



République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen

Faculté des Sciences de la nature et de la vie et des Sciences de la terre et de l'Univers

Département de Biologie et Environnement

Laboratoire de recherche de cancérologie

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie

Option : « **Biologie Moléculaire et Cellulaire** »

Thème

Antihypertenseurs et risque de cancer du sein : Etude cas /témoins

Présenté par :

M^{elle} BENKHEIRA Chahinez

Encadré par :

M^r BOULENOUAR Houssam

Devant le jury, composé de :

Présidente :	Mme DALI SAHI Majda	Maitre de conférences A Université de Tlemcen
Encadreur :	Mr BOULENOUAR Houssam	Maitre de conférences B Université de Tlemcen
Examinatrice :	Mme RAHOUI Assma	Maitre de conférences B CHU Tlemcen

Année universitaire 2018-2019



Dédicace

Je dédie ce travail :

À mes très chers parents, pour leurs encouragements et soutiens, je leur témoigne ma profonde gratitude. Que Dieu les garde et les protège

En particulier à ma mère, le pilier de toutes réussites

À mes trois chères sœurs Leila, Rania et Djihane

À mes chers oncles Smail, Lotfi et à leurs petites familles .

Remerciements

En tout premier lieu, je remercie le bon Dieu, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés

Je tiens à remercier vivement **Pr. Megheni** pour m'avoir permis de réaliser la partie expérimentale dans son laboratoire et pour m'avoir conseillée et guidée avec bienveillance. Je remercie chaleureusement tous les membres de son équipe pour leur grande disponibilité et l'ambiance décontractée qui m'a facilité le travail, et tout particulièrement mon encadreur **Dr. Boulenouar. H** pour m'avoir formée à l'utilisation de tous outils d'extraction, amplification et génotypage d'ADN, pour sa simplicité, ses précieux conseils et pour son suivi et l'aide précieuse qu'il m'a apporté tout au long de mon stage.

J'exprime toute ma reconnaissance à ma chère Professeur **Mme Dali** pour son suivi son énorme soutien qu'il n'a cessé de prodiguer tout au long de la période de la formation, et pour la formation de qualité qu'elle nous a donné.

Je tiens à remercier **Mme Medjati** aussi.

Je remercie Mme **RAHOU** Maître de conférences B au CHU Tlemcen , pour l'intérêt qu'elle a porté à ce travail et de m'avoir fait l'honneur de l'examiner, pour cela je la remercie chaleureusement. Recevez mon profond respect et ma profonde considération.

Je tiens à remercier tous les professeurs qui m'ont accompagné durant mon parcours et pour tous les valeurs scientifiques qu'ils m'ont transmises.

Je souhaite remercier également **Pr. Belarbi** professeur en gynécologie obstétrique à l'université de Tlemcen et chef de service de gynécologie au CHU de Tlemcen d'avoir mis à ma disposition tout son service. Trouvez ici le témoignage de ma gratitude et de ma profonde considération.

Mes remerciements les plus sincères vont également à l'équipe du service de gynécologie, en particulier **Dr. Assas** pour l'aide précieuse qu'il m'a apporté tout au long de mon stage.

Je remercie tous ceux qui par leurs encouragements, leur aide, leurs conseils ou leurs critiques, ont contribué à la réalisation de ce travail.

*Ce travail a été réalisé
au laboratoire de recherche Cancer Lab
Université Abou bakr Belkaid de Tlemcen
dirigé par mr le Professeur MEGUENNI Kaoual
sous la direction du Docteur BOULENOUAR Houssam*

*et dans le service de psychiatrie
du Centre Hospitalo Universitaire de Tlemcen
dirigée par le Professeur BOUCIF Hacène
sous la direction du docteur RAHOUI Asmaa*

TABLE DES MATIERES

Dédicaces & Remerciements.....	
Listes des figures.....	
Liste des tableaux.....	
Liste des abréviations.....	
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : EPIDEMIOLOGIE	
1. Épidémiologie du cancer du sein.....	3
1.1 Epidémiologie du cancer du sein dans monde.....	3
1.2 Epidémiologie du cancer du sein en Afrique.....	4
1.3 Epidémiologie du cancer du sein au Maghreb.....	5
CHAPITRE II : PHYSIOPATHOLOGIE	
1. Anatomie du sein.....	8
2. Facteurs de risque.....	9
3. Les différents types de cancer du sein.....	9
4. Signes et symptômes.....	13
5. Diagnostic du cancer du sein.....	13
6. Traitement.....	14
CHAPITRE III : L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE I	
1. Biochimie de l'ACE.....	16
2. Rôle de l'ACE.....	16
3. Type d'ACE.....	17
4. Localisation tissulaire de l'ACE.....	17
5. Structure de l'ACE.....	18
6. Système rénine angiotensine	18
7. Mécanisme d'action de l'ACE.....	18
8. l'ACE ET la croissance tumorale	20
CHAPITRE IV : GENE DE L'ENZYME DE CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE I...	
1. Gene de l'ace	24
1.2 Polymorphisme du <i>gène ACE</i>	24
1.3 Associations entre le polymorphisme insertion /deletion du <i>gène ACE</i> et le cancer du sein ...	25

1.4 l'association du polymorphisme insertio/deletion du <i>gène Ace</i> avec d'autres pathologies	25
---	----

CHAPITRE V : SYSTEME ABO

1. Définition	28
1.1. Phénotypes communs	28
1.2. Phénotypes A1/A2	29
1.3. Phénotype Aint	30
1.4. Anticorps du système ABO	30
1.5. Biosynthèse des antigènes ABH et génétique moléculaire	31
1.6. Le gène ABO	31
1.7. Polymorphisme du gène ABO	32
1.8. L'Association du polymorphisme du système ABO et cancer du sein	34

MATERIELS ET METHODES

1. Protocole de travail	36
1.1 Population d'étude	36
1.2 Conduite de l'étude	37
1.3 Extraction de l'ADN	38
1.4 Technique des kits blood de <i>WiraGen</i> ®	39
1.5 Dosage de l'ADN	40
1.6 Analyse par PCR	40
1.7 Etude statistique	43

RESULTATS

1. Les variables propres à la description de l'échantillon	45
2. Résultats d'Analyse des composantes principales (ACP)	51
3. Résultats des Corrélations	52
4. Résultats de la régression logistique	54
5. Résultats de la spectrophotométrie	55
6. Résultats de la PCR	56
DISCUSSION	58
CONCLUSION	65
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	68
ANNEXES	74

LISTE DES FIGURES

Figure n°1	Incidence du cancer du sein dans le monde	03
Figure n°2	Anatomie du sein	08
Figure n°3	Rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine <i>I</i>	16
Figure n°4	Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine <i>I</i> (PDB)	18
Figure n°5	Système rénine angiotensine	19
Figure n°6	Voies de signalisation de l'angiogenèse	22
Figure n°7	Localisation du gène <i>ACE</i>	24
Figure n°8	Polymorphisme génétique de l'ACE	25
Figure n°9	Système ABO	28
Figure n°10	Localisation du gène <i>ABO</i>	31
Figure n°11	PCR	41
Figure n°12	Répartition des patientes selon leurs récepteurs HER2	46
Figure n°13	Répartition des patientes selon leurs récepteurs hormonaux	47
Figure n°14	Répartition des patientes selon leurs grade SRB	47
Figure n°15	Répartition des patientes selon la classification TNM	48
Figure n°16	Répartition des patients selon leurs types histologiques	49
Figure n°17	Répartition des patientes selon l'âge de ménopause et l'âge de première règles	49
Figure n°18	Répartition des patientes selon les hormones exogènes	50
Figure n°19	Répartition des patientes selon les facteurs génétiques	50
Figure n°20	Répartition des patientes selon leurs antécédents pathologiques	51
Figure n°21	Dendrogramme des facteurs de données globales	51
Figure n°22	Résultats de Corrélation entre RE et RP	52

LISTE DES TABLEAUX

Tableaux n° 01	Incidence du cancer du sein en Afrique Source (oms)	04
Tableaux n° 02	Incidence ajusté apparaissant sur les registres d'Afrique du nord	05
Tableaux n° 03	Les variables propres à la description de la population (Cas/ Témoins)	45
Tableaux n° 04	Résultats de corrélation entre RE et RP	53
Tableaux n° 05	Résultats de le régression logistique	54
Tableaux n° 06	Absorbance et concentration des extraits d'ADN obtenus à partir des échantillons sanguins des sujets témoins	55

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNc	ADN complémentaire
Ang I	Angiotensine I
Ang II	Angiotensine II
AP1	Activator protein-1
ARN	Acide ribonucléique
AT1R	Récepteur de l'angiotensine II de type 1
AT2R	Récepteur de l'angiotensine II de type 2
ATIP	AT2 receptor-Interacting Protein
CDK	Cyclin-dependent kinase
c-IAP2	Cellular Inhibitor of apoptosis 2
Cip	CDK-interacting protein 1
D/D	Délétion/ délétion
DO	Densité optique
E6AP	E6 associated protein
ECA	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
ECA1F	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 1 Forward
ECA1R	Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 1 Reverse
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid
EGF	Epidermal growth factor
EGFR	Receptor epidermal growth factor
ERK	Extracellular signal-Regulated Kinases
FAK	Focal adhesion kinase
FGF	Fibroblast growth factor

HGF	Hepatocyte growth factor
HIF-1	Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha
HLA	Human Leucocyte Antigen (antigène de leucocyte humain)
hTERT	Telomerase Reverse Transcriptase in humans
I/D	Insertion/délétion
I/I	Insertion/ insertion
Kb	Kilobase
kDa	Kilodalton
LCR	Long control region
Nek2	NIMA-related Kinase 2
NGF	Nerve growth factor
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORI	Origine de réplication
Pb	Paires de base
PCR	Polymerase chain reaction
PI3K	Phospho-inositide 3 kinas
PI3K/akt	Phosphatidylinositol-3-Kinase and Protein Kinase B
Plk1	Polo-like Kinase 1
PM	Poids moléculaire
PRb	Protéine du Rétinoblastome
RCPG	Récepteurs Couplés aux Protéines-G hétérotrimériques
SDS	Sodium dodecyl sulfate
SHP-1	Src homology region 2 domain-containing Phosphatase 1
SRA	Système rénine-angiotensine
TBE	Tris borat edta
TE	Tris EDTA

TNM	Tumor Nodes Metastasis (classification tumeur-nœudsmétastases)
UV	Ultra violet vads : voies aéro-digestives supérieurs
VEGF	Vascular endothelium growth factor
SRB	Grade scarff-blood-richardson
ACR	Americain college of radiology
KI67%	Indice de prolifération
ACP	Analyse des Composants Principales
ANOVA	Analyse of variance
BRCA	Breast cancer mutations
CAC	Centre anti cancer
CCI	Carcinome canalaire infiltrant
CLS	Carcinome lobulaire in situ
CCP	Carcinome canalaire polymorphe
CLI	Carcinome lobulaire infiltrant
CC	Carcinome canalaire
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard ratio
IHC	Immunohistochimie
IMC	Index de la masse Corporelle
OCP	Oral contraceptive pill
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RE	Récepteur d'œstrogène
RH	Récepteurs hormonaux
RP	Récepteur de Progestérone
RR	Relative risque
TNM	Tumor, nodes, metastases
UICC	Union Internationale Contre le Cancer

INTRODUCTION

Introduction

Le cancer du sein présente un risque grave pour la santé publique dans les pays développés et en développement. Avec 1 million de nouveaux cas diagnostiqués dans le monde chaque année, il représente 18% de toutes les tumeurs malignes chez les femmes. Les facteurs de risque de cette maladie varient du style de vie aux facteurs génétiques, qui représenteraient 15% à 25% des cas. Les mutations de la lignée germinale dans les gènes à forte pénétrance, telles que BRCA 1 et BRCA 2, expliquent <5% des cas de cancer du sein. (Xiao-Lei Li*, June 24, 2014) Très probablement, la susceptibilité génétique au cancer du sein s'explique par plusieurs mutations hautement pénétrantes et par un plus grand nombre de mutations à faible pénétrance. Des études antérieures ont montré que certains polymorphismes génétiques étaient associés au risque de cancer du sein. Parmi ces gènes, le polymorphisme du gène ACE a été considéré comme facteur de risque du cancer du sein dans plusieurs articles publiés. Les gènes impliqués dans le cancer du sein devraient être responsables de processus clés dans la régulation de la croissance cellulaire et la prolifération cellulaire, y compris l'angiogenèse. L'angiotensine II est l'un des facteurs de croissance et d'angiogénicité récemment étudiés, qui couvre un large spectre de tissus cibles, notamment les cellules épithéliales du sein. Il remplit diverses fonctions, agissant en tant que facteur de croissance dans les cellules mammaires épithéliales normales et cancéreuses et favorisant l'angiogenèse.

L'angiotensine I est convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Concomitamment, D'autres études ont montré que le polymorphisme du gène ABO était fortement corrélé avec le risque de développer un cancer du sein chez la femme et l'on considéré comme un bon marqueur moléculaire et biologique. (Angela M. Gonza'lez-Zuloeta Ladd, 2005)

□ Les cycles d'amplification :

□ 1^{ère} phase (se réalise en un seul cycle) :

- Une étape de dénaturation à 95°C pendant 5 minutes ;
- Une étape d'hybridation à 58°C pendant 1 minute ;
- Une étape d'élongation à 72°C pendant 2 minutes et 30 secondes.

□ 2^{ème} phase : répété en 34 cycles, chaque cycle contient les étapes suivantes :

- Une étape de dénaturation à 92°C pendant 1 minute ;
- Une étape d'hybridation à 58°C pendant 1 minute ;

CHAPITRE I

Epidémiologie

1. Épidémiologie du cancer du sein :

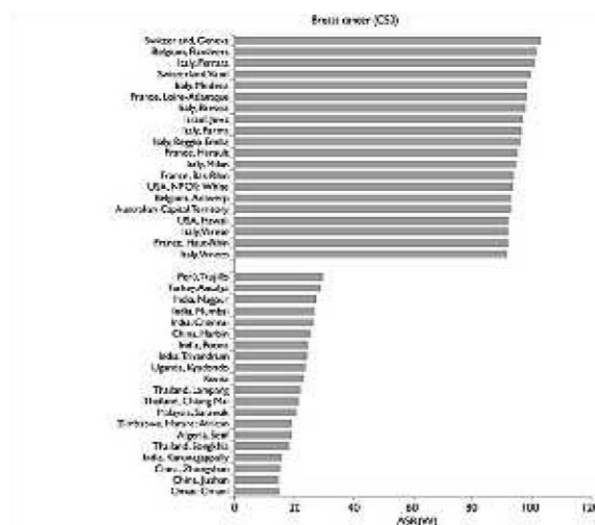
1.1 Epidémiologie du cancer du sein dans monde :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes dans le monde et représente 16% de l'ensemble des cancers féminins. On estime à 519 000 le nombre de femmes qui sont mortes en 2004 du cancer du sein. Bien que l'on considère cette maladie comme une maladie du monde développé, une majorité (69%) de l'ensemble des décès par cancer du sein surviennent dans les pays en développement (WHO Global Burden of Disease, 2004) .

Les taux d'incidence varient énormément dans le monde, les taux standardisés pour l'âge atteignant 99,4 pour 100 000 en Amérique du Nord. L'Europe orientale, l'Amérique du Sud, l'Afrique du Sud et l'Asie occidentale ont des taux d'incidence modérés, mais ceux ci sont en hausse. Les taux d'incidence les plus faibles sont constatés dans la majeure partie des pays africains, mais là aussi les taux d'incidence du cancer du sein sont en hausse.

Les taux de survie au cancer du sein sont extrêmement variables d'un pays à l'autre, allant de 80% ou plus en Amérique du Nord, en Suède et au Japon à près de 60% dans les pays à revenu intermédiaire, et à moins de 40% dans les pays à faible revenu (Coleman et al., 2008). Les faibles tau

x de survie dans les pays moins développés peuvent s'expliquer essentiellement par l'absence de programmes de dépistage précoce, qui se traduit par une proportion élevée de femmes présentant une maladie à un stade avancé, ainsi que par l'absence d'infrastructures de diagnostic et de traitement appropriées. (oms, 2019).



Source: Reference 8

Figure 1. HIGHEST AND LOWEST INCIDENCE RATES OF BREAST CANCER IN THE WORLD

Figure 01 : Incidence du cancer du sein dans le monde

1.2 Epidémiologie du cancer du sein en Afrique :

En raison des données d'incidence limitées trouvées dans les registres de cancer basés sur la population sur ce continent, les informations sont principalement basées sur des études et des analyses des registres de cancer de la population active dans ce domaine.

Les taux d'incidence les plus élevés de cancer du sein en Afrique sont estimés pour la République sud-africaine et les taux les plus faibles pour le Soudan et le Ghana. Des données récentes provenant d'Afrique du Nord, couvrant 13% de la population de la région, décrivent de faibles taux de cancer du sein entre 30 et 40 000/100 000, Dans les zones rurales de la province du Cap oriental, en Afrique du Sud, le taux de cancer du sein est de 7,5 / 100 000. 8.

Les femmes africaines présentent une surreprésentation du cancer du sein triplenégatif, qui est le cancer le plus agressif avec le pire pronostic.

Le nombre de cancers du sein a augmenté en Ouganda (+ 4,5% depuis 1991), mais cette augmentation était plus évidente chez les femmes de 50 ans que chez les jeunes femmes.

Le tableau I montre que les taux d'incidence les plus élevés sont observés à Garbiah (Égypte); L'Afrique sub-saharienne a des taux intermédiaires et l'Afrique du Nord a les taux les plus bas du continent. Bien que les taux d'incidence du cancer du sein soient faibles en Afrique, dans certains pays africains, il reste le cancer le plus répandu avec des taux plus élevés chez les femmes non ménopausées. (oms, 2019).

Tableau 01 : Incidence du cancer du sein en Afrique Source (oms)

Table I
BREAST CANCER INCIDENCE IN AFRICA (CI5-IX, 2007)

Population	Cases	Crude rate	ASR (W)
Egypt, Gharbiah (1999-2002)	2 426	33.5	42.5
Tunisia, Centre, Sousse (1998-2002)	308	25.2	29.8
Uganda, Kyadondo (Kampala) (1998-2002)	332	8.4	23.4
Zimbabwe, Harare: African (1998-2002)	330	7.6	19
Algeria, Setif Wilaya (1998-2002)	414	12.2	18.8

Breast (C50): Females, age [0-85+]
Source: Reference 6

1.3 Epidémiologie du cancer du sein au Maghreb :

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent de la femme en Afrique du Nord et au Moyen-Orient. Pour 105 femmes Son incidence standardisée et ajustée sur l'âge varie entre 9,5 et 54. En Afrique du Nord ; les données des registres régionaux des 3 pays montrent que le cancer du sein est le premier cancer féminin ; avec en moyenne un quart des cancers. (oms, 2019).

Tableau 02 : Incidence ajusté apparaissant sur les registres d'Afrique du nord

Registres	Rabat	Casablanca	Sétif	Alger	Tunis	Sousse	Sfax	Benghazi	Gharbiah	Europe
Réf. biblio.	(31)	(15)	(11)	(17)	(23)	(24)	(25)	(27)	(50)	(9, 10, 26)
Pays		Maroc		Algérie	Tunisie		Libye	Égypte	Europe	
Incidence*	35,8	35,0	18,8	60,5	29,6	29,8	28,0	23,3	42,5	71,5

1.3.1 Epidémiologie du cancer du sein en Algérie :

Les données du registre de Sétif pour 2000 à 2008, ont montré que le taux de cancers (tous âges confondus) était de 623 ; avec un taux brut et un ISA de 9,5 et 12,2 pour 105 femmes respectivement. Une forte incidence était observée chez les femmes âgé 50-54 ans avec un taux

de 40,1 pour 105 femmes, tandis que chez les femmes de moins de 40 ans l'ISA était de 24,6 pour 105 femmes, le nombre total de cancers du sein étant de 173. En 2006 Les données du registre d'Oran ont donné une incidence de 44,2 % des cancers du sein, et une ISA de 34,7 pour 105 femmes. Chez la jeune femme de moins de 40 ans, les ISA obtenus à partir des 2 autres registres Algériens sont de 28,3 pour 105 femmes à Alger et 24,1 pour 105 femmes à Oran. (Y. Belkacémi 1, novembre 2010).

1.3.2 Epidémiologie du cancer du sein au Maroc :

Parmi les cas de cancers enregistrés dans le registre de Casablanca pour 2004, 662 nouveaux cas étaient des cancers du sein ; soit une incidence de 35 pour 105 femmes. Le taux de cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans était de 22 % (15). en 2005, Dans le registre de Rabat, un total de 763 cas de cancers invasifs a été enregistré . Le nombre total de nouveaux cas de cancers du sein était de 130 avec une ISA de 20,5 pour 105 femmes. Le taux de cancers du sein survenus chez les jeunes femmes de moins de 35 ans était de 7 % . (Y.

Belkacémi 1, novembre 2010)

1.3.3 Epidémiologie du cancer du sein en Tunisie :

Un cancer du sein, avec 2 000 nouveaux cas annuels. Selon les données des registres du Nord, Centre et Sud tunisien L'incidence, est actuellement autour de 30 femmes sur 105.

L'âge médian au diagnostic est autour de 50 ans, et près de 10 % des patientes ont moins de 35 ans.

Dans le registre Nord de Sousse, le nombre de cancers était de 4 080 entre 1993 et 2001; l'incidence globale était de 115 et 83 pour 105 individu pour les cancers masculins et féminins respectivement. Le cancer du sein était le premier cancer; avec 27,8 % et une ISA de 28 pour 105 femmes. Chez les femmes de 30-34 ans, ces chiffres étaient de 21,7 pour 105 femmes. Dans le registre de Tunis ; le nombre de cancers entre 1995 et 1998 était de 4 042 et l'incidence était de 103 et 78 pour 105 habitants pour les cancers masculins et féminins respectivement. Le cancer du sein était le plus fréquent ; représentant 30 % des cas pour 105 femmes avec une ISA de 25,3. L'incidence chez les femmes de moins de 35 ans était de 11 %.

Dans le registre de Sfax, entre 1997 et 1999 le nombre de cancers était de 2 533; pour 105 habitants l'incidence globale était de 108 et 79 pour les cancers masculins et féminins respectivement. Le nombre de cancers enregistrés était de 2 713 entre 2000 et 2002 ; avec une incidence globale de 119 et 81 pour 105 habitants pour les cancers masculins et féminins respectivement. Le cancer du sein était le premier cancer chez la femme environ 30 % des cas,

son incidence était de 28 pour 105 femmes avec un âge moyen de 52 ans et dans 7,4% des cas il touchait la femme de moins de 35 ans . (Y. Belkacémi 1, novembre 2010).

CHAPITRE II

Physiopathologie

1. Anatomie du sein :

Les seins jouent un rôle important dans l'image que la femme a de son corps. La fonction biologique du sein est de produire du lait afin de nourrir un nouveau-né.

La glande mammaire se compose de quinze à vingt lobes séparés par du tissu graisseux qui donne au sein la forme qu'on lui connaît ; Ces lobes sont, eux-mêmes, constitués de lobules capables de donner du lait en période d'allaitement. Le lait est transporté par les canaux galactophores jusqu'au mamelon, situé au milieu d'une zone pigmentée qui s'appelle l'aréole.

La glande mammaire fonctionne sous l'influence d'hormones sexuelles produites en différente quantité tout au long de la vie : les œstrogènes et la progestérone.

Le sein contient des vaisseaux sanguins et des vaisseaux lymphatiques. Les ganglions et les vaisseaux lymphatiques forment le système lymphatique qui aide à combattre les infections.

Les ganglions lymphatiques du sein sont principalement localisés :

- Au niveau de l'aisselle (creux axillaire) : les ganglions axillaires ;
- Au-dessus de la clavicule : les ganglions susclaviculaires ;
- Sous la clavicule : les ganglions sous-claviculaires (infra-claviculaires) ;
- A l'intérieur du thorax, autour du sternum : les ganglions mammaires internes.

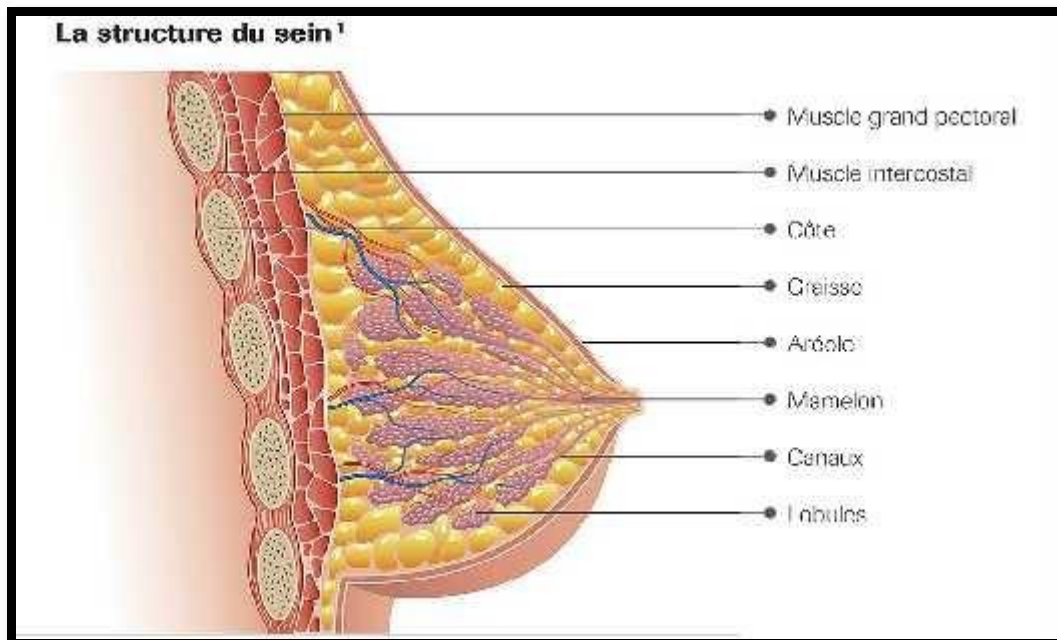


Figure 02 : Anatomie du sein

2. Facteurs de risque :

-L'âge

Le risque de développer un cancer du sein augmente avec l'âge.

-Les mastopathies bénignes

Les mastopathies bénignes risquent de se transformer en cancer.

-L'état hormonal

Une ménopause tardive ou Une puberté précoce (nombre total de cycles menstruels) peuvent favoriser la survenue d'un cancer du sein.

-Alcool

Dix-sept pour cent des cancers du sein sont liés à une consommation trop importante d'alcool.

-La faible consommation de fruits et de légumes

Est également suspectée d'augmenter le risque, alors que l'exercice physique régulier au minimum hebdomadaire est protecteur.

-Les prédispositions génétiques

Elles sont de deux ordres :

- **Simple susceptibilité familiale**

On retrouve plusieurs cas dans la famille, mais sans transmission ; Il s'agit plutôt de transmission de certains facteurs de risque : hypo fécondité, tendance à avoir une mastopathie bénigne, obésité...

- **Prédisposition génétique forte**

Près de 5 à 10% des cancers du sein sont liés à une mutation génétique constitutionnelle.

-Facteurs familiaux

Seulement 20 à 30% des cancers du sein surviennent chez des femmes ayant plusieurs cas de cancers du sein dans leur famille

-Facteurs individuels

Lorsqu'on trouve un de l'ovaire ou un cancer du sein avant 35 ans ou un cancer bilatéral ou un cancer de l'ovaire à partir de 40 ans.

3. Les différents types de cancer du sein :

Le sein est une glande exocrine hormono-dépendante qui renferme la glande mammaire il existe plusieurs types de cancer du sein, qui dépendent des cellules à partir desquelles ils se développent.



Le carcinome canalaire in situ (CCIS)

Est un cancer du sein invasif. Ductal signifie que le cancer commence dans les canaux lactifères, carcinome fait référence à tout cancer qui commence dans la peau ou dans d'autres tissus (y compris le tissu mammaire) qui recouvrent ou tapissent les organes internes, et in situ signifie "à son emplacement d'origine". Le CCIS est appelé "non invasif" car il ne s'est pas propagé au-delà des canaux lactifères dans les tissus mammaires normaux environnants. Le CCIS ne met pas la vie en danger, mais le faire peut augmenter le risque de développer ultérieurement un cancer du sein invasif.

- **Carcinome Ductal Invasif (IDC)**

Le carcinome canalaire invasif (CDI), parfois appelé carcinome canalaire infiltrant, est le type de cancer du sein le plus répandu. Environ 80% de tous les cancers du sein sont des carcinomes canaux invasifs.

Invasif signifie que le cancer s'est "envahi" ou s'est propagé aux tissus mammaires environnants. Ductal signifie que le cancer a commencé dans les canaux lactifères, qui sont les « tuyaux » qui acheminent le lait des lobules producteurs de lait jusqu'au mamelon. Dans l'ensemble, le « carcinome canalaire invasif » désigne un cancer qui a traversé la paroi du canal lactique et commencé à envahir les tissus mammaires. Au fil du temps, le carcinome canalaire invasif peut se propager aux ganglions lymphatiques et éventuellement à d'autres zones du corps.

- **Type IDC: carcinome tubulaire du sein**

Le carcinome tubulaire du sein est un sous-type de carcinome canalaire invasif (cancer qui commence dans le canal du lait maternel et se propage au-delà dans les tissus sains). Les carcinomes tubulaires sont généralement petits (environ 1 cm ou moins) et se composent de structures en forme de tube appelées "tubules". Ces tumeurs ont tendance à être de faible grade, ce qui signifie que leurs cellules ressemblent à des cellules saines et normales et ont tendance à se développer lentement.

- **Type IDC: Carcinome médullaire du sein**

Le carcinome médullaire du sein est un sous-type rare de carcinome canalaire invasif (cancer qui commence dans les canaux lactifères et se propage au-delà de celui-ci) et représente

□
environ 3 à 5% de tous les cas de cancer du sein. On l'appelle carcinome « médullaire » parce que la tumeur est une masse molle et charnue qui ressemble à une partie du cerveau appelée médulla.

Type IDC: Carcinome mucineux du sein

Le carcinome mucineux du sein - parfois appelé carcinome colloïdal - est une forme rare de carcinome canalaire invasif (cancer qui commence dans les canaux lactifères et se propage au-delà dans les tissus sains avoisinants). Dans ce type de cancer, la tumeur est constituée de cellules anormales qui « flottent » dans des flaques de mucine, un ingrédient clé de la substance glissante et glissante appelée mucus.

- **Type IDC: carcinome papillaire du sein**

Les carcinomes papillaires invasifs du sein sont rares et représentent moins de 1 à 2% des cancers du sein invasif. Dans la plupart des cas, ces types de tumeurs sont diagnostiqués chez les femmes âgées déjà ménopausées. Un carcinome papillaire invasif a généralement une bordure bien définie et est constitué de petites projections en forme de doigts. Il s'agit souvent de grades 2 ou modérés, sur une échelle de 1 à 3, les grades 1 décrivant les cellules cancéreuses ressemblant et se comportant un peu comme les cellules du sein normales et saines et le grade 3 décrivant les cellules cancéreuses à croissance rapide très anormales. Un carcinome canalaire in situ (CCIS) est également présent dans la plupart des cas de carcinome papillaire invasif.

- **Type IDC: Carcinome Cribriform du Sein**

Dans les carcinomes cribriformes invasifs, les cellules cancéreuses envahissent le stroma (tissus conjonctifs du sein) dans des formations ressemblant à un nid entre les canaux et les lobules. À l'intérieur de la tumeur, il y a des trous distincts entre les cellules cancéreuses, ce qui lui donne un aspect de fromage suisse. Le carcinome cribriform invasif est généralement de faible grade, ce qui signifie que ses cellules ressemblent et se comportent un peu comme des cellules mammaires normales et saines. Dans environ 5 à 6% des cancers du sein invasif, une partie de la tumeur peut être considérée comme cribriforme. En général, certains carcinomes canaux in situ (CCIS) de type cribliste sont également présents.

- **Carcinome Lobulaire Invasif (ILC)**

□

Le carcinome lobulaire invasif (ILC), parfois appelé carcinome lobulaire infiltrant, est le deuxième type de cancer du sein après le carcinome canalaire invasif (cancer qui commence dans les canaux conduisant le lait et se propage au-delà). Selon l'American Cancer Society, plus de 180 000 femmes aux États-Unis découvrent qu'elles ont un cancer du sein invasif chaque année. Environ 10% de tous les cancers du sein invasifs sont des carcinomes lobulaires invasifs. (Environ 80% sont des carcinomes canaux invasifs.)

Cancer du sein inflammatoire

Le cancer inflammatoire du sein commence généralement par la rougeur et l'enflure du sein au lieu d'une grosseur distincte. Les GRV ont tendance à croître et à se répandre rapidement, les symptômes s'aggravant en quelques jours voire en quelques heures. Il est important de reconnaître les symptômes et de rechercher un traitement rapide. Bien que le cancer inflammatoire du sein soit un diagnostic sérieux, gardez à l'esprit que les traitements permettent de mieux contrôler la maladie qu'avant.

- **Carcinome Lobulaire In Situ (LCIS)**

Le carcinome lobulaire in situ (LCIS) est une zone (ou des zones) de croissance cellulaire anormale qui augmente le risque de développer un cancer du sein invasif plus tard dans la vie. Lobulaire signifie que les cellules anormales commencent à se développer dans les lobules, les glandes productrices de lait situées à l'extrémité des canaux mammaires. Le cancer est un cancer qui commence dans la peau ou dans d'autres tissus recouvrant des organes internes, tels que le tissu mammaire. In situ ou « à sa place d'origine » signifie que la croissance anormale reste à l'intérieur du lobule et ne se propage pas aux tissus environnants.

Les personnes chez lesquelles un LCIS a été diagnostiqué ont tendance à avoir plus d'un lobule affecté.

- **Sous-types moléculaires du cancer du sein**

Il existe cinq principaux sous-types intrinsèques ou moléculaires du cancer du sein qui sont basés sur les gènes exprimés par le cancer:

Luminal A, Luminal B, triple négatif, HER2 + et normal

- **Maladie de Paget du mamelon**

□

La maladie de Paget du mamelon est une forme rare de cancer du sein dans laquelle des cellules cancéreuses se rassemblent dans ou autour du mamelon. Le cancer affecte généralement d'abord les canaux du mamelon (petits tubes porteurs de lait), puis se propage à la surface du mamelon et à l'aréole (le cercle noir de la peau autour du mamelon). Le mamelon et l'aréole deviennent souvent squameux, rouge, irritant et irritant.

- **Phyllodes Tumeurs Du Sein**

Les tumeurs phyllodes du sein sont rares et représentent moins de 1% des tumeurs mammaires. Le nom "phyllodes", qui provient du grec et signifie "en forme de feuille", fait référence au fait que les cellules tumorales se développent en forme de feuille. Les autres noms de ces tumeurs sont tumeurs phylloides et phyllodes cystosarcome . Les tumeurs

phylloides ont tendance à se développer rapidement, mais elles se propagent rarement en dehors du sein.

- **Cancer du sein métastatique**

Le cancer du sein métastatique (également appelé stade IV) est un cancer du sein qui s'est propagé à une autre partie du corps, le plus souvent au foie, au cerveau, aux os ou aux poumons.

(<https://www.breastcancer.org/symptoms>).

4. Signes et symptômes :

Selon l'*American Cancer Society*, l'un des changements inhabituels suivants dans le sein peut être un symptôme du cancer du sein :

- Gonflement de tout ou partie du sein
- Irritation cutanée ou capitons
- Douleur mammaire
- Douleur au mamelon ou mamelon tourné vers l'intérieur
- Rougeur, desquamation ou épaissement de la peau du mamelon ou du sein
- Une décharge de mamelon autre que le lait maternel
- Une bosse dans les aisselles

5. Diagnostic du cancer du sein :

Les tests et procédures utilisés pour diagnostiquer le cancer du sein comprennent :

- **Examen du sein**

Sois par autopalpation, sois par le médecin. Consiste à vérifier les deux seins et les ganglions lymphatiques sous l'aisselle, en recherchant des bosses ou d'autres anomalies.

- **Mammographie**

Une mammographie est une radiographie du sein. Les mammographies sont couramment utilisées pour dépister le cancer du sein. Si une anomalie est détectée sur une mammographie de dépistage, votre médecin pourra vous recommander une mammographie diagnostique afin de mieux évaluer cette anomalie.

- **Échographie du sein**

Les ultrasons utilisent des ondes sonores pour produire des images de structures profondes dans le corps. Une échographie peut être utilisée pour déterminer si une nouvelle masse mammaire est une masse solide ou un kyste rempli de liquide.

Enlever un échantillon de cellules du sein pour le test (biopsie).

Une biopsie est la seule façon définitive de poser un diagnostic de cancer du sein. Lors d'une biopsie, votre médecin utilise un dispositif à aiguille spécialisé guidé par rayons X ou un autre test d'imagerie pour extraire un noyau de tissu de la zone suspecte. Souvent, un petit marqueur en métal est laissé sur le site dans votre sein afin que la zone puisse être facilement identifiée lors de futurs tests d'imagerie.

- **Imagerie par résonance magnétique du sein (IRM)**

Un appareil IRM utilise un aimant et des ondes radio pour créer des images de l'intérieur de votre poitrine. Avant une IRM du sein, vous recevez une injection de colorant.

Contrairement aux autres types de tests d'imagerie, une IRM n'utilise pas de rayonnement pour créer les images.

6. Traitement :

Le médecin déterminera les options de traitement du cancer du sein en fonction du type de cancer, de son stade et de son grade, de sa taille et de la sensibilité des cellules cancéreuses aux hormones.

Le traitement sera sous forme de :

- Retrait de la tumeur seulement (tumorectomie)
- Retrait de la totalité du sein (mastectomie)
- Suppression d'un nombre limité de ganglions lymphatiques (biopsie du ganglion sentinelle).
- Retrait de plusieurs ganglions lymphatiques (dissection des ganglions axillaires)
- Retrait des deux seins
- Radiothérapie
- Chimiothérapie
- L'hormonothérapie
- Médicaments de thérapie ciblée

(<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/breast-cancer/diagnosis-treatment/drc-20352475>)

CHAPITRE III

L'enzyme de conversion de L'angiotensine *1*

1. Biochimie de l'ACE :

ACE est une métallopeptidase membranaire de zinc, de nature glycoprotéique avec une spécificité de substrat large mais a été initialement décrite pour ses propriétés catalytiques sur deux peptides vasoactifs, l'angiotensine I et la bradykinine, fonctionnant comme ectoenzyme, dont le site catalytique est exposé à la surface extracellulaire de la cellule. (Eric Villard, juin 1996).

1.1. Attributs de la protéine ACE :

L'enzyme ACE contient 1306 acides aminés avec une Masse moléculaire de 49715 Da. Ses Cofacteurs sont :le Zn (2+) et le chlorure

(<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE>)

2. Rôle de l'ACE :

L'ACE agit comme une dipeptidyl carboxypeptidase, convertissant l'angiotensine I en octapeptide actif, l'angiotensine II, et dégradant la bradykinine en peptides inactifs par deux clivages successifs. ACE est capable d'hydrolyser une large gamme d'oligopeptides in vitro, tels que les enképhalines, le neurotensine et le peptide chimiotactique FMet-Leu-Phe via son activité dipeptidyl carboxypeptidase. (Eric Villard, juin 1996)

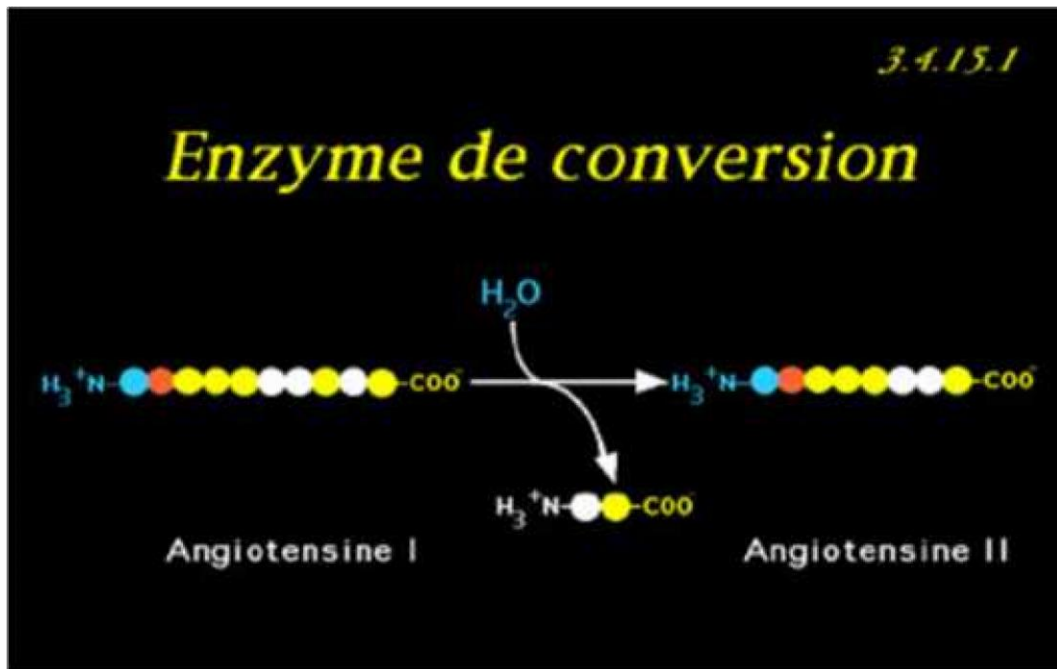


Figure 03 : Rôle de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I

3 . Type d'ACE :

Il existe deux forme d'ACE :

La forme distribuée de l'ECA, présente dans les cellules endothéliales et épithéliales, est appelée forme « somatique » par opposition à l'isoforme germinale de l'ECA trouvée dans les spermatides mâles. Ces deux formes diffèrent par leurs structures primaires qui ont été déterminé chez l'homme par clonage moléculaire de l'ADNc

- **La forme somatique**

A une masse moléculaire de 170 kDa et a une structure répétitive avec deux domaines homologues, chacun contenant un site actif ayant différents catalyseurs propriétés.

- **La forme germinale**

A une plus petite masse moléculaire de 100 kDa et sa structure primaire est complètement identique à la partie C-terminale de l'enzyme somatique, mais possède un peptide spécifique du N-terminal. l'isoforme germinale ne contient donc qu'un seul site actif potentiel, correspondant au domaine C de l'isoforme somatique. (Eric Villard, juin 1996)

4. Localisation tissulaire de l'ACE :

ACE affiche une distribution tissulaire omniprésente, due à son association avec la membrane plasmique des cellules endothéliales. L'ACE est également exprimé dans les cellules endotheliales des muscles lisses de la paroi vasculaire, où son expression est inductible. Une petite quantité d'ACE est également détectée dans les adventices, reflétant une expression probable dans les fibroblastes. Un Hauts niveaux d'ACE se trouvent dans les contours en brosse de l'absorption de l'épithélium, tels que les microvillosités apicales de l'intestin grêle et le tubule contourné proximal rénal et poumons. La choroïde est un autre site épithélial de l'ECA. Plexus, où l'enzyme se trouve à des concentrations élevées et est probablement la source d'ACE dans le système cérébro-spinal fluide, la prostate et l'épididyme des organes génitaux masculins. On retrouve également l'ECA dans des cellules

mononuclées, telles que les Macrophages et lymphocytes T différenciés et dans les fibroblastes . (Eric Villard, Florent Soubrier, 11juin 1996)

5. Structure de l'ACE :

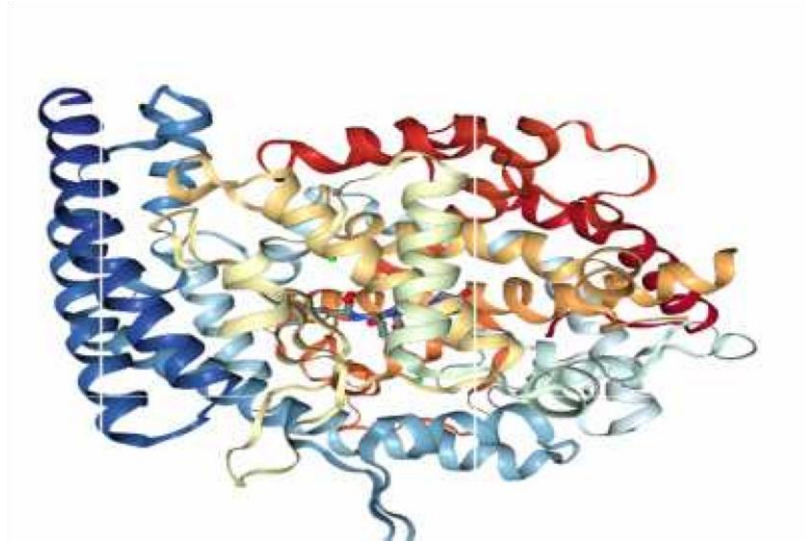


Figure 04 : Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 (PDB)

6. Système rénine angiotensine :

Le système rénine angiotensine (SRA) assure le maintien de l'homéostasie sanguine, il est important dans la cascade d'activation qui régule la pression artérielle et contrôle les fonctions cardiovasculaires du corps humain.

Le SRA est composé d'enzymes protéolytiques (la rénine et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE)), de peptides qui ont un potentiel vasoactif (angiotensinogène, l'angiotensine I et l'angiotensine II qui est la principale hormone effectrice) et de récepteurs (RAT1 et RAT2) qui jouent le rôle de protéines fonctionnelles du SRA . (SarahL.Lappin, 2019).

7. Mécanisme d'action de l'ACE :

- **La libération de la rénine**

En cas d'hypotension ou d'hypotension artérielle dans tout le corps, des récepteurs situés dans les vaisseaux sanguins, appelés barorécepteurs, détectent ce changement. Les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire du rein sont également impliquées. La détection par l'un ou l'autre de ces mécanismes, ou les deux, conduit les cellules juxtaglomérulaires des reins à libérer une enzyme appelée rénine.

La rénine est une enzyme libérée par les cellules juxtaglomérulaires des reins en réponse à une pression artérielle basse, provoquant la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I. (SarahL.Lappin, 2019)

- **De Angiotensinogène à Angiotensine I**

L'angiotensinogène est une protéine précurseur fabriquée dans le foie pour une hormone appelée angiotensine I. Essentiellement, la rénine catalyse une réaction qui convertit la protéine d'angiotensinogène en angiotensine I , qui est une hormone précurseur qui sera par la suite convertie en une hormone active appelée angiotensine II par l'enzyme de conversion

de l'angiotensine (ACE) dans les poumons. (SarahL.Lappin, 2019).

- **De l'angiotensine I à l'angiotensine II (AngII)**

L'AngII peptide biologiquement vasoactif du système rénine-angiotensine, est le produit de la coupure enzymatique de précurseurs inactifs par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) qui clive l'AngI. Une fois que l'angiotensine II est fabriquée, elle peut avoir un effet important sur le corps. À savoir, cette dernière est une hormone vasoconstrictive qui augmente la pression artérielle systémique, la pression de perfusion rénale et le taux de filtration glomérulaire. (SarahL.Lappin, 2019).

L'AngII non seulement contracte les vaisseaux sanguins sur tout le corps afin d'augmenter la pression artérielle systémique, mais agit également sur les reins afin de maintenir la pression artérielle dans le glomérule de sorte que le débit de filtration glomérulaire reste normal même en présence d'hypotension. (SarahL.Lappin, 2019).

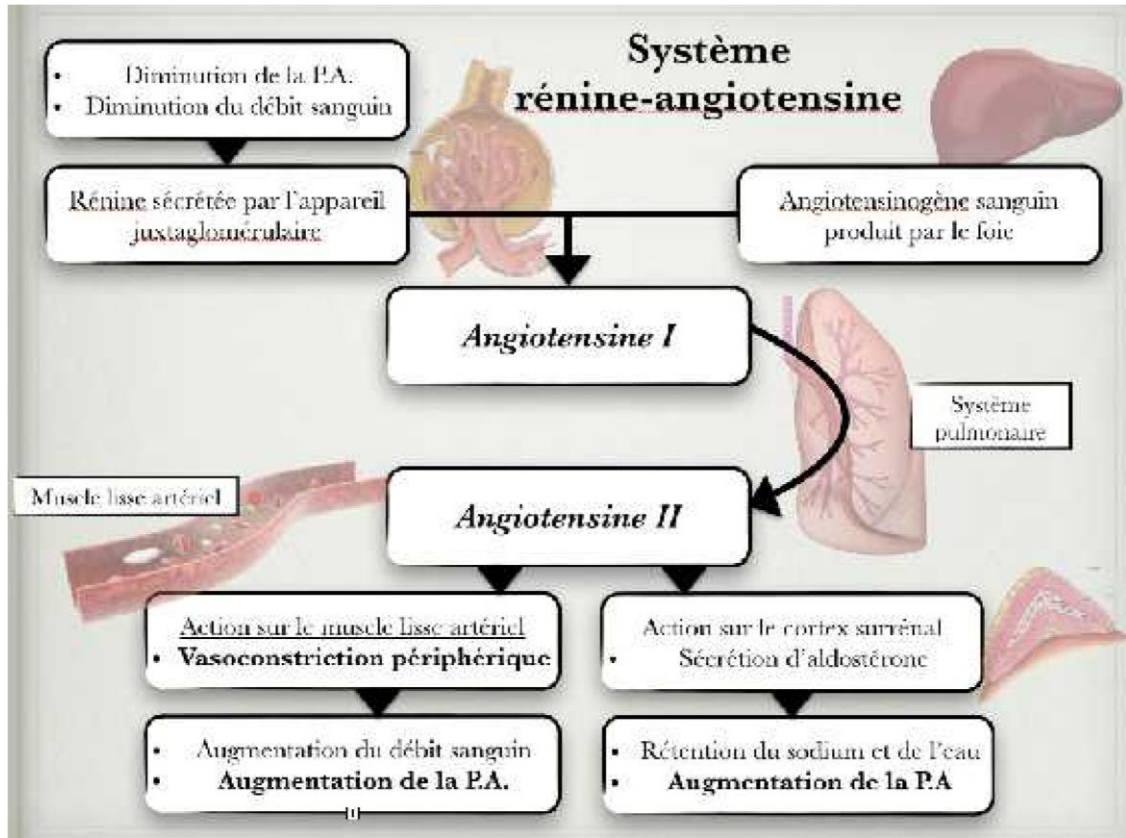


Figure 05 : Système rénine angiotensine (<https://study.com/academy/lesson/renin-angiotensin-aldosterone-system-raas-pathwayfunctions-terms.html>)

8. l'ACE ET la croissance tumorale :

□ Expression de l'angiotensine II dans les tumeurs

Plusieurs études ont montré l'effet de l'AngII sur diverses fonctions cellulaires, parmi ces effets, la prolifération

L'AngII a plusieurs cibles cellulaires, Elle exerce son action à travers des récepteurs de la superfamille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G hétérotrimériques (RCPG). L'AngII se lie à ses deux récepteurs : AT1R, exprimé chez les adultes, et AT2R, exprimé chez les fœtus et dans des situations de remodelage tissulaires. l'AngII a des effets physiologiques attribués à AT1R, AT2R étant considéré comme des récepteurs régulateurs. L'AngII favorise la prolifération et la migration des cellules par l'intermédiaire d'AT1R, alors que l'AT2R a un contrôle négatif sur ces fonctions (Nouet, 2000).

Le système AngII, a été mis en évidence dans différentes cellules cancéreuses (Nelson J., 2003); (Anguelova E., 2005) . Outre une augmentation de la synthèse du peptide, une régulation positive de l'expression du récepteur est souvent observée. C'est ainsi qu'une élévation de l'expression des composants du système AngII a pu être corrélé à l'invasivité de

certaines tumeurs (adénome colorectal, cancers du sein et de la prostate). (Anguelova F Beuvon F., 2005)

Le sous-type AT1R des récepteurs d'Ang II est surexprimés dans les cellules tumorales, même si une augmentation de l'expression d'AT2R est observée dans les cancers du sein ; suggérant une éventuelle participation des deux sous types de récepteurs

(AT1R,AT2R) à la progression tumorale.

Dans des hépatomes Une localisation nucléaire de l'AT1R , Des récepteurs de la même famille (CXCR4, bradykinine B2, apelin), ainsi que de nombreux récepteurs à activité tyrosine-kinase de facteurs de croissance (epidermalgrowth factor - EGF, nervegrowth factor NGF, fibroblastgrowth factor -FGF) ont été mis en évidence (Cook Zhang Z., 2001) et présentent également une localisation nucléaire: un mode d'action intracrine par lequel le ligand intracellulaire activerait son récepteur nucléaire fonctionnel (Cook Zhang Z., 2001) participe à l'activité mitogène des récepteurs. Outre les cellules tumorales, l'endothélium des vaisseaux intratumoraux exprime AT1R, qui favorise l'angiogenèse et la progression tumorale. (Boivin Chevalier D., 2003)

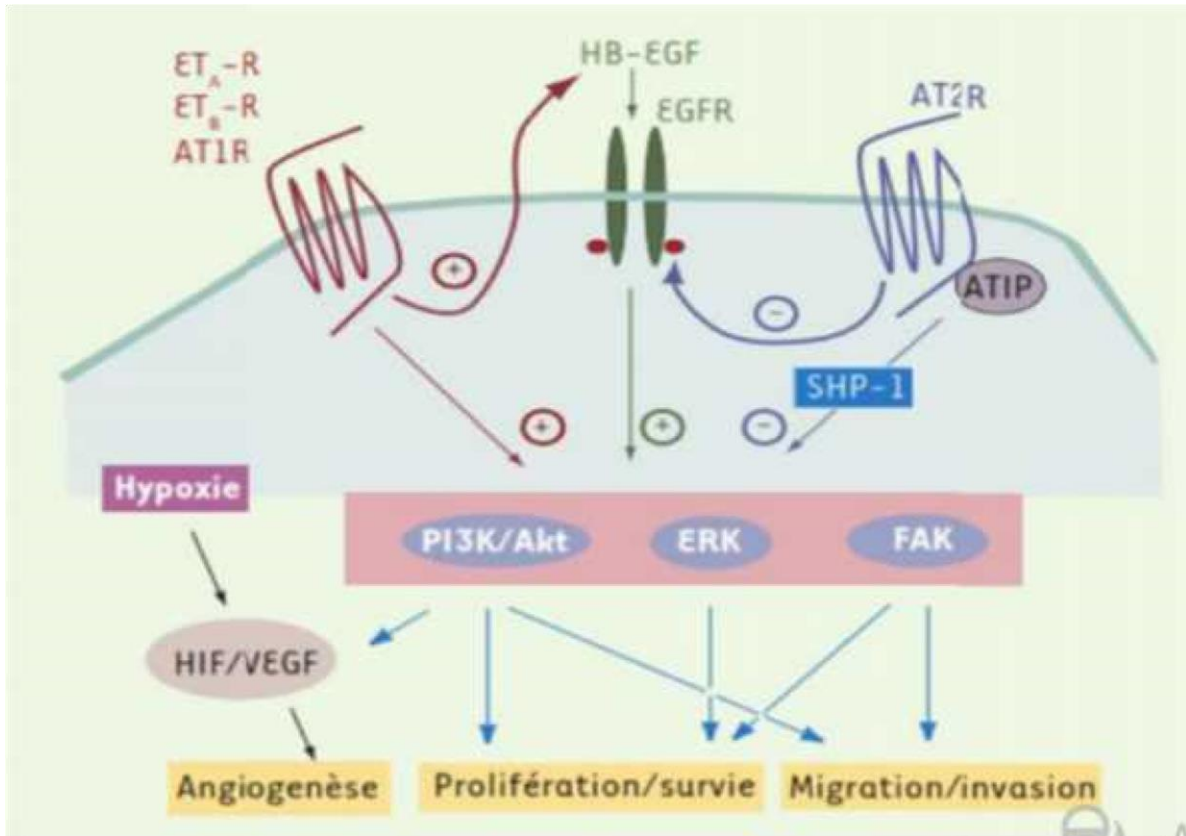
□ Mécanismes d'action de l'angiotensine II sur la croissance tumorale et l'angiogenèse

L'AngII a une action mitogène ou anti-apoptotique sur plusieurs types cellulaires, qui agit généralement par l'intermédiaire d'AT1R, il induit l'activation de la voie ERK, par transactivation du récepteur EGFR dont le rôle sur la croissance tumorale est bien définis (Fischer O., 2003). D'autres voies de signalisation, comme les voies PI3K/Akt et FAK, sont également associées à la prolifération, la survie et la migration cellulaires.

L' AT2R a une action antiproliférative et pro-apoptotique , il trans-inactive l'EGFR (Elbaz N., 2000), via l'activation de la tyrosine phosphatase SHP-1 (Src homology region 2 domain-containing phosphatase 1) (Nouet et, 2000), dont le rôle dans le cancer a été rapporté.

Une nouvelle famille de protéines interagissant avec AT2R (ATIP), capables stopper la prolifération cellulaire induite par l'EGF, a été mise en évidence (Nouet S., 2004) , et de nouvelles études ont montré le rôle potentiel d'ATIP en tant que suppresseur de tumeur, avec les facteurs angiogéniques VEGF ,FGF ou HGF, ET-1 et AngII qui sont des acteurs de l'angiogenèse (Bagnato A., 2003).

Le peptide AngII est capable de moduler in vitro les étapes précoces de l'angiogenèse (prolifération, migration, invasion, production de métalloprotéases spécifiques de la matrice extracellulaire MMP), mais aussi l'étape, plus tardive, de tubulogenèse en agissant directement



sur les cellules endothéliales par l'intermédiaire d'AT1R, contrairement au , AT2R, qui par son action négative sur les voies de signalisation couplées à AT1R et au récepteur du VEGF, inhibe la migration des cellules endothéliales et la tubulogenèse. Il faut noter que l'AngII stimule indirectement l'angiogenèse tumorale en produisant le VEGF par les cellules tumorales. Cela induit l'HIF-1 , le facteur de réponse à l'hypoxie qui contrôle la production de VEGF. En réponse à l'AngII , la sécrétion de VEGF augmente par les macrophages associés à la tumeur et par les cellules stromales .

On conclue que, l'AngII est produit en réponse à de nombreux stimuli associés au processus tumoral (hypoxie, cytokines inflammatoires, facteurs de croissance) ; et agit avec le VEGF sur les différentes étapes de l'angiogenèse.

Figure 06 : Voies de signalisation de l'angiogenèse

CHAPITRE IV

Gene de l'enzyme de conversion de l'angiotensine *1*

1. Gene de l'ace :

Il y'a un seul *gène ACE* par génome haploïde, et cela a également été démontré pour d'autres espèces de mammifères. l'ACE somatique et germinale contiennent 26 exons et 25 introns ; Le polymorphisme d'insertion / délétion (I / D) du *gène ACE* détermine les niveaux d'ACE dans le plasma et les tissus. Le polymorphisme le plus significatif du *gène ACE* est une insertion / délétion de 287 pb dans l'intron 16 (ACE I / D), et des études ont révélé l'impact de ce polymorphisme sur l'expression du *gène ACE*. Les ARNm sont transcrits à partir de ce gène par deux promoteurs différents. (R Shanmuganathan 1, 2008)

1.1 Emplacement chromosomique :

Bande cytogénétique : *le gène ACE* est localisé sur le chromosome 17 sur le bras long, bande 23 , sous bande 3

□ **Emplacements génomiques du gène ACE** chr17: 63 477 061-63 498 380(GRCh38 / hg38) avec une Taille de 21 320 bases

Orientation:Plus brin

chr17: 61,554,422-61,599,205(GRCh37 / hg19) avec une Taille de 44 784 bases

Orientation:Plus brin

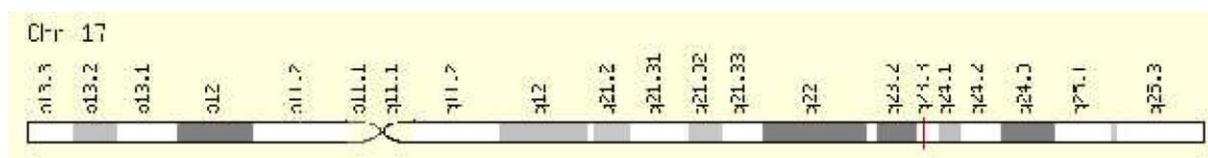


Figure 07 : Localisation du gène ACE

(<https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACE>)

1.2 Polymorphisme du gène ACE :

Le clonage de l'ADNc de l'ECA a montré un polymorphisme d'Insertion I /Délétion D d'un fragment intronique de 287 pb, riche en séquence Alu, au sein de l'intron 16 (Soubrier F, 1988) . La séquence Alu fait partie de la famille d'ADN modérément répétitive possédant un site de restriction pour l'enzyme AluI. Elle comporte 300 000 copies de 300 pb, retrouvées au long du génome. La présence singulière d'une délétion ou insertion dans une séquence de

190 pb reflète la présence de deux allèles: I (Insérée) de 490 pb et D (Délété) de 190pb et définit le polymorphisme du *gène ACE* I/D. Trois génotypes possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID) (Abdelilah, 2006) ; ce polymorphisme I/D modifie fortement le taux plasmatique de l'ACE, mais son mécanisme d'action est lié à un déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme plutôt qu'à un effet direct puisque le polymorphisme I/D est localisé

dans un intron (Rigat B., 1990) . Il existe une relation directe entre le génotype de l'ACE et son phénotype. Cette relation génotype-phénotype est transmissible. (Abdelilah, 2006)

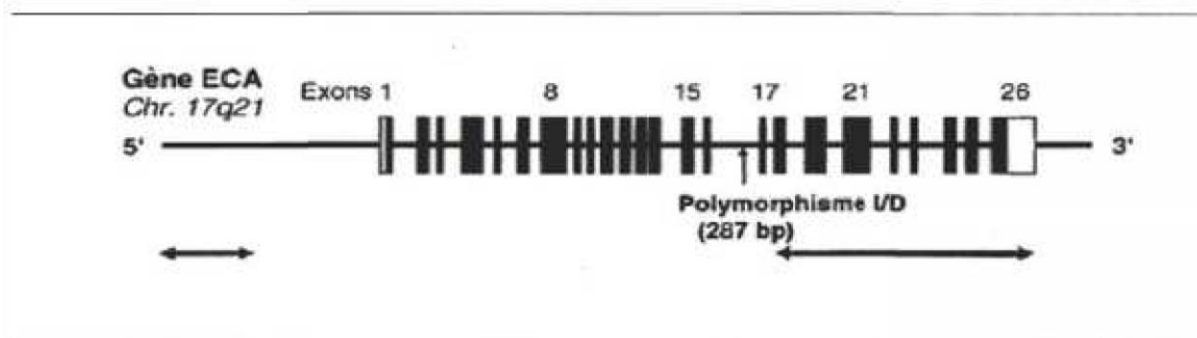


Figure 08 : Polymorphisme génétique de l'ACE

1.3 Associations entre le polymorphisme insertion /deletion du gène ACE et le cancer du sein :

Des études antérieures ont démontré que le polymorphisme DD du gène ACE était fortement corrélé avec le cancer du sein et que le polymorphisme ID est un polymorphisme protecteur contre le cancer du sein . (Nidda Syeed, 2011)

D'autres études ont trouvé qu'il y'a aucune association entre le polymorphisme insertion/délétion et le cancer du sein. (Xiao-Lei, 2014)

1.4 l'association du polymorphisme insertio/deletion du gène Ace avec d'autres pathologies :

□ Polymorphisme du gène Ace et les maladies pulmonaire

Un polymorphisme d'insertion / délétion (I / D) a été identifié dans l'intron 16 du gène codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE) humaine, un gène candidat pour la maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC).le génotype DD était associé à un risque accru de développer une BPCO chez le fumeur . (Simsek, 2006)

□ Polymorphisme du gène Ace et l'hypertension

Le génotype DD est fortement associé à un risque accru d'hypertension dans la population diabétique. Le génotype DD (par rapport au génotype II) augmente indépendamment le risque d'hypertension chez les diabétiques 3,1 fois, alors que la DI génotype ne modifie pas le risque de manière significative. Ce motif suggère un mode de succession récessif dans allèle D du polymorphisme du gène ACE. (Manouchehr Nakhjavani1, 2007)

- **Polymorphisme du *gene ACE* et schizophrénie**

Le génotype DD du polymorphisme I /D est fortement corrélé avec l'apparition de la schizophrénie

Le génotype II du polymorphisme I / D a un effet protecteur contre la schizophrénie chez les femmes.

Il n'y a pas d'association significative entre le polymorphisme I / D et la susceptibilité à la schizophrénie chez les hommes (Saadat, 2015)

- **Polymorphisme du *gene ACE* et les néphropathies chez les diabétiques de type 2**

Le génotype DD et ID du polymorphisme I /D est fortement corrélé avec l'apparition des néphropathies

Les porteurs du génotype DD possèdent des taux très élevés de l'ACE. Au locus ACE, 3 haplotypes (DCG, DTG and DCA) sont en faveur d'une susceptibilité à la Néphropathies diabétique , tandis que l'haplotype ITG serait protecteur. (I Ezzidi, 2014).

CHAPITRE V

Systeme ABO

1. Définition :

Un groupe sanguin est un ensemble d'éléments permettant de caractériser un être humain, de l'individualiser et de le regrouper au sein d'une population.

□ Système ABO

Le système ABO est défini par la présence de l'antigène A et ou B sur la surface de la membrane du globule rouge et par l'absence de l'anticorps sérique correspondant. Le groupe ABO, le plus important en pratique médicale, offre quatre possibilités d'expression antigénique : A, B, AB ou aucun antigène, appelé O par convention. Le système ABO est le système 001 selon la nouvelle nomenclature des systèmes de groupes sanguins ISBT 2008. Chaque spécificité antigénique est également affectée d'un numéro, A : 001, B : 002, AB :003 (Ch Giraud, 2002) (Rouger, 2010).

Groupe ABO	Phénotype	Antigènes sur les globules rouges	Anticorps réguliers dans le sérum	Anticorps irréguliers dans le sérum
A	A ₁	A ₁	Anti-B	Anti-H (très rare)
A	A ₂	A	Anti-B	Anti-A ₁ (1 à 8 %)
B	B	B	Anti-A	
O	O	Ni A ni B	Anti-A et anti-B	
AB	A ₁ B	A ₁ et B	Ni Anti-A ni anti-B	Anti-H (très rare)
AB	A ₂ B	A et B	Ni Anti-A ni anti-B	Anti-A ₂ (25 %)

Figure 09 : Système ABO

1.1. Phénotypes communs :

Les phénotypes du système ABO sont définis par le ou les antigènes présents sur les érythrocytes. Ces antigènes sont révélés par l'agglutination des hématies qui les portent par les anticorps spécifiques.

Les deux antigènes A et B vont définir quatre variétés de groupe :

- Le groupe A : seul l'antigène A est présent

- Le groupe B : seul l'antigène B est présent
- Le groupe AB : les antigènes A et B sont présents
- Le groupe O : aucun des antigènes A et B n'est présent

1.2. Phénotypes A1/A2 :

La subdivision du groupe A en deux sous-groupes : A1 et A2 et le groupe AB en A1B et A2B a été mise en évidence dès 1911, ce qui a fait passer le nombre de phénotypes courants de quatre à six : A1, A2, B, A1B, A2B et O. Les hématies A1 et A2 sont agglutinées par les réactifs anti-A, mais seules les hématies A1 et A1B sont agglutinées par l'anti-A1 (de sujet B). La distinction pratique entre ces deux phénotypes n'a aucun intérêt clinique transfusionnel ou obstétrical. Environ 80% des sujets de phénotype A sont A1 et 20% sont A2. (Salmon, 1980).

□ Les différences entre ces deux phénotypes sont :

– Sur le plan quantitatif :

L'hématie A1 présente environ 1 à 2 millions de sites antigéniques alors que l'hématie A2 ne présente que 500 000. La lectine Dolichos biflorus permet de mettre en évidence cette différence quantitative, elle agglutine uniquement les hématies porteuses de grande quantité de sucre immunodominant de l'antigène A : GalNAc (J Chiaroni, 2005) . Les hématies de phénotypes A1 sont agglutinées par la lectine Dolichos biflorus et ne sont pas agglutinées par la lectine d'Ulex Europaeus anti-H, Au contraire, les hématies de phénotype A2 ne sont pas agglutinées par la lectine Dolichos biflorus, et le sont par la lectine d'Ulex Europaeus anti-H .

(JD Tissot, 2011)

– Sur le plan qualitatif :

L'antigène A1 est formé à partir du substrat H de type 2 et 3 répétitif, alors que l'antigène A2 est formé seulement à partir du substrat H de type 2 . (J Chiaroni, 2005) – **Sur l'intensité de la réaction avec les lectines anti-H :** l'intensité de la réaction avec les réactifs anti-H est classée comme suit : O > A2 > A2B > B

>A1 > A1B. (JD Tissot, 2011)

– Selon la présence des anticorps irréguliers anti-A1 :

Un anticorps naturel irrégulier est présent chez 1-2% des sujets A2 et 22-26 % chez les sujets A2 (Daniels, 2013). Les sujets A1 et A1B peuvent présenter un anticorps irrégulier anti-H. La présence de ces anticorps naturels irréguliers anti-A1 et anti-H sont sans conséquence transfusionnelle (J Chiaroni, 2005).

1.3. Phénotype Aint :

Le phénotype Aint, comme son nom l'indique, possède des propriétés de A1 et certaines propriétés de A2. Ces sujets ont des hématies faiblement ou normalement agglutinées par les lectines anti-A1 et aussi agglutinées par les lectines anti-H . (Salmon, Immuno-hématologie et immunogénétique, 1980)

Aint est plus fréquent chez les noirs. Il représente 8,5% chez les sujets afro-américains de groupe A, comparativement aux américains blancs chez qui il représente moins de 1%, son taux est relativement élevé chez les Sud-africains noirs, soit 13,7%

1.4. Anticorps du système ABO :

Les anticorps du système ABO sont de trois types : Les hétéroanticorps (ou anticorps naturels). Les alloanticorps (ou anticorps immuns) et les autoanticorps.

□ Hétéroanticorps :

Ils peuvent être de deux types :

–**Anticorps réguliers** : Les anticorps anti-A et anti-B sont constamment présents chez tous les individus dépourvus de l'antigène correspondant, ils sont dénommés "naturels réguliers". Trois spécificités existent dans le système ABO. L'antiA, et l'anti A1 que l'on trouve chez un sujet de groupe B. L'anti-B, que l'on trouve chez un sujet de groupe A. L'anti-A, l'anti-A1, l'anti-B et l'anti-AB que l'on trouve chez un sujet de groupe O. L'anti-AB est un anticorps qui reconnaît à la fois les globules A et les globules B . (J Chiaroni, 2005) (Salmon, Immunohématologie et immunogénétique, 1980)

Les hétéroanticorps réguliers sont absents chez le nouveau-né. Ils se développent vers l'âge de 6 mois; leur titre devient appréciable vers l'âge de trois ans et augmente jusqu'à l'âge de cinq-dix ans. Ils se développent par immunisation contre des substances A et B de l'environnement . (JD Tissot, 2011) En dehors des situations d'immuno - immaturité, une absence des anticorps anti-A et/ou anti-B peut être observée dans le cas d'immunodépression ou dans des cas de greffe de cellules souches.

–**Anticorps irréguliers (inconstants)** : Anti-A1 : le plasma/sérum des sujets B et O contient Un mélange d'anti-A et d'anti-A1. Ce dernier est aussi présent chez 2-5 % des sujets A2 et chez 20% des sujets A2B . (Salmon, Immuno-hématologie et immunogénétique, 1980) (JD Tissot, 2011).

1.5. Biosynthèse des antigènes ABH et génétique moléculaire :

Les antigènes ABH sont constitués de glycanes, ils sont liés à des protéines (glycoprotéines) ou à des lipides membranaires (glycolipides). Ils sont essentiellement exprimés sur la bande 3, la bande 4.5 et ils sont absents de la glycophorine A.

Ils sont des glycolipides au niveau des hématies et des glycoprotéines au niveau des tissus

□ **Les différents gènes entrant dans la biosynthèse des antigènes ABH sont :**

Le gène H/h et Se/se sont étroitement liés sur le chromosome 19. En 1990, Larsen a cloné le gène H et a décrit la séquence de la fucosyltransférase H. Le gène FUT1 code une protéine de 365 aa avec un domaine intracytoplasmique (IC) NH₂ terminal de 8 aa, un domaine TM de 15 aa et un grand domaine extracellulaire (EC) de 342 aa. Le gène FUT1 s'étend sur moins de 9 kb et possède 8 exons. Sa région codante est constituée du seul exon 8.

Le phénotype Bombay typique (phénotypes H déficitaires) repose sur la présence en double dose, chez un individu non sécréteur (délétion du gène Se), de la mutation T725G dans le gène FUT1 aboutissant à une enzyme FUT1 inactive liée à la substitution Leu242Arg. (J Chiaroni, 2005)

1.6 . Le gène ABO :

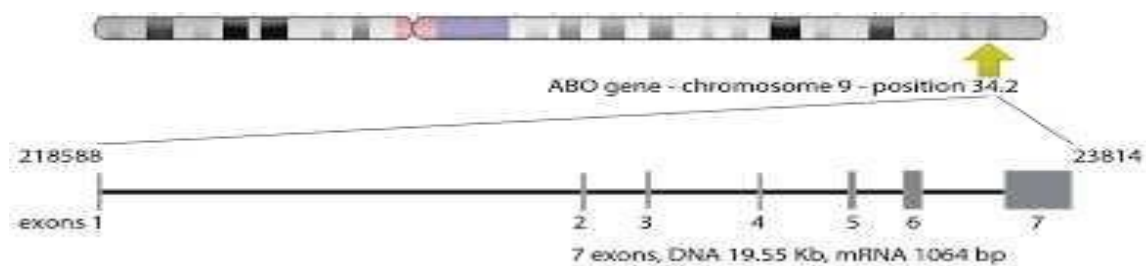


Figure 10 : Localisation du gène ABO

Le locus du groupe sanguin ABO est parmi les mieux connus, il est localisé sur le chromosome 9 en position 9q34. Trois allèles ABO*A, ABO*B et ABO*O majeurs correspondent aux trois groupes sanguins A, B et O, ils sont transmis selon la loi

Mendélienne.

L'allèle ABO*A code pour une enzyme, la glycosyltransférase, qui ajoute un groupement Nacétylgalactosamine, donnant l'oligosaccharide de type A. L'allèle ABO*B code pour une glycosyltransférase qui accroche un résidu galactose sur la substance H et forme l'oligosaccharide de type B. L'allèle ABO*O produit une protéine inactive qui ne peut modifier la substance H. Le génotype ABO*A/ABO*B produit les deux oligosaccharides A et B. (Pasternak, 2003).

La base allélique du système ABO a été élucidée au niveau moléculaire. En 1990, une séquence peptidique partielle de la glycotransférase A a été isolée à partir d'homogénats de poumon . (H Clausen, 1990) La même année, Yamamoto et al. Réussissent à cloner l'ADN complémentaire de l'enzyme A, en utilisant des amorces dégénérées définies d'après cette séquence peptidique partielle, à partir d'une lignée cellulaire de cancer gastrique humain. C'est une protéine transmembranaire de type II. Elle est constituée d'une séquence courte Nterminale (353 aa) qui se trouve dans le cytosol, d'une région transmembranaire hydrophobe de 15 à 20 aa et d'un grand domaine C terminal se trouvant au niveau de l'appareil de Golgi et contenant un site pour la N-glycosylation. Ce site constitue le centre actif de l'enzyme .

(Fumi-ichiro Yamamoto, 1990).

La région codante du gène ABO (Hult, 2013) comprend sept exons, s'étendant sur environ 19,5 kb et dont la taille varie de 28 à 688 paires de bases (28, 70, 57, 48, 36, 135 et 688 nucléotides respectivement). Le gène ABO contient six introns avec des tailles allant de 554 à 12982 bp. L'exon 6 et 7, avec 823 de 1062 pb dans le transcrit A1, codent pour 77% du total de la région codante et 91% du domaine catalytique de la glycosyltransférase ABO. Ils contiennent les différences les plus importantes du locus ABO. (Sung-Jin Yang, 2015) (Eric Paul Bennett, 1995).

1.7. Polymorphisme du gène ABO :

Depuis la caractérisation moléculaire des trois allèles majeurs, beaucoup d'autres ont été identifiés et séquencés.

□ Les allèles A

ABO*A101, décrit par Yamamoto, est utilisé comme séquence consensus, à laquelle sont comparés les autres allèles du système ABO . (Hult, 2013) Il comprend 1954 bp du codon d'initiation au codon stop, les exons représentent 1065 pb. Les exons 6 et 7 ont respectivement une longueur de 135 et 688 pb.

Un variant de l'allèle A101, nommé ABO*A102 présente une mutation non synonyme C467T (Pro156Leu) lorsqu'il est comparé à ABO*A101147. Il est très fréquent chez les asiatiques.

ABO*A103 a une seule substitution synonyme à la position nucléotidique 564 par rapport à ABO*A102 et ABO*A104 et ABO*A101 diffèrent par une seule substitution à la position G297A . (Kenichi Ogasawara, 1996).

ABO*A201 responsable du phénotype A2, a été mis en évidence par Yamamoto, il diffère de ABO*A101 par une mutation non synonyme C467T (L156P) et une délétion d'une cytosine (C1061-). ABO*A206, variant impliqué dans ce phénotype diffère ABO*A101 uniquement par la délétion de la cytosine C1061.

ABO * A105, a une séquence identique à celle de ABO*A201, diffère de l'allèle commun (ABO * A101) à une position dans l'exon 7 (467C> T) et à deux positions dans l'intron 6 (163T>C, 179C>T). ABO*A106 et ABO*A107 ont une seule substitution nucléotidique C1054T et C1054G respectivement par rapport ABO* A101 résultant en une substitution d'acide aminé à la position 352 (Arg Trp et Arg Gly, respectivement). (K Ogasawara, 1996)

- **Les allèles B**

Il existe un seul phénotype B de haute fréquence malgré la présence de nombreux variants alléliques. ABO*B101 décrit par Yamamoto et *al*, montre sept substitutions nucléotidiques simples en position 297, 526, 657, 703, 796, 803 et 930 tout au long de l'exon 6 et 7. Les variants B102 et B103 diffèrent de l'allèle B101 sur les positions

A930G et T657C respectivement. Ces mutations ne modifient pas la séquence nucléotidique de la glycosyltransférase B. (Kenichi Ogasawara, 1996)

- **Les allèles O**

ABO*O01 présente une simple délétion d'une guanine (G261-) qui le diffère de l'allèle consensus (ABO*A101) dans l'exon 6. Cette mutation induit un décalage du cadre de lecture et l'apparition d'un codon d'arrêt de traduction (117aa), ce qui donne lieu à une protéine tronquée enzymatiquement inactive. (Fumi-ichiro Yamamoto H. C.-i., 1990) Un deuxième allèle O, dénommé O1v ou O02, a la même délétion (261delG) que ABO*O01, mais a en plus neuf autres mutations ponctuelles réparties dans les exons 3 à 7 dont quatre

synonymes (C189T, A297G, G681A, C771T) et cinq non synonymes (G106T => Val36Phe, G188A => Arg63His, C220T => Pro74Ser, T646A => Arg176Gly, et G829A => Val277Met). (Chester, 1996).

Yamamoto a décrit un allèle O2 (ABO*O03) qui présente une mutation critique provoquant un changement d'aa dépourvu de la délétion G 261 et qui présente par rapport à l'allèle A101, cinq substitutions de nucléotides dont trois au niveau des exons 6 et 7 (A297 G, C526G, G802A) provoquant un changement de deux aa en position 176 (glycine à la place d'une arginine) et 268 (arginine à la place d'une glycine). La disparition de la glycine semble

être responsable de la perte de l'activité glycosyltransférase. Cet allèle représente environ 25 % des allèles O chez les donneurs de sang Caucasiens d'Europe, d'Australie et des USA.

(Daniels, Human blood groups, 2013).

D'autres allèles O ont été rapportés, ils sont beaucoup plus rares. Ils résultent de mutations non synonymes de l'allèle A101 ou de recombinaison homologue avec d'autres allèles du gène ABO.

1.8. L'Association du polymorphisme du système ABO et cancer du sein :

Plusieurs études ont montré qu'il existe une forte association entre système ABO et le cancer du sein chez la femme et que le risque le plus élevé de cancer du sein était dans le groupe sanguin A suivi de O et B respectivement. (Rabab Aly 1, 2002) et minimum dans le groupe sanguin AB. (Jenilin, 2012)

PARTIE PRATIQUE

MATERIELS ET METHODES

1. Protocole de travail :

- **Bases scientifiques**

Les bases génétiques des prédispositions aux cancers ont fait l'objet de très nombreuses études au cours des dernières années. Les gènes de prédisposition peuvent être regroupés en deux grandes catégories :

-Les gènes majeurs de prédisposition au cancer à l'origine des formes héréditaires de cancers. Les porteurs d'une mutation sur l'un de ces gènes ont un risque très élevé de développer un cancer au cours de leur vie.

-Les gènes de susceptibilité sont a priori plus nombreux que les gènes majeurs de prédisposition et leur fréquence de mutation est beaucoup plus élevée dans la population générale. Environ 5 % des cancers du sein sont d'origine génétique alors que les gènes de prédisposition ou de susceptibilité sont encore loin d'être tous identifiés.

- **Bases méthodologiques**

Les avancées technologiques récentes en génomique permettent d'examiner tous les variants génétiques communs dans le génome humain rapidement et à faible coût. Ces avancées ont conduit à la mise en place d'une nouvelle approche de cartographie de gènes impliqués dans des maladies par la technique dite « association pan-génomique » (genomewide association ou GWA). Cette technique consiste à comparer les fréquences de variants génétiques ou polymorphismes entre un groupe de patients et une population témoin (ou bien, de manière générale, entre des groupes d'individus présentant des caractéristiques différentes). Les facteurs génétiques associés au phénotype étudié sont localisés dans des régions où ces fréquences sont statistiquement différentes entre les deux groupes.

1.1 Population d'étude :

L'étude que nous avons entreprise est de type cas/témoins et a concerné 65 individus non apparentés et appariés selon l'âge, le sexe et l'origine. Leur recrutement s'est fait entre 01 /01/2019 et 01/05/2019. Cette population est subdivisée en deux groupes cas et témoins :

- **Groupe des CAS**

Critères d'inclusions

Le groupe des cas est composé de 27 patientes souffrantes d'un cancer du sein diagnostiqué à différents grades. Le recrutement a eu lieu au service de gynécologie médicale

du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen. Au moment du recrutement, les patientes étaient âgées entre 20 et 78 ans

Critères d'exclusions

Les patientes enceintes et qui ne présentent aucune forme de cancer du sein sont exclues de l'étude.

□ Groupe témoin

Critères d'inclusions

Afin de réaliser la présente étude, nous avons disposé

1.2 déroulement de l'étude :

Les responsables de l'inclusion des patientes dans l'essai clinique proposeront à des patientes atteintes d'un cancer du sein, de participer à cette étude génétique. Les patientes qui répondront favorablement à cette demande recevront ensuite toutes les informations concernant cette étude.

Il sera demandé à toutes les patientes susceptibles de participer à cette étude de signer le formulaire de consentement éclairé.

Dans le cadre des bilans de suivi, un prélèvement de 6 ml sur tube EDTA et de 6 ml sur tube BD sera réalisé. Le prélèvement sanguin peut être réalisé à n'importe quel moment de la participation des patientes à l'étude.

Un questionnaire épidémiologique sera complété par la patiente (annexes).

Les tubes de sang prélevés seront dûment identifiés avec une étiquette de type code à barres.

Le transport de ces échantillons sera organisé de manière à conserver l'intégrité des matériels biologiques

Dès réception des échantillons au laboratoire, le plasma sera aliquoté en tube de 500 µl et congelé à -80°C. L'ADN sera extrait et séquencé en utilisant des protocoles standardisés d'extraction et d'amplification d'ADN.

Les produits de PCR seront séparés et calibrés par électrophorèse sur un gel d'agarose à 2% et visualisés sous lumière UV après coloration au bromure d'éthidium.

La comparaison entre les fréquences obtenues pour chaque polymorphisme testé sur les populations de cas et de témoins permettra de rechercher des régions associées à la prédisposition au cancer du sein

1.3 Extraction de l'ADN :

Dans notre étude nous avons procédé deux techniques d'extraction d'ADN :

1.3.1 Extraction de l'ADN par la technique NaCl (salting out) :

La rapidité et l'absence du risque de toxicité induit par des produits dangereux tels que le phénol a augmenté le choix sur cette technique comporte les étapes suivantes : □ **Techniques d'extraction**

Lyse des globules rouges :

Le sang initialement décongelé puis mélangé à une solution hypotonique TE10/10(Tris/HCl10mM, EDTA 10mM ; pH=8,0). Les tubes sont mis dans la glace pendant 30 minutes (l'action conjuguée du Tris et du froid provoque un choc hypotonique qui éclatera la membrane des globules rouges ensuite centrifugés à 2500 tours/mn pendant 15 mn deux fois de suite. On élimine avec précaution le surnageant. On répète le lavage en centrifugeant à 3000 tours pendant 15mn jusqu'à l'obtention d'un culot blanchâtre correspondant aux globules blancs dépourvu de globules rouges.

Lyse des leucocytes :

Au culot des globules blancs, on ajoute 5ml de solution de lyse de globules blancs (Tris/HCl 10mM, EDTA 0,1M et SDS 0,5% ; pH=8,0) et 125µl de protéinase K qui digère les protéines associées à l'ADN nucléaire. Après homogénéisation, les tubes sont mis dans un récipient contenant de l'eau pour être incubés dans l'étuve à 37°C pendant 24h.

Par l'action combinée de l'anticoagulant EDTA (inhibiteur de l'activité des nucléases) et celle de SDS qui est un puissant détergeant lysant les membranes cellulaires et dissociant ainsi les acides nucléiques.

Précipitations des protéines :

Pour chaque tube, on additionne 2ml de NaCl 5M et on mélange vigoureusement. Après une centrifugation de 3900 tours pendant 12 minutes, on obtient un culot contenant les débris cellulaires, protéiques et le surnageant contenant l'ADN, ce dernier est récupéré dans les tubes à essais.

Précipitation de l'ADN :

On ajoute pour chaque tube, deux volumes d'éthanol absolu froid. On laisse l'ADN se précipiter par agitation douce en retournant délicatement le tube jusqu'à ce que le filament d'ADN forme une méduse.

On procède à un lavage de la méduse d'ADN à l'éthanol absolu afin d'éliminer les traces de sels pour la sécher par la suite sous lumière U.V puis on récupère l'ADN dans un tube Eppendorf.

Dissolution de l'ADN :

On a administré 200 à 500µl de TE10/1(Tris/HCl 10mM et EDTA 1mM ;pH=8,0) selon la taille de la méduse pour dissoudre cette dernière. Pendant 24h, les tubes seront conservés à une température ambiante, ensuite à 4 °C pour quelques jours; à -20 °C pour plus de 10 ans.

1.4 Technique des kits blood de WiraGen® :

□ WiraGen

Le kit d'ADN génomique fournit un moyen simple pour isoler l'ADN génomique de haute qualité de 5-250 UL de sang frais ou congelé. Le sang entier est incubé avec le tampon de lyse pour libérer l'ADN. L'ADN est lié à la colonne à base de silice. L'ADN isolé est approprié pour faire une PCR, digestion par enzyme de restriction et southern blot

Composants	Vol
Binding Buffer (BB5)	24 ml
Clean Buffer (CB5)	4.8 ml
Wash Buffer (WB5)	9.6 ml
Elution Buffer (EB)	20 ml
Proteinase K (20mg/ml)	850 ml
Genomic Spin Columns With Collection Tubes	40 each

1.4.1 Protocole :

- 1- Ajouter le volume approprié de sang, 20 UI de la Protéinase K et 500UI du BB5 dans un tube de microcentrifugation. Vortexer pendant 15min puis l'incuber dans une chambre à température ambiante pendant 10 min.
- 2- Centrifuger brièvement, ajouter tous le lysat à la colonne de spin. Centrifuger le tube à 12.000 xg pendant 1 min, puis éliminer le surnageant.
- 3- Ajouter 500UI de CB5 (s'assurer que l'éthanol a été ajouté), centrifuger le tube à 12.000xg pendant 30 scd puis éliminer le surnageant.
- 4- Ajouter 500UI de WB5 (s'assurer que l'éthanol a été ajouté), centrifuger le tube à 12.000xg pendant 30 scd puis éliminer le surnageant.

5- Répéter la 4^{ème} étape encore une fois.

6- Mettez la colonne de spin dans un tube de recouvrement, centrifuger la colonne vide à 12.000 xg pendant 2min pour enlever tout résidu WB 5.

7- Sécher à l'air la colonne de spin dans un tube de microcentrifugation Steril 1,5 ml, ajouter 50-200µl de Elution Buffer (pour un rendement plus élevé, Préchauffer le Buffer à 60°C) ou l'eau distillé (PH sup 7.0) au centre de la colonne.

Incuber dans une chambre à température ambiante pendant 1min. Centrifuger à 12.000xg pendant 1min pour éluer l'ADN génomique (pour récupérer plus d'ADN, ajouter l' EB ou de l'eau distillé).

Pour un stockage de longue durée, stocker l'ADN purifié à -20 °c

1.5 Dosage de l'ADN :

La méthode de spectrophotométrie est utilisée pour quantifier l'ADN en mesurant la densité optique à la longueur d'onde de 260nm pour des solutions diluées au 1/100 (20µl de l'échantillon, 1980 µl d'eau distillée). Sachant que l'ADN a un spectre d'absorption en U.V maximum à 260 nm, ce spectre d'absorption est proportionnel à la concentration de l'ADN.

1 unité DO à 260nm, 50 µl d'ADN double brin.

[ADN]=DO 260*facteur de dilution*50ng.

Afin de déterminer une éventuelle contamination par les protéines, la deuxième lecture est effectuée à une longueur d'onde de 280 nm.

Pour identifier la pureté de l'ADN, le rapport de DO 260nm/280nm est calculé. Cette valeur doit être comprise entre 1,5 et 2. Si elle est inférieure à 1,5 cela indique qu'une contamination par les protéines et si elle est supérieure à 2 d'une contamination par les sels.

1.6 Analyse par PCR :

1.6.1 Principe de la PCR :

La PCR mise au point par Karry Mullis en 1985 est une technique permettant la multiplication d'une courte séquence d'ADN (2 à 3 Kb maximum) appelée séquence cible, à partir d'une infime quantité d'ADN génomique. Le taux de multiplication (ou taux d'amplification) est tel que la réaction revient à rendre négligeable le reste du génome qui n'a pas été amplifié car le produit d'amplification contient presque exclusivement des millions d'exemplaires de la séquence cible. La séquence cible est multipliée par synthèses successives à l'aide d'amorces oligonucléotidiques spécifiques des extrémités 3' des brins de la séquence d'ADN cible et d'une enzyme thermorésistante, la Taq polymérase.

Cette enzyme est extraite d'une bactérie thermophile *Thermus aquaticus*. La réaction d'amplification (PCR) est réalisée automatiquement par un appareil « thermocycleur ». Chaque synthèse ou cycle de PCR est constituée de 3 étapes de trois plateaux de températures différentes :

- **Dénaturation (~ 94°C)** : L'ADN double brin servant de matrice est dénaturé à la chaleur à 94 °C. Lors du premier cycle, cette étape dure généralement de 5 à 10 minutes pour une parfaite dissociation des deux brins d'ADN.
- **Hybridation des amorces** : Les amorces sont définies comme étant une paire d'oligonucléotides de synthèse qui s'apparient aux sites encadrant la région cible en 3' à chacun des deux brins de l'ADN. La séquence des amorces est une séquence spécifique et unique des extrémités de la région de l'ADN à amplifier. La température d'hybridation est déterminée expérimentalement pour chaque couple. Généralement, cette température est proche du T_m (température melting): $T_m \sim 2(A+T) + 4(G+C)$
- **Elongation des amorces**: Cette phase est une extension d'amorces dans le sens 3'=>5' par l'action de l'enzyme Taq polymérase à 72°C, en incorporant les déoxyribonucléotides triphosphates complémentaires (dGTP, dCTP, dTTP, dATP) mis en excès dans le milieu réactionnel.

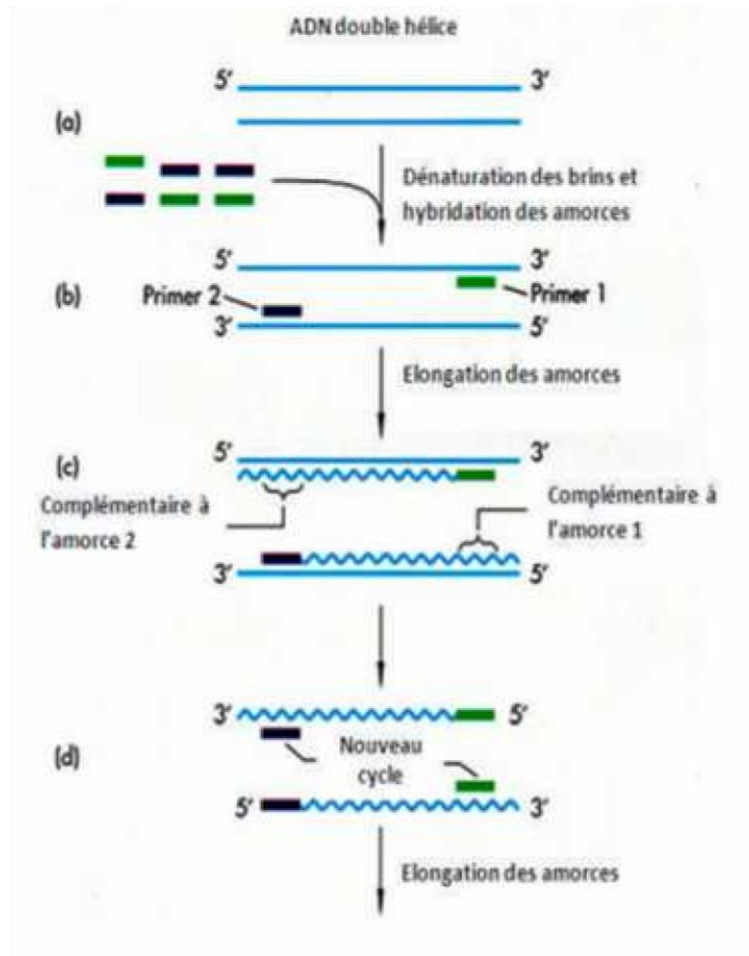


Figure 11 : PCR

1.6.2 Condition d'amplification ACE :

- **Le Mix :**

L'amplification du gène de l'ACE est effectuée dans un mélange réactionnel de 25 μ l contenant 120 ng d'ADN, 1U de Taq polymérase (Invitrogén) dans 5 μ l de son tampon de réaction 1 X additionné de 1.5mM de MgCl₂, de 7.8pM du mélange des dNTP (dATP, dCTP,dGTP,dTTP), 0.75pM de chacune des deux amorces : EC3 et EC5. Le mélange réactionnel est ajusté avec l'H₂O (qsp 50 μ l).

- **Les amorce :**

L'amplification a été réalisée par un couple d'amorce qui encadre la région contenant le polymorphisme I/D de l'ACE, les amorces utilisées ont été fournies par la firme clinisciences, et dont les séquences sont les suivantes :

- 5'- AGC AGG TCT GTT CCA AGG
- 5'- CTT GGG TGT GTA GAA GAA GC

□ **Les cycles d'amplification :**

□ 1^{ère} phase (se réalise en un seul cycle) :

- Une étape de dénaturation à 95°C pendant 5 minutes ;
- Une étape d'hybridation à 58°C pendant 1 minute ;
- Une étape d'élongation à 72°C pendant 2 minutes et 30 secondes.

□ 2^{ème} phase : répété en 34 cycles, chaque cycle contient les étapes suivantes :

- Une étape de dénaturation à 92°C pendant 1 minute ;
- Une étape d'hybridation à 58°C pendant 1 minute ;
- Une étape d'élongation à 72°C pendant 2 minutes et 30 secondes.

□ 3^{ème} phase : extension d'amorces à 72°C pendant 10 minutes.

□ **Test d'amplification :**

Les amplimères du gène de l'ACE sont testés par une électrophorèse sur gel d'agarose à 3%.

La migration est réalisée à 90 Volts pendant 20 minutes, et la visualisation des bandes de migration se fait sous lampe UV par fluorescence au BET. La taille des bandes attendues est de 490 pb dans le cas de l'insertion et 190 pb dans le cas d'une délétion, ce qui nous permet d'identifier les trois génotypes : II, ID et DD.

1.7 Etude statistique :

Notre enquête de type cas-témoins consiste à comparer la fréquence d'exposition antérieure à un (ou plusieurs) facteurs(s) de risque dans un groupe de « cas » atteints de la maladie étudiée, et dans un groupe de « témoins » indemnes de celle-ci. Toutes les données de notre étude ont été traitées à l'aide de logiciel Microsoft Office EXCEL 2007 et logiciel Minitab 17.

1. Les variables propres à la description de l'échantillon :

Les résultats de l'analyse descriptive sont résumés dans le tableau et les histogrammes.

Tableau 3 : Les variables propres à la description de la population (Cas/ Témoins)

Variables descriptives	Cas		Témoins		P-value
Age	52.12 ± 11.68		49,6 ± 12,6		0.416
IMC Kg/m²	24.77 ± 3.26		24 ,78 ± 2, 64		0.996
Groupe sanguin	O	26,9%	O	47,5%	0.925
	A	46,1%	A	15%	
	B	15 %	B	22,5%	
	AB	11,5%	AB	10%	
RE	28.62±16 ,21		14,05 ± 6,27		0.000
RP	26,7±16,45		14,19 ± 6,54		0.001

1.1. Zones d'étude :

Les témoins et les cas sont répartis au hasard dans la région de Tlemcen

1.2. Sexe :

Dans la population générale, la répartition des sexes, est de 100% sexe féminin pour les cas et les témoins.

1.3. Age :

Dans notre enquête, l'âge moyen des patientes atteintes d'un cancer du sein est de 52 ans tandis que la moyenne d'Age des témoins est de 49 ans

La différence observée entre les cas et témoins n'est pas significative car le P-value est de l'ordre de 0,416.

1.4. IMC Kg/m² :

Dans notre population d'étude, on constate une légère différence entre les cas (24.77) et les témoins (24.78). Mais cette n'est pas significative car le p-value est de 0,996 bien supérieur à p=0,05.

1.4. IMC Kg/m² :

Dans notre population d'étude, on constate une légère différence entre les cas (24.77) et les témoins (24.78). Mais cette n'est pas significative car le p-value est de 0,996 bien supérieur à p=0,05.

1.5. Paramètres immunohistochimiques (RE et RP) :

Dans notre population d'étude, nous avons réussie à fournir des dosages de RE et RP chez les cas et les témoins et des dosage de (HER2, KI67, SRB, ACR,TNM) chez les cas.

Les moyennes obtenues du RE et RP sont supérieure dans la population des cas (28.62 ± 16 ,21), (26,7 ± 16,45) respectivement, par rapport à celle des témoins (14,05 ± 6,27), (14, 19 ± 6,54) respectivement. Avec une P-value significative d'ordre 0.000 et 0.001 respectivement, inférieur à p=0.05.

1.6. Récepteurs HER2 :

Dans notre population seulement 19% des patientes présentent un HER2+ contre 81% qui présentent un HER2-.

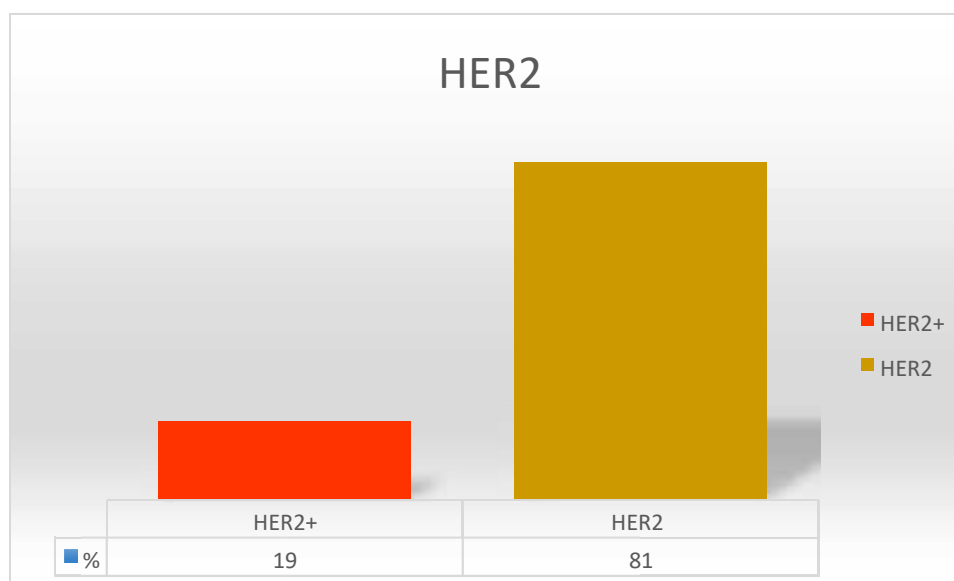


Figure 12 : Répartition des patientes selon leurs récepteurs HER2

1.6 Marqueurs tissulaires :

Dans notre population nous avons ,69.2 % de patientes avec un RE+/HER2- , contre 19.2% avec un RE+/HER+ d'autre part, 57.9 % des patientes présentent un RP+/HER2- contre 19.2% avec un RP+/HER2+. Les patientes avec RP+/RE+ sont de 73.6%, tandis que les patientes avec un RE+/RP- sont de 11.5%.

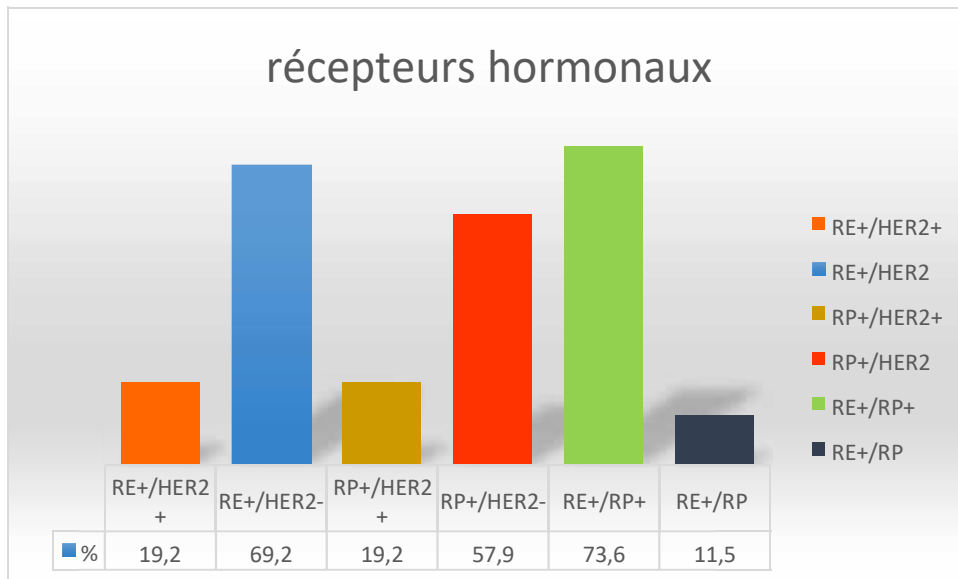


Figure 13 : Répartition des patientes selon leurs récepteurs hormonaux

1.7 GRADE SRB :

Nous avons trouvé que 15% de nos patientes ont des tumeurs moins agressives (de grade I), tandis que 38% des patientes souffrent de tumeurs très agressives (de stade II), et le reste des patientes soit 46% présentent un grade SRB II qui le grade intermédiaire entre les deux grades I et II.

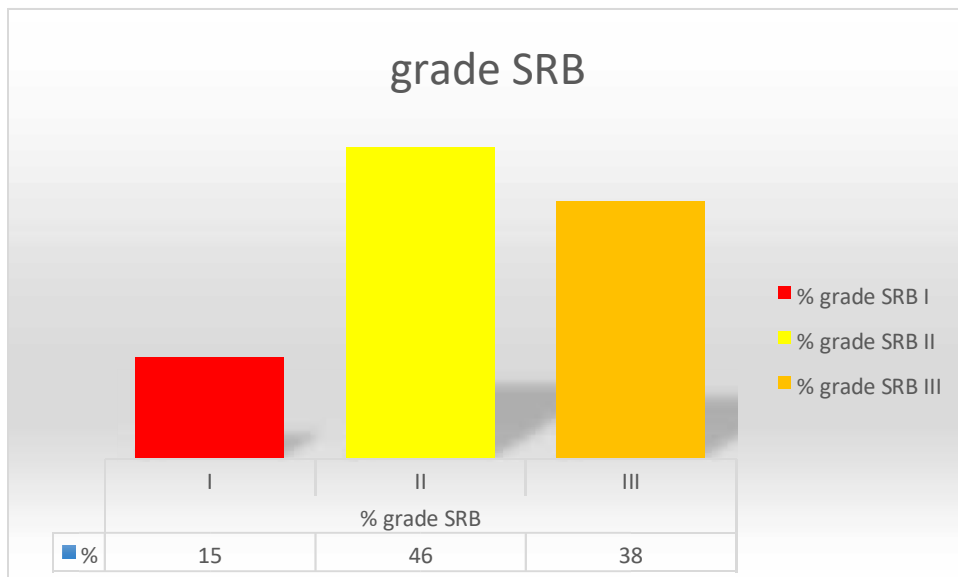


Figure 14 : Répartition des patientes selon leurs grade SRB

1.8. Classification TNM :

Nous avons trouvé que 23% de nos patientes ont une taille de tumeurs primaire (T) de stade 1, 50% de patientes présentent une taille de tumeurs primaire de stade 2 et 26.9 % des patientes avec une taille de tumeurs primaire de stade 3.

Concernant l'atteinte éventuelle des ganglions lymphatique « Nodes » (N), nous avons 53.8 % des patientes avec un stade 2, 38% des patientes avec un stade 1 et 7.6% des patientes avec stade 0.

Et pour la présence des métastases (M), nous avons aucun cas qui présente une métastase.

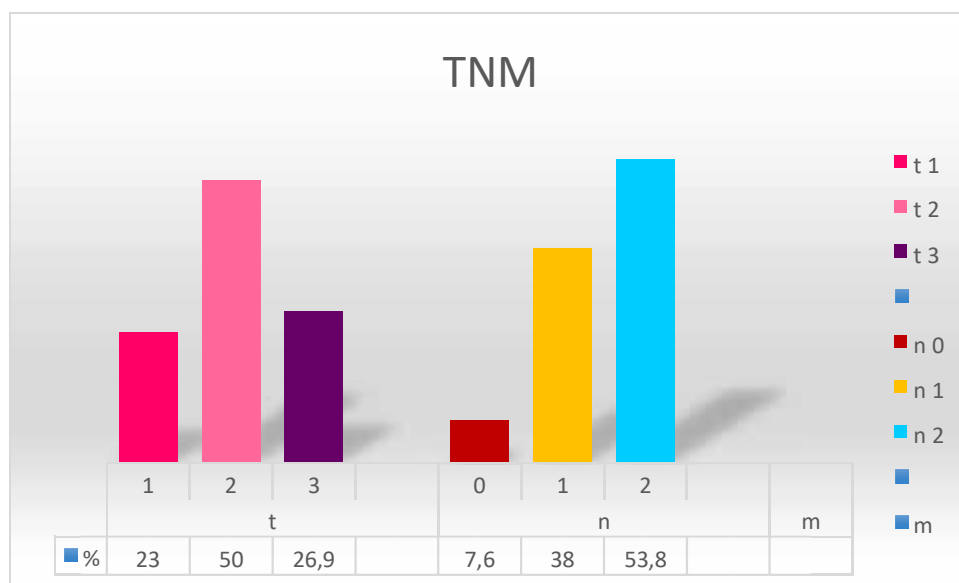


Figure 15 : Répartition des patientes selon la classification TNM

1.9. Types histologiques :

Dans notre population, 46% de nos patientes présentent un carcinome canalaire infiltrant, 23.7% des patientes présentent un CLI, et seul 7% de types CLS, CC,CIS et tumeur phylode

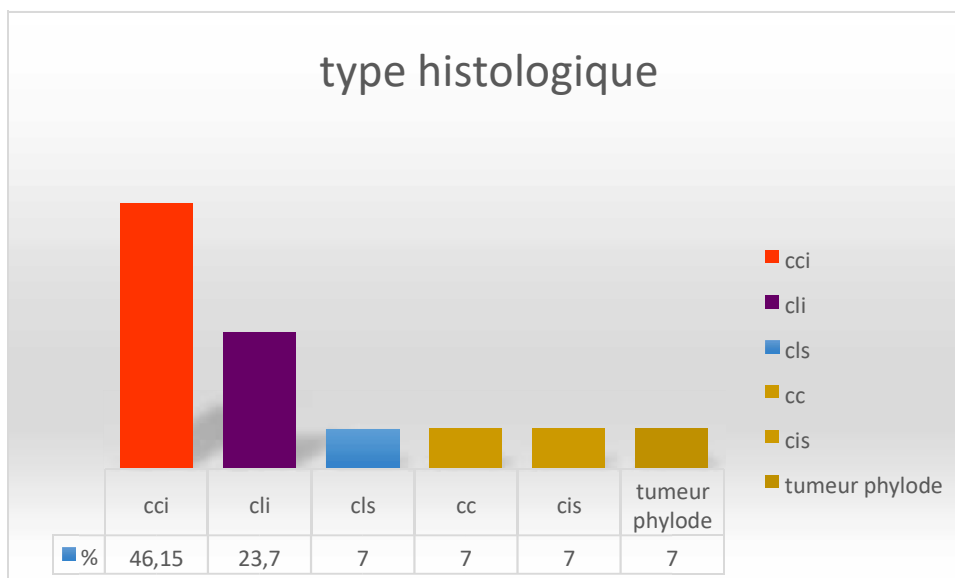


Figure 16 : Répartition des patients selon leurs types histologiques

1.10. Facteurs de reproduction :

Dans notre population, nous avons noté 46% de patientes qui ont un âge de première règles inférieur à 12ans, 54% avec un Age de première règles supérieur à 12 ans, 61% de patientes avec un Age de ménopause supérieur à 50 ans et 39 % de patientes avec un age de ménopause inférieur à 50 ans

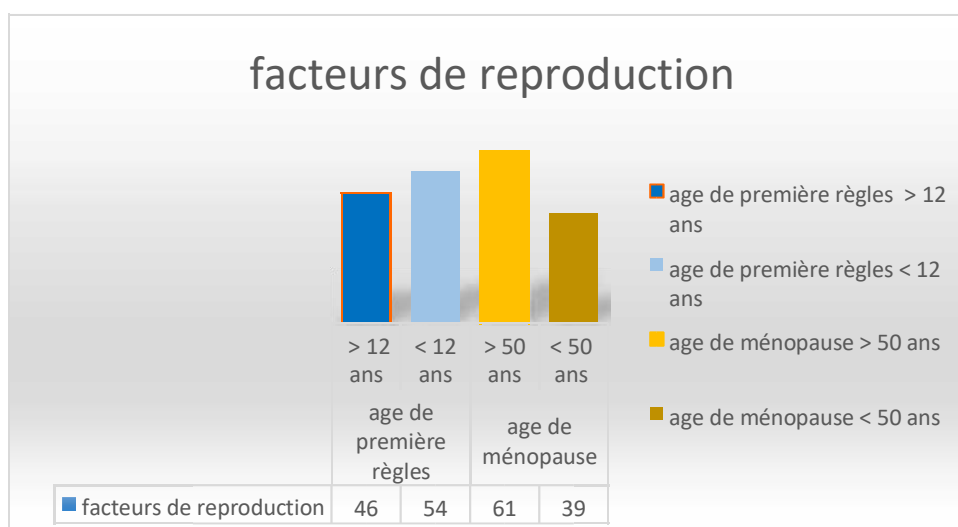


Figure 17 : Répartition des patientes selon l'âge de ménopause et l'âge de première règles

1.11. Hormones exogènes :

Cette population comporte 100% de patientes qui n'ont jamais pris de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (phyto-estrogènes), 50% de ces patientes ont utilisé

des contraceptifs, tandis que l'autre moitié des patientes ne l'ont jamais utilisé.

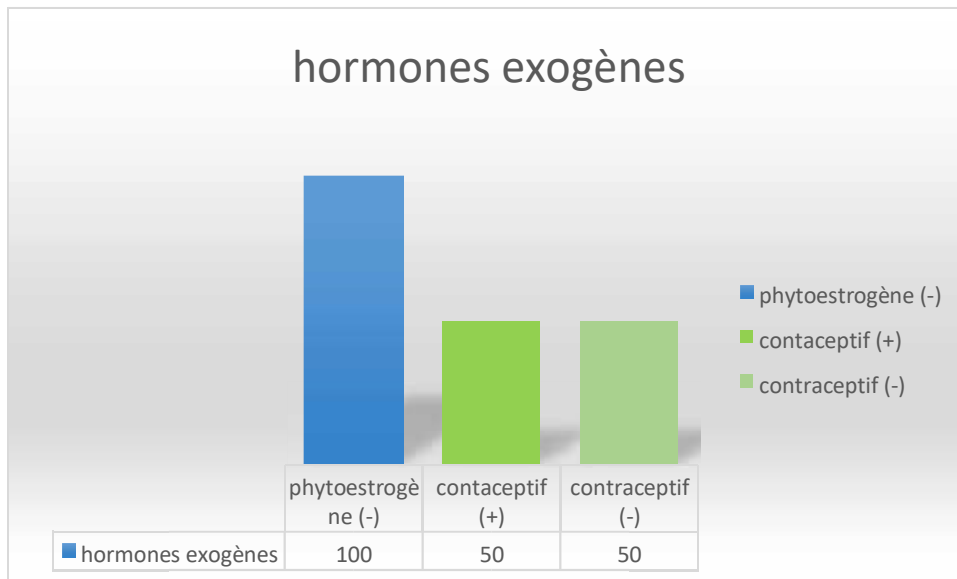


Figure 18 : Répartition des patientes selon les hormones exogènes

1.12. Facteurs génétiques :

On parle ici de consanguinité et d'antécédents liés au cancer du sein. 3.8 % de notre population ont un antécédent familial lié au cancer du sein, et 7.6% ont une consanguinité.

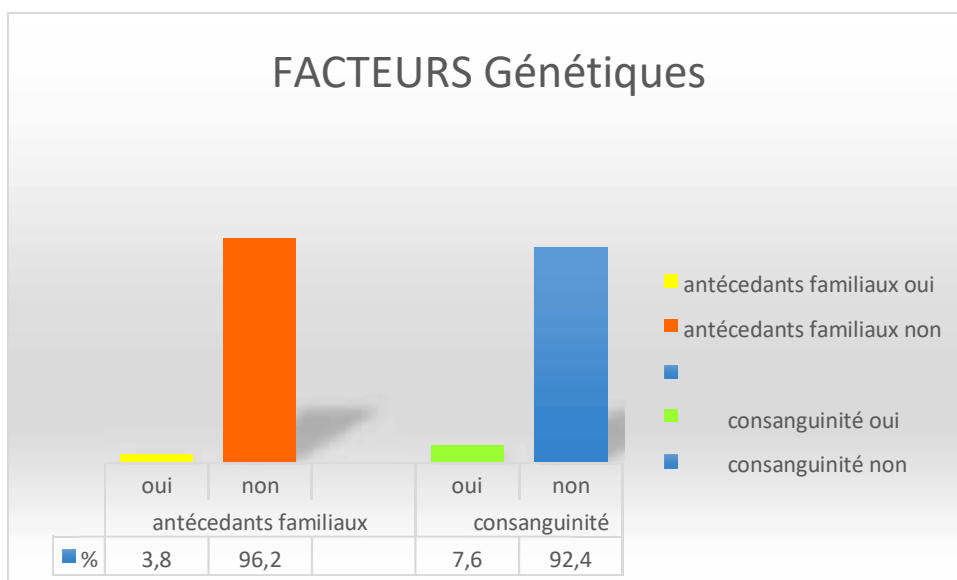


Figure 19 : Répartition des patientes selon les facteurs génétiques

1.13. Antécédents pathologiques :

Notre population présentent 30.7% de patientes atteintes par l'hypertension artérielle et

23.07% de patientes atteintes par le diabète.

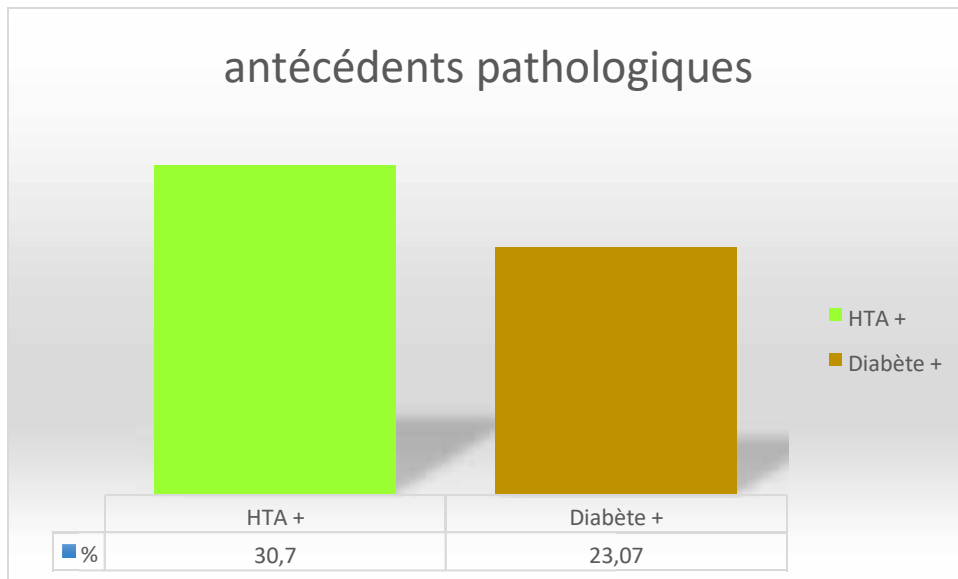


Figure 20 : Répartition des patientes selon leurs antécédents pathologiques

2. Résultats d'Analyse des composantes principales (ACP) :

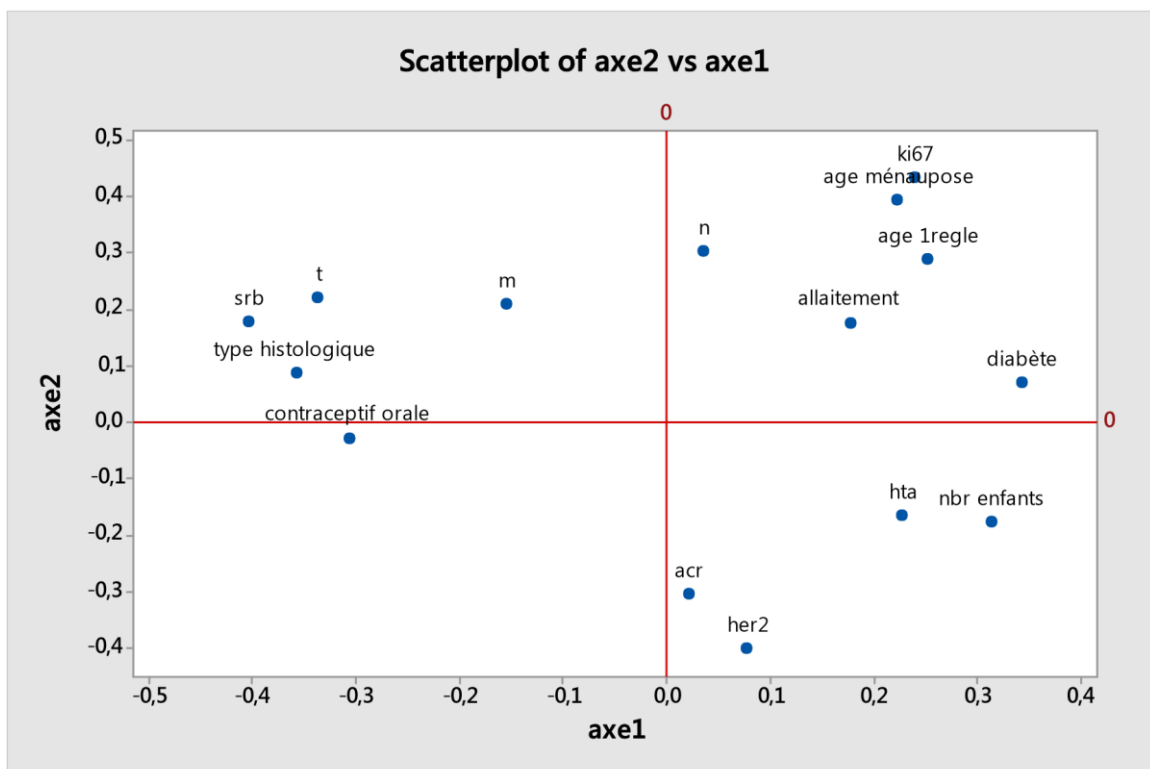


Figure 21 : Dendrogramme des facteurs de données globales

Une inertie de 38% du plan ACP axe 1-axe 2, ne donne pas une forte indication sur la structure globale des facteurs analysés ; mais on peut citer les observations suivantes: Une

liaison entre l'âge de première règle, de ménopause et le KI67 montre que les facteurs de ce groupe ont le même effet sur la survenu de cancer du sein dans cette population.

L'opposition de type histologique, SRB, taille de la tumeur primaire (T) et l'atteinte des ganglions lymphatiques (N), avec les facteurs reproductifs : l'allaitement, l'âge de première règle et l'âge de ménopause. Cette opposition explique probablement le rôle protecteur joué par ces facteurs reproductifs contre la pathologie.

On peut aussi observer l'opposition des facteurs HER2, ACR et SBR, cela montre éventuellement que la diminution d'expression des HER2 est liée à l'augmentation de grade SBR des tumeurs.

3. Résultats des Corrélations :

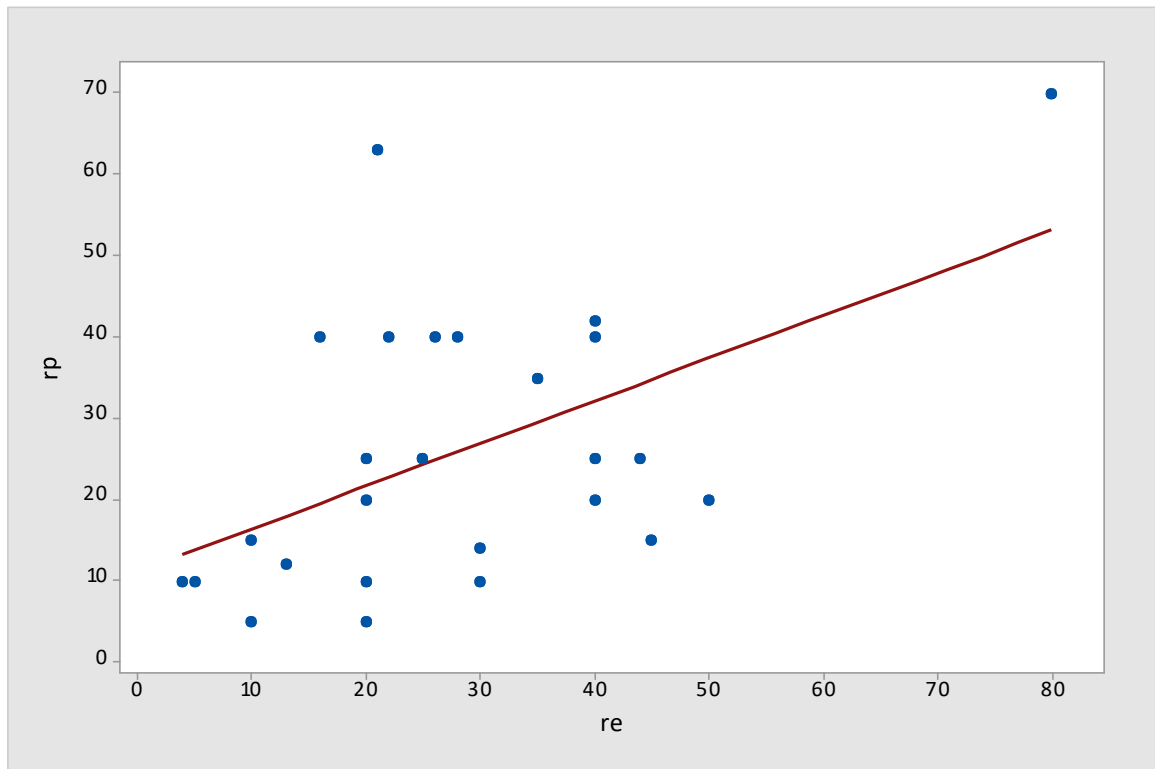


Figure 22 : Corrélation entre le RE et RP

□ **Corrélation entre le RE et RP**

On a obtenu les résultats suivant :

Tableau 04 : Résultats de corrélation entre RE et RP

Re	P-value
0.511	0.008

On remarque qu'il existe une corrélation relativement forte et significative entre le RE et le RP .

4. Résultats de la régression logistique :

Tableau 05 : Résultats de le régression logistique

Prédicteurs			Z	Odd radio	Seuil de signification (P-value)			
RE Cas	(+)	23	2.18	4,58 ;IC [1.17-18]	0.029			
	(-)	3						
RE témoins	(+)	24						
	(-)	15						
RP Cas	(+)	21				1,67	3,0 ; IC[0,83-10,98]	0.09
	(-)	5						
RP Témoins	(+)	20						
	(-)	19						
Groupe sanguin A			2,61	4,71; IC[1,47-15,07]	0.009			
Groupe sanguin O			1,73	2,58 ;IC [0,88-7,52]	0.083			
Groupe sanguin B			-0,98	0,53 ; IC [0,15-1,91]	0.329			
Groupe sanguin AB			0,16	1.14 ; IC [0,23-5,58]	0.87			

La régression logistique retient le facteur RE (p=0,029, OR=4.58) et le groupe sanguin A (p=0,009,OR=4.71) comme facteurs d'exposition au cancer du sein .

Par contre, le RP (p=0.19, OR=3.00), le groupe sanguin B (p=0.329,OR=053) ,le groupe sanguin O (p=0.083,OR=2.58)et le groupe sanguin AB(p=0.87,OR=1.14) ne sont pas retenus par le modèle car leurs P-value est supérieur à 0,05.

Grace à l'interprétation les odds-ratio (OR) des paramètres retenus par le modèle, on note que :

Les sujets qui présentent un RE positif ont 04 fois plus de chance de développer un cancer du sein.

Les sujet de groupe sanguin A ont 04 fois plus de chance de développer un cancer du sein suivi par le groupe sanguin O,B et AB respectivement .

5. Résultats de la spectrophotométrie :

L'estimation de la quantité et de la pureté d'ADN a été réalisée grâce à la spectrophotométrie. Ainsi la mesure de la densité optique (DO) à la longueur d'onde de 260nm permet le calcul de la concentration de l'ADN.

En sachant qu'une unité de DO correspond à 50ng/μl, et que le facteur de dilution est égal à 50 pour les échantillons extraits par le kit WiraGen et a 100 pour celle qui sont extraits par la méthode NaCl, l'estimation de la concentration d'ADN est déterminée par la formule suivante.

$$[\text{ADN}] = \text{DO}_{260} \times \text{facteur de dilution} \times 50\text{ng}$$

Le rapport R entre longueur d'ondes 260 et 280 permet de détecter d'éventuelles contaminations d'ADN. Lorsque le rapport R est inférieur à 1,5 ça indique une contamination par les protéines et s'il est supérieur à 2 cela indique une contamination par les sels.

Tableau 6 : Absorbance et concentration des extraits d'ADN obtenus à partir des échantillons sanguins des sujets témoins.

Échantillons	Absorbance à 260 nm	Absorbance à 280 nm	R= 260/280	Concentration (ng/μl)
01	0.069	0.048	1.437	151.5
02	0.45	0.38	1.184	1151.4
03	0.14	0.12	1.166	252.5
04	0.45	0.42	1.071	1136.2
05	0.005	0.003	1.606	126
06	0.071	0.018	3.944	176.7

07	0.158	0.132	1.215	252.5
08	0.008	0.005	1.6	202
09	0.008	0.005	1.6	202
10	0.035	0.028	1.25	175.5
11	0.065	0.048	1.35	169
12	0.041	0.032	1.29	103.52
13	0.035	0.028	1.25	175.5
14	0.045	0.034	1.323	101
15	0.031	0.019	1.631	75
16	0.57	0.54	1.055	126.2
17	0.021	0.015	1.4	105
18	0.043	0.037	1.160	215
19	0.021	0.018	1.166	105
20	0.029	0.022	1.318	145
21	0.025	0.022	1.136	125
22	0.048	0.037	1.297	240
23	0.049	0.044	1.113	245
24	0.044	0.042	1.047	220
25	0.028	0.026	1.076	140

6. Résultats de la PCR :

Nous avons réalisé deux PCR avec deux protocoles différents suivis de leurs gel d'agarose mais malheureusement, nous avons obtenu aucun résultat. Cela est dû aux difficultés rencontrées lors de notre étude ainsi que la mise au point des paramètres de la PCR ont dû être interrompu, compte tenu de la limite dans le temps réservé à la réalisation de la partie pratique

DISCUSSION

Globalement, les résultats obtenus dans cette étude ne diffèrent pas des résultats des autres études concernant les facteurs de risque de survenu du cancer du sein. Mais, on a trouvé des résultats intéressants caractéristiques de la population étudiée. Selon la nature des facteurs de risque, on peut regrouper nos résultats en :

- **Histologie du cancer du sein :**

Dans notre population, le CCI est de 46.15% chez nos patients suivis par le CCL pour 23.07%, nos résultats ne sont pas similaires aux autres études car Dans l'ensemble de la population, le type histologique des carcinomes mammaires majoritaire est largement dominant (CCI= 93%) selon *Gouadfel et Badis (2011)* pour la population de Tizi-Ouzou, et 86% selon *Hammas (2009)* pour la population Marocaine. Selon *Belkacem (2011)*. Pour la une population de l'Ouest Algérien le CCI présente chez 85% des patientes qui ont des antécédents familiaux du cancer du sein. Aussi, On remarque que le types CLS, CC, CIS, TUMEURS PHYLODE , (soient environ 7.2%) sont présent avec un pourcentage considérable par rapport aux autres études, de *Gouadfel et Badis (2011) et Belkacem (2011)*, qui ont montré une présence rare de ces types de tumeurs.

On conclue que l'histologie de tumeur de nos patientes présente une différence par rapport à la population générale, surtout concernat le type CCI qui n'est pas largement dominant.

Ce résultat est du certainement au données manquantes ou à la population sélectionnée Concernant le grade SBR, le grade SBR II est présent chez 46.1% de nos patientes suivie par le grade III chez environ 38.4% et en fin le grade I chez environ 15% de nos patientes. et donc Nos résultats ne sont pas similaire aux résultats de la littérature dont le SBR II est le grade dominant dans la majorité des études de la littérature, il est présent chez 57% des patientes selon *Gouadfel et Badis (2011)*, suivi par le grade III chez environ 37% des patientes et enfin le grade I chez environ 6%.

- **Age et facteurs reproductifs :**

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. Selon notre population la tranche d'âge la plus touchée par la maladie est de 35 à 60 ans, nos résultats ne sont pas similaires à de nombreuses études épidémiologiques qui prouvent que l'incidence augmente avec l'âge. La tranche d'âge la plus touchée par la maladie est entre 45 à 60 ans selon *Gouadfel et Badis (2011)*, et entre 45 à 65 ans selon (Cordina-Duverger, 2015). La fréquence du cancer du sein chez les patientes de moins de 35 ans est de 0.2% selon *McAree & al, (2010)*, de 7.5% selon *Karihtala & al, (2010)* et de 12% selon *Guendouz & al (2011)*. Mais, la fréquence du cancer du sein de notre population est de 9%.

Donc, le cancer du sein dans notre population touche les femmes de moyen âge . Ces résultats sont similaires aux autres études en Algérie, telle que l'étude *de Guendouz & al (2011)* et de *Mahnane & al (2012)*.

L'âge aux premières règles est un facteur de risque du cancer du sein bien établi, 14 femmes soit 54% des femmes de notre population touchées par la maladie ont un âge aux première règles inférieur à 12 ans, et 13 femmes soit 46% ont un âge aux première règles supérieur à 12 ans ces résultats sont similaires à la littérature et confirment ce que d'autres études ont montré, qu'un âge aux première règles supérieur à 12 ans réduit le risque de cancer du sein . En effet, selon *Kelsey (1993)* et *Clavel-Chapelon (2002)* pour chaque année de retard au ménarche le risque est réduit d'environ 5%.

En général, un âge tardif à la ménopause est également un facteur de risque reconnu du cancer du sein. Dans notre population, 10 femmes soit 38% des femmes ménopausées ont un âge de ménopause inférieur à 50 ans et 16 femmes soit 61.5% ont un âge de ménopause supérieur à 50 ans. Ce résultat reflète aussi le fait qu'une seule année tardive à la ménopause soit associée à 10% de risque accru de cancer du sein. L'âge à la ménopause est associé aussi aux mutations du gène BRCA1/2, selon *Julie (2012)* chez les porteuses d'une mutation du gène BRCA1, nous avons dans notre cas d'étude une augmentation du risque de cancer du sein associée à la ménopause tardive. Dans notre population, 61.5% des cas ont un cancer de type basal-like, c'est la classe moléculaire des porteuses des mutations du gène BRCA1/2. Donc, la susceptibilité de notre population aux mutations BRCA1/2 est plus grande.

En général, l'allaitement et la parité sont des facteurs protecteurs contre le cancer du sein .notre étude montre que 26/26 femmes, soit 100% de nos patientes ont au moins une grossesse à full-term, et 39/45 femmes soit 84.6% allaitent plus de 12 mois, et donc les résultats de notre étude ne reflètent pas les résultats de l'étude de *Beral (1993)* ,qui montrent que comparativement aux femmes nullipares, les femmes qui ont au moins une grossesse à full-term ont, en moyenne, environ 25% de réduction de risque de cancer du sein ,les résultats de l'études de *CGHFBC (2002)* qui montrent une diminution de 4.3% de risque relatif de cancer du sein pour chaque 12 mois d'allaitement, et En Chine, les résultats de l'étude de *Tao (1988)* qui montrent que les femmes qui allaitent pendant 10 ans ou plus ont une diminution de 64% de risque de cancer du sein.

□ Marqueurs tissulaires histologiques :

Le cancer du sein est défini comme une pathologie hormono-dépendante. L'expression des RH et la surexpression de l'oncogène HER2 sont de nouveaux facteurs de risque et différent des facteurs de risque classiques (âge, IMC, facteur de style de vie ... etc.) parce qu'elles jouent

un rôle capital au choix du traitement (facteur pronostique). La détermination de la valeur de ces récepteurs joue un rôle dans la réponse à l'hormonothérapie (facteur prédictif) (*Treilleux & al. 2002*).

D'un point de vue descriptif de la population, 88.4% de nos patientes expriment le RE contre 11.5% qui ne l'expriment pas. Alors que, 80.7% expriment le RP contre 19.2% qui ne l'expriment pas. On remarque que nos résultats sont similaires à d'autres résultats qui prouvent que le statut hormonal des patientes ayant un cancer du sein présente une expression positive des RH (RE et RP) chez 60 à 70% des patientes, dans une population Algérienne selon *Gouadfel et Badis (2011)*. 73% expriment le RE contre 27% qui ne l'expriment pas et 63% expriment le RP contre 37% qui ne l'expriment pas, dans la population Tunisienne selon *Ayadi & al (2008)*. Environ 60% expriment le RE dans la population Française selon *VincentSalomon & al (2003)* et 68% expriment le RE. Les RP pourraient avoir une valeur pronostic plus forte que les RE, selon *Hammas (2009)*, 71 % expriment le RP alors que 63% expriment le RE.

Concernant la surexpression de HER2, en générale le taux de positivité est de 20 à 30%, selon *Gouadfel et Badis (2011)*. 16.7% des patientes sont HER2+ contre 83.3% qui sont HER2-, l'étude Tunisienne d'*Ayadi & al (2008)* note également 26% de positivité. Notre population exprime 19% de positivité contre 81% d'HER2-, négatif et donc similaire avec les résultats des autres études.

Dans notre étude qui est la première dans la région de l'ouest, nos résultats reflètent que la surexpression de HER2 et l'expression des RH sont inversement corrélés, car seul 19.2% des cas RE+ présentent une surexpression de HER2 contre 69.2% des cas RE+ présentent une HER2-, 19.2% des cas RP+ présentent une HER2 + contre 57.9% des cas RP+ présentent HER2-. Alors que, les RE et RP sont corrélés positivement, car 73.07% de nos patientes présentent un statut RE+/RP+ contre 11.5% qui présentent le statut RE-/RP-. nous concluons que nos résultats sont similaires à de nombreuses études qui ont montré que les RE et RP sont corrélés positivement entre eux, l'étude de *Gouadfel et Badis (2011)* note environ 86% de statut RE+/RP+ et un coefficient de corrélation de 0.99 (résulte d'un test de corrélation de PEARSON avec $\alpha = 0.05$) et selon *Hammas (2009)* qui note 55% de statut RE+/RP+. Alors que, l'expression de ces RH est inversement corrélée avec la surexpression de HER2, l'étude de *Gouadfel et Badis (2011)* donne une valeur de corrélation HER2+/RE- de 0.89 et une valeur de corrélation HER2/RP- de -0.85, et selon *Elliss & al (2006)* environ 35% des cas RE- présentent une surexpression de HER2 contre seulement 10 à 15% présentent un statut RE+/HER2+.

Ces facteurs pronostiques augmentent le risque du cancer du sein de notre population. On a remarqué que 88.4% des cas sont RE+ avec un Odd ratio égale à 4.71 ce qui reflète que les patientes qui expriment un RE positif ont 4 fois plus de chance de développer un cancer du sein. D'un autre côté 80.7% des cas sont RP+ et. Donc on a une association positive entre l'expression des RH et la survenue de la pathologie. Nos résultats sont similaires aux données de la littérature qui trouvent toujours une corrélation de ces facteurs avec la survenue du cancer du sein tel que l'étude d'*Ayadi & al (2008)* et l'étude Jordanienne d'*Almasri & al (2005)* et (*Baumann, 2009*) qui note que les patientes présentant un RE+ ont un risque de développer un cancer du sein .

□ L'IMC Kg/m² :

On sait que le risque de cancer du sein est lié de façon complexe au surpoids et à l'obésité. Ces facteurs ont un effet « protecteur » chez les femmes non ménopausées et un effet « délétère » chez les femmes ménopausées. Pour cela, l'association positive entre l'IMC et le cancer du sein est parfois difficile à mettre en évidence.

Dans notre population, 57.6 % de nos patientes touchées par la maladie présentent un état de surpoids qu'elles soient ménopausées ou non, tandis que De nombreuses études montrent une tendance contradictoire à celle dite précédemment, selon *Julie (2012)*. Il observe une diminution de HR (Hazard Ratio) chez les femmes en surpoids qu'elles soient ménopausées ou non et une augmentation du HR chez les femmes en sous-poids qu'elles soient ménopausées ou non. et selon (*Cordina-Duverger, 2015*) le risque de cancer du sein en préménopause est diminué d'environ un tiers pour des femmes en surpoids ou obèses.

- **Les hormones exogènes :**

Nous avons vu dans la revue bibliographique que le risque de cancer du sein augmente 24 % suite à l'utilisation actuelle des pilules contraceptives et les phytoestrogènes, mais ce risque disparaît 10 ans après l'arrêt de son utilisation. Dans notre population, 100% des patientes n'ont jamais pris de phytoestrogènes et environ 50% de nos patientes n'ont jamais prise de pilules contraceptives, et d'après les études statistiques effectuées, on ne peut voir aucune association positive entre l'utilisation des contraceptifs, les phytoestrogènes et le risque de survenue de la pathologie. Donc on peut conclure que ce facteur n'a pas un grand effet sur la survenue de cancer du sein chez nos patientes.

- **Les facteurs génétiques:**

Le facteur héréditaire ou génétique est estimé à contribuer à environ un quart dans la susceptibilité des individus au cancer du sein. Selon *Belkacem (2011)* dans une population de l'Ouest Algérienne, 27% des patientes présentent un antécédent familial du cancer du sein.

L'étude de *Mesli (2006)* rapporte un pourcentage de 26.3%, avec un antécédent familial du cancer du sein.

Les statuts hormonaux des récepteurs RH et HER2 sont des caractéristiques des tumeurs mammaires déterminantes pour les porteuses ou non d'une mutation BRCA1. Notre population ne contient que 4% des patientes qui présentent une histoire familiale et ont un carcinome triple négatif, le statut dominant est le HER2-/RH+ par 53.8%. Mais, En général, il y a une forte relation entre les patientes triple négative « Basal-like » et les porteuses des mutations BRCA1, selon *Belkacem (2011)*. 47.7% des patientes qui présentent une histoire familiale ont des carcinomes triple négatif, et selon *Foulkes et collaborateurs (2003)* 81 % de porteuses des mutations BRCA1 ont un statut triple négatif.

Dans notre population, toutes les patientes qui présentent une histoire familiale du cancer du sein n'ont pas un facteur de consanguinité. Cette fréquence est en discordance avec la fréquence de la population générale, qui varie entre 50 à 60%. Selon *Belghar et al (2009)*, un 1er degré de consanguinité est présenté chez environ 58% des patientes qui présentent une histoire familiale du cancer du sein.

- **Les antécédents personnels et pathologiques :**

L'absence de beaucoup d'informations sur ce facteur ne nous a pas aidé à bien expliquer l'association du cancer du sein avec les antécédents personnels et pathologiques dans notre population. Malgré cela, on a remarqué que l'hypertension artérielle est l'antécédent le plus présent par sa fréquence 30.7% suivi par le diabète 23.07%, (nos patientes diabétiques présentant un état de surpoids et d'obésité).

- **Groupe sanguin :**

Dans notre étude, 12 patientes soit 46.1% sont du groupe sanguin A, 7 patientes soit 26.9 % sont du groupe sanguin O, 4 patientes soit 15.3 % sont du groupe sanguin B et 3 patientes soit 11.5% sont du groupe AB .la régression logistique donne un odd de ratio de groupe A égale à 4.71 avec un P-value égale à 0.009 cela montre que le risque de survenue de cancer du sein est multiplié fois 4 chez les individus du groupe sanguin A.

Notre population reflète les résultats obtenues de (*RABAB ALY ET ALL 2002*) qui ont prouvé que le groupe sanguin A est un facteur de risque de cancer du sein suivie par le groupe O,B,AB et donc on conclue que les femmes du groupe sanguin A ont 4 fois plus de chance de développer un cancer du sein.

- **Polymorphisme du gène ACE :**

Nous avons obtenu aucun résultat en ce qui concerne le polymorphisme de ce gène car la détermination des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme insertion/délétion de l'*ACE* n'a pas été réussite pour des raisons temporelles et techniques et c'est ce qui nous a empêcher de faire l'étude d'association entre le polymorphisme insertion /délétion du gène *ACE* et le cancer du sein.

Dans la littérature, il a été démontré que le génotype D/D était associé à risque accru de survenue de la maladie selon (*Nidda Syeed, 2011*) par contre (*Xiao-Lei, 2014*) n'ont trouvé aucune association éventuelle entre le polymorphisme du gène ACE et la survenue du cancer du sein .

CONCLUSION

Conclusion

Le cancer du sein devient un problème majeur de la santé publique, c'est parmi l'une des pathologies les plus compliquées et mal managée qui touchent les femmes et les hommes, surtout dans les pays en développement, car leurs facteurs de risque de survenu sont nombreux et variables et fortement associés au niveau socioéconomique. Il est bien connu que le diagnostic et la thérapie ou le traitement du cancer du sein est très coûteux. La décision médicale concernant le diagnostic et la thérapie du cancer du sein est très difficile, où de nombreux facteurs de risque doivent être pris en considération qui peuvent être complémentaires, contradictoires et/ou compétitifs.

Notre étude réalisée pour la première fois dans la région de l'ouest vient orienter les futures recherches et mettre en évidence les facteurs de risque de survenu du cancer de sein au niveau de la population de Tlemcen. Cette étude cas témoin a été réalisée sur une population de 26 malades demeurant et vivant dans la région de Tlemcen. Elles ont été traitées dans le centre Hospitalo Universitaire de Tlemcen.

Nos résultats montrent que l'âge moyen de survenu de cancer du sein est similaire aux autres populations Algériennes telle que celle Tizi-Ouzou (*Gouadfel et Badis, 2011*) et celle de l'Ouest Algérien (*Belkacem, 2011*), ou par apport à la population générale (Emilie, 2015). Malgré la fréquence élevée du type histologique CCI dans notre population (46.15%) il n'est pas largement dominant par apport à la population générale, estimé entre 85 à 95% (*Emilie, 2015*), nos patients présentent plus de variabilité et de polymorphisme des types histologiques des carcinomes mammaires.

Concernant, l'allaitement; la parité, la prise de contraceptifs orales, et les phytoestrogènes nos patientes se comportent différemment de la population générale. D'un autre côté, les facteurs de reproductions sont considérés comme des facteurs de risque puissants car la grande part de nos patientes touchées par la maladie présente un âge aux première règles supérieur à 12 ans et un âge de ménopause supérieur à 50 ans, cela est dû à la suractivité hormonale.

D'autre part, le statut hormonal et la surexpression de l'oncogène HER2 de nos patientes malades ne diffère pas de la population générale, le HER2 est surexprimé chez 19%, le RE est exprimé chez 88.4% et le RP est exprimé chez 80.7%. Chez les patientes saines, 50% présentent un RP positif et 38.4% présentent un RE positif aussi ce qui reflète que le RH+ est un haut facteur de risque de survenue du cancer du sein et en particulier le RE positif.

De plus, l'IMC est considéré comme un facteur du risque puissant, nos patientes présentent un taux élevé d'IMC et présentent un état de surpoids et d'obésité dans plus de 57.6% de cas.

65

Conclusion

Le groupe sanguin aussi est un fort facteur de risque, 46.1% de nos patientes sont du groupe sanguin A ,26.9% du groupe O, 15% du groupe B, 11. % du groupe AB et donc on peut considérer que le groupe sanguin A est un puissant facteur de risque.

Après avoir comparé nos résultats avec ceux rapportés dans différentes études menées sur d'autres populations, nous avons constaté qu'il faut élargir l'effectif de la population étudiée. De plus, il est important d'explorer d'autres gènes qui présentent des polymorphismes dont l'impact a été démontré sur le risque accru de cancer du sein dans plus d'une étude. Par ailleurs, une étude des facteurs environnementaux et sociaux permettrait de réaliser une stratification des résultats en fonction du mode d'alimentation et de l'exposition à d'autres facteurs favorisant le cancer du sein.

Finalement, cette étude préliminaire nous a permis d'acquérir de nouvelles compétences dans le domaine de l'épidémiologie génétique que nous pourrions mettre à profit dans l'étude de la prédisposition génétique de la population Tlemcenienne à d'autres maladies.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abdelilah, L. (2006). Etude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédisposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire.

Almasri NM et Alhamad M. Immunohistochemical evaluation of HER2 and breast cancer, *Cancer research* 2005; 7: 598-604.

Angela M. Gonzalez-Zuloeta Ladd, A. A.-T. (2005). Angiotensin-Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Polymorphism and Breast Cancer Risk.

Anguelova F Beuvon F., L. N. (2005). Functional endothelin ET(B) receptors are selectively expressed in human oligodendrogliomas. *Brain Res Mol Brain Res*.

Ayadi L, Khabir A & al. Correlation of HER2 over expression with clinicopathological parameters in Tunisian breast carcinoma, *World J of surgical one* 2008; 6: 112

Bagnato A., S. F. (2003). Emerging role of endothelin-1 in tumor angiogenesis. . *Trends Endocrinol Metab*.

Baumann, c.-g. M. (2009). clinical use of selective estrogen receptor modulators and down regulators with the main focus on breast cancer.

Belghar A, Mesli Taleb-Bendib F, Senhadji R, El-kebir FZ. Recherche d'une mutation du gène BRCA 2 sur des patientes prédisposés au cancer de la glande mammaire. Thèse de magister, Université d'Oran, 2009.

Belkacem Souhila Hacherfi: Recherche de mutations récurrentes sur le gène BRCA1 impliqué dans la prédisposition au cancer du sein héréditaire chez des jeunes patientes de l'ouest Algérien. Mémoire de Magister en science biologique, université d'Oran, 2011

Beral V, Reeves G. Childbearing, oral contraceptive use, and breast cancer. *Lancet* 1993; 341: 1102.

Boivin Chevalier D., V. L. (2003). Functional endothelin receptors are present on nuclei in cardiac ventricular myocyte. *J Biol Chem*.

Ch Giraud, J. K. (2002). Les bases immunologiques de la transfusion. *Transfusion clinique et biologique*.

Chester, M. L. (1996). Frequent occurrence of a variant O1 gene at the blood group ABO locus.

Clavel-Chapelon F, E3N Group. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control CCC* 2002; 13(9): 831-8.

Clavier, B. (2012). Le groupage sanguin en question. *Revue Francophone des Laboratoires*,.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108114 women without breast cancer. *Lancet* 1997, 350: 104759

Cook Zhang Z., R. R. (2001). In vitro evidence for an intracellular site of angiotensin action.

Cordina-Duverger, E. (2015). Facteurs de risques hormonaux et anthropométriques dans le cancer du sein de la femme.

Daniels, G. (2013). *Human blood groups*. John Wiley & Sons.

Elbaz N., B. K.-i.-i. (2000). Functional trans-inactivation of insulin receptor kinase by growthinhibitory angiotensin II AT2 receptor. *Mol Endocrinol*,

Ellis MJ, Tao Y, Murray J. Estrogen-independent proliferation is present in estrogen-receptor HER2 positive primary breast cancer after neoadjuvant Letrozol, *J Chim Oncol* 2006 ; 24 : 39193025

Eric Paul Bennett, R. S. (1995). Genomic cloning of the human histo-blood group ABO locus. *Biochemical and biophysical research communications*.

Eric Villard, F. S. (11juin1996). Molecular biology and genetics of the angiotensin-Iconverting enzyme: potential implications in cardiovascular diseases.

Fischer O., H. S. (2003). EGFR signal transactivation in cancer cells.

Foulkes WD, Stefanssen IM, Chaper PO, Begin LR, et al. Germline BRCA 1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer, *JNCI Cancer Spectrum* 2003; 95: 1482-5.

Fumi-ichiro Yamamoto, J. M.-i. (1990). Cloning and characterization of DNA complementary to human UDP-GalNAc : Fuc alpha 1—2Gal alpha 1—3 GalNAc transferase (histoblood group A transferase) mRNA. *Journal of Biological Chemistry*,.

Gouadfel Kahina et Badis Kheireddine, contribution à l'évaluation des nouveaux facteurs pronostique du cancer du sein et étude rétrospective sur une durée de 3 années, mémoire de master en science biologique, Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou. 2012-2013

H Clausen, T. W. (1990). Isolation to homogeneity and partial characterization of a histo-blood group A defined Fuc alpha 1—2Gal alpha 1 —3-N-acetylgalactosaminyltransferase from human lung tissue. *Journal of Biological Chemistry*.

Hammas N. Evaluation de l'immuno-marquage par les RH et l'Herceptest dans le cancer du sein, thèse Mèd, Sidi Mohamed Ben Abdallah, FES, 2009. Maroc, 47

Hult, A. (2013). Studies of the ABO and FORS histo-blood group systems: Focus on flow cytometric and genetic analysis.

I Ezzidi, N. M. (2014). Polymorphismes du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) et susceptibilité à la néphropathie chez les diabétiques de type 2 en Tunisie.

J Chiaroni, V. F. (2005). Groupes sanguins érythrocytaires.

JD Tissot, G. C. (2011). Immunohématologie Waldvogel. Base de médecine transfusionnelle.

Jenilin, G. S. (2012). Association of ABO blood group and risk of female breast cancer-A retrospective study.

Julie Lecarpentier, " Etude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé ", Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2012.

K Ogasawara, R. Y. (1996). Molecular genetic analysis of variant phenotypes of the ABO blood group system.

Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer, *Epidemiol Rev* 1993; 15: 36–47.

Kenichi Ogasawara, M. B. (1996). Extensive polymorphism of ABO blood group gene : three major lineages of the alleles for the common ABO phenotypes. *Human genetics*.

Mahnane A. Hamdi Cherif M. Épidémiologie du cancer du sein en Algérie. Registre du Cancer de Sétif. Société Algérienne d'Oncologie Médical. 2012

Manouchehr Nakhjavani1, F. E. (2007). (The relationship between the insertion/deletion polymorphism of the ACE gene and hypertension in Iranian patients with type 2 diabetes.

McAree B, O'Donnell ME, Spence A, Lioe TF, McManus DT, Spence RA. Breast cancer in women under 40 years of age: a series of 57 cases Northern Ireland. *Breast* 2010;19: 97-104.

Mesli Taleb-Bendib F, Belghar A, Senhadji R, El-kebir FZ. Histoire familiale et/ou héréditaire du cancer mammaire dans une population de l'ouest Algerien, 2006, *JAM*, 249.

Molecular biology and genetics of the angiotensin-I-converting enzyme: potential implications in cardiovascular diseases. (s.d.).

Nelson J., B. A. (2003). The endothelin axis : emerging role in cancer.

Nidda Syeed, S. A. (2011). ace gene polymorphismin breast cancer patients of ethnic kashmiri population .

Nouet et, N. C. (2000). Signal transduction from the angiotensin II AT2 receptor. *Trends Endocrinol Metab*, .

Nouet S., A. N.-i.-i. (2004). Trans-inactivation of receptor tyrosine kinases by novel angiotensin II AT2 receptor-interacting protein, ATIP. *J Biol Chem*.

[ohttps://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/index1.html](https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/fr/index1.html)

oms. (2019).

Pasternak, J. J. (2003). Génétique moléculaire humaine : une introduction aux mécanismes des maladies héréditaires. De Boeck Supérieur.

R Shanmuganathan 1 , R. K. (2008). Prévalence du polymorphisme d'insertion / délétion de gènes de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) dans la population de l'Inde du Sud souffrant d'hypertension et de maladie rénale chronique.

Rabab Aly 1 , A. Y. (2002). Association of ABO Blood Group and Risk of Breast Cancer.

Rigat B., H. c.-G.-c. (1990). An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels.

Rouger, J.-J. L. (2010). Pratique nouvelle de la transfusion sanguine.

Saadat, M. H. (2015). Association entre le polymorphisme d'insertion / délétion dans l'enzyme de conversion de l'angiotensine et la susceptibilité à la schizophrénie. *Revue iranienne de santé publique*.

Salmon, M. G. (1980). Immuno-hématologie et immunogénétique. Flammarion MédecineSciences.

SarahL.Lappin, J. H. (2019). physiology, renin angiotensin system.

Simsek, S. (2006). Le polymorphisme d'insertion / suppression dans l'ACE gène et maladie pulmonaire obstructive chronique.

Soubrier F, A.-G. F.-c. (1988). Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning.

Sung-Jin Yang, E. J.-G.-W. (2015). The cis-AB01 Allele Originated From the A105 Allele, and not From the A102 Allele. Annals of laboratory medicine. Annals of laboratory medicine.

Tao SC, Yu MC, Ross RK, et al. Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing. Int J Cancer 1988; 4: 495–8.

Treilleux I et Bremond A, Pronostic des cancers du sein, Encyclopédie médicale, édition scientifique et médicale Elsevier SAS, Paris 2002; 865-F-20: 7 , P 4.

Vincent-Salomon A, Mac Grogan G, Courtier J & al. Calibration of immunohisto-chemistry assessment of HER2 in breast cancer: Resultants of French multicenter GEFPICS study histopathology, 2003; 42: 337-347.

WHO Global Burden of Disease. (2004).

Xiao-Lei Li*, Z.-J. Z.-O. (June 24, 2014). Lack of association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with breast cancer.

Xiao-Lei, Z.-J. Z.-O. (2014). lack of association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with breast cancer.

Y. Belkacémi 1, 2. H.-C. (novembre 2010). Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord.

ANNEXES

Questionnaire

• Paramètres anthropométriques

Age:.....

Sexe: Masculin Féminin

Poids :..... Taille:..... IMC.....

• ATCD personnels

HTA: Oui Non nom du traitement.....

Diabète: Oui Non insulino dépendant Oui Non Type d'insuline.....

Consanguinité : 1^{er} degré Oui Non 2^{ème} degré Oui Non

• ATCD Familiaux

néo du sein: mère sœur tante grand mère

Un autre type de cancer dans la famille :.....

• Paramètres anthropométriques :

l'âge des première règle: <12ans ≥12ans

l'âge de la ménopause: <50ans ≥50ans

• Paramètres reproductifs :

L'allaitement: non oui la durée: <1ans >1ans

le nombre d'enfants:

la contraceptif oral non oui la durée nom de la pilule

• Paramètres anthropo-sociologiques :

Niveau d'instruction : Analphabète Primaire Secondaire Universitaire

Activité professionnelle: Sans profession Avec profession retraité

Type d'Habitat : Individuel Collectif

Situation familiale: Marié Célibataire Divorcé

Résultats des analyses

• Paramètres immunohistochimique:

RE : positive négative score:.....

RP: positive négative score:.....

HER2: positive négative score:.....

KI67:%.

• Paramètre histologique :

Le type histologique:

Carcinome in situ (CIS)

Carcinome canalaire (CC)

Carcinome lobulaire in situ (CLS)

Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

Carcinome lobulaire infiltrant (CCI)

Carcinome mucineux

Carcinome papillaire

Carcinome tubulrux

ACR: 2 3 4 5 6

Le Grade SBR: I II III

TNM: T0 T1 T2 T3 T4

N0 N1 N2 N3

M0 M1

• Localisation tumoral:

type d'intervention: Tumorectomie Mastectomie

Sein droit

Sein gauche

bilatérale

QSE QSI

QIE

QII

Questionnaire

Etat psychologique :

stress choc

Faites vous des consultations régulières chez le médecin ?

oui non

Date de diagnostic

Avez-vous déjà eu un autre type de cancer ?

oui non

Avez-vous déjà eu une maladie bénigne du sein ?

oui non

Avez-vous déjà eu des maladies génitales ?

oui non

Prise médicamenteuse

Fausse couches ou avortements spontanés ?

oui non

Nombre d'échographies réalisés

Nombre de mammographies réalisées

Activité physique :

Faible modéré élevé

Avez-vous déjà subi une intervention chirurgicale ?

Oui non

Avez-vous déjà utilisé des phytoestrogènes ?

Oui non

Avez-vous déjà été traité par des rayons pour une maladie bénigne ?

Oui non

Résumé

En Algérie, le cancer du sein représente un vrai problème de santé publique, Celui-ci combine l'implication de facteurs génétiques et environnementaux. Plusieurs gènes sont associés au risque de survenue de cette pathologie dont certains codent pour des protéines intervenant dans différent mécanismes du corps humain.

Dans ce travail, nous avons réalisé une étude de type cas/témoins afin de rechercher et de mettre en évidence d'éventuelles associations entre les polymorphismes des gènes ABO, ACE et la survenue du cancer du sein dans la population de l'Ouest Algérien et précisément dans la région de Tlemcen, l'échantillon d'étude comprend 26 sujets atteints de cancer du sein et 39 sujets normaux non apparentés diagnostiqués et prélevés au service de gynécologie au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

Après analyses statistiques, nos résultats ont montré d'une manière générale que la survenue du cancer du sein dans notre population est caractérisée par, un âge de survenue précoce, la tranche d'âge 35 à 60 ans est la tranche la plus touchée par la maladie.

Les antécédents pathologiques (l'hypertension artérielle et le diabète) n'ont aucune influence sur la survenue du cancer du sein et sont considérés comme des facteurs de confusions .

Le statut hormonal est un majeur facteur de risque de survenue, les analyses statistiques révèlent que les patientes ayant un RE positive ont quatre fois plus de chance de développer un cancer du sein avec un (OR=4.58 ; P-value=0.029).

D'autre part, le groupe sanguin A est un principal facteur de risque. Nos résultats statistiques indiquent que le risque de survenue du cancer du sein est multiplié fois quatre chez les femmes du groupe sanguin A avec un (OR=4.71 ;P-value=0.009).

A notre connaissance, .cette étude représente la première approche du genre sur une population algérienne, les résultats encourageants obtenus, suggèrent qu'il serait intéressant d'élargir cette étude en augmentant la taille de l'échantillon, de telle manière à pouvoir déterminer l'implication des facteurs sociaux et environnementaux d'une part, et d'explorer d'autres polymorphismes génétiques situés dans d'autres gènes tel que les gène BRCA1 et BRCA2, d'autre part, afin de caractériser d'une manière plus précise le déterminisme génétique du cancer du sein dans notre population, et ce dans le but de proposer une stratégie de prévention du cancer du sein mieux adapté à notre population.

Mots clés : gene ABO, gene ACE, cancer du sein, étude génétique.

Abstract

In Algeria, breast cancer represents a real public health problem, which combines the involvement of genetic and environmental factors. Several genes are associated with the risk of occurrence of this pathology, some of which code for proteins involved in different mechanisms of the human body.

In this work, we carried out a case-control study in order to search for and highlight possible associations between the ABO, ACE gene polymorphisms and the occurrence of breast cancer in the population of western Algeria. specifically in the Tlemcen region, the study sample included 26 breast cancer patients and 39 unrelated normal subjects diagnosed and removed from the gynecology department at Tlemcen University Hospital.

After statistical analyzes, our results have shown that the occurrence of breast cancer in our population is characterized by an early age of onset, the 35 to 60 age group is the most affected segment of the population. disease.

Pathological history (high blood pressure and diabetes) have no influence on the occurrence of breast cancer and are considered confounding factors.

Hormonal status is a major risk factor for occurrence, statistical analyzes reveal that patients with a positive ER are four times more likely to develop breast cancer with one (OR = 4.58, P-value = 0.029).

On the other hand, blood group A is a major risk factor. Our statistical results indicate that the risk of occurrence of breast cancer is multiplied by four times in women of the blood group A with one (OR = 4.71, P-value = 0.009).

To our knowledge, this study represents the first approach of the kind on an Algerian population, the encouraging results obtained, suggest that it would be interesting to enlarge this study by increasing the sample size, so as to be able to determine the size of the sample. social and environmental factors on the one hand, and to explore other genetic polymorphisms located in other genes such as the BRCA1 and BRCA2 genes, on the other hand, in order to characterize in a more precise way the genetic determinism of breast cancer in our population, with the aim of proposing a breast cancer prevention strategy better adapted to our population.

Key words: ABO gene, ACE gene, breast cancer, genetic study.

ملخص

في الجزائر ، يمثل سرطان الثدي مشكلة حقيقية للصحة العامة ، والتي تجمع بين مشاركة العوامل الوراثية والبيئية. ترتبط العديد من الجينات بخطر حدوث هذا المرض ، وبعضها رمز للبروتينات المشاركة في آليات مختلفة من جسم الإنسان.

في هذا العمل ، أجرينا دراسة مراقبة الحالات من أجل البحث عن وإبراز الارتباطات الممكنة بين ABO ، وأشكال الجينات ACE و حدوث سرطان الثدي في سكان غرب الجزائر. على وجه التحديد في منطقة تلمسان ، شملت عينة الدراسة 26 مريضا بسرطان الثدي و 39 شخصا عاديًا لا علاقة لهم تم تشخيصهم وإزالتهم من قسم أمراض النساء في مستشفى جامعة تلمسان.

بعد التحليلات الإحصائية ، أظهرت نتائجنا أن حدوث سرطان الثدي في سكاننا يتميز بعمر مبكر من البداية ، فإن الفئة العمرية من 35 إلى 60 هي الشريحة الأكثر تضرراً من السكان. المرض.

التاريخ المرضي (ارتفاع ضغط الدم ومرض السكري) ليس له أي تأثير على حدوث سرطان الثدي ، وتعتبر عوامل مرتبطة الوضع الهرموني هو عامل خطر رئيسي، وأظهر التحليل الإحصائي أن المرضى الذين يعانون من RE إيجابي أربع مرات أكثر عرضة للإصابة بسرطان الثدي مع (OR = 4.58)؛ P ذات القيمة = 0.029.

من ناحية أخرى، فصيلة الدم A هي عامل خطر رئيسي. وتشير نتائجنا الإحصائية أن خطر حدوث سرطان الثدي يتم ضرب أربع مرات في المرأة فصيلة الدم A مع (OR = 4.71)؛ P ذات القيمة = 0.009.

على حد علمنا، هذا وتمثل الدراسة المنهج الأول لهذا النوع من سكان الجزائر ، وتشير نتائج مشجعة سيكون من المثير للاهتمام أن تمتد هذه الدراسة عن طريق زيادة حجم العينة، وذلك لتحديد مشاركة من العوامل الاجتماعية والبيئية من جهة، واستكشاف الأشكال الوراثية الأخرى الموجودة في جينات أخرى مثل BRCA1 و BRCA2، وغيرها، لتوصيف أكثر دقة الحتمية الجينية لسرطان الثدي في سكاننا ، وذلك بهدف اقتراح استراتيجية للوقاية من سرطان الثدي تتكيف بشكل أفضل مع سكاننا.

الكلمات المفتاحية: ABO جين ، ACE جين ، سرطان الثدي ، دراسة وراثية.