

Sommaire

Introduction générale.....	14
1. Synthèse Bibliographique.....	15
1.1 Le Contexte historique et démographique de la population de Honaïne.....	15
1.1.1 Honaïne dans l'antiquité	15
1.1.2 Honaïne dans le médiéval.....	Erreur ! Signet non défini.
1.1.3 Honaïne dans le contemporain	Erreur ! Signet non défini.
1.1.4 Aspect démographique.....	16
1.2. Paramètres d'étude de la diversité génétique	16
1.2.1 Les marqueurs érythrocytaires et la notion de groupes sanguins	16
1.2.1.1 Le système ABO	18
1.2.1.2 Le système Rhésus.....	19
1.2.1.3 Le système Duffy	20
1.2.1.4 Le système MNSs	22
1.2.2 Croisements non aléatoires (Endogamie et Consanguinité).....	23
1.2.2.1 Endogamie	24
1.2.2.2 Consanguinité	24
1.2.2.3 L'impact de la consanguinité sur la morbidité et la mortalité.....	25
1.2.3 Marqueurs de Morbidité	26
1.2.3.1 Généralités	26
1.2.3.2 La morbidité cancéreuse	Erreur ! Signet non défini.
1.2.3.3 Le profil épidémiologique des cancers dans le contexte Algérien.....	Erreur ! Signet non défini.
2. Matériels et Méthodes	44
2.1 Présentation générale de la population endogame de Honaïne	44
2.2 Analyses des d'échantillons par type du marqueur	44
2.2.1 Les marqueurs érythrocytaires : les groupes sanguins	Erreur ! Signet non défini.
2.2.1.1 Echantillonnage.....	Erreur ! Signet non défini.
2.2.1.2 Prélèvement du sang	Erreur ! Signet non défini.
2.2.1.3 Groupage sanguin	Erreur ! Signet non défini.
2.2.1.4 Extraction de l'ADN	44
2.2.1.5 Analyses statistiques	45
2.2.2 Consanguinité.....	46
2.2.2.1 Questionnaire	46

2.2.2.2 Recrutement des individus	46
2.2.3 Les marqueurs de morbidité : Le Cancer	46
2.2.3.1 Structures sanitaires	47
2.2.3.2 Type d'étude	Erreur ! Signet non défini.
2.2.3.3 Recueil des données	Erreur ! Signet non défini.
2.2.3.4 Le traitement statistique des données.....	47
3. Résultats et Discussion	55
3.1 Le polymorphisme érythrocytaire	55
3.1.1 Fréquences phénotypiques et alléliques des systèmes sanguins	Erreur ! Signet non défini.
3.1.1.1 Système ABO	Erreur ! Signet non défini.
3.1.1.2 Système Rhésus	Erreur ! Signet non défini.
3.1.1.3 Système MNSs.....	Erreur ! Signet non défini.
3.1.1.4 Système Duffy	Erreur ! Signet non défini.
3.1.1.5 Hétérozygotie	Erreur ! Signet non défini.
3.1.2 Comparaisons inter-populationnelles	55
3.1.3 La diversité génétique	58
3.1.4 Affinités inter-populationnelles.....	58
3.1.4.1 Analyse en Composante Principales (ACP).....	58
3.1.4.2 Distances et arbres phylogénétiques	59
3.2 Consanguinité.....	Erreur ! Signet non défini.
3.2.1 Fréquence et nature de la consanguinité.....	Erreur ! Signet non défini.
3.2.2 Comparaison inter-populationnelle du taux de consanguinité à Honaïne.....	Erreur ! Signet non défini.
3.2.2.1 Variabilité inter-circonscriptions.....	Erreur ! Signet non défini.
3.2.2.2 Dans le monde Arabo-musulmans	63
3.3 Marqueurs de morbidité (La morbidité cancéreuse).....	65
3.3.1 Répartition globale du cancer tous types confondus dans la population endogame de Honaïne	65
3.3.1.1 Prévalence et incidence du cancer	65
3.3.1.2 Répartition de taux d'incidence du cancer par sexe.....	66
3.3.1.3 Répartition de taux d'incidence du cancer par tranche d'âge	Erreur ! Signet non défini.
3.3.1.4 Répartition de taux d'incidence du cancer par tranche d'âge et par sexe	66
3.3.2 Variabilité inter-circonscriptions du taux d'incidence du cancer tous types confondus	66
3.3.2.1 Répartition de taux d'incidence du cancer par circonscriptions	66
3.3.2.2 Répartition de taux d'incidence du cancer par circonscriptions et par sexe	66
3.3.2.3 Répartition de l'incidence du cancer par circonscriptions et par tranche d'âge.....	67
3.3.3 Evolution chronologique du cancer.....	67
3.3.4 Variabilité inter-circonscriptions par type du cancer	Erreur ! Signet non défini.

3.3.4.1 Variabilité inter-circonscriptions de taux d'incidence du cancer.....	Erreur ! Signet non défini.
3.3.4.2 Variabilité inter-circonscriptions de la fréquence du cancer.....	Erreur ! Signet non défini.
3.3.5 Variabilités inter-populationnelles de taux d'incidence du cancer en Algérie	68
3.3.6 Variabilités inter-populationnelles du taux d'incidence du cancer dans le bassin méditerranéen	Erreur ! Signet non défini.
3.3.6.1 Le cancer du sein	Erreur ! Signet non défini.
3.3.6.2 Le cancer du poumon.....	Erreur ! Signet non défini.
3.3.6.3 Le cancer du cerveau	Erreur ! Signet non défini.
3.3.6.4 Le cancer du lymphome.....	68
3.3.6.5 Le cancer de bouche- pharynx	68
3.3.7 Les affinités inter-populationnelles	Erreur ! Signet non défini.
3.3.7.1 Affinité inter-circonscription	69
3.3.7.2 Affinité inter-populationnelles au niveau national.....	Erreur ! Signet non défini.
3.3.7.3 Affinité inter-populationnelles au niveau du bassin méditerranéen.....	Erreur ! Signet non défini.
Conclusion.....	115
Références Bibliographiques.....	118
Annexes.....	116

Liste des tableaux

Tableau 01: Répartition de la population par commune et par tranche d'âge significative de la Daïra de Honaïne au 31/12/2011 (**Monographie de Tlemcen, 2011**).

Tableau 02: Les antigènes et les anticorps courants du système ABO (**Janot et Mannessier, 2002**).

Tableau 03: Fréquence des différents haplotypes *RH* (Daniels, 2002).

Tableau 04: Phénotypes, anticorps et génotypes du système Duffy.

Tableau 05: Phénotype et génotypes du système MNSs. [(+) réaction très faible] (**Huang et al., 1995**).

Tableau 06: Fréquences alléliques et haplotypiques des systèmes sanguins (ABO, Rhésus, MNSs, Duffy) dans la population de Honaïne.

Tableau 07: Comparaison inter-populationnelle des fréquences alléliques du Système ABO de la population de Honaïne avec celles du Bassin Méditerranéen.

Tableau 08 : Comparaison inter-populationnelle des fréquences haplotypiques du Système Rhésus de la population de Honaïne avec celles du Bassin Méditerranéen.

Tableau 09 : Comparaison inter-populationnelle des fréquences alléliques du Système MNSs de la population de Honaïne avec celles du Bassin Méditerranéen.

Tableau 10 : Comparaison inter-populationnelle des fréquences alléliques du Système Duffy (Fy*a et Fy*b+o) de la Population de Honaïne avec celles du Bassin Méditerranéen.

Tableau 11 : Diversité génétique intra-inter régions et total des groupes sanguins dans le Bassin Méditerranéen.

Tableau 12: Taux de consanguinité chez certaines populations de l'Ouest Algérien.

Tableau 13: Taux de consanguinité chez certaines populations arabo-musulmanes.

Tableau 14 : Répartition des effectifs et des incidences du cancer par sexe et par circonscription.

Tableau 15 : Comparaison du taux d'incidence du cancer p. 10^5 h par rapport aux autres wilayas de l'Algérie.

Liste des figures

Figure 01: Généalogie de la tribu de Béni Abed et Béni Khellad (**Aouar et Otmani, 2005** comparé par des données inspirées de l'APC de Honaïne).

Figure 02 : Membrane de globule rouge et certains antigènes de groupe sanguin fixés à elle.

Figure 03 : Exemples d'unions consanguins.

Figure 04 : La situation géographique de la commune de Honaïne dans la wilaya de Tlemcen.

Figure 05 : Les circonscriptions utilisées pour l'étude comparative.

Figure 06 : Fréquences phénotypiques du système ABO (%).

Figure 07 : Fréquences haplotypiques du système Rhésus (%).

Figure 08 : Fréquences haplotypiques du système MNS (%).

Figure 09 : Fréquences phénotypiques du système Duffy (%).

Figure 10 : Analyse en composantes principales de la distribution des systèmes sanguins à l'échelle de la Méditerranée.

Figure 11 : La contribution des fréquences alléliques et haplotypiques des systèmes sanguins.

Figure 12 : Dendrogramme (distances euclidiennes) obtenu à partir de la matrice des fréquences des groupes sanguins à l'échelle de la Méditerranée.

Figure 13: Arbre de type Neighbor-Joining de la matrice des distances génétiques étudiée en fonction des groupes sanguins.

Figure 14 : Répartition de la consanguinité dans la population de Honaïne.

Figure 15 : Localisation géographique et taux de consanguinité dans l'ensemble des populations étudiées par l'équipe (**Aouar et al, 2005, 2009**)

Figure 16 : Taux d'incidence moyen et par sexe du cancer p. 10^5 h dans la population endogame de Honaïne.

Figure 17: Taux d'incidence du cancer p. 10^5 h par tranche d'âge à Honaïne.

Figure 18: Taux d'incidence du cancer p. 10^5 h par tranches d'âge et par sexe à Honaïne.

Figure 19 : Répartition de taux d'incidence du cancer p. 10^5 h par circonscriptions.

Figure 20: Répartition de taux d'incidence du cancer p. 10^5 h par circonscriptions et par sexe.

Figure 21 : Répartition de taux d'incidence du cancer p. 10^5 h par circonscriptions et par tranche d'âge.

Figure 22 : Répartition de taux d'incidence du cancer p. 10^5 h par année et par circonscriptions.

Figure 23 : Répartition de l'incidence par circonscriptions et par type de cancer.

Figure 24 : Répartition de la fréquence par circonscriptions et par type de cancer.

Figure 25: Comparaison à l'échelle nationale du taux d'incidence du cancer p. 10^5 h par région.

Figure 26: Comparaison du taux d'incidence du cancer p. 10^5 h par rapport aux autres wilayas d'Algérie.

Figure 27: Comparaison du taux d'incidence du cancer p. 10^5 h à Honaïne à l'échelle du bassin méditerranéen.

Figure 28 : Comparaison du taux d'incidence du cancer p. 10^5 h à Honaïne par sexe à l'échelle du bassin méditerranéen.

Figure 29 : Comparaison du taux d'incidence du cancer du sein p. 10^5 h à Honaïne à l'échelle du bassin méditerranéen.

Figure 30 : Comparaison du taux d'incidence du cancer du poumon p. 10^5 h à Honaïne à l'échelle du bassin méditerranéen.

Figure 31 : Comparaison du taux d'incidence du cancer du cerveau p. 10^5 h à Honaïne à l'échelle du bassin méditerranéen.

Figure 32 : Comparaison du taux d'incidence du cancer du lymphome p. 10^5 h à Honaïne à l'échelle du bassin méditerranéen.

Figure 33 : Comparaison du taux d'incidence du cancer de bouche-pharynx p. 10^5 h à Honaïne à l'échelle du bassin méditerranéen.

Figure 34 : ACP de l'incidence du cancer tous types confondus au niveau régional.

Figure 35 : ACP de l'incidence du cancer de poumon au niveau régional.

Figure 36 : AFC de l'incidence du lymphome au niveau régional.

Figure 37: ACP de l'incidence du cancer de bouche-pharynx au niveau régional.

Figure 38: ACP de l'incidence du cancer de cerveau-système nerveux au niveau régional.

Figure 39 : ACP de l'incidence du cancer tous type confondus au niveau national.

Figure 40: ACP de l'incidence du cancer tous type confondus au niveau du bassin méditerranéen.

Figure 41 : ACP de l'incidence du cancer de poumon au niveau du bassin méditerranéen.

Figure 42 : ACP de l'incidence du lymphome au niveau du bassin méditerranéen.

Figure 43 : ACP de l'incidence du cancer de bouche-pharynx au niveau du bassin méditerranéen.

Figure 44 : ACP de l'incidence du cancer de cerveau-système nerveux au niveau du bassin méditerranéen.

Liste des abréviations

J.C. : Jésus-Christ

ONS : Office Nationale des Statistiques.

E.H.W. : L'équilibre d'Hardy Weinberg.

ADN : Acide Désoxyribo-Nucléique.

SNPs : Single Nucléotide Polymorphisms.

PCR : Polymerase Chain Reaction.

RFLPs : Restriction Fragment Length Polymorphisms.

STRs : Short Tandem Repeats.

VNTRs : Variable Numbers of Tandem Repeats.

DARC : Duffy Antigen Receptor for Chemokines.

GPA : Les glycophorines A.

GPB : Les glycophorines B.

ACP : Analyse en Composante Principale.

RCT : Registre de cancer de Tlemcen.

CHU : Centre hospitalo-universitaire.

CIM : Classification Internationale des Maladies.

DPATT : Direction de Planification et de l'Aménagement du Territoire de Tlemcen.

RGPH : Recensement Générale de la Population et de l'Habitat.

A : Fréquence phénotypique de groupe A.

B : Fréquence phénotypique de groupe B.

AB : Fréquence phénotypique de groupe AB.

O : Fréquence phénotypique de groupe O.

p : Fréquence allélique de l'allèle A.

q : Fréquence allélique de l'allèle B.

r : Fréquence allélique de l'allèle O.

D : Fréquence allélique de l'allèle Rh*D.

d : Fréquence allélique de l'allèle Rh*d.

C : Fréquence allélique de l'allèle Rh*C.

c : Fréquence allélique de l'allèle Rh*c.

E : Fréquence allélique de l'allèle Rh*E.

e : Fréquence allélique de l'allèle Rh*e.

M : Fréquence allélique de l'allèle MNSs*M.

N : Fréquence allélique de l'allèle MNSs*N.

S : Fréquence allélique de l'allèle MNSs*S.

s : Fréquence allélique de l'allèle MNSs*s.

Fya : Fréquence allélique de l'allèle FY*Fya.

Fyb : Fréquence allélique de l'allèle FY*Fyb.

Fyo : Fréquence allélique de l'allèle FY*Fyo.

Rh : Rhésus.

FY : Duffy.

FPR : Diversité génétique intra-région.

FRT : Diversité génétique inter-région.

FPT : Diversité génétique totale.

Ha : Hectare.

r/pm : Rotation par minute.

CC : Couple consanguin.

CNC : Couple non consanguin.

X² : Kideux.

NS : Non significatif

p. 10⁵ h : Pour 100 000 habitants.

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Introduction générale

L'anthropologie est la science qui étudie des populations humaines en se basant sur plusieurs disciplines. Sa nouvelle discipline : l'anthropologie génétique, permet d'explorer les génomes et de décrire les diversités génétiques des populations. Ceci permet de confirmer les hypothèses faites sur les évènements survenus au cours de leurs histoires, ou d'en formuler de nouvelles. Comprendre la structure génétique des populations est important, non seulement du point de vue historique, mais également pour la conception et l'interprétation appropriées des études épidémiologiques (**Lao et al., 2008**). La structure de la population à échelle précise peut confondre des études de cartographie des maladies et révèlent l'histoire de la migration et la divergence qui a façonné la diversité de notre espèce (**Lao et Kayser, 2015** ; **Novembre et Peter, 2016**).

L'histoire évolutive de l'Homme signifie bien plus que son histoire démographique. Elle inclut également son adaptation génétique aux divers environnements qu'il a rencontrés, nutritionnels, climatiques ou pathogéniques, ainsi que les différentes réponses épigénétiques mises en place pour y faire face. Les larges éventails de variations phénotypiques observées chez les populations humaines peuvent refléter des processus distinctifs d'adaptation génétique à des conditions environnementales variables (**Luis-Quintana, 2016** ; **Pinhasi et al., 2012**).

Notre histoire récente a donc impliqué des interactions complexes de transmission et d'évolution biologiques et culturelles. De plus, l'évolution culturelle est devenue de plus en plus rapide. Il n'est pas surprenant que nombre, voire la totalité, des caractéristiques psychologiques et des maladies aient une base à la fois génétique et culturelle, avec des interactions complexes entre elles. On espère que l'analyse du génome moderne aidera grandement à comprendre la partie transmise génétiquement (**Cavalli-Sforza, 2010**).

En Afrique du Nord, les grandes questions de l'histoire du peuplement passent nécessairement par l'étude des populations berbères. En effet, leurs ancêtres sont considérés comme les plus anciens habitants du nord de l'Afrique. Ces anciens Berbères ont par la suite connu un passé historique très mouvementé avec de nombreuses conquêtes, invasions et tentatives d'assimilation. La plus récente et importante d'entre elles est la conquête arabe amorcée au VII ème siècle qui a conduit à de profonds changements culturels, linguistiques et religieux. Le refus d'islamisation et d'arabisation de certains groupes berbères a contraint ces derniers à se retirer dans des régions isolées (**Coudray et al., 2006**).

Les analyses épidémiologiques des populations consanguines, voir isolées et endogame, présentent des avantages pour la cartographie des maladies (**Bourgain et Genin, 2005**). Les facteurs de risque environnementaux semblent réduits, ainsi les effets génétiques pourraient être identifiés plus facilement que dans les populations non consanguines.

En particulier, dans la cartographie des maladies complexes, les populations isolées présentent des avantages (**Peltonen et al., 2000**) : une plus grande prévalence des maladies complexes ; une variabilité génétique moindre; une définition des phénotypes plus facile à standardiser (variabilité environnementale maîtrisée); les populations consanguines sont plus proches de l'équilibre de Hardy-Weinberg (peu ou pas de migrations) (**Rudan et Campbell, 2004 ; Kristiansson et al., 2008**).

Notre travail s'appuie sur cette demande de même ordre d'idée. Notre travail porte sur la description de la structure génétique de la population endogame de Honaïne dans le Nord Ouest Algérien, basée sur trois marqueurs : l'étude de polymorphismes des allèles érythrocytaire (ABO, Rhésus, MNSs et Duffy), la consanguinité et l'étude de profil épidémiologique de la morbidité cancéreuse, afin de situer la population dans un contexte phylogénétique du bassin méditerranéen.

Honaïne est une région côtière enclavée à effectif réduit. La structure de cette population et son isolement géographique feraient d'elle une population de référence (**Aouar et al., 2005 ; Otmani et al., 2017**). Ces critères nous ont incités à évaluer sa variabilité génétique et comparer notre population, d'une part, aux populations nationales et, d'autre part, aux populations du bassin Méditerranéen.

Afin de répondre à la problématique de la caractérisation anthropo-génétique de notre population endogame de Honaïne, nous présenterons dans le premier chapitre « synthèse bibliographique », d'une part, l'analyse les données historiques et culturelles de notre population et d'autre part, les définitions des principaux concepts utilisés dans cette recherche (les marqueurs érythrocytaires, la consanguinité et les marqueurs de morbidité). Nous aborderons ensuite dans le deuxième chapitre « Matériel et Méthodes » : l'aspect expérimental, les caractéristiques de notre échantillon et les méthodes d'analyses des données. Le troisième chapitre « Résultats et discussion » sera consacré à la répartition des différents marqueurs étudiés et leur influence sur la structure génétique dans notre population. Enfin, nous clôturons ce travail par une conclusion générale et des perspectives portant sur la caractérisation génétique à moyen et à long terme, par l'utilisation d'autres marqueurs.

CHAPITRE 1 :

SYNTHÈSE

BIBLIOGRAPHIQUE

1. Synthèse Bibliographique

1.1 Le Contexte historique et démographique de la population de Honaïne

La région de Honaïne, grâce à son passé historique et culturel, s'inscrit bien dans l'héritage du patrimoine architectural riche et diversifié du chef lieu de la wilaya de Tlemcen. Au niveau ethnique, cette population appartient à la tribu des Koumia établi dans les monts de Taras avant le XVIème siècle. La population berbère de Honaïne est une population endogame à faible effectif, sa structure et son relief géographique feraient d'elle une population de référence (**Aouar et al., 2005 ; Otmani et al., 2017**), qui nous incitera à évaluer sa diversité génétique et la comparer d'une part aux populations inter-régionales et d'autre part aux populations de l'espace Méditerranéen. La **figure 01** présente l'arbre d'organisation tribale de la population de Honaïne.

1.1.1 Honaïne dans l'antiquité

Au début, la ville a été fondée en tant que comptoir commercial dont les jalons ont été posés par les commerçants phéniciens aux environs du XII^{ème} siècle avant Jésus Christ (J.C.) (**Lethielleux, 1974**) à l'instar des comptoirs du rivage méridional méditerranéen. Elle est connue sous le nom **GYPSARIA PORTUS** (**Mc Carthy, 1956**), le mot désignant le lieu du gypse dont regorgent les cimes élevées lequel varie du calcaire transformé en marbre sous diverses formes naturelles.

Sous l'ère de l'occupation romaine, la ville paraît plus moderne afin d'aller de pair avec les exigences des fonctions qui lui ont été dévolues, étant donné qu'il a été procédé à la réparation du port et à son extension à la terre ou un bassin de dimension (85m/50m) a été creusé, en étant relié par un canal au port (**Khalifa, 1988**).

1.1.4 Aspect démographique

Honaïne est une daïra composée de deux communes qui comptent 12495 habitants au 31 décembre 2011 (commune de Honaïne, et la commune de Beni Khellad) (**Monographie de Tlemcen, 2011**). Dans la commune de Honaïne, les urbains représentent environ 82.5% de la population totale. D'où le taux de la population rurale n'est qu'à 27.5% (**PDAU, 2005**). Le nombre d'habitants de la commune de Honaïne est de 5402 soit une densité de 95 Habitants/Km². Le nombre d'habitants de la commune de Beni Khellad est 7093 habitants soit une densité de 83 Habitants/Km² (**Tableau 01**).

1.2. Paramètres d'étude de la diversité génétique

La génétique des populations humaines s'intéresse aux mécanismes et aux causes de l'évolution des fréquences alléliques au cours du temps au sein des populations et à la diversité génétique de ces dernières (**Cavalli-Sforza, 1998 ; Harry, 2008**). Pendant des décennies, les os fossiles et les témoignages archéologiques ont été les seuls outils pour reconstituer l'histoire de la lignée humaine. Depuis une vingtaine d'année, l'étude de l'ADN des populations contemporaines constitue une source supplémentaire de connaissances (**Radin, 2015**). Les résultats génétiques obtenus doivent, être confrontés aux approches historiques, paléontologiques, archéologiques, paléo-climatologiques et linguistiques (**Bauduer, 2013**). La génétique des populations a des applications en épidémiologie où elle permet de comprendre la transmission des maladies génétiques (**Bonello et al., 2009**).

1.2.1 Les marqueurs érythrocytaires et la notion de groupes sanguins

Le sang est considéré comme l'un des outils essentiels pour comprendre l'origine ethnique des personnes et pour la transfusion sanguine. Les groupes sanguins ont un mécanisme héréditaire distinct qui permet de mesurer la variabilité biologique en termes de caractères car ils ne sont pas soumis à l'influence de l'environnement (**Ara et al., 2011**). Les groupes sanguins sont des marqueurs génétiques présentant un grand degré de polymorphisme, ce qui leur donne un intérêt particulier dans les études de micro différentiation et de l'histoire migratoire des populations (**Lefevre et Witier 2006 ; El Ossmani, 2008 ; Clavier, 2012**).

Le polymorphisme immunogène regroupe des antigènes portés par des cellules [érythrocytaires : groupes sanguins érythrocytaires, leucocytaires : groupes sanguins leucocytaires, plaquettaires : groupes sanguins plaquettaires, toutes cellules nucléées : groupe HLA] ou par des molécules libres dans le torrent circulatoire [immunoglobulines : marqueurs Gm, Am, Km, protéines du complément : groupes Chido Rodgers] (**Chiaroni, 2003 ; Neffati et al., 2019**) (**Figure 02**).

Son exploration est basée sur la mise en œuvre de techniques immunologiques : utilisation d'anticorps ; si l'anticorps se fixe, c'est que l'antigène est là et donc que l'allèle correspondant est présent. Son champ d'application intéresse surtout le médecin puisque le polymorphisme immunogène s'oppose à la transfusion, la greffe, la transplantation et même la grossesse incompatible. De même, ces marqueurs peuvent être la cible du propre système immunitaire de l'individu, base des pathologies auto-immunes (**Christian et Mannessier, 2002**).

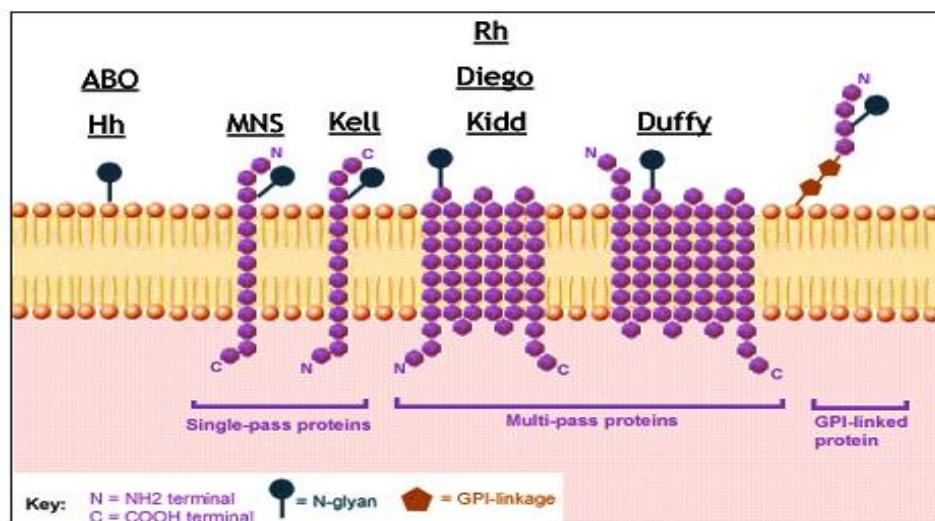


Figure 02 : Membrane de globule rouge et certains antigènes de groupe sanguin fixés à elle.

Quatre systèmes distincts (ABO, Rhésus, MNSs et Duffy) ont été étudiés par des méthodes immunologiques. Ces systèmes ont été sélectionnés pour trois raisons ; (i) leur capacité, surtout lorsqu'ils sont cumulés, à définir différentes populations humaines, (ii) pour les nombreuses données bibliographiques existant dans de multiples populations et enfin (iii) pour l'existence possible d'une pression sélective sur certains d'entre eux, notamment pour le système Duffy (**Hamblin et al., 2002 ; Hamblin et Di Rienzo, 2000**). En effet, ce mécanisme semble impliqué dans l'apparition de variants caractéristiques de régions particulières comme les zones impaludées à *Plasmodium vivax* d'Afrique subsaharienne, ce qui les fait considérer comme des marqueurs pertinents pour l'étude des migrations des populations humaines.

1.2.1.1 Le système ABO

Le système de groupe sanguin ABO est sans aucun doute le plus important du fait de son implication en transfusion sanguine et pour la transplantation d'organe. Il présente deux caractéristiques qui sont à l'origine des méthodes de groupage sanguin et expliquent son rôle important en transfusion et transplantation :

- la présence constante d'anticorps « naturels » anti-A et anti-B correspondants aux antigènes absents des globules rouges.
- les antigènes ABO ne sont pas de simples antigènes de groupe sanguin érythrocytaire mais leur présence dans la plupart des tissus et liquides biologiques en fait de véritables antigènes tissulaires (**Janot et Mannessier, 2002 ; Lefrère et Rouger, 2009**) (**Tableau 02**).

Phénotypes (Groupe sanguin)	Génotype	Antigène membranaire	Anticorps plasmatiques	Fréquence chez les Caucasoïdes
A	A/A ou A/O	A	Anti-B	45%
B	B/B ou B/O	B	Anti-A	9%
AB	A/B	A et B	Aucun	3%
O	O/O	H (ni A ni B)	Anti-A et Anti-B	43%

Tableau 02 : Les antigènes et les anticorps courants du système ABO (**Janot et Mannessier, 2002**).

La présence ou l'absence des antigènes A ou B à la surface des hématies est sous la dépendance de trois gènes:

- le gène A qui induit la synthèse de l'antigène A,
- le gène B qui induit celle de l'antigène B,
- le gène O qui ne modifie pas la substance de base H.

La transmission héréditaire de ces gènes obéit aux lois de Mendel. Ces gènes A, B et O sont des allèles, ils sont situés sur un même locus chromosomique et ils s'excluent toujours lors de la méiose. Le groupe sanguin de tout individu dépend donc de la présence de deux de ces trois allèles A, B et O. Les gènes A et B sont codominants, ils s'expriment au niveau du phénotype. Le gène O est quant à lui « récessif » par rapport aux gènes A et B. Ainsi aux phénotypes O et AB, correspond un seul génotype. Pour les groupes A et B, le phénotype peut être différent du génotype. En effet, si les hématies d'un individu sont agglutinées par l'anticorps anti-A et lui seul, elles sont dites de groupe A mais cela n'indique pas si au niveau du génome, il y a deux gènes A ou simplement un gène A associé à un gène O.

- **Distribution populationnelle**

L'étude des groupes ABO, pour des besoins transfusionnels, démontra très tôt que leur répartition variait en fonction des peuples. Certains auteurs ont liés la distribution mondiale du polymorphisme du système ABO à des grandes épidémies et à certaines maladies infectieuses. Ainsi, la fréquence élevée de l'allèle ABO*O chez les Amérindiens peut être attribuée à un avantage sélectif de cet allèle pour la réponse immunitaire à la Syphilis.

La fréquence relativement élevée de l'allèle ABO*B chez les populations Asiatiques peuvent être le résultat d'une double action sélective de la peste contre l'allèle ABO*O et de la variole contre l'allèle ABO*A (**Vogel et Motulski, 1982**).

La fréquence de l'allèle A est élevée en Europe surtout dans la région Scandinave et dans certains régions de l'Europe centrale ; des fréquences élevées sont aussi élevés chez les Aborigènes de l'Australie du sud-ouest, mais c'est chez certains tribus indiennes de l'ouest d'Amérique du nord que l'on rencontre la fréquence la plus élevée (**Goudemand et Salmon, 1980**). Malgré tout, à l'exception des Amérindiens, les fréquences des groupes ABO sont assez constantes dans le monde et varient moins d'un endroit à l'autre que d'autres gènes (**Cavalli-Sforza et al., 1994**).

1.2.1.2 Le Système Rhésus

Le système RH représente une belle illustration du polymorphisme. C'est le système de groupe sanguin le plus complexe. Les antigènes Rh sont codés par deux gènes homologues étroitement liés sur le bras court du chromosome 1. Le gène RHD est présent chez 85 % des sujets d'origine européenne qui sont dits RH1. Il est absent ou non fonctionnel chez 15 % des sujets dits RH: -1. Le gène RHD produit la protéine RhD porteuse de l'antigène D. Le gène RHCE produit la protéine RhCE porteuse, en fonction des formes alléliques, des antigènes C ou c et E ou e (RH2, RH4, RH3, RH5) (**Wagner et al., 2005**). D'un point de vue fonctionnel, cette molécule paraît plus particulièrement impliquée dans des fonctions de transport transmembranaire. Compte tenu de l'absence de recombinaison, les deux gènes, donc les trois antigènes, sont transmis en bloc sous forme d'haplotypes qui sont notés DCe, DcE, dce, Dce, dCe, dcE, DCE et dCE où d représente l'allèle RHD en délétion ou inactif.

Au niveau de ces haplotypes, les formes alléliques C et c d'une part et E et e d'autre part sont codominantes. Conformément à l'analyse de Fischer, 8 haplotypes peuvent être identifiés avec des fréquences variables d'une population à l'autre (**Mourant et al., 1976 in Sidi Yakhlef, 2008**). En Europe l'haplotype *r* est plus fréquent au Nord et *R2* au Sud. L'haplotype *RO* caractérise l'Afrique subsaharienne. En Asie de l'Est, dans le Pacifique et en Amérique les

haplotypes manquant du gène *RHD* sont exceptionnels. L'haplotype *ry* est extrêmement rare dans toutes les populations (**Tableau 03**).

CDE	Fischer	English (Race RR, 1948)	Nigerian (MourantAE, 1976)	Chinese (Mackay J, 1969)
<i>DCe</i>	<i>R</i> ¹	0.4205	0.0602	0.7298
<i>Dce</i>	<i>R</i>	0.3886	0.2028	0.0232
<i>DcE</i>	<i>R</i> ²	0.1411	0.1151	0.1870
<i>Dce</i>	<i>R</i> ⁰	0.0257	0.5908	0.0334
<i>DcE</i>	<i>r</i> ^{''}	0.0119	0	0
<i>DCe</i>	<i>r</i> [']	0.0098	0.0311	0.0189
<i>DCE</i>	<i>R</i> ^Z	0.0024	0	0.0041
<i>DCE</i>	<i>r</i> ^y	0	0	0.0036

Tableau 03: Fréquence des différents haplotypes *RH* (**Daniels, 2002**).

- **Répartition du système Rhésus dans le monde**

La fréquence des haplotypes est variable en fonction des populations. L'haplotype porteur de la délétion d est relativement fréquent en Europe de l'Ouest et très rare en Extrême-Orient. Dans les populations originaires d'Afrique subsaharienne, c'est l'haplotype Rh*Dce qui est le plus répandu. Ceci est en accord avec les données phylogéniques qui considèrent que ce haplotype est la forme ancestrale et qu'à ce titre il est logique qu'il apparaisse comme le plus fréquent dans des populations considérées comme génétiquement plus anciennes (**Chiaroni, 2005**).

L'haplotype Rh*dce est particulièrement fréquent chez les basques et les habitants des vallées pyrénéennes occidentales, par contre cet haplotype est très rare en Asie de l'est et le sud d'Amérique, et il n'existe pas en Australie, en nouvelle Guinée et chez les Océaniens (**Roychoudhury et Nei, 1988**). La fréquence de l'haplotype Rh*dCe varie d'une fréquence de moins de 5% chez certaines populations Africaines (Bantu du sud Afrique) à 95% chez les Océaniens (Micronésie) et chez des tribus de la nouvelle guinée. Parmi les haplotypes les plus rares, on trouve l'haplotype Rh*CDE, qui marque une fréquence de 3% chez certaines tribus Australiennes.

1.2.1.3 Le système Duffy

Le système Duffy comporte cinq antigènes exprimés sur la glycoprotéine DARC (Duffy Antigen Receptor for Chemokines) codée par le gène FY. Les glycoprotéines des antigènes du ce système présentent un double intérêt biologique. Leur forme érythrocytaire constitue les récepteurs, *in vivo* ou *in vitro*, pour les merozoïtes de *Plasmodium vivax* et *Pl. knowlesi*, agents

responsables de différentes formes de malaria chez l'Homme et chez le singe respectivement. Ceci a influencé la variation des groupes sanguins du système Duffy vus dans les populations où la Malaria est présente. Ce sont également des récepteurs pour une famille de polypeptides chimiotactiques (IL 8) leur conférant ainsi un rôle régulateur dans la réponse inflammatoire (**Hamblin et Di Rienzo, 2000**).

Le locus du gène du système Duffy (FY), est situé sur le chromosome 1 il comporte dans les populations Européennes deux allèles courants (FYA, FYB) et un allèle plus rare (FYX codant pour un antigène FYB faible). Dans les populations d'Afrique subsaharienne ce locus comporte trois allèles courants (FYA, FYB, FY0). Les allèles FYA, FYB et FYX sont codominants. L'allèle FY0 est récessif. L'existence de cet allèle impose un recours à la formule de Bernstein pour le calcul des fréquences géniques (**Rios et al., 2000**).

Les phénotypes du système Duffy sont en nombre de quatre : Fy(a+, b+), Fy(a+, b-), Fy(a-, b+) et Fy(a-, b-) (**Tableau 04**).

Phénotype	Réaction avec		Génotype possible
	Anti-Fy ^a	Anti-Fy ^b	
Fy (a ⁺ , b ⁻)	+	-	Fy ^a Fy ^a ou Fy ^a Fy
Fy (a ⁻ , b ⁺)	-	+	Fy ^b Fy ^b ou Fy ^b Fy
Fy (a ⁺ , b ⁺)	+	+	Fy ^a Fy ^b
Fy (a ⁻ , b ⁻)	-	-	FyFy

Tableau 04 : Phénotypes, anticorps et génotypes du système Duffy.

- **Le locus Duffy : un lieu d'action complexe de la sélection naturelle**

L'allèle Fy est très fréquent en Afrique de l'ouest, où la majorité des populations résistent à Plasmodium vivax. De même, il a été retrouvé avec des fréquences relativement élevées chez les Juifs du Yémen et en Arabie Saoudite. En Afrique du nord (Algérie, Libye et en Egypte), la fréquence de l'allèle Fy a tendance à s'égaliser avec celle de FyA et ou FyB. L'allèle FyA est omniprésent chez toutes les populations avec des fréquences élevées en Asie de l'Est, très élevées en Australie et en Mélanésie. Les fréquences faibles de cet allèle ont été retrouvées en Amérique (sud et nord), en Afrique noire et au Moyen-Orient. L'allèle FyB est fréquent en Europe et dans quelques régions d'Afrique (Libye, Namibie). Cependant, il est rare en Asie, en Australie et en Nouvelle Guinée (**Cavalli-Sforza, 1994**).

Le locus Duffy a depuis longtemps été considéré comme une cible probable de l'action de la sélection naturelle en raison de l'extrême degré de différenciation géographique de ses trois allèles majeurs (FYB, FYA, FYO). En absence de migration, en cas de neutralité évolutive, la variation des fréquences alléliques au travers de populations est uniquement déterminée par la dérive génétique. Ainsi, tous les locus neutres du génome ont la même potentialité de différenciation. Lorsque le locus FY est comparé avec un locus supposé neutre, le degré de différenciation géographique de ses trois allèles est clairement le plus élevé dans l'espèce humaine.

La répartition géographique la plus frappante est celle de l'allèle FYO qui s'est fixé, il y a 33 000 ans (**Hamblin et al., 2002**), en Afrique subsaharienne et pas ailleurs. De plus, la résistance qu'il confère vis à vis du *Plasmodium vivax* représente un élément supplémentaire en faveur d'une pression sélective positive. L'allèle FYA présente aussi un niveau de différenciation géographique inhabituel, principalement, par sa fixation récente en Asie de l'Est et dans le Pacifique. Enfin, l'allèle ancestral FYB tend à disparaître dans de nombreuses populations humaines pour se réduire à Asie de l'Ouest, l'Europe et les Amériques (**Hamblin et Di Rienzo, 2000 ; Samuel et al., 1989**).

1.2.1.4 Le système MNSs

Le système MNSs constitue l'expression du polymorphisme de certaines glycoprotéines de la membrane du globule rouge, les glycophorines A et B (GPA et GPB) (**Lefrère et Rouger, 2009**). La principale caractéristique des glycophorines est l'importante glycosylation de leur domaine extracellulaire qui les affecte d'une forte charge négative empêchant toute agglutination spontanée des hématies. Ces molécules contribuent aussi à structurer le glycocalix, véritable manteau de protection contre les agressions mécaniques ou microbiennes de l'hématie. Par ailleurs, la GPA joue un rôle important dans la fixation et la pénétration du *Plasmodium falciparum*. Les sujets totalement dépourvus de GPA étant extrêmement rares, ces molécules doivent avoir ou avoir eu des fonctions importantes.

C'est un système d'une grande complexité qui comporte 48 antigènes. Des études familiales ont démontré qu'il s'agissait d'un système lié, dont la répartition haplotypique n'est pas équilibrée d'où la distinction de quatre haplotypes : MS, Ms, NS et Ns qui déterminent 9 phénotypes et 10 combinaisons génotypiques. Deux couples d'allèles courants, *M/N* et *S/s*, sont situés sur 2 loci très fortement liés. L'association des deux couples d'allèles fait l'objet d'un déséquilibre de liaison.

Les glycophorines qui portent les antigènes du système MNSs ont codés par deux gènes: GYP A et GYP B. Tout les deux sont localisés sur le chromosome 4. Un troisième gène, GYP E est situé à coté de GYP B qui peut jouer un rôle dans les arrangements génique qui donnent naissance à des nouveaux allèles.

Les antigènes MNS1(M) et MNS2(N) sont des produits antithétiques d'allèles codominants, ils sont détectés à l'aide d'hétéro-anticorps de lapin le plus souvent. Les antigènes MNS3 (S) et MNS4 (s) sont aussi des produits antithétiques d'allèles codominants, ils sont détectés par les allo-anticorps d'origine humaine (**Huang et Blumenfeld, 1995**) (**Tableau 05**).

Phénotype	Anti-M	Anti-N	Anti-S	Anti-s	Génotype
MS	+	(+)	+	-	MS /MS
MSs	+	(+)	+	+	MS /Ms
Ms	+	(+)	-	+	Ms/Ms
MNS	+	+	+	-	MS /NS
MNSs	+	+	+	+	MS /Nsou Ms/NS
MNs	+	+	-	+	Ms/ Ns
NS	-	+	+	-	NS /NS
NSs	-	+	+	+	NS /Ns
Ns	-	+	-	+	Ns/Ns

Tableau 05 : Phénotype et génotypes du système MNSs. [(+) réaction très faible] (**Huang et Blumenfeld, 1995**).

- **Distribution populationnelle**

Les allèles MN*M et MN*N ont une distribution géographique régulière. La distribution des haplotypes dépend essentiellement de la fréquence de l'allèle Ss*s. Celui est généralement plus fréquent que Ss*S en Europe. Les haplotypes Ms et Ns sont toujours plus fréquents que MS et NS, et l'haplotype Ms est plus fréquent que Ns en Afrique du Nord et en Europe du sud (**Roychoudhury et Nei., 1988**).

1.2.2 Croisements non aléatoires (Endogamie et Consanguinité)

Par réponse aux traits culturels et aux contraintes environnementales, les comportements matrimoniaux de l'Homme divergent d'une population à une autre, contribuant, ainsi, à l'inflation d'un pool génétique et à l'appauvrissement d'un autre (**Talbi et al., 2008 ; Romeo et Bittles, 2014**).

1.2.2.1 Endogamie

Du fait de l'intensification des flux migratoires, rares sont les populations qui demeurent "hermétiques" sur le plan génétique. Une population n'est pas une structure figée car ses caractéristiques vont se modifier continuellement au fil du temps et des générations. L'endogamie (reproduction entre individus d'une même population) diminue alors que l'exogamie (caractérisée par le fait que les deux partenaires sont issus de populations distinctes) l'augmente. Ainsi, ces comportements démographiques ont des effets significatifs sur la composition génétique de la population (**Bou-Assy et al., 2003**).

L'endogamie est une pratique rencontrée chez tous les peuples de la terre et qui consiste à choisir prioritairement et majoritairement son futur époux/sa future épouse à l'intérieur soit : de l'aire géographique dont on fait partie (endogamie géographique) ; de la classe sociale à laquelle on appartient (endogamie sociale) ; du métier que l'on exerce (endogamie professionnelle) ; de la religion que l'on pratique (endogamie religieuse) ; ou encore à l'intérieur du cercle familial (endogamie familiale ou consanguinité) (**Hami et al., 2006**).

1.2.2.2 Consanguinité

La consanguinité désigne pour un individu le fait qu'à un certain nombre de locus, les allèles sont identiques par descendance, c'est-à-dire qu'ils proviennent d'un même ancêtre commun. Cette identité est due au fait que le père et la mère de cet individu sont apparentés (ils ont des ancêtres communs) (**Figure 03**). Le nombre de locus concerné dépend du coefficient de consanguinité de l'individu. Ainsi, un individu consanguin avec un coefficient de consanguinité F , a $F\%$ de son génome qui est autozygote. Par exemple, pour un individu issu d'un mariage entre cousins germains, on s'attend à ce que 6% de son génome soit à l'état homozygote.

Dans certains pays, la consanguinité est une caractéristique commune et les mariages entre apparentés sont fréquents, en particulier dans les zones rurales, le type le plus répandu est celui des cousins germains (**Lefranc et Lefranc, 2013**).

Les unions entre apparentés conduisent à une modification des proportions attendues d'homozygotes et d'hétérozygotes mais ne modifient pas le pool génétique de la population. En effet, seules les fréquences génotypiques sont modifiées. La consanguinité seule, ne peut modifier les fréquences alléliques dans une population (**Harry, 2008**). On ne peut donc pas parler de diminution de polymorphisme génétique mais de modification de l'association de polymorphismes pour former des zygotes et donc des individus.

Mais le problème posé par la consanguinité aux généticiens des populations n'est pas dans l'impact sur le polymorphisme mais porte sur les conséquences sur la fitness des individus. En effet, dans la littérature, la consanguinité est souvent liée à une diminution de la fitness, on parle alors de dépression de consanguinité. Cette diminution peut s'expliquer par deux phénomènes:

- l'expression d'allèles récessifs délétères chez les homozygotes (hypothèse de dominance : l'hétérozygotie empêche les mutations délétères de s'exprimer)
- l'avantage de l'hétérozygote : le phénotype de l'hétérozygote est supérieur à celui des deux homozygotes (phénomène de superdominance) (**Aouar, 1988** ; **Slate et al., 2004**).

La consanguinité dans les communautés fermées (ou isolées pour des raisons géographiques ou autres) peut varier de 33% et plus. Alors que dans les populations ouvertes, la consanguinité inférieur à 25%. Il y a donc une chance sur quatre pour que les tares de la consanguinité soient perpétuées sur l'un ou plusieurs des descendants ou de leur enfants. Dans ce cas là le mariage entre deux êtres à taux de consanguinité supérieur à 33% est équivalent à un mariage entre frère et sœur ou parent enfant (**Jaber et al., 1994** ; **Bener et al., 2001**, **Bittles, 2001**).

1.2.2.3 L'impact de la consanguinité sur la morbidité et la mortalité

La grande majorité des données dans la littérature montre que la consanguinité tend à augmenter le degré d'homoygotie, la morbidité, la mortalité et favorise l'apparition de gènes délétères dans le pool génétique de la population (**Klat, 1986** ; **Solignac et al., 1995** ; **Bener et al., 2001** ; **Kelmemi et al., 2015**). Les maladies autosomiques récessives rares ou très rares sont plus fréquentes chez les enfants de telles unions que chez les populations panmictiques. C'est un problème dramatique sur le plan personnel, familial et de la santé publique (**Lefranc et Lefranc, 2013**).

Des études préliminaires au Pakistan indiquent que l'incidence de certains cancers et formes de maladies cardiovasculaires est supérieure chez les individus consanguins (**Bittles, 2001**). **Bener et al., (2001)** observent un taux de leucémies lymphocytaires aiguës de 80% chez les consanguins. La consanguinité est indirectement liée aux tumeurs et cancers chez les enfants consanguins par le biais de désordres autosomiques récessifs (**Bener et al., 2001**). Une étude menée à Israël sur la population arabo-palestinienne rapporte l'implication de la consanguinité dans certaines maladies telles que le diabète sucré, l'infarctus du myocarde, l'asthme bronchique et l'ulcère duodénale (**Bittles, 2001**).

1.2.3 Marqueurs de Morbidité

1.2.3.1 Généralités

La morbidité est l'état de maladie ; au sein d'une population déterminée, elle représente le nombre de personnes malades ou de cas de maladies enregistrés à un moment donné ou pendant une période déterminée. Elle peut être exprimée soit en fonction des cas nouveaux (incidence), soit de l'ensemble des cas, anciens et nouveaux (prévalence).

On distingue habituellement plusieurs types de morbidité :

Une morbidité diagnostiquée : qui correspond aux affections diagnostiquées et traitées par le corps médical, chez des individus ayant eu recours à des médecins ;

Une morbidité dite ressentie : qui recouvre l'ensemble des affections, des troubles réels tels que les individus les ressentent et les interprètent, dont un sous-ensemble constitue la morbidité déclarée ;

Enfin, la morbidité infra-clinique ; ce sont les affections dont on ne peut encore déceler l'existence, faute de signes cliniques ou de moyens d'investigation suffisamment sensibles

L'ensemble constitue la morbidité réelle, comprenant la totalité des affections existant chez un individu, connues ou non de lui, diagnostiquées ou non.

En Algérie, au moment où on commence à enregistrer une diminution notable des maladies infectieuses, grâce aux différents programmes nationaux instaurés lors des dernières décennies, on assiste à une véritable transition épidémiologique, marquée par l'amorce démographique, l'augmentation de l'espérance de vie des personnes âgées, la transformation de l'environnement et les changements de mode de vie (**M.N.T., 2011 ; Abid, 2009 ; Hamdi-Cherif et al., 2014 ; Benarba et al., 2014**). Aujourd'hui l'Etat et la société doivent affronter à la fois les maladies transmissibles et le lourd fardeau des Maladies Non Transmissibles dont le cancer, conséquence de cette transition.

1.2.3.2.1 Définition et historique

Le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide des cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases. Cette prolifération anarchique du cancer s'oppose à la prolifération contrôlée, harmonieuse et le plus souvent intermittente qui caractérise les tissus normaux et qui

n'a lieu que pour réparer les pertes cellulaires accidentelles par plaie ou agression et les pertes naturelles par vieillissement (**Even, 2012**).

Le mot cancer est un mot latin, qui signifie crabe ou écrevisse. Hippocrate (460-377 av. J.C.), médecin grec, a reconnu les différences entre les cellules malignes (cancer) et bénignes (normales). L'apparence de certains cancers de la peau (mélanome) lui rappelait la forme d'un crabe (karkinos). Il donna le nom de « carcinome », mot dérivé de « crabe », à des grosses tumeurs qui deviennent progressivement fatales. Il décrivit des lésions touchant la peau, le sein, l'estomac, le col de l'utérus et le rectum et en établit une classification (**Mathieu-Nicot, 2014**). Le cancer n'est pas une maladie moderne: il a toujours touché l'Homme de tout temps et de toute région. (**David et Zimmerman, 2010**).

1.2.3.2.2 Évolution biologique du cancer

Le développement d'un cancer résulte d'une accumulation de mutations génétiques et d'altérations épigénétiques qui désorganisent les principales voies de régulation cellulaire. Ces modifications prennent des décennies à se mettre en place (**Pradhan et al., 2019**).

Une des avancées majeures en biologie du cancer au cours des 20 dernières années est, effectivement, la perception issue des résultats de centaines d'équipes de recherches résumée dans un article publié en 2000 par Douglas Hanahan et Robert A. Weinberg dans la revue «Cell». Cet article montre que pour devenir cancéreuse, une cellule normale doit présenter six altérations clés : échapper à la mort cellulaire programmée (apoptose), produire ses propres facteurs de croissance, devenir insensible aux facteurs anti-croissance, avoir un potentiel réplicatif illimité, maintenir l'angiogénèse et enfin, avoir des capacités d'invasion et de migration qui conduiront au développement de métastases. Surtout, il est progressivement apparu que dans la cellule, les mécanismes moléculaires conduisant à ces six altérations utilisent souvent les mêmes circuits jalonnés par un nombre relativement limité de gènes et de protéines clés. En identifiant plusieurs de ces gènes et de ces protéines clés, les avancées de la recherche en biologie des cancers ont permis d'identifier les cibles pertinentes de nouveaux médicaments (**Bellet, 2008 ; Robert, 2010a ; Hanahan et Weinberg, 2011**).

1.2.3.2.4 Les causes des cancers

Le développement d'un cancer est le résultat d'une combinaison entre, d'une part, l'activation de la prolifération cellulaire et, d'autre part, l'inhibition de signaux restreignant le potentiel prolifératif des cellules ; différents agents conduisent au développement d'un cancer. Classiquement, on distingue les agents initiateurs et les agents promoteurs. Les agents initiateurs

sont des agents génotoxiques qui induisent une lésion définitive de l'ADN. Par contre, les agents promoteurs n'induisent pas de lésions de l'ADN mais favorisent l'expression d'une lésion, préalablement induite par un agent initiateur (**Colditz et al., 2006**).

Les cancers sont causés par l'exposition à des virus, à des substances naturelles ou chimiques, à des rayonnements. La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse a la suite d'un traitement par des agents chimiques comme l'amiante, les composants de la fumée du tabac, l'aflatoxine (contaminant des denrées alimentaires) ou l'arsenic (polluant de l'eau de boisson), aussi par des cancérogènes physique comme le rayonnement ultraviolet, les radiations ionisantes et par des divers virus à ADN et ARN (**John, 2008**).

1.2.3.2.5 Les cancers héréditaires et les cancers acquis

- **Les cancers acquis**

La plupart des cancers sont sporadiques (spontanées ou acquises) qui se produisent surtout par hasard et qui s'accumulent tout au cours d'une vie. Selon **Wolf et al (1994)**, les cancers acquis sont les cancers n'offrant aucun caractère familial net. Ils constituent la grande majorité, entre 90 et 95 %. Ils ne sont pas induits par un seul gène pathologique. Ceci ne veut pas dire que des gènes de susceptibilité n'interviennent pas. Mais ces gènes sont multiples et n'engendrent pas à eux seuls le cancer. Ils sont seulement favorisants. Il s'agit des gènes intervenant indirectement. C'est la conjonction de ces gènes avec certains facteurs de l'environnement qui va aboutir au développement des cellules malignes. Considérons par exemple les radicaux libres. Un excès de radicaux libres peut provoquer des lésions au niveau de l'ADN, et par suite facilite la cancérisation d'une cellule (**in Bièche, 2004**).

- **Les cancers héréditaires**

Il arrive parfois que les gènes altérés qui rendent une personne plus vulnérable au cancer soient transmis d'un parent à un enfant. On parle alors d'une mutation héréditaire. Puisque les mutations héréditaires sont présentes dans les cellules reproductrices, ou germinales du parent, soit dans le spermatozoïde du père ou l'ovule de la mère, on dit qu'elles sont germinales. Seuls 8% des cancers se développent dans certaines familles porteuses de mutations germinales. Les hommes et les femmes porteurs d'une mutation germinale risquent à 50 % de la transmettre à leurs enfants. Cette altération transmissible prédispose au développement d'une tumeur en réduisant la période nécessaire aux cellules pour acquérir le nombre critique de mutations.

Des études ont démontré que les cancers du sein et des ovaires se manifestent souvent chez plusieurs générations d'une même famille. Une mutation génétique héréditaire qui augmente le risque d'une femme d'avoir un cancer du sein augmente aussi généralement son risque de cancer des ovaires. C'est pourquoi les deux risques sont souvent estimés ensemble (**Moretta et al., 2018**). Le cancer du côlon est un autre type de cancer se produisant chez les membres d'une même famille.

L'analyse de l'ADN germinal des patientes atteintes de formes familiales de cancer a permis d'identifier des gènes majeurs de susceptibilité. Cette information est aujourd'hui utile pour identifier les individus à risque dans les familles présentant une mutation de l'un de ces gènes (**Bièche, 2004**).

CHAPITRE 2 :

MATÉRIELS ET

MÉTHODES

2. Matériels et Méthodes

2.1 Présentation générale de la population endogame de Honaïne

La région de Honaïne est située au Nord Ouest de chef lieu de la wilaya de Tlemcen.

Honaïne est une daïra qui occupe la partie Nord-Est des Traras orientaux, limitrophe à la daïra de Béni Saf (Oulhaça) dans la wilaya d'Ain-Temouchent, limitée au Nord par la mer, à l'ouest par les daïras de Nedroma et de Ghazaouet et au sud par la daïra de Remchi dont elle faisait partie avant le découpage administratif de 1991 (**Figure 04**).

Distante de 68Km du chef lieu de la wilaya de Tlemcen. Honaïne est composée de deux communes (Honaïne et Beni Khellad) qui comptent 12495 habitants et pour une superficie de 137 Km², avec des activités s'articulant autour de l'agriculture, un secteur halieutique naissant et une émigration importante (principalement vers la France). Ces deux communes font partie des communes montagneuses de la wilaya et sont toutes les deux côtières.

Notre population d'étude est la population de la commune de Honaïne qui occupe la moitié occidentale de la daïra et s'étend sur une superficie totale de 6385 hectares (Ha). Le nombre d'habitants est de 5402 (**Monographie de Tlemcen, 2011**). Les terres agricoles occupent 44% soit 2611 Ha localisés essentiellement sur le plateau Nord-Est de Ouled Yousef. Les forêts occupent 54% de la superficie totale avec 3448 Ha (l'espèce dominante est le pin d'Alep).

2.2 Analyses des échantillons par type du marqueur

2.2.1.4 Extraction de l'ADN

Après décongélation des échantillons de sang stockés quelques jours auparavant, une extraction d'ADN des échantillons a été effectuée au « laboratoire de valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique » de l'université Abou Bekr Belkaïd – Tlemcen. Dont le but de créer une banque d'ADN qui fera l'objet d'analyses ultérieures, afin de réaliser le marquage moléculaire de notre population.

Les prélèvements sanguins préconisés pour l'extraction d'ADN ont été recueillis dans un tube en présence d'EDTA en quantité de 6 à 10 ml, (l'EDTA : est un agent chélateur des ions bivalents nécessaires aux fonctionnements des nucléases. Il est donc couramment employé comme inhibiteur indirect des DNases). La méthode employée dans notre étude utilise le solvant inorganique Na CL (**Annexe 03**).

2.2.1.5 Analyses statistiques

- **Fréquences alléliques et haplotypiques**

L'estimation des fréquences alléliques et haplotypiques ont été réalisée selon la méthode de maximum de vraisemblance puis on vérifie l'équilibre d'Hardy-Weinberg en comparant les fréquences absolues observées déterminées par les comptages directes des phénotypes, avec les fréquences théoriques.

$$X_0^2 = \sum_1^n \frac{(O-T)^2}{T}$$

O : Fréquences observées ou valeurs observées.

T : Fréquences théoriques ou valeurs théoriques.

n : Nombre de colonnes étudiées ou de classes étudiées.

Ddl : (nombre de lignes-1) (nombre de colonnes-1) (Dagnelie, 1970).

- **L'hétérozygotie :**

L'hétérozygotie permet d'évaluer le degré d'hétérogénéité intra-populationnelle. Elle est calculée en utilisant la formule **Cavalli-Sforza (1994)** :

$$H = 1 - \sum_{i=1}^k p_i^2$$

Pi : fréquence de l'allèle i.

k : nombre d'allèles

2.2.2 Consanguinité

Dans le cadre de la caractérisation génétique de la population endogame de Honaïne par la consanguinité. Nous avons mené une étude grâce à une enquête prospective réalisée auprès des individus échantillonnés d'une manière aléatoire. Les informations sont recueillies dans le milieu hospitalier.

2.2.2.1 Questionnaire

Grâce à un questionnaire préalablement établi (**Annexe 02**) nous avons recueilli un certain nombre d'informations, que nous avons classé en quatre variables :

Les variables sociodémographiques et anthropologiques.

Les attitudes : sur les mariages consanguins dans le milieu urbain et rural.

Les cognitions : éventuellement les risques génétiques des mariages consanguins et leur prévention.

Paramètres de santé : mortalité néonatale, avortement, morbidité.

Les variables sociodémographiques et anthropologiques ainsi que les cognitions seront traités ultérieurement. Dans cette présente étude nous nous sommes limités à la caractérisation de notre population par la fréquence et le degré de consanguinité et les comparées avec autres populations dans le bassin méditerranéen, afin d'évaluer la variabilité inter-populationnelle.

2.2.2.2 Recrutement des individus

Seuls les individus originaires de la région de Honaïne et dont les parents, les grands-parents et les arrières grands-parents sont, également, originaires de cette région ont été inclus dans l'étude. En effet, lors du recrutement des individus nous effectuons un entretien préalable pour vérifier leurs critères d'inclusion et obtenir leur consentement.

2.2.3 Les marqueurs de morbidité : Le Cancer

Dans cette partie nous avons présenter une étude analytique et statistique des données recueillies sur les cancers dans la wilaya de Tlemcen à partir de registre de cancer de Tlemcen (RCT) au niveau de service d'épidémiologie de centre hospitalo-universitaire (CHU) de la wilaya de Tlemcen.

Notre objectif est de contribuer à la caractérisation des populations de l'Ouest algérien par l'étude de la population endogame du littoral de Honaïne ; en analysant le profil

épidémiologique du cancer, comme marqueur de morbidité, et voir la variabilité au niveau régional, nationale et méditerranéenne.

2.2.3.1 Structures sanitaires

La wilaya de Tlemcen dispose d'un potentiel important en matière de santé, que se soit en personnel médicale et paramédical, en infrastructure et en équipement. Le CHU de Tlemcen, est un hôpital public qui rassemble des fonctions de soins, d'enseignement et de recherche médicale. Il assure la formation des étudiants et des internes.

2.2.3.4 Le traitement statistique des données

Le codage de la localisation et de la morphologie des tumeurs sont basées sur la classification internationale des maladies CIM-O3 et la CIM-10 (**Fritz et al., 2000**). La saisie et l'analyse des données ont été faites par le logiciel Can Reg 5 (**Morten, 2014**) et SPSS.

• Calcul de l'incidence et de la prévalence

La prévalence se définit comme la proportion du nombre de cas d'une maladie observée à un instant donné sur la population dont sont issus ces cas.

$$P = [\text{Ensemble des cas d'une maladie} / \text{Population Moyenne}] * 1000.$$

L'incidence exprime le nombre de nouveaux cas de cancers qui apparaissent dans une population définie d'individus non malades, et le taux d'incidence représente le nombre de tels événements dans une période de temps définie. Ainsi:

Taux d'incidence = Nombre de nouveaux cas de la maladie/ population à risque (dans une période de temps).

Cette mesure donne une estimation directe de la probabilité ou du risque de maladie. Elle est d'une importance fondamentale dans les études épidémiologiques.

Nous avons calculé le taux d'incidence de divers cancers selon l'âge, le sexe, la localisation cancéreuse, la résidence, par rapport à la démographie de la population de Tlemcen de l'année 2011. La démographie de la population de Tlemcen est estimée par l'organisme concerné « DPATT » (Direction de Planification et de l'Aménagement du Territoire de Tlemcen) a partir de dernier Recensement Générale de la Population et de l'Habitat (RGPH) de l'année 2008. Elle est détaillée par tranche d'âge, sexe et par commune selon notre objectif d'étude (**Annexe 05**).

Vue les effectifs réduits et les valeurs des incidences nulles ou négligeable dans certaines communes, nous avons pensé à regrouper quelques daïras de la même région et de faire une étude comparative selon un tronçon géographique on va du littoral, monts et haut plateaux (**Figure 05**). Nous avons obtenue onze circonscriptions répartirent comme suit :

1^{er} circonscription : Daïras de Honaïne (Commune de Honaïne et Commune de Benikallad);

2^{eme} circonscription : Daïras Ghazaouet (Commune de Ghazaouet, Souahlia, Tienet et Dar Yagmouracene);

3^{eme} circonscription : Daïras de Maghnia (Commune de Maghniaet Hammam Boughrara), Daïras de Marsa Ben Mhidi (Commune de Marsa Ben Mhidi et Msirda Fouaga), Daïras de Bab El Aassa (Commune de Bab El Aassa, Souani et Souk Tleta), Daïras de Beni Boussaid (Commune de Beni Boussaid et Sidi Mejahed)

4^{eme} circonscription : Daïras de Nedroma (Commune de Nedroma et Djebala), Daïras de Fellaoucen (Commune de Fellaoucen, Ain Fettah et Ain Kebira)

5^{eme} circonscription : Daïras de Tlemcen (Commune de Tlemcen), Daïras de Chetouane (Commune de Chetouane, Amieur et Ain Fezza) Daïras de Mansourah (Commune de Mansourah, Beni Mester, Ain Ghoraba et Terny)

6^{eme} circonscription : Daïras de Ouled Mimoune (Commune de Ouled Mimoun, Oued Lakhdar et Beni Semiel) Daïras de Ain Talout (Commune de Ain Talout et Ain Nehala)

7^{eme} circonscription : Daïras de Remchi (Commune de Remchi, Ain Youcef, Beni Ouarsous, El Fehoul, et Sabaa Chioukh), Daïras de Hennaya (Commune de Hennaya, Zenata et Ouled Ryah), Daïras de Bensekrane (Commune de Bensekrane et Sidi Abdli)

8^{eme} circonscription : Daïras de Sabra (Commune de Sabra et Bouhlou)

9^{eme} circonscription : Daïras de Sebdou (Commune de Sebdou, Al Aricha et Al Gor)

10^{eme} circonscription : Daïras de Beni Snous (Commune de Beni Snous et Sidi Mejahad)

11^{eme} circonscription : Daïras de Sidi Djilali (Commune de Sidi Djilali et Bouihi)



Figure 05 : Les circonscriptions de Tlemcen utilisées pour l'étude comparative.

- **Analyse multi-variés**

Les affinités inter-populationnelles étudié par les ACP (Analyse des correspondances Principales) sont réalisées par le logiciel MINITAB 17. Les composantes principales sont toujours obtenues à partir de la distance entre les différents points des nuages multidimensionnels.

Le but principal de l'ACP reste donc de lire l'information contenue dans un espace multidimensionnel par une réduction de la dimension de cet espace tout en conservant un maximum de l'information contenu dans l'espace de départ.

CHAPITRE 3 :

RÉSULTATS ET

DISCUSSION

3. Résultats et Discussion

3.1 Le polymorphisme érythrocytaire

3.1.2 Comparaisons inter-populationnelles

Pour trouver des coordonnées qui caractérisent notre population dans le contexte nord-africain et méditerranéen, nous avons comparé les distributions alléliques et haplotypiques avec celles des populations du pourtour méditerranéen (l’Afrique du Nord et le Nord de la Méditerranée). Le but est de rechercher si des liens historiques et de proximités géographiques peuvent être à l’origine de possibles relations génétiques. Ces comparaisons sont réalisées à l’aide des données bibliographiques disponibles.

3.1.2.1 Système ABO

Les fréquences des allèles A, B et O sont regroupées dans le **tableau 07**. Les résultats montrent que la population de Honaïne ne présente aucune différence significative à l’échelle régionale (Beni Ouarsous, Msirda et Oualhaca). Cependant des différences significatives sont observées par rapport aux populations nationales (Oran, Alger et Berbères de Tizi-Ouzou).

Au niveau du Nord de l’Afrique, des différences hautement significatives sont observées avec les valeurs trouvées dans la population du Sinaï (Egypte) en raison des écarts des fréquences estimées pour les trois allèles. A l’échelle Nord-Méditerranéenne, des différences hautement significatives sont trouvées avec les populations du Centre de l’Espagne, du Pays Basque, du Centre de l’Italie, de la Grèce (Crète) et du Centre de la Turquie, alors qu’aucune différence significative n’est signalée avec les populations de la Catalogne, de la Corse, de la Grèce continentale et de Malte.

3.1.2.2 Le système Rhésus

Le système Rhésus montre une grande hétérogénéité dans la distribution des haplotypes dans le Bassin Méditerranéen (**Tableau 08**).

L’haplotypes le plus fréquent dans la population de Honaïne est cde (34%). La fréquence de cet haplotype se situe parmi les valeurs moyennes enregistrées en Afrique du Nord, ainsi que sur la rive Nord de la Méditerranée. La fréquence de l’haplotype CDe (29%) reste parmi les valeurs moyennes à l’échelle de l’Afrique du Nord et reste inférieure

Résultats et Discussion

à la valeur minimale enregistrée au Nord de la Méditerranée. La fréquence de l'haplotype cDe (28%) se situe parmi les valeurs maximales en Afrique du Nord et reste nettement supérieure à la valeur maximale enregistrée sur la rive Nord de la Méditerranée.

Ce constat pourrait faire de cDe un haplotype important pour la discrimination entre les populations des deux rives de la Méditerranée.

Nous remarquons que l'haplotype cDE (9%) est le moins fréquent dans notre population et ne présente pas beaucoup de variation par rapport aux valeurs trouvées dans la majorité des autres populations. Il est à remarquer, également, que les haplotypes CDE, CdE, Cde et cdE sont absents.

De plus, les fréquences présentées dans le tableau révèlent une différence significative par rapport à la population régionale de Msirda, due à la fréquence de l'haplotype cde (r) qui est 2,8 fois plus élevée dans notre population. Cependant des différences hautement significatives sont retrouvées avec les populations du Nord de la Méditerranée en raison des écarts des fréquences des haplotypes cDe (R0) et CDe (R1).

3.1.2.3 Le système MNS

Les résultats des comparaisons des fréquences alléliques du système MNSs, présentés dans le **tableau 09**, montrent une grande similitude entre la population de Honaïne et les populations régionales et nationales. On enregistre des différences significatives avec les populations de l'Afrique du Nord à l'exception de l'Egypte et des Berbères d'Al Hoceima. Par contre, en comparaison avec les populations de la rive Nord de la Méditerranée la différence est significative avec les populations du Centre de l'Espagne, du Pays Basque, de Grèce (Continentale), de Malte et du Centre de la Turquie.

Dans la population échantillonnée de Honaïne, l'haplotype le plus fréquent est MNS*Ns (51.3%). En comparaison avec les populations méditerranéennes cette fréquence reste supérieure à la valeur maximale enregistrée. La fréquence de l'haplotype MNS*Ms (21.4%) s'insère dans l'intervalle de variation des populations méditerranéennes sélectionnées.

3.1.2.4 Le système Duffy

Les résultats des comparaisons des fréquences alléliques du système Duffy représentés dans le **tableau 10**, montrent que la population de Honaïne ne présente aucune différence avec les populations Méditerranéennes à l'exception de la Grèce continentale et de la Turquie, où la différence est significative. Pour l'analyse de ce système nous avons regroupé les allèles Fy*b et Fy*o, parce que l'allèle Fy*o est quasiment absent en Europe.

3.1.4 Affinités inter-populationnelles

La mise en évidence des relations inter populationnelles est effectuée par deux types d'analyses : l'analyse en composante principale (ACP) et l'analyse en fonction des distances génétiques que nous schématisons sous forme d'un arbre Neighbor-Joining.

3.1.4.1 Analyse en Composante Principales (ACP)

L'analyse en composante principale a été effectuée pour localiser notre population dans le Bassin méditerranéen à partir des fréquences des groupes sanguins étudiés.

Les résultats de l'analyse de l'affinité génétique sont représentés par les **Figures 10** et **11**. Les deux premiers axes présentent, respectivement, 21,7 % et 19,7%, soit un total de 41,4% de la variabilité globale.

Globalement sur le premier axe, nous remarquons que la population de Honaïne se situe au milieu du nuage nord-africain et semble corrélée positivement avec les populations Algériennes, alors que l'on observe un détachement de la population de la France vers le côté positif. L'axe 2, oppose les deux continents: la rive Nord de la Méditerranée et la rive Sud, cette séparation semble être principalement due aux allèles (NS), (Ns), (ABO*B), et (Cde) qui caractérisent les populations Nord africaines. Ceci montre une grande cohérence géographique.

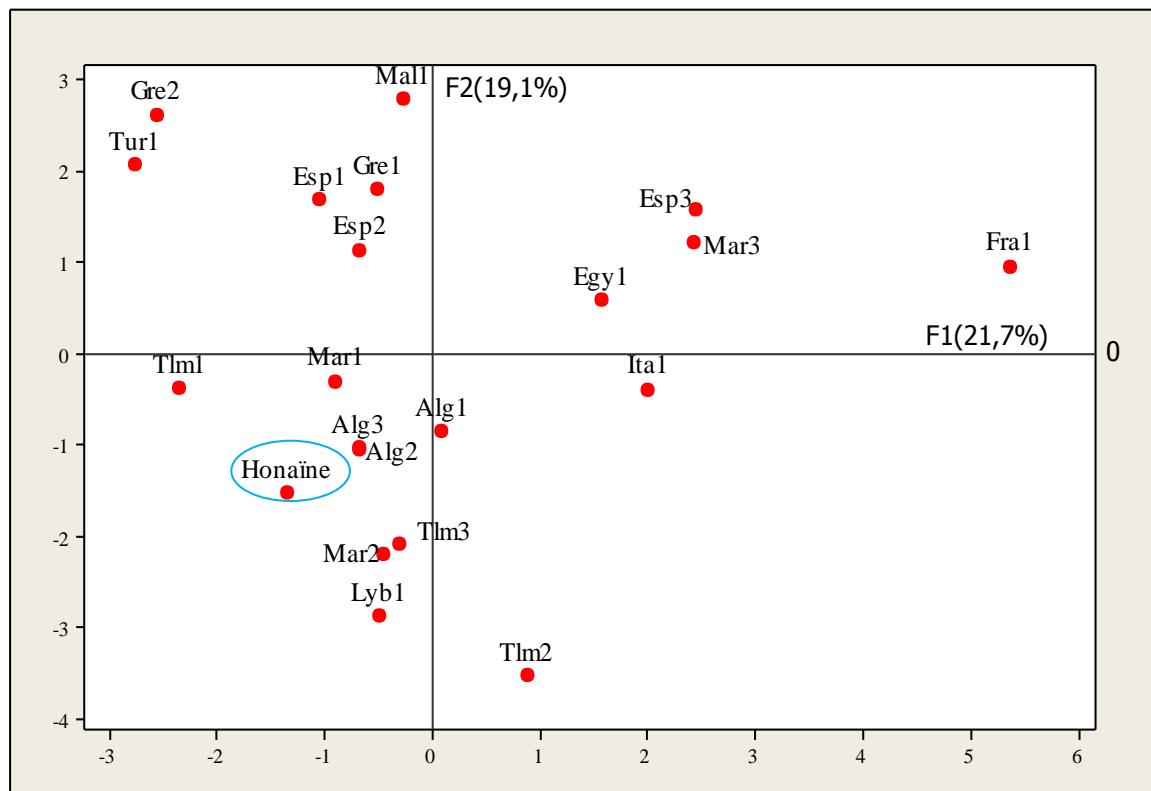


Figure 10 : Analyse en composantes principales de la distribution des systèmes sanguins à l'échelle de la Méditerranée.

Beni Ouarsous (Tlm1), Msirda (Tlm2), Oulhaça (Tlm3), Oran (Alg1), Alger (Alg2), Berbères de Tizi-Ouzou (Alg3), Berbères d'Al-Hoceima (Mar1), Berbères du Moyen Atlas (Mar2), Berbères de Souss (Mar3), Libye (Lyb1), Egypte Sinaï (Egy1), Centre d'Espagne (Esp1), Catalogne (Esp2), Basques (Esp3), France Corse (Fra1), Italie Lazio Centre (Ita1), Grèce (Continentale) (Gre1), Grèce (Crète) (Gre2), Malte (Mall), Turquie (centre) (Tur1).

3.1.4.2 Distances et arbres phylogénétiques

La classification hiérarchique (Dendrogramme) obtenue à partir de la matrice des distances génétiques (Figure 12) et de l'arbre phylogénétique de type Neighbor-Joining (Saitou and Nei, 1987) (Figure 13) montrent une distinction entre trois clusters selon l'affinité génétique existante entre les populations : le premier comprend la population de Ouahaca, la Catalogne et la Libye ; le deuxième regroupe les populations Nord-ouest africaines et le troisième les populations Nord Méditerranéennes y compris l'Egypte.

La population de Honaïne occupe une position plus proche des populations Nord Africaines, cette position pourrait marquer la différenciation qui serait survenue en raison de l'isolement des différents groupes populationnels.

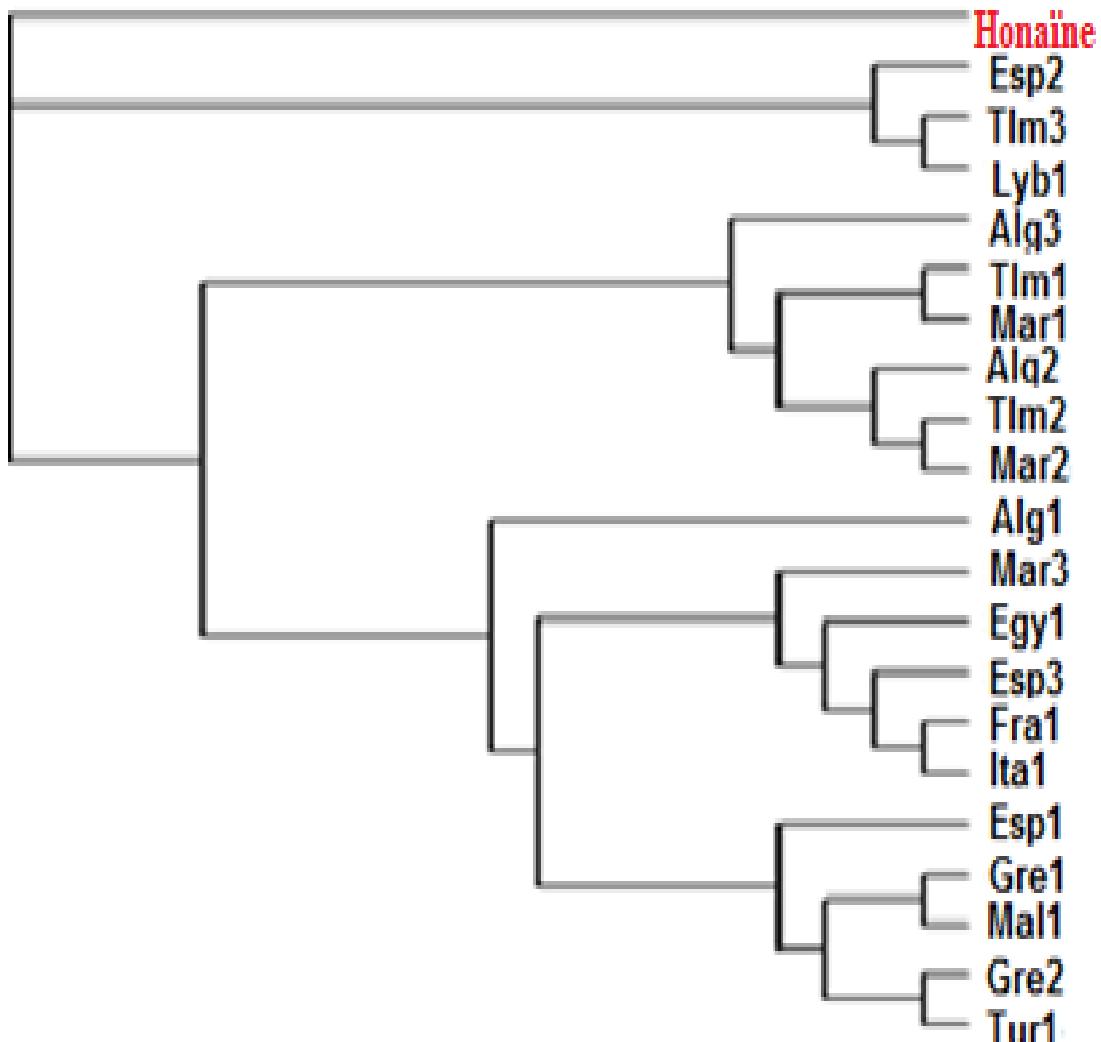


Figure 12: Dendrogramme (distances euclidiennes) obtenu à partir de la matrice des fréquences des groupes sanguins à l'échelle de la Méditerranée.

Beni Ouarsous (Tlm1), Msirda (Tlm2), Oulhaça (Tlm3), Oran (Alg1), Alger (Alg2), Berbères de Tizi-Ouzou (Alg3), Berbères d'Al-Hoceima (Mar1), Berbères du Moyen Atlas (Mar2), Berbères de Souss (Mar3), Libye (Lyb1), Egypte Sinaï (Egy1), Centre d'Espagne (Esp1), Catalogne (Esp2), Basques (Esp3), France

Corse (Fra1), Italie Lazio Centre (Ita1), Grèce (Continente) (Gre1), Grèce (Crète) (Gre2), Malte (Mal1), Turquie (centre) (Tur1).

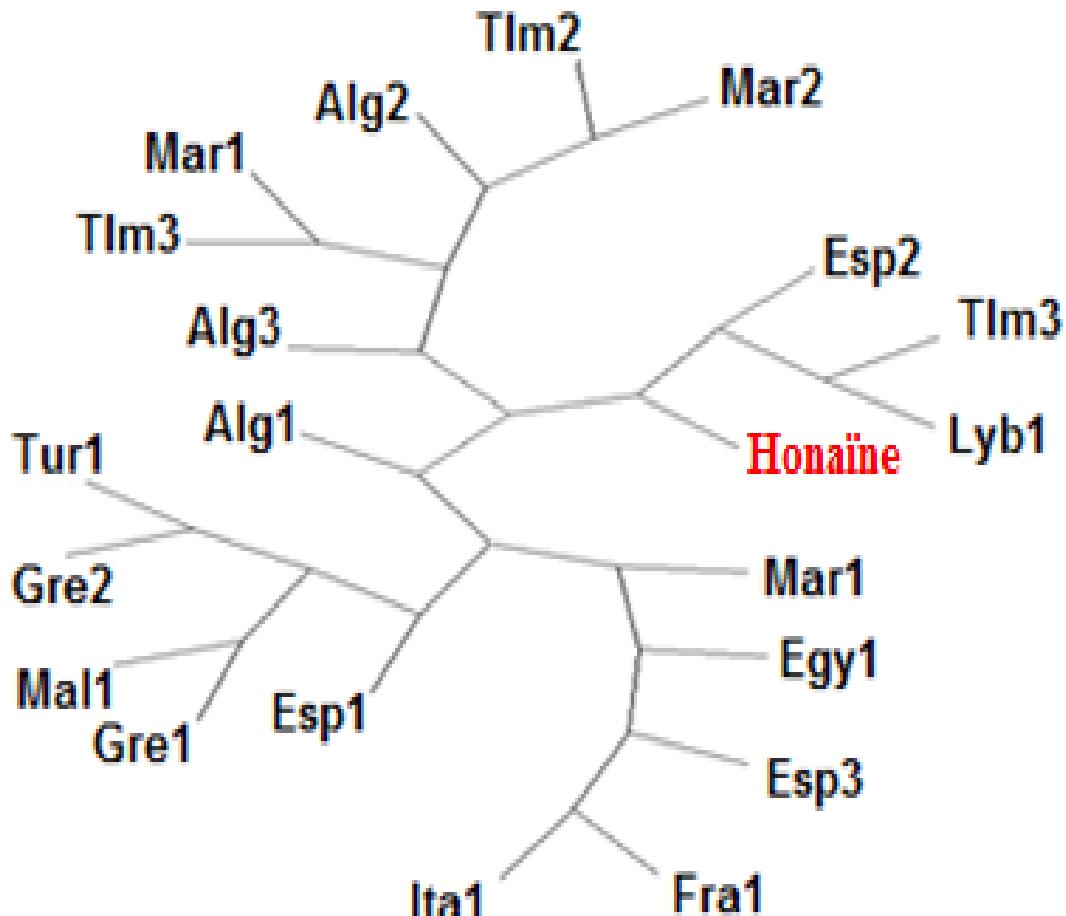


Figure 13: Arbre de type Neighbor-Joining de la matrice des distances génétiques étudiée en fonction des groupes sanguins.

Beni Ouarsous (Tlm1), Msirda (Tlm2), Oulhaça (Tlm3), Oran (Alg1), Alger (Alg2), Berbères de Tizi-Ouzou (Alg3), Berbères d'Al-Hoceima (Mar1), Berbères du Moyen Atlas (Mar2), Berbères de Souss (Mar3), Libye (Lyb1), Egypte Sinaï (Egy1), Centre d'Espagne (Esp1), Catalogne (Esp2), Basques (Esp3), France Corse (Fra1), Italie Lazio Centre (Ita1), Grèce (Continente) (Gre1), Grèce (Crète) (Gre2), Malte (Mal1), Turquie (centre) (Tur1).

L'analyse anthropo-génétique effectuée sur la population berbère de Honaïne par l'étude comparative du polymorphisme des groupes sanguins ABO, Rhésus, MNSS, et Duffy, a permis de dégager les grands contrastes de la structure génétique de cette population expliquant sa positions à l'échelle Méditerranéenne. Les quatre systèmes sont en équilibre génétique.

L'analyse de la diversité génétique liée à certaines haplotypes montre une différence qui oppose les deux rives de la Méditerranée. Ceci pourrait être dû à la barrière géographique qui aurait joué le rôle majeure dans ce contraste, et qui aurait conduit à une évolution indépendante des populations. De même, la divergence culturelle aurait pu contribuer à cette différence (**Simoni et al., 1999, Bosch et al., 1997, Sabir et al., 2004**).

Plus la taille de la population est faible, plus la dérive est rapide. A plus ou moins long terme, la dérive génétique va entraîner une diminution de la variabilité génétique (**Garnier, 2011**). Ainsi, les populations qui subissent des événements démographiques comme des épisodes de fondateur et des goulots d'étranglement (à cause de guerre ou d'épidémies ...) sont soumises à une forte dérive génétique traduite par une faible diversité génétique.



Figure 15 : Localisation géographique et taux de consanguinité dans l'ensemble des populations étudiées par l'équipe (Aouar et al., 2005 à 2019)

3.2.2.2 Dans le monde Arabo-musulmans

La fréquence de la consanguinité dans notre population reste élevée par rapport au Beyrouth et l'Egypte, cependant, elle est comparable à celle observé en Tunisie. Par ailleurs, les unions consanguines sont beaucoup plus fréquentes en Jordanie, au Koweït, en Arabie Saoudite et aux Emirats Arabes Unis, en Palestine et au Pakistan (**Tableau 13**).

Population	Taux de consanguinité	Références
Honaïne	30.5%	Présente étude
Algérie (2007)	38,30%	Forem, 2007
Egypte	22%	Hafez <i>et al.</i> , 1983
Beyrouth	25%	Khlat, 1986
Jordanie	51%	Khoury et Massad, 1992
Koweït	54%	Al-AWadi <i>et al.</i> , 1986
Arabie Saoudite	58%	ElHazmi <i>et al.</i> , 1995
Emarate Arabes Unis	50,5%	Al-Gazli <i>et al.</i> , 1997
Tunisie	32,69%	Ben M'rad et Chalbi, 2006

Tableau 13:Taux de consanguinité chez certaines populations arabo-musulmanes.

La consanguinité reste une pratique courante dans notre population. Son taux de consanguinité est de 30.5%. Ce taux reste comparable par rapport à la moyenne algérienne (**Forem, 2007**). Ce mode de croisement consanguin est ancré dans la population de Honaïne depuis plusieurs générations. Car ce type d'alliance constitue un trait des populations Arabes et Musulmanes en générale et des populations «conservatrices fermées» en particulier avec une préférence pour les unions entre cousins du premier degré (**Klat, 1986 ; Zlotogora *et al.*, 1997; Aouar et Berrahoui, 2002**).

Différents facteurs et motivation imposent l'installation de ce type d'unions qui définissent la taille du cercle du mariage et la dimension de l'isolat. Par conséquent, la population se trouve engagée dans un isolement plus au moins intense, dans le temps et dans l'espace, par rapport aux populations avoisinantes.

La fréquence de cette pratique matrimoniale est loin d'être aléatoire. Elle dépend de plusieurs facteurs économiques, socioculturels, religieux et démographiques à savoir l'âge précoce du mariage et le degré d'implication des parents dans le choix du conjoint de ses enfants etc.....

Cette forme de mariage semble offrir aux couples et à leurs parents plus d'avantages que d'inconvénients sur le plan individuel, familial et collectif. Elle assure la sécurité affective des conjoints, la stabilité du mariage, l'acceptation du partenaire et de ses parents dans leur être et leur savoir, le renforcement des liens interfamiliaux, la cohésion et la solidarité collective (**Bou-assy et al., 2003**).

Il est connu depuis longtemps que la consanguinité augmente le degré d'homoygotie dans le pool génétique de la population (**Klat, 1986 ; Solignac et al., 1995 ; Bener et al., 2001**). En effet, des études ont confirmés l'effet favorisant de la consanguinité sur l'apparition des gènes délétères dans le pool génétique de la population (**Solignac et al., 1995 ; Bener et al., 2001**).

3.3 Marqueurs de morbidité (La morbidité cancéreuse)

Afin de caractériser la population endogame de Honaïne par le profil épidémiologique du cancer, nous allons présenter dans cette partie les résultats de la base de données des cancers de la wilaya de Tlemcende 2012 à 2015. Plus de quarante types de cancer diagnostiqués dans la région de Tlemcen durant cette période. Pour cela, nous allons sélectionner les cancers les plus fréquents, et regrouper les moins fréquents dans une seule catégorie que nous avons nommée «Autre». Par ailleurs nous avons aussi regroupé certaines communes et daïras de la wilaya de Tlemcen en onze circonscriptions selon le gradient géographique : littoral, monts et haut plateaux (**Figure 05**). Notre but est de comparer notre population à l'échelle circonscription, nationale et méditerranéenne.

3.3.1 Répartition globale du cancer tous types confondus dans la population endogame de Honaïne

Nous avons répartie l'incidence des différents types de cancer dans notre population selon les facteurs de risque : sexe, âge, sexe-âge et localité.

3.3.1.1 Prévalence et incidence du cancer

Durant la période de 2012 à 2015, le nombre total de cancer notifiés dans notre population est de 19 cas, avec une prévalence estimée à 35.17 pour 100 000 habitants. Le taux d'incidence moyen est estimé à $87,93 \text{ p. } 10^5 \text{ h}$ pour tous sexes confondus (**Figure 16**).

3. 3.1.2 Répartition de taux d'incidence du cancer par sexe

Les résultats révèlent une légère prédominance masculine pour la période 2012-2015, 52,6% de sexe masculin contre 47,3% pour le sexe féminin, avec une sex-ratio H/F de 1,07. Les taux d'incidences sont de 92,11 et de 83,71 p. 10^5 h respectivement chez le sexe masculin et féminin (**Figure 16**).

3.3.1.4 Répartition de taux d'incidence du cancer par tranche d'âge et par sexe

Selon la **Figure 18**, nous remarquons dans notre population une prédominance féminine du taux d'incidence dans la tranche d'âge 30 - 64 ans, dont la majorité des cancers sont de type gynécologiques. Cependant chez le sexe masculin la prédominance du taux d'incidence est focalisée de 60 ans et plus. Le cancer hautement diagnostiqué dans la tranche du 3^{ème} âge (60 ans et plus). Ainsi nous pouvons suggérer que chez le sexe féminin la présence du cancer est précoce, en revanche chez le sexe masculin elle reste tardive.

3.3.2 Variabilité inter-circonscriptions du taux d'incidence du cancer tous types confondus

Notre population endogame de Honaïne (la commune Honaïne C) constitue avec la commune de Beni Khellad (Beni Khellad C) la daïra de Honaïne (Honaïne D) (**Tableau 14** et **Figure 19**).

3.3.2.1 Répartition de taux d'incidence du cancer par circonscriptions

Le taux d'incidence du cancer dans notre population endogame Honaïne C, occupe la quatrième position après Tlemcen, Maghnia et Ghazaouet. Ce taux reste supérieur à ceux des autres populations : Nedroma, Sebdou, Remchi, Oued Mimoun, Sabra, Beni Snous, Beni Khellad C et Sidi Djilali (**Figure 18**).

3.3.2.2 Répartition de taux d'incidence du cancer par circonscriptions et par sexe

La **figure 20** montre que le taux d'incidence du cancer chez le sexe masculin est supérieur à celui du sexe féminin dans notre population Honaïne C et également dans Sidi Djilali. En revanche, nous remarquons l'inverse dans le reste des autres circonscriptions.

3.3.2.3 Répartition de l'incidence du cancer par circonscriptions et par tranche d'âge

Les résultats de notre population endogame de Honaïne révèlent une augmentation de l'incidence du cancer en fonction de l'âge (comme nous l'avons déjà signalé) cette tendance est constatée dans la majorité des autres circonscriptions de Tlemcen.

3.3.3 Evolution chronologique du cancer

Dans la population de Honaïne, nous remarquons que l'effectif annuel des cas des cancers est en fluctuation, un maximum pour les années 2012 et 2014 (6 cas) avec un pourcentage de 31,57% suivi de l'année 2013 (5 cas) qui représente 26,31%, et deux cas diagnostiqués en 2015 (10,52%). Ces résultats ne révèlent pas une corrélation entre l'incidence du cancer et l'évolution par année, de même dans la majorité des circonscriptions à l'exception de la population de Tlemcen où nous constatons une tendance de corrélation positive. Ces résultats préliminaires peuvent être dus à un biais d'échantillonnage (registre, effectif, nombre d'année limités, fausses adresses etc **(Figure 22)**.

3.3.5 Variabilités inter-populationnelles de taux d'incidence du cancer en Algérie

Nous avons comparé le taux incidence du cancer à Honaïne par rapport aux populations algériennes avec les données du réseau national des registres du cancer de l'Algérie 2015, organisé en trois régions du pays : Est et Sud Est, Centre et Sud Centre, Ouest et Sud Ouest, regroupant les 48 wilayas de l'Algérie (**Hamdi Cherif M. et al, 2018**). Les résultats de comparaison par région révèlent que le taux d'incidence de notre population reste inférieur par rapport à la moyenne de l'Ouest, Centre et l'Est de l'Algérie, et aussi bien par rapport à la moyenne nationale (115,40p. 10^5 h) selon la **Figure 25**.

3.3.6.4 Le cancer du lymphome

L'incidence du cancer du lymphome à Honaïne, se situe parmi les populations à haut risque à l'échelle de la méditerranée. Cette d'incidence est inférieure à celle de Liban, proche ou équivalente à celles des France, Malte, Egypte, Italie. Cependant l'incidence reste supérieure aux restes des populations méditerranéennes et Nord africaines, et aussi à la moyenne algérienne et mondiale de cancer de lymphome (**Figure 32**).

3.3.6.5 Le cancer de bouche- pharynx

Nous notons pour l'incidence de la localisation bouche-pharynx, que notre population elle est parmi les populations à risque intermédiaire. Le taux d'incidence est proche de celui de Portugal, inférieur à ceux de la Romanie et la France. Alors qu'il est légèrement supérieur à ceux de l'Espagne mais supérieur aux restes des populations (**Figure 33**).

3.3.7.1 Affinité inter-circonscription

a) Cancer tous types confondus

Cette position intermédiaire de notre population endogame de Honaïne parmi les autres circonscriptions peut nous indiquer une similitude de la structure géographique, et une ressemblance entre notre population et les populations régionales avec lesquelles elle partage des traits culturels, sociaux, géographiques et ethniques.

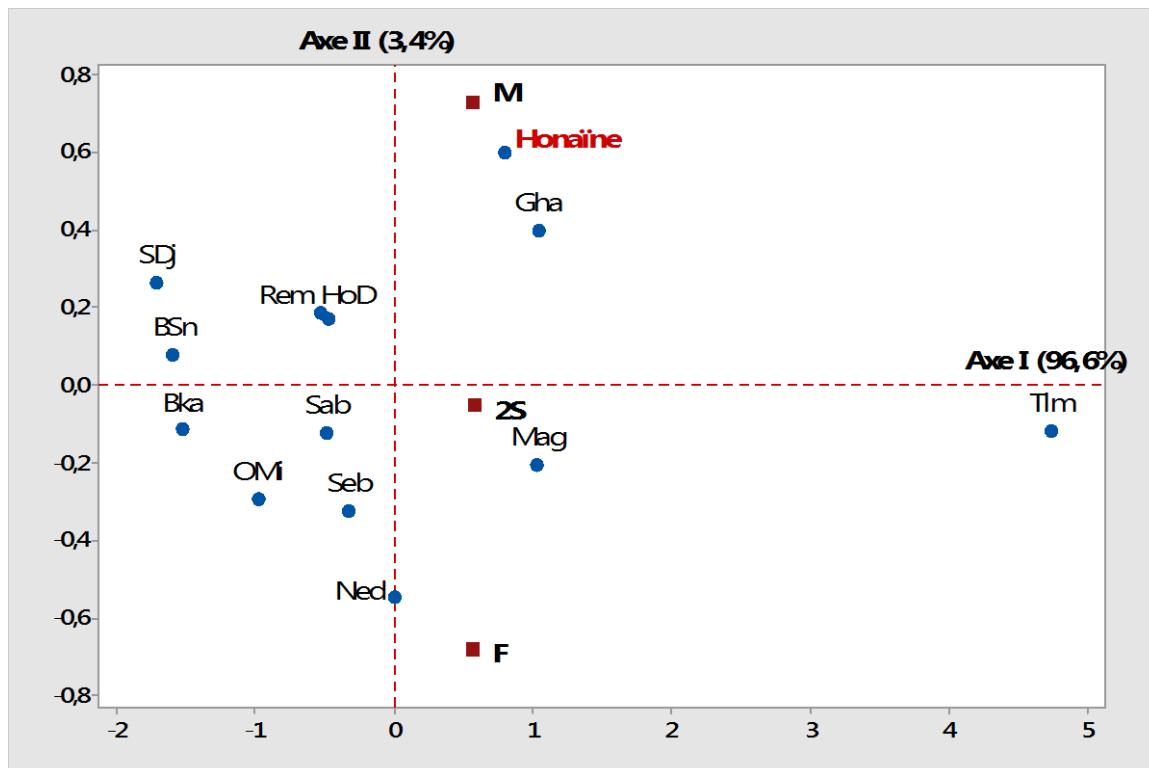


Figure 34 : ACP de l'incidence du cancer tous types confondus au niveau régional.

Honaïne C (Honaïne), Beni Kallad C (Bka), Honaïne D (HoD), Tlemcen (Tlm), Ouled Mimoun (OMi), Remchi (Rem), Nedroma (Ned), Ghazaouet (Gha), Maghnia (Mag), Sabra (Sab), Sidi Djilali (SDj), Sebdou (Seb), Beni Snous (BSn). Cancer des Deux Sexes (2S), cancer Masculin (M), cancer Féminin (F).

b) Les principales localisations cancéreuses

✓ Le cancer du poumon

La **figure 35** représente l'incidence du cancer de poumon au niveau inter-circonscription de Tlemcen. Selon le premier axe 66,6%, de la variabilité totale, nous constatons un détachement de la population de Honaïne vers le côté positif par rapport aux autres populations, elle contribue par la plus grande variabilité sur cet axe. Cela témoigne d'une dissemblance des incidences du cancer du poumon qui indique une particularité propre à Honaïne.

Selon le deuxième axe 33,4% il y a une séparation entre les populations de Honaïne et Honaïne D vers le coté négatif, qui sont corrélés avec le cancer de poumon masculin et les populations de Ouled Mimoune, Ghazaouet et Tlemcen vers le coté positif qui sont corrélés avec le cancer de poumon féminin. Les autres populations occupent une position intermédiaire.

✓ Le lymphome

Les résultats de l'analyse des correspondances principales en fonction de l'incidence de lymphome sont représentés dans la **figure 36**. Deux axes principaux I et II, présentent respectivement 76,5% et 23,5% de la variabilité globale. Selon l'axe I, nous notons un détachement de notre population vers le coté positif par rapport aux autres circonscriptions, qui contribue par la plus grande variabilité sur cet axe. Elle est corrélée avec le lymphome chez les deux sexes. Alors que la population de Tlemcen est corrélée avec le lymphome féminin et les populations de Ghazaouet et Honaïne D avec le lymphome masculin. Sur le coté négatif nous retrouvons les autres populations avec une moindre variabilité.

Bien que l'axe II n'a pas d'influence car sa variabilité reste faible par rapport à l'axe I (23,5%), nous notons une séparation entre les populations de Nedroma et Sebdou sur le coté positif et la population de Sidi Djilali vers le coté négatif.

✓ Le cancer de bouche-pharynx

L'affinité inter-circonscription en fonction de l'incidence du cancer de bouche-pharynx est représentée dans la **figure 37**. L'axe I et l'axe II révèlent respectivement 82,6% et 17,4% de la variabilité globale. Sur l'axe I, les résultats montrent un détachement vers le coté positif de notre population par rapport aux restes des populations régionales. La population endogame de Honaïne est corrélée avec le cancer de la bouche-pharynx féminin, comme les populations de Sidi Djilali, Beni Snous et Honaïne D ; ces populations s'oppose au groupe constitué par les populations de Tlemcen, Ghazaouet et Maghnia qui sont corrélées avec le cancer de la bouche-pharynx masculin sur le coté négatif de l'axe II. Pour le reste des circonscriptions sont intermédiaire entre les deux groupes cités.

CONCLUSION

Conclusion

Dans le cadre de la caractérisation génétique de la population endogame de Honaïne dans le littoral du Nord-Ouest Algérien, nous avons utilisé, comme marqueurs, le polymorphisme des groupes sanguins érythrocytaires ABO, Rh, MNSs et Duffy, qui depuis longtemps ont montré leur efficacité dans l'analyse de la variabilité génétique et la compréhension du rôle joué par les migrations dans la diversité humaine.

Le choix non-panmictique du partenaire au sein de la population illustré dans notre population de Honaïne par un taux de consanguinité important et en plus d'autres types d'endogamie géographique, professionnelle, religieuse.....modifie de façon sensible la structure génétique de la population au fil du temps. Mais aussi bien les effets des forces évolutives: mutations, sélection naturelle, dérive génétique et/ ou flux migratoires (géniques) d'une génération à une autre entraînent une diversité génétique des populations avoisinante.

Des populations humaines bien caractérisées fournissent d'excellents échantillons d'étude pour de nombreuses études génétiques différentes, allant des études d'association à l'échelle du génome à la caractérisation des interactions entre les gènes et l'environnement (**Kristiansson et al., 2008**).

L'augmentation du fardeau du cancer est due à plusieurs facteurs, notamment la croissance démographique et le vieillissement ainsi que la tendance changeante de certaines causes de cancer liées au développement social et économique. Des efforts de prévention efficaces peuvent expliquer la diminution observée des taux d'incidence de certains cancers, tels que le cancer du poumon (par exemple chez les hommes en Europe du Nord et en Amérique du Nord) et le cancer du col de l'utérus (par exemple dans la plupart des régions à l'exception de l'Afrique subsaharienne). Cependant, les nouvelles données montrent que la plupart des pays sont toujours confrontés à une augmentation du nombre absolu de cas diagnostiqués et nécessitant un traitement et des soins (**IARC 2018, Heuzé et al., 2019**).

Enfin, il est important de souligner que la caractérisation Anthropo-génétique de notre population par les marqueurs utilisés dans notre étude, devait être confirmée par d'autres analyses plus approfondies.

PERSPECTIVES

La caractérisation anthropo-génétique de notre population endogame de Honaïne est loin d'être achevé, mais les résultats de notre travail ouvrent de nouvelles visions sur cette caractérisation. Il serait judicieux que cette étude soit confirmée et complétée sur deux volets:

- * Etude de polymorphisme moléculaire (gène HLA, ADN mitochondriale, chromosome Y, STRs, SNPs,.....).
- * Une analyse de variabilité moléculaire inter-populationnelle de l'Ouest algérien et voir nationale. Pour mieux définir la diversité au sein du substratum génétique chez les populations.
- * Apprécier les affinités phylogénétiques internes et externes des différents groupes composants leur pool génétique. Ceci servira à confirmer ou à corriger et à compléter les résultats précédemment générés sur ces populations en termes de consanguinité, d'endogamie, anthropologie, socioculturel.....

Références

Bibliographiques

Références Bibliographiques

- Abid L., 2009. Épidémiologie des cancers en Algérie : problématique des registres des cancers J. Afr. Cancer 1:98-103.
- Afzal R. M., Meldgaard Lund A., Skovby F., 2018. The impact of consanguinity on the frequency of inborn errors of metabolism. Molecular Genetics and Metabolism Reports 15, 6–10.
- Aireche H. et Benabadji M., 1990. Kidd, MNSs gene frequencis in Algeria. Gene Geogr, 4, 1-8.
- Aireche H. et Benabadji M., 1994. Les fréquences géniques dans les systèmes ABO, Pet Lutheran en Algérie.TCB, 3, 279 – 289.
- Al-Awadi S. A., Naguib K. K., Moussa M. A., Farag T. I., Teebi A. S. and El- Khalifa M. Y., 1986. The effect of consanguineous marriages on reproductive wastage. Clinical Genetics, 28 :348–388.
- Amory S., Dugoujon, J.-M., Despiau S., Roubinet F., El-Chennawi F. et Blancher A., 2005. Diversité génétique de l'allèle O dans des populations berbères. Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris. n.s., t. 17, 3-4, p. 199-207.
- Anwar W. A., Khyatti M., Hemminki K., 2014. Consanguinity and genetic diseases in North Africa and immigrants to Europe. European Journal of Public Health, Vol. 24, Supplement 1, 2014, 57–63
- Aouar A., Sidi Yekhlef A., Mortad N., Dali Youcef M., Moussouni A., 2009. Etude anthropogénétique de la population de Oulhaça dans l'Ouest Algérien. Travaux de laboratoire d'anthropologie des religions et leur comparaison.N° 5. P 51-67.
- Aouar A. et Berrahoui S., 2002. Genetic characterization by blood groups ABO and Rh in some west Algeria populations. International Congres of biological and cultural anthropology. Tunisia.
- Aouar A., 1988. Polymorphisme d'insertion d'éléments transposables et caractères de fitness de lignées consanguines et de leurs hybrides chez *Drosophila melanogaster*. Thèse de doctorat-ès-sciences. Univ.Lyon.
- Aouar A., Chalabi F.Z., Mokeddem R. et Moussouni A., 2005. Caractérisation Anthropogénétique dans les populations du littorale, des Monts de Tlemcen, des Hauts

Références Bibliographiques

- plateaux par la consanguinité, mortalité et morbidité. Travaux de laboratoire de violence et religions. Tome 3 : 17-22.
- Aouar-Metri A., Sidi-Yakhlef A., Biémont C., Saïdi M., Chaif O. and Ouraghi A., 2012. A genetic Study of nine populations from the region of Tlemcen in Western Algeria: a comparative analysis on the Mediterranean scale. Anthropological Science (Japanese Series), 120: 209-216.
- Boudier F., 2013. Éléments d'anthropologie biologique. Ellipses Edition, 45-9;71.
- Bourgain C. and Génin E., 2005. Complex trait mapping in isolated populations : Are specific statistical methods required ? European Journal of Human Genetics, 13 :698–706.
- Calafell F., Underhill P., Angelicheva D., Kalaydjeva L., 1996. From asia to Europe: mitochondrial DNA sequence variability in bulgarians and turks. Annals of Human genetics, 60,35-49.
- Campbell H., Carothers A. D., Rudan I., Hayward C., Biloglav Z., Barac L., Pericic M., Janicijevic B., Smolej-Narancic N., Polasek O., Kolcic I., L. Weber J., Hastie N. D., Rudan R. and Wright A. F., 2007. Effects of genome-wide heterozygosity on a range of biomedically relevant human quantitative traits. Human Molecular Genetics, 16(2) :233–241.
- Cavalli- Sforza L.L., Menozzi P et Piazza A., 1994. History and geography of human genes. Princeton university press.
- Cavalli-Sforza L., 1998. L'homme et la diversité de son génome. Une phase exceptionnelle dans l'histoire de la génétique des populations. Pathol Biol, 46 (2), 98-102.
- Cavalli-Sforza L.L., 2010. Human Evolutionary Genetics. Encyclopedia of Behavioral Neuroscience, Pages 65-69.
- Chaabani H., Martin JP., Frants R.R et Lefranc G., 1984. Genetic study of Tunisian Berbers. II- Alpha-I antitrypsin (Pi) polymorphism: Report of new allele (PIS Berbers). Expl. Clin. Immunogenet., 19-24.
- Chadli S., Brakez, Z., Belhachmi A., Izaabel H., 2007, Gradient de distribution des allèles du système ABO au Maroc: Polymorphisme du système ABO dans la population du Souss, Antropo, 15, 49-53. www.didac.ehu.es/antropo

Références Bibliographiques

- Chiaroni J., 2003. Etude anthropogénétique de la population Comorienne de Marseille. Thèse de Doctorat. Université de la Méditerranée – Aix-Marseille II. Faculté de Médecine de Marseille, P : 38-45
- Chiaroni J., Ferrera V., Dettori I., Roubinet F., 2005. Groupes sanguins érythrocytaires ; EMC-Hématologie 2 : 53–112.
- Christian J. et Mannessier L., 2002. Immuno-hématologie et groupes sanguins. Cahier de formation. Bioforma. Biol Médicale
- Clavier B., 2012. Le groupage sanguin en question: actualité et perspectives. Revue Francophone des Laboratoire, 439: 43- 48 .
- Colditz G.A., Sellers T.A., Trapido E., 2006. Epidemiology-identifying the causes and preventability of cancer. Nat. Rev. Cancer: 6(1), 75-83.
- Colonna M. 2016. Épidémiologie du cancer du poumon en France : incidence, mortalité et survie (tendance et situation actuelle). Revue Des Maladies Respiratoires Actualités, 8(5), 308–318. doi:10.1016/s1877-1203(16)30119-7
- Coudray C., Guitar E., Gibert M., SevinA., Larrouy G., Dugoujon J.M., 2006, Diversité génétique (allotypie GM et STRs) des populations Berbères et peuplement du nord de l’Afrique. Antropo, 11, 75-84. www.didac.ehu.es/antropo
- Crubézy E., Braga J. and Larrouy G., 2002. Anthropobiologie. Masson, Abrégé, Paris.
- Dagnelie P., 1970. Analyses multivariés. Vol 3. Les presses agronomiques de Gembloux. A.S.B.L.
- Daniels G., 2002. Human blood groups. Oxford: Blackwell Sciences.
- David A-R., Zimmerman M-R., 2010. Cancer: an old disease, a new disease or something in between?. Nat Rev Cancer ; 10, 728-33. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2914>
- Denic S. et Bener A., 2001. Consanguinity decreases risk of breast cancer – cervical cancer unaffected. British Journal of Cancer 85(11), 1675–1679.
- Dhina A., 1985. Le royaum Abdelouwadid (OPU, Alger), p 246-250.
- Dugoujon J.M., Lemaire O., Guitard E., Sevin A., Larrouy G., Baali A., Sabir B. et Cherkaoui M. 2003. Etude de la diversité des haplotypes des Immunoglobulines (systèmes Gm et

Références Bibliographiques

- Km) d'une population berbère de la vallée de Tacheddirt (Haut Atlas, Maroc). Comparaison à d'autres populations Berbères, Africaines et Européennes. Bulletins et Mémoires de la Société d'Anthropologie de Paris, 17 (1-2): 57-72.
- El Hazmi M.A., Al Swailem A.R., Warsy A.S., Al Swailem A.M., Sulaimani R., et Al Meshari A.A., 1995, Consanguinity among the Saudi Arabian population. *J . Med. Genet.* p 32 (8), 623-626.
- El Ossmani H., 2008. Structure génétique et phylogénétique de Rabat en utilisant 15 microsatellites dans un contexte régionale et mondiale. Thèse de doctorat, p 25
- Even K., 2012. Développement d'outils innovants pour le diagnostic et la découverte de cibles dans le cancer du sein. Thèse de doctorat en Immunologie. Université Aix-Marseille, Soutenue le 25-05-2012. <http://www.theses.fr/2012AIXM4019>
- Fareed M. and Afzal M., 2017. Genetics of consanguinity and inbreeding in health and disease. *Annals of human biology*, Vol. 44, NO. 2, 99–107 <http://dx.doi.org/10.1080/03014460.2016.1265148>
- Felsenstein J., 1989. Phylogenetic inference package (version 3.2). *Cladistic*, 5 : 164-166.
- Forem (Fondation nationale pour la promotion de la santé et le développement de la recherche), 2007.
- Fritz A., Percy C., Jack A. et al., 2000. World Health Organization- International Classification of Diseases for Oncology, Third Edition
- Garcia O., Fregel R., Larruga J.M., Alvarez V., Yurrebaso I., Cabrera V.M., González A.M., 2010. Using mitochondrial DNA To test the hypothesis of a European post-glacial human recolonization from the Franco-Canabrian refuge. *Heredity*, 37-45.
- Garnier S., 2011. La dérive génétique. Cours mis en ligne. Direction de l'enseignement scolaire du ministère de l'éducation nationale de la république française- Ecole Normale Supérieure, 45 rue d'ULM 75005 Paris, et Université Pierre et Marie Curie –Paris VI, Consulté le 16/10/2014.
- Globocan, 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon: IARC. Available at <http://globocan.iarc.fr>
- Globocan, 2018. <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?v=2018>

Références Bibliographiques

- Goudemand M. et Salmon C., 1980. Immuno-hématologie et immunogénétique. Flammarion Médecine-Sciences.
- Hafez M., El-Tahan M., Awadallah M., El-Khayat H., Abdel-Gafar A., Ghoneim.M., 1983. Consanguineous matings in the Egyptian population. Journal of medical Genetics, 20, 58-60.
- Hagay S., 2013. Prédispositions génétiques au cancer, Repéré à : <http://collegegenetique.igh.cnrs.fr/Enseignement/genformclin/gencancer.html>
- Hamblin M.T. et Di Rienzo A., 2000. Detection of the signature of natural selection in humans: evidence from the Duffy blood group locus. Am.J.Hum.Genet, 66,1669-79.
- IARC, 2018. Latest global cancer data: Cancer burden rises to 18.1 million new cases and 9.6 million cancer deaths in 2018. PRESS RELEASE N° 263
- IARC: International Agency for Research on Cancer., 2014. Cancer Incidence in Five Continents Volume X. Url : <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Scientific-Publications/Cancer-Incidence-In-Five-Continents-Volume-X-2014>
- Ibn Khaldoun, 2003. Histoire des berbères et des dynasties musulmanes de l'Afrique septentrionale, traduction de William Mac-Guckin de Slane. Edition intégrale. BERTI éditions. 1575p.
- Jaber L., Bailey-Wilson J., Haj-Yehia M., et al., 1994. Consanguineous mating in an Israeli-Arab community. Arch Pediatr Adolesc , 148, 412– 415.
- Janot C. et Mannessier L ., 2002. Immuno-hématologie et groupes sanguins. Cahier de formation. Bioforma. Biol Médicale.
- Jensen O.M., Parkin D.M., Mac Lennan R., et al., 1996. Enregistrement des cancers : principes et méthodes. IARC Publications scientifiques no95, Lyon
- John B., W., Hwang M.J. et Gabriela J., 2018. A meta-analysis of consanguinity and breast cancer. Irish Journal of Medical Science (1971) <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1791-4>
- John w., 2008. Livre Biologie cellulaire et moléculaire p 668-674.

Références Bibliographiques

- Kelmemi W., Chelly I., Kharrat M. and Chaabouni-Bouhamed H., 2015. Consanguinity and homozygosity among Tunisian patients with an autosomal recessive disorder. *Journal of Biosocial Science*, Available on CJO doi:10.1017/S002193201400056X
- Mazières S. et Chiaroni J., 2015. Approche anthropologique des groupes sanguins érythrocytaires. *Etablissement Français du Sang. Les groupes sanguins érythrocytaires*, John Libbey Eurotext, pp.335-340.
- Monographie de Tlemcen, 2011. Direction de la santé et de la population de Tlemcen.
- Moretta J., Berthet P., Bonadona V., Caron O., Cohen-Haguenauer O., Colas C., ... Noguès C., 2018. Recommandations françaises du Groupe génétique et cancer pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire. *Bulletin Du Cancer*.doi:10.1016/j.bulcan.2018.08.003
- Mortad N., 2013. Anthropogenetic characterization of the population of Msirda based on the polymorphism of blood groups ABO, Rhesus, and Duffy MNSs across the Mediterranean. *Annals of Biological Research*, 2013, (8):101-111
- Mortad N., Aouar Metri A., Chaif O., 2015. Etude socio-anthropologique des mariages consanguins et lien de parenté dans la population du littoral (Msirda) dans l'extrême Ouest Algérien. Etude comparative à l'échelle du bassin Méditerranéen. *Anthropo*, 33, 21-38. WWW.didac.ehu.es/anthropo.
- Morten J.E., 2014. CanReg 5 Manual. IARC 2008–2013. International Agency for Research on Cancer World Health Organization
- Mourant A.E., Kopc A.C., Domaniewska_Sobczack K., 1976. Distribution of human. blood group and other polymorphism. 2 edn. London : Oxford University Press.
- Moussouni A., Aouar A., Chaif O. and Bouazza H., 2019. Anthropo-sociological study of consanguineous marriages in the Sabra population (West-Algerian). *Lebanese Science Journal*. 20(2): 323-341.
- Moussouni A., Aouar A., Otmani S., Chabni N., Sidiyekhlef A., 2017. Etude de l'impact de la consanguinité sur l'avortement et la mortalité dans la population de Sabra (ouest algérien). *Antropo*, 37, 149-160. [www.didac.ehu.es/antropo](http://WWW.didac.ehu.es/antropo)
- Sidi-Yakhlef A., 2008. Caractérisation anthropo-génétique population de «Oulhaça» dans l'Ouest Algérien. Analyse comparative du polymorphisme des dermatoglyphes et des

Références Bibliographiques

groupes sanguins ABO, Rhésus, MNSs et Duffy à l'échelle de la méditerranée. Magister en anthropobiologie

Sidi-Yakhlef A., et Aouar A., 2013. Etude Anthropo-sociologique de la consanguinité dans la population de «Oulhaça» dans l'Ouest Algérien. *Antropo*, 30, 45-59.
www.didac.ehu.es/antropo

Simoni L., Gueresi P., Pettener D. and Barbujani G., 1999. Patterns of gene flow inferred from genetic distances in the Mediterranean region. *Human Biology*, V,71, N°: 3, 399 - 415.

Slate J., David P., Dodds K. G., Veenvliet B. A., Glass B. C., Broad T. E., and McEwan J. C., 2004. Understanding the relationship between the inbreeding coefficient and multilocus heterozygosity : theoretical expectations and empirical data. *Heredity*, 93: 255–265

Solignac M., Periquet G., Anxolabehere D. et Petit C., 1995. Génétique et Evolution 1 : La variation des gènes dans les populations. *Collect. Meth.*, Herman, Ed. des Sciences et des Arts, pp 289.

Stewart B. W. et Kleihues P., 2005. *Le Cancer dans le Monde*. IARCP. Lyon.

Talbi J., Khadmaoui A., Soulaymani A., Chafik A. 2008, Caractérisation de l'évolution de la consanguinité dans la population des Doukkala (Maroc), *Antropo*, 17, 7-13.
www.didac.ehu.es/antropo

Vogel F. et Motulski A.G., 1982. *Human Genetics*. Springer-Verlag, Berlin.

Wagner F.F., Moulds J.M., Flegel W.A., 2005. Genetic mechanisms of Rhesus box variation. *Blood*; 45(3):338-44.

Wild J.B., Hwang M.J. et Gabriela J., 2018. A meta-analysis of consanguinity and breast cancer. *Irish Journal of Medical Science* (1971 -) <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1791-4>

Wright S., 1978. *Evolution and the genetics of populations*. Vol.4 variability within and among naturel populations. Chicago: University of Chicago press.

Zaghlool R. Y., Haghghi A., DPhil Alkhayyat M.M., Farhan O.D., Owaydah A.M., Mu'taz M. Massad Mohammad A Atari, Ayman A., Zayed, et MSc, FACE, FACP, 2017. Consanguinity and the risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid* American Thyroid Association Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/thy. 0495.

Zitouni M., 2013. *Evaluation du Plan National Cancer*.

Références Bibliographiques

- Zlotogora J., 1997. Genetic disorders among Palestinian Arabs: 1. Effects of consanguinity.
American Journal of Medical Genetics, 68 (4), 472-475.

Annexes

Annexes**Annex 01:
Formulaire de consentement**

Le protocole est lu et approuvé par le conseil régional de déontologie médical conformément au décret exécutif N°92-276 du 6 juillet 1992 portant sur des codes de déontologie médicale.

Formulaire de consentement éclairé aux participants (malades ou non)

Je soussigné.....CodeSexe.....Age.....

Atteint de la pathologie.....

Après avoir eu connaissance des objectifs et des méthodologies relatifs au sujet intitulé : « Caractérisation anthropo-génétique des populations de l’Ouest algérien par le polymorphisme des groupes sanguins, HTA, moléculaire, la consanguinité et la morbidité, étude comparative dans le bassin méditerranéen et modélisation», sous la responsabilité de Pr AOUAR Amaria, du département d’Ecologie et Environnement, faculté SNV-STU, Université Aboubekr Belkaid Tlemcen, et le laboratoire de Valorisation des Actions de l’Homme pour la Protection de l’Environnement et Application en Santé Publique, l’équipe environnement et santé ; accepte de contribuer pleinement, à savoir :

Donner des échantillons sanguins pour analyse.

Répondre au questionnaire pré-établi proposé par les chercheurs.

Signature du participant

Annexe 02 :
Questionnaire biologique

LE SUJET CONCERNE :

Date de l'enquête : Code :
 Nom : Prénom(s) : sexe
 Date et lieu de naissance :
 Adresse actuelle origine ethnique
 Dialecte : Berbérophone (1), Arabophone (2)
 GS :

ANTHROPOMETRIE :

Poids (kg) : Taille (cm) : IMC :

CRITERES SOCIAUX CULTURELLES :

Situation matrimoniale :
 Célibataire(1), Marié(2), Divorcé(3), Veuf (4), Indéterminé(5).....
 Consanguinité :oui (1),non (2).....
 - Lien de parenté :

		Cousin du 1 ^{er} degré	Cousin du 2 ^{eme} degré	Non consanguin
Du couple				
Des parents	Du mari			
	De la femme			
Des grands parents	Maternels du mari			
	Paternels du mari			
	Maternels de la femme			
	Paternels de la femme			

Niveau d'instruction :
 Analphabète(1), Primaire(2), Moyen(3), Secondaire(4), Supérieure(5), Indeterminée(6).....
 Profession actuelle :

Attitude particulière :
 Tabagisme : oui (1), non (2).....
 Alcoolisme : oui (1), non (2).....

CARACTERISTIQUE GYNECO-OBSTETRICAL :

Age du mariage :
 Type du mariage : Moderne (1), Classique (2)
 Contraception : oui(1), non(2)
 Age de la première grossesse :
 Nombres d'enfants nés vivants :
 Nombres d'enfants morts nés :
 Nombre d'avortement :
 Type d'avortement : Précoce(1), Tardif(2)
Allaitement :
 Allaitement maternel : oui(1), non(2)
 Allaitement artificiel : Lait synthétique (1), Lait de vache (2)
 Durée d'allaitement (en mois) :

ANTECEDANT PATHOLOGIQUE :

Antécédents sanitaires : Médicaux
 Antécédents sanitaires : Chirurgicaux

Maladies enregistrées dans la famille

Maladies :	Parents :		Enfants,	Tentes, Oncles,	Grand-mère Grand-père paternel et maternel
	Père :	Mère :			
Cancers Diabète (type1 où type 2) cardiovasculaire Asthme Epilepsie Thyroïdes Maladie auto- immune Autres					

CRITERES ALIMENTAIRE :

Type d'alimentation riche en : glucides Protéines Acide gras
 Régime particulier riche en huile d'olive ; Oui(1)
 Non(2)

2. Paramètres de l'analyse des variations génétiques

2.1 Équilibre d'Hardy Weinberg

L'équilibre d'Hardy Weinberg (E.H.W.) est le modèle fondamental de la génétique des populations. Celui-ci, exposé indépendamment en 1908 par le mathématicien G.H. Hardy et le biologiste W. Weinberg, s'applique pour une population théorique de taille infinie (effectif important pour minimiser les variations d'échantillonnage et équilibrer la *sex-ratio*). Il stipule que de générations en générations et dans des conditions stables, les fréquences des allèles à un locus donné restent constantes, de la même manière que les fréquences génotypiques qui y sont liés. L'équilibre de Hardy-Weinberg correspond donc à un équilibre des fréquences génotypiques attendues dans une descendance (génération $n+1$) en fonction des fréquences alléliques parentales (génération n) (Harry, 2008). Lorsque deux allèles existent pour le même locus, les fréquences génotypiques et alléliques sont liées par la relation:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1, \text{ où } p \text{ et } q \text{ sont les fréquences alléliques.}$$

Dans une étude génétique, les fréquences observées dans une population sont comparées avec celles qui sont calculées par le modèle de H.W.. Si ces deux résultats sont significativement différents, la population n'est donc pas en équilibre. Ceci peut s'expliquer par deux phénomènes:

- 1- Le choix non-panmictique du partenaire au sein de la population, souvent du fait de contingences phénotypiques (similarité ou non phénotypique) ou culturelles (consanguinité).
- 2- Une ou des force(s) évolutive(s) suivante(s) modifient de façon sensible la structure génétique de la population au fil du temps: mutations, sélection naturelle, dérive génétique et/ ou flux migratoires (géniques).

L'écart d'H-Weinberg permet donc de mesurer l'impact de ces forces évolutives sur la variabilité génétique au sein d'une population (Henry et Gouyon, 2008).

2.2 Forces évolutives et variations du génome humain

2.2.1 Mutations

Les mutations correspondent aux modifications aléatoires de séquences de l'ADN transmises aux descendants, lorsqu'elles se produisent au niveau des cellules germinales. Elles constituent la source primaire de variabilité car représentant le seul mécanisme évolutif

produisant de nouveaux allèles. Ce changement peut affecter la séquence d'un gène et altérer sa fonction, mais une mutation peut aussi n'induire qu'un polymorphisme sans conséquence fonctionnelle immédiate, que cette mutation touche ou non la séquence d'un gène. Le taux globale de mutation est relativement bas (10^{-4} à 10^{-6} /gène/génération) mais parfois plus élevé dans certaines parties du génome (Harry, 2008 ; Arenas, 2018; Presset al., 2019).

On pense que les mutations dans les régions régulatrices des gènes jouent un rôle important dans l'évolution des structures morphologiques. Cela est dû en grande partie à leurs effets pléiotropes minimaux, limitant leur impact à une partie du corps en particulier (Rice et Rebeiz, 2019).

2.2.2 Sélection naturelle

L'apport fondamental de Charles Darwin à la théorie de l'évolution a été de proposer un mécanisme pour la transformation des espèces au cours des générations: la sélection naturelle. La théorie de la sélection naturelle permet d'expliquer et de comprendre comment l'environnement influe sur l'évolution des espèces et des populations en sélectionnant les individus les plus adaptés au fil des générations. Seuls les individus les mieux adaptés survivront et reproduiront leurs caractéristiques par la transmission de leur pool génique en ayant davantage de descendants. Ces caractères augmenteront donc en fréquence au cours des générations et conduiront à l'évolution de la population.

La sélection naturelle ne crée pas la variabilité (de nouveaux allèles) mais en modifie la fréquence. Les différents types de sélection sont définis selon la capacité reproductive du porteur du génotype si elle augmente sous l'effet de la sélection (positive), ou elle diminue (négative) (Veuille, 2010). Il existe trois types de sélection naturelle :

La sélection stabilisante qui favorise le phénotype hétérozygote (intermédiaire);

La sélection diversifiante qui favorise les phénotypes extrêmes (en faible fréquence) et désavantage les phénotypes intermédiaires;

Et la sélection directionnelle qui se caractérise par l'accentuation d'un caractère (favorisant) donné: ex. éclaircissement de la pigmentation cutanée (de l'Afrique vers les zones septentrionales de moins en moins ensoleillées)....

2.2.3 Dérive génétique

Le polymorphisme génétique est la conséquence directe de changements survenus dans la séquence d'ADN. Ces modifications peuvent être causées par divers mécanismes tels : Les substitutions ponctuelles, les insertions, les délétions ou les transpositions d'un segment d'ADN.

Ces mécanismes générant du polymorphisme peuvent être liés à diverses causes. Les mutations ponctuelles pourraient s'expliquer par des erreurs du système de réPLICATION (duplication de l'ADN avant chaque division cellulaire) ou de réPARATION de l'ADN (erreurs de l'ADN polymérase), par des altérations chimiques spontanées (hydrolyse des bases) ou par exposition à des agents mutagènes endogènes (radicaux libres) ou exogènes (rayonnement UV). Les délétions, les insertions, les duplications et les transpositions peuvent résulter de mauvais appariements entre certains chromosomes homologues (crossing-over inégaux) aboutissant à des régions génomiques de structure et/ou de taille différentes (**Robert, 2010**).

Liste d'abréviation des populations qui servent pour l'étude comparative de polymorphisme sanguin

Tlm1 : Beni Ouarsous

Tlm2 : Msirda

Tlm3 : Oulhaça

Alg1 : Oran

Alg2 : Alger

Alg3 : Berbères de Tizi-Ouzou

Mar1 : Berbères d'Al-Hoceima

Mar2 : Berbères du Moyen Atlas

Mar3 : Berbères de Souss

Lyb1 : Libye

Egy1 : Egypte Sinaï

Esp1 : Centre d'Espagne

Esp2 : Catalogne

Esp3 : Basques

Fra1 : France Corse

Ita1 : Italie Lazio Centre

Gre1 : Grèce (Continentale)

Gre2 : Grèce (Crète)

Mal1 : Malte

Tur1 : Turquie (centre)

Liste d'abréviation des populations qui servent pour l'étude comparative de la morbidité cancéreuse

Honaïne C (Honaïne),

Beni Snous (BSn)

Beni Kallad C (Bka),

Oran (Ora)

Honaïne D (HoD),

Mostaghanem (Mos)

Tlemcen (Tlm),

Mascara (Mas)

Ouled Mimoun (OMi),

Blida (Bli)

Remchi (Rem),

Alger (Alg)

Nedroma (Ned)

Media (Med)

Ghazaouet (Gha)

Ghardaia (Ghar)

Maghnia (Mag)

Constantine (Cons)

Sabra (Sab)

Setif (Set)

Sidi Djilali (SDj)

Batna (Bat)

Sebdou (Seb)

Annaba (Ana)

Tunisie (Tun)

Libye (Lby)	Malte (Mal)
Algérie (Alg)	Portugal (Por)
Maroc (Mar)	Espagne (Esp)
Egypte (Egy)	Grèce (Gre)
Monde (Mon)	Italie (Ita)
Turquie (Tur)	France (Fra)
Roumanie (Rom)	
Liban (Lib)	

ملخص

دراستنا تتناول الخصائص الانتروبو وراثية لسكان مدينة هنين الواقعة في شمال غرب الجزائر. من وجهة النظر العرقية ينتمي سكانها إلى قبيلة "كومي" البربرية المتموقة في جبال طرارة قل القرن السادس عشر. وفي هذا الصدد يهدف هذا البحث إلى مقارنة سكان هنين ضمن سياق نسبي وراثي مع المجموعات السكانية المجاورة لها وعلى المستوى الوطني و ايضا على مستوى حوض البحر المتوسط. قمنا باختيار ثلاث مؤشرات ؛ تعدد أشكال الفصائل الدمومية (ABO ، Rhesus ، Duffy ، MNSs ، و زواج الأقارب ومرض السرطان).

أظهرت النتائج أن الأنظمة الأربع للفصائل الدمومية المختارة موجودة في توازن Hardy-Weinberg. ومع ذلك سكان هنين، يختلفون عن سكان حوض البحر المتوسط بالنسبة لبعض الاليلات. معدل زواج الأقارب هو 30.5 %. هذا النمط من التهجين قد تجدر في سكان المنطقة. يتميز سكان هنين بمعدلات عالية من بعض السرطارات (الرئة، الأورام الملفاوية، الدماغ والبلعوم) مقارنة بلمقاطعات المجاورة. العلاقات بين السكان التي تمت دراستها باستخدام المسافات الوراثية وتحليل العرض الشعاعي الرئيسي أظهرت ACP أوجه تشابه كبيرة بين سكان هنين وسكان شمال إفريقيا.

إن التباين في نسب حوث السرطان عند سكان هنين مقارنة مع سكان حوض البحر الأبيض المتوسط، يظهر انتباها كبيرا بين صفيته شمال جنوب. يمكن تفسير هذا التباين بعزل سكان منطقة هنين بسبب ارتفاع نسبة زواج الأقارب ، و تأثير التأسيس والانحراف الجيني.

الكلمات المفتاحية: هنين ، البحر المتوسط ، تعدد الأشكال ، مجموعات الدم الحمراء ، زواج الأقارب ، السرطان ، الانت茂ات الوراثية.

Résumé

Notre étude porte sur la caractérisation anthropo-génétique de la population endogame de Honaïne dans le Nord Oest Algérien. D'un point de vue ethnique cette population appartient à la tribu berbère des Koumia établie dans les monts de Traras avant le 16ème siècle. Ce travail a pour objectif de situer la population de Honaïne dans un contexte phylogénétique du bassin méditerranéen, pour cela nous avons sélectionné trois marqueurs ; le polymorphisme des groupes érythrocytaire (ABO, Rhésus, MNSs, et Duffy), la consanguinité et le profil épidémiologique de la morbidité cancéreuse.

Les résultats montrent que les quatre groupes sont en équilibre de Hardy-Weinberg. Cependant la population de Honaïne, se différencie par rapport aux populations du bassin méditerranéen quant à la fréquence de certaines haplotypes. Le taux de consanguinité est de 30.5%. Ce mode de croisement consanguin est ancré dans la population de Honaïne. Notre population se caractérise par des taux élevés de certaines localisations cancéreuses (poumon, lymphome, cerveau et bouche-pharynx) à l'échelle inter-circonscription. Les relations inter-populationnelles étudiées au moyen de distances génétiques et l'analyse en composante principale montrent de grandes similitudes entre la population de Honaïne et les populations Nord-Africaines.

La variabilité de l'incidence du cancer, par rapport aux populations méditerranéennes, montrent une séparation entre les deux rives de la méditerranée. Cette différenciation pourrait s'expliquée par l'isolement de notre population relativement à son concept d'endogamie, un taux élevé des mariages consanguins, aux effets fondateurs et à la dérive génétique.

Mots clés : Honaïne, Méditerranée, Polymorphisme, Groupes Sanguins érythrocytaire, Consanguinité, morbidité cancéreuse, Affinités génétiques.

Summary

Our study focuses on the anthropo-genetic characterization of the Honaïne endogamous population in the North Western Algeria. From an ethnic point of view this population belongs to the Berber tribe of Koumia established in the mountains of Traras before the 16th century. This work aims to situate the Honaïne population in a phylogenetic context of the Mediterranean basin, for it we have selected three markers; erythrocyte groups polymorphism (ABO, Rhesus, MNSs, and Duffy), inbreeding and the epidemiological profile of cancer morbidity.

The results show that the four groups are in Hardy-Weinberg equilibrium. However, the Honaïne population differs from the Mediterranean's basin populations, as to the some haplotypes frequencies. The inbreeding rate is 30.5%. This inbreeding crossbreeding mode is anchored in the Honaïne population. On an inter-constituency scale, our population is characterized by high rates of some cancer locations (lung, lymphoma, brain and mouth-pharynx). The inter-population relationships studied using genetic distances and the principal component analysis show great similarities between the Honaïne population and the North African populations.

The variability in the incidence of cancer, compared to the Mediterranean populations, shows a separation between the two shores of the Mediterranean. This differentiation could be explained by its isolation from our population relative to its concept of endogamy, a high rate of consanguineous marriages, with founding effects and genetic drift.

Keywords: Honaïne, Mediterranean, Polymorphism, Erythrocyte Blood Groups, Inbreeding, cancer morbidity, Genetic affinities.²