

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LARECHERCHE  
SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -**



**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

**Département De Biologie**

**Mémoire de fin d'études**

**En vue l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV**

**Filière Science Biologique**

**Option : Génétique**

**Thème**

**Etudes de la fréquence des allèles HLA dans une population algérienne.**

**Présentée par :**  
CHEREF Toufik

**Date de soutenance :** 14.07.2022

**Devant le jury :**

<b>Nom</b>	<b>Grade/ Lieu</b>	<b>Qualité</b>
<b>Mme BENCHABANE</b>	<b>M.C.A/USDB1</b>	<b>Présidente</b>
<b>Mme CHERRALLAH.A</b>	<b>M.C.B/USDB1</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>Mr CHERGUELAIN.E.K</b>	<b>Maître-assistant en immunologie en CHU Blida</b>	<b>Promoteur</b>
<b>Mme HAMZI.W</b>	<b>M.C.A/USDB1</b>	<b>Co- promoteur</b>

**Promotion : 2021-2022**

# Sommaire

<b>Remerciement</b> .....	3
<b>Dédicaces</b> .....	4
<b>Résumé</b> .....	5
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	8
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	9
<b>LISTE DES GRAPHES</b> .....	10
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	11
<b>Glossaire</b> .....	13
<b>Introduction</b> .....	15
<b>Chapitre I : système HLA</b> .....	17
I.1 <b>HISTORIQUE</b> .....	17
I.2 <b>DEFINITION</b> .....	18
I.3 <b>Structure des molécules HLA</b> .....	19
I.3.1 <b>Structure des molécules HLA de classe I</b> .....	19
I.3.2 <b>Structure des molécules HLA de classe II</b> .....	21
I.4 <b>Immunogénétique du système HLA</b> .....	21
I.4.1 <b>Les gène HLA de classe I</b> .....	22
I.4.2 <b>Les gène HLA de classe II</b> .....	22
I.4.3 <b>Les gène de classe III</b> .....	23
I.5 <b>Caractéristiques du système HLA</b> .....	23
I.5.1 <b>Polymorphisme</b> .....	24
I.5.2 <b>Codominance</b> .....	25
I.5.3 <b>Liaison étroite et transmission en bloc</b> .....	25
I.5.4 <b>Déséquilibre de liaison</b> .....	26
<b>II. Chapitre II : Nomenclature, dénombrement et Typage des allèles HLA</b> .....	27
II.1 <b>Nomenclature</b> .....	27
II.2 <b>Dénombrement des allèles HLA</b> .....	28
II.3 <b>HLA et populations</b> .....	31
II.4 <b>Typage des molécules HLA</b> .....	32
II.5 <b>Typage HLA en méthode sérologique</b> .....	33

II.5.1	Principe .....	33
II.5.2	Avantage .....	33
II.5.3	Inconvénients .....	33
II.6	Typage HLA en biologie moléculaire.....	34
II.6.1	PCR- SSO (sequence specific oligonucléotide) .....	34
II.6.2	PCR-SSP (Sequence Specific Primers) .....	34
II.6.3	Typage HLA par séquençage ou PCR-SBT(sequence agebased typing) .....	34
II.7	Association HLA et quelques maladies .....	35
	<b>PARTIE PRATIQUE .....</b>	<b>37</b>
	<b>Matériel et méthodes.....</b>	<b>37</b>
	<b>I - Matériel .....</b>	<b>37</b>
I -1	Échantillonnage .....	37
I -2	Appareillage .....	37
	<b>II -Méthodes .....</b>	<b>38</b>
II -1	prélèvement.....	38
II -2	Technique de biologie moléculaire .....	38
II -2 -1	La PCR.....	38
II -2 -3	Extraction de l'ADN a partir du sang périphérique .....	40
II -3	PCR-SSP :Mode opératoire (PROTOCOLE ONE LAMBDA) .....	43
	Résultats et discussions .....	44
III-1	Caractéristique démographiques de la population étudiée .....	44
III-1 -1	Répartition des sujets selon le sexe .....	44
III-1 -2	Répartition des sujets selon l'âge .....	45
III-1 -3	Répartition de 70 sujets selon l'année de recrutement .....	46
III-1 -4	Répartition des sujets selon le service demandeur et leur région d'origine .....	47
III-2	Résultat des typages obtenu par biologie moléculaire .....	48
III-2 -1	Fréquence allélique .....	51
III-2 -2	Fréquences alléliques haplotypique .....	69
	<b>conclusion .....</b>	<b>71</b>
	<b>Références.....</b>	<b>72</b>
	<b>Annexe .....</b>	<b>77</b>

# Remerciement

Merci à ALLAH Gloire et pureté à lui, le Miséricordieux, le Très Miséricordieux, le Généreux, le Tout exaltant, le Créateur et Maître des univers, le seul et unique Dieu digne d'adoration. Il n'est ni force, ni puissance que par Dieu. C'est certes, Dieu qu'il soit exalté, qui nous a inspiré et aidé à compiler ce travail

je tenais à exprimer mes remerciements avec un grand plaisir et un grand respect

A mon encadreur Docteur CHERGULAIN.E.K maître-assistant en immunologie à l'hôpital de Hassiba Ben Bouali –blida d'avoir accepté de diriger ce travail et qui m'a donné la force le courage et la patience.

A mon Co-promotrice M<sup>me</sup> HAMZI Docteur en Biologie pour ses conseils, sa disponibilité et ses encouragements qui m'a permis de réaliser ce travail dans les meilleures conditions.

Mes vifs remerciements vont aux membres de jury pour avoir accepté de juger mon travail j'exprime de même ma gratitude envers tous ceux que j'ai accordé leur soutien, tant par leur gentillesse que par leur dévouement.

Je remercie tout le personnel du service d'immunologie médicales et particulièrement M<sup>r</sup>. KHERBACHE et M<sup>me</sup> KHELIFATI AHLEM (LSP spécialisée) le personnel d'unité d'histocompatibilité, bon humeur et aide précieuse, je tien à leur souhaiter plein de réussite dans leur parcours.

Merci à tous les enseignants qui m'ont aidés pendant mon parcours d'études.

# Dédicaces

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie cette thèse à :

Mes très chers parents, Merci pour votre amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours, votre soutien, sans lesquels je n'en serais jamais arrivé là aujourd'hui. Sachez que je vous 'en serai toujours reconnaissant.

A mes frères Yacine et Sid Ahmed, Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, votre amour pour donner du sens à notre vie de famille.

A ma sœur Merci énormément pour ton soutien plus que précieux, merci pour ton grand cœur, toutes vos qualités qui seraient trop longues à énumérer. Que ce travail vous témoigne de ma sincère affection

A ma cousine Dalila pour son encouragement permanent, et son soutien moral,  
A toute ma famille pour son soutien tout au long de mon parcours universitaire,  
A mes Amis, A tous ceux qui me sont chers, Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infallible, Merci d'être toujours là pour moi.

## Résumé

Le système immunogénétique humain leucocyte antigène (HLA) fait partie d'un ensemble génétique complexe situé sur le bras court du chromosome 6. Il s'agit d'un système multigénique, multi allélique, utilisé souvent dans une perspective anthropologique en tant que marqueur génétique pour l'analyse des populations.

Notre travail est une série de cas rétro-prospective qui s'est intéressé à l'étude des allèles HLA chez 70 patients algériens recrutés principalement dans le cadre de la transplantation rénale et dans le cadre de la recherche d'une association HLA et maladies au niveau de l'unité d'immunologie Hassiba Ben Bouali du CHU de BLIDA entre 2016 et 2018.

Nos résultats montrent que les allèles HLA les plus fréquemment retrouvés au sein de la population algérienne sont : HLA-A\*02 (19.15%), -B\*08 (14.43%), -C\*07 (29.32%), -DRB1\*03 (17.73%) et -DQB1\*02 (27.14%).

La comparaison de nos résultats avec les autres populations montre que les algériens sont ethniquement très proches des Maghrébins et de certains Européens, et aide à utiliser la génétique pour décrire la diversité au sein des différentes populations. De plus, ces données développent les connaissances actuelles sur la construction génétique des algériennes qui servira de référence pour le maintien d'une base de données pour la recherche de donneurs compatibles entre les algériens et les autres Maghrébins, et pour les études d'association HLA- maladie.

Mots clés: Polymorphisme HLA, Fréquence allélique, Relation génétique.

# Abstract

The immunogenetics system, human leukocyte antigen (HLA) is part of a genetic complex localized in humans on the short arm of chromosome 6, It is a multigenic multiallelic system often used in an Anthropological perspective as genetic marker for populations analysis.

Our work is a retro-prospective case serie that investigated HLA alleles in 70 algerian subjects recruited mainly as part of kidney transplantation and as part of the search for an HLA association and diseases from the UHU-Hassiba Ben Bouali immunology unit at Blida CHU between 2016 and 2018

Our results show that the HLA alleles most frequently found in the Algerian population are: HLA-A\*02 (19.15%), -B\*08 (14.43%), -C\*07 (29.32%), -DRB1\*03 (17.73%) et -DQB1\*02 (27.14%).

Comparisons with data of other worldwide populations shows that the Algerians are ethnically very close to the North Africans and some Europeans and assistance in using genetics to describe the diversity of different populations , Moreover, these data develop the current knowledge of the genetic construct of Algerians which will maintaining a database for finding compatible donors between Algerian and other North Africans, and will serve this data as reference for HLA and disease association studies .

Key words: HLA polymorphism, Allele frequencies, Genetic relationships.

## ملخص:

### ملخص:

مستضد الكريات البيضاء (HLA) هو جزء من معقد وراثي موضعي في البشر على الذراع القصيرة للكروموزوم 6، وهو نظام متعدد الجينات متعدد الاليلات يستخدم غالباً في المنظور الأنثروبولوجي كعلامة وراثية لتحليل السكان.

يتضمن هذا العمل دراسة خصوصية نظام HLA لدى 70 مريض جزائري مسجلين في إطار التبرع بالكلية والبحث عن خلل في نظام HLA في وحدة المناعة بالمركز الاستشفائي الجامعي حسيبة بن بوعلي بالبلدية في الفترة ما بين 2016 و 2019 النتائج تظهر أن الأليلات الأكثر شيوعاً عند سكان الجزائر هي: HLA-A \* 02 (19.15 ٪)، HLA-B \* 08 (14.43 ٪)، HLA-C \* 07 (29.32 ٪)، HLA-DRB1 \* 03 (17.73 ٪) و HLA-DQB1 \* 02 (27.14 ٪).

وتبين المقارنات مع بيانات السكان الآخرين في جميع أنحاء العالم أن الجزائريين قرييون جداً من شمال أفريقيا وبعض الأوروبين ومساعدتهم في استخدام علم الوراثة لوصف تنوع السكان المختلفين، علاوة على ذلك، فإن هذه البيانات تطور المعرفة الحالية بالبنية الجينية للجزائريين والتي ستحتفظ بقاعدة بيانات للعثور على متبرعين متوافقين بين الجزائريين وغيرهم من مواطني شمال إفريقيا، وستستخدم هذه البيانات كمرجع لدراسات HLA وارتباط الأمراض.

الكلمات الرئيسية: تعدد أشكال HLA ، التردد الأليلي، العلاقة الجينية



# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> : Carte simplifiée du CMH humain, HLA.....	<b>18</b>
Figure 2 : Cartographie des gènes HLA sur le chromosome 6 humain.....	<b>19</b>
Figure 3 : Structure des molécules HLA de classe I et de classe II.....	<b>19</b>
Figure 4 : Organisation génomique du locus DR 18.....	<b>22</b>
Figure 5 : Gènes du système HLA. ....	<b>23</b>
Figure 6 : Polymorphisme des gènes HLA- I.....	<b>24</b>
Figure 7 : Distribution intrafamiliale des haplotypes HLA.....	<b>25</b>
Figure 8 : représente un exemple de famille avec transmission haplotypique (en bloc) pour les quatre premiers enfants. Le cinquième enfant correspond à un sujet recombinant, avec un haplotype nouveau (noté c/d) d'origine maternelle.....	<b>26</b>
Figure 9 : Exemple de déséquilibre de liaison.....	<b>26</b>
Figure 10 : Nomenclature des molécules et des gènes HLA .....	<b>28</b>
Figure 11 : Graphique montrant le nombre d'allèles nommés par année de 1987 à fin mars 2022.....	<b>28</b>
Figure 12 : : La technique d'amplification de l'ADN par PCR. © gnis pedagogie.org.....	<b>39</b>
Figure 13 : L'ADN après extraction.....	<b>42</b>
Figure 14 : étapes d'électrophorèse sur gel d'agarose.....	<b>45</b>
Figure 15 : lecture du gel d'agarose.....	<b>46</b>

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 01:</b> nombre des allèles HLA.....	29
<b>Tableau 02 :</b> nombre des allèles HLA de classe I .....	29
<b>Tableau 03 :</b> nombre des allèles HLA de classe I – pseudogenes .....	29
<b>Tableau 04:</b> nombre des allèles HLA de classe II .....	30
<b>Tableau 05 :</b> nombre des allèles HLA de classe II-DRB .....	30
<b>Tableau 06 :</b> Les volumes pour préparer la plaque micro-ssp .....	43
<b>Tableau 07 :</b> Fréquences des allèles HLA-A , HLA-B et HLA-C.....	51
<b>Tableau 08 :</b> Test t pour un échantillon (Locus A).....	52
<b>Tableau 09 :</b> distribution des fréquences allélique HLA-A selon les willaya d'origine .....	53
<b>Tableau 10:</b> Test t pour un échantillon (Locus B).....	55
<b>Tableau 11 :</b> distribution des fréquences allélique HLA-B selon les willaya d'origine .....	57
<b>Tableau 12 :</b> distribution des fréquences allélique HLA-C selon les willaya d'origine .....	61
<b>Tableau 13:</b> Fréquences des allèles HLA-DR.....	62
<b>Tableau 14 :</b> distribution des fréquences allélique HLA-DRB1 selon les willaya d'origine .	65
<b>Tableau 15 :</b> Fréquences des allèles HLA-DQB1.....	66
<b>Tableau 16 :</b> distribution des fréquences allélique HLA-DQB1 selon les willaya d'origine .	68
<b>Tableau17 :</b> Test t pour un deux échantillons indépendants( Locus A*Locus B).....	69
<b>Tableau 18 :</b> Test t pour un deux échantillons indépendant( Locus A*Locus C).....	69
<b>Tableau 19 :</b> Test t pour un deux échantillons indépendants( Locus B*Locus C).....	70

# LISTE DES GRAPHES

<b>Graphe 1</b> : répartition des sujets selon le sexe.....	48
<b>Graphe 2</b> : diagramme représente la répartition des sujets selon l'âge .....	49
<b>Graphe 3</b> : répartition des sujets selon la date de leur recrutement .....	49
<b>Graphe 04</b> : répartition des sujets selon la région géographique.....	50
<b>Graphe 05</b> : Répartition de notre population étudiée selon le service demandeur.....	50
<b>Graphe 06</b> : fréquences des allèles HLA-A chez 70 sujets algériens .....	52
<b>Graphe 07</b> : fréquences des allèles HLA-B chez 70 sujets algériens .....	55
<b>Graphe 08</b> : fréquences des allèles HLA-C chez 70 sujets algériens .....	59
<b>Graphe 09</b> : fréquences des allèles HLA-DRB1 chez 70 sujets algériens.....	63
<b>Graphe 10</b> : fréquences des allèles HLA-DQB1 chez 70 sujets algériens.....	67

# LISTE DES ABREVIATIONS

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**Ag** : Antigène

**Bet** : Bromure d'Éthidium

**β2m** : β 2 microglobine

**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

**DL** : Déséquilibre de Liaison

**DO** : Densité Optique

**DNTP** :dèsoxy-Nucléotide-Tri-Phosphate

**EDTA** : Ethylène Diamine Tétracétique  
Acide

**H2** : Histocompatibilité 2

**Hcl** : chlorure d'Hydrogène

**HLA** : Humain Leucocyte Antigène

**HSP**: Heat Shock Proteins

**Ig** : Immunoglobuline

**MgCl<sub>2</sub>** : Chlorure de Magnésium

**NaCl**: Chlorure de sodium

**OMS** : Organisation Mondiale de la santé

**PCR-SSP** : Polymérase Chain Réaction Séquence Spécifique Primer

**PCR-SSO** :Polymerase Chain Reaction Sequence Specific oligonucleotides

**PH** :Potentiel Hydrogène

**RFLP** : Polymorphisme de Longueur des Fragments de Restriction

**SSO** : Sequence-Specific Oligonucleotide primed

**SBT** : Sequence Based Typing

**SDS** : Sodium Dodécyl Sulfate

**ACD** : Anticoagulant Citrate  
Dextrose.

**TNF**: Tumor Necrosis Factor.

**Fr** : Fréquence.

°C : Degré Celsius

µl : Microlitre

**WHO** . World Health Organization

**CHU** : Centre Hospitalo-universitaire.

# Glossaire

**Anthropologie** : L'étude de la diversité humaine et de l'évolution biologique, dans le but principal de reconstituer l'histoire de la colonisation mondiale depuis l'origine de l'Homo sapiens. Il est spécialisé dans l'analyse biostatistique et bio-informatique des données moléculaires de différentes régions du génome, telles que les régions HLA, l'ADN mitochondrial et les chromosomes Y, mais aussi des systèmes classiques et des SNPs et STRs nucléaires .

**Allèles** : différentes versions d'un même gène sont appelées allèles. Chaque allèle se distingue par une ou plusieurs différences de séquence nucléotidique. Ces différences résultent de mutations ou de recombinaisons génétiques dans l'histoire de l'espèce. Tous les allèles d'un gène occupent le même locus (position) sur un seul chromosome.

**Phénotype** : Expression du génotype (forme « visible » de celui-ci)

**Locus** : Il s'agit de l'emplacement physique d'un gène sur le chromosome

**Taq polymérase** : ADN polymérase utilisé pour la duplication de l'ADN dans la réaction de PCR, cette polymérase, extraite de *thermophilus aquaticus* (microorganisme vivant près des sources hydrothermales où la température dépasse les 100°C) a la propriété de résister à de très hautes températures, comme celles utilisées lors de la PCR et donc de rester active pendant la réaction

**Hétérozygote** : pour un gène ou un locus donné, exprime deux allèles différents (le sujet hétérozygote possède le même phénotype que l'homozygote dominant A/A, mais son génotype est différent A/a)

**Phénotype** : Expression du génotype (forme « visible » de celui-ci)

**Soi** : correspond à l'ensemble des molécules résultant de l'expression des gènes d'un individu.

**Haplotype** : est un groupe d'allèles de différents loci situés sur un même chromosome et habituellement transmis ensemble.

**Grefe** : Transfert de cellules, de tissus, ou d'organes prélevés soit sur le malade lui-même (autogrefe) ou sur un donneur (allogrefe ou xénogrefe). La personne au bénéfice de la greffe s'appelle receveur. La compatibilité entre donneur et receveur est capitale. La greffe de moelle osseuse est une procédure médicale très délicate utilisée dans le traitement des leucémies

**Génome** : c'est d'un point de vue fonctionnel, l'ensemble du contenu génétique (gènes et séquences régulatrices) nécessaire à l'édification, au fonctionnement et à la reproduction de chaque organisme. C'est d'un point de vue constitutif, l'ensemble des séquences d'ADN d'un organisme.

**Gène** : Unité fonctionnelle localisée sur un chromosome, et codant pour un ARN

**CMH** : Ensemble de loci, extrêmement proches les uns des autres (ils présentent une liaison génétique étroite) codant pour les molécules d'histocompatibilité qui ont pour fonction de présenter les antigènes aux lymphocytes, lesquels doivent ensuite différencier les antigènes de l'organisme (soi) des antigènes étrangers (non-soi) et les

## Introduction

Le système HLA est le système génétique le plus polymorphe chez l'homme. Son importance a été d'abord démontré en histocompatibilité. Ensuite, il s'est très vite révélé précieux pour l'étude des populations, le typage HLA de cette diversité structurale est largement utilisé en médecine pour la sélection de donneurs et de receveurs de transplantation d'organes ou de greffe de cellules souches hématopoïétiques et dans l'évaluation de risque vis-à-vis de certaines maladies telles que la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Bechet... D'un point de vue anthropologique, le polymorphisme du système HLA et l'existence de déséquilibre de liaison ont permis d'améliorer nos connaissances sur les populations, en particulier sur les mécanismes d'isolation génétique et de métissage inter populationnel (**Retima et al., 2017**)

Le complexe majeur d'histocompatibilité est un système multigénique hautement polymorphe codant pour les molécules Human leucocyte Antigen (HLA) situé sur le bras court du chromosome 6 chez l'homme sur une distance de 3,6 méga bases. Il est divisé en trois régions : la région de classe I télomérique, la région de classe II centromérique et la région de classe III intermédiaire, initialement identifiées par J. Dausset et comporte 224 gènes (**Moalic, 2008**) et (**Giannoli, 2011**).

Les molécules HLA codées par ces gènes sont des glycoprotéines transmembranaires exprimées sur toutes les cellules nucléées de l'organisme pour la classe I ou uniquement sur les cellules participant à la réponse immunitaire (monocytes, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B et lymphocytes T activés) (pour la classe II). Ces molécules jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la réponse immunitaire. Elles sont capables de reconnaître et de se lier à des antigènes étrangers à l'organisme « non soi » et de les transporter à la surface cellulaire pour les présenter aux lymphocytes T. Elles sont responsables de la reconnaissance du soi et du non soi et, à ce titre, elles définissent l'identité biologique d'un individu (**Brick, 2015**).

Le système HLA est caractérisé par un extrême polymorphisme, chaque gène ayant plusieurs allèles codants pour des protéines différentes. Les gènes HLA étant très proches les uns des autres, toute la région est transmise en bloc (en haplotype) à la descendance. En raison de ces caractéristiques génétiques, l'exploration du système HLA revêt un intérêt capital dans



de nombreux domaines dont la médecine (appariement donneur - receveur, aide au diagnostic et à la prédiction de certaines maladies infectieuses), l'anthropologie et la génétique des populations (**Brick, 2015**).

L'objectif de notre travail consiste à explorer et à exploiter des résultats du typage HLA dans l'étude du polymorphisme du système HLA au sein de la population algérienne. Ainsi que les résultats obtenus de la prise en charge immunologique des patients candidats pour une transplantation rénale, ces patients admis au niveau de l'unité d'immunologie de Hassiba Ben Bouali de (CHU de Blida), ce travail est divisé en deux parties la première dans laquelle on a abordé des rappels bibliographiques et la deuxième dans laquelle on a abordé le matériel et la méthode utilisés ainsi que les résultats et la discussion obtenus, et enfin une conclusion ainsi en ce qui concerne :

Quelles sont les spécificités des allèles HLA les plus fréquentes qui caractérisent notre population algérienne

# Chapitre I : système HLA

## I.1 HISTORIQUE

L'histoire de nos connaissances du système HLA est jeune. Comparativement aux découvertes scientifiques qui se sont déjà succédé à un rythme rapide au XIX<sup>ème</sup> siècle, le XX<sup>-ème</sup> siècle vit une accélération de leur cadence. Dès le début des années 1950, Jean Dausset établit qu'il existe des groupes de globules blancs (groupes leucocytaires), de même qu'il y en a pour les érythrocytes (A, B, AB et O). Il s'est intéressé aux malades qui ont un nombre anormalement bas de globules blancs (leucopéniques). A partir de leur sérum, il découvre l'existence d'anticorps capables d'agglutiner les globules blancs d'un autre individu (Nydegger, 2009 ; Carosella, 2015).

Rapidement, il a été s'avéré que ces anticorps blancs sont dus aux nombreuses transfusions que le malade a reçues et qu'il ne s'agit pas d'auto-anticorps responsables de la leucopénie. Il en déduit qu'il existe des groupes de globules blancs, comme il existe les groupes de globules rouges. Mais, à la différence des groupes sanguins A, B et O, les anticorps contre les globules blancs n'existent pas à l'état naturel ; l'immunisation par transfusion ou par grossesse est ici nécessaire. C'est alors que Jean Dausset a été imaginé une stratégie simplificatrice : utiliser le sang d'un seul et même donneur pour transfuser le malade qui, de ce fait, ne pourra s'immuniser que contre les globules blancs d'un seul donneur. Ce qui fut fait. Au bout de quelques semaines, Jean Dausset constate l'apparition d'anticorps qui n'agglutinent que les leucocytes de la moitié du panel des donneurs volontaires. Cette découverte fut publiée dans l'article princeps paru en 1958 dans *Acta Haematologica* où Jean Dausset soulignait déjà l'importance possible de ces groupes en transplantation (Carosella, 2015).

Jean Dausset fut le premier à réaliser la complexité du système génétique, analogue au système H2 de la souris. Pour démontrer son hypothèse, il testa 50 sérums sur 50 individus à l'aide de deux techniques : leuco agglutination et test de lyse des leucocytes. L'analyse de cet énorme tableau permettait d'affirmer l'existence d'au moins 8 groupes qui devaient appartenir à un système unique que Jean Dausset dénomma Hu-1, selon la nomenclature proposée par George Snell pour les systèmes analogues au système H2 —Hul pour homme et —1|| pour le premier système. Il fallait prouver que, comme le système H2, le système Hu-1 détermine le devenir des greffes. En 1964, avec l'immunologiste-chirurgien américain

Félix Rapaport, il pratique une série de greffes de peau sur des volontaires et montre qu'il y a bien une corrélation entre la compatibilité du système Hu-1 et la survie des greffes de peau. Les groupes leucocytaires sont en réalité des groupes tissulaires ouvrant la voie à la transplantation d'organes. Etudiant les malades greffés de reins, Jean Dausset a pu montrer que la survie du greffon était corrélée au nombre d'incompatibilités dans le système Hu-1, devenu entre-temps HLA (Human Leucocyte Antigen) (Ferrer et al., 2005 ;Carosella, 2015).

## I.2 DEFINITION

Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ou système HLA chez l'homme est situé sur le bras court du chromosome 6 et occupe une région de 3 600 kb. La région HLA porte plus de 200 gènes codant pour des divers produits, ce qui en fait la région avec le plus grand nombre de gènes exprimés dans le génome humain.

Le principal produit codé dans le CMH est l'antigène majeur d'histocompatibilité, la glycoprotéine dite allogénique qui provoque le rejet de greffe entre individus de la même espèce (Robert *al.*,2018). Ces antigènes sont des glycoprotéines de surface cellulaires portent l'identité biologique de l'individu (Chatenoud et *al.*,2012). Ils sont pour la reconnaissance du "soi" et du "non-soi », jouant ainsi un rôle décisif dans l'initiation des réponses immunitaires adaptatives par la présentation des peptides aux cellules impliquées. Ces gènes et molécules sont impliqués dans la présentation des antigènes. (Voir figure 1)

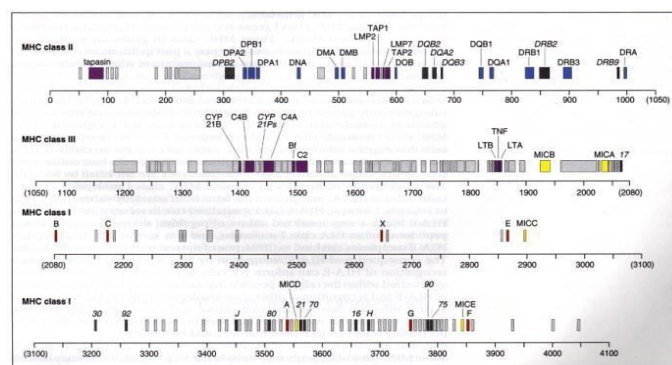
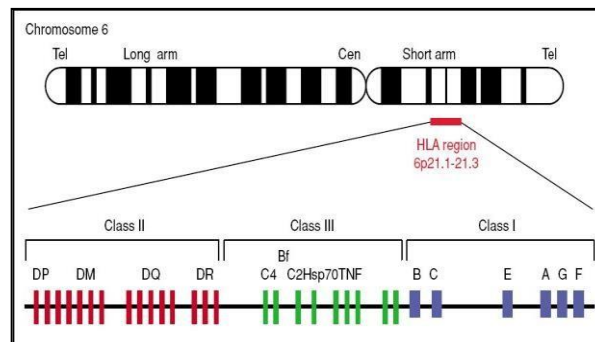


Figure 1 : Carte simplifiée du CMH humain, HLA (Parham,2003)

### I.3 Structure des molécules HLA

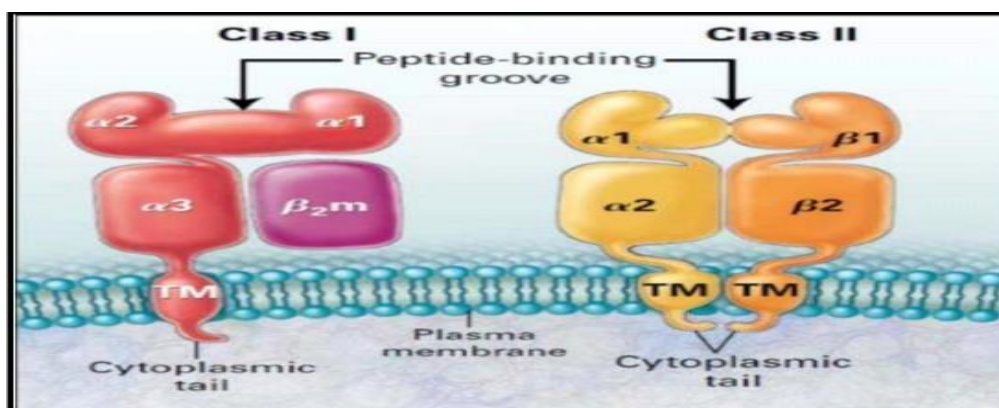
Les molécules HLA sont des glycoprotéines transmembranaire hétérodimériques (**Labalette et al., s. d.**), les molécules de classe I ou de classe II du HLA ont été isolées et purifiées, puis la structure tridimensionnelle de leurs domaines extracellulaires a été déterminée par cristallographie aux rayons X Malgré le polygénisme et le polymorphisme des molécules HLA, leur structure tridimensionnelle fait preuve d'une grande homogénéité. (**Chillet et Eric, 2010.**) (Voir figure2 )



**Figure 2 :** Cartographie des gènes HLA sur le chromosome 6 (**Moalic, 2018**).

#### I.3.1 Structure des molécules HLA de classe I :

Les produits des gènes HLA-A, B et C sont des glycoprotéines formées de l'association non-covalente d'une chaîne lourde polymorphe  $\alpha$ , à une chaîne légère non polymorphe  $\beta_2$ -microglobuline. (Figure 3)



**Figure 3 :** Structure des molécules HLA de classe I et de classe II. (**Chatenoud Bach,2012**)

### I.3.1.1 La chaîne lourde $\alpha$

La chaîne lourde  $\alpha$  est une protéine glycosylée d'environ 350 AA, avec un poids moléculaire de 45000 daltons, comporte :

- 3 domaines extracellulaires  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  et  $\alpha 3$  d'environ 90 AA. Les domaines  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  les plus externes portent le polymorphisme de la molécule, tandis que le domaine  $\alpha 3$  est conservé.
- Une région transmembranaire hydrophobe de 25AA.
- Un court segment hydrophile intra cytoplasmique C-terminal de 30-40AA. Recherche bibliographique 9 Sa structure tridimensionnelle montre une cavité entre les domaines  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ , dans ce sillon peut se glisser un peptide de 8 à 10AA. (**Bjorkman et al.,2005**)

### I.3.1.2 La chaîne $\beta 2$ -microglobuline

La chaîne  $\beta 2$ -microglobuline, commune à toutes les molécules HLA, est une protéine non glycosylée de 99AA. Elle comprend un seul domaine, associé à la chaîne lourde  $\alpha$  au niveau du domaine  $\alpha 3$  par des liaisons non covalentes. Ce domaine renferme un pont S-S, son poids moléculaire est de 12000 daltons et codé par un gène localisé sur le chromosome 15 (donc, en dehors du HLA). (**Bjorkman et al. ,2005**)

### I.3.2 Structure des molécules HLA de classe II

Les molécules HLA de classe II sont des protéines dimériques hétérogènes, elles sont constituées de deux chaînes polypeptidiques différentes  $\alpha$  et  $\beta$ , codées par deux gènes distincts au sein du HLA. La chaîne  $\alpha$  est une glycoprotéine de 33 kDa constituée de deux domaines extracellulaires,  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$ . La chaîne  $\beta$  est une glycoprotéine de 28 kDa constituée de deux domaines extracellulaires,  $\beta 1$  et  $\beta 2$ . Ce sont les domaines  $\alpha 1$  et  $\beta 1$  qui constituent la poche à peptide, le peptide est long et déborde les extrémités de la poche. Comme pour les molécules de classe I, le peptide est indispensable à la stabilité de la molécule. Les molécules de classe II sont codées par les allèles du locus DP, DR et DQ, chaque locus abrite les gènes A et B codant respectivement les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  (ex. DP $\alpha$  et DP $\beta$ ). (Espinosa et Chillet,2010)

### I.4 Immunogénétique du système HLA

Les molécules HLA sont des glycoprotéines membranaires codées par une série de gènes regroupés sur un segment chromosomique de 4000 kb (kilobases), ce qui correspond à 1/1000 du génome humain, appelé région HLA et porté par le bras court du chromosome 6. Certaines maladies auto-immunes sont liées à des allèles HLA spécifiques : (Delves,2021)

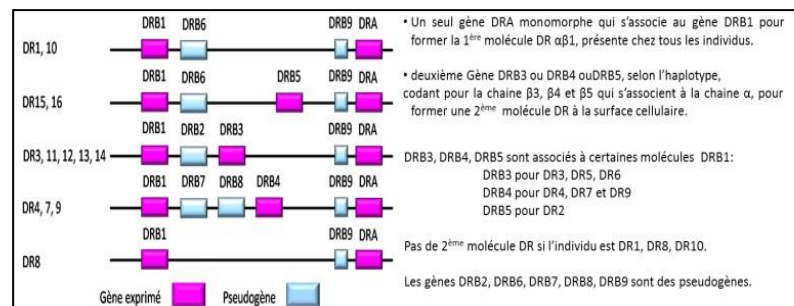
- Sclérose en plaques à HLA-DR2
- Narcolepsie à HLA-DR2 et HLA-DQB1\*06 :02
- Psoriasis à HLA-C\*06 :02
- Polyarthrite rhumatoïde à HLA-DR4
- Diabète de type 1 à HLA-DQ2 et HLA-DQ8
- Spondylarthrite ankylosante et arthrite réactive à HLA-B27(Delves,2021)

### I.4.1 Les gène HLA de classe I

En position télomérique, elle s'étend sur environ 2000 kb. Elle comprend plus de 20 gènes identifiés dont les principaux sont les gènes **HLA A, HLA B, HLA C de classe I classiques** ; ils codent pour la chaîne  $\alpha$  des molécules HLA de classe I en plus des gènes HLA de classe I **non classiques (HLA-E, HLA-F, HLA-G)** et les gènes apparentés à la classe I (HLA I like) (Forbes et Trowsdale, 1999)

### I.4.2 Les gène HLA de classe II

Sont en position centromérique, elle s'étend sur environ 1000 kb. Elle comprend environ 32 gènes dont les principaux sont les gènes **DRA, DRB, DQA, DQB, DPA et DPB** ; codant pour les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  des molécules HLA classe II. au moins 10 gènes HLA transcrits (DRA, DRB1, DRB3, DRB4, DRB5, DPA, DPB1, DQA, DQB1, DMA, DMB, DOA, DOB) (Les gènes DRB3, DRB4 et DRB5 ne sont pas toujours transcrits, cela dépend des gènes DR $\beta$ 1). (Pichon *et al.*, 1996) voir (Figure 04)

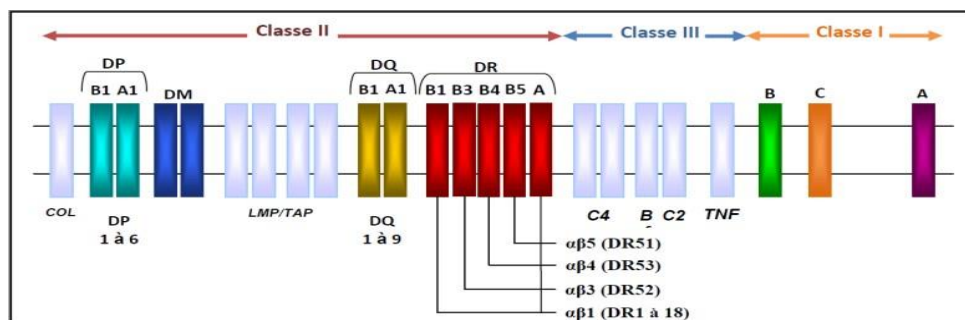


**Figure 04** : Organisation génomique du locus DR 18 (Benhalima, 2005)

### I.4.3 Les gènes de classe III :

Localisée entre B et DR elle s'étend sur environ 1000kb, avec au moins 30 gènes dont les principaux codent pour les composants du complément C2, facteur B, C4 (C4A et C4B), pour les tumornecrosis, et pour les protéines de choc thermique Hsp 70 (**HeatShockProtein**).

Ces  $\beta$  et TNF  $\alpha$  factor: TNF gènes n'ont aucun rôle de présentation de peptides antigéniques et seuls les gènes de classe I et II codent pour les antigènes d'histocompatibilité. (**Tumer et al., 2022**) (Voir figure 5)



**Figure 5** : Gènes du système HLA. (**Abul et al., 2013**)

## I.5 Caractéristiques du système HLA

Une des caractéristiques majeures du système HLA est son extraordinaire polymorphisme génétique. Il est ainsi exceptionnel voire impossible de trouver deux sujets non apparentés qui soient strictement identiques au niveau de tous leurs gènes HLA. Le polymorphisme est défini au sein d'une population par le nombre et la fréquence des allèles à un locus. Les gènes HLA possèdent 3 caractéristiques importantes : (**Eliaou, 2007**)

**-Polymorphisme** : chaque gène est multi-allélique sauf HLA-DRA

**-Codominance** : chez un sujet hétérozygote, les deux allèles sont exprimés.

**-Liaison étroite** : tous les gènes situés sur un même chromosome se transmettent en bloc à la descendance sous forme d'haplotype. (**Eliaou, 2007**)



## I.5.1 Polymorphisme

Une caractéristique majeure de système HLA est son extraordinaire polymorphisme génétique. Les gènes codant pour les molécules HLA de classe I et II sont les plus polymorphes du génome humain. Le polymorphisme est le résultat de mutations ponctuelles, mais également de conversions géniques et de recombinaisons homologues ayant eu lieu au moment de la méiose. C'est pour cela que les différents allèles HLA sont très proches entre eux au sein d'un même locus, mais également entre plusieurs loci de la même classe, et que l'on dit que les molécules HLA sont des mosaïques de déterminants antigéniques. (Traherne,2008 ) et (Oosterhout , 2009)

Chaque individu est hétérozygote pour la plupart de ses gènes HLA de classe I et de classe II, et n'exprime qu'un ou deux des allèles de chaque gène présent dans l'espèce humaine.

La diversité génétique extrême du système HLA est portée par un nombre important de locus et pour de nombreux loci par un nombre considérable d'allèles. Si l'on ne considère que les 6 séries alléliques principales HLA (A, B, C, DR, DQ, DP). Cette caractéristique rend chaque individu quasiment unique (Iabelle et al) .

En effet, c'est par la comparaison des individus d'une population que peut être défini le polymorphisme du système HLA. Les bases moléculaires du polymorphisme du système HLA sont la présence de nombreux gènes multi-alléliques et une transmission codominante des gènes .

La majorité du polymorphisme allélique est concentrée au niveau des exons 2 et 3 qui codent pour les domaines externes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  impliqués dans le site de fixation peptidique et dans la région de contact avec le TCR. Le domaine  $\alpha 3$  et la  $\beta 2m$ , en revanche, sont très conservés. (Figure 6) (Revillard,2001)(Chatnoud et François ,2008) (Voir figure 6)

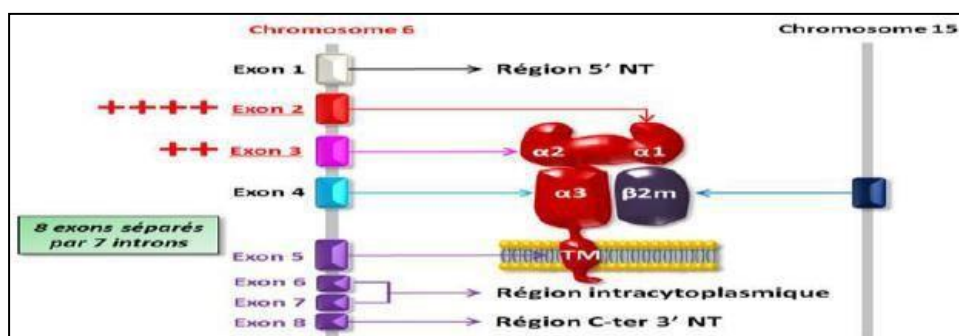
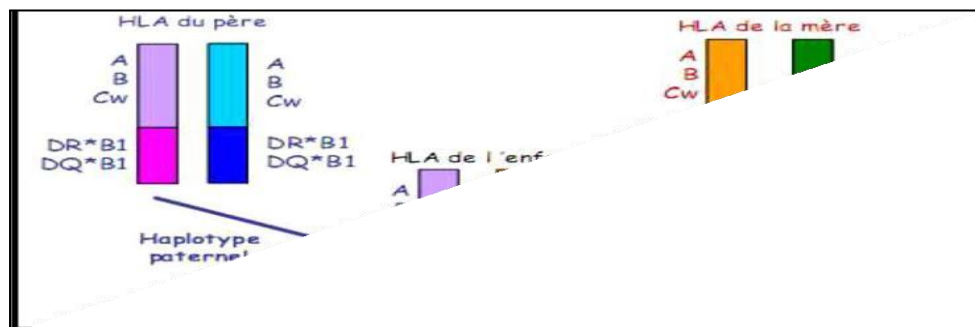


Figure 6 : Polymorphisme des gènes HLA- I. (Benhalima,2005)

## I.5.2 Codominance

Pour chaque locus, le gène d'origine paternelle et le gène d'origine maternelle sont exprimés dans la même cellule. Les protéines codées par chaque haplotype sont donc coexprimées par chaque cellule. Donc, chaque enfant aura une moitié du génome du père et une autre de la mère, appelé haplotype et un enfant sur 4 aura une forte chance d'être HLA identique avec ses frères (**Espinosa etChillet, 2006**).

Si la personne est hétérozygote à ce locus, les produits des deux allèles de ce locus sont présents à la surface cellulaire, la transmission des gènes HLA se fait selon la loi de Mendel en bloc des parents aux enfants (**Figure 9**) donc chaque enfant aura un haplotype paternel et un haplotype maternel. (**Klein et Akie,2000**) (Voir figure 7)



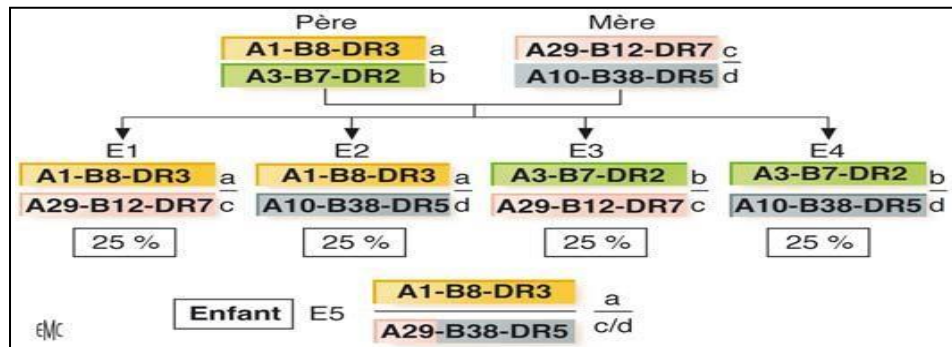
**Figure 7** : Distribution intrafamiliale des haplotypes HLA. (**Bignon et al .,1992**)

## I.5.3 Liaison étroite et transmission en bloc :

La liaison étroite signifie que tous les gènes sont transmis en bloc des parents aux enfants. Si l'on appelle a et b les haplotypes du père, c et d ceux de la mère, chaque enfant hérite un haplotype paternel et un haplotype maternel. Il y aura quatre types d'enfants ac, ad, bc et bd. Ainsi la probabilité pour deux enfants d'une même fratrie d'être HLA identiques est de 25%, d'être HLA différents de 25% et d'être HLA semi-identiques de 50% .40 (**Chatenoudt et Bach,2008**).

Transmission familiale des haplotypes human leukocyte antigen(HLA). L'enfant E5 est appelé « recombinant HLA » avec un nouvel haplotype noté c/d d'origine maternelle (événement rare, environ 1 %) Une recombinaison entre deux haplotypes (crossing-over)

peut survenir dans les cellules germinales maternelles ou paternelles, créant un nouvel haplotype. A. (Cesbron et al., 2015) (Voir figure 8)



**La Figure 8** : représente un exemple de famille avec transmission haplotypique (en bloc) pour les quatre premiers enfants. Le cinquième enfant correspond à un sujet recombinant, avec un haplotype nouveau (noté c/d) d'origine maternelle. (Cesbron et al., 2015).

**I.5.4 Déséquilibre de liaison :**

En théorie tout allèle d'un locus HLA peut être associé à n'importe quel allèle d'un autre locus : mais certains allèles d'un locus sont associés préférentiellement avec des allèles d'un autre locus. Cette association est plus fréquente que ne le voudrait le hasard.

Le déséquilibre de liaison est la différence entre la fréquence observée pour une combinaison particulière d'allèles et la fréquence attendue à partir des fréquences individuelles des allèles. La fréquence attendue pour une combinaison donnée peut être calculée en multipliant les fréquences des allèles. par exemple, dans la population caucasienne HLA-A1 coexiste très souvent avec HLA-B8 et HLA-DR3. Ceci signifie que la probabilité de trouver associés deux allèles particuliers est supérieure au simple hasard. (Eliaou, 2007) (Voir figure 9)

Exemple : combinaison allélique (haplotype)	
HLA-B8/HLA-DR3	
$F_{pop} B8 = 0.10$	$F_{th} B8-DR3 = (0.10 \times 0.12) 0.012$
$F_{pop} DR3 = 0.12$	$F_{ob} B8-DR3 = 0.074$
Déséquilibre de liaison ( $\Delta$ ) = 0.062	
Exemples de combinaison d'allèles en déséquilibre de liaison	
A1, B8	53.2
B7, DR2	36.8
B8, DR3	61.3
DR2, DQ1	93.6
DR4, DQ3	87.5

**Figure 9** : Exemple de déséquilibre de liaison. (Eliaou, 2007)

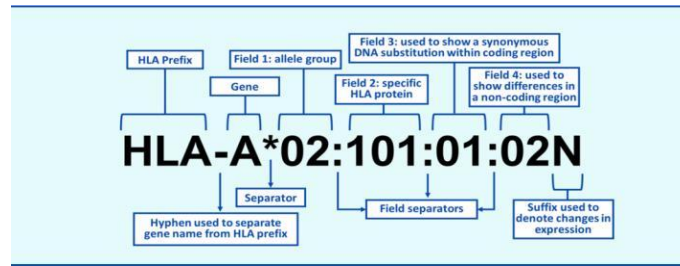
## II. Chapitre II : Nomenclature, dénombrement et Typage des allèles HLA

### II.1 Nomenclature

Devant l'accumulation des données et en raison de la diversité (polymorphisme) de ce système, un comité de nomenclature internationale définit régulièrement des règles strictes d'écriture, celles-ci permettent de référencer clairement les régions géniques (loci), les allèles (ou gènes), les produits (ou antigènes) HLA propres à ce CMH. Des équivalences avec d'anciennes désignations sont également précisées (**March et al., 2010**).

D'une façon générale, chaque spécificité moléculaire HLA est désignée par une lettre précisant le locus auquel elle appartient (HLA-A pour locus A) suivie par son numéro spécifique (exemples : HLA-A2 ; HLA-B27). Pour le locus C, et afin d'éviter toute ambiguïté avec les protéines du complément, la lettre W(pour « Workshop ») est accolée à C (exemple : HLA-Cw2). Il est également encore d'usage de mentionner, pour certains antigènes, la spécificité large (broad) à laquelle elle appartient sérologiquement. Ainsi les deux spécificités antigéniques A25 et A26 furent officiellement reconnues en 1972 comme une subdivision de la spécificité « broad» A10, identifiée depuis 1970. Cette information est alors précisée de la façon suivante : A25(10) A26(10). Ceci est le cas de nombreuses autres spécificités à chaque locus. (**Cesbron et al., 2015**)

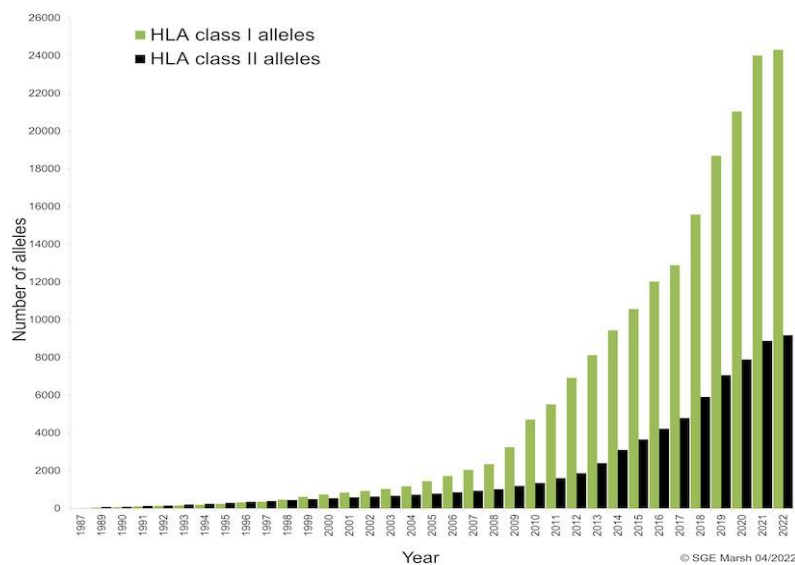
On distingue la nomenclature des antigènes définis (par sérologie et/ou technique cellulaire) qui répond aux règles ci-dessus, de celle des gènes (allèles) codant ces produits antigéniques. Dans cette dernière, un allèle est référencé par le locus auquel il appartient suivi d'un astérisque (\*) puis de deux chiffres (incluant le 0 si nécessaire) pour désigner la spécificité allélique (exemple HLA-A\*03, HLA-B\*35). Ces deux premiers chiffres sont identiques, sauf rares exceptions, à la spécificité antigénique correspondante. Enfin, pour préciser encore le variant allélique d'un allèle donné, deux chiffres supplémentaires sont utilisés (exemple : HLA-B\*27/05) (**cesbron et al ., 2015**) (Voir figure 10)



**Figure10:** Nomenclature des molécules et des gènes HLA (March *et al.*, 2010)

## II.2 Dénombrement des allèles HLA

Le graphique suivant montre le nombre d'allèles nommés par année de 1987 à la fin de mars 2022 décrit par le Professeur Steven GE Marsh, Président, Comité de la nomenclature de l'OMS pour les facteurs du système HLA ( March , 2022) (Voir figure11 )



**Figure 11 :**Graphique montrant le nombre d'allèles nommés par année de 1987 à fin mars 2022(Marsh, 2022)

Les tableaux montrent le nombre actuel des allèles HLA classe I, HLA classe I pseudogènes , HLA classe II et HLA classe II DR.

**Tableau I :** nombre des allèles HLA ( Marsh, 2022)

Nombre des alleles HLA	
Alleles HLA de classe I	24308
Alleles HLA de classe II	9182
Alleles HLA	33490
Autres alleles non HLA	655

**Tableau II :** nombre des allèles HLA de classe I ( Marsh 2022)

Genes	A	B	C	E	F	G
Alleles	7452	8849	7393	310	50	102
Proteines	4355	5343	4095	121	7	35
Nulls	375	308	319	8	0	5

**Tableau III :** nombre des allèles HLA de classe I – pseudogènes (SGE Marsh 2022)

Genes	H	J	K	L	N	P	S	T	U	V	W	Y
Alleles	67	27	6	5	5	5	7	8	5	3	11	3
Proteines	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nulls	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

**Tableau IV :** nombre des allèles HLA de classe II ( SGE Marsh 2022)

Genes	DR	DR	DQ	DQ	DQ	DP	DP	DP	DP	DM	DM	DO	DO
	A	B	A1	A2	B1	A1	A2	B1	B2	A	B	A	B
Alleles	32	4018	442	40	2230	406	5	1958	6	7	13	12	13
Proteines	5	2736	205	11	1407	173	0	1223	0	4	7	3	5
Nulls	0	171	9	0	97	11	0	101	0	0	0	1	0

**Tableau V :** nombre des allèles HLA de classe II-DRB ( SGE Marsh 2022)

Genes	DRB1	DRB2	DRB3	DRB4	DRB5	DRB6	DRB7	DRB8	DRB9
Alleles	3196	1	423	215	171	3	2	1	6
Proteines	2152	0	314	139	131	0	0	0	0
Nulls	109	0	20	23	19	0	0	0	0

### II.3 HLA et populations :

Au cours des dernières décennies, plusieurs centaines de populations humaines ont été testées par des méthodes immunologiques pour des systèmes hautement polymorphiques, et ces données nous permettent aujourd'hui de décrire les différenciations génétiques des populations humaines, de manière très détaillée, à l'échelle planétaire (**Mazaz et Pellegrini., 1990**).

Le système HLA est considéré comme marqueur d'une expression génétique identitaire , il s'est très vite révélé extrêmement précieux pour les généticiens de populations, en raison de son très grand polymorphisme et de la transmission en bloc (haplotypique) de l'ensemble de ces marqueurs présents sur le chromosome 6 . Les techniques d'étude du polymorphisme au niveau génomique permettent l'identification régulière de nouveaux allèles dans chaque série (A, B, C, DR, DQ et DP) lors d'études anthropologiques élargies, de même l'identification de nouveaux gènes dans la région du CMH, même si leur polymorphisme est plus limité, apporte encore plus d'intérêt à cette région chromosomique. Les rares recombinaisons chromosomiques entre marqueurs de la région HLA, le déséquilibre de liaison caractéristique de certains haplotypes, les variations de fréquences d'allèles selon les origines ethniques, les résistances ou susceptibilités aux maladies représentent des éléments d'étude et de compréhension de la dynamique des populations. (**Cesbron et al .,2015**).

Enfin, le polymorphisme HLA et la rareté de certains allèles ont donné à ce système immunogénétique une très grande valeur informative dans l'expertise médico-légale, appliquée par exemple à la recherche ou l'exclusion de paternité. (**Moalic et Ferec ,2005**)



## II.4 Typage des molécules HLA

Les typages HLA sont effectués dans certains cas relativement bien définis s'intégrant dans une démarche diagnostique (maladie de Behçet, rhumatisme inflammatoire du groupe des spondylarthropathies, narcolepsie, rétinoblastome de Birdshot...), de recherche de critères de sévérité (épitope partagé au cours de la polyarthrite rhumatoïde) ou bien entendu dans le cadre d'une greffe de moelle ou d'organe. Les protéines correspondant aux antigènes tissulaires de classe I sont exprimées sur la presque totalité des cellules de l'organisme (à l'exception des globules rouges) alors que les antigènes tissulaires de classe II sont exprimés sur les cellules du système immunitaire (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques, certaines cellules épithéliales). Les gènes codant pour ces protéines sont extrêmement polymorphes, conduisant à un panel très large de protéines différentes. Ainsi deux individus choisis au hasard n'ont qu'une probabilité infime d'être « HLA identiques ». Il existe plusieurs techniques de laboratoire permettant de déterminer le typage HLA d'un individu **(Moalic ,2008)**

Ces techniques peuvent être scindées en deux types d'approche :

- Les méthodes sérologiques recherchant à identifier les protéines exprimées à la surface des cellules à l'aide d'anticorps spécifiques. On parle alors de phénotypage HLA.
- Les méthodes de biologie moléculaire utilisant des couples d'amorces ou des sondes oligonucléotidiques spécifiques permettant l'identification des polymorphismes génétiques conduisant à la diversité protéique. On parle alors de génotypage HLA. **(Elsermans et al.,2018)**

## II.5 Typage HLA en méthode sérologique :

La microlymphocytotoxicité complément dépendante (LCT) est considérée depuis 1964 comme la technique de référence Terasaki et Clelland :

### II.5.1 Principe :

La LCT consiste à incuber les lymphocytes à typer, en présence des ACS monoclonaux anti HLA de classe I ou de classe II de spécificité connue, dans des micro puits séparés, auxquels est ajouté du complément hétérologue de lapin, afin de lyser les cellules portant l'Ag correspondant au sérum utilisé (**Chapel et al .,2004**).

La lyse cellulaire est appréciée par différents méthodes distinguant les cellules mortes de cellules vivantes par un colorant vitale ou fluorescent (**Amroun ,2005**).

Le typage est effectué sur des Ly totaux (T+B) pour les Ags de classe I et sur des mononuclées débarrassées des Ly T, ou enrichies en Ly B pour le typage de HLA classe II. Ces Ly sont séparés préalablement soit par centrifugation en gradient de densité ou par billes immunomagnétiques (**Moalic et Ferec, 2005** )

### II.5.2 Avantage :

Détermination de PRA « panel reactive anti bodies » :c'est le pourcentage de positivité d'un ou des sérum(s) testé(s) sur la totalité du panel de lymphocytes (**Jollet ,2009**).

### II.5.3 Inconvénients

- ✓ Ne détecte pas que des Ac anti HLA (elle permet de mettre en évidence des anticorps anti HLA aussi bien IgG qu'IgM ainsi que les Ac non anti HLA, les auto AC).
- ✓ Les résultats dépendent de la qualité du complément et de l'évaluation de la lyse qui est subjectif (**Houzet,2003**).Peu standardisée (panel) ,Interprétation délicate, difficilement automatisable, pas très sensible (sérum multi spécifique) ((**Jollet ,2009**).

## II.6 Typage HLA en biologie moléculaire

### II.6.1 PCR- SSO (sequence specific oligonucléotide)

Consiste a amplifier la région de l'ADN génomique qui représente un polymorphisme d'intérêt .les amorces choisies sont localisés dans des régions hautement conservées encadrant la zone polymorphe . (**Abadi et al.,2006**).

### II.6.2 PCR-SSP (Sequence Specific Primers) :

Elle consiste en la réalisation de plusieurs PCR en parallèle dans plusieurs puits d'une plaque, chaque PCR différant des autres par la combinaison des amorces d'amplification (primers) utilisées,chaque couple d'amorces est conçu pour n'amplifier qu'un nombre restreint d'allèles HLA connus (Sequence Specific Primers [SSP]). La présence ou l'absence de produit amplifié est révélée par électrophorèse (classique ou capillaire) avec un agent intercalant de l'ADN émettant une fluorescence sous une lampe à ultraviolets. La combinaison des puits positifs est spécifique d'un allèle ou d'un groupe d'allèles constituant le typage du patient. (**Amouraa et al .,2012**)

### II.6.3 Typage HLA par séquençage ou PCR-SBT(sequence based typing) :

Il consiste a séquencer directement la régions polymorphe de gène HLA obtenu par PCR en déterminant la succession des nucléotides qui le compose. (**katovich et al., 2008**)

## II.7 Association HLA et quelques maladies

### II.7.1 Polyarthrite rhumatoïde (PR)

L'identification de l'association du PR au polymorphisme des molécules HLA a mené à l'élaboration de l'hypothèse de l'épitope partagé (sharedepitopehypothesis). Cette dernière postule que l'association concerne moins certains allèles HLA que des épitopes partagés par plusieurs molécules HLA-DR (particulièrement DR4 et DR1). L'allèle DR4 prédispose au PR, surtout chez les individus homozygotes (effet de dose), et est associé à une évolution plus sévère avec des destructions articulaires importantes (**Burmester et Pezzutto, 2000**). Les molécules HLA de classe II semblent présenter un peptide d'origine étrangère ou autologue déclenchant la maladie. Les TCR des cellules répondeuses interagissent avec la troisième région hypervariable des molécules de classe II qui possèdent une structure hélicoïdale. Cette région comporte des positions fortement variables codées par l'exon correspondant au premier domaine du gène. La substitution des résidus neutres ou basiques dans les positions 70 et 71 ou 74 par les résidus acides Asp ou Glu élimine l'association à la maladie. Les molécules HLA modifiées semblent incapables de fixer le peptide arthritogène avec une affinité suffisante ou ne peuvent être connues par les TCR appropriés (**Burmester et Pezzutto, 2000**).

### II.7.2 Maladie de Behçet (MB)

La maladie de Behçet est une maladie inflammatoire systémique multifactorielle. Cette pathologie se caractérise par des signes cliniques majeurs et mineurs, d'expression et d'intensité variables (**Bennani, 2009**). La MB est une maladie multifactorielle au cours de laquelle sont intriqués des mécanismes intrinsèques (prédisposition génétique) et extrinsèques (en particulier micro-organismes). L'association génétique de HLA-B51 avec la MB a été initialement rapportée en 1982 par (**Ohno et al.,1982**). Elle a été par la suite confirmée dans plusieurs ethnies (**Kamoun,2012**).

## II.8 Greffe d'organe

L'élément clé du système immunitaire est le complexe majeur d'histocompatibilité, chez l'homme. Leur principale fonction est de protéger l'individu principalement contre les infections. Cette fonction indispensable à la vie implique donc la nécessité de pouvoir distinguer les antigènes du soi et du non-soi (dits allo-antigènes) afin de mettre en œuvre une réponse de défense vis-à-vis de cet « envahisseur ». Ce système de reconnaissance, très élaboré, est particulièrement spécifique et permet ainsi d'orienter les cellules effectrices de la réponse immunitaire vers l'élément agresseur (bactérie, virus) mais aussi d'empêcher une réponse immunitaire vis-à-vis de cellules appartenant à son propre organisme (**Kleinclauss, 2016**).

Ainsi, un greffon transplanté va être reconnu comme n'appartenant pas « au soi » et va donc être considéré comme une agression. Une réaction immunitaire, appelé réponse allogénique, va donc être mise en œuvre et dirigée contre le greffon aboutissant sans intervention médicamenteuse au rejet du greffon. Les principaux loci impliqués dans la réponse allo-immune en transplantation sont les loci HLA-A, HLA-B, HLA-DR et DQ (**Kleinclauss,2016**).

# **PARTIE PRATIQUE**

## **Matériel et méthodes**

### **I - Matériel**

#### **I -1 Échantillonnage**

Notre travail a été réalisé au niveau de l'unité d'immunologie de Hassiba Ben Bouali du CHU de Blida. Pendant une durée de 3 mois de Mars jusqu'à la fin Mai.

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée sur 70 patients donateurs volontaires issus de familles résidant dans différentes wilayas d'Algérie pour pouvoir étudier la fréquence des antigènes HLA classe I et II chez la population Algérienne. Le typage HLA a été réalisé par la technique de biologie moléculaire PCR-SSP « sequence-specific primer amplification »

La moyenne d'âge des sujets explorés est de 42 ans avec des extrêmes d'âge de 18 ans et de 70 ans, avec prédominance féminine.

#### **I -2 Appareillage**

Le matériel nécessaire pour la réalisation de notre étude se compose de :

Appareillage pour typage HLA : thermoblock , vortex , centrifugeuse , extracteur d'ADN automatisé BIOROBOT , cuve de migration , thermocycleur , voltmètre, logiciel de lecture de microplaque ,Micro-onde ,des gants à usage unique.

-Une ensemble de verreries (tubes ACD, tubes EDTA) de laboratoire et de réactifs.

## II -Méthodes :

le protocole d'extraction la technique QIAGEN et le typage HLA a été fait par la technique de biologie moléculaire « PCR-SSP »

### II -1 prélèvement

On prélève du sang veineux sur :

- 2 tubes pour le receveur, l'un avec anticoagulant : ACD (V=8.5 ml) pour le typage HLA.

### II -2 Technique de biologie moléculaire

L'étude du polymorphisme HLA peut se faire après amplification génique in vitro par L'ADN polymérase (PCR).

#### II -2 -1 La PCR

La «Polymerase Chain Reaction» ou PCR (ou encore ACP pour Amplification en Chaîne par Polymérase), est une technique d'amplification d'ADN in vitro. Se faisant sur un mode exponentiel, d'une partie de la matrice d'ADN bornée par deux amorces complémentaires des extrémités 3' de la séquence nucléotidique (*Principe de l'amplification par PCR, s. d.*)

Les réactifs nécessaires pour réaliser la PCR sont :

- La matrice d'ADN.
- Des paires d'amorces oligonucléotidiques (primers)
- Les quatre désoxynucléotides triphosphates (dNTP).
- La DNA-polymérase thermorésistante « Taq polymérase » : enzyme thermostable résistant aux températures élevées nécessaires à la séparation des ADN double brin.
- Un tampon salin adéquat contenant une concentration appropriée de MgCl<sub>2</sub> .

Chaque réaction d'amplification comporte trois étapes se succédant précisément et nécessitant chacune une température différente (Figure 12):

➤ **Première étape: Dénaturation**

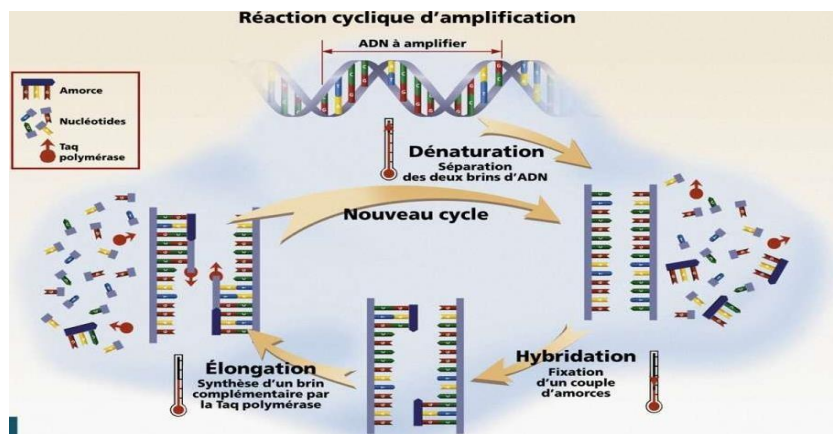
Consiste à séparer par la chaleur les deux brins d'ADN en rompant les liaisons hydrogène. L'ADN double brin est chauffé à une température élevée de l'ordre de 95°C .

➤ **Deuxième étape: hybridation**

Elle s'effectue à une température variant entre 50° C à 70 °C, des amorces constituées de courts fragments d'ADN viennent s'hybrider sur les brins d'ADN

➤ **Troisième étape: élongation**

Elle correspond à l'extension des amorces par incubation avec la DNA-polymérase, et les quatre désoxyribonucléotides-triphosphates, à +72°C (température optimale de l'activité de l'enzyme) si bien qu'un nouveau brin de DNA peut être resynthétisé.



**Figure12** : La technique d'amplification de l'ADN par PCR. © gnis-pedagogie.org(Deluzarche, s. d.)

Ces trois étapes actuellement, automatisées à un thermocycleur, sont répétées 15 à 60 fois selon le protocole utilisé avec un optimum aux environs de 30 cycles.



## II -2 -3 Extraction de l'ADN a partir du sang périphérique

L'extraction d'ADN a été réalisée par des kits QIAGEN.

### II -2 -3-1 Principe de la technique QIAGEN

La technique de QIAGEN est une technique chromatographique, basée sur la propriété des particules de silice à adsorber sélectivement les acides nucléiques. L'ADN est séparé des autres composés du sang en quatre étapes : la lyse, la fixation, le lavage et enfin l'élution.

1-la lyse des cellules dans l'échantillon de sang

2- la fixation de l'ADN génomique du lysat cellulaire à la membrane d'une colonne de centrifugation QIAamp Mini.

3-le lavage de la membrane.

4- l'élution de l'ADN génomique à partir de la membrane.

Cette technique a été réalisée par deux types de procédés :

### II -2 -3-2 Technique manuelle : technique QIAGEN (KIT QI Aamp®DNA Blood Mini Kit)

#### ❖ Mode opératoire :

- Centrifuger à 2000 T /min pendant 10 min à température ambiante un volume de 8.5ml de sang total prélevé sur un tube ACD.
- Enlever, à l'aide d'une pipette pasteur, le Buffy-coat au maximum ( $V \approx 200 \mu\text{l}$ ) jusqu'à obtenir un culot bien blanc.
- Mettre le volume de 200  $\mu\text{l}$  de Buffy-coat dans un eppendorf et lui rajouter 200  $\mu\text{l}$  du tampon de lyse AL et 20  $\mu\text{l}$  de protéase sous forme liquide.
- Remettre la suspension, au vortex pendant quelques secondes.
- Placer l'eppendorf dans le thermoblok (pour dénaturation de l'ADN) pendant 10 min.
- Ajouter 200  $\mu\text{l}$  de l'éthanol, et agiter on plaçant l'eppendorf dans le vortex pendant quelques secondes.
- Transférer le contenu de l'eppendorf dans une colonne de QIAGEN.

- Centrifuger à 13000 tours pendant 1 min.
- Jeter la poubelle de la colonne avec son contenu et la remplacer par une autre.
- Ajouter 500 µl du tampon de lavage AW1 et centrifuger la colonne à 13000 tours pendant 1 min. - Jeter la poubelle de colonne et la remplacer par une autre.
- Ajouter 500 µl du tampon de lavage AW2 et centrifuger à 14000 tours pendant 3 min.
- Transférer la colonne à filtre dans un eppendorf et ajouter 200 µl du tampon d'éluion AE.
- Laisser l'eppendorf pendant 5 min à une température ambiante.
- Centrifuger à 13000 tours pendant 1 min.
- L'ADN est alors prêt pour le typage HLA, après mesure de la densité optique de l'ADN extrait.
- Diviser la quantité d'ADN sur 2 eppendorfs comme suit :
  - 50 µl pour le typage HLA II.
  - Le reste pour le typage HLA I

## **II -2 -3-3 Technique automatique : Extraction d'ADN génomique Kit QIAGEN BIOROBOT**

L'extracteur d'ADN « BIOROBOT EZ1 » c'est un automate innovant utilise la technologie des particules magnétiques, associe la vitesse et l'efficacité de la purification d'ADN sur membrane de silice à la manipulation pratique des particules magnétiques.

### **❖ Mode opératoire:**

- Insertion de carte EZ1 contenant le protocole préprogrammé, dans l'appareil.
- Allumer l'appareil.
- Charger dans le portoir :
  - Les tubes d'échantillon.
  - Les supports des cônes jetables contenant des cônes munis de filtre jetable.
  - Les tubes d'échantillon.

- Les cartouches de réactifs.
- Charger le portoir dans la table de travail de l'appareil.
- Exécution des étapes de l'extraction d'ADN par l'appareil :
- Lyse avec la protéinase k et tampon de lyse.
  - Ajout des particules magnétiques et du tampon de liaison aux lysats.
  - Fixation des acides nucléiques aux particules magnétiques.
  - Séparation magnétique.
  - Lavage avec tampon de lavage 1, tampon de lavage 2 puis l'éthanol.
  - Séparation magnétique.
  - Elution avec tampon d'élution.
- Récupération de l'ADN purifié dans les tubes d'élution. (Voir figure13 )



**Figure13** : L'ADN après extraction

## II -3 PCR-SSP :Mode opératoire (PROTOCOLE ONE LAMBDA)

### II -3-1 Principe du typage HLA par PCR-SSP

Le principe de cette méthode est qu'une amorce parfaitement appariée est plus efficace dans une réaction de PCR qu'une ou plusieurs amorces mésappariées. La spécificité est déterminée par l'utilisation d'amorces spécifiques à la séquence, où un mésappariement d'une seule base en 3' inhibe l'initiation d'une réaction non spécifique. En raison du manque d'activité d'exonucléase 3' à 5' de la polymérase Taq, même les paires d'amorces ne s'hybrident pas spécifiquement et ne sont pas efficacement amplifiées. Par conséquent, seul l'allèle requis sera amplifié, puis le produit amplifié pourra être détecté par électrophorèse sur gel d'agarose. (*Technologie d'amorce spécifique à la séquence (PCR-SSP) - Creative Biolabs, s. d.*)

### II -3-2 préparation de la plaque Micro-SSP

- Sortir les plaques de typage et le D-Mix (tampon contenant du MgCL<sub>2</sub> et les 4 dNTP) et les laisser prendre la température ambiante. La Taq polymérase n'est retiré du froid qu'au moment de l'utilisation.
- Prendre 5,6 µl de Taq polymérase et le verser dans le D-Mix. Pour la quantité voir tableau n°06
- Déposer 10 µl de ce mélange (Taq +D-Mix) dans le puit de contrôle négatif.
- Ajouter 11µl du DNA dans le mélange D-Mix /Taq et agiter au vortex.
- Répartir le mélange DNA/D-Mix/Taq à raison de 10µl dans tous les puits des plaques sauf dans les puits de contrôle négatif

Volume de D-Mix (ul)	Volume d'ADN (ul)	Volume de Taq (ul)
1000	111	5.6
540	59	3.0
360	39	2.0
270	29	1.5
180	19	1.0

**Tableau 6** : Les volumes pour préparer la plaque micro-ssp

### **II -3-3 Réalisation de la PCR**

- Bien fermer la plaque à l'aide de l'adhésif et la placer dans le Thermocycleur.
- Poser dessus le tampon de pression et fermer le Thermocycleur et lancer le programme de la PCR (environ 1 h 16 min pour ONE LAMBDA).

### **II -4 Electrophorèse sur gel d'agarose**

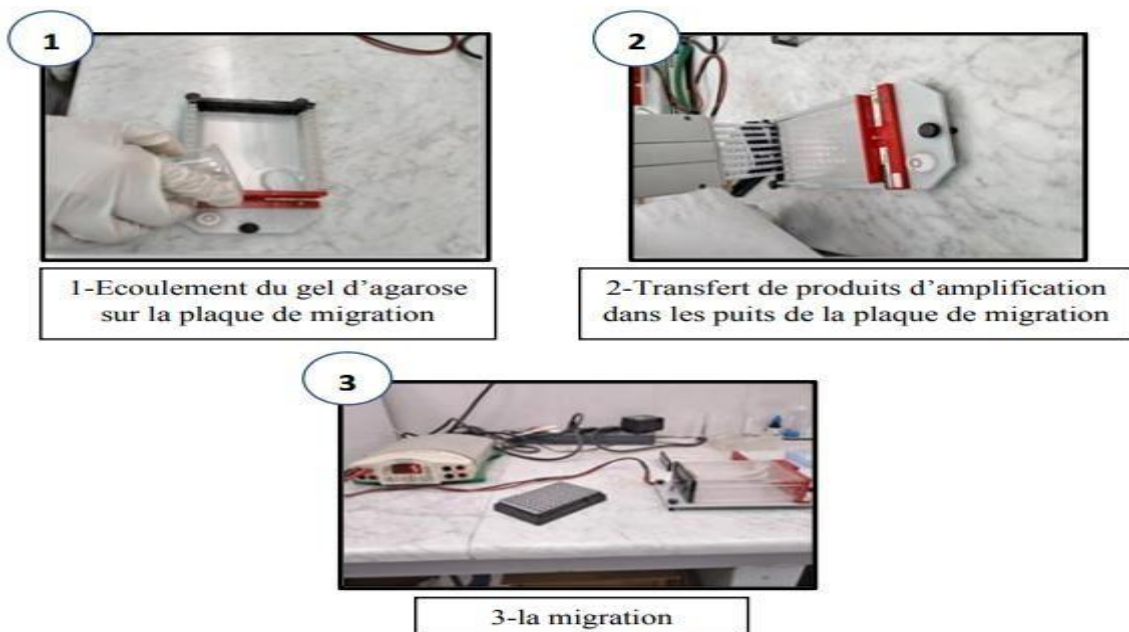
#### **II -4 -1 Préparation de gel**

- Prendre 1 g d'agarose en poudre et lui rajouter 40 ml de tampon tri borate EDTA.
- Placer le mélange dans la micro-onde pendant 4 min à une température supérieur à 100°C.
- Faire sortir le mélange de la micro-onde et lui rajouté 2,5 µl de bromure d'éthidium.
- Ecouler le mélange sur la plaque de migration et laisser refroidir quelques secondes.
- Placer les empreintes sur la plaque de migration pendant 15 minutes.
- Enlever les empreintes de la plaque et l'émerger par le TBE qui permettre le passage de courant électrique entre l'anode et la cathode.
- La plaque est alors prête à l'emploi.

#### **II -4 -2 La migration sur gel**

- Déposer le marqueur de taille dans les puits appartenant (la ligne horizontale en extrême gauche), sur la plaque de migration.
- Le produit d'amplification, est refroidi à +4°C pendant 10 min, puis transféré dans les 96 puits de la plaque de migration par une pipette multicanaux.
- Couvrir la boîte à électrophorèse et brancher sur le générateur. La migration se fait à 140 V pendant 5 min.

- La migration des amplicons est en fonction de leur charge et poids moléculaire ; vu que l'ADN est chargé négativement, les amplicons vont migrer vers la cathode. (Voir figure14 )



**Figure14** : étapes d'électrophorèse sur gel d'agarose

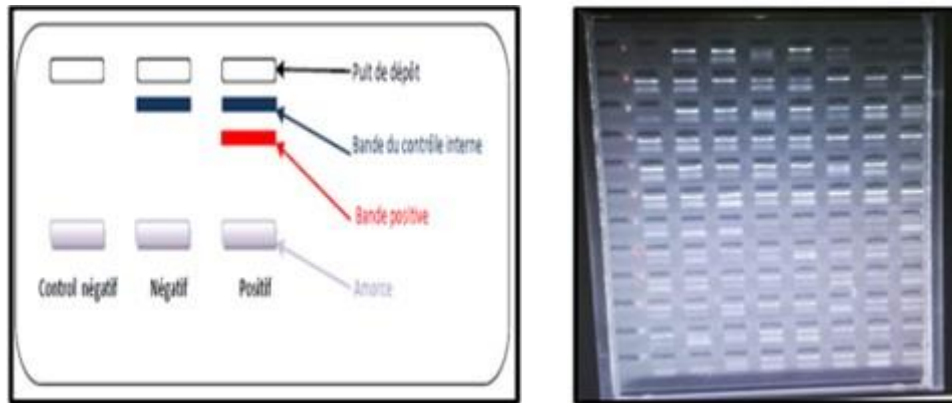
## II -5 Lecture

La visualisation des bandes d'électrophorèse est réalisée par lecture sous UV Geldoc et nécessite l'utilisation du logiciel Image Lab, et des planches fournies dont (Figure 18) :

- a) Validation du témoin négatif, pour assurer l'absence de toute contamination.
- b) Le contrôle interne doit être présent dans tous les puits sauf le témoin négatif.
- c) Si le gène HLA a été amplifié, une bande de migration supérieure au témoin est visible.
- d) Le contrôle interne peut être faible ou inexistant dans les puits positifs.
- e) Si le contrôle interne et/ou la bande positive sont vus dans le témoin négatif, la manipulation doit être refaite.
- f) Les lignes horizontales sont référées par des chiffres de 1 à 12, et les lignes verticales sont référées par des lettres de A à H.

g) Un puit est référé par sa position en ligne horizontale et verticale, ex : puit 1C, puit 5H, puit 12F.

h) Enregistrer profils de réactivité ; les puits positifs et nuls si trouvés. (Voir figure15 )



**Figure15** : lecture du gel d'agarose

## II -6 Interprétation

Elle est réalisée par le logiciel HLA Fusion, qui s'exécute en mode autonome (sur un seul ordinateur) et dans des environnements de réseau.

L'opérateur saisit manuellement les profils de réactivité pour les produits Micro-SSP.

Le logiciel HLA Fusion analyse ce profil par un processus compliqué, en se basant sur les recombinaisons alléliques et les déséquilibres de liaison B/C et C/B pour HLA-I et DRB1/DQB1 pour HLA-II, et fournit ainsi le typage HLA.

Les résultats de cette analyse sont ensuite validés, enregistré et imprimés par l'opérateur.

## II -7 Avantages de la technique de biologie moléculaire (PCR)

- Amélioration de la discrimination par rapport au LCT.
- Détermination du numéro de série allélique.
- Le typage de niveau générique des gènes HLA-A, HLA-B et HLA-DRβ1 est suffisant pour les transplantations rénales mais en plus la biologie moléculaire permet le typage de HLA-C, DQA1....

## **II -8 Inconvénients**

- Délicate à réaliser et à interpréter.
- Risque d'inter contamination lors de prélèvement ou de la manipulation.
- Possibilité de dégradation des acides nucléiques.

## **II -9 Teste Statistique Utilisé**

Dans notre étude on a utilisé le teste t pour deux échantillons indépendants avec un degré de signification selon les résultats obtenu et cela pour étudier les fréquences alléliques haplotypiques

Ce test consiste à « comparer deux groupes indépendants pour déterminer s'ils sont différents. Ce test suppose que les deux populations possèdent des variances égales et qu'elles sont distribuées normalement.



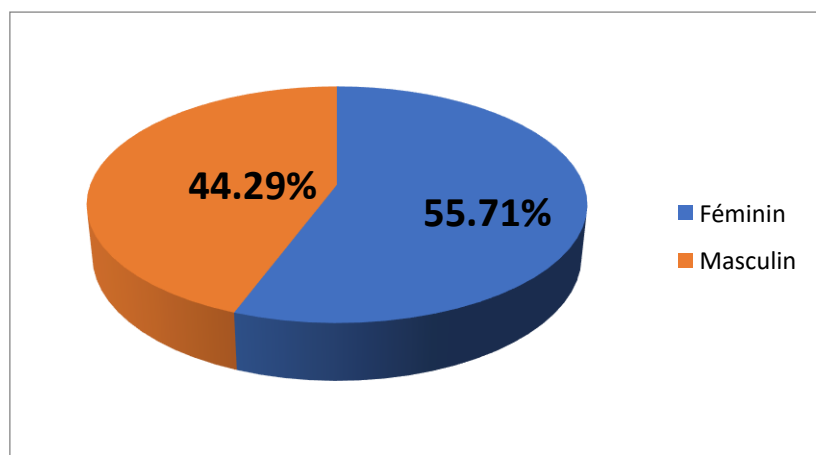
## Résultats et discussions

Les résultats lors de notre travail sont mentionnés ci-dessus.

### **III-1 Caractéristique démographiques de la population étudiée**

#### **III-1 -1 Répartition des sujets selon le sexe**

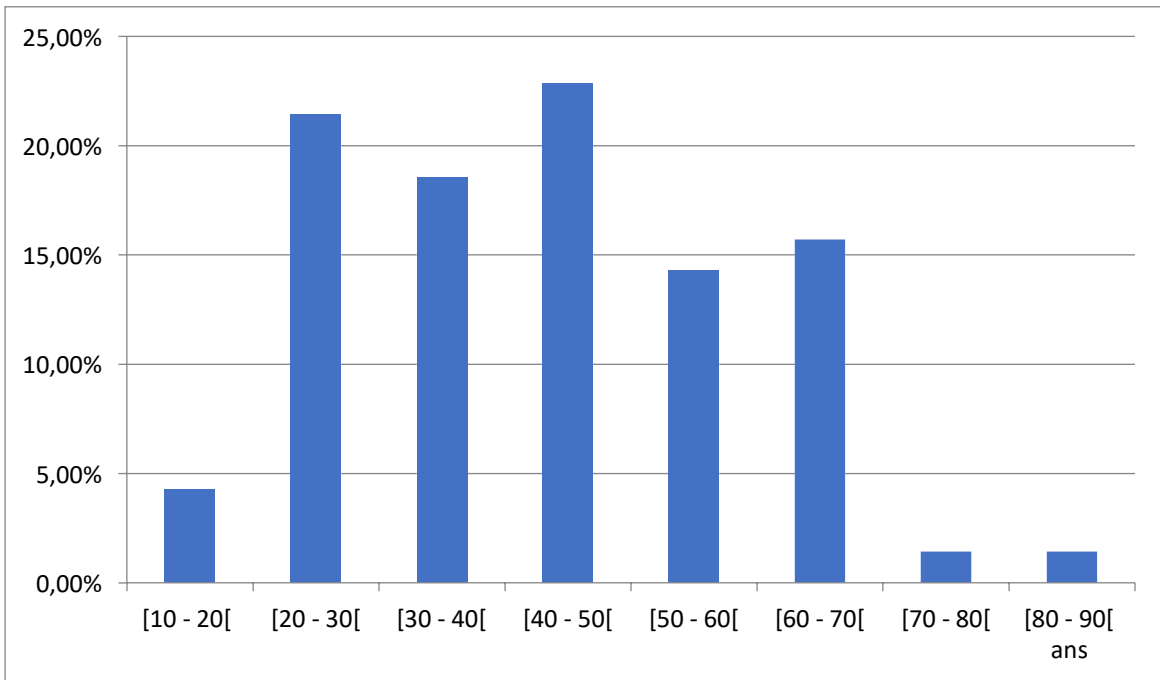
Dans notre population on a remarqué que parmi les sujets étudiés 55.71 % sont des femmes et 44.29% sont des hommes, ainsi que Le sexe ratio est de 1.26



**Graphe 1 : répartition des sujets selon le sexe**

#### **III-1 -2 Répartition des sujets selon l'âge**

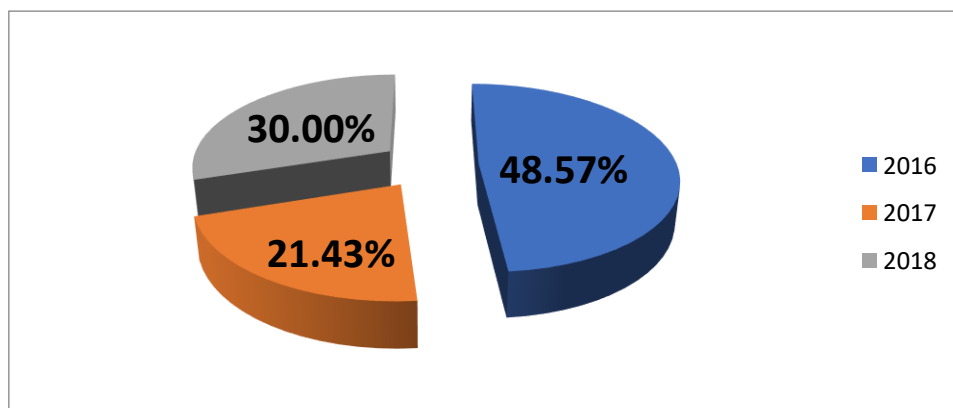
Le diagramme 2 ci-dessus répartition des sujets selon l'âge on remarque que La moyenne d'âge des sujets explorés est de 42 ans avec un âge qui varie de 18 ans a 70 ans, avec une prédominance féminine. L 'âge des sujets adulte est de 40 a 90 ans qui sont les plus représentées dans notre population avec un pourcentage de 55.72 % des sujets et dont la plupart sont des jeunes 10 a 40 avec une fréquence de 44.28% .



**Graphe 2 :** diagramme représente la répartition des sujets selon l'âge

**III-1 -3 Répartition de 70 sujets selon l'année de recrutement :**

La majorité des sujets (**48.57%**) ont été recrutés pendant l'année 2016 au niveau de **Chu De Blida**. Par la suite, ce rythme de recrutement a reculé considérablement pour fluctuer entre **12** et **30** patients par année.

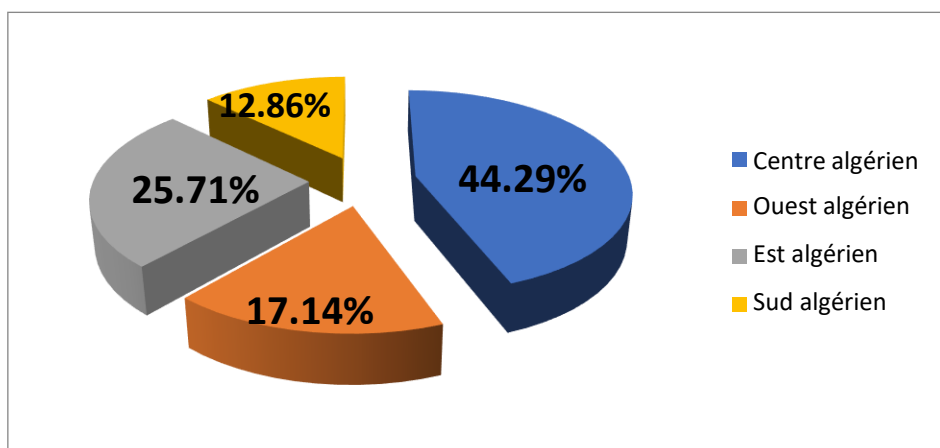


**Graphe 3 :** répartition des sujets selon la date de leur recrutement

### III-1 -4 Répartition des sujets selon le service demandeur et leur région d'origine

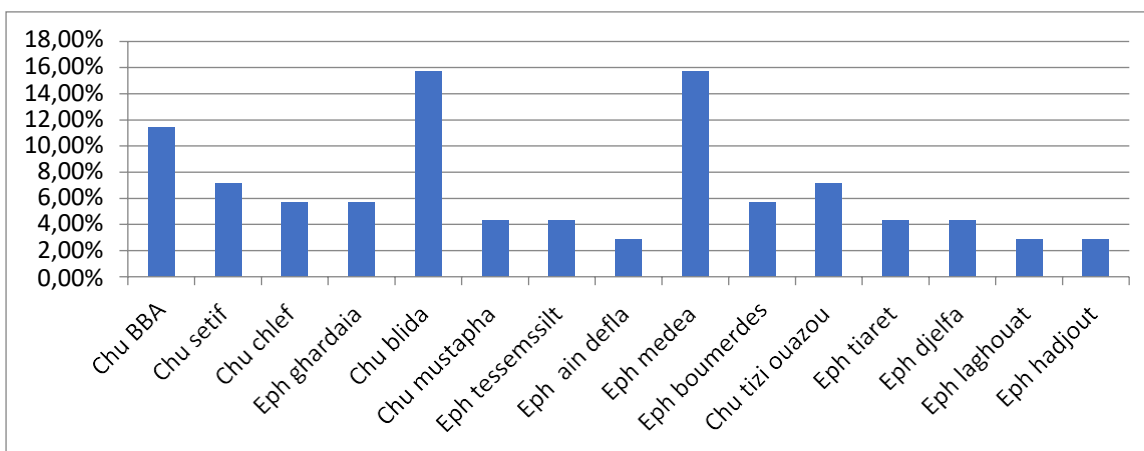
Les sujets de notre population sont originaires des différentes régions de l'Algérie et sont repartis comme suite :

La région du centre : 31 sujets (44.29%) ,la région d'ouest : 12 sujets (17.14%),la région d'est : 18 sujets (25.71%) et la région du sud : 09 sujets (12.86%)



Graphique 04 : répartition des sujets selon la région géographique.

On remarque que la majorité des sujets recrutés dans notre échantillon, fait partie du **CHU de Blida et EPH Médéa** avec un pourcentage de **15.71%** suivi par l'**EPH Ain Defla, EPH Laghouat et l'EPH Hadjout** avec un pourcentage de **2.86%**.



Graphique 05 : Répartition de notre population étudiée selon le service demandeur

### III-2 Résultat des typages obtenu par biologie moléculaire

Cette technique nous a permis un typage des molécules HLA-A, HLA-B et HLA-C ; HLA-DRB1 et HLA-DQB1

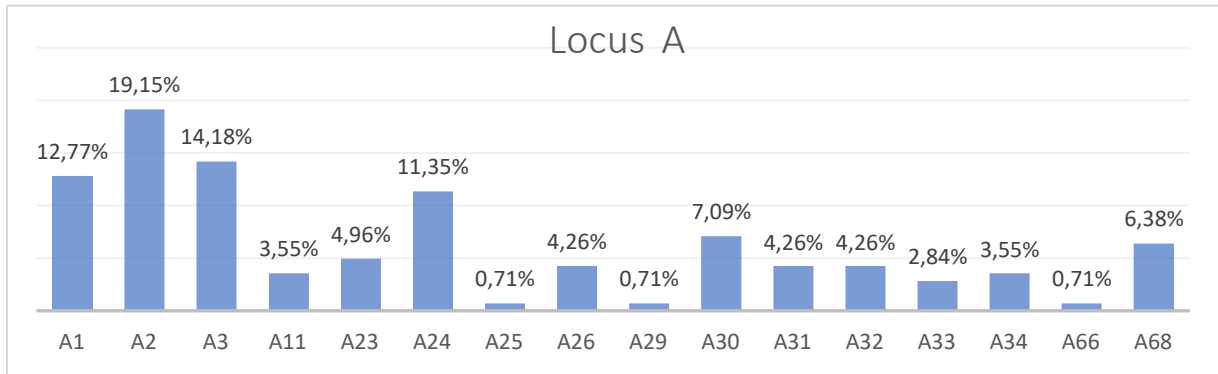
#### III-2 -1 Fréquence allélique

**Tableau 07 :** Fréquences des allèles HLA-A , HLA-B et HLA-C

Locus A		Locus B		Locus C	
n=141	%	n=140	%	134	%
A1=18	12.77%	B7=09	6.43%	C1=01	0.75%
A2=27	19.15%	B8=16	11.43%	C2=03	2.24%
A3=20	14.18%	B14=17	12.14%	C3=03	2.24%
A11=05	3.55%	B15=03	2.14%	C4=12	8.96%
A23=07	4.96%	B18=06	4.29%	C5=06	4.48%
A24=16	11.35%	B27=02	1.43%	C6=17	12.69%
A25=01	0.71%	B35=04	2.86%	C7=39	29.10%
A26=06	4.26%	B38=06	4.29%	C8=17	12.69%
A29=01	0.71%	B39=02	1.43%	C12=15	11.19%
A30=10	7.09%	B40=01	0.71%	C14=02	1.49%
A31=06	4.26%	B41=02	1.43%	C15=10	7.46%
A32=06	4.26%	B42=04	2.86%	C16=04	2.98%
A33=04	2.84%	B44=08	5.71%	C17=05	3.73%
A34=05	3.55%	B45=04	2.86%		
A66=01	0.71%	B49=07	5.00%		
A68=09	6.38%	B50=14	10.00%		
		B51=16	11.43%		
		B52=03	2.14%		
		B53=03	2.14%		
		B56=01	0.71%		
		B57=03	2.14%		
		B58=07	5.00%		
		B78=02	1.43%		

### III-2 -1-1 Fréquences allélique HLA-A

L'étude des allèles HLA-A chez les 70 sujets typé par biologie moléculaire dont **02 sujets** sont considérés homozygotes pour cet allèle.



**Graph 06 :** fréquences des allèles HLA-A chez 70 sujets algériens

Les allèles HLA-A les plus fréquents sont :

- **A\*02 (19.15%)** , retrouvés chez 27 individus dont 1 sont homozygotes pour cet allèle
- **A\*03 (14.18%)** , retrouvés chez 20 individus dont 0 sont homozygotes pour cet allèle
- **A\*01 (12.77%)** , retrouvés chez 18 individus dont 1 sont homozygotes pour cet allèle
- **A\*24 (11.35%)** , retrouvés chez 16 individus dont 0 sont homozygotes pour cet allèle

#### Test t de Student pour un échantillon locus A

**H0 :** La différence entre les proportions est égale à 0.

**H1 :** La différence entre les proportions est différente de 0.

**Tableau 08:** Test t pour un échantillon (HLA-A)

<b>Différence</b>	<b>-0.493</b>
<b>Z (Observé value)</b>	-11.832
<b>Z (Critical value)</b>	1.960
<b>P-value (Two-tailed)</b>	< 0.0001
<b>Alpha</b>	0.05

Comme la valeur de p calculée (0.0001) est inférieure au niveau de signification alpha=0,05, il faut rejeter l'hypothèse nulle H0 et accepter l'hypothèse alternative H1.

HLA-A*	BBA		SETIF		CHLEF		GHARDAIA		BLIDA		TISSEMSILT		AIN DEFLA	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
A1	04	2.84	01	0.71	00	00	04	2.84	01	0.71	00	00	00	00
A2	03	2.13	02	1.42	00	00	02	1.42	07	4.96	03	2.13	00	00
A3	02	1.42	02	1.42	00	00	00	00	04	2.84	01	0.71	01	0.71
A11	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	00	00	00	00
A23	01	0.71	00	00	01	0.71	00	00	01	0.71	00	00	00	00
A24	01	0.71	00	00	01	0.71	00	00	03	2.13	01	0.71	01	0.71
A25	00	00	00	00	01	0.71	00	00	00	00	00	00	00	00
A26	02	1.42	00	00	02	1.42	00	00	01	0.71	00	00	00	00
A29	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
A30	02	1.42	03	2.13	01	0.71	00	00	01	0.71	00	00	01	0.71
A31	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
A32	00	00	02	1.42	00	00	00	00	01	0.71	01	0.71	00	00
A33	00	00	00	00	02	1.42	00	00	00	00	00	00	00	00
A34	00	00	00	00	00	00	00	00	02	1.42	00	00	00	00
A66	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71
A68	00	00	00	00	00	00	02	1.42	02	1.42	00	00	00	00
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>11.34</b>	<b>10</b>	<b>7.09</b>	<b>07</b>	<b>4.96</b>	<b>08</b>	<b>5.67</b>	<b>24</b>	<b>17.02</b>	<b>06</b>	<b>4.25</b>	<b>04</b>	<b>2.83</b>

**Tableau 09** : distribution des fréquences allélique HLA-A selon les willaya d'origine

HLA-A	BOUMERDES		DJELFA		ALGER		LAGHOuat		TIPAZA		TIARET		TIZI OUAZOU		MEDEA	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
A1	02	1.42	00	00	01	0.71	00	00	01	0.71	01	0.71	02	1.42	00	00
A2	00	00	00	00	01	0.71	00	00	00	00	01	0.71	02	1.42	05	3.55
A3	01	0.71	02	1.42	01	0.71	01	0.71	00	00	02	1.42	00	00	03	2.13
A11	00	00	00	00	00	00	00	00	02	1.42	00	00	01	0.71	01	0.71
A23	02	1.42	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	02	1.42
A24	00	00	00	00	01	0.71	02	1.42	01	0.71	00	00	00	00	02	1.42
A25	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
A26	02	1.42	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	01	0.71
A29	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	00	00
A30	00	00	01	0.71	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71
A31	01	0.71	02	1.42	00	00	01	0.71	00	00	00	00	02	1.42	01	0.71
A32	00	00	00	00	01	0.71	00	00	00	00	01	0.71	00	00	00	00
A33	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	02	1.42
A34	00	00	00	00	01	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	01	0.71
A66	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
A68	00	00	01	0.71	00	00	00	00	00	00	01	0.71	00	00	03	2.13
<b>TOTAL</b>	<b>08</b>	<b>5.76</b>	<b>06</b>	<b>4.25</b>	<b>06</b>	<b>4.25</b>	<b>04</b>	<b>2.83</b>	<b>04</b>	<b>2.83</b>	<b>06</b>	<b>4.25</b>	<b>10</b>	<b>7.09</b>	<b>22</b>	<b>15.60</b>

### A l'échelle nationale

L'évaluation des fréquences alléliques HLA-A selon les wilayas (tableau) montre que :

Les allèles HLA-A \*01 HLA-A02 et HLA-A03 sont les plus présents dans la plupart des régions du territoire national.

Les allèles HLA - A 02 (9.22%) et A \* 03 (6.39 %) sont plus fréquents dans la région du centre ; elle est représentée principalement par les deux wilayas suivantes dont les allèles les plus fréquents sont :

Blida : A\*02 (4.96%), A\*03 (2.84%) et A\*24(2.13%).

Médéa : A\*02 (3.55%) A\*03 (2.13%) A68 (2.13%)

Les allèles HLA-A\*01 (5.68%), HLA-A\*02(4.97%), HLA-A\*26(2.84%) et HLA-A\*31(2.84%) caractérisent la région de l'Est représentée par la wilaya de Bordj Bou Arridj

Dont les allèles les plus fréquents sont : HLA-A\*01 (2.84%) et HLA-A\*02(2.13%).

La région de l'ouest représentée par la wilaya de Tissemsilt dont les allèles les plus fréquents sont : HLA-A\*02 (2.13%) et HLA-A\*24 (2.13%).

La wilaya de Ghardaïa représente la région de Sud Algérien avec une fréquence élevée d'allèle HLA - A \* 01 (2.84 %)

### L'échelle internationale HLA-A

Les allèles HLA-A les plus fréquemment rencontrés au sein de la population algérienne:

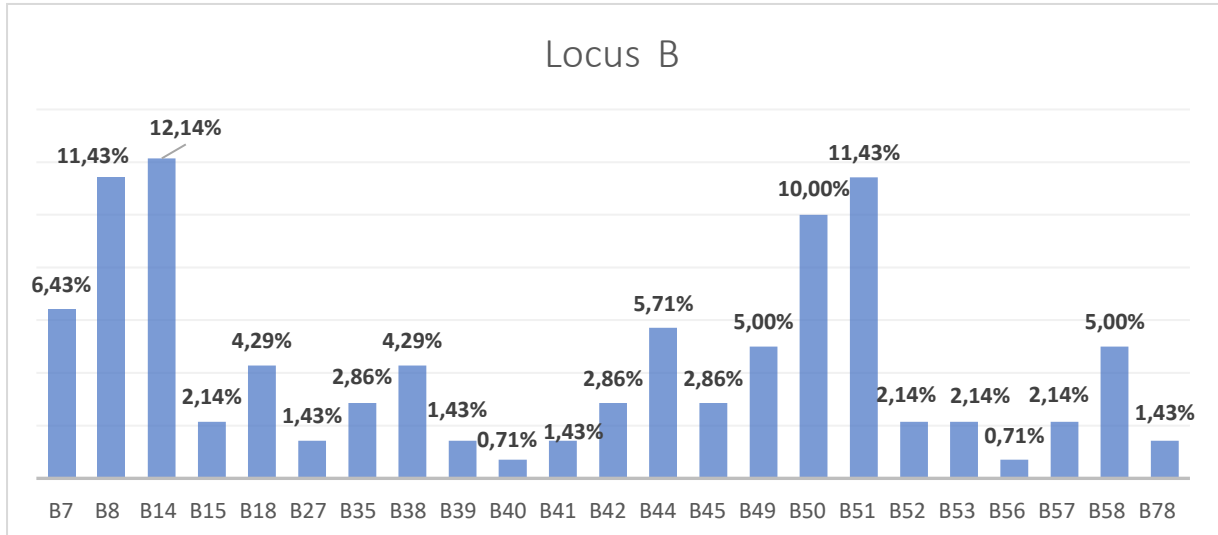
Sont **HLA-A2** (19,15%), **A3** (14.18%), **A1** (12.77%) et **A24** (11.35%) ceci est comparable à ceux de : la population marocaine **HLA-A2** (19.39%), **A3** (10.02%), **A1** (12.76%) et **A24** (8.16%) (**Brick et al.,2015**) et tunisienne **HLA-A2** (21.5%), **A3** (6.1%), **A1** (15.0%) et **A24** (8.9%) . (**Kamoun et al.,2012**)

Ainsi à la population mauritanienne pour les allèles **A1**(19.39/14.04%), **A2**(18.42%) et **A30**(13.16%)(**Hamed et al.,2018**). Suggérant des relations entre ces populations.

L'allèle **HLA-A24** (2.63%) est moins prévalent dans la population mauritanienne, alors qu'il est fréquent dans la population algérienne (11.35%) et pour la population chinoise les allèles les plus fréquemment sont **HLA-A2** (29.7%), **A24** (15.7%) (**Chun et al.,2010**). Voir annexe

### III-2 -1-2 Fréquences allélique HLA-B

L'étude des allèles HLA - B chez les 70 sujets ( typée par biologie moléculaire ) dont 06 individus ayant un seul allèle HLA - B sont considérés Homozygotes pour cet allèle .



**Graph 07 :** fréquences des allèles HLA-B chez 70 sujets algériens

23 allèles HLA - B sont présents, les plus fréquents sont :

- **B\*14 (12.14%)**, retrouvés chez 17 individus dont 00 sont homozygotes pour cet allèle
- **B\*08 (11.43%)**, retrouvés chez 16 individus dont 01 est homozygote pour cet allèle
- **B\*51 (11.43%)**, retrouvés chez 16 individus dont 04 sont homozygotes pour cet allèle
- **B\*50 (10.00%)**, retrouvés chez 14 individus dont 01 est homozygote pour cet allèle

#### Test t de Student pour un échantillon locus B

<b>Différence</b>	<b>-0.493</b>
<b>Z (Observé value)</b>	-11.748
<b>Z (Critical value)</b>	1.960
<b>P-value (Two-tailed)</b>	< 0.0001
<b>Alpha</b>	0.05

**Tableau 11:** Test t pour un échantillon (HLA – B)

Comme la valeur de p calculée (0.0001) est inférieure au niveau de signification alpha=0,05, il faut rejeter l'hypothèse nulle H0 et accepter l'hypothèse alternative H1.



### A l'échelle nationale

L'évaluation des fréquences alléliques HLA-B selon les willayas (tableau) montre que :

⊃ La région du Centre: les allèles HLA-B les plus fréquents sont: HLA-B8(9.29%), HLA-B7, HLA-B14 et HLA-B58 avec un fréquence de 4.28%

⊃ La région de l'Est: les allèles HLA-B les plus fréquents sont: HLA-B51(5.00%) HLA-B14(5.00%) et HLA-B50 (2.86%).

⊃ La région de l'Ouest: les allèles HLA-B les plus fréquents sont: HLA-B45 (2.14%)

⊃ La région du Sahara: les allèles HLA-B les plus fréquents sont: HLA-B51 (5.00%) et HLA-B50 (2.86%).

### L'échelle internationale HLA-B

Les allèles HLA-B les plus fréquents au sein de notre population sont **HLA-B08(14.43%)** , **HLA- B14(12.14%)**,**HLA- B50(10.00%)**, **HLA-B51(11.43%)**, ces résultats contrastent avec ceux obtenus dans la Tunisie **HLA-B08(13.01%)**,**HLA-B14(8.94%)**,**HLA-B50(13.82%)**,**HLA-B51(9.76%)**(Kamoun A et al.,2012) et qui peuvent être expliqués par la proximité géographique entre ces pays, et ces allèles sont retrouvées avec des fréquences plus faible dans la population marocaine **HLA-B08(4.60%)** , **HLA- B14(3,60%)**,**HLA- B50(5.00%)**, **HLA-B51(4.10%)** (Brick et al.,2015) , et aussi pour la chine **HLA-B08(1.3%)** , **HLA-B14(0.02%)**,**HLA- B50(0.8%)****HLA-B51(7.6 %)** (Chun et al.,2010). Voir annexe 3

HLA-B	BBA		SETIF		CHLEF		GHARDAIA		BLIDA		TISSEMSILT		AIN DEFLA	
	N	fr(%)	N	fr(%)	N	fr(%)	N	fr(%)	N	fr(%)	N	fr(%)	N	fr(%)
B7	01	0.71	00	00	00	00	00	00	02	1.43	00	00	01	0.71
B8	00	00	00	00	00	00	01	0.71	02	1.43	00	00	00	00
B14	04	2.86	02	1.43	01	0.71	02	1.43	02	1.43	00	00	00	00
B15	00	00	00	00	00	00	00	00	02	1.43	00	00	00	00
B18	02	1.43	01	0.70	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
B27	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	00	00	00	00
B35	00	00	01	0.71	00	00	00	00	01	0.71	01	0.71	00	00
B38	02	1.43	00	00	02	1.43	00	00	00	00	00	00	00	00
B39	01	0.71	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
B40	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
B41	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	00	00	01	0.71
B42	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	00	00	01	0.71
B44	01	0.71	02	1.43	01	0.71	00	00	00	00	00	00	00	00
B45	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	00	00	00	00
B49	01	0.71	00	00	00	00	00	00	03	2.14	01	0.71	00	00
B50	03	2.14	00	00	00	00	00	00	00	00	02	00	01	0.71
B51	00	00	04	2.86	00	00	03	2.14	00	00	00	00	00	00
B52	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	00	00	00	00
B53	00	00	00	00	00	00	01	0.71	02	1.43	00	00	01	0.71
B56	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	00	00	00	00
B57	00	00	00	00	02	1.43	00	00	01	0.71	00	00	00	00
B58	00	00	00	00	00	00	00	00	03	2.14	00	00	00	00
B78	00	00	00	00	02	1.43	00	00	00	00	00	00	00	00
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>10.71</b>	<b>10</b>	<b>7.14</b>	<b>08</b>	<b>5.71</b>	<b>07</b>	<b>5.0</b>	<b>24</b>	<b>17.14</b>	<b>04</b>	<b>2.85</b>	<b>05</b>	<b>3.57</b>

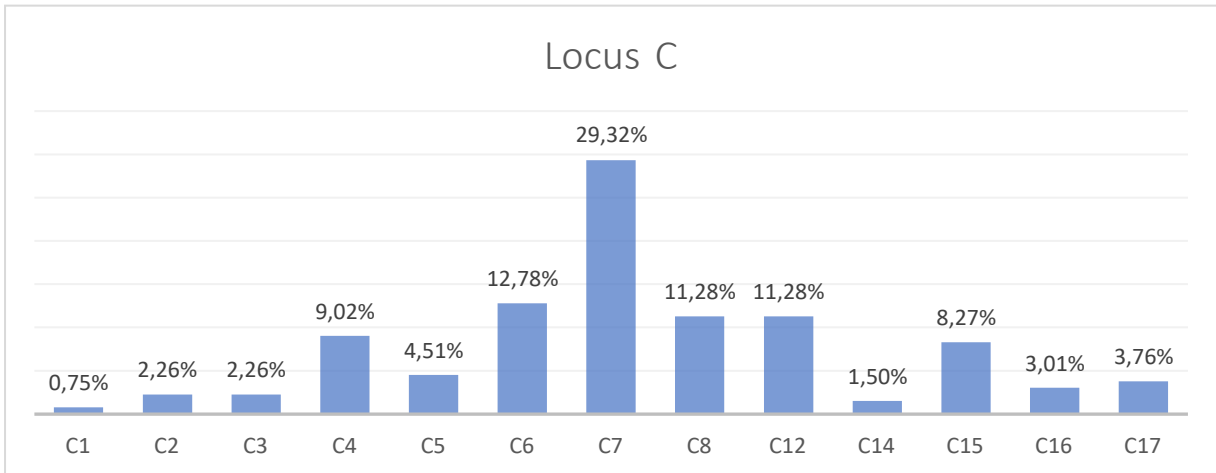
**Tableau 13 :** distribution des fréquences allélique HLA-B selon les willayas d'origine

HLA-B	BOUMERD ES		DJELFA		ALGER		LAGHO - UAT		TIPAZA		TIARET		TIZI OUAZOU		MEDEA	
	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)
B7	02	1.43	00	00	01	0.71	00	00	00	00	00	00	01	0.71	01	0.71
B8	02	1.43	00	00	02	1.43	00	00	02	1.43	00	00	02	1.43	05	3.57
B14	01	0.71	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	01	0.71	03	2.14
B15	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	00	00	00	00
B18	00	00	00	00	00	00	02	1.43	00	00	01	0.71	00	00	00	00
B27	00	00	00	00	01	0.71	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
B35	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71
B38	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	02	1.43
B39	00	00	00	00	01	0.71	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
B40	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71
B41	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
B42	01	0.71	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71
B44	01	0.71	00	00	01	0.71	00	00	00	00	00	00	00	00	02	1.43
B45	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	03	2.14	00	00	00	00
B49	00	00	01	0.71	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71
B50	00	00	04	2.86	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	03	2.14
B51	00	00	02	1.43	00	00	02	1.43	00	00	00	00	03	2.14	02	1.42
B52	01	0.71	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	00	00
B53	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
B56	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
B57	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
B58	00	00	00	00	00	00	00	00	02	1.43	00	00	01	0.71	01	0.71
B78	00	00	00	00	00	00	00	00	00	0	00	00	00	00	00	00
TOTAL	08	5.71	07	5.0	06	4.28	04	2.85	04	2.85	06	4.28	09	6.42	23	16.42

Tableau 13 : distribution des fréquences allélique HLA-B selon les willayas d'origine

### III-2 -1-3 Fréquences allélique HLA-C

L'étude des allèles HLA - C chez les 70 sujets ( typée par biologie moléculaire ) dont 13 individus ayant un seul allèle HLA - C sont considérés Homozygotes pour cet allèle



**Graph 08** : fréquences des allèles HLA-C chez 70 sujets algériens

L'évaluation des fréquences génotypiques des allèles HLA-C selon les régions d'origine (Tableau 23) montre que :

#### A l'échelle national

Les allèles HLA-C les plus présents dans la plupart des régions de territoire national sont

HLA-C 7 (29.32%) 09 allèles homozygotes.

HLA-C 6 (12.78%) 02 allèles homozygotes.

HLA-C 8 (11.28%) et HLA-C 12 (11.28%)

≥ La région du Centre: les allèles HLA-C les plus fréquents sont: HLA-C7(20.89%), HLA-C4(5.23%), HLA-C8(4.48%) et HLA-C12(3.74%).

≥ La région de l'Est: les allèles HLA-C les plus fréquents sont: HLA-C7, HLA-C8 avec un fréquence de (5.23%).

≥ La région de l'Ouest: les allèles HLA-C les plus fréquents sont: HLA-C6(5.23%) et HLA-C12 (2.99%).

≥ La région du Sud: les allèles HLA-C les plus fréquents sont: HLA-C15(4.48%) et HLA-C6(2.99%).

#### A l'échelle internationale :

Concernant les allèles HLA-C, les plus prévalents sont :

**HLA-C7** (29.32%), **C6** (12.78%), ces résultats sont en concordance avec la population tunisienne **HLA-C7** (18.14%), **C6** (16.33%)(**Kamoun et al.,2012**), la population marocaine **HLA-C7** (24.4%), **C6** (14.7%) (**Brick et al.,2015**) et la population mauritanienne **HLA-C7** (20.18%), **C6** (13.16%)(**Hamed et al.,2018**), qui peut être expliqués par la distance géographique entre ces quatre pays. **Voire annexe 3**

	BOUMERDES		DJELFA		ALGER		LAGHOUAT		TIPAZA		TIARET		TIZI OUAZOU		MEDEA	
	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)
C1	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
C2	00	00	00	00	01	0.75	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
C3	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.75	01	0.75
C4	01	0.75	00	00	01	0.75	00	00	00	00	00	00	00	00	02	1.49
C5	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.75	02	1.49	00	00
C6	00	00	04	2.99	00	00	00	00	00	00	03	2.24	01	0.75	02	1.49
C7	04	2.99	01	0.75	03	2.24	00	00	04	2.99	01	0.75	03	2.24	06	4.47
C8	01	0.75	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.75	01	0.75	03	2.24
C12	01	0.75	00	00	01	0.75	02	1.49	00	00	00	00	01	0.75	02	1.49
C14	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.75	00	00
C15	00	00	01	0.75	00	00	02	1.49	00	00	00	00	00	00	01	0.75
C16	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	02	1.49
C17	01	0.75	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.75
TOTAL	08	5.97	06	4.47	06	4.47	04	2.99	04	2.99	06	4.47	10	7.46	20	14.93

**Tableau 14 :** distribution des fréquences allélique HLA-C selon les willaya d'origine

HLA-C	BBA		SETIF		CHLEF		GHARDAIA		BLIDA		TISSEMSILT		AIN DEFLA	
	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)
C1	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.75	00	00	00	00
C2	00	00	00	00	00	00	00	00	02	1.49	00	00	00	00
C3	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.75	00	00	00	00
C4	01	0.75	02	1.49	00	00	01	0.75	03	2.24	01	0.75	00	00
C5	00	00	01	0.75	01	0.75	00	00	00	00	01	0.75	00	00
C6	02	1.49	00	00	01	0.75	00	00	01	0.75	03	2.24	00	00
C7	04	2.99	00	00	00	00	01	0.75	11	8.20	01	0.75	00	00
C8	04	2.99	02	1.49	01	0.75	02	1.49	02	1.49	00	00	00	00
C12	03	2.24	00	00	03	2.24	00	00	01	0.75	00	00	01	0.75
C14	00	00	01	0.75	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
C15	01	0.75	02	1.49	00	00	03	2.24	00	00	00	00	00	00
C16	00	00	00	00	02	1.49	00	00	00	00	00	00	00	00
C17	00	00	00	00	00	00	00	00	02	1.49	00	00	01	0.75
TOTAL	16	11.94	08	5.97	08	5.97	07	5.22	23	17.16	06	4.47	02	1.49

### III-2 -1-4 Fréquences allélique HLA-DRB<sub>1</sub>

L'étude des allèles HLA-DRB<sub>1</sub> chez les 70 sujets (typée par biologie moléculaire) dont 11 individus HLA-DRB<sub>1</sub> sont considérés Homozygotes pour cet allèle

Locus DRB1	
N=140	Fr%
DRB <sub>101</sub> =16	11.43%
DRB <sub>103</sub> =25	17.86%
DRB <sub>104</sub> =18	12.86%
DRB <sub>106</sub> =02	1.43%
DRB <sub>107</sub> =17	12.14%
DRB <sub>108</sub> =03	2.14%
DRB <sub>110</sub> =01	0.71%
DRB <sub>111</sub> =11	7.86%
DRB <sub>113</sub> =19	13.57%
DRB <sub>114</sub> =04	2.86%
DRB <sub>115</sub> =19	13.57%
DRB <sub>116</sub> =05	3.57%

**Tableau 15 :** Fréquences des allèles HLA-DRB1

Les allèles HLA-DRB<sub>1</sub> les plus présents dans la plupart des régions de territoire national sont :

HLA-DRB<sub>1</sub> 03(17.73%) 02 allèles homozygotes.

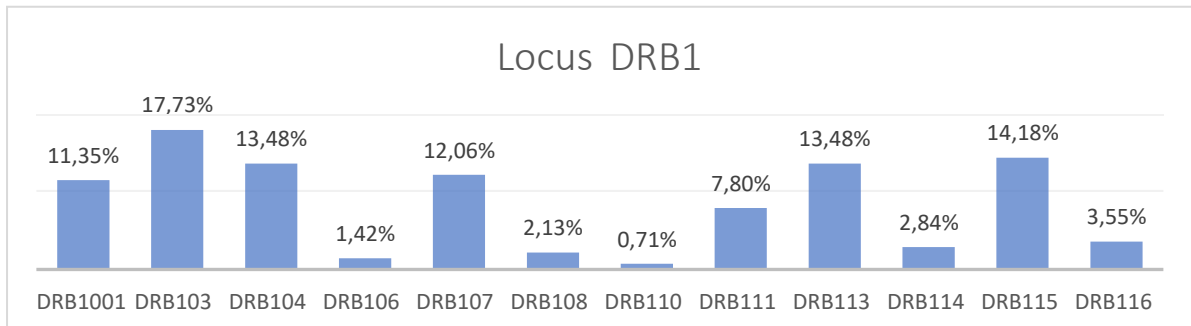
HLA-DRB<sub>1</sub> 15(14.18%) 02 allèles homozygotes.

HLA-DRB<sub>1</sub> 13(13.48%).

HLA-DRB<sub>1</sub> 04(13.48%)02 allèles homozygotes

HLA-DRB<sub>1</sub> 07(12.06%)02 allèles homozygotes

HLA-DRB<sub>1</sub> 01(11.35%)02 allèles homozygotes



**Graphe 09 :** fréquences des allèles HLA-DRB1 chez 70 sujets algériens

**A l'échelle notionnel**

L'évaluation des fréquences génotypiques des allèles HLA-DRB<sub>1</sub> selon les régions d'origine (Tableau 23) montre que :

≥ La région du Centre: les allèles HLA-DRB<sub>1</sub> les plus fréquents sont: HLA-DRB<sub>1</sub>03 (11.42%) HLA-DRB<sub>1</sub>01(7.14%) HLA-DRB<sub>1</sub>13(7.14%) HLA-DRB<sub>1</sub>04(5.00%) HLA-DRB<sub>1</sub>11 (4.28%)

≥ La région de l'Est: les allèles HLA-C les plus fréquents sont: HLA-DRB<sub>1</sub>15(5.00%) HLA-DRB<sub>1</sub>03(5.00%) HLA-DRB<sub>1</sub>01(4.28%) HLA-DRB<sub>1</sub>04(3.57%)

≥ La région de l'Ouest: les allèles HLA-DRB<sub>1</sub> les plus fréquents sont: HLA-DRB<sub>1</sub>07(4.28%) HLA-DRB<sub>1</sub>13(3.57%) HLA-DRB<sub>1</sub>04(2.86%) HLA-DRB<sub>1</sub>15(2.14%)

≥ La région du Sahara: les allèles HLA-DRB<sub>1</sub> les plus fréquents sont: HLA-DRB<sub>1</sub>15(4.29%) HLA-DRB<sub>1</sub>11(2.86%) HLA-DRB<sub>1</sub>07(2.14%)



### A l'échelle international

Les allèles HLA-DR les plus fréquemment rencontrés au sein de la population Algérienne sont **HLA-DR3(17.73%)** ceci est comparable à celles des populations Marocaine **HLA-DR3(16.9%)** , Tunisienne **HLA-DR3(13.8%)**(**Kamoun et al.,2012**), Mauritanienne **HLA-DR3(24.3%)** et la population Françaises **HLA-DR3(25.0%)**.

Pour la fréquence de l'allèle **HLA- DR15** dans notre population est de **14.18%** ceci est comparable à celles de la population Chinoise **HLA-DR15(15.5%)**.(**Chun et al.,2010**)

L'exception de l'allèle **HLA-DR04** qui est moins fréquent chez la population mauritanienne **HLA-DR4(4.3%)** (**Hamed et al.,2018**) para port aux autres populations, Marocaine **HLA-DR4(18.4%)**, Tunisienne **HLADR4(16.3%)** (**Kamoun et al.,2012**),la population Françaises **HLA-DR4(12.5%)** et la population Chinoise **HLA-DR4(11.3%)** ce qui caractérise cette population. Voir annexe 3

HLA-DR	BBA		SETIF		CHLEF		GHARDAIA		BLIDA		TISSEMSILT		AIN DEFLA	
	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)
DRB <sub>1</sub> 01	05	3.57	00	00	00	00	00	00	07	5.00	00	00	00	00
DRB <sub>1</sub> 03	02	1.43	01	0.71	01	0.71	00	00	03	2.14	00	00	01	0.71
DRB <sub>1</sub> 04	03	2.14	01	0.71	00	00	00	00	05	3.57	04	2.86	00	00
DRB <sub>1</sub> 06	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	00	00	01	0.71
DRB <sub>1</sub> 07	01	0.71	01	0.71	03	2.14	01	0.71	01	0.71	01	0.71	00	00
DRB <sub>1</sub> 08	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	00	00	01	0.71
DRB <sub>1</sub> 10	01	0.71	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
DRB <sub>1</sub> 11	00	00	00	00	00	00	03	2.14	03	2.14	01	0.71	00	00
DRB <sub>1</sub> 13	00	00	02	1.43	04	2.86	00	00	01	0.71	00	00	00	00
DRB <sub>1</sub> 14	02	1.43	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
DRB <sub>1</sub> 15	02	1.43	03	2.14	00	00	04	2.86	02	1.43	00	00	01	0.71
DRB <sub>1</sub> 16	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>11.4</b>	<b>08</b>	<b>5.71</b>	<b>08</b>	<b>5.71</b>	<b>08</b>	<b>5.71</b>	<b>24</b>	<b>17.2</b>	<b>06</b>	<b>4.28</b>	<b>04</b>	<b>2.85</b>

Tableau 17 : distribution des fréquences allélique HLA-DRB1 selon les willayas d'origine

HLA-DR	BOUMERDES		DJELFA		ALGER		LAGHOUAT		TIPAZA		TIARET		TIZI OUAZOU		MEDEA	
	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)	N	Fr (%)
DRB <sub>1</sub> 01	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	03	2.14
DRB <sub>1</sub> 03	02	1.43	00	00	01	0.71	00	00	01	0.71	00	00	04	2.86	09	6.43
DRB <sub>1</sub> 04	00	00	01	0.71	01	0.71	00	00	00	00	01	0.71	01	0.71	01	0.71
DRB <sub>1</sub> 06	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
DRB <sub>1</sub> 07	00	00	02	1.43	03	2.14	00	00	00	00	02	1.43	01	0.71	01	0.71
DRB <sub>1</sub> 08	01	0.71	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
DRB <sub>1</sub> 10	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
DRB <sub>1</sub> 11	00	00	01	0.71	00	00	00	00	01	0.71	00	00	00	00	02	1.43
DRB <sub>1</sub> 13	03	2.14	02	1.43	01	0.71	00	00	00	00	01	0.71	00	00	05	3.57
DRB <sub>1</sub> 14	00	00	00	00	00	00	02	1.43	00	00	00	00	00	00	00	00
DRB <sub>1</sub> 15	00	00	00	00	00	00	02	1.43	00	00	02	1.43	02	1.43	01	0.71
DRB <sub>1</sub> 16	00	00	00	00	00	00	00	00	02	1.43	00	00	01	0.71	02	1.43
<b>TOTAL</b>	<b>06</b>	<b>4.28</b>	<b>06</b>	<b>4.28</b>	<b>06</b>	<b>4.28</b>	<b>04</b>	<b>2.85</b>	<b>04</b>	<b>2.85</b>	<b>06</b>	<b>4.28</b>	<b>10</b>	<b>7.14</b>	<b>23</b>	<b>16.42</b>

**III-2 -1-5 Fréquences allélique HLA-DQB<sub>1</sub>:**

L'étude des allèles HLA-DQB<sub>1</sub> chez les 70 sujets ( typée par biologie moléculaire ) dont 17 individus considérés Homozygotes pour cet allèle

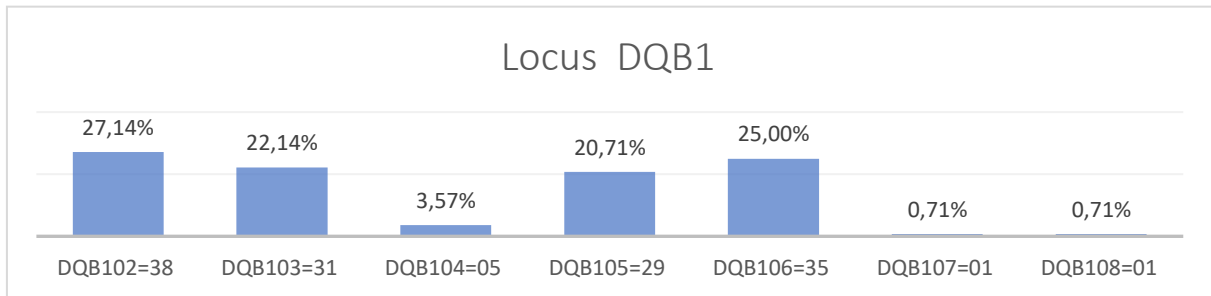
Locus DQB1	
N=140	Fr %
DQB102=38	27.14%
DQB103=31	22.14%
DQB104=05	3.57%
DQB105=29	20.71%
DQB106=35	25.00%
DQB107=01	0.71%
DQB108=01	0.71%

**Tableau 18 :** Fréquences des allèles HLA-DQB1

L'évaluation des fréquences génotypiques des allèles HLA-DQB<sub>1</sub> selon les régions d'origine (Tableau 23) montre que :

Les allèles HLA-DQB<sub>1</sub> les plus présents dans la plupart des régions de territoire national sont :

- HLA-DQB<sub>1</sub> 02 (27.14%) 05 allèles homozygotes.
- HLA-DQB<sub>1</sub> 06(25.00%) 04 allèles homozygotes.
- HLA-DQB<sub>1</sub> 03(22.14%) 03 allèles homozygotes
- HLA-DQB<sub>1</sub> 05(20.71%) 04 allèles homozygotes



**Graphe 10 :** fréquences des allèles HLA-DQB1 chez 70 sujets algériens

**A l'échelle nationale**

≥ La région du Centre: les allèles HLA-DQB1 les plus fréquents sont:

**HLA-**

**DQB102**(16.42%)**HLADQB105**(12.01%),**HLADQB103**(9.28%)**HLADQB106**(7.14%).

≥ La région de l'Est: les allèles HLA-DQB1 les plus fréquents sont:

HLA-DQB105(7.14%) HLA-DQB106(6.43%) HLA-DQB102(5.72%)

≥ La région de l'Ouest: les allèles HLA-DQB1 les plus fréquents sont:

HLA-DQB103etHLA-DQB106 avec une fréquence de (6.43%)

≥ La région du Sahara: les allèles HLA-DQB1 les plus fréquents sont:

HLA-DQB106(5.00%) HLA-DQB103(3.57%)

**A l'échelle internationale**

D'après nos résultats, les allèles **HLA-DQ2, DQ3** sont fréquents chez toutes les populations dans notre études la fréquence de **HLA-DQ2(27.14%), DQ3(22.14%)** ceci est comparable à celles des populations tunisienne **HLA-DQ2(32.72%), DQ3(32.85%)(Kamoun et al.,2012)** , **Population marocaine HLA-DQ2(28.7%), DQ3(27.8%)(Brick et al.,2015)** et Population mauritanienne **HLA-DQ2(22.06%), DQ3(36.03%)(Hamed et al.,2018)** et pour l'allèle **HLA-DQ4** est moins fréquent en Algérie **HLA-DQ4(3.57%)** ainsi qu'en Tunisie **HLA-DQ4(3.72%)** et en Mauritanie **HLA-DQ4(7.35%)** avec des fréquences voisines, ce qui caractérise les pays du nord-africain.

	BBA		SETIF		CHLEF		GHARDAIA		BLIDA		TISSEMSILT		AIN DEFLA	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
DQB <sub>1</sub> 02	02	1.43	02	1.43	01	0.71	01	0.71	05	3.57	01	0.71	00	00
DQB <sub>1</sub> 03	01	0.71	01	0.71	03	2.14	03	2.14	06	4.29	03	2.14	02	1.43
DQB <sub>1</sub> 04	02	1.43	00	00	00	00	00	00	00	00	02	1.43	00	00
DQB <sub>1</sub> 05	08	5.71	00	00	00	00	00	00	09	6.43	00	00	00	00
DQB <sub>1</sub> 06	02	1.43	05	3.57	04	2.86	04	2.86	03	2.14	00	00	02	1.43
DQB <sub>1</sub> 07	00	00	00	00	00	00	00	00	01	0.71	00	00	00	00
DQB <sub>1</sub> 08	01	0.71	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
<b>TOTAL</b>	<b>16</b>	<b>11.4</b>	<b>08</b>	<b>5.71</b>	<b>08</b>	<b>5.71</b>	<b>08</b>	<b>5.71</b>	<b>24</b>	<b>17.2</b>	<b>06</b>	<b>4.28</b>	<b>04</b>	<b>2.85</b>

**Tableau 19** : distribution des fréquences allélique HLA-DQB1 selon les willayas d'origine

DQB <sub>1</sub>	BOUMERD ES		DJELFA		ALGER		LAGHOUA T		TIPAZA		TIARET		TIZI OUAZOU		MEDEA	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
DQB <sub>1</sub> 02	03	2.14	02	1.43	04	2.86	00	00	01	0.71	02	1.43	04	2.86	10	7.14
DQB <sub>1</sub> 03	03	2.14	02	1.43	01	0.71	00	00	00	00	01	0.71	02	1.43	03	2.14
DQB <sub>1</sub> 04	00	00	01	0.71	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
DQB <sub>1</sub> 05	00	00	00	00	00	00	02	1.43	03	2.14	00	00	02	1.43	05	3.57
DQB <sub>1</sub> 06	02	1.43	01	0.71	01	0.71	02	1.43	00	00	03	2.14	02	1.43	04	2.86
DQB <sub>1</sub> 07	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
DQB <sub>1</sub> 08	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00	00
<b>TOTAL</b>	<b>08</b>	<b>5.71</b>	<b>05</b>	<b>5.71</b>	<b>06</b>	<b>4.28</b>	<b>04</b>	<b>2.85</b>	<b>04</b>	<b>2.85</b>	<b>06</b>	<b>4.28</b>	<b>08</b>	<b>5.71</b>	<b>22</b>	<b>15.7</b>

### III-2 -2 Fréquences alléliques haplotypique

Test de student (Deux Echantillons indépendant)

**H0** : la différence entre les deux moyennes est égale à zéro

**H1** : la différence entre les deux moyennes est égale à zéro

#### III-2 -2-1 Haplotype Locus A\*Locus B

**Tableau20** : Test t pour un deux échantillons indépendants( Locus A\*Locus B)

<b>Différence</b>	<b>0.019</b>
<b>t (Observed value)</b>	1.359
<b> t  (Critical value)</b>	2.026
<b>DF</b>	37
<b>p-value (Two-tailed)</b>	0.182

Comme la valeur de p calculée (0.182) est supérieur au niveau de signification  $\alpha=0,05$ , il faut accepter l'hypothèse nulle H0.

#### III-2 -2-2 Haplotype Locus A\*Locus C

**Tableau 21** : Test t pour un deux échantillons indépendant( Locus A\*Locus C)

<b>Difference</b>	<b>-0.014</b>
<b>t (Observed value)</b>	-0.574
<b> t  (Critical value)</b>	2.052
<b>DF</b>	27
<b>p-value (Two-tailed)</b>	0.570

Comme la valeur de p calculée (0.570) est supérieur au niveau de signification  $\alpha=0,05$ , il faut accepter l'hypothèse nulle H0.

**III-2 -2-3 Haplotype Locus B\*Locus C****Tableau 22** : Test t pour un deux échantillons indépendants( Locus B\*Locus C)

<b>Difference</b>	<b>-0.033</b>
<b>t (Observed value)</b>	-1.776
<b> t  (Critical value)</b>	2.032
<b>DF</b>	34
<b>p-value (Two-tailed)</b>	0.085

Comme la valeur de p calculée (0.085) est supérieur au niveau de signification  $\alpha=0,05$ , il faut accepter l'hypothèse nulle  $H_0$ .

## Conclusion

Notre travail a permis de définir les spécificité des HLA en Algérie. Un échantillon de 70 individus a pu montrer la fréquence des allèles HLA, leur distribution, ainsi que leur diversité au sein de notre population en marquant la présence, l'absence ou la haute représentation des allèles HLA.

Nous avons mené cette étude dans le but d'explorer les résultats du typage HLA des patients candidats à la transplantation rénale et en les comparant avec d'autres études similaires, les données obtenus lors de la comparaison montrent les relations génétiques extrêmement claire entre notre études, d'autre séries algérienne, les Maghrébins et certain Européens et permet d'améliorer nos connaissances sur la composition génétique des populations et les relations ethnique existant, et ceci en utilisant le système HLA dans une perspective anthropologique en tant que marqueur d'expression génétique identitaire.

Notre étude a montré que les allèles les plus fréquents sont : HLA-A2, HLA-B8, HLA-C7, HLA-DR $\beta$ 103 et HLA-DQ02.

Les résultats trouvés constituent une base de données qui peut être utilisé comme référence pour la recherche de donneurs compatible pour les transplantations rénales et greffe de la moelle osseuse en constituant un fichier de donneurs, et l'utilisation de cette base de données pour les futures études portant sur l'association HLA-Maladie en Algérie.

En perspective il serait souhaitable d'approfondir notre études en utilisant d'autre techniques et d'autres méthodes de la biologie moléculaire .



## Références

**Abul K. Abbas, et Andrew H. Lichtman.**, les bases de l'immunologie fondamentale et clinique ;2013.

**Agrawal S., Srivestava S. et Tripahti T. (2007).** Role of humain leucocyte antigens in studying population diversity. *Antropologytoday*. 3, 11: 355-365.

**Amroun Habiba** , techniques de typage HLA et de recherche D'anticorps anti HLA , laboratoire de complexe HLA et d'auto - immunité , institut pasteur d'Algérie 2005 : 5-6 11

**Amouraa Souhila** , Valérie Duboisb , Malika Bouali , Benhalima , Revue Francophone Des Laboratoires : Actualités 2012 En Immunologie , La technologie de phase solide pour la détection des anticorps HLA ELISA versus Luminex® : les défis de l'interprétation 2012 N 444 .

**Benhalima**, Thèse de doctorat : implication de système HLA dans la transplantation rénale à partir d'un donneur vivant apparenté, 2005

**Bignon J.D, Chéneau M.L, Herry P, Bonneville F, Cesbron A, Muller J.Y.** Strong linkage disequilibrium of HLA DPw 11 with the HLA B44-DR7- DQw2 extended haplotype. *Tissue Antigens* 39 : 35-7 ; 1992.

**Bjorkman P.J, Saper M.A, Samraoui B,** Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA A2. *J Immunol* 174 (1) : 6-19 ; 2005.

**Bennani N., Atouf O., Benseffaj N., Brick C. et Essakalli M. (2009).** Polymorphisme HLA et maladie de Behçet dans la population marocaine: HLA polymorphism and Behçet's disease in Moroccan population. *Pathologie Biologie*, 57, 7 : 403–409.

**Brick C., Atouf O. et Essakalli M. (2015).** Le système HLA dans la population marocaine : revue

**Burmester G-R. et Pezzutto A. (2000).** Atlas de poche d'immunologie. Bases, analyses biologiques, pathologies. Ed, Médecine-Science Flammarion. Paris. PP: 316

**Brick, C., Atouf, O., Bouayad, A., Essakalli, M (2015).** Moroccan study of HLA (-A, -B, -C, -DR, -DQ) polymorphism in 647 unrelated controls.

**Carosella D-E. (2015).** La découverte du système HLA par le Professeur Jean DAUSSET. Prix Nobel de médecine. Institut de France : académie des sciences. 3 : 1-3.

- Chatenoud L. et François J. (2008).** Immunologie 5ème édition. Ed, Médecine-Sciences Flammarion, Paris, PP : 86-87-91-92.
- Chatenoud, L. and J.-F. o. Bach (2012).** Immunologie - 6e édition, Lavoisier
- Chatenoud Bach, 2012** Immunologie 6ème édition,.
- Cesbron Goutiér, A., Gagne, K., Retière, C., Devys, A., D. Bognon, J. (2015).** Le système HLA. 13-000-M-53.
- Chun-mei Shen ., Bo-feng Zhu ., Shi-hui Ye ., Meng-li Liu ., Guang Yang ., Sheng Liu ., Hai-xia Qin ., Hua-dong Zhang ., Rudolf Lucas ., Shen-bing Li . (2010).** Allelic diversity and haplotype structure of HLA loci in the Chinese Han population living in the Guanzhong region of the Shaanxi province. *Human Immunology* 71 , 627–633
- Eric Espinosa, et Pascal Chillet.,** Immunologie, ELLIPSES, 2010.
- Espinosa E. et Chillet P. (2006).** Immunologie, Ed, Ellipses, paris, PP: 167.
- Eliaou, J.F. (2007).** IMMUNITE ADAPTATIVE : STRUCTURE RECONNUES (CMH ET ANTIGÈNES). MMUNO/I5-CMH\_et\_AG\_v2.
- Eric Espinosa, et Pascal Chillet.,** Immunologie, ELLIPSES, 2010
- Forbes, S. A., & Trowsdale, J. (1999).** The MHC quarterly report. *Immunogenetics*, 50(3-4), 152-159.
- Ferrer A., Fernández M-E. et Nazabal M. (2005).** Overview on HLA and DNA typing methods. *Biotecnología Aplicada*, 22, 11 : 91-101.
- Georges B. (1999).** Influence du ligand peptidique sur la conformation et la stabilité des molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II. P: 189
- Giannoli C., Nguyen T-K-T. et Dubois V. (2011).** HLA et transfusion : nouvelles approches à l'ère du Luminex™. *Transfusion Clinique et Biologique*, 18, 6 : 218-223.
- Hamed et al. BMC Medical Genetics (2018) 19:2** mauritanie.
- Houzet A ,** these de doctorat : signification clinique de la presence d'AC anti HLA après transplantation renale , 2003 : 6-48
- Jan Klein and Akie Sato.** L'organisation chromosomique du CMH, *N. Engl. J. Med.* 343 : 702-9 ; 2000.

**Jollet I** , Labo HLA Poitiers : Structure Et Détermination Des Ag HLA Recherche D'Ac Anti Ile Toohniques De Cross - Match PDF 2009

**Kamoun A., Mahfoudh N., Frigui M., Bahloul Z. et Makni H.** (2012). Etude d'association des antigènes HLA classe I avec la maladie de Behcet dans le Sud tunisien. *Pathologie Biologie*, 60, 6 : 59–64.

**Kleinclauss F., Frontcza A., Terrier N., Thuret R. et Timsit M-O.** (2016). Aspects immunologiques et immunosuppression en transplantation rénale, transplantations rénales ABO et HLA-incompatibles. *Progrès en urologie*, 16 : 1-16.

**L. Chatenoud et JF. Bach.**, « Immunologie » 5ème édition, Médecine-Sciences Flammarion, 2008.

**Labalette M., Bahram S., Béné M-C.** Le complexe majeur d'histocompatibilité humain (HLA). Polymorphisme et présentation des antigènes aux lymphocytes T [Internet]. [cited 2017Aug 17]

**Male D.** (2015). Immunologie-Aide-mémoire illustré. Ed, De Boeck. 4ème edition. PP: 140

**Marsh S-G-E., Albert E.D., Bodmer W.F., Bontrop R.E., Dupont B. et al.** (2010). Nomenclature for factors of the HLA system. *Tissue Antigens*, 75: 291–455.

**Marsh S-G-E** SGE HLA Nomenclature @ [hla.alleles.org](http://hla.alleles.org) (Nomenclature for Factors of the HLA System). Consulter en juin 2022-07-06

**Mazaz, A.S., Pellegrini, B.** (1990). Polymorphismes rhésus, GM et HLA et histoire de l'homme moderne. *Bulletins et Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris, Nouvelle Série*, tome 2 fascicule 1, 1990. pp. 57- 75.

**Moalic.V** Comment est réalisé un typage HLA ? How is HLA typing performed? (2008)

**Moalic .V. Ferec** 2005 Typage HLA, méthodes d'analyses et applications cliniques Vincent Elsermans<sup>1</sup>, Line Gwenda Guidicelli<sup>2</sup>, Alexandre Walencik Les méthodes de typage HLA HLA typing methods 2018

**Moalic V.** (2008). Comment est réalisé un typage HLA ?. *Réanimation*, 17: 407-411.

**Moalic V. et Ferec C.** (2005). Typage HLA, méthodes d'analyses et applications cliniques. *Presse*, 34, 8 : 1101-1108.

**Nydegger U. (2009).** Le système HLA: découverte et essor important. *Pipette*, 30, 1:1-1.

**Pichon, L., Giffon, T., Chauvel, B., et al.,** « La région HLA de classe I : une organisation compliquée par la présence de nombreuses familles multigéniques » *Médecine sciences*, vol. 12, 111, pp. 1209-1218, 1996.

**Pichon, T. Giffon, B. Chauvel, J.-Y. Le Gall, and V. David,** “La région HLA de classe I du CMH : une des régions les plus complexes du génome humain ” 1996.

**Peter J. Delves,**2021(*Système de l'Human Leukocyte Antigen (HLA) - Immunologie; troubles allergiques*, s. d.) (immunogénétique)

**Retima, A., Bouzenda, K., & Ouelaa, H. (2017).** Fréquences alléliques HLA : détermination sur une population d'Annaba. *Transfusion Clinique et Biologique*, 24(3), 339. doi:10.1016/j.tracli.2017.06.180

**Robert A. Montgomery, Vasishta S. Tatapudi, Mary S. Leffell et Andrea A. Zachary** HLA in transplantation *Nature Reviews Nephrology* volume 14, pages558–570 (2018)

**Revillard J-P. (2001).** Immunologie. Ed, De Boeck, 4ème édition. PP : 48.

**Semana G. et Quelvennec E. (2002).** Exploration du système HLA : pratiques et indications.

*Revue Française des Laboratoires*, 341, 10 : 53-62.

**Traherne Ja.** Human MHC architecture and evolution: implications for disease association studies. *Int J Immunogenet.* 2008 Jun;35(3):179-92.

**Tumer ,G ., Simpson B et Roberts ,T.K (2022).** Genetics ,Human Major Histocompatibility Complex (MCH) . In Stat Pearls. Stat Pearls Publishing .<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538218/>

**Van Oosterhout C.** A new theory of MHC evolution: beyond selection on the immune genes. *Proc Biol Sci.* 2009 Feb 22;276(1657):657-65.

# Annex

**Annexe**

**Tableau : Fréquences des allèles HLA-A. (Chun et al.,2010) (Brick et al.,2015) (Hamed et al.,2018) (Amroun et al.,2010) (Kamoun et al.,2012)**

HLA-A	Notre étude	Autre étude algérienne	Tunisie	Maroc	Mauritanie	France	Chine
<b>A1</b>	12.77	10	15.0	12,76	14,04	13.6	<b>4.4</b>
<b>A2</b>	19.15	17,95	21.5	19,39	18,42	25.0	<b>29.7</b>
<b>A3</b>	14.18	10,45	6.1	10,2	3,51	15.4	<b>4.7</b>
<b>A24</b>	11.35	-	8.9	8,16	2,63	10.9	<b>15.7</b>
<b>A30</b>	<b>7.09</b>	<b>11,13</b>	<b>7.7</b>	<b>6,12</b>	<b>13,16</b>	<b>3.3</b>	<b>5.5</b>

**Tableau : Fréquences des allèles HLA-B. (Chun et al.,2010) (Brick et al.,2015) (Hamed et al.,2018)(Amroun H et al.,2010) (Kamoun et al.,2012)**

HLA-B	Notre étude	Autre étude algérienne	Tunisie	Maroc	Mauritanie	France	Chine
B08	14.43	-	13.01	4.60	-	6.70	<b>1.3</b>
B14	12.14	-	8.94	3.60	-	0.00	<b>0.02</b>
B50	10.00	7.5	13.82	5.00	-	2.30	<b>0.8</b>
B51	11.43	10.22	9.76	4.10	6.73	6.90	<b>7.6</b>
<b>B7</b>	<b>6.43</b>	<b>8.63</b>	<b>9.76</b>	<b>7.70</b>	<b>13.46</b>	<b>9.40</b>	<b>4.2</b>

**Tableau : Fréquences des allèles HLA-DR. (Chun et al.,2010) (Brick et al.,2015) (Hamed et al.,2018)(Amroun H et al.,2010) (Kamoun A et al.,2012)**

HLA-DRB1	Notre étude	Autre étude algérienne	Tunisie	Maroc	Mauritanie	France	Chine
DR01	11.35	-	9.8	6.4	-	10.1	<b>4.1</b>
DR03	17.73	16.31	13.8	16.9	24.3	25.0	<b>0.3</b>
DR04	13.48	14.5	16.3	18.4	4.3	12.5	<b>11.3</b>
DR07	12.06	-	15.4	13.0	-	12.0	<b>10.7</b>
DR13	13.48	-	10.2	11.3	-	13.6	<b>5.6</b>
DR15	<b>14.18</b>	-	<b>8.5</b>	<b>11.4</b>	<b>7.65</b>	<b>12.9</b>	<b>15.5</b>