25	42	4.3	-
	DQB1 *03	26	28	29	67.2	-
	DQB1 *05	14	13	26	1.1	-
	DQB1 *06	21	26	7	15.9	-

3. Comparaison avec d'autres régions

Tous les travaux disponibles sur le polymorphisme HLA dans la population marocaine montrent que les groupes d'allèles HLA-A, -B et -DRB1 ont été les plus étudiés, suivis de -DQB1.

Selon les études, le nombre d'allèles identifiés varie entre 16 et 20 pour HLA-A, 24 et 29 pour HLA-B, 11 et 13 pour HLA-DRB1 et 5 pour HLA-DQB1.

L'analyse des différentes publications montre que la population marocaine partage certains groupes d'allèles avec les populations maghrébines (A30, A68, DQB1*02, DQB1*03, DQB1*06) et d'autres avec les populations européennes (A30 avec l'Espagne, la Corse et la Sardaigne ; A68 avec la Turquie ; B44 avec l'Espagne, le Pays Basque et la France) (35).

Nous confirmons la prévalence des loci A2, A1, A3 et A30 dans la population marocaine, avec une fréquence maximale pour A2 (24,54%) comme dans la plupart des populations à travers le monde (41). Il est intéressant de noter que le locus A43, qui est fréquemment observé dans les populations africaines (41), est absent dans notre échantillon et dans d'autres échantillons de population marocaine (4,7). Il est également absent chez les algériens (36,50) et les tunisiens(51). L'HLA A24 majoritairement présent dans la population sud brésilienne (52) et saoudienne (53) , est aussi fréquent dans la nôtre (7,91%). HLA-B44 est le locus le plus fréquent dans notre étude (9,64%) ainsi que dans d'autres études marocaines (54) européennes(40) et brésilienne (52).

L' HLA B50 fréquent dans la population saoudienne (55) est aussi fréquent dans notre échantillon (7,11%). Les loci DRB1*3 et DRB1*4, connus pour être associés au diabète, sont très fréquents dans notre étude (26,49% et 5,45 % respectivement), comme dans les autres populations marocaines étudiées (54), et la population sud-africaine (56) ainsi que saoudienne (55) pour le DRB1*3 et la population sud brésilienne (52) pour le DRB1*4. En revanche, le locus DRB1*15 semble fréquent dans notre population (12,53%), ainsi que dans la population chinoise (57).

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

Concernant les spécificités alléliques des loci HLA- DQB1, trois travaux seulement ont été consacrés à leur étude dans les régions d'Agadir (3), El Jadida (4) et de Chaouya (5) .

Les loci DQ2 et DQ3 sont parmi les plus fréquent au sein de la populations d'Afrique du Nord (58). Nous confirmons cette observation avec une prévalence pour le DQB1*02 (31,95 %) et DQB1*03 (26,49%) comme c'est le cas des études marocaines (35), ainsi que chez les Algériens d'Oran, les Espagnols et les Basques (50), les saoudiens (55) et les chinois (57) pour DQB1*03.

Le locus DQB1*05 est prédominant dans la population thaïlandaise (59) et dans la nôtre (13,38%), et le locus DQB1*06 qui représente un locus commun à toutes les populations maghrébines (58) montre une fréquence élevée dans notre population de 22,72% .

Toutefois, un certain nombre de particularités ont été rapportées.

Le locus HLA-A25, fréquemment observé en Europe est absent dans notre série.

Le locus A43, fréquent dans les populations africaines (41), est absent dans notre série ainsi que dans l'étude algériennes (36,50) et tunisiennes (51). La fréquence du locus DRB1*07, estimée à 20,5% dans la population de Souss (3). Alors que dans notre série, DRB1*07 a une fréquence de 14%.

Les similitudes entre les marocains et d'autres populations ont été analysées et les principales publications affirment que les populations maghrébines sont génétiquement plus proches des Marocains. Les populations d'africane, géographiquement proches du Maroc, sont génétiquement plus proches de la population marocaine que certaines populations d'Afrique subsahariennes (2).

4. Limites et perspectives

Au terme de cette étude, il apparaît clairement que le système HLA n'a pas encore été suffisamment exploré dans la population marocaine, malgré l'existence de plateaux techniques performants et d'un réel savoir-faire. Plusieurs raisons peuvent être invoquées, parmi lesquelles la rareté des laboratoires HLA, l'absence de structures de recherche, le coût élevé des examens (infrastructures et réactifs), la difficulté à publier dans des revues indexées lorsque les moyens ne permettent pas toujours d'utiliser des techniques de pointe comme le séquençage. L'activité HLA s'est surtout développée dans certaines structures publiques, à savoir les centres hospitaliers universitaires (Rabat, Casablanca, Marrakech), l'institut Pasteur et l'Institut national d'hygiène. Ces centres réalisent les examens de routine (typages HLA, recherche et identification d'anticorps anti-HLA, *cross match*). L'exploration de la diversité HLA mérite d'être poursuivie afin d'établir une base de données nationale de la population marocaine saine.



CONCLUSION



Le système HLA, également connu sous le terme complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) est caractérisé par son polymorphisme génétique, à l'origine d'une large variation inter-populationnelle.

Le typage HLA de cette diversité structurale est largement utilisé en médecine pour la sélection des donneurs et des receveurs de greffons d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques et aussi pour l'études de plusieurs associations HLA-Maladies, telles que la spondylarthrite ankylosante (HLA-B27) , la maladie de Behçet (HLA-B51), la maladie cœliaque (HLA-DQ2/DQ8), la PR (HLA-DR4), le diabète, la prédisposition à certaines infections ou à une hypersensibilité médicamenteuse et autres. En cancérologie, l'étude des gènes HLA s'est non seulement concentrée sur le risque de cancer, mais a également constaté que certaines tumeurs présentent des mutations somatiques récurrentes dans certains gènes HLA classe I, y compris des mutations qui favorisent une perte d'hétérozygotie allélique.

L'analyse de la distribution spécifique des allèles HLA dans une population donnée permet aussi d'analyser l'histoire du peuplement dans une région donnée et d'établir les caractéristiques génétiques de ces populations.

Notre étude a mis en évidence un certain degré de polymorphisme HLA au sein de la population du Sud du Maroc, avec des variations selon la race, l'ethnie et les régions géographiques. Cependant, il apparaît que ce système n'est pas encore suffisamment exploré chez l'ensemble de la population marocaine, afin de mieux connaître le profil immunogénétique en confrontant nos données à celles des autres régions du Maroc. D'où l'intérêt d'études complémentaires exhaustives avec une collaboration avec les autres centres et laboratoires HLA nationaux.



Résumé

Notre étude avait comme objectif de déterminer la fréquence et la distribution des loci HLA-A, B, DR et DQ chez la population du Sud du Maroc selon l'ethnie, la race et les régions géographiques afin d'approfondir les connaissances actuelles concernant la distribution et le polymorphisme HLA dans la population marocaine.

Il s'agit d'une étude transversale descriptive et analytique ayant porté sur la population de la région de Marrakech, de Béni Mellal et des zones du Sud.

Nous avons recruté 809 patients colligés au niveau du laboratoire HLA du CRC au CHU Mohammed VI de Marrakech, et qui ont bénéficié d'un typage HLA A, B, DRB1 et DQB1, dans le cadre du bilan pré-greffe (organes et Moelle osseuse) durant une période de 7 ans, allant de 2014 à 2020.

Nous avons noté une concordance entre les deux sexes et une moyenne d'âge de 26 +/- 16.5 ans.

Par contre au niveau de la race et l'ethnie, on a remarqué une prédominance de la race blanche (90,23%) et des Arabes (70,82%). La région la plus représentée était celle de Marrakech-Safi avec 56,24%.

Les loci HLA les plus fréquents dans notre étude étaient : A2 (24,54%), A1 (10,63%), A3 (9,58%) ; B44 (9,64%) , B45 (7,42%) , B49 (7,29%) ; DRB1*03 (19,25%) ; DRB1*07 (15,5%) ; DRB1*13 (13,82%) ; DQB1*02 (31,95%) ; DQB1*03 (26,49%) ; et DQB1*06 (22,72%).

Chez la race blanche, prédominaient les loci HLA A2 (24%), B44 (10%), DRB1*03 (19%) et DQB1*02 (32%) contre les loci A2 (31%), B49 (11%), DRB1*03 (25%) et DQB1*02 (37%) chez la race noire, et les loci HLA A2 (27%), B44 (10%), DRB1*03 (21%) et DQB1*02 (35%) étaient plus

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

fréquemment retrouvés chez les Arabes, contre les loci A2 (19%), B14 (7.9%), DRB1*03 et DRB1*15 (16%) et DQB1*03 (28%) chez les Berbères.

Les données de notre soulignent l'importance s'explorer le système HLA à travers davantage d'études complémentaires dans le cadre d'une collaboration nationale en vue de mieux déterminer le profil immunogénétique de la population marocaine.

Abstract

Our study aimed to determine the frequency and distribution of HLA–A, B, DR and DQ loci in the population of southern Morocco according to ethnicity, race and geographical regions in order to deepen current knowledge concerning the HLA distribution and polymorphism in the Moroccan population.

This is a cross–sectional descriptive and analytical study that focused on the population of the region of Marrakech, Beni Mellal and southern areas.

We recruited 809 patients collected at the HLA laboratory of the clinical research center at the university hospital Mohammed VI in Marrakech, and who benefited from HLA A, B, DRB1 and DQB1 typing, as part of the pre–transplant assessment (organs and bone marrow) over a period of 7 years, from 2014 to 2020.

We noted a concordance between the two sexes and an average age of 26 +/- 16.5 years.

On the other hand, at the level of race and ethnicity, there was a predominance of the white race (90.23%) and Arabs (70.82%). The most represented region was that of Marrakech–Safi with 56.24%.

The most frequent HLA loci in our study were: A2 (24.54%), A1 (10.63%), A3 (9.58%); B44 (9.64%), B45 (7.42%), B49 (7.29%); DRB1*03 (19.25%); DRB1*07 (15.5%); DRB1*13 (13.82%); DQB1*02 (31.95%);, DQB1*03 (26.49%); and DQB1*06 (22.72%).

In the white race, A2 (24%), B44 (10%), DRB1*03 (19%), DQB1*02 (32%) predominated against A2 (31%), B49 (11%), DRB1*03 (25%), DQB1*02 (37%) in the black race, and the A2 loci (27%), B44 (10%), DRB1*03 (21%), DQB1*02 (35%) were more frequently found in Arabs, against loci A2 (19%), B14 (7.9%), DRB1*03 and DRB1*15 (16%), DQB1*03 (28%) in Berbers.

Distribution des loci HLA chez une population du Sud du Maroc

The data of our study underline the importance of exploring the HLA system through more complementary studies within the framework of a national collaboration in order to better determine the immunogenetic profile of the Moroccan population.

ملخص

هدفت دراستنا إلى تحديد تواتر وتوزيع جينات HLA-A و B و DR و DQ في سكان جنوب المغرب وفقاً للعرق والسلالة و المناطق الجغرافية من أجل تعميق المعرفة الحالية بشأن توزيع HLA وتعدد المورفولوجيا عند ساكنة المغرب .

هذه دراسة افقية وصفية وتحليلية ركزت على ساكنة جهة مراكش وبني ملال والمناطق الجنوبية.

قمنا بجمع 809 مرضى على مستوى مختبر HLA التابع لمركز البحوث السريرية في المستشفى الجامعي محمد السادس في مراكش، والذين استفادوا من تصنيف HLA A و B و DRB1 و DQB1، في نطاق التقييم قبل الزرع (الأعضاء ونخاع العظام) على مدى 7 سنوات، من 2014 إلى 2020.

لاحظنا وجود توافق بين الجنسين ومتوسط عمر 26 +/- 16.5 سنة.

من ناحية أخرى، على مستوى العرق و السلالة، كانت هناك غلبة للسلالة البيضاء (90.23%) والعرب (70.82%). وكانت أكثر المناطق تمثيلاً هي منطقة مراكش أسفي بنسبة 56.24%.

كانت جينات HLA الأكثر شيوعاً في دراستنا هي:

A2 (24,54%), A1 (10,63%), A3 (9,58%) ; B44 (9,64%) , B45 (7,42%) , B49 (7,29%) ; DRB1*03 (19,25%), DRB1*07 (15,5%), DRB1*13 (13,82%); DQB1*02 (31,95%), DQB1*03 (26,49%), DQB1*06 (22,72%).

في السلالة البيضاء، سادت الجينات A2 (24%) ; B44 (10%) ; DRB1*03 (19%)
DQB1*02 (32%) ;

مقابل A2 (31%) ; B49 (11%) ; DRB1*03 (25%) ; DQB1*02 (37%) في السلالة
السوداء، و الجينات A2 (27%) ; B44 (10%) ; DRB1*03 (21%) ; DQB1*02 (35%)
بشكل متكرر في العرب، مقابل الجينات A2 (19%) ; B14 (7.9%)
DRB1*03/DRB1*15 (16%) ; DQB1*03 (28%) في البربر.

تؤكد بيانات دراستنا على أهمية استكشاف نظام HLA من خلال المزيد من الدراسات
التكميلية في إطار تعاون وطني من أجل تحديد ملف الجينات المناعية للسكان المغاربة بشكل أفضل.



ANNEXE



Fiche d'exploitation

Nom :

Réf

laboratoire :

Prénom :

Sexe : F M

Age : ans

Téléphone :

Adresse:.....

Race : Blanche Noire

Origine : Berbère Arabe Sahraoui

Région : Marrakech-Safi Drâa-Tafilalet Souss-Massa

Béni Mellal-Khénifra Casablanca-Settat Rabat-Salé-Kénitra

Fès-Meknès l'oriental Tanger-Tétouan-Al Hoceïma

Guelmim-Oued Noun Dakhla-Oued Ed Dahab Laâyoune-Sakia El Hamra

Résultats du typage :

HLA-A : locus A(1): locus A(2):.....

HLA-B : locus B(1): locus B(2):.....

HLA-DRB : locus DRB(1): locus DRB(2):.....

HLA-DQB : locus DQB(1):..... locus DQB(2):.....



BIBLIOGRAPHIE



1. **Brick C, Belgnaoui FZ, Atouf O, Aoussar A, Bennani N, Senouci K, Et Al.**
Pemphigus and HLA in Morocco.
Transfusion Clinique et Biologique. 1 oct 2007;14(4):402-6.
2. **Brick C, Atouf O, Bouayad A, Essakalli M.**
Moroccan study of HLA (-A, -B, -C, -DR, -DQ) polymorphism in 647 unrelated controls:
Updating data.
3. **Izaabel H, Garchon HJ, Caillat-Zucman S, Beaurain G, Akhayat O, Bach JF, Et Al.**
HLA class II DNA polymorphism in a Moroccan population from the Souss, Agadir area.
Tissue Antigens. 1998;51(1):106.
4. **Gómez-Casado E, Del Moral P, Martínez-Laso J, García-Gómez A, Allende L, Silvera-Redondo C, Et Al.**
HLA genes in Arabic-speaking Moroccans: close relatedness to Berbers and Iberians.
Tissue Antigens. mars 2000;55(3):239-49.
5. **Oumhani K, Canossi A, Piantatelli D, Di Rocco M, Del Beato T, Liberatore G, Et Al.**
Sequence-Based analysis of the HLA-DRB1 polymorphism in Metalsa Berber and Chaouya Arabic-speaking groups from Morocco.
Human Immunology. 1 févr 2002;63(2):129-38.
6. **Piantatelli D, Canossi A, Aureli A, Oumhani K, Del Beato T, Di Rocco M, Et Al.**
Human leukocyte antigen-A, -B, and -Cw polymorphism in a Berber population from North Morocco using sequence-based typing.
Tissue Antigens. févr 2004;63(2):158-72.
7. **Choukri F, Chakib A, Himmich H, Raissi H, Caillat-Zucman S.**
HLA class I polymorphism in a Moroccan population from Casablanca: HLA-A and -B polymorphism in Moroccans.
European Journal of Immunogenetics. juin 2002;29(3):205-11.

8. **Moalic V.**
Comment est réalisé un typage HLA ? How is HLA typing performed? :5.
9. **Erlich H.**
HLA DNA typing: past, present, and future.
Tissue Antigens. juill 2012;80(1):1-11.
10. **Dunckley H.**
HLA Typing by SSO and SSP Methods.
In: Christiansen FT, Tait BD, éditeurs. Immunogenetics [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2012 [cité 16 nov 2021]. p. 9-25. (Methods in Molecular Biology™; vol. 882). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-61779-842-9_2
11. **Krensky Am, Clayberger C.**
Structure of HLA Molecules and Immunosuppressive Effects of HLA Derived Peptides.
International Reviews of Immunology. janv 1996;13(3):173-85.
12. **Sheldon S, Poulton K.**
HLA Typing and Its Influence on Organ Transplantation.
In: Transplantation Immunology [Internet]. New Jersey: Humana Press; 2006 [cité 16 nov 2021]. p. 157-74. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1385/1-59745-049-9:157>
13. **Hurley CK.**
Naming HLA diversity: A review of HLA nomenclature.
Human Immunology. juill 2021;82(7):457-65.
14. **Robinson J, Halliwell JA, McWilliam H, Lopez R, Parham P, Marsh SGE.**
The IMGT/HLA database.
Nucleic Acids Res. janv 2013;41(Database issue):D1222-1227.
15. **The MHC Sequencing Consortium. Complete Sequence And Gene Map Of A Human major histocompatibility complex.**
Nature. oct 1999;401(6756):921-3.

16. **Mccluskey J, Kanaan C, Diviney M.**
Nomenclature and Serology of HLA Class I and Class II Alleles.
In: Coligan JE, Bierer BE, Margulies DH, Shevach EM, Strober W, éditeurs. Current Protocols in Immunology [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2003 [cité 16 nov 2021]. p. ima01s52. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471142735.ima01s52>
17. **Klein J, Sato A.**
The HLA System.
Mackay IR, Rosen FS, éditeurs. N Engl J Med. 7 sept 2000;343(10):702-9.
18. **Choo SY.**
The HLA system: genetics, immunology, clinical testing, and clinical implications.
Yonsei Med J. 28 févr 2007;48(1):11-23.
19. **Doxiadis Iin, Claas Fhj.**
The Short Story of HLA and Its Methods.
In: Sundmacher R, éditeur. Developments in Ophthalmology [Internet]. Basel: KARGER; 2002 [cité 16 nov 2021]. p. 5-11. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/67651>
20. **Jiao Y, Li R, Wu C, Ding Y, Liu Y, Jia D, Et Al.**
High-sensitivity HLA typing by Saturated Tiling Capture Sequencing (STC-Seq).
BMC Genomics. déc 2018;19(1):50.
21. **Vartdal F, Gaudernack G, Funderud S, Bratlie A, Lea T, Ugelstad J, Et Al.**
HLA class I and II typing using cells positively selected from blood by immunomagnetic isolation – a fast and reliable technique.
Tissue Antigens. 11 déc 2008;28(5):301-12.
22. **M A, M Y, A R, Solgi G.**
HLA-DR Typing by Polymerase Chain Reaction with Sequence- Specific Primers Compared to Serological typing.
Journal of Research in Medical Sciences. 1 déc 2004;6.

23. **Lynas C, Hurlock NJ, Copplestone JA, Prentice AG, Mcgonigle RJ.**
HLA-DR typing for kidney transplants: advantage of polymerase chain reaction with sequence specific primers in a routine hospital laboratory.
Journal of Clinical Pathology. 1 juill 1994;47(7):609-12.
24. **Testi M, Andreani M.**
Luminex-Based Methods in High-Resolution HLA Typing.
In: Bugert P, éditeur. Molecular Typing of Blood Cell Antigens [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2015 [cité 20 déc 2021]. p. 231-45. (Methods in Molecular Biology; vol. 1310). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-2690-9_19
25. **Rozemuller EH, Chadwick B, Charron D, Baxter-Lowe LA, Eliaou JF, Johnston-Dow L, Et Al.**
Sequenase sequence profiles used for HLA-DPB1 sequencing-based typing.
Tissue Antigens. janv 1996;47(1):72-9.
26. **Verma M, Kulshrestha S, Puri A.**
Genome Sequencing.
In: Keith JM, éditeur. Bioinformatics [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017 [cité 21 déc 2021]. p. 3-33. (Methods in Molecular Biology; vol. 1525). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6622-6_1
27. **Lind C, Ferriola D, Mackiewicz K, Heron S, Rogers M, Slavich L, Et Al.**
Next-generation sequencing: the solution for high-resolution, unambiguous human leukocyte antigen typing.
Human Immunology. oct 2010;71(10):1033-42.
28. **Fung Mk, Benson K.**
Using HLA Typing to Support Patients with Cancer.
Cancer Control. janv 2015;22(1):79-86.
29. **HLA Nomenclature @ Hla.Alleles.Org [Internet]. [Cité 1 Févr 2022]. Disponible Sur: <http://hla.alleles.org/nomenclature/naming.html>**

30. **Paximadis M, Mathebula TY, Gentle NL, Vardas E, Colvin M, Gray CM, Et Al.**
Human leukocyte antigen class I (A, B, C) and II (DRB1) diversity in the black and Caucasian South African population.
Human Immunology. janv 2012;73(1):80-92.
31. **Loubser S, Paximadis M, Gentle NI, Puren A, Tiemessen Ct.**
Human leukocyte antigen class I (A, B, C) and class II (DPB1, DQB1, DRB1) allele and haplotype variation in Black South African individuals.
Human Immunology. janv 2020;81(1):6-7.
32. **Arnaiz-Villena A, Benmamar D, Alvarez M, Diaz-Campos N, Varela P, Gomez-Casado E, Et Al.**
HLA allele and haplotype frequencies in Algerians.
Human Immunology. août 1995;43(4):259-68.
33. **Arnaiz-Villena A, Palacio-Gruber J, Muñiz E, Alonso-Rubio J, Gomez-Casado E, Cruz-Robles D, Et Al.**
HLA genes in Chimila Amerindians (Colombia), the Peopling of America and Medical implications. :31.
34. **Whang Dh, Yang Ys, Hong Hk.**
Allele and Haplotype Frequencies of Human Leukocyte Antigen-A, -B, and -DR Loci in Koreans: DNA Typing of 1,500 Cord Blood Units.
Ann Lab Med. 1 déc 2008;28(6):465-74.
35. **Brick C, Atouf O, Essakalli M.**
Le système HLA dans la population marocaine : revue générale.
Transfusion Clinique et Biologique. oct 2015;22(5-6):299-311.
36. **Arnaiz-Villena A, Benmamar D, Alvarez M, Diaz-Campos N, Varela P, Gomez-Casado E, Et Al.**
HLA allele and haplotype frequencies in Algerians. Relatedness to Spaniards and Basques.
Hum Immunol. août 1995;43(4):259-68.

37. **Ayed K, Ayed-Jendoubi S, Sfar I, Labonne M-P, Gebuhrer L.**
HLA class-I and HLA class-II phenotypic, gene and haplotypic frequencies in Tunisians by using molecular typing data.
Tissue Antigens. oct 2004;64(4):520-32.
38. **HLA-A, -B And -DRB1 Allele Frequencies In Cyrenaica Population (Libya) And Genetic relationships with other populations – PubMed [Internet].** [cité 11 mars 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23079236/>
39. **Martinez-Laso J, Juan D, Martinez-Quiles N, Gomez-Casado E, Cuadrado E, Arnaiz-Villena A.**
The contribution of the HLA-A, -B, -C and -DR, -DQ DNA typing to the study of the origins of Spaniards and Basques.
Tissue Antigens. avr 1995;45(4):237-45.
40. **Imanishi T, Azaka T, Kimura A, Tokugana K, Gojobori T.**
Allele and haplotype frequencies for HLA and complement loci in various ethnic groups.
Oxford University Press. 1992;1065-220.
41. **Charron D.**
HLA, genetic diversity of hla: functional and medical implications.
Paris: EDK. 1997;
42. **Arnaiz-Villena A, Karin M, Bendikuzé N, Gomez-Casado E, Moscoso J, Silvera C, Et Al.**
HLA alleles and haplotypes in the Turkish population: relatedness to Kurds, Armenians and other Mediterraneans: HLA in Turks.
Tissue Antigens. avr 2001;57(4):308-17.
43. **Arnaiz-Villena A, Iliakis P, González-Hevilla M, Longás J, Gómez-Casado E, Sfyridaki K, Et Al.**
The origin of Cretan populations as determined by characterization of HLA alleles: HLA genes in Cretans and other Mediterraneans.
Tissue Antigens. mars 1999;53(3):213-26.

44. **Gibert M, Reviron D, Mercier P, Chiaroni J, Boetsch G.**
HLA-DRB1 and DQB1 polymorphisms in southern France and genetic relationships with other Mediterranean populations.
Hum Immunol. sept 2000;61(9):930-6.
45. **Papassavas Ec, Spyropoulou-Vlachou M, Papassavas Ac, Schipper Rf, Doxiadis In, Stavropoulos-Giokas C.**
MHC class I and class II phenotype, gene, and haplotype frequencies in Greeks using molecular typing data.
Human Immunology. juin 2000;61(6):615-23.
46. **Roitberg-Tambur A, Witt CS, Friedmann A, Safirman C, Sherman L, Battat S, Et Al.**
Comparative analysis of HLA polymorphism at the serologic and molecular level in Moroccan and Ashkenazi Jews.
Tissue Antigens. août 1995;46(2):104-10.
47. **Pimtanonthai N, Hurley Ck, Leke R, Klitz W, Johnson Ah.**
HLA-DR and -DQ polymorphism in Cameroon.
Tissue Antigens. 1 juill 2001;58(1):1-8.
48. **Migot-Nabias F, Fajardy I, Danze PM, Everaere S, Mayombo J, Minh TN, Et Al.**
HLA class II polymorphism in a Gabonese Banzabi population.
Tissue Antigens. juin 1999;53(6):580-5.
49. **Dieye A, Diaw MI, Rogier C, Trape Jf, Sarthou JI.**
HLA-A, -B, -C, -DR, -DQ typing in a population group of Senegal: distribution of HLA antigens and HLA-DRB1*13 and DRB1*11 subtyping by PCR using sequence-specific primers (PCR-SSP).
Tissue Antigens. mars 1996;47(3):194-9.

50. **Arnaiz-Villena A, Martínez-Laso J, Gómez-Casado E, Díaz-Campos N, Santos P, Martinho A, Et Al.**
Relatedness among Basques, Portuguese, Spaniards, and Algerians studied by HLA allelic frequencies and haplotypes.
Immunogenetics. 1 nov 1997;47(1):37-43.
51. **Ayed K, Bardi R, Gebuhrer L, Gorgi Y, Betuel H.**
HLA-A,B,C and DR antigens in a sample of the Tunisian population.
Tissue Antigens. mai 1987;29(5):225-31.
52. **Boquett JA, Nunes JM, Buhler S, De Oliveira MZ, Jobim LF, Jobim M, Et Al.**
The HLA-A, -B and -DRB1 polymorphism in a large dataset of South Brazil bone marrow donors from Rio Grande do Sul: HLA-A, -B and -DRB1 genetic diversity in Southern Brazil.
HLA. janv 2017;89(1):29-38.
53. **Texte Intégral [Internet]. [Cité 13 Nov 2021]. Disponible Sur:**
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.544768/pdf>
54. **Brick C, Bennani N, Atouf O, Essakalli M.**
HLA-A, -B, -DR and -DQ allele and haplotype frequencies in the Moroccan population: a general population study.
Transfusion Clinique et Biologique. déc 2006;13(6):346-52.
55. **Jawdat D, Uyar Fa, Alaskar A, Müller Cr, Hajeer A.**
HLA-A, -B, -C, -DRB1, -DQB1, and -DPB1 Allele and Haplotype Frequencies of 28,927 Saudi Stem Cell Donors Typed by Next-Generation Sequencing.
Front Immunol. 22 oct 2020;11:544768.
56. **Janse Van Rensburg WJ, De Kock A, Bester C, Kloppers JF.**
HLA major allele group frequencies in a diverse population of the Free State Province, South Africa.
Heliyon. avr 2021;7(4):e06850.

57. **Zhou X-Y, Zhu F-M, Li J-P, Mao W, Zhang D-M, Liu M-L, Et Al.**
High-Resolution Analyses of Human Leukocyte Antigens Allele and Haplotype Frequencies
Based on 169,995 Volunteers from the China Bone Marrow Donor Registry Program.
De Re V, éditeur. PLoS ONE. 30 sept 2015;10(9):e0139485.
58. **Hors J, El Chenawi F, Djoulah S, Hafez M, Abbas F, El Borai H.**
HLA in North African populations: 12th international histocompatibility workshop NAFR
report. Paris: EDK. 1997;328-34.
59. **Satapornpong P, Jinda P, Jantararoungtong T, Koomdee N, Chaichan C, Pratoomwun J, Et Al.**
Genetic Diversity of HLA Class I and Class II Alleles in Thai Populations: Contribution to
Genotype-Guided Therapeutics.
Front Pharmacol. 27 févr 2020;11:78.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض
والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.
وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.
وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة الطبية
متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه
الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

أطروحة رقم 120

سنة 2022

توزيع جينات HLA عند ساكنة في جنوب المغرب

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/04/01
من طرف

الآنسة فاطمة الزهراء وحماني

المزودة في 11 دجنبر 1992 بأكادير

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

نظام HLA - جنوب المغرب - السلالة - العرق - التردد

اللجنة

الرئيس

م. أمين

السيد

المشرف

أستاذ في علم الأوبئة

ب. أدمو

السيد

أستاذ في طب المناعة

ا. التازي

السيد

الحكام

أستاذ في أمراض الدم

م. أيت عمرو

السيد

أستاذ في أمراض الدم