Thème: Analyse génétique et biochimique du polymorphisme electrophoretique des caseinesa S1, B et Kchez les bovins

(bos taurus) et leszebus (bos indicus).E

Présenté par :François GROSCLAUDE.Encadreur :M. F. CHAPEVILLESoutenu le:05/11/1974

Résumé

Cette thèse est consacrée à l'analyse génétique et biochimique du polymorphisme électrophorétique des caséines a S1, B et K des bovins (Bos taurus) et des zébus (Bos indicus), et présente les travaux qui ont fait, dans ce domaine, l'objet de dix notes et mémoires originaux.

Ces travaux ont permis de montrer que les caséines à S1, B et K sont sous le contrôle de trois loci de structure très étroitement liés. L'identification et la localisation, dans les chaînes polypeptidiques

De ces caséines, es all-érations différenciant tous leurs variants électrophorétiques connus à ce jour-ont- permis d'établir la phylogénie des allèles correspondants, ainsi que celle des combinaisons alléliques du couple a S1 - Cn-B-Cnelles ont aussi permis de faire, sur la disposition relative des loci a S1 – Cn, B C-n et K C-n.

Une hypothèse rendant compte de l'ensemble des conclusions des études électro phorétiques effectuées dans quatorze races bovines françaises et chez le zébu malgache. Ces résultats sont le fruit d'un travail d'équipe, qui s'est par ailleurs traduit par l'élucidation de la structure primaire des caséines a S1. B et K... >

Mots clés: génétique, polymorphisme, electrophoretique, caseines, les bovins (bos taurus) et les zebus (bos indicus).

COTE: DOCT.G.M.A. 002

Thème : Transformation blastique specifique de lymphocytes de lapin par despolyosides de salmonella

Présenté par : Jean-Marc CAVAILLON

Encadreur: J-M. DUBERT **Soutenu le**: janvier 1977

Résumé

On sait que le l i popol ysacchar i de (LPS) des bactéries à Gram —est un puissant mitogène des cellules B des souris, l'élément actif étant le lipide (lipide A) qu'il contient.

Par contre, il est beaucoup moins actif sur les lymphocytes de lapin. BONA et. Coll.ont montré que chez cet animal, contrairement à la souris l'haptène polyosidique (FPS) extrait du LPS est aussi active sinon plus que le LPS et le lipide A.

On en vient donc à se demander si chez le lapin la transformation blastique observée avec le polyoside bactérien n'est pas un phénomène immunitaire, le polyoside étant reconnu par les cellules "mémoires" présentes chez le lapin à la suite d'une immunisation antérieure fortuite, par la bactérie porteuse du polyoside ou des antigènes présentant une réaction croisée avec ce polyoside.

Avant de présenter le plan du travail que nous avons réalisé dans ce but, nous rappellerons successivement :

- la structure générale des LPS et FPS des Salmonella,
- leurs effets mitogènes sur les lymphocytes de souris et de lapin, nos connaissances actuelles sur les populations lymphocytaires des lapins.

Mots clés: BLASTIQUE, LYMPHOCYTES, LAPIN, POLYOSIDES, SALMONELLA

COTE: DOCT. G.M.A. 003

Thème : Cartographie chromosomique humaine par la méthode d'hybridation cellulaire homme-rongeur et application à

l'étude génétique des maladies héréditaires du métabolisme

Présenté par : NGUYEN VAN CONG Encadreur : BUTTIN Gérard Soutenu le: 1977/1978

Résumé

La cartographie chromosomique humaine par l'analyse des hybrides homme-souris homme-hamster est basée sur la propriété d'élimination des chromosomes humains de ces hybrides.

Dans ces hybrides par conséquent, si la présence des différents marqueurs F génétiques (ou caractères biologiques transmissibles à la descendance) de souris ou de hamsters est constamment observée, la présence des marqueurs génétiques humains est aléatoire.

On-peut à l'aide de ces hybrides, établir pour la cartographie chromosomique humaine les corrélations chromosomes/marqueurs et marqueurs/marqueurs

Lorsqu'il existe une corrélation chromosome/marqueur positive, c'est-à-dire lorsqu'il existe une corrélation entre la présence ou l'absence simultanée du chromosome et du marqueur dans les hybrides, le gène gouvernant le marqueur, ou pour simplifier le marqueur, est localisé sur le chromosome.

Lorsqu'il existe une corrélation positive entre les marqueurs, les gènes gouvernant ces marqueurs sont situés sur le même chromosome.

Ces gènes sont dits synthétique Par extension on dits aussi que les marqueurs sont synthétiques...

Mots clés: Cartographie, hybridation, homme-rongeur, maladies héréditaires du métabolisme

Thème: Etude cytogénétique et biochimique d'hybrides interspécifiques (hamster chinois x souris) de lignées permanentes

et de thymocytes

Présenté par : Chantal LASSERE Encadreur : M .G. BUTTIN Soutenu le: 12/06/1979

Résumé

Les hybrides de cellules somatiques d'espèces différentes éliminent préférentiellement les chromosomes d'une des cellules parentales.

Dans les hybrides entre des cellules de rongeurs et des cellules humaines, les chromosomes humains sont éliminés massivement dès les premières générations (Weiss & Green, 1967). En revanche, dans les hybrides de cellules somatiques de rongeurs d'espèces différentes, la perte des chromosomes est beaucoup moins importante et plus étalée dans le temps.

C'est ainsi que les. hybrides rat x souris perdent les chromosomes de rat (Weiss & Ephrussi, 1966), les hybrides hamster syrien x souris perdent ceux de la souris (MIGEON, 1968)

Dans le cas des hybrides hamster chinois x souris, l'élimination des chromosomes de l'une ou de l'autre cellule parentale a été observée (Scaletta et al., 1967; Handmaker, 1971).

L'élimination massive des chromosomes humains dans les hybrides homme x souris permet de faire la cartographie du génome humain, en comparant de manière systématique les marqueurs métaboliques présents et les rares chromosomes humains conservés dans les hybrides.

Si un caractère phénotypique quelconque est déterminé par plusieurs gènes situés sur des chromosomes différents, la probabilité que ce caractère phénotypique soit présent dans les hybrides est plus faible que pour un caractère à déterminisme mono génique, puisque son expression réclame le maintien simultané de plusieurs chromosomes.

Certaines observations suggèrent que la transformation d'une cellule somatique normale en une cellule tumorale pourrait résulter de l'accumulation de plusieurs évènements indépendants.

Ces observations concernent la fréquence de cancers humains divers en fonction de l'âge

Mots clés: Etude cytogénétique, hybrides interspécifiques, Hamster chinois x souris, thymocytes

COTE: DOCT. G.M.A. 005

Thème : "Carte Génétique des bovins par les techniques d'hybridation cellulaire"

Présenté par : HEUERTZ Solange

Encadreur:

Soutenu le: 26 Mars 1981

Résumé

La carte génétique peut être définie comme étant la séquence des gènes sur les chromosomes. Pour la réaliser, il faut disposer de marqueurs de ces gènes.

Ceux-ci peuvent être des variant ou mutants de protéines, d'enzymes ou de caractères phénotypiques.

Le mode de ségrégation de ces marqueurs analysé dans les arbres généalogiques ou pédigrées permet d'établir des liaisons ou linkages qui traduisent la proximité de deux gènes sur un même chromosome (taux de recombinaison (0,50).

Les marqueurs des gènes peuvent également être une enzyme ou une protéine quelconque différenciable de son homologue dans un hybride interspécifique.

L'étude des ségrégations dans ce cas permet de mettre en évidence des synténies.

Ce mot désigne la situation de deux gènes sur un même chromosome sans tenir compte de leur distance.

Une troisième manière possible de réaliser la carte génétique est l'utilisation des anomalies chromosomiques (monosomies-trisomies) qui permet de localiser des marqueurs grâce à l'étude de l'effet des dosages géniques.

Mots clés: Carte Génétique, bovins, d'hybridation cellulaire

COTE: DOCT. G.M.A. 006

Thème: Localisations géniques chez un prosimien microcebus murinus (lémurien), par la technique d'hybridation cellulaire.

Comparaison avec l'homme

Présenté par : CHANTAL cochet née BERGER

Encadreur : M. HENRI Jérôme Soutenu le: 20.09.1982

Résumé

Le Microcebus murinus (prosimien de la famille des lémuridés) est considéré comme étant l'espèce dont le caryotype est le plus proche de celui de l'ancêtre commun à tous les primates.

Quinze clones hybrides indépendants entre cellules fibroblastes- tiques de Microcebus murinus et une lignée cellulaire dei rongeur HGPRT ont été analysés.

Trente et un marqueurs enzymatiques ont été étudiés et vingt trois gènes ont été localisés.

L'étude de la carte génique de cette espèce confirme en grande partie les homologies avec les chromosomes humains fondées sur le marquage chromosomique.

Mots clés: Microcebus murinus - primate - prosimien - chromosomes -carte génique.

Thème: Étude de la carte génétique des ovins (ovis cries) par les technique d'hybridation cellulaire et d'hybridation moléculaire

dna - cdna

Présenté par : SAIDI-MEHTAR NADHIRA

Encadreur: BUTTIN Gérard **Soutenu le**: 27.06.1983

RESUME

Le but de ce travail est de développer les connaissances sur la carte genetique du mouton (avis aries, 2n = 54) par l'utilisation d'hybride cellulaire hamster chinois (ch.) x mouton Comme nous le verrons par la suite, nous possédons actuellement peu d'information concernant cette carte.

Nous nous sommes intéresses, dans un premier temps, a l'étude de la carte génétique des ovins basée sur l'analyse des paoduit4 de 4 gènes. Ces produits sont détectes par des techniques electrophoretiques (dans le cas des enzymes) ou immunologiques (dans le cas des antigènes membranaires tels que les antigènes du complexe d'histocompatibilite ovin ola.

Dans un deuxième temps, ce travail s'est porte sur l'étude de gènes qui ne s'expriment pas dans l'hybride cellulaire hamster x mouton tels que le gène de la y globine ovine. le développement des techniques de biologie moléculaire a été d'un apport considérable pour l'étude de l'organisation des gènes au niveau des chromosomes ainsi que pour la structure détaillée du gène ; ceci grâce a l'utilisation d'enzymes de restriction qui coupent le dna au niveau de séquences spécifiques de nucléotides et la possession de sondes radioactives dna ives spécifiques des gènes a étudier.

L'utilisation de ces techniques nous a permis de détecter directement présence du gène dans le dna des cellules hybrides par hybridation moléculaire de ce dna avec une sonde spécifique cena radioactive.

Le gène que nous avons étudie est celui de la y globine ovine. Nous avons pu réaliser la sonde a partir du plasmide recombinant psy56 qui contient le cena de la y globine, et qui a été isole par l'équipe de nie huis (benz et al. 1979).

Cette étude a donc regroupe des travaux portant sur l'hybridation cellulaire, l'analyse enzymatique par électrophorèse, l'étude immunologique par microlymphotoxicite et l'hybridation moléculaire.

Mots clés: carte génétique des ovins, d'hybridation, dna

COTE DOCT.G.M.A. 008

Thème: Trophisme, Hybridation et Spéciations

Présenté par : MAZEL. Robert **Encadreur** : THALER M. L. **Soutenu le:** 05.02.2009

Résumé

Les sous-espèces européennes d'E. aurinia correspondent à des écotypes dont les populations sont monophages.

La spécificité trophique respecte la parenté des plantes-hôtes qui n'autorisent le développement larvaire des différentes sous-espèces que selon un gradient trophique déterminé. Lors de l'oviposition, les choix des femelles s'accordent avec les exigences alimentaires des chenilles, en conditions naturelles, mais se concentrent sur la plante-hôte la plus attractive en expérience.

Les croisements révèlent l'intervention d'un rapport cryogénique dans l'expression des caractères morphologiques. Les aptitudes des chenilles hybrides dépendent d'allèles trophiques combinés à des facteurs cytoplasmiques et une certaine revalorisation trophique se manifeste chez les hybrides pluri taxonomiques.

Un modèle de spéciation est proposé à partir des données de terrain et des résultats expérimentaux. Par leurs caractères écologiques, les taxons ainsi différenciés équivalent à des "quasispecies trophiques" mais leur inter fertilité générale les place au niveau su spécifique de la systématique traditionnelle.

L'ensemble des résultats est enfin situé dans une phylogenèse plus générale.

Mots clés: Trophisme, Hybridation et Spéciations

COTE: DOCT. G.M.A. 009

Thème: Etude en microscopie électronique des interrelations cellulose hémicelluloses - lignine dans les parois végétales.

Présenté par : RUEL. Katia **Encadreur**: DOUCE M.R. **Soutenu le**: 20.06.1984

Résumé

Les associations des macromolécules qui constituent la paroi végétale sont étudiées par des méthodes nouvelles d'investigation associées à l'utilisation des techniques classiques de la microscopie électronique.

Certains aspects des relations entre hémicelluloses, particulièrement les xylanes (constituants amorphes des parois) et les fibrilles de cellulose sont précisés grâce à l'action soustractive d'une endoxylanase.

A partir de fibrilles cellulosiques isolées des parois et de xylanes extraites, il a été montré que l'association entre les deux types de constituants pariétaux se fait par des liaisons hydrogène. Un marquage fin et sélectif des hémicelluloses a pu être obtenu en utilisant la réaction de reconnaissance et de fixation d'une endoxylanase ou d'une endomannanase, préalablement complexée avec de l'or colloidaWe Une deuxième méthode de marquage, originale, a été en œuvre elle consiste à déposer des atomes d'argent sur les sites réducteurs créés par action d'une endoglycanase sur les chaînes du polvicchar-substrat, in situ.

L'association ternaire cellulose-hémicelluloses-lignine a été étudiai.,c de deux manières différentes : par contraste sélectif de la lignine surdivers bois ou tissus lignifiés et de façon soustractive par voie enzymatique.

Les observations des dégradations provoquées sur des parois lignifiées par un champignon Basidiomycète fortement lignolytique et par ses mutants aux activités hémicellulasiques ou cellulosiques réprimées fournit des indications non seulement sur la distribution de la lignine, mais aussi sur ses associations ultra structurales avec les polysaccharides.

L'utilisation des marqueurs cytochimiques sur des bois dégradés par ces différentes souches représente une approche originale pour l'étude du mode de diffusion dans les parois des agents chimiques ou biochimiques responsables de la dégradation.

Mots clés: Microscopie électronique; parois cellulaires végétales; polysaccharides; lignine; enzymes; marquage sélectif.

Thème Lymphome de BURKITT dans l'ouest Algérien

Présenté par : MEZIANE Fatiha Encadreur : DAILLIE J. Soutenu le: 21.09.1985

Résumé

A la lumière de ces résultats nous pouvons dire que la population pédiatrique algérienne ou tout au moins celle de l'Ouest algérien, constitue une population à haut risque pour l'association BL-EBV, puisque celle-ci est constatée dans 83 0/0 des BL constituant l'échantillonnage que nous avons analysé.

La sérologie anti EBV fournit une indication précieuse qui semble pourtant insuffisante pour atteindre à une certitude absolue ; elle doit être complétée par d'autres examens.

La recherche de l'EBNA dans les tissus tumoraux eux-mêmes donne des résultats satisfaisants car elle est en corrélation parfaite avec les données de l'hybridation moléculaire. La recherche de l'EBNA se révèle un moyen sûr pour un diagnostic rapide d'un lymphome de Burkitt associé à l'EBV.

En ce qui concerne l'analyse par hybridation moléculaire, la technique des "dots blots" est la plus rapide et la plus facile à réaliser, surtout si elle peut être, dans l'avenir, pratiquée au moyen de sondes biotinylées, ce qui éviterait l'emploi de marqueurs radioactifs.

Pour des études .moléculaires plus fines au niveau du génome viral, en particulier pour tenter de relier des propriétés biologiques du virus à une région spécifique, c'est l'hybridation de type "Southern" qu'il faut employer.

Elle a permis de montrer que, dans cette étude, il n'existe pas de délétion évidente dans les génomes viraux présents dans les DNA extraits de prélèvements provenant de malades atteints de BL.

Mots clés: Lymphome, BURKITT, Ouest Algérien,

COTE: DOCT.G.M.A. 011

Thème: Action de la mitomycine c sur les chromosomes humains et particulierement sur les chromosomes acrocentriques

Présenté par : SOUIAH née Nebia BELALEM. **Encadreur :** J. F. MATTEI J. F. « Professeur »

Soutenu le: 26 AVRI 1985

Résumé

Nous avons étudié l'action de la mitomycine C sur les chromosomes acrocentriques et particulièrement sur le chromosome 15. Ce travail a été réalisé sur les lymphocytes de dix sujets sains selon trois traitements (continu, intermédiaire, terminal). 2.350 métaphases en bandes R ont été analysées.

La totalité des anomalies observées (cassures, figures radiales, translocations) a été exprimée en points de cassure. La mitomycine C agit particulièrement sur l'hétéro chromatine des constrictions secondaires des chromosomes

1,9, 16, et à un moindre degré, sur l'hétéro chromatine péricentromérique des chromosomes 15 et 22.

Cependant, on note proportionnellement à l'hétéro chromatine qu'ils portent une hypersensibilité des chromosomes 9, 15 et à un moindre degré du 22.

L'hypersensibilité de ces chromosomes pourrait être reliée à la richesse de leur hétéro chromatine en chacun des 4 types d'ADN satellite.

Le comportement original du chromosome 15 en pathologie chromosomique humaine est probablement dû à son hétérogénéité biochimique.

Mots clés: MITOMYCINE C, chromosomes humains, chromosomes acrocentriques.

Thème: Apolipoproteine(apo)A-I:

1) Dosage immunoenzymatique de la proapo a- i

2) Lipoproteines contenant l'apo A-I et efflux du cholesterol

Présenté par : BARKIA Ahmed.

Encadreur: TARTARA. « Professeur »

Soutenu le: 09/02/2009

Résumé

Dans une étude récente, il a été rapporté que l'apo AI est différemment "orientée" selon qu'elle est dans les LpAi ou dans les LpApaii (84).

Elle a une position plus superficielle dans les LpAl que dans les LpApAii. Il est donc possibl+e que dans les LpApAii, la séquence d'apoAl impliquée dans l' i interaction avec le(s) récepteur(s)"HDL", soit masquée. Ces particules n'interagiraient donc que par l'apoAll• Selon cette hypothèse, l'effet antagoniste des LpAl:All (et des liposomes contenant l'apoAll) sur l'efflux du cholestérol peut s'expliquer par la réduction du nombre de récepteur(s) "HDL" disponible(s) pour les LpAl (ou les liposomes contenant l'apoAl).

Par rapport aux li posomes contenant l'apoAII (DMPC-apoAII), les LpApAII pourraient, en plus, livrer du chol est érol aux cel lul es et compenser ainsi une partie du cholestérol éliminé sous l'effet des LpAI; d'où leur effet "antagoniste" plus important. Bien que ces hypothèses pourraient se révéler exactes, il est nécessaire d'insister sur la possibilité que d'autres facteurs puissent être à l'origine (ou participer) des propriétés fonctionnelles des LpAI:AII.

En effet et, il est possible que l'efflux du cholestérol puisse être médié par une protéine cellulaire, analogue à la CETP, qui transfert le cholestérol cellulaire aux part i cul es li po protéiques. Dans ce cas, nous pouvons envisager la possibilité que les LpAl:
Ai i qui contiennent un inhibiteur de la CETP (150), puissent également contenir un inhibiteur du transfert du cholestérol cellulaire
Il n'est pas encore possible de préciser les raisons pour lesquelles les HDL2 sont inefficaces dans l'efflux alors qu'elles sont majoritairement constituées de LpAl (83, 85).

Toutefois, cela pourrait être dû à la présence dans les HDL2 (et non dans les HDL3) d'autres types de particules (LpAII et/ou autres particules) très efficaces dans l'inhibition de l'efflux.

Mots clés: Apo lipoprotéine (apo) A-I, immun enzymatique, Lipoprotéines, cholestérol

COTE: DOCT.GMA 013

Thème : Le récepteur des LDL : dosage par immunocytofluorometrie indirecte "applications cliniques"

Présente Par: Soraya BENHAMAMOUCH.

Encadre Par: Mme CLAVEY
Soutenu le: 11 Septembre 1988

Résumé

Les hyperlipoprotéinémies en particulier, l'hypercholestérolémie familiale, sont des facteurs de risque majeurs de l'athérosclérose. Les travaux de GOLDSTEIN &BROWN ont montré que la concentration plasmatique du cholestérol est sous le contrôle de récepteurs cellulaires des lipoprotéines de basse densité (LDL).

L es lymphocytes circulant s, d'obtentionaisée, représentent un bon modèle expérimental pour l'étude des LDL - récepteurs Après un rappel sur l métabolisme des lipoprotéines du cholestérol et des i interactions lipoprotéines - cellules; nous présentons les résultat s d'une technique immunocyt of luoromérique permettant une analyse quantitative des récepteurs LDL par deux approches parallèles: Etude de l a fixation des LDL sur l es récepteurs des lymphocytes.

Etude de la fixation d'un anticorps reconnaissant la séquence NH2 terminale du récepteur des LDL humaines.

La synthèse de ces récepteurs l'Iymphocyte res est soumise à une régulation dé pendant des besoins en cholestérol de la cellule. L'étude de différents systèmes d'incubation des lymphocytes a permis d'étudier l'effet de facteurs stimulant l'activité des récepteurs membranaires, et de déterminer les conditions optimales du dosage.

Cette technique a été validée d'une part par l'étude de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale, hétérozygotes, homozygotes et de sujet: normaux et d'autre part par la quantification en parallèle des récepteurs LDL des fibroblastes de sujets hypercholesterolémiques. Elle permet ainsi une meilleure classification des malades hypercholesterolémiques et précise le diagnostic physiopathologique.

Cette méthode a permis de vérifier que certaines hypercholestérolémies ne sont pas dues à un déficit en récepteurs fonctionnels, mais à d'autres facteurs génétiques ou d'environnement.

Cette méthode offre le double avant âge d'être effectuée sur un simple prélèvement de sang et donne un résultat rapide. Ainsi nous avons évalué l efficacité d'une thérapeutique normolipémiante en fonction de l'activité des récepteurs lymphocyte aires sur un nombre important de malades traités.

Mots clés : récepteur des LDL, immunocytofluorometrie, applications cliniques

COTE DOCT.GMA 014

La lipoproteine(a)un marqueur de risque additionnel de l'athérosclérose Thème

Présente Par : Hafid MEZDOUR. Encadre Par: A. CRASTES DE PAULET,

01/03/2009 Soutenu le:

Résumé

La première technique utilisée deux anticorps monoclonaux K07 et K09 ant i - Lp(a), présentant un faible croisement avec le plasminogène. Cette technique présente une faible interférence avec le plasminogène mais demeure utilisable dans des conditions physiologiques "normal es "

La seconde technique développée ut i l i se un anticorps monoclonal anti - Lp(a)pour l a capture de l a lipoprotéine par l'apo(a) et un anticorps polyclonal nt i -apoB marqué à l a per oxydase pour la révélation. Cette technique originale présente

l'avant âge de per met t r e un dosage sélectif de la par t i cul e Lp(a) évitant l'interférence avec le plasminogène qui présente selon des résultat s publiés t r ès récemment, une homologie structurale très élevée avec l'apo(a).

Ces deux techniques et plus particulièrement la seconde est un outil qui paraît très intéressant pour de nouvelles investigations cliniques. De nombreuses études sont d'ailleurs en cours.

La dernière e partie de ce travail s'intéresse à l'aspect structural de la lipoprotéine (a). En effet, disposant de plusieurs anticorps monoclonaux a nt i - a poB, nous nous sommes intéressés aux interactions de l'a po(a) avec l'apoB dans la particule Lp(a).

Deux techniques immunenzymatique s ont été utilisées (compétition et inhibition). Ces résultats ont permis d'établir des interactions particulières entre l'apo(a) et l'apoB dans la particule Lp(a).

Ces i interactions peuvent jouer un rôle important sur la capacité de fixation de la lipoprotéine(a) par les récepteurs s B, E.

Mots clés: La lipoprotéine(a), l'athérosclérose

COTE: DOCT. GMA.015

الربو والعث البحري في منطقة وهران THEME:

PRESENTER PAR / SEDIKI Leila SAIDI Fatima BELHADJ KASSEM Amina

AL - HAMAOUI Abdelkarim **ENCADREUR:**

SOUTENU LE 1988/1989

Résume

ة الى تصنيفه اصلى

لقد وصلنا بحثنا الى الهدف الذي حدد بدايته والمتعلق بدراسة العث البحري كا سبب الربو التحسيسي وعزل هذه الاكرينا ان يشمل العمل في المستقبل

ولتوفير وتحضير اللقاح صحيا كمساهمة في تحسين دور العلاج المناعي على الربو التحسسي. واخيرا نتمنى ان المطالع او الباحث في هذا الموضوع الواسع يجد في بحثنا هذا خير مرشد. (ونسال الله ان يوفقنا الى ما نصبو اليه)

COTE DOCT.GMA 016

THEME: Interaction de ligands du récepteur LDL avec différents types cellulaires

PRESENTE PAR: Geneviève AGNANI. ENCADRE PAR: J. DELATTRE Profersseur SOUTENU LE: 23 octobre 1989

Résumé

Le mécanisme de l'interaction I i po protéine-récepteur LDL est étudié in vitro sur différents types cellulaires.

Nous avons recherché des anticorps anti-récepteur bloquant la liaison des LDL.

Une séquence peptidique du récepteur LDL humain située dans la partie NH2-terminale du récepteur a été synthétisée. Les anticorps obtenus reconnaissent spécifiquement le pepti d'humain, le pepti de NH2-terminal bovin ainsi que leur protéine parentale.

Leur affinité et leur spécificité é ont été prouvées sur des cultures de fibroblastes, de cellules HeLa et sur des lymphocytes.

Ils ont permis l'évaluation des récepteurs LDL en immunocytof luorimétrie.

Nous avons inhibé la liaison des lipoprotéines au récepteur en utilisant des anticorps monoclonaux anti-apo B reconnaissant la région de fixation de l'apolipoprotéine au récepteur.

Enfin la fixation de particules lipoprotéiniques, isolées par chromatographie d'immunoaffinité et définies selon leur contenu en apolipoprotéines, a été étudiée sur les cellules HeLa.

L'affinité d'une lipoprotéine pour le récepteur diminue lorsque le rapport f3/E augmente, par contre le nombre apparent de sites de fixation augmente.

L'apo(a) et/ou l'apo C-III sur une particule inhibent sa fixation.

Mots clés: anticorps anti-récepteur, lipoprotéines, apolipoprotéines, chromatographie d'immunoaffinité

COTE DOCT, GMA 017

THEME : Recherche d'un gène de résistance à la salmonellose abortive chez les ovins : utilisation des données de

cartographie comparée

PRESENTE PAR: Frédérique MIEL. ENCADRE PAR: Brigitte CROU-ROY, SOUTENU le: 6 Avril 1994

Résumé

Chez la souris, le locus Ity/Lsh/Bcg gouverne la résistance à Salmonella tvphir- uriu— Leishrrzania donovani et plusieurs mycobactéries. Ce gène est situé sur le chromosome 1 murin, dans une région du génome conservée chez l'homme (chromosome 2q) et les bovins (g-roupe de synténie I117)

Le gène Ity contrôle également la résistance taurine Salmonella abortus ovin, un sérctype Spécifiquement ovin de salmonelles, qui induit principalement dans cette espèce l'avortement des brebis gravides infectées. Nous avons fait l'hypothèse de l'existence d'un équivalent ovin du gène Ity, qui pourrait conférer chez les moutons la résistance à la salmonellose abortive.

Nous avons dans un premier temps démontré la synténie chez les ovins des gènes FN1, VIL et CHRNG - pour lesquels nous disposions de sondes hétérologues -, et de FN1, .INHA et TNP1, dont nous avons cloné des fragments ovins ces gènes appartenant tous à la région proche de lty chez la souris.

Cette région (groupe de synténie U11 ovin) a ensuite été localisée sur le chromosome 2 ovin par amplification d'un fragment du gèneTNF1 sur chromosomes triés. Nous avions préalablement identifié le pic de tri correspondant au chromosome 2 par "chromosome painting". Nous avons ensuite mis en évidence un polymorphisme d'utilisation aisée (après PCR et digestion enzymatique.) sur le gène TNP1, après digestion par l'enzyme Pst1.

Alors que nous poursuivions ces recherches, une équipe canadienne a réussi à cloner un candidat pour le gène Ity chez la souris, nommé. Nramp. Une mutation causale induisant l'existence d'un allèle de résistance et d'un allèle de sensibilité a été mise en évidence. Nous avons alors entrepris de cloner l'équivalent ovin de ce gène. Nous avons ainsi obtenu un fragment de 2,1 kb du gène NRAMP ovin, que nous avons séquencé.

L'appartenance du gène NRAMP au groupe de syntonie U11 a été prouvée, et nous avons localisé ce gène sur le chromosome 2q ovin par hybridation in situ. Outre la contribution à l'élaboration de la carte génique ovine, encore peu connue, cette étude ouvre des perspectives intéressantes sur le plan de la recherche d'un gène de résistance à Salamonella abortus avis chez les moutons : étude d'une éventuelle mutation causale au sein même du fragment cloné de NRAMP, clonage du gène entier, et recherche d'un polymorphisme associé au caractère de résistance ou de sensibilité des ovins à la maladie, lorsque des familles typées pour ce caractère auront ét' mises en place.

Mots clés : salmonellose abortive, gène, résistance, bovins, cartographie comparée.

COTE: DOCT. GMA 018

THEME: Génétique des populations et histoire du peuplement de l'Afrique Essai d'historiographie et d'épistémologie

PRESENTE PAR : Agnès LAINÉ

RAPPORTEUR: Jean pierre CHRETIEN
SOUTENU le: 20 Novembre 1998

Résumé :

Nous avons abordé l'étude de quelques principaux textes de l'anthropologie biologique sur l'histoire du peuplement de l'Afrique, des années 1950 et du début des années 1960, de façon à en discerner les principales caractéristiques, les continuités et les changements. On pourra aussi relier les conclusions de ce chapitre aux chapitres précédents. Tout d'abord les changements sont intervenus avec une rapidité déconcertante, eu égard au fait que le début de la décennie se caractérise par des travaux dont la thématique, la démarche et le cadre idéologique se rattachent complètement à la pensée anthropologique d'avant-guerre, celle qui marqua, entre autres, l'historiographie coloniale. Le tournant a lieu à la fin des années 1950, quand s'est annoncée une anthropologie spécifiquement issue de la génétique, américaine, promue par une jeune génération formée à des concepts différents, ceux de l'adaptation au milieu. Les tentatives faites par l'anthropologie typologique pour reconduire, au moyen de la nouvell e science hémo-typologique, les schémas évolutionnistes et diffusionnistes d'avant-guerre, montrèrent vite leurs limites. Sans disparaître, les grandes synthèses ont cédé le pas aux monographies régionales, la nature est entrée en "dialectique" avec la culture.Le début de la période, caractérisé par un intérêt centré sur les origines de l'Homme, et par là sur les relations génétiques entre l'Afrique et les autres parties du monde, présidait à une perception tripartite des peuples africains dans le droit fil du XIXe siècle, (Africains blancs, Africains noirs et "Négrilles"). Le début des années 1960 témoigne d'un intérêt accru pour les circonstances du peuplement à l'intérieur du continent, les relations entre les peuples et les modalités de l'occupation de l'espace. Cette réflexion est indissociable de celle qui est conduite, au même moment, par la paléoanthropologie. Les mutations scientifiques sont chronologiquement reliées. Celles-ci, à leur tour, se relient par la chronologie aux événements politiques, elles accompagnent l'émancipation des Etats

Mots clés : Génétique des populations, histoire du peuplement, Afrique, historiographie, épistémologie

THEME: Contribution à la caractérisation chromosomique d'un panel d'hybrides somatiques hamster-mouton et d'un

panel d'hybrides d'irradiation hamster-mouton par PCR

PRESENTE PAR: Nacéra BELHADJ KACEM ep TABET-AOUL

RAPPORTEUR: MEHTAR Nadhira **SOUTENU le:** 20/12/2006

Résumé :

L'analyse des génomes des animaux domestiques est basée sur l'établissement des cartes chromosomiques, génétiques et physiques. La cartographie des génomes des ruminants, en particulier les bovins, ovins et caprins, a largement bénéficié des progrès réalisés chez les deux espèces les plus étudiées: l'homme et la souris. Les programmes de cartographie chez les bovins et les ovins ont, comme objectifs, l'identification des marqueurs QTL (Quantitative Trait Loci) et des gènes d'intérêt économique. La démarche utilisée est d'enrichir des régions chromosomiques en marqueurs anonymes en utilisant les données de la cartographie comparée. En effet, la grande homologie cytogénétique et génétique existant entre ces espèces de ruminants a facilité et a largement contribué à l'enrichissement de ces régions d'intérêt. Dans ce cadre, les panels d'hybrides somatiques et d'hybrides d'irradiation constituent des outils de cartographie simple et rapide permettant de réaliser cette démarche.

Le but de notre étude est, d'une part, de poursuivre la caractérisation du panel de 24 hybrides somatiques hamster-mouton par l'analyse de 53 marqueurs microsatellites choisis à partir des cartes ovines et bovines et étudiés par amplification in vitro de l'ADN (PCR). Parmi ces marqueurs, 30 microsatellites ont été retenus. L'analyse de leur ségrégation dans ce panel d'hybrides a permis de mettre en évidence 18 nouvelles localisations chromosomiques ovines, 11 nouvelles cassures touchant 6 chromosomes ovins, le rallongement de 11 fragments préexistants et enfin l'enrichissement de la carte des autres chromosomes. D'autre part, nous avons contribué à la caractérisation du premier panel de 90 hybrides d'irradiation ovin à 12.000 rads, obtenu par le laboratoire de génétique biochimique et de cytogénétique à l'INRA de Jouy-en-Josas (France), par l'analyse d'une région du bras q du chromosome ovin OAR1 en utilisant 20 microsatellites bovins. Parmi ces derniers, 13 marqueurs ont donné de bons résultats d'amplification dans ces hybrides. L'ensemble des résultats obtenus a été introduit dans le Logiciel Carthagène afin de déterminer les groupes de liaison. L'analyse « deux points » a mis en évidence 9 groupes dont 7 possèdent chacun un marqueur et 2 comportent respectivement 2 et 4 marqueurs. L'analyse « multipoints » a permis d'ordonner les marqueurs et d'établir les distances pour chaque groupe qui sont respectivement de 25.6cR et 158.7cR.

Grâce à une meilleure connaissance de l'organisation du génome ovin par la détermination et la localisation des gènes d'intérêt ainsi que l'enrichissement de ces régions en marqueurs polymorphes anonymes, diverses applications pourraient être envisagées, à moyen et long terme, par la mise en place de programmes de sélection pour l'amélioration des races ovines en général et des races ovines algériennes en particulier.

<u>Mots clés</u>: hybrides somatiques, hybrides d'irradiation, ovin, microsatellites, PCR, carte chromosomique, carte d'irradiation, cartographie comparée.

COTE: DOCT.GMA-020

Thème : Etude moléculaire du rétinoblastome dans la population algérienne par l'exploitation du gène RB1 de

la voie Rb niveau constitutionnel et tumoral et la recherche d associations entre le polymorphisme 309

du gène MDM2 de la voie P53 Dans la survenue de ce cancer.

Présenter Par : BOUBEKEUR Amina Mama Encadreur : BOUDJEMAA Abdallah

Soutenu Le: --/09/2014

Résumé.

Le Rétinoblastome est une tumeur maligne intraoculaire qui atteint l'enfant, généralement, aux premiers mois de la vie. Le gène responsable de cette pathologie est un anti oncogène appelé RB1. Le rétinoblastome est dû à l'inactivation biallélique du gène RB1. Cette étude revêt deux volets. Le premier volet porte sur l'analyse du gène RB1 ainsi que l'étude des effets de mutation survenue sur ce gène. Dans la première partie de ce volet nous nous sommes intéressées à l'identification de mutations pouvant affecter le gène RB1 au niveau constitutionnel et tumoral afin de contribuer à la compréhension de la pathologie moléculaire du rétinoblastome. Cela permettra aussi le dépistage précoce des sujets à risque, des porteurs asymptomatiques et éventuellement le diagnostic anténatal. La deuxième partie de ce volet a consisté en une étude *in silico*, par l'utilisation d'un protocole constitué de différents logiciels reposant sur des méthodes analytiques (Align GVGD, Mutation tasting, SIFT, PolyPhen 2 et Alamut) et structurales (Swiss-Pdb Viewer). Ce protocole a été utilisé pour prédire les effets délétères des mutations sur la protéine pRb.

Notre étude a porté sur un échantillon de 30 patients atteints de rétinoblastome dont six patients (RUS004, RUS011, RUS012, RUS013, RUS014 et RUS018) ont été investigués au niveau constitutionnel et tumoral. Les 24 restants ont été analysés seulement au niveau constitutionnel à cause de la mauvaise conservation des tumeurs. Le promoteur et les 27 exons avec leurs séquences introniques flanquantes composant le gène RB1, ont été amplifiés et analysés par HPLC (chromatographie liquide à haute performance) suivie d'un séquencage.

Le séquençage a donné pour l'exon 1 : transversion G >T 91pb ; l'exon 2 : transition T > C 75 intron 2 ; l'exon 7 : délétion de 4pb qui touche les

Mots clés: Rétinoblastome, RB1, PCR-séquençage, in silico, structure 3D, MDM2, PCR/RFLP.

COTE: DOCT.GMA 021

THEME: Contribution al étude moléculaire de I hémophilie A dans la population Algérienne

PRESENTER PAR : ABDI Meriem

ENCADREUR: BOUDJEMAA Abdallah

Soutenu le : 11/09/2014

RESUME

Cette thèse représente une contribution à l'étude moléculaire de l'hémophilie A dans la population Algérienne. Nous avons eu comme premier objectif de caractériser les anomalies moléculaires du gène F8 responsables l'hémophilie A dans un échantillon constitué de 27 patients appartenant à 21 familles par l'utilisation de différentes méthodes de biologie moléculaire (PCR Long Rang, PCR triplex, Séquençage et MLPA). L'analyse moléculaire du gène F8 a permis l'identification des anomalies moléculaires responsables de l'hémophilie A chez 18 familles. Ces mutations sont de cinq types : la micro-inversion de l'intron 22, la micro-inversion de l'intron 1, deux mutations nonsenses (c.322A>T, c.5953C>T), une mutation au niveau d'un site donneur d'épissage (c.5219+1G>T) et trois mutation faux-sens (c.200A>C, c.2189G>A, c.6545G>A). A l'exception de la micro-inversion de l'intron 22 qui est récurrente (57,89%), les autres types de mutations sont spécifiques à chaque famille. Deux nouvelles mutations (c.5219+1G>T, c.2189G>A) ont été rapportées dans cette étude. Ces deux mutations n'ont jamais été décrites dans d'autres populations ; elles sont spécifiques à la population Algérienne. Dans la deuxième partie de cette étude, nous nous sommes intéressés à l'étude de la prédisposition génétique au développement des inhibiteurs. Ainsi, une corrélation entre le statut développement des inhibiteurs et le type de mutation du gène F8 a été réalisée. Aucune association n'a été identifiée entre le type de mutation du gène F8 et le développement des inhibiteurs dans cet échantillon. Dans le troisième volet de cette thèse, nous avons eu comme objectif de contribuer à la compréhension des mécanises moléculaires à l'origine du déficit de la protéine FVIII. Ainsi, les effets délétères des nouvelles mutations identifiées dans la première partie de cette étude et de la mutation c.200 A>C (citée dans les bases de données et non étudiée) ont été prédits en utilisant une combinaison de logiciels d'étude in silico et de modélisation moléculaire en 3D. La mutation c.5219+1G>T a été prédite comme responsable d'un saut de l'exon 14. D'autre part, la mutation c.2189G>A a été prédite comme responsable de la rupture d'un pont disulfure ayant comme effet la dissociation du domaine A2 responsable d'une déstabilisation du FVIII. La mutation c.200A>C a été prédite comme délétère au niveau de la structure ainsi que la fonction du FVIII. Les différences de propriétés physico-chimiques entre les deux aa sont responsables de la perte des interactions moléculaires au sein de la protéine FVIII. L'ensemble des résultats obtenus, plaçant les patients hémophiles au centre de cette thématique de recherche, pourra contribuer à moyen terme à installer un programme « conseil génétique » pour les familles à risque et à améliorer la prise en charge des patients. A long terme ces résultats pourront contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine de cette pathologie permettant ainsi le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Mot-clé: Hémophilie A, F8, FVIII, anomalies moléculaires, PCR Long Rang, PCR triplex, Séquençage, MLPA, inhibiteurs, étude in silico.

COTE DOCT. GMA 022

THEME : Etude de l'implication des polymorphismes des gènes de réparation de l'ADN dans la survenue du cancer

coloectal dans la population de l'Ouest Algérien

PRESENTER Par: MOGHTIT Fatima Zohra ENCADREUR: BOUDJEMAA Abdallah

SOUTENU LE: 30/11/2014

Résumé

En Algérie, le cancer colorectal (CCR) représente un réel problème de santé publique. Celui-ci combine l'implication de facteurs génétiques et environnementaux. De nombreux gènes sont associés au risque de survenue de cette pathologie dont certains codent pour des protéines intervenant dans les mécanismes de réparation de l'ADN.

Afin de rechercher une éventuelle association entre les polymorphismes des gènes de réparation et la survenue du CCR sporadique dans la population de l'Ouest Algérien, nous avons développé une étude d'association cas/témoins portant sur les variants génétiques suivants : le SNP c.1196G>A du gène XRCC1 (p.Arg399Gln, rs25487), le SNP c.722C>T du gène XRCC3 (p.Thr241Met, rs861539), le SNP c.354C>T du gène ERCC1 (p.Asn118=, rs11615) et le SNP c.2251A>C du gène ERCC2 (p.Lys751Gln, rs13181). Cette étude préliminaire est la première du genre sur une population algérienne.

Cette étude de type cas/témoins a concerné 129 sujets atteints de CCR et 148 sujets normaux non apparentés. Le génotypage des différents polymorphismes a été réalisé par pyroséquençage. La comparaison des fréquences alléliques, génotypiques et haplotypiques entre les deux groupes a été établie par le calcul de l'odds ratio avec un intervalle de confiance à 95%.

L'analyse statistique a montré qu'il n'existait aucune différence significative de distribution des fréquences alléliques et génotypiques des polymorphismes explorés entre les cas et les contrôles (p>0.05). Par ailleurs, nous avons noté une association significative entre le génotype combiné *XRCC3* (CT) et *ERCC2* (CC) avec le risque du CCR (OR = 7.33, p=0.02).

En conclusion, il serait intéressant d'explorer d'autres polymorphismes des gènes de réparation de l'ADN afin de caractériser d'une manière plus précise le déterminisme génétique du CCR dans notre population. De plus, des études ultérieures sur l'implication des facteurs environnementaux au sein d'une population à effectif plus large seront nécessaires afin de proposer les stratégies de prévention du CCR les mieux adaptées à notre population.

Mots clés: CCR-XRCC1-XRCC3-ERCC1-ERCC2-polymorphisme-association-Ouest Algérien.

COTE: DOCT. GMA-023

THEME: Caractérisation des déterminants génétiques du risque Cardiovasculaire Impact de polymorphismes du gène de l'APOE

-Etude ISOR-

Présenter Par : BOULOUNOUAR H
Encadreur : BOUDJEMAA Abdallah

Soutenu Le 19/12/2014

Résumé

Le gène de l'APOE joue un rôle important dans le métabolisme des lipides et des lipoprotéines. Dans ce travail, nous avons évalué, l'impact de polymorphismes du gène de l'APOE sur le bilan lipidique, et sur le risque cardiovasculaire dans la population oranaise.

Nous avons réalisé ce travail à partir de deux études épidémiologiques; l'étude ECTOR (N=193) menée entre 1994 et 1996; et l'étude transversale ISOR (N=787) réalisée entre 2007 et 2009.

Les résultats obtenus pour l'étude ECTOR ont montré l'effet protecteur de l'allèle $\epsilon 2$ sur les variables du bilan lipidique, notamment de total cholestérol (p=0,001), de LDL-cholestérol (p=0,006), et de ratio LDL Cholestérol/HDL Cholestérol (p=0,04). Aucun effet n'a été rapporté pour l'allèle $\epsilon 4$. Dans l'étude ISOR, aucune association significative n'a pu être détectée pour l'allèle $\epsilon 2$. En revanche, les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ ont des concentrations significativement plus élevées de triglycérides (p=0,0002), de cholestérol total (p=0,009), de LDL-cholestérol (p=0,003) et de rapport LDL-cholestérol/HDL-cholestérol (p=0,001) que les porteurs de l'allèle $\epsilon 3$. Le rs439401 a été significativement associé aux variations des concentrations de triglycérides (p=0,006), et au risque d'hypertension artérielle (p=0,006). Le rs4420638 confère une protection contre l'obésité (p=0,005). Les analyses haplotypiques et de déséquilibre de liaison confirment l'effet protecteur et délétère des allèles $\epsilon 2$ et $\epsilon 4$ sur le LDL-cholestérol, et montrent que l'allèle G du rs4420638 exerce un effet protecteur chez les sujets porteurs de l'allèle $\epsilon 4$.

Les résultats nous ont permis de montrer que (i) le polymorphisme epsilon a le même effet sur le bilan lipidique quelque soit la population, mais qu'il peut être sujet aux variations environnementales, notamment l'alimentation, (ii) le rs439401 constitue un facteur de risque génétique à la survenue de l'obésité et de l'hypertension artérielle, alors que le rs4420638 présente un effet protecteur sur l'obésité dans la population oranaise, (iii) l'allèle G du rs4420638 peut contrebalancer l'effet délétère de l'allèle £4 sur les concentrations de LDL-cholestérol, (iiii) La population algérienne est différente des populations caucasiennes sur le plan génétique, en matière de déséquilibre de liaison des polymorphismes de l'APOE.

Mots clés: APOE, Polymorphisme génétique, Haplotype, Population Algérienne, Risque cardiovasculaire, Syndrome métabolique, Profil lipidique, Etude ISOR.

COTE: DOCT. G.M.A. 024

THEME: Constitution d'une biothéque d'ADN équin.

Caractérisation génétique des races équines en Algérie par l'étude des microsatellites.

PRESENTER PAR / BERBER Naima

ENCADREUR: GAOUAR Samir Bachir Souheil

SOUTENUE LE: 26/02/2015

Résumé

La filière équine occupe une place importante dans l'histoire et l'économie de l'Algérie. Afin d'apporter des outils efficaces à la gestion des races équines algériennes, nous avons réalisé une étude de caractérisation génétique par l'utilisation d'un panel de 14 marqueurs microsatellites. Cette étude préliminaire est la première du genre dans notre pays.

Les marqueurs microsatellites ont été utilisés pour génotyper 201 chevaux appartenant à cinq races (55 Arabe-Barbe, 57 Pur-sang Arabe, 41 Barbe, 22 Pur-sang Anglais et 26 Trotteur français). Les résultats obtenus ont montré que tous les marqueurs microsatellites utilisés étaient fortement polymorphes avec un nombre d'allèles par locus variant de 6 pour le marqueur *HTG4* à 14 pour le marqueur *ASB17*. Une forte diversité génétique a été observée avec des valeurs d'hétérozygoties varient de 0.71 chez le Pur-sang Anglais à 0.77 chez l'Arabe-Barbe. Nos résultats ont permis de bien distinguer les races autochtones Barbe et Arabe-Barbe, des autres races, et de montrer que l'Arabe-Barbe était génétiquement plus proche des Barbes que des Pur- sang Arabes. D'une façon concordante, les analyses de structuration (AFC, approche bayésienne de groupement) donnent des informations plus précises sur les relations entre les différentes races, et montrent une proximité génétique entre les deux races autochtones (Barbe et Arabe-Barbe).

En conclusion, les données et les informations apportées par cette étude, représentent une base de référence, afin de préserver la variabilité génétique de nos races équines et d'améliorer les méthodes de gestion de l'élevage équin en Algerie.

Mots clés : Algérie; races équines; marqueurs microsatellites ; variabilité génétique.

COTE: DOCT. GMA-025

Thème: Etude de l'implication des polymorphismes des gènes MTHFR, ABCB1 et XRCC1dans la survenue de la leucémie

Myéloïde chronique et exploration de la mutation FLT3-ITD dans la leucémie myéloïde aigue dans la

population Algérienne

Présenter Par : DORGHAM Samia Encadreur : ABERKANE Meriem Samia

Soutenue Le: 12 /04 /2015

Résumé

Les leucémies sont des proliférations malignes des cellules souches hématopoïétiques et elles sont réparties en différentes classes dont la leucémie myéloïde chronique (LMC) qui est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une translocation chromosomique (9, 22).

Certains polymorphismes génétiques ont été incriminés dans la susceptibilité génétique individuelle à développer cette pathologie, bien que les études qui s'y sont intéressées ne soient pas nombreuses.

Dans la première partie de notre étude, trois gènes ont été explorés dans cette même optique: *MTHFR* qui code pour une protéine clé du métabolisme des folates, *ABCB1* qui code pour une glycoprotéine régulant l'intrusion et l'extrusion des agents carcinogènes de la cellule et enfin *XRCC1* codant pour une protéine intervenant dans le système de réparation de l'ADN par excision de base. Parle biais d'une étude cas/ témoin englobant 148 témoins sains et 90 cas LMC, nous avons recherché des associations entre les polymorphismes de ces trois gènes et le risque de survenue de la LMC. Le génotypage a été réalisé par discrimination allélique TaqMan concernant les polymorphismes 677C>Tet 1298A>C de *MTHFR* et 3435C>T de *ABCB1*, et par technique PCR-RFLP pour le polymorphisme1196G>A de *XRCC1*. L'évaluation de l'association a été estimée en calculant l'odds ratio (OR) avec un intervalle de confiance de 95%. Des associations significatives ont été rapportées concernant 'allèle 677T du polymorphisme 677C>T et l'allèle 1298C du polymorphisme 1298C>A du gène *MTHFR* (respectivement, p= 1 E-6; OR= 6,77 [4,22-10,86] et p=9 E-6; OR= 2,65 [1,71- 4,10]). Deplus, une augmentation du risque de LMC a été relevée pour les haplotypes: 677T/1298A (p= 0,007;2,57 [1,26-5,24]), et 677T/1298C (p= 5 E-6; OR =6,91[2,76-17,28]). Une association a été également retrouvée avec l'allèle 1196A du polymorphisme 1196G>A de *XRCC1* (p= 0,006; OR=1,80 [1,172,76]). Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre les cas et les témoins pour le polymorphisme 3435C>T de *ABCB1*.

La seconde partie de cette étude, s'intéresse à la leucémie myéloïde aigue (LAM), qui représente un groupe hétérogène dans lesquelles des mutations sont responsables d'altérations de la croissance, de la différenciation et de la prolifération d'une cellule primitive. Parmi ces altérations, la duplication en tandem (ITD) du gène *FLT3* qui code pour un récepteur de tyrosine kinase qui est un marqueur indispensable pour la classification des LAM selon les critères de l'OMS et l'établissement du diagnostic. Cette mutation a été recherchée par PCR chez 50 cas de LAM dans le but de mettre au point en routine cette détection indispensable au pronostic des LAM au niveau d'une structure hospitalière. Seuls 5 cas présentaient cette duplication parmi les malades. Une étude de corrélation entre présence de la FLT3-ITD et pronostic de la maladie est dorénavant possible dans cette structure et permettra à l'avenir une meilleure prise en charge clinique des natients

Mots clés: LMC, MTHFR, ABCB1, XRCC1, LAM, FLT3, polymorphisme, mutation, pronostic, Algérie.

COTE DOCT.GMA.026

Thème : Caractérisation phénotypique et moléculaire des populations de poules locales (Gallus gallus domesticus)

de l'Ouest Algérien

Présenter Par : MAHAMMI Fatima Zohra
Encadreur : GAOUAR Semir Bechir Suheil

Soutenue le 14 / 05 /2015

Résumé

Dans le but de contribuer à la caractérisation des populations de poules locales algériennes, des enquêtes sur le terrain ont été menées dans dix wilayas de l'Ouest algérien regroupées en trois zones agro-écologiques : littoral (LT), plaines intérieures (PI) et hauts plateaux (HP). D'après ces enquêtes, les femmes sont les principales responsables des élevages avicoles, elles utilisent le revenu modeste de ce type d'exploitation pour répondre à certaines charges de leurs maisons et enfants. Les poules sont élevées dans des conditions médiocres et par conséquent leur productivité est faible. La caractérisation phénotypique de 334 poules locales, échantillonnées durant les enquêtes, a permis de révéler une grande diversité phénotypique qui est due à la présence d'un certain nombre de mutations à effet visible. Les mensurations corporelles considérées (poids corporel, longueur des tarses et des barbillons, diamètre des tarses et hauteur des crêtes) confirment le dimorphisme sexuel connu pour cette espèce avec des valeurs de poids corporel significativement plus élevées chez le mâle (1817± 297 g) que chez la femelle (1335 ± 227 g). Les statistiques exploratoires appliquées sur l'ensemble des caractères phénotypiques (qualitatifs et quantitatifs), montrent que les trois écotypes LT, PI, HP, sont semblables.

Pour plus de précisions concernant la diversité génétique des poules locales, 233 spécimens ont été génotypés avec un panel de 23 marqueurs microsatellites. Huit lignées commerciales ont été incluses dans l'étude pour étudier une éventuelle introgression des gènes de ces lignées dans le pool de gènes local. Deux populations de poules sauvages rouges de la jungle ont également été rajoutées pour comparer la gamme de la diversité entre les oiseaux domestiques et sauvages. Pour l'ensemble des populations étudiées, un total de 236 allèles a été détecté, avec une moyenne de 10,26 allèles par locus. Une grande variabilité génétique est observée au sein de la population algérienne qui a présenté un total de 184 allèles, dont 35 lui-sont spécifiques, et une valeur d'hétérozygotie (Ho = 0,557) intermédiaire entre celles observées chez les populations de poules sauvages (Ho varient entre 0,601 et 0,687) et les lignées commerciales (Ho varient entre 0,244 et 0,51). Bien que l'analyse de la structuration des écotypes algériens n'a pas révélé de sous populations, l'approche supervisée, en utilisant des données de la localisation géographique des individus, a montré une différenciation faible (2,56) mais significative (P <0,01) entre les poules des trois écotypes. Ainsi, la diversité génétique des écotypes algériens peut être sous l'influence de deux facteurs ayant des effets contradictoires : l'emplacement géographique peut induire une certaine différenciation tandis que le niveau élevé des échanges et des flux de gènes peut la supprimer. L'originalité de la poule locale de l'Ouest algérien est menacée, un degré d'introgression non négligeable des gènes des souches commerciales au niveau du pool de gènes local a été détecté. Cette introgression peut être due aux croisements non déclarés avec des poulets commerciaux. Il est de ce fait recommandé de mettre en œuvre un programme de gestion et d'amélioration des ressources génétiques des poules locales algériennes.

Mots clés: poules locales, diversité génétique, caractérisation phénotypique, caractérisation moléculaire, microsatellites.

COTE: DOCT. GMA 027

THEME: Etude pharmacogénétique du méthotrexate et d'association des polymorphismes des gènes MTHFR, ABCB1 et GGH

avec la polyarthrite rhumatoïde

PRESENTER Par: BOUGHRARA Wefa **ENCADREUR**: BOUDJEMAA Abdallah

SOUTENU LE: 21/05/2015

Résumé

Le Méthotrexate (MTX) est le traitement de fond de la polyarthrite rhumatoïde (PR). Son efficacité a été largement reconnue, toutefois plusieurs patients peuvent développer une toxicité au traitement. Plusieurs études ont recherché la variabilité génétique individuelle responsable de cette diversité de réponse du traitement par MTX. Le but de cette étude était la recherche de l'impact des polymorphismes MTHFR c.677C>T, MTHFRc.1298A>C, ABCB1 c.3435C>T et GGH c.452C>T sur la variabilité de la réponse du traitement au MTX. Nous avons également recherché l'association entre ces 4 polymorphismes et la susceptibilité à la PR.

L'échantillon étudié est composé de 110 patients atteints de PR et 101 contrôles, tous originaires de l'Ouest Algérien. L'évaluation de l'efficacité au traitement a été établie selon les critères de la ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) par le calcul du score d'activité de la maladie (DAS₂₈). Les effets secondaires ont été recherchés tous le long du recrutement. Le génotypage a été réalisé par la technique de discrimination allélique en temps réel pour les polymorphismes MTHFR c.677C>T, MTHFRc.1298A>C etABCB1 c.3435C>T et par la technique de PCR Risa /RFLP pour le polymorphisme GGH c.452C>T.

Les résultats suggèrent que ces polymorphismes n'affectent pas la variabilité à la réponse au MTX.

Cependant, l'allèle GGH 452T semble être corrélé au développement d'une toxicit'e gastro-intestinale.

Notre étude suggère aussi que le polymorphisme *MTHFR*c.1298A>C, les haplotypes*MTHFR*677C/1298C et *MTHFR*677T/1298A sont fortement associés à la PR. Même après stratification, ces derniers sont associés à la PR avec un âge ≥ 40 ans et à la PR avec une forme érosive. Cependant, après ajustement selon l'activité de la PR, les génotypes *MTHFR* 1298AC+1298CC, l'allèle *MTHFR* 1298C, l'haplotype *MTHFR* 677C/1298C, l'haplotype *MTHFR* 677T/1298A et les génotypes*ABCB1* 3435CT+TT se sont avérés être associés à une PR d'activité moindre (DAS₂₈ final < 5,2). Les polymorphismes *MTHFR* c.677C>T, *MTHFR* c.1298A>C et l'haplotype *MTHFR* 677C/1298C semblent quant à eux être associés à la survenue de la PR à forte activité.

Il serait intéressant d'accroitre le nombre de cas étudiés pour confirmer nos résultats mais aussi d'explorer et de caractériser d'autres polymorphismes de gènes impliqués dans la pharmacogénétique du MTX dans la PR.

Mots clés: Méthotrexate, Polyarthrite rhumatoïde, MTHFR, ABCB1, GGH, Population Algérienne.

THEME: Etude génétique de la mucoviscidose dans un échantillon de la population Algérienne

PRESENTER Par: SEDIKI Fatima Zohra **ENCADREUR**: BOUDJEMAA Abdallah

Soutenu le 25/05/2015

Résumé

La mucoviscidose est la maladie autosomique récessive grave la plus fréquente dans la population d'origine caucasienne. Elle est due à des anomalies du gène *CFTR*, dont les multiples mutations décrites rendent compte en partie de la grande variabilité phénotypique.

Loin d'être une pathologie européenne la mucoviscidose est présente en Algérie.

A l'heure du développement de thérapies ciblées selon les mutations portées par les patients, la caractérisation de ces dernières est plus qu'indispensable.

La première partie de ce travail est focalisée sur la recherche des anomalies du gène *CFTR* responsable de la mucoviscidose dans un échantillon de 24 patients appartenant à 24 familles non apparentées. L'exploration des mutations est réalisée par différentes techniques de biologie moléculaire (PCR, PCR/ARMS, séquençage), 14 mutations différentes ont pu être identifiées.

Dans la deuxième partie de cette thèse nous nous sommes intéressés à trois mutations qui de par la littérature semblent spécifiques à la population Algérienne : c.680T>G (L227R), c.3907A>C (N1303H), c.422C>A (A141D). Les effets délétères de ces mutations ont été étudiés par le biais d'une combinaison de logiciels d'étude *in silico* et de modélisation moléculaire tridimensionnelle (3D).

La mutation c.680T>G (L227R) a été prédite comme altérant les relations hydrophobes au cœur même de la protéine ou avec les lipides formant la membrane.

D'autre part, la c.3907A>C (N1303H) a été prédite comme délétère altérant la structure et la fonction du canal CFTR, les changements physicochimiques entre les acides aminés natifs et mutés perturbent fortement la stabilité de la protéine. Enfin, la mutation c.422C>A (A141D) est prédite comme délétère et semble perturber les interactions ioniques, mais aussi les interactions au sein des différents segments formant le pore du canal CFTR.

Les résultats obtenus au terme de ce travail auraient pour but de contribuer à moyen terme à la mise en place d'un programme de diagnostic génétique, et à la mise à disposition de conseil génétique pour les familles à risque. A long terme, ces résultats pourraient aider à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaire à l'origine de cette pathologie.

Mots-clés: Mucoviscidose, gène CFTR, mutations, PCR, PCR/ARMS, séquençage, étude in silico.

COTE DOCT. G.M.A 029

THEME : Etude d'association génétique et analyse de gènes candidats différentiellement exprimés au cours de la

Polyarthrite Rhumatoïde

PRESENTE PAR: Mostefa FODIL
ENCADRE PAR: BOUDJEMAA Abdallah

SOUTENU LE: 12/05/2015

Résumé

Nous nous sommes intéressés à l'étude génétique de la PR, maladie auto-immune, chronique et inflammatoire affectant principalement les articulations et entraînant leur destruction. La PR est une pathologie multifactorielle où le système HLA semble être le principal, mais non unique, facteur de prédisposition génétique.

Pour la première partie de notre étude, nous nous sommes intéressés à la recherche d'association avec la PR, dans la population Algérienne, pour des polymorphismes de gènes déjà confirmés dans d'autres populations.

Cette approche a permis d'établir une preuve solide d'association pour les deux SNPs les plus importants PTPN22rs247660 1et STAT4. rs7574865 De plus amples études avec des échantillons élargis et l'inclusion de nouveaux polymorphismes de gènes candidats permettraient d'établir de nouvelles preuves d'association génétique avec la PR dans la population Algérienne.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à l'analyse familiale d'association génétique de polymorphismes de gènes présentant un différentiel d'expression dans la PR. Cette partie de l'étude représente un complément d'information pour la compréhension du fonctionnement de ces gènes et de leur implication dans la PR. Ce travail d'analyse d'association génétique a été complété par l'étude de la relation entre les génotypes des SNPs étudiés et le taux d'expression des gènes considérés.

Les polymorphismes d'intérêts mis en évidence au cours de cette thèse représentent des cibles de choix pour l'analyse conjointe de la PR dans les deux populations algérienne et française en vu d'une comparaison ethnique des différents facteurs de prédisposition génétique à la PR.

MOTS-CLÉS : Polyarthrite Rhumatoïde, transciptome, gènes candidats, PTPN22, PGLYRP1.

THEME : Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales :

Artemisia absinthium L , Artemisia herba alba Asso et Hypericum scarboides

- Etude in vivo-

PRESENTE PAR: MANSOUR Sadia **ENCADRE PAR:** DJEBLI Noureddine

SOUTENU LE / 02/06/2015

RESUME

De nombreuses plantes sont connues pour leur utilisation en médecine traditionnelle pour le traitement de plusieurs pathologies dont les maladies à composante inflammatoires. Le but de cette étude était d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de trois extraits de plantes, l'extrait aqueux des feuilles d'*Artemisia absinthium*, l'extrait aqueux des feuilles d'*Artemisia herba allba* et l'extrait éthanolique d'*Hypercum scarboides* en testant leurs toxicité aux doses de 150 et 300 et 200 mg/Kg de poids corporel, respectivement, en administration orale sur le modèle de l'œdème aigue de la patte de souris induit par la carragénine.

Nos résultats montrent qu'à ces doses, les extraits n'exercent aucun effet toxique, d'autre part, l'étude de l'activité anti-inflammatoire montreque l'injection de la carragénine entraîne une augmentation significative du volume de la patte des souris.

L'administration orale du diclofinac (50 mg/Kg de p.c) provoque une diminution du volume de la patte des souris pendant les six heures de l'expérimentation. De plus, à la première heure, le pourcentage d'inhibition de l'œdème est de 43% chez le groupe traité par l'extrait aqueux d'Artemisia absinthium et par l'extrait aqueux d' d'Artemisia herba alba à la dose de 150 mg/Kg de poids corporel. cette activité augmente progressivement jusqu'à la sixième heure (90%). De même, des résultats similaires sont rapportés à la dose de 300 mg/Kg de poids corporel pour mêmes plantes.

L'étude histologique des coupes traitées par le diclofinac et les extrait aqueux de *l'Artemisia absinthium* et *Artemesia herba alba* (150 et 300 mg/Kg de p.c) confirment que ces traitements ont une activité anti-inflammatoire. De plus, à la dose 300 mg/kg de p.c, l'infiltrat inflammatoire disparait presque totalement.

La composition chimique d'Hypericum scarboides révèle la présence d'hyperoside et d'isoquercitrine. De plus, le test de l'activité antiinflammatoire montre un pourcentages d'inhibition de l'œdème inflammatoire réduit après le traitement par l'extrait éthanolique d'H. scabroides (200 mg/Kg de pc).

Les résultats de cette étude montrent que l'extrait aqueux d'Artemesia absinthium, l'extrait aqueux d'Artemesia herba alba et l'extrait éthanolique d'Hypericum scarboides présentent une efficacité sur l'œdème aigue de la patte des souris induit par la carragénine, avec une meilleure efficacité vis-à-vis de celle de l'anti-inflammatoire non stéroïdien.

Mots clés: Artemisia absinthium, Artemisia herba alba, Hypericum scarboides inflammation, phytothérapie, composition chimique, carragénine, diclofénac, souris, histologie.

THEME: Etude de l'implication des polymorphismes fonctionnels Arg72Pro du gène TP53 et T309G du gène MDM2 dans la

survenue du Cancer Colorectal, du Carcinome Basocellulaire et de la polyarthrite dans la population

de l Ouest Algérien

PRESENTER PAR / ABDERRAHMANE Ep. TAIEB TAMACHA Rym

ENCADREUR: SAIDI – MEHTAR Nadhira

SOUTENU LE 2014/2015

Résume

Le paradigme P53-MDM2 représente la relation la plus étudiée entre le gène suppresseur de tumeur TP53 et son régulateur négatif l'oncogène MDM2. En effet, ces deux gènes ont fait depuis longtemps l'objet de très nombreux travaux. Leurs natures polymorphes et leurs rôles centraux dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose ont mis en évidence leurs potentiels de gènes candidats dans la susceptibilité à la survenue de différentes pathologies.

Bien que plusieurs polymorphismes aient été étudiés comme facteurs de risque pour différents cancers, les plus largement étudiés sont le polymorphisme Arg72Pro (rs1042522) pour le gène TP53, connu pour ses différentes fonctions biologiques et le SNP 309G/T (rs2279744) pour l'oncogène MDM2.

Mais malgré l'importance de ces polymorphismes dans l'évolution tumorale, les résultats restent à l'heure actuelle très controversés et hétérogènes (Cai, X. and M. Yang ; 2012).

Notre objetcif est d'explorer la participation du SNP309 du gène MDM2 et le SNP Arg72Pro du gène TP53, dans l'expressivité non seulement de deux types de cancers (CCR et CBC) mais aussi d'une maladie auto immune qui est la Polyarthrite Rhumatoide (PR) dans la population de l'Ouest Algérien.

Afin d'évaluer l'impact du SNP Arg72Pro du gène TP53 et le SNP T309G de l'oncogène MDM2 dans le développement du CCR, du CBC et de la PR, nous avons étudié le déséquilibre de transmission allélique de ces derniers dans une population constituée de 116 malades atteints de CCR, 50 sujets atteints de CBC, de 101, sujets présentant une PR et enfin une population contrôle constituée de 121 individus sains. Ces SNPs ont été explorés par la technique de Biologie Moléculaire PCR/RFLP (Polymerase Chain Reaction/Restriction Fragment Length Polymorphism).

Dans cette étude, l'association du marqueur Arg72Pro avec le CBC et avec la PR a montré une augmentation significative de l'allèle Pro chez les malades par rapport aux contrôles. Cet allèle semble apporter un risque très important de développer le CBC et la PR dans notre population. Par ailleurs, les résultats n'ont montré aucune différence significative entre les sujets atteints de CCR et les contôles, ce qui pourrait exclure l'implication du polymorphisme Arg/Pro dans la survenue du CCR dans notre population.

D'autre part, nous avons analysé le déséquilibre de transmission allélique du SNP309 chez des témoins et des sujets atteints de CCR et PR afin d'évaluer l'impact de MDM2 sur le développement de ces pathologies.

Nos résultats ont montré un résultat contradictoire. En effet, pour la population CCR, un effet protecteur de ; l'allèle G est rapporté chez les cas et surtout chez les femmes par rapport aux contrôles. Par contre, une association significative est retrouvée entre l'allèle G du SNP309 de MDM2 et les sujets atteints de PR.

Malheureusement, le SNP309 du gène MDM2 n'a pas pu être génotype chez les sujets atteints de CBC. Enfin un protocole in silico utilisant différents logiciels gratuits a été utilisé pour prédire l'effet de ses deux SNP fonctionnels.

En conclusion, il serait intéressant d'explorer d'autres polymorphismes des gènes de la voie P53 afin de caractériser d'une manière plus précise le déterminisme génétique de ces pathologies dans notre population.

De plus, des études ultérieures sur l'implication des facteurs environnementaux au sein d'une population à effectif plus large seront nécessaires afin de proposer les stratégies de prévention et éventuellement de réponse au traiment pour les différentes pathologies étudiées.

Mots clés: Arg72Pro, TP53, T309G, MDM2, CCR, CBC, PR, Ouest algérien, Association.

COTE: DOCT.GMA 032

THEME: Caractérisation des facteurs de risque génétiques et environnementaux de l'hypertension artérielle dans

un échantillon de la population Algérienne. -réplique de GWAS-

PRESENTE PAR: LARDJAM-HETRAF Aicha Sarah

ENCADRE PAR: MEDIENNE-BECHENKOR Sonnia Professeur

SOUTENUE LE: 03 /05 / 2016

Résumé

L" hypertension artérielle (HTA) que l'on qualifie aujourd'hui de maladie multifactorielle, résulte d une défaillance de différents mécanismes de régulation de la pression artérielle (PA).

Ces mécanismes sont sous le contrôle d'un grand nombre de gènes ce qui rend la compréhension de la physiopathologie de l'HTA complexe.

D"autre part, il existe de nombreux facteurs de risque environnementaux ou indicateurs constitutionnels influençant le pronostic lié aux seuls chiffres tensionnels. Lebut du présent travail consiste à caractériser les facteurs de risque environnementaux de la survenue de l"HTA dans un échantillon représentatif de la population Algérienne. De plus, nous avons évalué l"impact des variants génétiques identifiés dans une étude GWA (Génome Wide Association) réalisée chez les caucasiens sur la variation de la PA et sur le risque de survenue de l"HTA (Ehret et al. 2011).

Pour cela, nous nous sommes appuyés sur une enquête en population nommée ISOR (*InSulinorésistance en ORanie*) (n= 786 sujets). Nos résultats indiquent que la prévalence de l'HTA est de 24%. L'âge, l'obésité, les concentrations élevées de la glycémie et de la triglycéridémie à jeun, la sédentarité et le fait d'avoir un antécédent personnel de maladies cardiovasculaires (MCV) est les facteurs de risque majeurs de l'élévat ion de la PA et de la survenue de l'HTA dans notre populat ion. Enfin l'analyse génét ique indique que le SNP **rs1378942** du locus *CYP1A1-ULK3* est significativement associé à la pression artérielle systolique (PAS) (*p*=0,006). Aussi, une association significative a été constatée entre les SNPs **rs1799945** du gène *HFE* et **rs3184504** du gène *SH2B3* et la pression artérielle diastolique (PAD) (*p*=0,04 et *p*=0,05, respectivement). Par ailleurs, l'analyse des scores de prédisposition génétique (GPS) indique que l'effet addit ionnel de chaque allèle des scores GPS-PAS, GPS-PAD et GPS-HTA augmente significativement la moyenne de la PAD de +0,24 [0,00-0,48] mmHg (*p*=0,05) ; +0,23 [0,00-0,47] mmHg (*p*=0,05) et +0,26 [0,03-0,48] mmHg (*p*=0,03) respectivement.

D"autre part, nos résultats indiquent qu"une association significative existe entre le GPS-HTA et le risque de survenue de l"HTA (OR [95% CI]=1,06 [1,00-1,15], p=0,05). En conclusion, nos résultats montrent que parmi les 28 SNPs étudiés seuls 3 semblent avoir un effet sur la PA et l"HTA dans notre populat ion, ce qui pourrait indiquer qu"ils sont impliqués dans des voies physiopathologiques universelles.

Par ailleurs, l'absence d'associations significat ives des autres SNPs ne peut exclure leur éventuelle contribution.

Des études sur des populations plus larges sont nécessaires.

Mots clés: HTA; PA; étude ISOR; GWAS; rs1799945 du gène HFE; rs3184504 du gène SH2B3; rs1378942 du locus CYP1A1-ULK3.

COTE: DOCT.GMA 033

THEME : Contribution à la caractérisation génétique des parodontites dans la production Algérienne

PRESENTE PAR: BOUKORT Kawther Nour elhouda **ENCADRE PAR:** SAIDI-OUAHRANI Nadjia

SOUTENU le : / / 2016

Résumé

Les parodontites agressives (PA) et chroniques (PC) sont des pathologies infectieuses buccales ayant une étiologie complexe et multifactorielle. La destruction inflammatoire de la structure porteuse de la dent causant les parodontites résulte de l'interaction entre les facteurs microbiens et les facteurs immunogénétiques. Le mécanisme d'action exact par lequel les facteurs génétiques modifient le cours de ces pathologies est encore mal compris. Nous avons fait appel à différentes approches d'études, dans le but de contribuer à la caractérisation génétique des parodontites au sein des familles Algériennes.

Dans la première partie de notre étude, nous avons analysé des arbres généalogiques de 100 familles présentant ces affections. Cette première approche est appuyée par une étude de génétique quantitative, permettant d'estimer l'héritabilité des deux formes de la parodontite.

Dans la seconde partie, nous avons recherché l'association entre les deux polymorphismes génétiques *IL-1A* (C-889T) (rs1800587), *IL-1B* (C+3954T) (rs1143634) et l'apparition des parodontites, par le biais d'une étude cas/ témoin. Nous avons génotypé 297 sujets (128 témoins sains et 151 cas dont 60 sujets souffrants de la PA et 91 présentant la PC). Le génotypage a été réalisé par discrimination allélique TaqMan. Les différents paramètres cliniques et environnementaux pouvant accroître le risque de pathogenèse et de survenue de la maladie ont été également étudiés. La comparaison des fréquences alléliques, génotypiques et haplotypiques entre les deux groupes a été établi par le calcul de l'odds ratio (OR) avec un intervalle de confiance de 95%.

L'analyse familiale a montré que le mode de transmission des parodontites n'est pas simple mais complexe. En outre, l'approche quantitative a montré que le développement de la PA et la PC dans ces familles est dû à une part génétique considérable de 46% et de 84% respectivement.

Concernant l'étude moléculaire, des différences significatives ont été rapportées concernant l'allèle mineur "T "des deux polymorphismes. Nous avons trouvé que les polymorphismes *IL-1A* (C-889T) et *IL-1B* (C+3954T) jouent un rôle significatif dans le risque de développement des parodontites dans la population Algérienne.

Nous concluons dans cette étude que le mode de transmission des parodontites est complexe, incluant une part importante de la composante génétique représentée par des valeurs d'héritabilité de 46% pour la PA et à 84% pour la PC. Les polymorphismes *IL-1A* (C-889T) et *IL-1B* (C+3954T) semblent être associés à la survenue de la forme agressive de la parodontite. Il serait intéressant d'explorer d'autres polymorphismes des gènes intervenants dans la réponse inflammatoire. Mais il est surtout important d'accroître le nombre de familles étudiées afin de caractériser d'une manière plus précise la susceptibilité et le déterminisme génétique des parodontites dans la population Algérienne.

Mots clés: parodontite, héritabilité, polymorphismes, IL-1A, IL-1B, population Algéri

COTE: DOCT.GMA 034

THEME: Etude moléculaire de la maladie Xeroderma Pigmentosum dans la région

PRESENTE PAR : BENSENOUCI Salima ENCADRE PAR : MEROUFEL Djabaria

SOUTENU LE: / /2016

Résumé

Le Xeroderma pigmentosum (XP) est une maladie héréditaire rare, caractérisée par une hypersensibilité aux rayons UV due à des altérations de la voie de réparation par excision de nucléotides (NER). Les patients XP ont un risque élevé de développer des cancers cutanés et ophtalmologiques, certains présentent également des troubles neurologiques.

Sa transmission sur le mode autosomique récessif explique sa relative fréquence dans les pays où la consanguinité est élevée et la taille des familles est grande, tels que les pays du Maghreb

À ce jour, huit gènes (XPA à XPG et XPV) sont responsables de la maladie. Parmi eux, les gènes XPA et XPC décrits comme les plus fréquemment mutés chez les patients XP dans les pays du Maghreb.

Cette présente étude consiste à l'exploration de deux mutations qui par la littérature semblent les plus fréquentes dans les pays du Nord Africain : Mutation non-sens (c.682C> T, p.Arg228X) siégeant au niveau du gène XPA, et une délétion de deux paires de bases (c.1643_1644delTG ou p.Val548Ala fsX25) au niveau du gène XPC. L'étude s'est portée sur 19 familles non apparentées et l'exploration des mutations a été réalisée par différentes techniques de biologie moléculaire (PCR-RFLP, PCR-séquençage).

L'analyse bio-informatique a montré que parmi les 19 cas index, 17 cas présentaient la mutation delTG (délétion de 2pb) à l'état homozygote. Les deux cas restant ne présentaient pas de délétion mais portaient la mutation non-sens R228X à l'état homozygote.

Les résultats obtenus ont révélé que la mutation (p.Val548AlafsX25) est la cause majeure du *xeroderma pigmentosum* dans les familles Algériennes.La conception d'une méthode simple pour permettre le diagnostic moléculaire précis, aurait un impact important sur l'amélioration de la prise en charge des patients et de leurs proches. Cela pourrait également contribuer à moyen terme à la mise en place d'un programme « conseil génétique » pour les familles à risque.A long terme, les résultats obtenus contribueront au dépistage des porteurs asymptomatiques pour diminuer la fréquence d'hétérozygotie ainsi que la fréquence de cette maladie.

COTE: DOCT. G.M.A. 035

THEME: Contribution à la caractérisation moléculaire de la flore du lait maternel et des selles des nouveau-nés de la population

de l'ouest Algérien.

Présenté par : MEDJAOUI Ikram

Encadreur: RAHMANI Bouabdellah « Professeur USTO-MB ORAN »

Soutenu le: 2017/2018

Résumé

Dans la présente étude, nous nous sommes intéressés à l'impact de certains facteurs sur l'établissement du microbiote intestinal chez les nouveaux nés, essentiellement l'allaitement maternel. Pour cela, nous avons caractérisé les bactéries isolées à partir du lait maternel et des selles de nourrissons de la population de l'ouest algérien (Oran).

Des informations concernant l'âge, le poids, le sexe, le mode d'accouchement et la prise d'antibiotiques ont été recueillis.

Différentes approches ont été utilisées pour l'identification des souches bactériennes isolées.

Un premier tri des isolats a été réalisé sur la base des critères phénotypiques. La technique d'empreinte moléculaire (RISA- Ribosomal Intergenic Spacer Analysis) a permis

D'apprécier la diversité bactérienne des différents échantillons. L'analyse de la séquence du gène d'ADNr 16S a permis d'identifier 12 espèces bactériennes appartenant principalement aux genres: Enterococcus, Staphylococcus, Streptococcus et Lactobacillus. Enfin, l'analyse phylogénétique a été réalisée afin de mettre en évidence les liens phylogénétiques entre les communautés bactériennes des échantillons du lait maternel et des selles de nourrissons.

Il ressort des résultats des analyses statistiques une distribution homogène, pour les quatre genres, entre les échantillons du lait maternel et des selles de nourrissons ; ainsi qu'unecorrélation entre leur prévalence et la prise d'antibiotique au cours de l'allaitement, l'âge, le sexe et le mode d'accouchement dans le lait maternel et/ou les selles des nourrissons.

En somme, nos résultats montrent que le lait maternel contient une diversité bactérienne qui peut jouer un rôle important dans l'établissement du microbiote intestinal chez les nourrissons allaités.

D'autres facteurs externes et internes liés à l'hôte peuvent aussi influencer ce processus.

D'après nos investigations bibliographiques, cette étude préliminaire est la première à comparer les communautés bactériennes du lait maternel et des selles des nourrissons de la population Algérienne. Pour compléter notre étude, il serait intéressant d'élargir L'échantillonnage et d'étudier d'autres genres bactériens afin de déterminer d'une manière plus précise la diversité bactérienne dans notre population.

Mots clés : microbiote intestinal ; Lait maternel ; selles de nourrissons ; Bactéries ; RISA ; ADNr 16S.

THEME: Contribution à l'étude immunogénétique de la spondylarthrite ankylosante dans l'Ouest Algérien par l'exploration

de polymorphismes nucléotidiques simples et de variations de nombre de copies

Présenté par : DAHMANI Chahinez Amira

Encadreur: BOUDJEMA Abdallah Professeur USTO-MB, Algérie

Soutenu le: 18/10/2018

Résumé

La spondylarthrite ankylosante (SA) est un rhumatisme inflammatoire chronique.

Plus d'une vingtaine de locus de susceptibilité à la SA ont été identifiés à ce jour, mais le *HLA-B27* reste le facteur de risque génétique majeur.

L'objectif de ce travail était de rechercher les associations entre des gènes-candidats et la susceptibilité à la SA.

Nous avons tout d'abord, vérifié l'association entre l'antigène HLAB27et la maladie dans la population de l'Ouest Algérien. Ensuite, nous avons recherché l'association entre les polymorphismes [CTLA4] rs3087243 (A>G), [REL] rs13031237 (G>T), [CD40] rs4810485 (G>T), [PRKCQ] rs4750316 (G>C), [ACE] rs4340 (I/D) et la SA.

Nous nous sommes également intéressé à étudier l'impact des variations de nombre de copies (CNVs) au niveau des gènes FCGR3A, FCGR3B et CCL3L1 sur la survenue de cette maladie.

La présente étude a été réalisée sur deux échantillons, 83 patients atteints de la SA et 131 contrôles, tous originaire de l'Ouest Algérien. Le génotypage a été réalisé par la technique de discrimination allélique en temps réel (TaqMan) pour l'exploration des SNPs [CTLA4] rs3087243, [REL] rs13031237, [CD40] rs4810485 et [PRKCQ] rs4750316. Par ailleurs, nous avons utilisé la technique de la PCR multiplex pour le génotypage du polymorphisme [ACE] rs4340. Enfin, les marqueurs CNVs ont été explorés par la Droplet Digital PCR (ddPCR). Nous avons confirmé l'association entre la spécificité HLA-B27 et la survenue de la SA dans la population de l'Ouest algérien.

De plus, nos résultats suggèrent que l'allèle G du polymorphisme [CTLA4] rs3087243 semble être associé à la susceptibilité de développer la SA.

Après stratification selon l'âge et le sexe, ce polymorphisme a été associé à la SA dans le groupe de femmes et le groupe de sujets ayant un âge > 30 ans. Par ailleurs, notre étude a montré que les CNVs < 2 copies du gène *FCGR3A* semblent être associés à la survenue de la SA dans la population Algérienne. Après stratification selon l'âge et le sexe, les délétions du gène *FCGR3A* ont été associé à la SA dans le groupe de femmes et celui des sujets ayant plus que 30 ans.

Pour conclure, cette étude suggère que le polymorphisme [CTLA4] rs3087243 et les CNVs < 2 copies du gène FCGR3A auraient un effet indépendant de l'antigène HLA-B27 dans la contribution génétique de la SA dans la population de l'Ouest algérien. Cependant, les CNVs > 2 copies du gène CCL3L1 auraient plutôt, un effet additif.

En perspectives, il serait nécessaire de confirmer nos résultats sur un échantillon plus large et d'explorer d'autres polymorphismes de nouveaux gènes candidats.

Mots-clés: Spondylarthrite ankylosante, HLA-B27, SNPs, CNVs, Ouest algérien.

COTE: DOCT. G.M.A. 037

THEME: Contribution au développement de la dosimétrie biologique en Algérie par les méthodes de cytogénétique

Présenté par : MESSAL Ahlem Nora

Encadreur: BOUDJEMAA Abdellah Professeur USTO-MB

Soutenu le: 31/11/2018

Résumé

L'évolution de la demande mondiale en énergie fera que l'Algérie développera dans un futur proche l'énergie nucléaire, ce qui nécessitera une compétence dans ce domaine et notamment dans l'évaluation de l'effet des RI émis en cas d'accidents.

La dosimétrie biologique est donc nécessaire aussi bien dans des cas d'exposition accidentelle, à de basses doses pour déterminer s'il y a eu exposition, qu'à des doses importantes pour aider à la mise en place un protocole adéquat, afin d'avoir une prise en charge thérapeutique pour les sujet irradiés.

Actuellement, la méthode admise, et la plus fiable de dosimétrie biologique, est l'analyse des modifications chromosomiques radioinduites, particulièrement la présence des chromosomes dicentriques dans des lymphocytes de sang périphérique par des méthodes de cytogénétique.

Dans le cadre de cette étude, nous avons établi, d'une part, une courbe de calibrage dose/effet, par la méthode de cytogénétique conventionnelle. D'une autre part nous avons déterminé par la technique de condensation prématurée des chromosomes (PCC), si la Calyculine-A a un effet sur le rendement des chromosomes dicentriques, observée dans les cellules en métaphase.

Les conditions expérimentales choisies pour réaliser la courbe de calibrage dose/ effet sont les mêmes que celles utilisées par l'équipe de Barquinero, laboratoire d'anthropologie, biologie végétale et écologie, (UAB), Espagne. La courbe de calibrage dose/ effet, était réalisée à partir d'un prélèvement sanguin d'une personne d'origine algérienne, supposée être saine et sans antécédents à une exposition aux RI. Les prélèvements ont été irradiés à 9 différentes doses de rayonnements y et cultivés pendant 48 heures.

Nos résultats ont montrés que la courbe de calibrage dose/effet obtenue à partir de l'analyse des chromosomes dicentriques, obéit au modèle linéaire quadratique et la relation dose/effet s'exprime par l'équation $Y = c + a D + B D^2$ permettant ainsi d'estimer la dose d'une surexposition possible.

Pour la réalisation de l'étude en PCC, les échantillons de sang périphérique provenant d'une personne d'origine espagnole, ont été irradiés à 3 différentes doses 1; 4 et 10 Gy de rayonnements γ et cultivés pendant 48 heures. Le Colcemid a été ajouté soit 24 h, soit 2 h avant la récolte et aussi la moitié des cultures,ont également été traitées par la Calyculine-A à la dernière heure.

Concernant l'étude en PCC, pour les trois doses, les proportions de cellules M étaient plus élevées pour 24 heures avant la récolte, en présence de Colcemid seul, plus de celles à 2h avant la fin de la culture. Pa railleur, lorsque les fréquences des chromosomes dicentriques ont été comparées, aucunes différences a été trouvée entre les cultures où seul le Colcemid était utilisé et celles où le traitement par Calyculine-A était également incorporé.

Les présents résultats et la maitrise des techniques de cytogénétique utilisées en biodosimétrie, nous permettront d'envisager et de mettre en place un laboratoire de biodosimétrie sous forme d'une antenne au sein de LGMC, Université USTO, qui serait uneréférence à l'échelle nord-africaine et reconnu par les instances internationale

Mots clés: Dosimétrie biologique, chromosome dicentrique, cytogénétique, courbe, PCC, dose/ effet, rayonnements γ, Colcemid, Calyculine-A.

Thème: Caractérisation génétique de quatre populations bovines algériennes sur la puce illumina Bovine SNP54K

et étude de leurs relations phylogénétiques

Présenté par : BOUSHABA Nadjet

Encadreur: TABET AOUL Nacéra Professeur université d Oran 1

Soutenu le: 05/12/2018

Résumé

Traditionnellement, la classification des populations bovines algériennes appartenant à la race "Brune de l'Atlas" a été basée sur des caractères phénotypiques visibles et les traits productifs. Elles représentent une ressource animale importante en termes de diversité génétique et de pertinence socio-économique. En effet, les importations et les croisements incontrôlés se sont accentués et risquent de mener à une érosion de la diversité génétique des populations bovines sur l'ensemble de l'aire de distribution de l'espèce. Leur caractérisation génétique en utilisant des marqueurs de type SNP (Simple Nucleotide Polymorphism) a été rendue possible dans le cadre du projet GALIMED (Genetic Adaptation of bovine LIvestock and production systems in MEDiterranean region). L'objectif de cette étude est de réaliser des enquêtes de terrain afin d'identifier les localisations géographiques de quatre (04) populations bovines locales au niveau du territoire national et d'analyser leur diversité génétique. Au total, 121 animaux non apparentés ont été génotypés avec un panel de 50,309 marqueurs SNP autosomiques sur la puce Illumina BovineSNP54K et les résultats obtenus ont été combinés avec ceux disponibles sur 37 autres populations représentatives de bovins africains, européens et races de zébu.

Les résultats de nos prospections nous ont permis de prélever 142 échantillons de sang d'animaux : Biskra (BIS, n = 40) ; Cheurfa (CHE, n = 31) ; Chelifienne (CHF, n = 40) et Guelmoise (GUE, n = 31). L'extraction d'ADN a été réalisée avec le kit STRATAGENE. Les ADN extraits ont été dosés par spectrophotomètre à 260 et à 280nm et leur qualité a été vérifiée par électrophorèse sur gel d'agarose à 0.8%.

Les résultats statistiques obtenus des valeurs moyennes du taux d'hétérozygotie ($H_e = 0,32$) confirment que les populations bovines étudiées présentent une grande diversité génétique. Les individus ont présenté un indice beaucoup plus faible ($F_{IS} = 0,2$), reflétant un faible niveau de consanguinité. L'Analyse en Composantes Principales explique seulement 9,80% de la variation totale. Le regroupement des deux populations CHE et GUE confirme leur origine commune. Les deux populations CHF et BIS sont caractérisées par une forte relation génétique avec les races européennes. La structure de la population a été évaluée à l'aide d'un regroupement basé sur un modèle (ADMIXTURE). A K = 3, les algorithmes bayésiens ont attribué tous les individus aux trois principales ascendances africaines, européennes et zébu. La faible estimation de l'indice (F_{ST}) entre les populations indique que le degré de différenciation génétique est faible, suggérant un niveau élevé de flux génétique. L'arbre phylogénétique de Neighbor-Joining construit en utilisant des distances d'allèles partagés entre individus a clairement différencié les populations bovines en fonction de leur origine historique et a confirmé que la population BIS est génétiquement distincte.

Nos résultats représentent la première étude fournissant des preuves génétiques sur l'origine et l'histoire du bovin local algérien. En perspectives, il serait important de poursuivre ces travaux sur d'autres populations de bovins avec la même stratégie de génotypage pour une meilleure connaissance des ressources génétiques bovines. Les informations fournies par la caractérisation génétique à haut débit de notre étude permettront d'envisager à moyen terme, des méthodes de préservation et de conservation de ces populations bovines locales. A long terme, une amélioration par la sélection des animaux les plus performants pour des caractères zootechniques importants, pourrait être envisagée.

Mots clés: Diversité génétique - Phylogénie - Population bovine - SNP - Structure génétique

COTE: DOCT. G.M.A. 039

Thème : Caractérisation anthropo-génétique des marqueurs moléculaires dans des populations de l'Ouest algérien :

Dermatoglyphes digitaux, Système Duffy

Présenté par : ADDA NEGGAZ Leila

Encadreur: MEROUFEL Djabaria Naima Maitre de conférences A USTO-MB

Soutenu le: 06/11/2018

Résumé :

L'Afrique du Nord a représenté une zone convoitée par de nombreuses civilisations depuis l'Antiquité, en raison de son emplacement stratégique. Afin de définir les différentes histoires démographiques de trois populations Algériennes originaires du Nord Ouest Algérien et du Sud algérien (zenata, reguibates), nous avons utilisé deux approches largement utilisées en anthropologie génétique. En effet, nous nous sommes intéressé d'une part, a analyser les dermatoglyphes de ces trois populations, et de les comparer à différentes ethnies originaires de l'Afrique du Nord, du Moyen Orient et du Nord de la Méditerranée. D'autre part, nous avons caractérisé les polymorphismes génétiques du système Duffy en étudiant 5 versions alléliques du gène: FY*1, FY*2, FY*X et les allèles silencieux FY*1nul et FY*2nul. L'étude des dermatoglyphes a porté sur 315 sujets, 228 (144 hommes et 84 femmes) d'Oran, 46 reguibates (20 hommes et 26 femmes), et 42 zenata (16 hommes et 26 femmes). Les résultats révèlent la prédominance des boucles ulnaires suivies des tourbillons, des arcs et enfin des boucles radiales dans les trois populations étudiées. Ces résultats concordent avec ceux de la plupart des populations humaines. La caractérisation génétique du système Duffy a été réalisée sur 301 individus. (124 sujets résidants à Oran, 83 sujets de la population zenata, 94 sujets de la population reguibates). Les fréquences des allèles Duffy observées dans ces trois populations montrent que une prédominance de l'allèle FY*2 (48,33%) chez les oranais, prédomine suivi de l'allèle FY*1 (29,44%), de l'allèle FY*2nul (21,67%) de l'allèle FY*1nul (0,56%). Par contre l'allèle FY*X n'est pas présent. Par ailleurs, la population zenata est caractérisée par une fréquence élevée des allèles silencieux : de 65,91% pour l'allèle FY*2nul et de 12,12% pour l'allèle FY*1nul, alors que les fréquences des allèles FY*1 et FY*2 sont de 10,61% et 11,36% respectivement. Concernant les fréquences alléliques observées dans la population reguibates, elles sont de 43,28 % pour l'allèle FY*2, de 32,09% pour le FY*2nul, et de 23,13% pour le FY*1. Par ailleurs les allèles FY*1nul et FY*X ont une fréquence de 0,75%. D'après les données de la littérature, le présent travail est la première étude qui s'intéresse à établir les fréquences alléliques et génotypiques du système Duffy de la population de l'Ouest et du Sud Algérien. Finalement, en raison de l'effectif réduit des populations zenata et reguibates, il sera intéressant d'une part, d'élargir la taille de l'échantillon de ces deux populations, et d'autres part, étudier d'autres marqueurs génétiques et d'établir une base de données afin de retracer l'origine et l'histoire génétique de la population algérienne.

Mots clés : Groupe sanguin Duffy, Dermatoglyphes, Oran, zenata, reguibates, anthropologie-génétique.

THEME: Etude de la diversité bactérienne du lait maternel et des selles des nouveaux nés au sein de la population Algérienne

Approche phénotypique et moléculaire

PRESENTE Par: EKHICI-TALHI Malika

ENCADREUR: KACEM Mourad Professeur Université d'Oran 1

SOUTENU Le: 2018-2019

RESUME:

Dans ce travail, nous nous sommes proposé d'explorer les facteurs influençant les durées de l'allaitement maternel exclusif (AM) auprès de 206 mères résidantes de la région d'ORAN. 87,86 % des mamans ont allaité leurs bébés au sein à la naissance. Nous avons déduit que la prévalence d'allaitement maternel dans notre région est importante et fortement liée à l'âge des mères. Le pourcentage d'allaitement jusqu'à 4 mois et de 42,85% chez les mères de plus de 35 ans. Pour mieux connaître la situation de l'allaitement naturel dans notre région, nous avons comparé nos résultats avec celles qui ont déjà été cités dans les études réalisées précédemment au niveau national et international.

Dans la seconde partie de notre travail, nous avons procédé à une analyse microbiologique de 78 échantillons de lait maternel et 62 échantillons de selles de nouveau-nés sélectionnés et récoltées auprès des mères interrogées. L'objectif principal était d'isoler et identifier la flore microbienne lactique et non lactique du lait maternel et des selles des nouveau-nés.

Dans ce contexte, plus de 252 souches bactériennes ont été isolées à partir du lait maternel et des selles de nouveau-nés. Dans un premier temps, nous avons sélectionné des isolats qui font partie des groupes de bactéries lactiques par les tests phénotypiques et moléculaires. Nous avons réalisé un premier tri des souches sur base de leurs l'empreinte ITS (Internal Transcribed Sequence). Ces souches ont été identifiées sur base de la séquence du gène de l'ARNr 16S. Par la suite, nous avons évalué les propriétés technologiques et probiotiques des bactéries lactiques isolées.

Les souches isolées appartiennent aux genres Lactobacillus, Enterococcus et Lactococcus, Leuconostoc et Staphylococcus. *Enterococcus faecium* est l'espèce la plus fréquente dans le lait maternel (40,8%) et dans les selles (42,5%). Selon le mode de vie des mères, nous avons remarqué que le genre *Enterococcus* est le genre le plus fréquemment isolé du lait des mères des milieux rural et urbain.

Nos résultats nous ont permis aussi d'identifier 12 souches qui ont un effet multi antagoniste contre *Micrococcus, Pseudomonas* et *Listeria inocoa*

Par la suite, trente souches de bactéries lactiques ont été sélectionnées comme souches potentiellement probiotiques. Il est donc important de poursuivre leur caractérisation pour choisir celles qui pourraient être utilisées comme souches probiotiques contre des troubles gastro- intestinaux.

Mots clés: taux d'Allaitement, lait maternel, selles de nouveau-nés, antagonisme, profils ITS (Internal Transcribed Sequence), ARNr16S, SDS-PAGE, probiotiques.

THEME: Caractérisation zootechnique et génétique des populations de dromadaire dans le sud Algérien

PRESENTE Par: CHERIFI Youcef Amine

ENCADREUR : GAOUAR Semir Bechir Suheil Professeur Université de Tlemcen

SOUTENU Le: 20/05/2019

RESUME:

La gestion des ressources génétiques animales est capitale pour le développement des filières de production durables. L'élevage camelin en Algérie est concentré dans trois grandes aires de distribution, arrive à fournir toute une gamme de produits et de services grâce aux facultés d adaptations q' a développées le dromadaire dans un milieu où la vie est extrêmement difficile. La caractérisation des ressources génétiques animales révèle un intérêt considérable ces dernières années. Les connaissances sur la diversité génétique et la structuration des populations de dromadaire restent encore fragmentaires, malgré leurs importances socio-économiques dans les régions arides (sud Algérien). L'objectif de cette thèse est de décrire les conditions d'élevage des dromadaires, analyser leur diversité génétique intra et inter populationnel et de mettre en évidence les perspectives d exploitations et de valorisation de leurs produits dans des systèmes d élevage durables. Un total de 198 dromadaires provenant de sept zones d'échantillonnages du sud algérien, et représentatif de trois populations tribales (Azawad, Reguibi et Targui) ont été génotypés avec un panel de 20 marqueurs microsatellites. La variabilité intra-populationnel a été quantifié par le calcul du nombre d allèles, les taux d hétérozygoties observés et théoriques. Les résultats obtenus ont montré que le système d élevage et les pratiques exercées sont archaïques. Tous les marqueurs microsatellites utilisés étaient fortement polymorphes à l'exception du marqueur (CMS17) et présentaient une moyenne de 8,53 ± 5,34 allèles, allant de 2 (YWLL59, CVRL8, VOLP32) à 23 (CVRL1D). Avec une moyenne du taux d hétérozygotie de 0,64 ± 0,19. Quatre loci (CMS121, CMS9, VOLP10 et CMS32) ont dévié significativement de l équilibre de Hardy-Weinberg (P <0,01) en raison d un déficit en hétérozygotes. Aucune structuration génétique n°a été observée au sein des populations de dromadaires algériens en utilisant l'approche bayésienne non supervisée et supervisée. Ce type de structuration témoigne d une faible différenciation et d un niveau élevé de flux de gènes. On a aussi remarqué que beaucoup de sous-produits de I élevage ne sont pas valorisés économiquement. Pour ce qui est de la génétique d autre approche moléculaire plus puissante tel que les SNP chip pourrait nous permettre d avoir une vue plus claire sur la structure génétique des populations de dromadaire locales.

Mots clefs: Dromadaire, microsatellite, structure génétique, Algérie. 5

THEME: Intitulé Simulation par modélisation moléculaire de l'activité biologique de certains dérivés des Pyrazolones

Etude de l'inhibition de l'ALK kinase par la méthode QSAR

PRESENTE Par: OUADAH KARIM

ENCADREUR: TCHOUAR Noureddine Professeur USTO-MB

SOUTENU Le: 2018-2019

RESUME:

Dans ce travail de recherche, nous présentons une étude théorique de la relation quantitative structure-activité (QSAR) inhibitrice de lymphome Anaplastic kinase (ALK), réalisée à partir des dérivés de la pyrazolone. L'objectif de notre recherche sur ces molécules est de prédire l'activité biologique et d'établir un modèle pharmacophore, pour avoir de nouvelles molécules bioactives.

Une étude qualitative de la relation structure—propriétés/activité, a été effectuée également pour une série bioactive de dérivés de la pyrazolone. La nature des groupements sur le noyau hétérocyclique des molécules étudiées, affecte leurs propriétés physicochimiques et par conséquence sur leurs propriétés pharmacologiques.

L'étude QSAR, a été effectuée sur vingt quatre molécules analogues aux pyrazolones; en conséquence, nous avons utilisé la modélisation moléculaire, telles que les méthodes quantiques (ab-initio) et la mécanique moléculaire (MM). Le choix de ces méthodes, nous amène à déterminer les différents paramètres géométriques, électroniques et énergétiques, associés aux molécules étudiées. A noter, que ces paramètres optimisés obtenus sont en accord avec les valeurs expérimentales, afin d'illustrer les relations quantitatives entre les descripteurs moléculaires et l'activité biologique des dérivés de la pyrazolone.

Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et les valeurs prédites de l'activité inhibitrice de l'ALK kinase, considéré comme un composant dans cette étude. Nos résultats, suggèrent un modèle QSAR, basé sur les descripteurs suivants: S, V, Log P, POL, Réf, HOMO, LUMO,E, μ, HBA, PSA et NRB, ce qui indique la validité et la qualité du modèle QSAR, obtenu à travers la régression linéaire multiple (RLM).

Mots clés : Modélisation Moléculaire, Activité Biologique, Pyrazolones, ALK inhibition, et QSAR.