الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Constantine 3
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de
DOCTEUR EN PHARMACIE

Thème

Le polymorphisme -455 G/A du gène béta de fibrinogène dans une population saine constantinoise

Realisé par :
Benchoufi Maroua
Benkhaoua Hadil
Belhouchette Ikhas
Mechara soumia

Encadré par:
Professeur :Hanachi Sabah
Docteur : Bouadis Rania

Membres de jury :
Pofesseur Sifi Karima CHU Constantine
Docteur Zekri Salima EHS daksi

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2023-2024

Sommaire

Remerciements ..... **I**

Dédicaces ..... **II**

Liste des tableaux ..... **III**

Liste des figures ..... **IV**

Liste des abréviations ..... **V**

I. Introduction **1**

Revue bibliographique

Chapitre 1 : Le fibrinogène 4

1.1. Définition du fibrinogène 4

1.2. Structure du fibrinogène 4

1.2.1. La liaison avec la thrombine et le facteur XIII 6

1.2.2. La liaison avec le calcium 7

1.3. Synthèse du fibrinogène 8

1.4. Rôle du fibrinogène 11

1.4.1. Les troubles de la coagulation 11

1.4.2. Fibrinogène et hémostase primaire 12

1.4.3. Les infections microbiennes et réactions allergiques 12

1.4.4. L'inflammation 13

1.5. Fibrinogène et coagulation sanguine 13

1.6. Exploration du fibrinogène 14

1.6.1. Dosage du fibrinogène 14

1.6.1.1. Méthodes de dosage 14

1.6.2. Les variations physiologiques 15

1.6.3. Les variations pathologiques 17

Chapitre 2 : La génétique du fibrinogène **18**

2.1. Les gènes codants pour le fibrinogène 18

2.2. Le gène betadufibrinogène 21

2.3. Le polymorphisme du gène beta 22

2.3.1. Définition d'un polymorphisme 22

2.3.2. Le polymorphisme -455 G/A du gène beta 23

Partie pratique

3. **Patients et méthodes** **26**

3.1. Définition de l'étude 26

3.2. Lieu et population 26

3.3. Les critères d'inclusions 26

3.4. Les critères d'exclusions 26
3.5. Méthodologie 26
3.5.1. La fiche de renseignement 26
3.5.2. Les prélèvements sanguins 27
3.5.3. Les dosages biologiques 27
3.5.3.1. Dosage du fibrinogène 27
3.5.4. Etude moléculaire 27
3.5.4.1. Extraction d'ADN 27
3.5.4.1.1. Principaux procédés d'extraction d'ADN 27
3.5.4.1.2. Extraction par NaCl 28
3.5.4.2. PCR ou amplification du gène beta 31
3.5.4.2.1. Définition et rôle de PCR 31
3.5.4.2.2. Mise au point de la réaction PCR-RFLP pour l'extraction 32
4. Résultats 41
5. Discussion de résultats 44
6. Conclusion 46

Bibliographie

Annexes

Abstract

ملخص

Résumé

ABSTRACT

Fibrinogen, a crucial glycoprotein primarily produced by the liver and histiocytes-macrophages, plays an essential role in blood coagulation. It constitutes approximately 6.5% of circulating proteins, with normal concentrations ranging from 2 to 4 g/l in adults and 1.5 to 3.5 g/l in young children. During pregnancy, these levels can increase significantly, and they also vary based on physiological factors such as ethnicity, sex, age, and weight. Alcohol and tobacco consumption can increase fibrinogen levels, while oral contraceptives and hormone therapies for menopause may lead to an increase of about 30%. Blood transfusions also influence fibrinogen measurements in the month following the transfusion. Pathological abnormalities include hypofibrinogenemia, afibrinogenemia, hypodysfibrinogenemia, and dysfibrinogenemia. Hyperfibrinogenemias are associated with an increased risk of cardiovascular diseases, although it remains to be determined whether elevated fibrinogen is a direct cause of vascular abnormalities or a response to cytokines.

The liver synthesizes fibrinogen at a rate of 1.7 to 5 g per day, and about three-quarters of fibrinogen is found in plasma, platelets, lymph, and interstitial fluid. Its half-life is 3 to 5 days. Fibrinogen serves two main functions in hemostasis: it is the precursor to fibrin, formed by thrombin during coagulation, and it participates in platelet aggregation via specific receptors. Additionally, it contributes to immune defense by trapping microbes and activating immune cells. Composed of three polypeptide chains (Aα, Bβ, γ) linked by disulfide bridges, fibrinogen is encoded by three genes FGA, FGB, and FGG[1] on chromosome 4. A study involving 30 subjects revealed a significant interaction between genotype and sex regarding fibrinogen levels. Men with the GG genotype have higher fibrinogen levels than women with the same genotype, while women with the GA genotype have higher fibrinogen levels than men with this genotype. These findings suggest that these genetic variants could influence fibrinogen expression regulation by modifying transcription factor binding in a promoter region.

---

[1] **Keywords :**
FGA : Fibrinogen alpha chain
FGB : Fibrinogen beta chain
FGG : Fibrinogen gamma chain

ملخص:

الفبرينوجين، وهو غليكوبروتين حيوي يتم إنتاجه بشكل رئيسي من قبل الكبد وخلايا النسيج الرابحة-الخلايا الكبدية، يلعب دوراً حاسماً في تخثر الدم. يمثل حوالي 6.5% من البروتينات المتداولة في الدم، مع تركيزات طبيعية تتراوح من 2 إلى 4 جم/لتر للبالغين ومن 1.5 إلى 3.5 جم/لتر للأطفال الصغار. خلال الحمل، قد تزيد هذه الأرقام بشكل ملحوظ، وتتفاوت أيضاً بناءً على العوامل الفسيولوجية مثل العرق والجنس والعمر والوزن. يمكن أن يزيد استهلاك الكحول والتبغ من مستويات الفبرينوجين، بينما قد يؤدي الأدوية المنشطة للهرمونات مثل منع الحمل الفموي والعلاجات الهرمونية لسن اليأس إلى زيادة بنسبة حوالي 30%. كما أن نقل الدم يؤثر على قياسات الفبرينوجين في الشهر الذي يلي النقل. تشمل الشواذ الطبية هنا الهبوط في مستويات الفبرينوجين، فقر الفبرينوجين، وعدم وجود الفبرينوجين، والهبوط في مستويات الفبرينوجين واضطرابات الفبرينوجين. يرتبط ارتفاع مستويات الفبرينوجين بزيادة خطر الأمراض القلبية والوعائية، على الرغم من أنه لا يزال غير معروف ما إذا كان ارتفاع الفبرينوجين يعد سبباً مباشراً للاضطرابات الوعائية أم استجابة للسيتوكينات. يقوم الكبد بتخليق الفبرينوجين بمعدل يتراوح بين 1.7 إلى 5 جم يومياً، وتقع حوالي ثلاثة أرباع الفبرينوجين في البلازما والصفائح والليمفا والسائل البيني. تبلغ فترة نصف الحياة البيولوجية للفبرينوجين من 3 إلى 5 أيام. يقوم الفبرينوجين بوظائف أساسية اثنتين في إيقاف النزيف: هو البروتيين السابق للفيبرين الذي يتكون عندما يتفاعل معه الثرومبين أثناء التخثر، ويشارك في تجمع الصفائح عبر مستقبلات معينة. بالإضافة إلى ذلك، يساهم في الدفاع المناعي عن طريق الامساك بالجراثيم وتنشيط الخلايا المناعية. يتألف الفبرينوجين من ثلاث سلاسل ببتيدية Aα، Bβ، γ متصلة بجسور ثنائي الكبريت. يتم تشفير الفبرينوجين بواسطة ثلاث جينات FGA، FGB، FGG على الكروموسوم 4. كشفت دراسة على 30 شخص عن تفاعل ملحوظ بين الجينوتيب والجنس بالنسبة لمستويات الفبرينوجين. يمتلك الرجال ذوو الجينوتيبGG مستويات أعلى من الفبرينوجين مقارنةً بالنساء ذوات نفس الجينوتيب، في حين أن النساء ذوات الجينوتيبGA يمتلكن مستويات أعلى من الفبرينوجين مقارنةً بالرجال ذوي نفس الجينوتيب. تشير هذه النتائج إلى أن هذه الاختلافات الوراثية قد تؤثر على تنظيم تعبير الفبرينوجين من خلال تعديل ربط عوامل النسخ في منطقة

Année universitaire 2023/2024

Présenté par : Benchoufi M, Benkhaoua H, Belhouchette i , Mechara S

Le polymorphisme -455G/A du gene beta du fibrinogene dans une population saine constantinoise

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Résumé :

Le fibrinogène, une protéine essentielle du plasma sanguin, joue un rôle important dans plusieurs processus biologiques. Notamment, il favorise l'hémostase en tant que précurseur soluble de la fibrine, mais aussi l'agrégation des plaquettes activées et la disposition adéquate des érythrocytes, des macrophages et des fibroblastes autour d'une plaie.

Les gènes FGA, FGB et FGG sont localisés sur le chromosome 4 humain et codent respectivement pour les chaînes α, β et γ du fibrinogène. Ces trois gènes sont organisés en un cluster, démontrant une colinéarité génétique, ce qui suggère une origine évolutive commune et des mécanismes de régulation coordonnée.

Cette organisation génomique est essentielle pour la synthèse et l'assemblage correct des hétérotrimères de fibrinogène. Le polymorphisme -455G/A du gène FGB, situé dans la région promotrice, influence l'efficacité de la transcription du gène et, par conséquent, la quantité de fibrinogène synthétisée par le foie.

Les individus homozygotes pour l'allèle A présentent généralement des taux de fibrinogène plasmatiques plus élevés que les individus homozygotes pour l'allèle G. Cette augmentation du fibrinogène peut favoriser la formation de thromboses en augmentant la viscosité sanguine et en facilitant l'agrégation plaquettaire.

Mots clés : FGA chaine alpha du fibrinogéne , **FGB** chaine beta du fibrinogene , **FGG** chaine gamma du fibrinogene

Laboratoire de biologie et de génétique moléculaire, faculté de medecine université constantine 3

Laboratoire de biochimie ,CHU de constantine