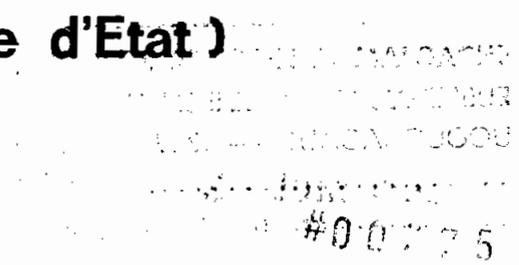


RECHERCHES SUR LE PHÉNOTYPE DE
L'ALPHA₁ ANTITRYPSINE DU NOIR AFRICAIN
ATTEINT DE CANCER PRIMITIF DU FOIE



THÈSE
pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)



Présentée et soutenue publiquement le 10 Juillet 1980

par **HONDÉ Michel**

Né le 12 Mars 1947 à Duékoué

Interne des Hôpitaux

PRESIDENT de THÈSE : Monsieur le Professeur R. LOUBIÈRE

MEMBRES du JURY : Monsieur le Professeur N. COULIBALY

Monsieur le Professeur Y. ATTIA

Monsieur le Professeur M. CLERC

UNIVERSITE NATIONALE
DE COTE D'IVOIRE

FACULTE DE MEDECINE
-0-

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT DE LA FACULTE DE MEDECINE
1979 - 1980

DOYEN : M. YANGNI-ANGATE Antoine

PROFESSEURS :

M.M.	ALLANGBA	Koffi	Chirurgie
	ASSI ADOU	Jérôme	Pédiatrie.
	ATTIA	Yao Roger	Hépto-Gastro-Entérologie.
	AYE	Hyppolite	Médecine
	BERTRAND	Edmond	Clinique Médicale
	BONDURAND	Alain	Anesthésie-Réanimation
	CARRICABURU	Pierre	Biophysique.
	CLERC	Michel	Biochimie.
	CORNET	Lucien	Chirurgie.
	COULIBALY	Nagbéle	Pneumo-Phthisiologie
	DOUCET	Jean	Parasitologie.
	ESSOH NOMEL	Paul	Pédiatrie.
	ETTE	Ambroise	O.R.L.
	ETTE	Marcel	Anatomie Pathologique.
	GUESSENND	Kouadio Georges	Médecine Sociale.
	KEBE	Memel	Anatomie Chirurgie.
	LE GUYADER	Armand	Anatomie Chirurgie.
	LOUBIERE	Robert	Anatomie Pathologique.
	SANGARE	Souleymane	Ophtalmologie.
	SANGARET	Malik	Gynécologie-Obstétrique.
	VILASCO	Jacob	Odonto-Stomatologie.
	YANGNI-ANGATE	Antoine	Chirurgie.

PROFESSEURS ASSOCIES:

M.M.	CABANNES	Raymond	Hémato-Immunologie.
	DUCHASSIN	Marcel	Bactériologie.
	GIORDANO	Christian	Neurologie.
	HAEFFNER	Georges	O.R.L.
	HAZERA	Max	Psychiatrie.

PROFESSEUR EN SERVICE EXTRAORDINAIRE :

M. HEROIN Pierre Dermatologie.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

M.M. AHOLI Paul Pédiatrie.
ASSALE N'dri Parasitologie.
BEDA Yao Bernard Médecine
BOHOUSSOU Kouadio Gynécologie-Obstétrique.
BRETTE Jean-Philippe Gynécologie-Obstétrique.
COULIBALY André Chirurgie.
COWPLI-BONI Kwassi Philippe Anatomie Chirurgie.
DIARRA Samba Gynécologie-Obstétrique.
DJIBO William Chirurgie.
GALLAIS Hervé Maladies Infectieuses.
KOUASSI Manassé Stomatologie.
LONSDORFER Jean Physiologie.
METRAS Dominique Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
ODI Assamoi Cardiologie.
RAIN Jean Didier Immuno-Hématologie.
ROUX Constant Chirurgie Infantile.
SOUBEYRAND Jacques Médecine Interne
YAO-DJE Christophe Chirurgie-Urologie.

CHEFS DE TRAVAUX :

M.M. BOUTROS-TONI Fernand Physiologie-Exploration Fonctionnelle.
DAGO AKRIBI Augustin Médecine Légale.
EHOUMAN Armand Histologie-Embryologie Cytogénétique.
Mme MORLIER Geneviève Histologie-Embryologie Cytogénétique.
Mme RAIN Bernadette Anatomie Pathologique.

ASSISTANTS DE FACULTE - CHEFS DE CLINIQUE DES HOPITAUX :

M.M. ABY Blaguet Radio-Diagnostic.
ANDOH Joseph Pédiatrie.
BAMBA Mema O.R.L.
BENIE Tha Michel Gynécologie-Obstétrique.

ASSISTANTS DE FACULTE - CHEFS DE CLINIQUE DES HOPITAUX (suite) :

M.M.	BOUCHEZ	Paul	Médecine
	BURDIN	Jacques	Cardiologie.
	CHIAUVET	Jacques	Cardiologie.
Mme	CISSE	Geneviève	O.R.L.
M.	COFFI	Sylvain	Anesthésie-Réanimation
Mlle	COULIBALY	Kharidiata	Gynécologie-Obstétrique.
M.M.	DELAFOSSÉ	Charles	Psychiatrie.
	DJEDJE	André-Théodore	Radiologie.
	DJEDJE	Mady	Chirurgie.
	EKRA	Alain	Cardiologie.
	FADIGA	Dougoutiki	Pneumo-Physiologie.
	FAKRY	Khaled	O.R.L.
	GADEGBEKEU	Samuel	Stomatologie.
	GAUDET	Dja	Médecine Interne.
Mme	HOUENOU	Yveline	Pédiatrie.
M.M.	HOUPHOUET	Kouakou	Gynécologie-obstétrique.
	KADIO	Auguste	Maladies Infectieuses.
	KANGA	Miessan	Chirurgie.
	KANGAI	Diékouadio	Pédiatrie.
	KASSANYOU	Salami	Anatomie.
	KEITA	Cheick	Ophtalmologie.
	KHOURY	Joseph	Chirurgie.
	KOFFI Konan	Julien	Médecine Sociale.
	KONE	Nohou	Gynécologie-Obstétrique.
	KOUAKOU	N'Zué	Médecine Interne.
	KOUAME	Konan	Pédiatrie.
	KOUAME	Ouattara	Chirurgie.
	KOUASSI	Jean-Claude	Chirurgie.
	LAMBIN	Yves	Chirurgie.
	MANLAN	Kassi	Médecine Interne.
	MGBAKOR	Antony	Anatomie Chirurgie.
	MOBIOT	Mandou	Chirurgie.

ASSISTANTS DE FACULTE - CHEFS DE CLINIQUE DES HOPITAUX (suite).

M.M.	N'DORI	Koffi	Anesthésie-Réanimation.
	N'DORI	Raymond	Cardiologie.
	N'GUESSAN	Henri	Chirurgie.
	N'GUESSAN	Konan	Anatomie Chirurgie.
	NIAMKEY	Ezani	Médecine Interne.
	ODEHOURI	Koudou	Maladies Infectieuses.
	OULAI	Soumahoro	Pédiatrie.
	PIQUEMAL	Michel	Neurologie.
	SANGARE	Ibrahima	Chirurgie.
	TIACOH-KOUADIO	Georges	Gynécologie-Obstétrique.
	TICOLAT	Roger	Médecine Interne.
Mme	TIMITE	Adjoua	Pédiatrie.
M.M.	TRAORE	TURQUIN Henri	Chirurgie.
	WAOTA	Coulibaly	Chirurgie.
Mme	WELFFENS-EKRA	Christiane	Gynécologie-Obstétrique.
M.	YAPI	Achy	Pneumo-Phtisiologie.

ASSISTANTS DE FACULTE - ASSISTANTS DES HOPITAUX :

M.M.	DUNAND	Jean	Parasitologie.
	KETEKOU SIE	Ferdinand	Biochimie.
	N'GUESSAN	Isaïe	Biochimie.
	SANGARE	Amadou	Maladie du Sang.
	SOMBO	Mambo	Immuno-Hématologie.
	TEA	Daignekpo	Immuno-Hématologie.

MAITRES-ASSISTANTS MONO-APPARTENANTS :

Mme	DOSSO	Yolande	Physiologie.
Mme	HOUVET	Danielle	Biochimie.
M.	PALOMBO	Robert	Biophysique.
M.	PANTOUSTIER	Guy	Histologie.

CHIEF DE TRAVAUX MONO-APPARTENANT

Mme BUERLE Marie-France Biochimie.

ASSISTANTS MONO-APPARTENANT :

Mme ALLE-ANDO Louise Biochimie.

Mme GARNIER Eliane Immuno-Hématologie.

Mlle FERNEY Laurence Immuno-Hématologie.

M. VALERY Jean Biochimie.

M. TOURE Kouakou Bactériologie.

CHARGES DE COURS.

Mme AGOH Bernadette Chimie.

M. COULIBALY KAFANA Zoumana Pharmacologie-Toxicologie.

M. BOGUI Vincent Physique.

Ce n'est pas pour me soumettre aux usages que je remercie ceux qui m'ont permis d'être ce que je suis, ainsi que ceux qui ont participé à ce travail, mais parceque j'éprouve une grande reconnaissance pour tous ceux qui ont voulu m'offrir leur savoir, leur encouragement , leur aide, leur service et leur conseil.

A MA MERE

GOULE GNOUNON KOUITY

Toi qui a succité ma vocation dès mon tout jeune âge en me donnant le surnom de "médecin", trouves dans ce travail un motif de satisfaction, et un témoignage de l'amour que j'ai pour toi.

A MON PERE

JULAHI JOSEPH.

- Chevalier de l'Ordre National.

En témoignage pour l'admiration que j'ai pour toi.

"Mon fils tu peux hair les idées et le comportement d'un homme, mais ne jamais hair un homme en tant que être humain".

"Tant qu'un homme a la santé il doit se dire qu'il a tout".

Ces quelques phrases parmi tant d'autres que tu n'as cessées de me repeter témoigne d'une haute spiritualité, d'un amour et d'un respect de la vie.

A JEANNE SUZANNE, MON EPOUSE

En témoignage pour l'amour que j'ai pour toi.

Ton courage, ton soutien ont été sans faille dans l'accomplissement
de mon travail.

A MA FILLE CHERIE M^rARIE-PAULE MICHELINE

ET A MON FILS JEAN MICHEL

Que ce travail vous serve de perche vous permettant de
sauter plus haut que moi.

A MES FRERES ET SOEURS QUI ME DEMEURENT TOUJOURS EGALEMENT CHERS

ET PLUS PARTICULIEREMENT :

- . A MES FRERES : - OULAH I Gustave
- OULAH I Alexis.

Pour que ce travail vous serve de stimulant.

- . A MA SOEUR : OULAI JACQUELINE ET SON MARI.

- . A MON COUSIN LE COMMANDANT DOUHOT ET SON EPOUSE

Pour leur gentillesse et leur soutien de tout temps.

- . A MON NEVEU NEBO DJINSIA CELESTIN

En reconnaissance de tout ce que tu as fait et continu de faire pour mon père.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND PERE - GOULE LEON

Pour moi tu es toujours vivant.

Ce jour est la recompense de très prières.

QUE LA TERRE TE SOIT LEGERE.

A MA BELLE FAMILLE - LA FAMILLE OULAI MAURICE - A MA FILLEULE CHIANTALE BIOGNE

A TOUS MES FRERES DU VILLAGE DE NIAMBLI

A MES ONCLES - A MES TANTES

A TOUS MES AMIS DU C.E.G. DE GRAND BASSAM ET A NOTRE DIRECTEUR : Monsieur FILLERON

A TOUS MES AMIS DU LYCEE CLASSIQUE DE BINGERVILLE ET A NOTRE PROVISEUR

Monsieur GNALEGA MEME GEREMI.

A TOUS MES AMIS DE L'E.P.P. DE DUEKOUE ET A NOTRE DIRECTEUR :

Monsieur FANY YA

A MONSIEUR LE MINISTRE PAUL GUI DIBO :

- Commandeur de l'Ordre National
- Commandeur de l'Ordre Tunisien.
- Commandeur de l'Ordre Iranien.
- L'ORDRE TUDOR VLADIMIRESCU 1ere Classe.
- Officier de la Légion d'Honneur Française.

Pour ton soutien moral et aide.

Pour ton souci permanent pour le bien-être et le succès d'autrui.

A MADAME GUI DIBO :

Témoin de mon mariage.

A MONSIEUR LE MINISTRE THIAM AMADOU :

- Commandeur de l'Ordre National.
- Grand Cordon du Ouissam Alaouite.
- Grand Cordon de l'Etoile brillante de Chine.
- Grand Officier de l'Ordre de Léopold de Belgique.
- Commandeur de l'Ordre du Lion (Sénégal).
- Commandeur de l'Ordre d'Isabelle La Catholique (Espagne).
- Commandeur de l'Ordre du Mérite du Niger.
- Commandeur des Palmes Académiques (Français).
- Commandeur de l'Ordre du Mérite (Français).
- Officier de la Légion d'Honneur (Français).

En témoignage de ton amour pour la jeunesse et en souvenir de cette pensée :

"Il n'y a de trésor plus grand que celui des relations humaines".

A MADAME THIAM :

Pour son extrême bonté.

A MONSIEUR LE PREFET GBOUO JEAN BAPTISTE :

- Chevalier de l'Ordre de la Redemption du Liberia.

ET A SON EPOUSE :

Pour leur extrême gentillesse, leur simplicité.

A MADAME TAIUO THERESE

A NOTRE AMI ADIKO JEAN

A LA FAMILLE OULA MAURICE

A LA FAMILLE FOLQUET JEAN JACQUES

A LA FAMILLE KAIUO JULIEN

A LA FAMILLE PEHON MARTIN

A LA FAMILLE KOUADIO NIANGORAN FRANÇOIS

A TOUS MES AMIS DE LA FACULTE DE MEDECINE :

- Particulièrement

BAH	Bernard
TRE	Kouko
DARET	
KAPE	Touho
GNONSAHE	Daze
KOUYO	Gouri
BAMI	Gilbert
KABAS	Gabriel
ZAKA	Fredi
KAKOU	Guikahue
AHIMON	
OUIHON	Jean

A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DE COCODY

. Docteur BATTISTI	Docteur BEAUMEL
. Mme ANOH CECILE	Monsieur LOBE Philippe
Notre Ami KOULIE Jean	
. Monsieur DJAKOUA Théodore	Monsieur MEIGNAN André
. Monsieur DJEDJE Aimé.	

A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE DE MEDECINE COCODY :

- Docteur MANLAN
- Docteur MOTTE
- Docteur CAMARA
- Madame BONOUFA
- Docteur CARSUZA
- Docteur KOUAKOU
- Docteur N'DRI
- Monsieur MADOU
- Monsieur BOSCO

A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE DE MEDECINE DE TREICIVILLE :

- Docteur CONDAT
- Monsieur GASTON
- Notre ami le Docteur TOUTOU TOUSSAIN
- Monsieur KOSSA Felix.
- Monsieur GOULEI Gaston

A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE DE DERMATOLOGIE :

- Docteur COLIN
- Docteur JANNEY
- Docteur KANGA
- Docteur ESSAN
- Madame HENRI

A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE DE P.P.H. DE COCODY :

- Docteur YAPI
- Docteur LAMARQUE
- Docteur ADOU
- Madame SOVRAN
- Notre Ami le Docteur FADIGA

A TOUT LE PERSONNEL D'OPHTALMOLOGIE DE COCODY :

- Docteur KEITA

- Docteur N'DOLI

A TOUT LE PERSONNEL DU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE :

- Madame KHALIL Emilie
- Madame DIUBATE MONIQUE
- Madame KOUADIO Anne-Marie
- Monsieur EDGARD LAUBER
- Mademoiselle SOSSI Amale
- Madame LAROCHE Dominique
- Mademoiselle COMBE Josette
- Madame HOUVET Danielle

A TOUT LE PERSONNEL DE LA SCOLARITE :

- Madame CHOBY Jeanine
- Mademoiselle KOUADIO Christine
- Mademoiselle AMANI Ruth
- Monsieur ISSA Yoda
- Monsieur WOHY Mamadou

A MADAME BOUGAULT GUILLEMETTE

" QUE TOUT CEUX QUE J'AI OMIS ME LE PARDONNE "

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur LOUBIERE Robert

- . Professeur d'Anatomie Pathologique à la Faculté de Médecine
- . Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique de Côte d'Ivoire.
- . Officier de l'Ordre de la Santé Publique de Côte d'Ivoire.
- . Chevalier de l'Ordre de l'Education Nationale de Côte d'Ivoire.
- . Chevalier de l'Ordre du Mérite Français
- . Chevalier des Palmes Académiques.
- . Croix de la Valeur Militaire.

En proposant ce sujet vous m'avez permis d'approcher de plus près les sciences fondamentales et la médecine de recherche.

Vos immenses connaissances et votre facilité à les exprimer m'ont toujours séduit.

Interne dans votre service et moniteur nous avons découvert non seulement votre ardeur au travail, votre désir de communiquer vos connaissances mais aussi votre humour, votre sportivité et votre bonté.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect et de nos remerciements pour avoir accepté de juger ce modeste travail.

A NOTRE DIRECTEUR DE THÈSE :

Monsieur le Professeur CLERC Michel.

- Professeur de Biochimie Médicale.
- Commandeur de l'Ordre de la Santé Publique de Côte d'Ivoire.
- Officier de l'Ordre de la Santé Publique de Côte d'Ivoire.
- Chevalier de l'Ordre National du Mérite Français.

Votre disponibilité et votre pleine participation à l'élaboration de ce travail, nous ont été d'une aide précieuse.

Nous avons découvert à nouveau votre rigueur scientifique et votre précision.

Je vous remercie de tout mon coeur et croyez à ma profonde reconnaissance.

A NOTRE JUGE :

Monsieur le Professeur COULIBALY Nagbèle

- Officier de l'Ordre National de Côte d'Ivoire
- Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique de Côte d'Ivoire.
- Chevalier de l'Ordre National du Mérite Français.
- Chevalier des Palmes Académiques.
- Expert O.M.S. pour la tuberculose et les maladies respiratoires

Externe puis Interne dans votre service nous avons apprécié vos grandes qualités de clinicien et vos immenses connaissances.

Votre grande simplicité et votre abord facile nous ont permis de tirer le meilleur profit de nos stages.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre sincère reconnaissance et de notre profond respect.

A NOTRE JUGLE :

Monsieur le Professeur ATTIA YAO Roger

- Professeur Titulaire d'Hépatogastro-Entérologie.
- Officier de l'Ordre de la Santé Publique de Côte d'Ivoire.
- Chevalier des Palmes Académiques.
- Officier du Mérite Sportif.

Externe dans votre service nous avons remarqué votre grande modestie ainsi que vos qualités humaines.

Vos connaissances étendues et votre qualité de clinicien chevronné nous ont séduit .

Votre disponibilité et l'intérêt que vous avez manifesté pour ce travail à chaque fois que nous sommes venus vous voir nous ont aidé à percevoir.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail.

A NOS CHERS MAITRES : LE DOYEN ANGATE Antoine.

- LE DOYEN BERTRAND Edmond.

- LE DOYEN ALLANGBA Koffi

LES PROFESSEURS :

- SANGARET	Souleymane
- SAMBA	Diarra
- HEROIN	Pierre
- CORNET	Lucien
- ETE	Marcel
- GUESSEND KOUADIO	Georges.
- LE BRAS	Michel

P L A N

INTRODUCTION :	3	-	9
CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES D'ETUDE	10		
I.- POPULATIONS ETUDIEES	10		
1.- Les malades	10	-	12
2.- Tableaux des résumés cliniques et biologiques	15	-	18
II.- METHODES D'ETUDE	19		
1.- Détermination du phénotype de A ₁ AT sérique	19		
A - Electrophorèse en gel d'amidon	19		
1- Principe	19		
2- Réactif	19		
3- Mode opératoire	21		
B - Electrophorèse bidimensionnelle	21		
1- Principe	21		
2- Réactif	22		
3- Mode opératoire	22	-	24
2.- Dosage de A ₁ AT sérique	24		
1- Choix du matériel	24		
2- Technique	24		
3- Coloration au P.A.S. après digestion amy- sique	25	-	26

<u>CHAPITRE II</u> : RESULTATS _____	27	
I.- PHENOTYPE DE A ₁ AT SERIQUE _____	27	
II.- TAUX SERIQUE EN A ₁ AT _____	28	- 31
III.- RECHERCHE DES GLOBULES P.A.S. POSITIFS AMYLASO-RESISTANTS INTRA-HEPATOCYTAIRES. _____	32	- 34
<u>CHAPITRE III</u> :		
DISCUSSION _____	35	- 39
CONCLUSION _____	40	- 41
BIBLIOGRAPHIE _____	42	- 54

=====

I N T R O D U C T I O N

- INTRODUCTION -

L'alpha-1-antitrypsine (A_1 AT), inhibiteur protéasique le plus important du sérum humain est une glycoprotéine qui présente un très grand polymorphisme au sein d'une population.

Son phénotype, observé après électrophorèse en gel d'amidon acide, est commandé par deux gènes qui peuvent être soit identiques (homozygotes) soit différents (hétérozygotes).

On connaît actuellement plus de 26 allèles différents, et ce système génétique particulier est appelé par FAGERHOL le système Pi (protéase inhibitor). Leur transmission se fait selon un mode autosomique codominant.

L'allèle le plus fréquemment rencontré dans une population est Pi M 90 à 99% des individus sont homozygotes MM.

Trois allèles sont associés à des manifestations pathologiques :

Pi (-), Pi (S), Pi (Z) ; ils sont responsables d'un taux sérique en A_1 AT très abaissé : 0% de la valeur normale pour Pi (-),

2 à 14% chez les homozygotes P_i (S),

et 5 à 15% de la valeur normale pour les sujets homozygotes Pi (Z).

Les sujets déficitaires type ZZ sont les plus anciennement connus et les plus préoccupants en médecine.

Les premiers exemples d'association de déficit héréditaire ZZ en A_1 AT avec une maladie datent de l'observation de ERIKSSON et LAURELL en 1963 (22).

De nombreuses études ont depuis confirmé cette association avec des affections broncho-pulmonaires : emphysèmes principalement panlobulaires, bronchites chroniques.

Ces lésions pulmonaires sont observées essentiellement chez l'adulte (90% des sujets ZZ en sont atteints avant 50 ans).

L'association déficit en A_1 AT et pneumopathies est expliquée aujourd'hui par l'action protectrice de l' A_1 AT contre les effets des enzymes protéolytiques bactériens ou leucocytaires. Leurs actions ne sont pas suffisamment contrebalancées chez un sujet déficitaire au niveau des fibres élastiques particulièrement fragiles du poumon.

Plus récemment et d'abord chez l'enfant (1969) des atteintes hépatiques ont été associées à un terrain génétique favorable à savoir la présence de l'allèle Pi Z (77).

L'hépatocyte est en effet le seul site de biosynthèse de l' A_1 AT connu aujourd'hui. Les données génétiques se compliquent à ce niveau de perturbations biochimiques pouvant intéresser les glycosyltransférases responsables de la synthèse finale de cette glycoprotéine.

On note une surcharge hépatocytaire en A_1 AT sous l'aspect de granules chez les individus porteurs de l'allèle Pi Z sous sa forme homozygote (81) comme sous sa forme hétérozygote (70) atteints ou non de maladie hépatique. La déficience plasmatique en A_1 AT ne serait donc que la conséquence d'une séquestration de cette molécule dans l'hépatocyte. Une mutation génétique serait responsable de la synthèse d'une molécule anormale qui franchirait mal la barrière membranaire de l'hépatocyte et qui expliquerait son comportement électrophorétique et la présence de globules P.A.S. positifs après digestion amylique dans les hépatocytes des régions péri-portales.

Les populations de race noire ont été peu étudiées. Quelques enquêtes génétiques ont été faites sur des ethnies ivoiriennes (47 - 48) et il ressort que la fréquence de l'allèle Pi Z est basse = 0,17% (contre 0,59% bantous, 1,27% chez les américains 1,57% chez les sujets de race blanche (Européens), et il est remarquable de noter l'absence d'homozygote ZZ non encore décrit à ce jour (et à notre connaissance) dans les populations noires d'Afrique (soit plus de 2500 cas publiés).

Même la recherche de ZZ sur une population sélectionnée de malades pulmonaires ou atteints d'hépatopathies - population pour laquelle la probabilité de rencontrer Pi Z est donc augmentée - n'a pas permis la description de ce type d'homozygotie.

On note simplement une augmentation de la fréquence de Pi Z : 2,86% chez les emphysemateux, et dans une étude de 1976 réalisée en Côte d'Ivoire (17) sur 12 sujets noirs africains atteints de cancer primitif du foie (C.P.F.) 8 sont porteurs de l'allèle Pi Z en simple dose.

Cette importante proportion d'homozygotes MZ dans le cas des C.P.F. confirmerait pour la première fois une prédisposition génétique favorable à l'installation d'un hépatocarcinome : l'allèle Z serait alors un facteur de risque génétique au C.P.F.

Cette affirmation est capitale sous l'angle de l'intérêt diagnostique.

Nos malades pour la plupart viennent consulter à un stade avancé de la maladie et le diagnostic de C.P.F. se fait à l'examen clinique aidé parfois de la laparoscopie (4 - 11 - 61).

La biopsie si elle est possible et malheureusement la nécropsie apportent la confirmation histologique (4 - 11 - 61 - 82).

La détection de l'alpha-foeto-protéine (A.F.P.), signe très évocateur du C.P.F. n'est positive que dans 60 à 80% (15).

Les tests histo-chimiques n'apportent que des renseignements souvent difficiles à interpréter (61 - 82).

Le typage de l'A₁ AT éclaire d'un jour nouveau la physiopathogénie et le diagnostic du C.P.F.

L'idée d'une association hépatocarcinome et déficit en A₁ AT n'est pas une notion nouvelle. LIBERMAN écrivait en 1974 "la déficience en A₁ AT se présente chez de tels malades plus fréquemment que sous l'effet du hasard" (58).

Pour lui, une relation existerait entre la déficience en A_1 AT et une prédisposition à différents types de cancer en général et ceci pour trois raisons :

1.- Une action inhibitrice des antiprotéases sur le développement de cellules cancéreuses de hamster a été mise en évidence par GOETZ et Collaborateurs (44).

2.- O'NEILL estime que les divisions nucléaires illimitées des cellules cancéreuses sont dépendantes de l'activité protéasique et doivent être contrôlées par des inhibiteurs protéasiques (66).

3.- On note une forte augmentation du taux A_1 AT dans tout cancer ; ce qui suggère d'utiliser le dosage de l' A_1 AT sérique comme test pour les néoplasies (14).

Il est probable que l' A_1 AT ait une action dans la régulation du développement des cellules cancéreuses (66) ce qui expliquerait que les cancers surviennent plus souvent chez les individus déficients en A_1 AT (porteurs de l'allèle Pi Z).

Cependant l'incidence du déficit en A_1 AT sur le C.P.F. a été contestée par certains auteurs ; leurs travaux ont été réalisés sur des cancéreux primitifs du foie de race blanche. Leurs statistiques ne font pas état d'une prédisposition au C.P.F. de la part des hétérozygotes Z.

Devant ces conceptions opposées, nous avons entrepris ce travail pour essayer de répondre aux questions suivantes :

- l' A_1 AT - Pi Z déterminerait-elle un terrain génétique favorable au développement de certaines hépatopathies ?
- Faut-il rajouter l' A_1 AT aux facteurs écologiques déterminants déjà signalés (virus, mycotoxine (aflatoxine), aliments, parasitoses tropicales) ? (82).

L'étude de cette association avec le C.P.F. en particulier est d'autant plus justifiée que cette affection sévit dans notre pays avec une fréquence malheureusement trop élevée.

Rappelons par ailleurs que le C.P.F. observé sous nos climats ne semble pas présenter le même profil (histologique) que celui des pays tempérés ou en plus le C.P.F. est une affection peu fréquente. (communication personnelle du Professeur LOUBIERE Robert).

Avant de développer les méthodes, les résultats et de tirer les conclusions de notre travail, il nous semble fondamental de mieux définir l'A₁ AT.

L'ALPHA₁ ANTITRYPSINE (A₁ AT).

L'A₁ AT est présente à la concentration d'environ 2,5 g/l dans le sérum des sujets normaux. Ce taux sérique est fortement augmenté dans les états inflammatoires, il justifie l'élévation du bloc alpha-1-globulinique à l'électrophorèse standard.

Le système que constituent ses variantes génétiques est assez bien connu grâce aux travaux de FAGERIOL (27, 28) et ouvre des perspectives extrêmement intéressantes.

L'A₁ AT agit préférentiellement en modérant l'activité tryptique des milieux biologiques. C'est en fait une antiprotéase car en dehors de la trypsine elle inhibe d'autres enzymes.

Pour le problème qui nous concerne, on peut considérer de façon schématique que la plupart des individus synthétisent dans les hépatocytes une A₁ AT bien sécrétée dans le plasma sanguin.

Cette A₁ AT commune normale présente à l'électrophorèse au tampon discontinu acide et en gel d'amidon selon FAGERIOL une mobilité "Moyenne" dit M.

Un sujet homozygote M a dans ces conditions expérimentales 8 fractions numérotées de M1 à M8.

On rend compte de la mobilité des allèles dans l'ordre alphabétique : l'allèle Z représente un type lent et de ce fait un sujet homozygote Z ou Pi Z présentera 8 bandes numérotées de Z1 à Z8, chacune ayant une mobilité électrophorétique inférieure aux bandes M correspondantes.

Ainsi on arrive à différencier les homozygotes lents et hétérozygotes MZ des sujets dits normaux ou MM.

Sur le plan technique, l'électrophorèse unidimensionnelle en gel d'amidon selon FAGERIOL ne suffit pas à faire le diagnostic formel des hétérozygotes MZ. Il faut pour cela avoir recours au système bidimensionnel selon LAURELL. Il apparait alors non plus des bandes mais des pics. On distingue 8 pics plus ou moins acuminés chez les sujets homozygotes, très anodiques dans les formes rapides, très cathodiques dans les formes lentes.

En fait ce sont surtout les pics 2, 4 et 6 qui présentent une grande amplitude.

Chez les sujets hétérozygotes les pics seront bicéphales du fait du décalage des mobilités des différentes fractions.

Pour le phénotype MZ on observera nettement : (Figure 1)

- un épaulement M_6 Z_2
- deux pics bicéphales M_7 Z_4 et M_8 Z_6 .

Pour expliquer cette microhétérogénéité observée à l'électrophorèse, l'hypothèse la plus souvent retenue actuellement est la suivante : chaque allèle contiendrait en réalité plusieurs fragments d'acide desoxyribonucléique (DNA) étroitement liés ; chacun d'eux donnerait naissance par replication à un acide ribonucléique (RNA)

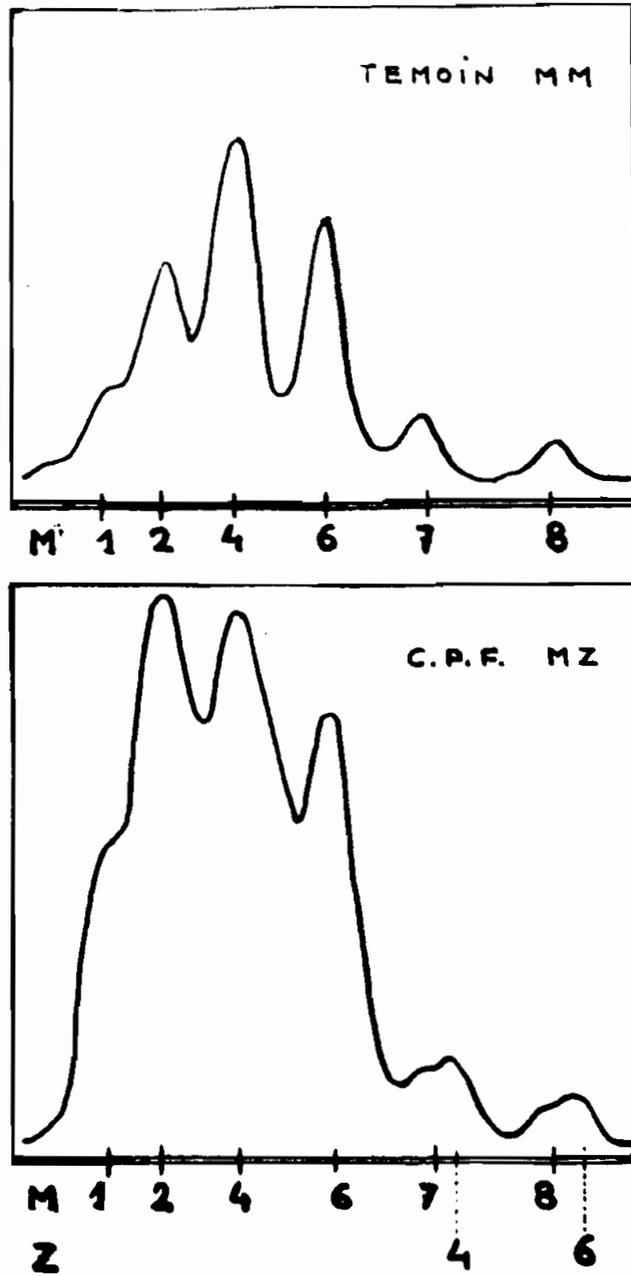


FIGURE 1, DIAGRAMMES BIDIMENSIONNELS

DE AIAT SERIQUE

MM ET MZ

APRES GEL D'AMIDON (1° TEMPS)

messager différent et par suite à la biosynthèse de 8 peptides légèrement différents et dissociables dans les conditions de l'électrophorèse de FAGERHOL (64).

Sur le plan fonctionnel, les notions de biochimie structurale relative à l'édifice moléculaire que constituent les différents phénotypes de l'A₁ AT explique l'accumulation intrahépatocytaire des formes lentes de type Z.

Sur les restes asparginiques des molécules d'A₁ AT se greffent tout le long du réticulum endoplasmique des groupements sialiques nécessaires à l'excrétion plasmatique du produit fini.

La structure primaire de l'A₁ AT-Z présenterait par rapport au type M un résidu asparaginique muté et de ce fait fixerait un groupement sialique en moins. Il en résulterait une mauvaise sécrétion de l'A₁ AT et par conséquent une accumulation de la substance au niveau des réticulum endoplasmiques rugueux et lisse.

Ces observations sont étayées par les travaux mettant en jeu la microscopie électronique et des réactions d'immunofluorescence (41 - 86). On comprend alors que dans la surcharge hépatocytaire Z, la réaction à l'acide périodique Schiff (P.A.S.) après digestion amyliase qui visualise les glycoprotéines soit positive (86) et montre soit des flaques soit des globules.

En conséquence, l'A₁ AT-Z non excrétée entraîne un déficit plasmatique du produit et les sujets homozygotes Z sont alors dits "déficitaires".

Chez les sujets hétérozygotes MZ, le "débit" de M paraît pouvoir compenser le déficit de Z. On voit ainsi chez les sujets porteurs de C.P.F. hétérozygotes MZ des taux sériques de l'A₁ AT très élevés pouvant atteindre 7 à 8 g/l malgré la déficience Z.

CHAPITRE PREMIER

MATERIEL ET METHODES D'ETUDE

.- MATERIEL ET METHODES D'ETUDE .

I.- POPULATION ETUDIEE.

1.- LES MALADES.

Notre étude a porté sur 48 malades récéncés dans les services de Médecine des deux C.H.U. d'Abidjan (Treichville et Cocody) : de Janvier 1979 à Mars 1980.

Ces 48 malades ont été retenus compte tenu du fait que nous avons pu faire chez eux les deux examens indispensables à notre travail :

- 1.- Le diagnostic histologique par biopsie hépatique ou par nécropsie.
- 2.- Le typage et le dosage de l'Alpha₁ antitrypsine sérique.

Nos malades ont été classés en deux catégories après le diagnostic histologique

- ceux porteurs de cancer primitif du foie : 30 malades,
- ceux porteurs d'hépatopathies autre que le cancer primitif du foie : (sujets témoins) = 18 malades.

2.- Les différents éléments cliniques et biologiques sont réunis sur les tableaux numérotés de I à VI.

LE TABLEAU I : Age, Sexe et Ethnie des malades atteints de cancer primitif du foie.

- Le malade le plus âgé à 62 ans.
- Le plus jeune à 22 ans.
- L'âge moyen est de : 43 ans.

29 malades sont de sexe masculin et 1 de sexe féminin.

Sur les 30 malades 19 sont des Ivoiriens.

8 sont des Voltaïques.

3 sont des Maliens.

LE TABLEAU II : Age, Sexe, et Ethnie des sujets témoins.

- Le malade le plus âgé à 61 ans.
- Le malade le plus jeune à 23 ans.
- L'âge moyen est de 41 ans.

15 malades sont de sexe masculin, 3 de sexe féminin.

Sur les 18 malades : 15 sont des Ivoiriens.

2 sont des Sénégalais.

1 est Voltaïque.

LES TABLEAUX III et IV sont les résumés des examens cliniques de nos 48 malades.

TABLEAUX V et VI sont les résumés des résultats biologiques.

UNITES :

- A.F.P. : alpha-foeto-protéine (en immunodiffusion double : IDD).
- Ag Au : antigène australien.
- T.G.O et T.G.P. : Transaminases glutamo-oxalo-acétiques et transaminases glutamo-puriviques - (valeur normale 10 à 40 UI/l).

- Chol : Cholestérolémie (taux normal 1,5 à 2 g/l.).
- P.A. : Phosphatases alcalines (taux normal 12 à 40 U/l.).
- T.P. : Taux de prothrombine (taux normal 70 à 100%).
- Protéinogramme : Albumine (alb.) (taux normal 32 à 50 g/l.)

Alpha ₁ globuline (α_1)	1 à 4 g/l.
Alpha ₂ globuline (α_2)	5 à 11 g/l.
Beta Globuline (β)	6 à 13 g/l.
Gamma Globuline (γ)	7 à 15 g/l.

II.- LES METHODES D'ETUDE .

1.- DETERMINATION DES PHENOTYPES DE A₁ AT SERIQUE.

L'électrophorèse en gel d'amidon à pH acide en système tampon discontinu mis au point par FAGERHOL et BRAEND en 1965 (27) a servi à mettre en évidence le système A₁ AT. Développée en 1967 (28) puis complétée par l'immunoélectrophorèse bidimensionnelle selon FAGERHOL et LAURELL, cette technique a permis la description du système Pi.

Bien que d'autres techniques aient été à l'heure actuelle proposées (2 - 3 - 46 - 76), du fait de nos moyens matériels nous avons été tenu de nous limiter à la technique classique de FAGERHOL en gel d'amidon qui dépiste les différents phénotypes. Pour tout phénotype différent de MM, l'analyse a été complétée par l'électrophorèse bidimensionnelle.

MALADES PORTEURS DE C.P.F.

TABLEAU I : Age - Sexe - Ethnie.

	NOM ET PRENOMS	AGE	SEXE	ETHNIE (Origine)
1	SAWADOGO Sibiri	48	M	Voltaïque
2	SIDI MOHAMED Dicko	52	M	Malien
3	KALAMBRE Jean	57	M	Voltaïque
4	ADJA hogni	39	M	Abouré
5	MAMADOU Djarassouba	29	M	Ivoirien
6	ALIALI DJE Houphouet	41	M	Baoulé
7	KONE Bayo	42	F	Malien
8	AKRE Lambert	62	M	Ebrié
9	KOUADIO Kouakou	48	M	Baoulé
10	SAMOUSSE Diabate	60	M	Boundiali (C.I.)
11	BASSAM Yomboue	45	M	Voltaïque
12	COMBASSERE Vincent	48	M	Voltaïque
13	KALIFA Koro	46	M	Voltaïque
14	DOUMBIA Vazoumana	22	M	Odiéné (C.I.)
15	HAIDARA Soumahila	48	M	Makono (C.I.).
16	BAOULE GNONI Jules	53	M	Bété
17	KOUAKOU Amadou	40	M	Baoulé
18	KOFFI Kobri	50	M	Tanda (C.I.)
19	KOUASSI KOUAKOU Maurice	58	M	Baoulé
20	KONE Bénié	34	M	Korhogo
21	LAMINE Sidibe	40	M	Odienne (C.I.)
22	GNAMA Koné	34	M	Tingrela (C.I.)
23	SORE Samoussa	41	M	Voltaïque
24	SOUMAHORO Namory	47	M	Seguela (C.I.)
25	BASSOLE Bagnomo	30	M	Voltaïque
26	KALY SY Abdou	45	M	Malien
27	TAPSOBA François	32	M	Voltaïque
28	GNALY Albert	51	M	Bété
29	YAO Konan	49	M	Baoulé
30	AMANI N'Guessan	45	M	Baoulé

MALADES TEMOINS.

TABLEAU II : Age, Sexe, Ethnie, Diagnostic.

	NOM	ET	PRENOMS	AGE	SEXE	ETHNIE (origine)	DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE
1	BIRIBA		Bakari	55	M	Voltaïque	Fibrose cirrhogène
2	TOURE		Vazoumana	40	M	Ivoirien	Hépatite chronique
3	KOULATE		Tahet	41	M	Dabou	Fibrose hépatique
4	DI BY		Aya	58	F	Baoulé	Pas d'aspect de malignité
5	SIDIBE		Bamba	41	M	Odienné	Fibrose hépatique
6	AGNEBA		Ehlande	26	M	Appolo	Cirrhose
7	DAO		Nagoume	28	M	Ivoirien	Hépatite chronique
8	KOUAKOU		Koffi	45	M	Baoulé	Hépatite chronique agressive.
9	GBESSOU		Kouehi	46	F	Bété	Pas de prolifération
10	DAGRI		Grah	54	M	Avikan	Foie de stase
11	N'DIAYE		Brahima	55	M	Sénégalais	Fibrose + stéatose.
12	YAPO		Monney	15	M	Attié	Portite.
13	KARAMOKO		Dosso	52	M	Ivoirien	Fibrose hépatique.
14	KONE		N'Dri	60	M	Baoulé	Fibrose hépatique.
15	BABO		Illa	61	F	Bété	Métastase hépatique
16	BOKA		Adja	65	M	Abbey	Fibrose hépatique
17	TALL		Abdoulaye	23	M	Senégalais	Hépatite
18	KOUADIO		Kouadio	28	M	Baoulé	Abcès amibienne du foie plus stéatose.

MALADES PORTEURS DE C.P.F.

TABEAU III. CLINIQUE

OBSERVATIONS	CLINIQUE									
	Hépatomégalie	Douleurs abdominale	Trouble du transit	Hémorragie digestif	Splénomégalie	Ascite - J.M	Altération de l'état général	Ictère	Circulation veineuse collatérale	Métastases
1	+	+	+							+
2	+	+				+				
3	+	+	+	+			+			
4	+	+								+
5	+	+		+			+	+		
6		+	+				+			+
7	+	+		+			+			+
8	+					+				+
9	+	+					+	+		
10	+	+		+			+	+		
11	+	+			+	+		+		+
12	+	+	+	+			+			+
13	+	+					+		+	+
14	+	+	+	+			+	+	+	+
15	+	+	+			+	+			+
16	+				+					+
17	+	+	+			+	+			
18	+	+	+			+	+			+
19	+	+			+	+	+	+		+
20	+		+							+
21	+	+			+	+	+			
22	+		+			+	+	+		
23	+	+	+			+				+
24	+	+	+	+		+				+
25	+	+	+		+	+		+		
26	+	+	+						+	+
27	+	+	+			+				+
28	+	+				+	+			
29	+	+	+		+	+				+
30	+	+		+	+	+				

MALADIES TROPICALES

TABLEAU IV : CLINIQUE.

OBSERVATIONS	CLINIQUE	lépato- mégalie	Douleurs abdomi.	Trouble du transit	hémorra- gie digestive	Spléno- mégalie	Ascite oedème des M.L.	Mauvais état gé- néral	Ictère	Circula- tion col- latérale	Laparos- copie faite.
1		+		+							+
2				+				+	+		+
3		+	+	+			+	+			+
4		+	+					+			+
5				+			+	+			+
6											+
7		+						+			+
8		+	+	+				+			+
9		+		+	+		+	+		+	+
10		+	+	+							+
11		+		+							+
12		+		+	+	+					+
13		+					+				+
14		+	+		+	+		+		+	+
15			+			+		+			+
16		+			+				+		+
17		+	+	+		+					+

MALADES TEMOINS

TABLEAU V : BIOLOGIE.

EXAMENS OBSERVATIONS	A.F.P.	Ag. Au	T.G.O.	T.G.P.	Chol.	P.A.	T.P.	Alb.	α_1	α_2	β	γ
1	-	-	82	37	5,40	100	85	50	2	8	12	15
2	-	-	47	62	2,10	102	70	50	4	5	9	28
3	+	-	77	16	1,54	109	50	26	5,0	5,0	8,9	45,9
4	-	-	48	18	1,70	195	94					
5	-	-	24	21	0,80	40	100	50	5,4	6,5	8	14
6	-	-	15	12	1,60	102	50	25	5	5	12	59
7	-	+	209	208	5,70	9,5	65	55	2	5	7	25
8	-	-	66	26	1,59	219	55	28	1,6	5,9	9,2	11
9	-	-	109	55	1,80	80	88	57	2,7	12	11	14
10	-	-	24	48	1,39	51	94	35	2	4	7	9
11	-	-	27	19	1,41	96	86	36	2	5	9	20
12	-	-	22	25	1	179	88					
13	-	-	35	18	1,70	108	90	26	4	7	10	58
14	-	-	14	10	1,52	70	85	28	2	4	5	25
15	-	-	28	14	2,50	150	60	51	1	5	5	29
16	-	-	21	8	1,72	55	75	23	2,9	4,7	7,5	14
17	-	+	330	517	2,50	125	100	22	5	7	9	27
18	-	-	31	31	1,28		72	27	4	8	9	25

A.F.P. : alpha-foetoprotéine

Ag Au : antigène Australien

T.G.O. et T.G.P. : Transaminases glutamo-oxato-acétiques et transaminases glutamo-puriviques

Chol : cholestérol

P.A. : phosphatases alcalines

T.P. : taux de prothrobine

Alb. : albumine

α_1 : alpha₁ globuline

α_2 : alpha₂ globuline

β : beta globuline

γ : gamma globuline.

MALADES PORTEURS DE C.P.F.

TABLEAU VI : BIOLOGIE.

EXAMENS OBSERVATIONS	A.F.P	Ag Au	T.G.O	T.G.P	Chol.	P.A.	T.P.	Alb.	α_1	α_2	β	γ
1	+	-	72	70	1,42	65	60	33	4	11	16	26
2	+	+	116	101	2,59	178	60	30	3	6	9	30
3	-	-	56	189	3,46		60	25	5	9	12	16
4	+	+	127	161	1,79	199	66	30	2	6	8	10
5	+	+	104	41	3,45	97	92	28	9	11	15	21
6	+	-	106	55	1,50		86	19	5	8	13	30
7	+	-	67	104	2,20	122	75	30	8	10	11	25
8	-	-	70	31	2,26	390	80	18	2,2	4,6	10	35
9	+	-	159	32	2,67	44	27	24	3	5	10	32
10	-		82	110	2	260	60	26	3	9	10	17
11	+		163	55	1,88	128	55	27	9,2	10,5	16,5	46,4
12	+	-	40	44	1,91	77	72	31	2	7	7	11
13	+	-	202	101	2,19	585	66	38	3	8	11	19
14	+	-	91	26	3,25	123	100	32	3,5	3,5	12	20
15	-		66	87	2,67	180	100	28	2,9	6,5	12	18
16	+	-	121	227	1,60	121	80	26	4	8	10	31
17	+		173	575	1,80	25,4						
18	-		80	32	2,56	259	50	29	9	10	13	26
19	+	+	381	405	1,50	560	75	23	3,1	7,3	10	17,7
20	+	+	106	20	1,30	315	70					
21	+	-	94	42	2,05	286	36	21	3	7	9	41
22	+		60	50	3,61	212	23	18	4	7	10	35
23	-	-	109	64	1	40	100	34	3,8	7,1	10,7	17,8
24	-	-	34	24	2,25	36	62	21	1	4,3	15,3	16,7
25	+		198	71	2,80	168	65	35	2,4	4,6	10	21
26	+	-	87	17	3,32	121	85	21	5	7	14	28
27	+	+	58	35	1,66	177	60	30	4	9	12	26
28	+	-	55	27	1,82	102	58	21	5	5	24	19
29	+	-	90	53	2,04	151	55	24	3	8	9	22
30	+	-	66	207	1,80	108	76	28	5	11	16	27

A.- ELECTROPHORESE EN GEL D'AMIDON.

1- PRINCIPE.

Le gel d'amidon dont le pouvoir de résolution est plus grand que celui des autres supports (polyacrylamide excepté) a été utilisé depuis 1965 pour la séparation des protéines sériques. Au phénomène classique de fractionnement des protéines selon leur différence de pHi, se superpose un effet de filtration à travers les pores du gel (effet de tamisage).

La migration se pratique en milieu acide à un pH supérieur au pHi de l'A₁ AT (d'où sa migration vers le pôle anodique) et en tampon discontinu, procédé qui donne une meilleure résolution à cause d'un effet de frontière entre les zones de rencontre des ions.

2.- REACTIFS.

- Amidon de pomme de terre hydrolysé (CONNAUGHT-Medical Laboratory).
 - . 27 g. pour 200 ml de tampon.
- Tampon anodique (pH 5,15) :
 - . 10 g. d'acide citrique à 5,5 H₂O.
 - . 12 g. de Tris.
 - . eau distillée qsp 1 l.
- Tampon cathodique (pH 6,4) :
 - . 37 g. d'acide borique.
 - . 1 g. de soude en pastille.
 - . eau distillée déminéralisée qsp 1 l.
- Tampon gel : (pH 4,9 à 5,25) :
 - . Solution A :-21 g. d'acide citrique à 5,5 H₂O.
 - eau distillé qsp 1 l.

- . Solution B : - 23 g. de Tris.
 - eau distillée qsp 1 l.
- . Solution pour un dépistage classique : (pH 5,25).
 - 13 ml. de solution A
 - 13 ml. de solution B
 - eau distillée qsp 200 ml.
- . Solution pour les variants lents : (pH 5,1).
 - 13 ml. de solution A
 - 12,5 ml. de solution B
 - eau distillée qsp 200 ml.
- . Solution pour les variants rapides : (pH 4,9).
 - 14 ml. de solution A.
 - 12,5 ml. de solution B.
 - eau distillée qsp 200 ml.
- Colorant :
 - . 1 g. d'amidoschwarz 10 B.
 - . 6,8 g. d'acétate sodium cristallisé.
 - . 30 ml d'acide acétique R.P.
 - . eau distillée qsp 1 l.
- Solution fixante et décolorante :
 - . 50 ml d'acide acétique
 - . 150 ml. de glycérine.
 - . eau distillée qsp 1 l.



3- MODE OPERATOIRE.

Il a été décrit par RIEUNIER en 1972 (74). Le gel d'amidon est préparé selon la technique de SMITHIES (79) et coulé à chaud entre deux plaques de verre.

Ses dimensions sont 15,5 x 22 x 0,4 cm.

Le gel démoulé est fendu d'un bord à l'autre à 8 cm du bord cathodique. On peut ainsi insérer dans la fente des petits rectangles de papier Whatmann N°1 (6 x 8 mm) imprégnés de sérum. 15 sérums peuvent être analysés par plaque de gel.

Les bacs réglables de 56 cm de long de la cuve à électrophorèse permettent de placer trois plaques par expérience, selon le dispositif de la figure 2.

On applique une tension de 10 V/Cm. Lorsque le front se trouve à 2 cm en arrière de la ligne de dépôt, les rectangles de papier Whatmann sont retirés. La migration est poursuivie sous la tension de 10 V/Cm, le temps nécessaire pour que le front dépasse la ligne de dépôt de 1 cm. La tension est alors doublée. La migration est arrêtée quand le front de deshydratation a parcouru 10 cm.

Le gel est alors plongé plusieurs heures dans la solution fixante, puis découpé en deux moitiés de 2 mm d'épaisseur et coloré selon le procédé habituel.

Lorsque le sérum est de type haptoglobinique 1-1, les bandes d'haptoglobine interfèrent avec les bandes d'A₁ AT. Elles sont éliminées par l'adjonction d'une quantité suffisante d'hémoglobine au sérum.

B.- ELECTROPHORESE BIDIMENSIONNELLE.

1- PRINCIPE.

Il s'agit d'une deuxième migration de direction perpendiculaire à la précédente (en gel d'amidon) et effectuée en gel d'agarose imprégné d'antisérum spécifique (sérum anti A₁ AT).

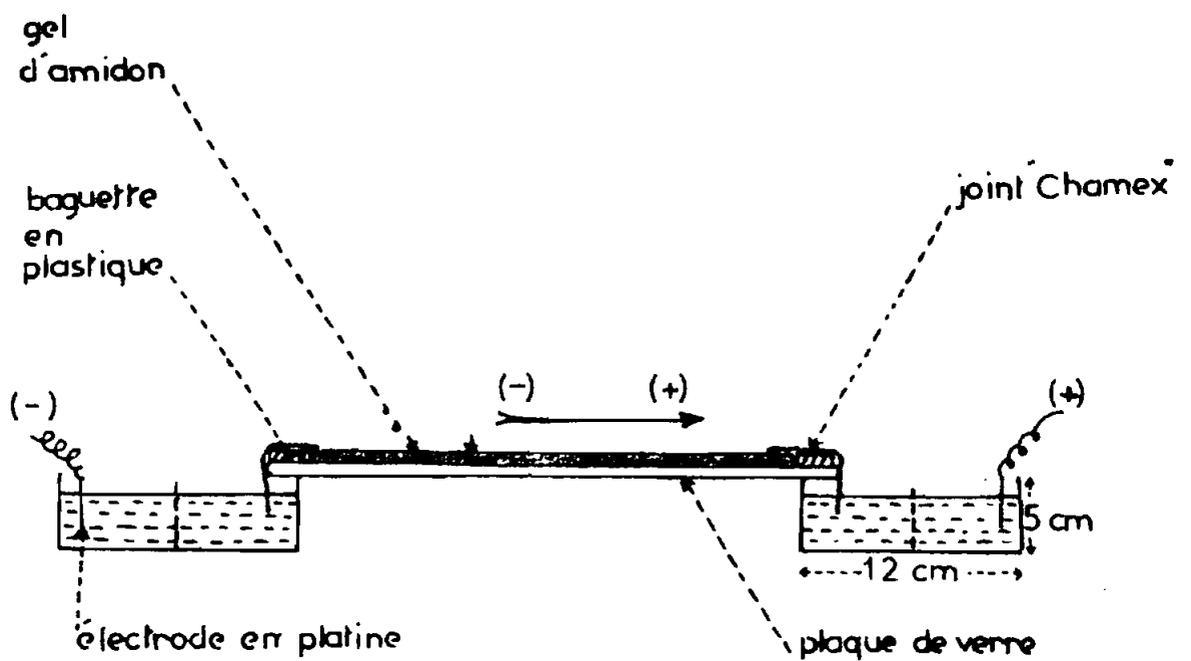


FIGURE 2 .SCHEMA DE LA CUVE A' ELECTROPHORESE
 (Modèle du Centre de Transfusion
 Sanguine de Montpellier).

2- REACTIFS.

Les réactifs utilisés ici sont :

- Agarose spécial pour électrophorèse (SIGMA Chemical Company).
- Immunsérum de lapin anti A₁ AT sérique humain.
(BEHRINGWERKE MARBURG-LAHN).
- Tampon 0,075 M (pH 8,6) :
 - . 65,7 g. de Véronal sodique.
 - . 10,35 g. de véronal.
 - . 2,88 g. de lactate de calcium soluté
 - . eau distillée qsp 5 l.
- Solution colorante :
 - . 0,5 g. de bleu de Coomassie R.
 - . 100 ml. de solution décolorante.
- Solution décolorante :
 - . 450 ml. d'éthanol.
 - . 100 ml. d'acide acétique.
 - . 450 ml. d'eau distillée.

3- MODE OPERATOIRE.

6 sérums seulement sont analysés en première dimension. Après la première migration, le gel d'amidon est refroidi à +4°C pendant une heure, puis partagé en deux moitiés mais seule la partie supérieure est fixée et colorée. A la partie inférieure on prélève dans le sens de la longueur des bandes de 2 mm de large et de 7,3 cm de long. Ce découpage est pratiqué dans l'axe de la première migration au milieu de chaque zone de dépôt. Ces bandelettes sont réparties sur deux plaques préparées pour la deuxième migration. (Figure 3)

Pour assurer l'adhésion totale entre les deux gels, l'agarose tamponnée tiède est coulée autour des bandes d'amidon déjà en place.

1 ml. d'immunsérum anti-A₁ AT est ajouté à 60 ml. d'agarose à 1% dans le tampon maintenu à +47°C.

Après agitation, le mélange est coulé immédiatement en A et C (figure 3) Le gel solidifié, on dégage les bandelettes a, b, et c. Le reste de la préparation à +47°C est coulé en B. La partie D. est remplie d'agarose à 1% dans le tampon sans immunsérum. Des ponts d'agarose tamponné sont mis en place sur les bords anodique et cathodique de la plaque.

Les plaques sont maintenues en chambre humide, 10 mm à température ambiante puis une demi heure à +4°C.

Le gel est entièrement recouvert d'une feuille de nylon dès le début de la migration pour empêcher le craquement du gel d'agarose avoisinant le gel amidon.

Pendant la migration, une température constante de 23°C est maintenue sur le gel grâce à un dispositif Cryostat. Une tension de 8V/cm est appliquée pendant 4 heures.

La migration terminée on procède au lavage, au séchage, à la coloration des plaques.

Selon le phénotype à étudier et selon la concentration en A₁ AT dans le sérum, différentes variables peuvent être modifiées pour obtenir la meilleure mise en évidence : l'obtention d'un bon diagramme nécessite par conséquent en pratique plusieurs migrations successives.

Le pH du gel d'amidon conditionne la séparation des bandes de A₁ AT entre elles :

- Ainsi pour différencier un variant plus rapide que Pi M, le pH sera plus acide (pH 4,75).
- Pour différencier un variant plus lent que Pi M, le pH sera de 5,0.

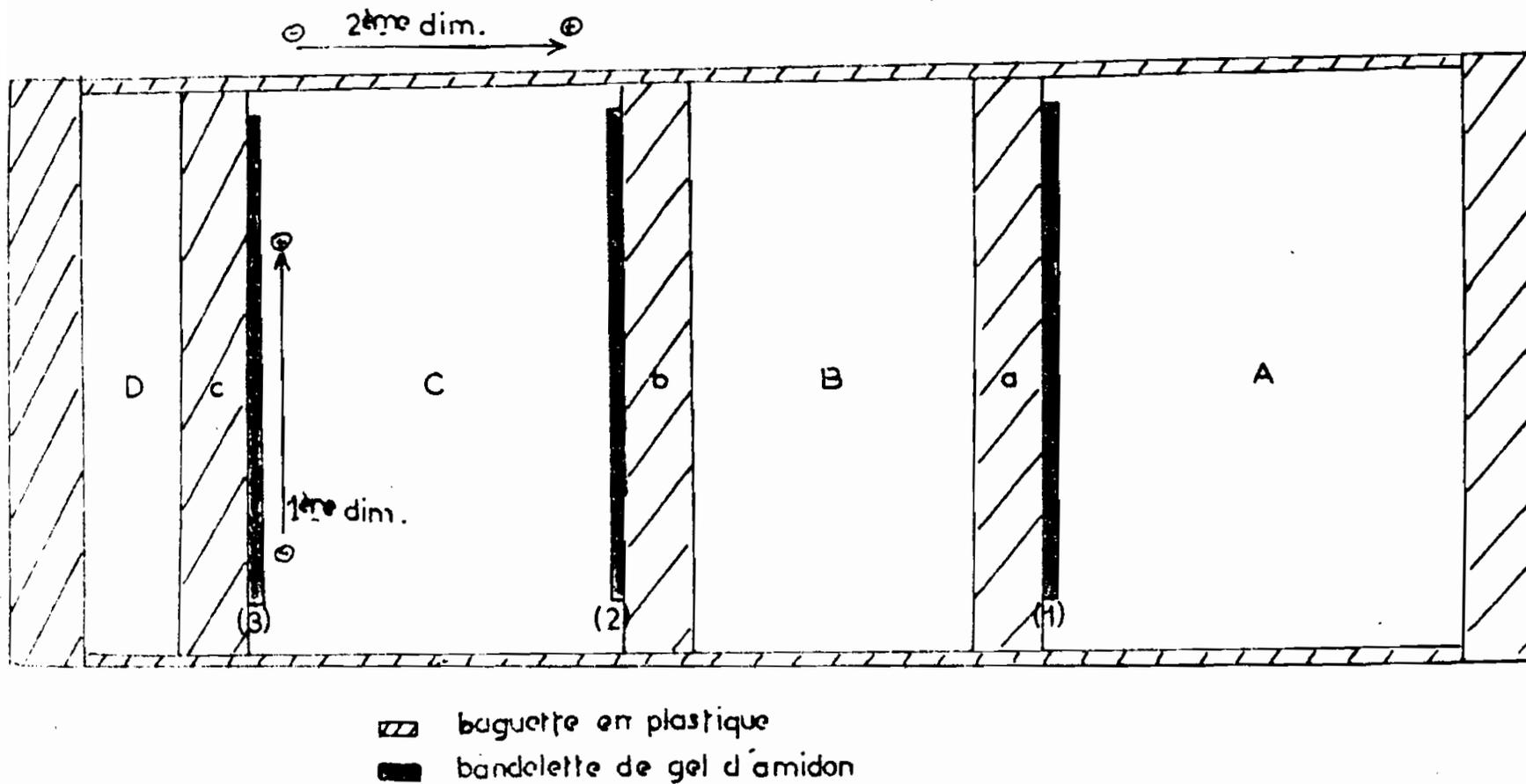


FIGURE 3 . PREPARATION D'UNE PLAQUE POUR LA DEUXIEME MIGRATION IMMUNOELECTRO-
 PHORETIQUE .

La réaction immunologique de précipitation antigène - anticorps obéit au phénomène de zone. La hauteur des pics obtenus par immunoélectrophorèse bidimensionnelle dépend du rapport :

$$\frac{[\text{immunsérum anti A}_1 \text{ AT}]}{[\text{A}_1 \text{ AT sérique}]}$$

2.-DOSAGE DE L'A₁ AT SÉRIQUE.

Les méthodes de dosage de l'A₁ AT sérique sont nombreuses et classées en deux catégories :

- les méthodes chimiques ou physico-chimiques parmi lesquelles prédominent les méthodes d'appréciation du pouvoir inhibiteur enzymatique (effet anti trypsine ou effet anti protéasique),
- les méthodes immuno-chimiques qui apprécient la concentration de la protéine en cause.

Pour notre travail nous avons choisi une méthode immunologique simple : l'immuno-diffusion radiale attribuable dans son principe à MANCINI et qui permet avec peu de matériel, de manière spécifique et précise d'apprécier la concentration sérique de l'A₁ AT elle même.

1- CHOIX DU MATERIEL.

Nous avons utilisé les plaques M.-Partigen de Behringwerke et le plasma de contrôle pour Partigen.

2- TECHNIQUE.

La technique utilisée est celle de MANCINI et Coll. (62). 5 U1 de sérum dilués au 1/10 diffusent radialement autour d'un petit réservoir cylindrique aménagé dans un gel imprégné d'immunsérum monovalent anti A₁ AT. La formation du complexe antigène-anticorps se traduit par un halo de précipitation dont le carré du diamètre est reconnu

proportionnel à la concentration sérique en A_1 AT du sérum. Cette règle permet de mesurer la concentration recherchée.

3.- COLORATION AU P.A.S. APRES DIGESTION AMYLASIQUE (HISTOLOGIE).

Chez chacun de nos sujets nous avons pu obtenir un prélèvement hépatique (26 par nécropsie et 22 par biopsie).

Soit : - 23 nécropsies et 7 biopsies dans les 30 cas de C.P.F.

- 3 nécropsies et 15 biopsies dans les 18 cas témoins.

Les nécropsies ont été faites au plus 12 heures après le décès des malades.

Les pièces sont fixées dans du formol à 10% à pH 7 pendant au moins 72 heures.

Elles sont ensuite déshydratées et incluses dans de la paraffine.

On réalise alors sur chacune des pièces des coupes de 5 microns sur lesquelles on effectue trois types de coloration :

- les deux premières : L'hématéine-éosine-safran (H.E.) et la coloration à l'acide périodique - SCHIFF (P.A.S.), sont utiles au diagnostic histologique.
- la troisième : Le P.A.S. avec traitement préalable par l'amylase salivaire (P.A.S. saliva) selon la méthode la plus simple est utile pour la recherche de globules P.A.S. positifs amylo- résistants intra hépatocytaires qui sont reconnus comme constitués par de A_1 AT (10,

Ces colorations ont été faites dans le même Laboratoire et par le même technicien (Laboratoire d'Anatomie Pathologique du C.H.U. de Cocody).

La lecture à la recherche des globules P.A.S. positifs après digestion amyliase a été faite au microscope optique au grossissement X 400.

CHAPITRE DEUXIEME

RESULTATS

R E S U L T A T S

Nous étudierons successivement la distribution des phénotypes, le taux sérique en A₁ AT et la recherche des globules P.A.S. positifs amyloso-résistants intrahépatocytaires.

I.- ETUDES DES PHENOTYPES.

Les différents phénotypes rencontrés sont regroupés dans les tableaux VII et VIII.

1.- Pour nos 30 malades porteurs de C.P.F. nous avons :

- . 23 malades de phénotype MM
- . 6 malades de phénotype MZ
- . 1 malades de phénotype ME

2.- Pour les 18 sujets témoins :

- . 17 malades sont de phénotype MM
- . 1 malade est de phénotype ML

Au total nous avons : - une prédominance de phénotype MM

- deux phénotypes moins fréquents ML et ME

- 6 phénotypes MZ qui sont observés chez des malades atteints de C.P.F. (soit 20% des C.P.F.).

II.- TAUX SÉRIQUE EN A₁ AT

Les taux sériques de l'ensemble des 48 malades sont rassemblés dans les tableaux VII - VIII et IX.

1.- Le taux sérique moyen en A₁ AT des 24 malades atteints de C.P.F. de phénotype MM est de 4,64 plus ou moins 1,44 g/l.

- celui des 6 malades atteints de C.P.F. et de phénotype MZ est de 5,27 plus ou moins 1,32 g/l.

La différence entre le taux sérique moyen en A₁ AT des malades atteints de C.P.F. et de phénotype MM et celui des malades atteints de C.P.F. et de phénotype MZ n'est pas significative ($t = 0,097$).

2.- Le taux sérique moyen en A₁ AT des 18 malades témoins est de 3,4 plus ou moins 1,07 g/l.

La différence entre les taux sériques moyens des malades atteints de C.P.F. de phénotype MM et MZ et celui des malades témoins est significative ($P < 0,01$).

Au total il y a une nette augmentation du taux sérique en A₁ AT chez les malades atteints de C.P.F.

MALADES PORTEURS DE C.P.F.

TABLEAU VII : RESULTATS I (A₁ AT)

A ₁ AT	SYSTEME	Pi	CONCENTRATION g/l
1	MZ		4,95
2	MZ		5,06
3		MM	4,1
4		MM	3,50
5		MM	5
6		MM	7,50
7		MM	3,90
8		MM	7,50
9		MM	4
10		MM	3,50
11		MM	3,85
12		MM	3,45
13		ME	4
14	MZ		4,51
15		MM	5,94
16		MM	4,67
17		MM	4,95
18		MM	7,48
19		MM	4,18
20		MM	5,94
21		MM	3,30
22		MM	4,18
23		MM	5,39
24		MM	2,97
25		MM	3,41
26	MZ		7,48
27	MZ		3,63
28		MM	5,96
29	MZ		5,96
30		MM	2,58

MALADES TEMOINS

TABLEAU VIII : RESULTATS I (A₁ AT)

	SYSTEME Pi	CONCENTRATION g/l.
1	MM	2
2	MM	2,15
3	MM	3
4	MM	6
5	MM	3,40
6	MM	3,30
7	MM	5,06
8	MM	3,41
9	MM	4,07
10	MM	2
11	MM	2,53
12	ML	3,63
13	MM	3,60
14	MM	2,97
15	MM	3,79
16	MM	2,64
17	MM	2,97
18	MM	4,73

TAUX SÉRIQUES EN A₁ AT

TABLEAU IX

	(A) SUJETS C.P.F. PHENOTYPE MM	(B) SUJETS C.P.F. PHENOTYPE ME	(C) SUJETS TEMOINS
	4,1	4,95	2
	3,50	5,06	2,15
	5	4,51	3
	7,50	7,48	6
	3,90	3,63	3,40
	7,50	5,96	5,30
	4		5,00
	3,50		3,41
	3,85		4,07
	3,45		2
	4		2,55
	5,94		3,63
	4,67		3,60
	4,95		2,97
	7,48		3,74
	4,18		2,64
	5,94		2,97
	3,30		4,73
	4,18		
	5,39		
	2,97		
	3,41		
	5,96		
	2,58		
Taux sérique moyen	4,64 + 1,44	5,27 + 1,32	3,4 + 1,07
	A/B t = 0,97	B/C t = 3,51 P < 0,01	A/C t = 3,08 P < 0,01

III.- RECHERCHE DES GLOBULES P.A.S. POSITIFS AMYLASO-RESISTANTS INTRAHEPATOCYTAIRES.

Ces résultats sont résumés dans les tableaux X et XI.

Tous nos C.P.F. étudiés sont des hépatocarcinomes.

Les globules P.A.S. positifs amylasso-résistants intrahépatocytaires sont observés (présents) chez 5 sujets qui sont tous des hétérozygotes MZ.

Ils sont vus dans les hépatocytes du tissu sain, surtout dans les régions périportales (ils ne sont pas retrouvés dans les cellules tumorales). (voir photo).

Ils se présentent sous la forme de globules sphériques de 1 à 10 microns de diamètre et au nombre de 2 à 4 ou plus dans chaque hépatocyte.

Chez tous les autres sujets nous n'avons pas observé de globules P.A.S. positifs amylasso-résistants intrahépatocytaires.

Il est à noter que pour un sujet hétérozygote MZ chez qui nous n'avons pas retrouvé de globules, le prélèvement a été effectuée en zone néoplasique et il y a pas de tissu sain à la coupe.

MALADES PORTEURS DE C.P.F.

TABLEAU X : RESULTATS II (P.A.S.).

	BIOPSIE	NECROPSIE	SYSTEME Pi	GLOBULES P.A.S. POSITIFS
1		+	MZ	Présents
2		+	MZ	"
3		+	MM	Absents
4		+	MM	"
5	+		MM	"
6	+		MM	"
7			MM	"
8	+		MM	"
9		+	MM	"
10		+	MM	"
11		+	MM	"
12	+		MM	"
13		+	ME	"
14		+	MZ	Présents
15		+	MM	Absents
16		+	MM	"
17	+		MM	"
18	+		MM	"
19		+	MM	"
20	+		MM	"
21		+	MM	"
22		+	MM	"
23		+	MM	"
24		+	MM	"
25		+	MM	"
26		+	MZ	Présents
27		+	MZ	Absents
28		+		"
29		+	MZ	Présents
30		+		"

Légende : les globules P.A.S.+ amyloresistants sont observés (Présents) dans les hépatocytes du tissu sain (ils ne sont pas retrouvés dans les zones de nécrose).

MALADES TEMOINS

TABLEAU XI : RESULTATS II (P.A.S.)

	P. B. F.	NECROPSIE	SYSTEME Pi	GLOBULES P.A.S. POSITIFS
1	+		MM	Absent
2	+		MM	"
3		+	MM	"
4	+		MM	"
5	+		MM	"
6	+		MM	"
7	+		MM	"
8	+		MM	"
9	+		MM	"
10		+	MM	"
11	+		MM	"
12	+		ML	"
13	+		MM	"
14			MM	"
15		+	MM	"
16	+		MM	"
17	+		MM	"
18	+		MM	"



PHOTO : Globules P.A.S. positifs amyloso-résistants
intrahepatocytaires. Grossissement X 400.

CHAPITRE TROISIEME

DISCUSSION ET CONCLUSION

D I S C U S S I O N

- DISCUSSION -

Notre travail intéresse 48 sujets parmi lesquels 30 sont des porteurs de C.P.F. certains et 18 des témoins.

L'étude du système Pi de ces sujets a fait apparaître la classique prédominance du phénotype MM retrouvé chez 40 sujets soit dans 83,3% des cas.

Par ailleurs 2 phénotypes moins fréquents ont été rencontrés (ME et ML). Enfin 6 phénotypes MZ ont été observés. Les 6 sujets porteurs de l'allèle Z sont tous atteints de C.P.F. (soit 20% des C.P.F.) . Cette première observation est très remarquable car on sait que la prédominance de l'allèle Z n'atteint jamais une telle importance dans aucune des populations saines ou pathologiques décrites à l'heure actuelle.

On sait aussi que certaines discordances existent dans l'interprétation des diagrammes de typage de A₁ AT selon qu'ils mettent à profit le gel d'amidon ou l'électrofocalisation en gel de polyacrylamide ampholines. Malheureusement pour des raisons administratives et commerciales qui tiennent en partie à notre situation géographique cette dernière technique n'a toujours pas pu être mise en oeuvre dans notre service. Nous rappellerons simplement qu'une première étude effectuée à Abidjan (17) avait dès 1976 fait ressortir la fréquence du phénotype MZ chez les sujets porteurs de C.P.F., tandis que d'autres (6) avaient contesté la réalité de l'allèle Z pour lui conférer les propriétés des sous types M.

Notre objectif n'est pas ici de discuter sous l'angle technique l'interprétation des diagrammes obtenus dans le cadre de ces techniques. Nous voulons en retenir simplement que les diagrammes obtenus avec nos moyens au niveau de notre laboratoire ne sont retrouvés que chez les C.P.F. et dans le cas présent dans 20% des cas. Admettant provisoirement que l'appellation Z est insuffisamment établie de la même manière que celle des sous type M, nous conviendrons de désigner les images de type MZ :

"MZ like" et pour le moment dirons nous que les sujets atteints de C.P.F. présentent dans les conditions de notre étude et dans 20% des cas un profil de A₁ AT "MZ like" qui n'est jamais retrouvé chez des sujets non atteints de C.P.F.

On sait encore par ailleurs que l'origine hépatocytaire de A₁ AT a ces dernières années attire l'attention des chercheurs qui ont fréquemment retrouvé chez les sujets porteurs de l'allèle Z une surcharge intrahépatocytaire de A₁ AT de type Z. Cette surcharge prend le colorant de Schiff, résiste à la digestion amyliase et traduit sa nature antitrypsique avec les immuns réactifs marqués à l'isothiocyanate de fluorescéine ou à la peroxydase de RAIFORT. Les données bibliographiques sont abondantes et nous en rapporterons ci-dessous les grandes lignes :

PALMER et WOLFE (67) ont décrit ces globules chez des sujets de race blanche MZ porteurs de C.P.F., les globules ne se trouvent, selon eux, que dans du tissu néoplasique.

PALMER (P.E.) décrit ensuite ces globules dans les cellules intactes de sujets MZ non cancéreux primitif du foie.

PALMER et WOLFE ont démontré par des techniques d'immuno-proxidase et d'immuno-fluorescence que ces globules sont constitués par de l'A₁ AT.

REINTOFT et HAGERSTRAND ont décrit ces globules dans du tissu sain et néoplasique de sujets de race blanche porteurs de C.P.F. et de phénotype MZ (73). Par des techniques immunofluorescence et d'immuno-paroxidase ils ont prouvé la nature alpha-1-antitrypsine des globules.

BERG et ERIKSSON (7) ont décrit des globules chez 3 sujets ZZ de race blanche porteurs de C.P.F. et chez 10 autres malades déficitaires en alpha-1-antitrypsine souffrant d'autres affections hépatiques.

BRUNT (P.W) en 1974 puis ERIKSSON et Collaborateurs (25) en 1975 ont démontré la présence de globules P.A.S. positifs amylo-résistants dans les hépatocytes des emphysemateux porteurs de déficit en alpha-1-antitrypsine MZ. Le foie pouvant être normal, précirrhotique ou cirrhotique.

PALMER et WOLFE (67) ont rapporté la présence de globules P.A.S. positifs amylo-résistants dans les zones tumorales de sujets non MZ atteints de C.P.F.

KEW (M.C.) et Collaborateurs (53) dans une étude faite sur 77 noirs sud africains porteurs de C.P.F. ne trouvent aucun phénotype MZ et ZZ ; par ailleurs ils ne décrivent pas de globules P.A.S. positifs amylo-résistants intrahépatocytaires. Il faut remarquer que dans cette étude KEW et ses Collaborateurs ont limité leurs investigations au gel d'amidon monodimensionnel.

Presque toutes les études antérieures montrent que les globules P.A.S. positifs amylo-résistants intrahépatocytaires ne s'observent que dans les hépatocytes des sujets déficitaires en A₁ AT (MZ et ZZ) porteurs d'affections hépatiques ou non. Ces globules sont décrits dans les cellules saines comme dans les cellules tumorales, préférentiellement au niveau des régions périportales.

Dans ce contexte nos résultats apparaissent singulièrement intéressants.

- 1°- Les 6 sujets MZ sont atteints de C.P.F.
- 2°- Les globules P.A.S. positifs amylo-résistants sont présents chez les 5 malades MZ. Pour le 6ème sujet MZ la biopsie n'a ramené que du tissu nécrosé dans lequel nous n'avons jamais trouvé de globules.
- 3°- Ces globules se situent dans les cellules des zones non tumorales et de préférence dans les régions périportales.
- 4°- Les globules n'ont jamais été retrouvés pour les 42 autres sujets :
40 MM, 1 ME, 1 ML.

La nature de ces globules mériterait d'être précisée par des techniques d'immuno-fluorescence ou d'immuno-préoxidase (technique non encore introduite dans le service d'anatomie pathologique) et surtout par voie chimique après extraction et purification.

Quoiqu'il en soit nous retiendrons que seuls des sujets "MZ like" au niveau sérique et atteints de C.P.F. présentent au niveau hépatocytaire une surcharge que les données bibliographiques autorisent nous semble-t-il à considérer de nature "Z like".

A ce stade de notre discussion il faut à nouveau souligner combien la concordance des anomalies sériques et intrahépatocytaires de A_1 AT chez les seuls C.P.F. est frappante.

Bien entendu la notion d'hérédité de l'anomalie vient tout de suite à l'esprit et si allèle Z il y a il paraît naturel de le rechercher et trouver chez les ascendants ou descendants des sujets porteurs de C.P.F. qui le présentent. Malheureusement notre expérience dans ce domaine est excessivement restreinte pour des raisons qui presque toujours nous échappent. En effet, les malades proviennent dans la presque totalité des cas de régions éloignées des hôpitaux d'Abidjan le plus souvent des régions du Nord ; ils arrivent à un stade très avancé de leur maladie et viennent pratiquement mourir à l'Hôpital où ils demeurent en moyenne une dizaine de jours. Leur famille est exceptionnellement présente, elle est tout au plus représentée au moment du décès et l'on obtient difficilement dans ces conditions les prélèvements nécessaires. En fait, dans un seul cas, nous avons pu obtenir du sang du père et de la mère d'un de nos malades. L'analyse bidimensionnelle n'a pas montré le profil "MZ like" chez ces derniers. Il est évident que ce seul résultat n'est pas suffisant pour argumenter la discussion. Tout au plus il permet de penser que l'hypothèse de la modification structurale de A_1 AT au niveau hépatocytaire du fait du processus cancéreux (de manière directe ou indirecte) pourrait fournir une bonne solution à la notion de phénotype "Z like". On comprendrait alors en effet que l'image sérique en parfaite corrélation avec la surcharge hépatocytaire ne soit pas acquise par hérédité mais puisse résulter du processus pathologique.

Quant aux résultats de l'analyse quantitative, ils montrent que les valeurs obtenues sont significativement plus grandes chez les sujets atteints de C.P.F.

que chez les sujets témoins. L'élévation des concentrations de A_1 AT sérique est aussi significative pour les C.P.F. de phénotype MM que pour les C.P.F. de phénotype MZ. (ce qui est en accord avec la récente publication de NALPAS et Collaborateurs (65)).

Au premier abord ce résultat est surprenant car par définition les sujets porteurs de l'allèle Z sont réputés déficitaires au niveau sérique. En fait nous avons toujours observé une élévation des concentrations sériques chez les C.P.F. et nous pensons qu'en pratique l'augmentation du débit de M (que l'on perçoit très nettement sur les diagrammes bidimensionnels avec l'élévation considérable des pics M2, M4 et M6 (Figure 1)) vient masquer le déficit de Z. Au total le seul dosage de A_1 AT sérique paraît incapable de faire suspecter l'anomalie qualitative de A_1 AT.

Par ailleurs la notion de "MZ like" évoquée plus haut pourrait apporter ici une explication au moindre déficit sérique, les propriétés d'excrétion hépatocytaire du produit "Z like" n'étant pas identiques à celles du produit Z.

C O N C L U S I O N

- CONCLUSION -

L'étude prospective de 48 sujets présentant une hépatopathie a permis d'établir le diagnostic formel du cancer primitif du foie pour 50 d'entre eux. Les 28 autres ne présentant pas cette affection ont servi de témoins.

La recherche a porté sur l'A₁ AT tant au niveau sérique où elle a été dosée par immunodiffusion radiariaire et typée selon les techniques de FAGERHOL et LAURELL (électrophorèse en gel d'amidon à pH acide suivie d'électro-immunodiffusion en gel d'agarose) qu'au niveau hépatocytaire où elle a été visualisée sous la forme de globules P.A.S. positifs amylo-résistants conformément aux données actuelles de la littérature.

Il est apparu au niveau sérique tout d'abord, que les concentrations de A₁ AT sont significativement plus grandes chez les C.P.F. que chez les témoins et qu'elles ne permettent en rien de présager du phénotype en cause. Ensuite sur le plan qualitatif 20% des sujets atteints de C.P.E. sont apparus porteurs d'une anomalie électrophorétique uni et bidimensionnelle que nous avons désigné provisoirement comme "MZ like". Nos moyens ne nous ayant pas encore permis de mettre à profit les avantages de l'électrofocalisation en gel de polyacrylamide ampholine, il n'est pour le moment pas possible de discuter davantage la nature de ce phénotype. Il apparaît cependant extrêmement intéressant de pouvoir souligner l'existence d'une anomalie phénotypique chez 20% des cancers primitifs du foie, anomalie qui n'est jamais retrouvée en dehors de cette pathologie.

En outre, au niveau hépatocytaire, les seuls sujets atteints de cancer primitif du foie et porteurs de l'anomalie "MZ like" sérique se sont révélés positifs pour les globules fixant le P.A.S. et résistants à la digestion amylo-lytique.

Selon les données bibliographiques cette observation est très en faveur de la production allélique Z. Cependant compte tenu du principe immunochimique des techniques utilisées par les différents auteurs on peut conférer à ces dépôts

intracellulaires une nature antitrypsique aussi bien compatible avec la structure Z que "Z like". Nous en retenons ici encore que la remarquable concordance des anomalies sériques avec les dépôts intrahépatocytaires chez 5 de nos malades atteints de cancer primitif du foie et porteurs de l'anomalie "MZ like" sérique.

Enfin une seule enquête familiale ayant pu être réalisée chez les ascendants, d'un malade atteint du cancer primitif du foie "MZ like" sérique et porteur de globules P.A.S. positif amylasso-résistants intrahépatocytaires, nous ne pouvons conclure au plan génétique. Cependant cette observation pourrait être un premier argument en faveur de l'hypothèse "MZ like" et nous en retiendrons pour finir, l'orientation donnée à la poursuite de ce travail, à savoir la priorité qu'il faut désormais attribuer aux enquêtes familiales pour mieux discuter le problème de l'allèle Z.

Bien entendu la mise en oeuvre de l'électrofocalisation sera déterminante pour la progression de notre travail. Et si l'hypothèse "Z like" se trouvait confirmée on pourrait alors voir dans la production de ces structures particulières une manifestation directe ou indirecte du processus cancéreux intéressant le cancer primitif du foie.

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

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

- 1.- AGENAES (O.), FAGERHOL (M.K.), ELGJO (K.), MUNTHE (E.), HOVIG (T.).
Pathology and pathogenesis of liver disease alpha-1-antitrypsin (A₁ AT) deficient individuals.
Postgrad. Med. J., 1974, 50, 365.

- 2.- ALLEN (R.C.), HARLEY (R.A.), TALAMO (R.C.).
A method for determination of A₁ AT phenotypes using isoelectric focusing on polyacrylamide gel slabs.
Am. J. Clin. Pathol., 1974, 62, 732-739.

- 3.- ANDREUX (J.P.), BREIDON (M.), ROCHEMAURE (J.), MEYER (A.).
Identification des types hereditaire de A₁ AT par électrophorèse en gel d'acrylamide agarose à phi 4,3.
Path. Biolo., 1974, 277-283.

- 4.- ATTIA (Y.), GAUDET (D.), MALAN (K.).
La ponction biopsie hépatique : indication et résultats comparés à ceux de la laparoscopie.
Abidjan 1976, 6P. dactyl.
(inédites, Arch. Soc. Med. Côte d'Ivoire).

- 5.- AXELSSON (U.), LAURELL (C.B.).
Hereditary variants of serum A₁ AT.
Am. J. Hum. Genet., 1965, 17, 466.

- 6.- BEAUGRAND (M.), GARNIER (J.P.), FERRIER (J.P.), BUFFET (C.), VERCAIGNE (D.), MARTIN (J.P.).
L'association hépatocarcinome et déficit en A₁ AT existe-t-elle ?
A-t-elle un intérêt diagnostique ?
Nouv. Press. Med., 1978, 7, 939-940.

- 7.- BERG (N.O.), ERIKSSON (S.).
Liver disease in adults with A₁ AT deficiency.
New Engl. J. Med., 1972, 287, 1264-1267.
- 8.- BERT (J.H.), ENGLE (R.E.), WOODS (K.R.), SLEISENGER (M.H.).
Preliminary studies on quantitative zone electrophoresis in starch gel.
J. Lab. Clin. Med., 1959, 54, 572.
- 9.- BHAN (A.K.), GRAND (R.J.), COLTEN (H.R.), ALPER (C.A.).
Liver in A₁ AT deficiency : Morphologic observations and in vitro synthesis of A₁ AT.
Pediat. Res., 1976, 10, 55-40.
- 10.- BIAVA (C.).
Electron microscopie studies on periodic acid-schiff-positive non glycogenic structures in human liver cells.
Am. J. Patho., 1965, 46, 435-466.
- 11.- BOUVRY (M.), ATTIA (Y.), GAUDET (D.), NOZAIS (J.P.).
La laproscopie dans le cancer primitif du foie.
Abidjan 1973, 6 P. dactyl.
(inéd. Arch. Soc. Med., COTE D'IVOIRE).
- 12.- BROCHARD (Ch.).
Déficit en A₁ AT et affection du foie.
Sem Hôp. Paris, 1975, 45, 1019-1024.
- 13.- CAMPRA (J.L.), CRAIG (J.R.), PETERS (R.L.), REYNOLDS (J.B.).
Cirrhosis associated with partial deficiency in A₁ AT in adult.
Ann. Inter. Med., 1973, 78, 233-238.

14.- CLARK (D.G.C.), CLIFFTON (E.E.), NEWTON (B.L.).

Antiproteolytic activity of human serum with particular reference to its changes in the presence of amp consideration of its detection of malignant néoplasm?

Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1948, 69, 276.

15.- CLERC (M.), BERTRAND (Ed.).

Intérêt diagnostique de la recherche de foetaine dans le C.P.F.

Soc. Med. Côte d'Ivoire. Communication orale. Séance du 26 Novembre 1970.

16.- CLERC(M.).

Premières observations quantitatives et qualitatives sur l'A₁ AT sérique en pathologie pulmonaire au C.H.U. d'Abidjan.

Méd. Afr. Noire, 1976, 25, 265-269.

17.- CLERC (M.), LE BRAS (M.), LOUBIERE (R.), HOUVET (D.).

Cancer primitif du foie : incidence du déficit en A₁ AT.

Nouv. Presse Méd., 1977, 6, 3061-3064.

18.- COHEN (H.L.), RUBIN (P.E.), ECHIVARRAIA (P.A.), SHARP (H.L.), TEAGUE (P.E.).

A₁ AT deficiency, emphysem and cirrhos in adult.

Ann. Inter. Med., 1973, 78, 227-232.

19.- COOK (P.J.L.).

The genetics of A₁ AT : a family study in England an Scotland.

Ann. Hum. Genet. Lond., 1975, 38, 275-287.

20.- COX (D.W.).

Defect in A₁ AT deficiency.

Lancet, 1973, 2, 844-845.

21.- DE LELLIS (R.A.), BALOGH (K.), MERK (F.B.), GHIRIF (A.M.).

Distinctive hepatic cell globules in adult A₁ AT deficiency.
Arch. Path., 1972, 94, 308-316.

22.- ERIKSSON (S.), LAURELL (C.B.).

A new abnormal serum globulin A₁ AT.
Acta chem. Scand., 1963, 17, 150.

23.- ERIKSSON (S.).

Studies in A₁ AT deficiency.
Acta Med. Scand., 1965, 177, suppl. 175.

24.- ERIKSSON (S.), HAGERSTRAND (I.).

Cirrhosis and malignant hepatoma in A₁ AT deficiency.
Acta Med. Scand., 1974, 195, 451-458.

25.- ERIKSSON (S.), MØESTRUP (T.), HAGERSTRAND (I.).

Liver, lung and malignant disease in heterozygous (Pi MZ) A₁ AT deficiency.
Acta Med. Scand., 1975, 198, 243-247.

26.- ERIKSSON (S.), LARSSON (C.).

Purification and partial characterization of P.A.S. positive inclusion bodies from the liver in A₁ AT deficiency.
New Engl. J. Med., 1975, 292, 176-180.

27.- FAGERHOL (M.K.), BRAND (M.).

Serum prealbumin, polymorphism in man.
Science, 1965, 149, 986.

28.- FAGERIOL (M.K.), LAURELL (C.B.).

The polymorphism of "préalbumins" and A₁ AT in human sera.
Clin Chim. Acta, 1967, 16, 199.

29.- FAGERIOL (M.K.).

Serum Pi types in Norwegians.
Acta Patn. Microbiol. Scand., 1967, 70, 421-428.

30.- FAGERIOL (M.K.).

The Pi système.
Series Haematologica, 1968, 1, 151-153.

31.- FAGERIOL (M.K.), TENFJORD (O.W.).

Serum Pi types in some European, American, Asian and African populations.
Acta Path. Microbiol. Scand., 1978, 72, 601.

32.- FAGERIOL (M.K.).

Quantitative studies on the inherited variants of serum A₁ AT.
Scand J. Clin. Lab. Invest., 1969, 23, 97-103.

33.- FAGERIOL (M.K.), GEDDE-DAHL (T.).

Genetics of the Pi serum types.
Hum. Hered. J., 1969, 19, 354.

34.- FAGERIOL (M.K.), LAURELL (C.B.).

The Pi system inherited variants of serum A₁ AT.
Progr. Med. Genet., 1970, 7, 96-11.

35.- FAGERHOL (M.K.).

Le systeme Pi, sa génétique et ses rapports avec les maladies.
Poumon et Coeur, 1971, 27, 41-51.

36.- FAGERHOL (M.K.).

The genetics of A₁ AT and its implications.
Postgrad. Med. J., 1976, 52, suppl. 2 : 73.

37.- FELDMAN (G.), BIGNON (J.), CHAHINIAN (P.).

The liver in A₁ AT deficiency.
Digestion, 1974, 10, 162.

38.- FELDMANN (G.), BIGNON (J.), CHAHINIAN (P.), DEGROT (C.), BEN HAMOU (J.P.).

Hepatocyte ultrastructural changes in A₁ AT deficiency.
Gastroenterologie, 1974, 64, 1214-1224.

39.- GANROT (P.O.), LAURELL (C.B.), ERIKSSON (P.).

Obstructive lung disease and trypsin inhibitors in A₁ AT deficiency.
Scand J. Clin. Lab. Invest., 1967, 19, 204.

40.- CANS (A.), TAN (B.H.).

A₁ AT Inhibitor for thrombin and plasmin.
Clin. Chim. Acta, 1967, 17, 111.

41.- GEOFFROY (Y.), COLIN (R.), MARTIN (S.P.), FELDMANN (G.), HELMET (J.), JORAN (F.).

Cirrhose du foie associée à un déficit en A₁ AT étude ultra-structurelle
et immunochimique.
Arch. Fr. Mal. Appar. Dig., 1974, 63, 495-500.

42.- GERARDI (G.J.).

A₁ AT deficiency and its effects in liver.

Hum. Path., 1971, 2, 173.

43.- GLASGOW (J.F.T.), LYNCH (M.J.), HERCZ (A.), LEVSON (H.), SASS KORTSAK (A.).

A₁ AT deficiency in association with both cirrhosis and chronic obstructive lung disease in two sibs.

Am. J. med., 1973, 54, 181.

44.- GOETZ (I.E.), WEINSTEIN (C.), ROBERTS (E.).

Effects of protease inhibitors on growth of hamster tumor cells in culture.

Cancer Resp., 1972, 32, 2469-2474.

45.- GORDON (H.W.), DIXON (J.), ROGERS (J.C.), MITTMAN (C.), LIBERMAN (J.).

A₁ AT accumulation in livers of emphysematous patients with A₁ AT deficiency.

Hum. Path., 1972, 3, 371-376.

46.- HOFFMAN (J.J.M.L.), VANDEN BROEK.

Application of isoelectric focusing in A₁ AT phenotyping.

Clin. Chimic. Acta, 1977, 75, 233-242.

47.- HOUVET (D.).

Etude de l'A₁ AT chez certaines ethnies de Côte d'Ivoire.

Thèse Doctorat de spécialité (3ème Cycle) Biochimie, Montpellier, 1976, 66 p. reotypies.

48.- HOUVET (D.), DUTERTRE (J.).

Etude quantitative de l'A₁ AT sur une ethnie en Côte d'Ivoire : les Abrons.

Rev. Genet. Hum., 24, 207-220.

49.- HOUVET (D.), SCHMIDT (D.), SCHIRAZI (J.), CLERC (M.).

Premières observations qualitatives et quantitatives sur l'A₁ AT sérique en pathologie pulmonaire au C.H.U. d'Abidjan.
Med. Afr. Noire, 1976, 23, 265-269.

50.- HUEPPERS (F.).

A₁ AT : physiologie, genetic and pathologic.
Humangnetik, 1971, 11, 177.

51.- ISHAK (K.G.), JENIS (E.H.), MARSHALL (M.L.) et al.

Cirrhosis of the liver associated with A₁ AT deficiency.
Arch. Path., 1972, 94, 445-455.

52.- JEPPSON (J.O.), LARSSON (C.), ERIKSSON (S.).

Characterization of A₁ AT in the inclusion bodies from the liver in A₁ AT deficiency.
New Engl. J. Med., 1975, 293, 576-579.

53.- KEW (M.C.), TURNBULL (T.R.), PRINSLOO (T.L.).

A₁ AT deficiency and hepatocellular cancer.
Br. J. cancer, 1978, 37, 635.

54.- LAURELL (C.B.), GUSTAVSSON (E.).

A fast electrophoretic serum A₁ AT variant.
Clin. Chim. Acta, 1967, 15, 361.

55.- LAURELL (C.B.), PERSSON (U.).

Analysis of plasma A₁ AT variants and their microluterogeneity.
Biochem. Biophys. Acta, 1975, 310, 500-507.

56.- LIBERMAN (J.), GAIDULIS (B.), GAROUTTE (C.), MITTMAN (C.).

Identification and characteristics of the common A₁ AT phenotypes.
Chest. Dis. Index, 1972, 62, 557.

57.- LIBERMAN (J.), MITTMAN (C.), GORDON (H.W.).

A₁ AT in the livers of patients with emphysema.
Science, 1972, 175, 63-65.

58.- LIBERMAN (J.).

Cirrhosis and hepatoma with A₁ AT deficiency.
Ann. Intern. Med., 1974, 81, 850.

59.- LIBERMAN (J.), SILTON (R.M.), AGLIOZZO (C.M.), Mc MAHON (J.).

Hepatocellular carcinoma and intermediate A₁ AT deficiency (MZ phenotype).
Am. J. Clin. Path., 1975, 64, 304-310.

60.- LIBERMAN (J.), GAIDULIS (L.).

Simplified A₁ AT phenotyping by immunofixation of acid-starch gels
J. Lab. Clin. Med., 1976, 709-716.

61.- MANLAN (K.).

Le cancer primitif du foie en Côte d'Ivoire:

- étude clinique, biologique, radiologique et anatomique de 185 observations
- apport de la cytologie au diagnostic.

Thèse de Doctorat en Médecine, Abidjan, 1976, 102, 182 p. reotypés.

62.- MANCINI (G.), CARBONABA (A.O.), HEREMAN (J.F.).

Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochem., 1965, 2, 235-254.

63.- MARTIN (J.P.), VANDEVILLE (D.), MARTIN (C.), ROPART (C.).

Identification des phénotypes du système Pi, comparaison des méthodes de dépistage des déficits en A₁ AT.

Ann. Biol. Clin., 1974, 32, 197-207.

64.- MUSIANI (P.), TOMASSI (T.B.).

Isolation, chemical, and physical properties of A₁ AT.

Biochem., 1976, 15, 798-304.

65.- NALPAS (B.), BOIGNE (Z.M.), BERTHELOT (P.).

Serum A₁ AT levels in hepatocellular carcinoma.

Hepatology Rap. Lit, Rev., 1980, 1, 37.

66.- O'NEILL (F.J.).

Limitation of nuclear division by protease inhibitor in cytocholasin- β -treated tumor cells.

J. Natl. Cancer Inst., 1974, 52, 653-657.

67.- PALMER (P.E.), WOLFE (H.J.), CHERARDI (G.J.).

Hepatic changes in adult A₁ AT deficiency.

Gastroenterology, 1973, 65, 284-293.

68.- PALMER (P.E.), WOLFE (H.J.).

A₁ AT deposition primary hepatic carcinomas.

Arch. Path. Lab. Med., 1976, 100, 232-236.

69.- PALMER (P.E.), WOLFE (H.J.).

A₁ AT and hepatocellular carcinoma

Clin. Med. Path., 1977, 5, 109.

70.- RAWLINGS (W.), MOSS (J.), COOPER (H.S.), HAMILTON (S.R.).

Hepatocellular carcinoma and partial deficiency of A₁ AT (MZ).
Ann. Intern. Med. 1974, 81, 771.

71.- REINTOFT (I.).

A₁ AT deficiency experience from an autopsy material.
Acta Path. Microbiolo. Scand. Sect., 1977, 85, 649-655.

72.- REINTOFT (I.).

Periodic acid schiff positive non-glycogenic globules in hepatocytes.
Differential diagnostic aspect in screenin for A₁ AT globules in an
autopsy material.
Acta. Path. Microbiolo. Scand. Sect., 1978, 86, 325-329.

73.- REINTOFT (I.), HAGERSTRAND (I.).

Demonstration of A₁ AT in hepato mas.
Arch. Pathol. Lab. Med., 1979, 103, 495-498.

74.- RIEUNIER (M.).

Variantes génétiques de l'A₁ AT sérique.
Thèse Doctorat en pharmacie, Montpellier, 1972.

75.- ROBINET-LEVY (M.), CAZAL (P.).

Les groupes sériques du système Pi (A₁ AT).
Rev. Franc. Transfus., 1970, 13, 398.

76.- SEAL (L.A.), CARP (D.A.), GEORGE (R.B.).

Comparaison of commercially available radial immunodiffusion kits for the
determination of serum A₁ AT. concentration.
Am. Rev. Resp. Dis., 1975, 111, 97 - 100.

77.- SHARP (H.L.), BRIDGES (R.A.), KRIVIT (W.), FREIER (L.F.).

Cirrhosis associated with A₁ AT deficiency : a previously unrecognized inherited disorder.

J. Lab. Clin. Med., 1969, 75, 934.

78.- SHARP (H.L.).

A₁ AT deficiency.

Hosp. Pract., 1971, 6, 83.

79.- SMITHIES (O.).

Zone electrophoresis in starch gels : group variation in the serum proteins of normal human adults

Biochem. J., 1955, 61, 629.

80.- TALAMO (R.C.).

The A₁ AT in man.

J. Allergy Clin. Immunol., 1971, 48, 240-250.

81.- TALAMO (R.C.), LANGLEY (C.E.), REED (C.E.), MAKINO (S.).

A₁ AT deficiency : a variant with no detectable A₁ AT.

Science, 1975, 181, 70-71.

82.- TICOLAT (R.).

Tumeurs primitives du foie chez l'adulte en Côte d'Ivoire.

Thèse de Doctorat en Médecine, Abidjan, 1976, 110, 272 p. renotypées.

83.- VANDEVILLE (D.).

Etude du polymorphisme de l'A₁ AT et méthode de dépistage des états déficitaires.

Thèse de Science, Rouen, 1973, 10 p. renotypées.

84.- VANDLIVILLE (D.), MARTIN (J.P.), ROPATZ (C.).

A₁ AT polymorphysm of a Bantu population : description of a new allèle Pi L.
Hamangenetik, 1974, 21, 33-38.

85.- VIDAL (J.), CAZAL (P.), ROBINET-LEVY (M.), MICHEL (F.B.).

Deficit en A₁ AT, groupe Pi et bronchopneumopathies chroniques.
Presse Med., 1970, 78, 783.

86.- YUNIS (J.E.), AGOSTINI (R.M.), GLIW (R.H.).

Fine structural observations of the liver in A₁ AT deficiency.
Am. J. Pathol., 1976, 82, 265-286.

87.- ZWI (S.), HURWITZ (S.S.), COHEN (C.), PRINSLOO (I.), KAGAN (E.).

A₁ AT deficiency an association with hepatic malignancy.
S. Afr. Med. J., 1975, 49, 1887.

S E R M E N T D ' H I P P O C R A T E

En présence des Maîtres de cette Ecole et de tous mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti, de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Lu et Approuvé

Le Président du Jury :

LOUBIERE Robert

Vu

Le Doyen de la Faculte :

YANGNI - ANGATE Antoine

Vu

Le Recteur de l'Université

VALY CHARLES DIARRASSOUBA

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