



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

Implication du polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans les tumeurs cérébrales

Présenté et soutenu par : *ACHOU RAYENE*

Le : 06/07/2017

ABADA MOHAMED SAID

Jury d'évaluation :

Président du jury : SATTA Dalila (Pr. - UFM Constantine 1).

Encadreur : SEMMAME Ouarda (M.C.B - UFM Constantine 1).

Co-encadreur : SAHLI Lakhdar Khalil (Dr – HMRU Constantine).

Examineur : SEDRATI Khadidja (M.C.B - UFM Constantine 1).

*Année universitaire
2016 - 2017*

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous remercions Allah le tout puissant, miséricordieux et clément, pour nous avoir donné la force, volonté, courage et patience pour réaliser ce travail.

*Nos remerciements les plus vifs et les plus sincères s'adressent à notre encadreur, **M^{me} SEMMAME O.** qui nous a accordé l'honneur de diriger ce travail, pour sa grande disponibilité et ses judicieux conseils, pour son appui et sa précieuse aide quelle nous a apporté pour la réalisation de ce travail tout au long de ce mémoire.*

*Nous tenons à remercier très sincèrement **M^{me} SATTA D.** d'avoir accepté la présidence du jury de ce travail, pour sa disponibilité, sa gentillesse et le degré d'humanisme dont elle fait preuve, vous nous avez conseillés, dirigés, encouragés et accompagnés tout au long de notre travail. Veuillez trouver ici, madame, l'expression de notre profonde gratitude et de l'estime qu'on porte pour vous.*

*Nos remerciements s'adressent à **M^{me} SEDRATI K.** qui a accepté d'examiner ce travail et de participer à ce jury, veuillez trouver ici l'expression de notre plus profond respect.*

*Nos remerciements s'adressent également au **Dr SAHLI L K.** qui nous a aidé pour notre stage de mémoire, veuillez trouver ici le témoignage de notre gratitude.*

Enfin nous remercions nos enseignants de génétique d'avoir partagé avec nous leurs passions pour l'enseignement et la recherche. Nous avons grandement apprécié votre soutien, votre implication et votre expérience durant toutes ces années.

Je dédie ce mémoire

*À mes très chers parents : **ABADA ABDELMADJID** et **MASOUADA**.*

Merci pour votre amour, votre soutien inconditionnel, votre aide sur tous les plans durant toutes ces années, pour tout ce que vous avez toujours fait et continuez encore à faire.

Vous êtes des parents extraordinaires.

*À mes frères **CHAWKI, LOTFI, OMAR, ZAKARIA**, et mes sœurs **ASMA, INES, LOUBNA**. Merci pour leurs soutient et encouragement. Vous avez toujours cru en moi et m'avez soutenue. Votre soutien et vos bénédictions m'ont sûrement éclairé dans cette aventure. Recevez cet humble travail, preuve de ma respectueuse admiration et de ma sincère reconnaissance.*

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail, et que j'aurais oublié de citer.

*À mon binôme **RAYENE***

MOHAMED SAID

Je dédie ce présent travail

À ma famille, grâce à qui j'en suis là aujourd'hui, vous avez toujours cru en moi et m'avez soutenue. Vous avez tous contribué à votre manière à cette réussite... Je vous aime.

À ma mère, qui m'a tant et tant donné et m'a si bien accompagnée tout au long de mes études. Merci maman.

À mon Père, un papa merveilleux qui est toujours là quand j'en ai besoin et se met en quatre s'il le faut. Merci papa, pour tout.

*À mes très chères sœurs **Feryale, Lydia et Rym** votre soutien moral me restera toujours en mémoire. Je vous souhaite beaucoup de succès dans votre vie et surtout beaucoup de joie et de bonheur.*

*À mon cher frère : **Mohamed Redha**: merci pour tes encouragements.*

*À mon binôme **Mohamed Said**.*

À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ce travail, et que j'aurais oublié de citer.

RAYENE

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

I. Partie Bibliographique

1. Système nerveux central.....	3
1.1. Rappel anatomique	3
1.2. Rappel histologique.....	6
2. Tumeurs cérébrales.....	8
2.1. Classification des tumeurs cérébrales.....	8
2.2. Types de tumeurs cérébrales.....	12
2.3. Épidémiologie des cancers cérébraux.....	13
2.4. Facteurs de risques.....	15
2.5. Diagnostic clinique.....	17
2.6. Examens complémentaires.....	18
2.7. Traitement.....	18
2.8. Pronostic vital.....	19
3. Génétique des tumeurs cérébrales.....	20
3.1. Altérations génétiques.....	20
3.2. Altérations chromosomiques.....	21
3.3. Altérations épigénétiques.....	22
4. Enzyme de conversion de l'angiotensine.....	23
4.1. Structure de l'ECA.....	23
4.2. Fonction de l'ECA.....	24
4.3. Gène de l'ECA.....	24
4.4. Polymorphisme génétique de l'ECA.....	25
4.5. Relation génotype-phénotype.....	26
4.6. ECA et maladies.....	26

II. Patients et méthodes

1. Population d'étude.....	28
-----------------------------------	-----------

1.1. Recrutement des patients.....	28
1.2 Recrutement des témoins.....	28
2. Méthodologie.....	29
2.1. Questionnaire.....	29
2.2. Prélèvement sanguin.....	29
3. Étude moléculaire.....	29
3.1. Extraction d'ADN.....	29
3.2. Recherche du Polymorphisme I/D de l'ECA.....	30
4. Étude statistique.....	32

III. Résultats et discussion

1. Répartition des témoins selon le sexe et l'âge.....	33
2. Répartition des patients selon le sexe et l'âge	33
2.1. Répartition selon le sexe.....	33
2.2. Répartition selon l'âge.....	34
3. Étude des facteurs de risque.....	35
3.1. Tabagisme.....	35
3.2. Utilisation du téléphone portable.....	36
3.3. Utilisation du plastique.....	37
3.4. Radiothérapie antérieure.....	37
3.5. Antécédents personnels et familiaux.....	37
3.6. Profession.....	38
4. Étude clinique.....	39
4.1. Types histologiques des tumeurs cérébrales.....	39
4.2. Stades des tumeurs cérébrales.....	40
5. Étude moléculaire.....	40

Conclusion et perspectives 42

Références bibliographiques 44

Annexes

Résumés

Liste des abréviations

Ac-SDKP :	N-Acetyl-Séryl-Aspartyl-Lysyl-Proline.
BET :	Bromure d'éthidium.
BK :	Bradykinine.
CBTRUS:	Central brain tumor registry of the United States.
CDK4 :	Cyclin-dependent kinase 4.
CDKN2A :	Cyclin dependent kinase inhibitor 2A.
CHUC :	Centre hospitalier universitaire Constantine.
ECA :	Enzyme de conversion de l'angiotensine.
EDTA :	Ethylene diamine tetraacetic acid.
EGFR :	Epidermal growth factor receptor.
Gpro :	Promoteur germinal.
H3F3A :	H3 histone family member 3A.
HMURC :	Hôpital militaire régionale universitaire Constantine.
I/D :	Insertion/Délétion.
IDH1 :	Isocitrate dehydrogenases 1.
IDH2 :	Isocitrate dehydrogenases 2.
IRM:	Imagerie par résonance magnétique.
Kb :	Kilobase.
kDa :	kilo dalton.
MDM2 :	Mouse double minute 2.
MGMT :	Méthyl guanine méthyltransférase.
mTOR	Mammalian target of rapamycin.
NADPH :	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate.
NCBI :	National center for biotechnology information.
NO:	Nitric oxide.
OMS :	Organisation mondiale de la santé.
p14ARF	Alternate reading frame protein 14.
PCR :	Polymerase chain reaction.
PM :	Poids moléculaire.
Rb :	Rétinoblastome.
SDS :	Sodium dodécyl sulfate.
SKK :	Système kinine kallikréine.

SNC :	Systeme nerveux central.
SNPs :	Single nucléotide polymorphisms.
Spro :	Promoteur somatique.
SRA :	Systeme rénine-angiotensine.
TBE :	Tris Borat EDTA.
TDM:	Tomodensitométrie.
TE :	Tris EDTA.
TSC1 :	Tuberous sclerosis complex 1.
TSC2 :	Tuberous sclerosis complex 2.
TNM :	Tumor node metastasis.
UTR :	Untranslated regions.

Liste des figures

Figure 1: Coupe sagittale de l'encéphale.	4
Figure 2: Surface du cortex cérébral.	5
Figure 3: a) Représentation schématique d'un neurone, b) Neurone observé au microscope.	6
Figure 4: Organisation du tissu nerveux en neurones et cellules gliales.....	7
Figure 5: Signes cliniques des tumeurs cérébrales selon la topographie tumorale	17
Figure 6: Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.....	23
Figure 7: Système rénine angiotensine et système kinine kallikréine	24
Figure 8: Localisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur le chromosome 17	25
Figure 9: Structure du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	25
Figure 10: Localisation des promoteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine somatique et testiculaire (représentée par une flèche).....	25
Figure 11: Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène de l'ECA sur gel d'agarose à 2 %.	32
Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe.	33
Figure 13 : Histogramme représentant la répartition des patients selon l'âge.	35
Figure 14: Histogramme représentant la répartition des patients fumeurs et non-fumeurs selon le sexe.....	35
Figure 15 : Histogramme représentant le degré de l'utilisation du téléphone portable par les patients et les témoins.	36
Figure 16: Répartition des patients selon leurs professions.	38
Figure 17 : Répartition des patients selon les types histologiques des tumeurs cérébrales.	39
Figure 18 : Répartition des patients selon le stade de la tumeur cérébrale.....	40

Liste des tableaux

Tableau 1: Localisation et fonction des différents lobes des hémisphères cérébraux.....	5
Tableau 2: Classification des tumeurs cérébrales primitives par grade selon l'OMS	10
Tableau 3: Classification des tumeurs cérébrales selon l'OMS	11
Tableau 4: Composants du milieu réactionnel de la PCR.....	30
Tableau 5: Conditions d'amplification de la PCR.	31
Tableau 6 : Répartition de la population témoin selon l'âge et le sexe.....	33
Tableau 7 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.	34

INTRODUCTION

Les tumeurs du système nerveux central, principalement les tumeurs cérébrales, représentent environ 1,4% de tous les cancers (Giles, 2012). Malgré leur rareté relative, elles comptent parmi les problèmes de santé publique à cause de la mortalité et de la morbidité qui les accompagnent.

Les tumeurs cérébrales sont des masses cellulaires plus ou moins volumineuses au niveau du cerveau, qui sont due à une multiplication anormale de cellules pouvant se développer aux dépens des structures tissulaires intra ou extra cérébrales. Leur malignité est variable d'un type histologique à un autre, cependant même les formes dites «bénignes» peuvent être létales du fait de leurs propriétés infiltrantes et leur capacité à évoluer vers des formes sévères (Diarra, 2005).

Les causes de ce cancer restent inconnues, hormis les radiations ionisantes qui ont été confirmées comme l'un des facteurs de risque. Les syndromes génétiques, le tabac, le téléphone mobile ainsi qu'une exposition à certains produits toxiques utilisés dans le cadre d'une activité professionnelle peuvent provoquer des tumeurs cérébrales (Loiseau *et al.*, 2010).

Les marqueurs biologiques restent cependant insuffisants pour expliquer le risque des tumeurs, l'étude des polymorphismes et des anomalies génétiques tend à expliquer une partie de ces mécanismes, parmi lesquels l'étude du polymorphisme insertion/délétion (I/D) de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). L'ECA est une enzyme clé du système rénine-angiotensine, qui peut convertir l'angiotensine I en un peptide actif qui est l'angiotensine II. Ce dernier possède un pouvoir vasoconstricteur puissant. D'autre part, l'ECA est également impliquée dans l'inactivation de la bradykinine qui est un vasodilatateur (Nasser, 2011).

Le gène de l'ECA est localisé sur le chromosome 17q23, mesurant environ 21 Kb et constitué de 26 exons. Le polymorphisme I/D est une insertion (allèle I) ou une délétion (allèle D) d'une séquence génomique de 287 pb au niveau de l'intron 16 du gène de l'ECA (Lian *et al.*, 2015), et est responsable de l'augmentation des concentrations de l'ECA chez les sujets porteur de l'allèle D (Zhang *et al.*, 2014).

Plusieurs études ont été menées récemment sur l'association de ce polymorphisme avec différents type de cancers (Zhang, K. *et al.*, 2014), cependant les mécanismes d'implication de ce polymorphisme dans les tumeurs cérébrales sont restés inexplorés

(Lian *et al.*, 2015). En Algérie, à notre connaissance il n'y a aucune étude rapportant cette relation.

À cet effet nous avons assigné comme objectifs de :

- explorer les facteurs de risques les plus courants des tumeurs cérébrales.
- démontrer une possible association entre un nouveau marqueur génétique qui est le polymorphisme I/D de l'ECA et les tumeurs cérébrales.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

1. Système nerveux central

1.1. Rappel anatomique

Le Système nerveux est mis en place dès la cinquième semaine de gestation dans l'embryon humain, il résulte d'un ensemble de centre nerveux et de nerf, qui forme deux grandes parties distinctes : le système nerveux périphérique et le système nerveux central (SNC). Le SNC ou névraxe, est formé de milliards de neurones connectés entre eux et d'un tissu de soutien interstitiel (névroglie) (Morin, 2002). Il comprend l'encéphale protégé par la boîte crânienne et la moelle épinière logée dans la colonne vertébrale.

1.1.1. Encéphale

L'encéphale est une masse de tissus mous et spongieux, avec un poids de 1,3 à 1.5 kg, contenus dans la boîte crânienne et situé dans la partie supérieure du SNC, il assure le contrôle de l'ensemble de l'organisme (Morin, 2002) et est constitué de régions qui sont énumérées et fondées à la fois sur leur siège (de bas en haut), sur leur complexité et leur sophistication du niveau le plus ancien et le moins spécialisé aux plus récent et plus spécialisé en : tronc cérébral, cervelet, diencephale et télencéphale (Sherwood, 2006).

- **Tronc cérébral**

Le tronc cérébral constitue la partie la plus ancienne et la moins volumineuse des régions de l'encéphale, c'est le prolongement de la moelle épinière, il comprend de bas en haut le bulbe rachidien, la protubérance ou pont et le mésencéphale ou pédoncule cérébral (figure 1). Il préside à des fonctions viscérales vitales notamment la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la régulation de la respiration et les réflexes visuels (Silverthorn, 2007 ; Marieb, 2008).

- **Cervelet**

Le cervelet occupe la plus grande place dans la boîte crânienne après le télencéphale (figure 1), il est situé à l'arrière du tronc cérébral (Schwegler *et al.*, 2013), ce petit cerveau assure la coordination des mouvements, le contrôle de la posture, de la démarche, de l'équilibre et le traitement des informations sensorielles (Hendelman *et al.*, 2013).

- **Diencephale**

Le diencephale est situé au-dessus du tronc cérébral et recouvert par les deux hémisphères cérébraux (figure 1), il est constitué principalement du thalamus, et formé de

deux masses jumelles de substances grises et joue un rôle essentiel dans la sensibilité, la motricité, l'apprentissage et la mémoire. L'hypothalamus sous-jacent au thalamus est relié d'une part à l'hypophyse qui contrôle la stabilisation du milieu intérieur et les sécrétions hormonales hypophysaires (Morin, 2002 ; Marieb. 2008) et d'autre part à l'épithalamus, partie postérieure du diencephale qui contient à son extrémité la glande pinéale responsable de la sécrétion de la mélatonine qui contribue à la régulation de l'humeur et du cycle veille sommeil (Marieb *et al.*, 2015).

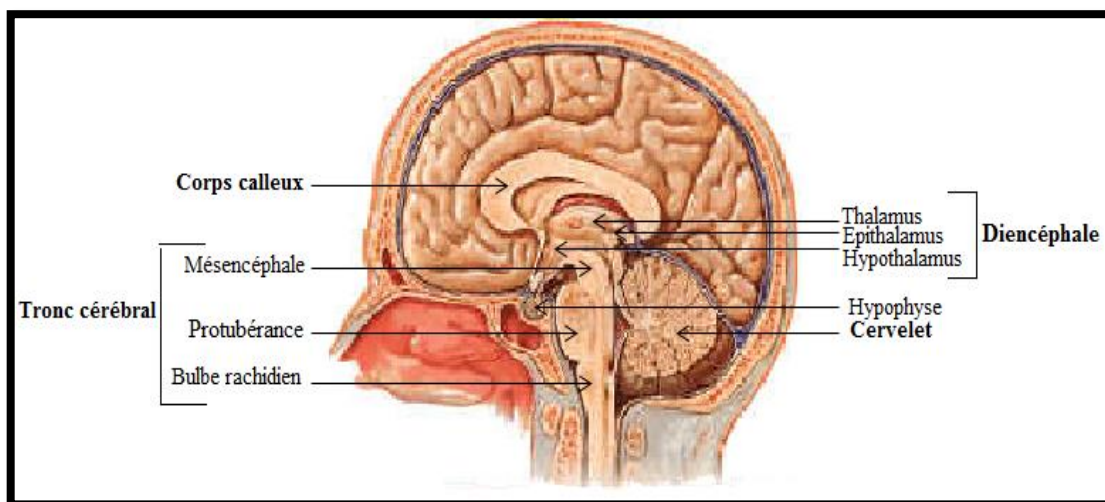


Figure 1: Coupe sagittale de l'encéphale (Marieb *et al.*, 2015).

- **Télencéphale (le cerveau)**

Le télencéphale est la partie la plus importante de l'encéphale, il comprend les hémisphères cérébraux droit et gauche appelés conjointement cerveau, qui sont séparés par l'espace interhémisphérique et sont reliés entre eux par le corps calleux, assurant la communication et la coordination entre les deux hémisphères et le diencephale (Widmaier *et al.*, 2013).

La surface des hémisphères cérébraux appelés aussi cortex est composée de substance grise formant la coquille externe et de substance blanche située sous le cortex cérébral qui forme la couche interne de ces hémisphères.

Le cortex cérébral est entièrement parcouru de saillies de tissus appelés circonvolutions, qui sont séparées par des rainures superficielles portant le nom de sillon. Ces sillons délimitent quatre lobes : le sillon central (scissure de Roland) sépare le lobe frontal du lobe pariétal, le sillon pariéto-occipital sépare le lobe pariétal du lobe occipital et

le sillon latéral (scissure de Sylvius) délimite le lobe temporal en le séparant des lobes pariétal et frontal (figure2) (Marieb, 2008).

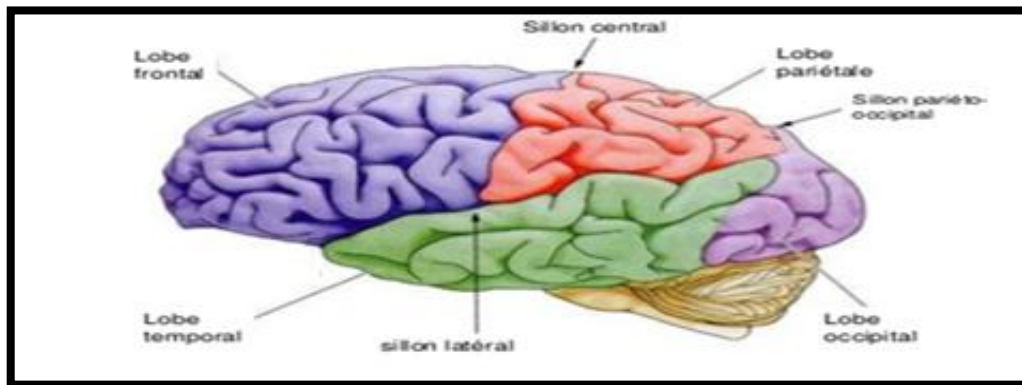


Figure 2: Surface du cortex cérébral (Widmaier et al., 2013).

Chaque lobe possède des fonctions différentes (tableau 1), cependant ces fonctions ne sont pas figées et sont gérées dans des zones différentes selon les personnes et chaque hémisphère cérébral s'occupe d'un côté du corps se trouvant du côté opposé (Schwegler *et al.*, 2013).

Tableau 1: Localisation et fonction des différents lobes des hémisphères cérébraux.

Lobes	Localisation	Fonctions
Lobe frontal	Partie antérieure des hémisphères cérébraux (derrière le front)	Contrôle les muscles, la pensée, la mémoire, le raisonnement, siège de la personnalité, la parole et le langage
Lobe pariétal	Partie moyenne du cerveau	Réception des informations relatives au toucher et à l'orientation spatiale
Lobe occipital	Partie arrière des hémisphères cérébraux	Centre responsable de la vision
Lobe temporal	Près des tempes	Centre de l'audition du goût, de la mémoire et du langage

1.1.2. Moelle épinière

La moelle épinière ou moelle spinale est incluse dans la colonne vertébrale (ou rachis), et s'étend de la base du crâne à la première vertèbre lombaire. L'intérieur de la moelle épinière est constitué de substance grise et de substance blanche qui permet la transmission des informations sensibles et motrices entre les nerfs rachidiens et l'encéphale (Larousse, 2006b).

La moelle épinière est aussi un centre nerveux autonome, capable d'analyser des informations en provenance des nerfs et de fournir directement une réponse motrice appropriée sans passer par l'encéphale, c'est le cas des réflexes nociceptifs tels que, par exemple, le retrait automatique de la main en cas de brûlure ou de pincement (Widmaier *et al.*, 2013).

1.2. Rappel histologique

1.2.1. Neurones

La cellule nerveuse individuelle est l'unité de base du système nerveux, de forme et de taille variables, les neurones partagent des structures qui leur permettent d'être interconnectés et de recueillir des informations qu'elles transforment pour générer une réponse adaptée. Ces structures comprennent : le corps cellulaire ou soma qui assure la synthèse des principaux constituants du neurone, les dendrites qui permettent la réception des signaux provenant d'autres neurones et les axones qui assurent l'acheminement du message nerveux jusqu'aux terminaisons synaptiques (figure 3). En cas de mort cellulaire, les neurones hautement différenciés ne se divisent plus et donc ne se renouvellent pas (Richard *et al.*, 2013; Widmaier *et al.*, 2013; Nguyen, 2014).

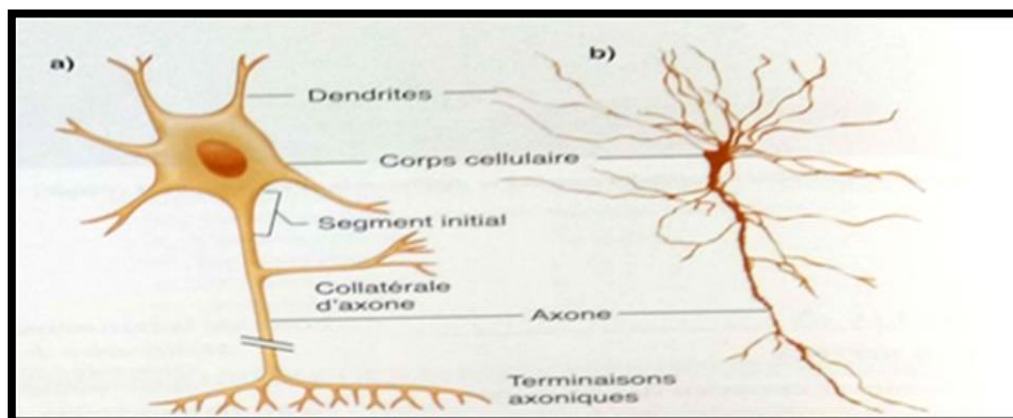


Figure 3: a) Représentation schématique d'un neurone, b) Neurone observé au microscope (Widmaier *et al.*, 2013).

1.2.2. Cellules gliales (névroglies)

Les cellules gliales occupent l'espace laissé libre par les neurones, à la différence de ces dernières, elles ne génèrent pas et ne conduisent pas d'influx nerveux, mais sont reliées entre elles par des jonctions de type communicantes et adhérentes et fournissent aux neurones un support métabolique et structural. Les cellules gliales comprennent :

- **les astrocytes** sont de petites cellules en forme d'étoile, très ramifiées et se terminent par des parties élargies : les pieds astrocytaires qui stimulent la formation de liens fonctionnels entre vaisseaux sanguins et neurones formant la barrière hématoencéphalique en empêchant la diffusion de toxines et de substances diverses dans l'encéphale (Sherwood, 2006).
- **les oligodendrocytes** sont plus petites que les astrocytes, leurs corps cellulaires sont localisés au sein des faisceaux d'axones et leurs expansions s'enroulent autour des axones pour former la gaine de myéline, dont la fonction est d'accélérer la transmission de l'influx nerveux (Richard *et al.*, 2013).
- **les microglies** sont des cellules de défense immunitaire du SNC, mobiles et très polymorphe, apportées par le sang dans le tissu nerveux. Ces cellules possèdent des propriétés de phagocytose qui leur permettent d'éliminer les substances étrangères qui pourraient pénétrer dans le cerveau par le liquide céphalorachidien (Sherwood, 2006).
- **les cellules épendymaires** forment un épithélium simple qui tapisse les cavités ventriculaires du SNC et sont responsables de la production du liquide céphalorachidien (figure 4) (Widmaier *et al.*, 2013).

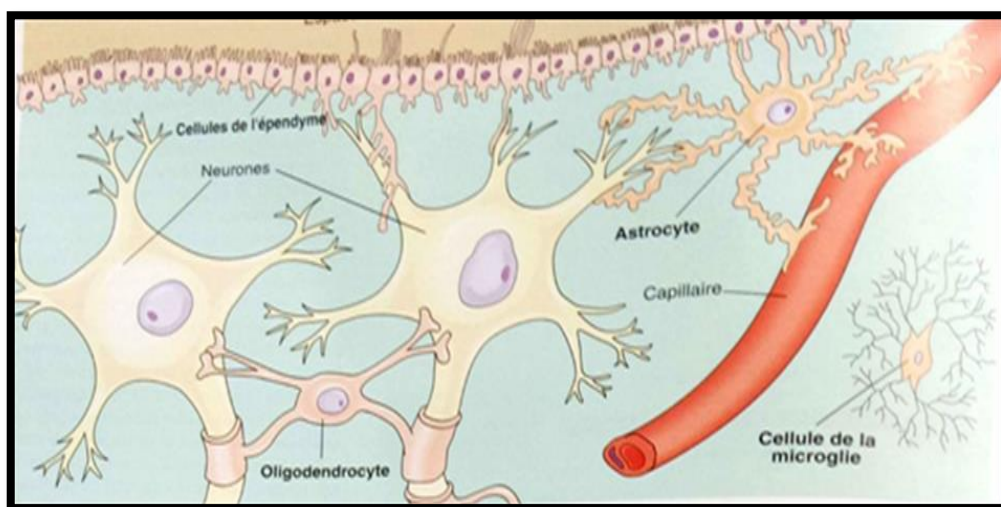


Figure 4: Organisation du tissu nerveux en neurones et cellules gliales
(Sherwood,2006).

2. Tumeurs cérébrales

La cellule est l'unité de base dont sont constitués tous les tissus des organismes vivants. Il en existe dans le corps plus de deux cents types, il arrive cependant que certaines cellules pour des raisons encore inconnues se transforment en cellules anormales ayant une prolifération excessive et anarchique dans un tissu ressemblant plus au moins à celui dans lequel elles se développent et qui finissent par acquérir une autonomie biologique, ce sont des tumeurs ou néoplasies (Larousse, 2006a).

Le cerveau est un terrain particulièrement fertile pour le développement de ces dernières, on les appelle dans ce cas : tumeurs cérébrales. Ces dernières sont des masses cellulaires anormales pouvant se développer aux dépens des structures tissulaires intra ou extra cérébrales, à partir, soit d'une cellule du cerveau lui-même (tumeurs cérébrales primitives), soit d'une cellule métastatique exportée d'un cancer situé dans une autre partie du corps (tumeurs cérébrales secondaires). Ces tumeurs peuvent être bénignes formées de cellules à croissance lente, qui grandissent sur place, peuvent être éliminées chirurgicalement et présentent peu de risques, ou maligne composées de cellules à croissance rapide qui peuvent envahir et endommager d'importantes structures par invasion et métastases, il est difficile de les enlever complètement, or tout tissu cancéreux non détruit continue à se développer (Pinel, 2007).

2.1. Classification des tumeurs cérébrales

2.1.1. Classification topographique des tumeurs cérébrales

Selon que la tumeur siège au-dessus ou au-dessous de la tente du cervelet, on distingue respectivement :

- les tumeurs sus tentorielles ou supra tentorielles comprenant : les tumeurs des lobes cérébraux, des hémisphères profonds et des hémisphères médians.
- Les tumeurs sous tentorielles situées dans la fosse postérieure crânienne, comprenant : les tumeurs de la ligne médiane, des lobes cérébelleux, du tronc cérébral et les tumeurs extra parenchymateuses.
- Les tumeurs à cheval entre les étages sus et sous tentoriels et les tumeurs à cheval entre l'étage sous tentoriel et la moelle cervicale (Chahbouni, 2007).

2.1.2. Classification histologique des tumeurs cérébrales

L'examen histologique permet de confirmer la nature de la lésion et surtout son degré de malignité. La classification utilisée à ce jour est celle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui depuis sa première publication en 1979 sur les tumeurs du SNC inclut un système d'échelle de malignité ou grading (du grade I au grade IV) (tableau 2) ayant pour but de prédire le comportement biologique de ces tumeurs, d'orienter le choix de la thérapeutique et l'utilisation d'adjuvant de la radiothérapie et de chimiothérapie (Louis *et al.*, 2007).

Selon l'échelle de malignité des tumeurs utilisées par l'OMS, le grade I et II comprennent les tumeurs de bas grade (type le moins malin) qui se caractérisent par des cellules à croissance lente dont l'apparence est légèrement anormale au microscope. Ces tumeurs se propagent rarement au tissu voisin et ont un taux de récurrence qui est faible après exérèse. Alors que le grade III et IV comprennent les tumeurs de haut grade et se caractérisent par des cellules à croissance rapide (peuvent former de nouveaux vaisseaux sanguins pour continuer de croître rapidement dans le cas des tumeurs de grade IV), dont l'apparence est anormale au microscope. Ce type de tumeurs s'étendent dans les tissus voisins et ont tendance à récidiver, souvent sous la forme d'une tumeur de plus haut grade (les tumeurs de grade III) et dans le cas de tumeurs de grade IV qui sont les plus agressives et les plus malins, on a la présence possible de régions de cellules mortes au centre de la tumeur (Daly-Schweitzer, 2003).

Tableau 2: Classification des tumeurs cérébrales primitives par grade selon l'OMS
(Capelle, 2002).

Type de tumeurs	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Tumeurs des astrocytes				
Astrocytome giganto-cellulaire	×			
Subépendymaire	×			
Astrocytome pilocytique		×		
Astrocytome		×		
Xanthoastrocytome polymorphe			×	
Astrocytome anaplasique			×	
Glioblastome				×
Tumeurs des oligodendrocytes				
Oligodendrogliome		×		
Oligodendrogliome anaplasique			×	
Tumeurs des oligoastrocytes				
Oligoastrocytome		×		
Oligoastrocytome anaplasique			×	
Tumeurs épendimales				
Subépendymome	×			
Myxopapillary	×			
Ependymome		×		
Ependymome anaplasique			×	
Tumeurs neuronales & gliales				
gangliocytome	×			
gangliogliome	×	×		
desmoplastic infantile ganglioglioma	×			
tumeur neuro-épithéliale	×			
dysembryoplasique	×			
neurocytome central				
Tumeurs pinéales				
pinéocytome		×		
pinéocytome/pinéoblastome			×	×
pinéoblastome				×
Tumeurs des méninges				
Méningiome	×			
méningiome atypique		×		
papillary meningioma		×	×	
hémangiopéricytome		×	×	
méningiome anaplasique			×	

Le système le plus fréquemment utilisé pour déterminer le stade de nombreuses tumeurs cancéreuses solides est la classification TNM qui prend en compte : la taille de la tumeur primitive (T), le nombre de ganglions lymphatiques régionaux qui contiennent des

cellules cancéreuses ainsi que leur emplacement (N) et la propagation des cancers, ou métastases, vers une autre partie du corps (M). Cependant, on n'a pas recours à ce système de classification pour les tumeurs du cerveau parce que la taille de la tumeur n'est pas aussi importante que le grade, le type et l'emplacement de la tumeur (cependant, elle est utilisée dans certain type de gliome), le cerveau n'a pas de ganglions lymphatiques et ces tumeurs ne forment que rarement des métastases hors du SNC.

2.1.3. Classification moléculaire des tumeurs cérébrales

En 2016, l'OMS a révisé la classification des tumeurs du SNC par rapport à l'ancienne apparue en 2007 qui était basée essentiellement sur les aspects morphologiques et qui demeure insuffisante pour apprécier le niveau réel d'agressivité des tumeurs et prédire la réponse aux traitements, cette nouvelle classification intègre des marqueurs moléculaires pour affiner le pronostic (Chhabda *et al.*, 2016).

Tableau 3: Classification des tumeurs cérébrales selon l'OMS (Louis et al., 2016).

		Types de tumeurs	Marqueurs génétiques
Tumeurs primitives			
Cellules gliales	Astrocytes	Gliomes diffus : Astrocytomes, glioblastomes	Mutation du gène IDH Absence ou présence de la codélétion de <i>1p / 19q</i>
	Oligodendrocytes	Oligodendrogliomes Oligoastrocytomes	
	Ependymocytes	Ependymomes	
		Gliomes diffus pédiatrique	Mutation H3k27
		Tumeurs neuronal et neuronal-gliales mixtes	Délétion <i>1p</i> ou codélétion <i>1p / 19q</i>
Cellules nerveuses		Médulloblastomes	Mutation du gène TP53
Cellules arachnoïdiennes		Méningiomes	
Pinéalocytes		Tumeurs de la région pinéale	
Tumeurs secondaires (métastases)			

Selon cette classification, nous pouvons distinguer les tumeurs cérébrales qui ont pour origine, soit les neurones, soit les cellules entourant les neurones (les cellules gliales)

alors que d'autres sont mixtes, proviennent d'autres types cellulaires ou se développent à partir des méninges.

2.2. Types de tumeurs cérébrales

Selon l'OMS, les tumeurs cérébrales sont classées en fonction du type histologique. Elles peuvent être soit primitives (bénignes ou malignes), soit secondaires (métastases).

2.2.1. Tumeurs primitives

Les tumeurs primitives sont de deux types : soit des tumeurs gliales (sont les plus fréquentes), soit des tumeurs non gliales.

- **Les tumeurs gliales**

- **Astrocytomes** : sont des proliférations néoplasiques de cellules astrocytaire plus ou moins différenciées, constituant des formations tumorales d'évolutions lentes qui peuvent être infiltrantes et donner lieu à des récives. Ces tumeurs peuvent être histologiquement bénigne ou maligne, de grade différent (de I à IV) et siégeant au niveau des hémisphères cérébraux, du plancher du troisième ventricule, du cervelet, du tronc cérébral (Scotte *et al.*, 2008).

- **Glioblastomes** : ils constituent une tumeur maligne de grade IV selon la classification de l'OMS dont l'évolution est très rapide et le taux de récive très élevée et quasiment inévitable, cette entité tumorale se développe soit directement dans l'un des hémisphères cérébraux et se propage par la suite dans l'autre hémisphère et peut envahir les méninges (glioblastome primaire), soit à partir d'un astrocytome de grade II ou III ayant évolué en glioblastome (Martins-Gomes, 2012) .

- **Oligodendrogliomes** : nommées ainsi, car elles se développent à partir des oligodendrocytes, elles peuvent être de grade II ou III, leurs évolutions est lente, leurs vascularisations peu développées et sont localisées au niveau des hémisphères cérébraux, dans la substance blanche avec extension au cortex. Des astrocytomes peuvent se mêler à cette population : on parle d'oligoastrocytomes.

- **Ependymomes** : elles prennent naissance dans la plupart des cas dans le plancher du quatrième ventricule, leurs malignités sont variables, on a des tumeurs épendymaires de grade I et II qui sont généralement bénignes et ceux de grades III et IV malins (David, 2015).

- **Les tumeurs non gliales**

- **Méningiomes:** ce sont des tumeurs qui se développent aux dépens des méninges implantées sur la dure-mère et développées à partir des cellules de l'arachnoïde, elles sont bénignes, lentement évolutives, mais dans certains cas avec une évolution défavorable et deviennent malignes et sont deux fois plus fréquentes chez la femme que chez l'homme.
- **Médulloblastomes:** ce sont des tumeurs malignes, à croissance rapide, qui se développent dans la fosse postérieure au niveau du cervelet et infiltrent le plancher du quatrième ventricule, survenant surtout avant l'âge de 10 ans.
- **Tumeurs de la région pinéale :** Ces tumeurs touchent la glande pinéale et se développent au niveau de l'épiphyse suite à une croissance non régulée des pinéaloctes.

2.2.2. Tumeurs secondaires ou métastases cérébrales

Les métastases cérébrales désignent un cancer qui a pris naissance dans une autre partie du corps et qui s'est propagé à l'encéphale. Les tumeurs secondaires sont différentes et très courantes, elles sont dues à certains types de cancer qui sont plus susceptibles de se propager à l'encéphale, principalement le cancer des poumons, du sein, viennent ensuite : cancer digestif, du rein et les mélanomes (Moore *et al.*, 2006).

Le cancer peut se propager à n'importe quelle partie de l'encéphale. Le site le plus fréquent des métastases cérébrales est le cerveau à proprement parler, lequel est la partie supérieure et la plus volumineuse de l'encéphale. Plus rarement, le cancer peut se propager au cervelet ou au tronc cérébral, et parfois au niveau des méninges. Il ne se forme parfois qu'une seule tumeur cérébrale, mais, chez la plupart des personnes, de nombreuses tumeurs cérébrales se développent (Pinel, 2007).

2.3. Épidémiologie des cancers cérébraux

2.3.1. Incidence et mortalité

Les tumeurs cérébrales représentent environ 1,4% de tous les cancers (Giles, 2012). L'incidence dans le monde des tumeurs cérébrales est estimée selon l'OMS en 2012, à 3,4 pour 100 000 personnes ce qui correspond à 256 213 nouveaux cas par an dans le monde, dans les pays développés l'incidence est estimée à 5,1 pour 100 000 personnes ce qui correspond à 88 967 nouveaux cas par an, alors que dans les pays sous-développés l'incidence est estimée à 3 pour 100 000 personnes ce qui correspond à 167 246 nouveaux cas par an (WHO, 2012).

Les taux les plus élevés sont enregistrés en Amérique du Nord (5,3/100 000) et dans les pays européens (5,5/100 000), et en particulier en Europe du Nord (6/100 000) avec des taux supérieurs à (8/100 000) en Norvège, au Danemark et en Finlande, par opposition au continent africain (1,9/100 000) qui enregistre les taux d'incidence les plus bas.

En Algérie, elle est estimée, à 5,4 pour 100 000 personnes ce qui correspond 1 734 nouveaux cas par ans (WHO, 2012). Les tumeurs cérébrales représentent environ 2,3% de tous les décès liés au cancer (Giles, 2012).

Le taux de mortalité selon l'OMS en 2012 est estimé dans le monde à 2,5 pour 100 000 personnes ce qui correspond à 189 382 nouveaux cas par an, avec des taux de mortalité plus élevés dans les pays développés, estimés à 3,3 pour 100 000 personnes alors que dans les pays sous-développés la mortalité est estimée à 2,2 pour 100 000 personnes (WHO, 2012). En Algérie, les taux de mortalité sont estimés à 3,4 pour 100 000 personnes ce qui correspond à 1 041 nouveaux cas par ans (WHO, 2012).

2.3.2. Répartition selon l'âge

Les tumeurs cérébrales touchent le plus souvent les enfants âgés entre 0 à 14 ans et les adultes de plus de 45 ans. Pour les enfants, ces tumeurs (de types: astrocytome pilocytaire et gliomes malins) représentent le deuxième type de cancer le plus fréquent après les leucémies. Cependant, chez l'adulte, les glioblastomes, méningiomes, astrocytomes, oligodendrogliomes ainsi que les cancers extracérébraux secondaires représentent les types des tumeurs cérébrales les plus courantes (CBTRUS, 2016 ; McNeill, 2016).

2.3.3. Répartition selon le sexe

Selon le sexe, le taux d'incidence dans le monde en 2012 était de 3,9/100 000 chez les hommes, alors que chez les femmes l'incidence est estimée à 3,0/100 000 (WHO, 2012). En général, les hommes connaissent des taux plus élevés de tumeurs cérébrales primaires que les femmes, à l'exception des méningiomes, qui affectent 80% plus de femmes que d'hommes et les gliomes affectent environ 40% plus d'hommes que de femmes (McNeill, 2016).

2.3.4. Répartition selon l'ethnie

Selon l'ethnie, les Caucasiens sont plus fréquemment touchés par les tumeurs cérébrales que les personnes de descendance africaine ou asiatique (Verma, 2009).

L'ethnie juive à un risque élevé de développer des méningiomes, alors que la population japonaise a une incidence élevée pour les tumeurs pinéales et moins importante pour les tumeurs cérébrales primitives (Loiseau *et al.*, 2010).

D'après les rapports du registre central des tumeurs cérébrales des États-Unis (CBTRUS), les taux d'incidence des tumeurs gliales sont deux fois plus élevés chez les blancs que chez les noirs, alors que l'incidence des méningiomes, des tumeurs hypophysaires, et craniopharyngiomes ne diffèrent pas de manière significative (CBTRUS, 2016).

2.4. Facteurs de risques

Les tumeurs cérébrales, quel que soit le type histologique, ne disposent à ce jour d'aucun facteur étiologique reconnu hormis les radiations ionisantes, les autres facteurs ne sont que des hypothèses et aucune donnée fiable ne permet de confirmer ces hypothèses.

2.4.1. Radiations ionisantes

Les radiations ionisantes sont le seul facteur de risque indiscutable pour l'apparition des tumeurs cérébrales. Plusieurs études prouvent que, d'une part, le risque de développer des tumeurs cérébrales principalement des méningiomes ou à moindre risque des gliomes et d'autant plus élevé lors de l'irradiation à forte dose à un âge précoce, d'autre part, les personnes ayant reçu des radiations (la tomographie, scanner et autres radiographies) comme traitement d'une tumeur cérébrale bénigne ou d'un autre type de cancer, risquent davantage de développer un nouveau type de tumeur au cerveau. Enfin, d'autres études ont révélé que des personnes ayant été exposées à la radiation des bombes atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki avaient un plus grand risque d'être atteintes de différents types de tumeurs cérébrales (Bondy *et al.*, 2008 ; Braganza *et al.*, 2012).

2.4.2. Syndromes de prédisposition génétique

Plusieurs syndromes génétiques associés à un risque accru de tumeurs cérébrales ont été soulevés par diverses hypothèses, tels que les anomalies du chromosome 22 pour les méningiomes, la neurofibromatose de type I et la sclérose tubéreuse pour les astrocytomes et le syndrome de Turcot. En dehors des syndromes connus, la possibilité de survenue dans une même famille de tumeurs cérébrales telles que les gliomes dans 5 % des familles ont été retrouvés à plusieurs reprises (Mertelsmann *et al.*, 2010 ; Ostrom *et al.*, 2012).

2.4.3. Tabac

Des débats scientifiques sont toujours en cours et portent sur la relation du tabagisme avec les tumeurs cérébrales, chez les adultes, aucun lien de causalité n'a été détecté entre la cigarette et le développement de tumeurs cérébrales et même chez les enfants, il n'y avait pas d'association significative entre le tabagisme parental et l'incidence des tumeurs cérébrales chez l'enfant, cependant d'autres études révèlent le contraire (Ohgaki *et al.*, 2005; McNeill, 2016).

2.4.4. Champs électromagnétiques

La relation des champs électromagnétiques émis par le téléphone portable lors de son utilisation avec les tumeurs cérébrales, reste contradictoire, des études avaient trouvé que l'utilisation de ce dernier augmentait le risque de tumeurs cérébrales alors que d'autres ont eu des résultats négatifs. Cependant, aucune donnée fiable ne permet de confirmer ces hypothèses (Giles, 2012).

2.4.5. Allergies et maladies auto-immunes

D'autres études révèlent que le risque de survenue d'un gliome ou d'un méningiome est réduit de 30 à 50 % chez les personnes ayant un terrain atopique (asthme, eczéma, etc.) et dans le cas de personnes atteintes de maladies auto-immunes (sclérose en plaque, polyarthrite rhumatoïde, etc.) (Loiseau *et al.*, 2010).

2.4.6. Autres facteurs

Il est difficile de dégager avec certitude d'autres facteurs de risque, la plupart des résultats publiés sont peu ou pas significatifs. Ainsi le traumatisme crânien, l'épilepsie, la proximité de lignes électriques à haute tension, les pesticides ont été plus ou moins incriminés sans preuve indiscutable (Wrensch *et al.*, 2002; Loiseau *et al.*, 2010).

2.5. Diagnostic clinique

La symptomatologie clinique peut être très variable, en fonction de la localisation et de la dynamique de la croissance tumorale. Les trois grands syndromes révélateurs des tumeurs cérébrales sont: l'hypertension intracrânienne, les crises d'épilepsie, les manifestations déficitaires focales.

2.5.1. Hypertension intracrânienne

Hypertension intracrânienne survient lors de la croissance d'une tumeur cérébrale ou consécutivement à un blocage des voies d'écoulement du liquide céphalorachidien

responsable d'une hydrocéphalie. Elle se manifeste par différents signes cliniques comme des céphalées, des vomissements, des troubles de la vigilance et des troubles visuels (Daly-Schveitzer, 2003) (figure 5).

2.5.2. Crises d'épilepsie

Crises d'épilepsie sont partielles ou généralisées et révèlent 20 à 40 % des tumeurs cérébrales, et sont plus fréquente pour les néoplasies corticales et d'évolution lente (gliome de bas grade, méningiome) (figure 5). Elles sont évocatrices de tumeur lorsqu'on l'associe à un syndrome d'hypertension intracrânienne, si elles débutent à l'âge adulte (Mertelmann *et al.*, 2010).

2.5.3. Manifestations déficitaires focales

Les signes de localisation tumorale, liés directement à la compression ou à l'infiltration du parenchyme cérébrale par la tumeur, ils peuvent être la première manifestation clinique ou succéder à des phénomènes épileptiques. Leur apparition se fait de manière progressive et varie de quelques semaines à quelques mois avec une extension du déficit dit « en tache d'huile ». Le type de signe dépend de la localisation tumorale (Diarra, 2005) (figure 5).

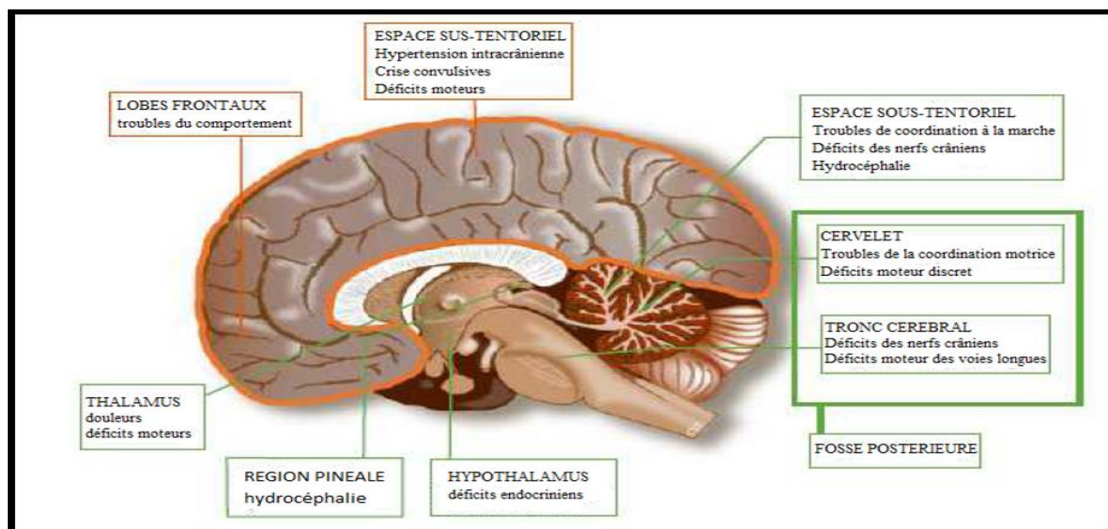


Figure 5: Signes cliniques des tumeurs cérébrales selon la topographie tumorale

(Guillaudeau, 2012).

2.6. Examens complémentaires

Le diagnostic d'une tumeur s'inscrit dans une démarche clinique et neurologique précise et complexe, conduisant par la suite à confirmer ou infirmer la présence d'une

tumeur cérébrale. Il est essentiel d'avoir recours à des examens d'imagerie médicale pour bien localiser la tumeur, ils existent différents types de techniques d'imagerie utilisées :

- Le scanner ou tomodensitométrie (TDM) est le premier examen à réaliser, qui permettra de localiser précisément les foyers tumoraux selon le niveau d'absorption des tissus aux rayons X.
- L'imagerie par résonance magnétique ou IRM, dont la précision est plus élevée, elle est basée sur l'observation de tissus soumis à un champ magnétique intense et permet une analyse morphologique très fine des lésions expansives ainsi qu'une analyse sagittale performante.

Ces examens d'imagerie médicale permettent de poser un diagnostic avec certitude et donner des informations précises sur le type de la tumeur, qui orienteront la décision thérapeutique (Scotte *et al.*, 2008).

2.7. Traitement

Le traitement étiologique instauré pour traiter les tumeurs cérébrales est constitué de trois éléments : chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie ou d'une association des trois modalités. La décision d'utiliser une ou plusieurs modalités dépendra : du type de tumeur, de la taille et de la localisation de la tumeur, de l'évolution et de l'agressivité de la tumeur, de l'âge et de l'état physique du patient.

2.7.1. Chirurgie

La chirurgie est souvent le premier temps thérapeutique qu'elle soit à visée d'exérèse ; lorsque la tumeur est accessible chirurgicalement, ou simplement de biopsie ; lorsque la situation tumorale expose à des lésions de structures neurologiques essentielles de voisinage. La biopsie est la seule qui permettra un diagnostic histologique précis et déterminera la nécessité ou non d'un traitement complémentaire (radiothérapie et/ou chimiothérapie) suivant la nature exacte de la tumeur.

2.7.2. Radiothérapie

La radiothérapie peut être nécessaire pour détruire les reliquats tumoraux après exérèse totale de la tumeur ou dans le cas d'absence d'ablation tumorale.

2.7.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie repose sur l'administration de médicaments anticancéreux par perfusion ou par voie orale, elle est utilisée que dans certains cas bien spécifiques, car le

cerveau est protégé par la barrière sang-cerveau, un véritable filtre qui laisse passer l'oxygène, le glucose et l'eau, mais est imperméable à de nombreux médicaments et substances chimiques (Daly-Schveitzer, 2003 ; Scotte *et al.*, 2008).

Dans de nombreux cas, les tumeurs cérébrales malignes échappent aux moyens curatifs et aboutissent à une perte d'autonomie du patient. Une prise en charge multidisciplinaire du patient et de son entourage est envisagée (hospitalisation à domicile, unité de soins palliatifs), dont l'objectif recherché est le confort de vie maximal du patient.

2.8. Pronostic vital

Malgré les avancées technologiques en médecine et chirurgie ainsi que la découverte de quelques marqueurs génétiques, le pronostic vital des patients atteints de tumeurs cérébrales est resté quasiment inchangé ces dernières décennies. Dans le cas des tumeurs cérébrales de haut grade, le taux de survie à cinq ans est de 3,3%, tandis que pour les tumeurs cérébrales de bas grade, le taux de survie à cinq ans est plus de 70%. Dans l'ensemble, et pour la plupart des histologies, les taux de survie à cinq ans diminuent avec l'âge. Cependant, il existe des types histologiques pour lesquels la survie est plus faible chez les enfants et les personnes âgées (Giles, 2012).

3. Génétique des tumeurs cérébrales

De nombreux travaux ont été menés afin de caractériser les altérations génétiques, chromosomiques et épigénétiques présentes dans les tumeurs cérébrales afin de permettre d'identifier clairement le type de tumeur, les choix thérapeutiques ainsi que le pronostic du patient (Nguyen, 2014).

3.1. Altérations génétiques

Les altérations génétiques majeures rencontrées dans les tumeurs cérébrales activent certaines voies de transduction du signal ou entraînent une dérégulation du cycle cellulaire. Elles consistent essentiellement en la surexpression de facteurs de croissance, des mutations « gain de fonction » des récepteurs à activité tyrosine kinase et des mutations « perte de fonction » de gènes suppresseurs de tumeurs.

3.1.1. Altération du récepteur à activité tyrosine kinase

Le gène *EGFR*, localisé sur le chromosome 7 code pour le récepteur transmembranaire du facteur de croissance épidermal (EGFR), qui présente un domaine à activité tyrosine kinase. Dans les cellules normales, ce récepteur est activé lors de la fixation de son ligand permettant ainsi la dimérisation du récepteur et la transduction intracellulaire du signal, cependant lors d'altération génomique (amplification, mutations ponctuelles, réarrangements intra ou intergéniques) il y a une surexpression de EGFR, ce qui a pour conséquence d'augmenter la cadence de la prolifération cellulaire caractéristique des cellules tumorales et conduit au développement de gliome de haut grade et principalement de glioblastome primaire (Taylor *et al.*, 2012).

3.1.2. Altération de la voie p53

Le gène *p53* est un gène suppresseur de tumeur, situé en position 17p13.1, code pour une phosphoprotéine de 393 acides aminés qui est présente en très petite quantité dans les cellules normales, mais en abondance dans les cellules transformées en culture ou dans les tumeurs humaines. Lors d'une agression cellulaire, la concentration et la demi-vie de p53 s'accroissent par une diminution de sa dégradation. Les mutations inactiveraient la fonction de régulateur négatif de la prolifération cellulaire, car la protéine p53 est responsable soit dans l'arrêt du cycle cellulaire dans la transition G1-S, soit la mort cellulaire par un phénomène d'apoptose. Dans les glioblastomes, la voie de transduction du signal dépendante de p53 est altérée par des mutations du gène p53 de type faux sens, souvent à la transition G:C→A:T dans un dinucléotide CpG (Gross *et al.*, 2005). Alors que

dans les astrocytomes et les oligoastrocytomes de grade II et aussi dans les glioblastomes , la voie de p53 peut également être altérée à la suite d'une atteinte d'autres gènes qui codent pour des protéines impliquées dans le contrôle des niveaux cellulaires de p53, notamment p14ARF et MDM2 (mouse double minute 2). La protéine p14ARF contrôle l'activité de MDM2 qui elle, régule l'expression de p53. La perte des deux copies du gène de p14ARF ou l'amplification/surexpression de MDM2 conduit rapidement à une délétion en protéine p53 (Ichimura *et al.*, 2000).

3.1.3. Altération de la voie Rb

La protéine p16 est codée par le gène CDKN2A situé sur le chromosome 9p21 qui est un gène suppresseur de tumeur. La protéine p16 qui inhibe CDK4 en empêchant ainsi la phosphorylation de Rb bloque donc le cycle cellulaire en G1. L'inactivation de p16 suite à une mutation ponctuelle est liée le plus souvent dans les gliomes astrocytaires, à une délétion homozygote du gène CDKN2A (Guillaudeau, 2012).

3.1.4. Mutation de IDH1 et IDH2

Les gènes IDH1 et IDH2 situés respectivement sur le chromosome 2 et le chromosome 15 codent pour l'isocitrate déshydrogénase 1 et 2. Il s'agit d'enzymes impliquées dans le cycle de Krebs et responsables de la seule source de NADPH. Par conséquent, ces gènes agissent en protégeant les cellules contre le stress oxydatif et en diminuant leur sensibilité à l'apoptose (Kang *et al.*, 2009). Les mutations du gène IDH1 et d'IDH2 (substitution de l'arginine 132 d'IDH1 et 172 d'IDH2) entraînent une diminution de l'affinité de ces gènes avec leurs substrats et l'inhibition de leurs activités enzymatique et sont spécifiques des gliomes (Cohen *et al.*, 2013).

3.2. Altérations chromosomiques

3.2.1. Perte du chromosome 10 et gain du chromosome 7

Cette anomalie chromosomique est retrouvée fréquemment dans les glioblastomes et est associée à l'amplification d'EGFR. La perte du chromosome 10 peut être soit totale, dans ce cas on parlera d'une monosomie (Yadav *et al.*, 2009), soit intéresse le bras court ou long ou même certaines régions de ce chromosome (Del mar inda *et al.*, 2003).

3.2.2. Délétion du 1p et/ ou du 19q

Cette altération chromosomique est observée essentiellement dans les gliomes, elle peut être soit combinée, se manifestant par la codélétion du bras court du chromosome 1 et

le bras long du chromosome 19 (1p19q) dû à une translocation déséquilibrée t(1 ;19)(q10 ; p10), ce cas est observé dans les astrocytomes et les oligodendrogliome de grade II et les oligoastrocytomes (Kelly *et al.*, 2010), soit une perte partielle distale du 1p avec une perte ou non du 19q avec l'amplification d'EGFR dans le cas des glioblastomes (Ohgaki *et al.*, 2007).

3.3. Altérations épigénétiques

3.3.1. Hyperméthylation du promoteur de MGMT

Le gène MGMT situé sur le chromosome 10 code pour l'enzyme O⁶-méthylguanine-DNA-méthyltransférase qui joue un rôle dans la réparation des dégâts causés à l'ADN par les agents alkylants en excisant les résidus alkyles en position 6 des guanines générées après un traitement par ces agents tel que le témizolomide (Gilbert *et al.*, 2007). Dans le cas des gliomes malins, l'hyperméthylation des îlots CpG situés dans le promoteur du gène MGMT induit une inhibition de la transcription et donc de la traduction du gène, elle est reconnue pour être un marqueur prédictif de la réponse au traitement par le témozolomide, car en l'absence de cette enzyme les cellules sont plus sensibles à ce traitement (Bleeker *et al.*, 2012).

3.3.2. Mutation des histones

Le gène H3F3A code l'histone H3.3 qui est un variant capable de remplacer l'histone conventionnelle H3. Les mutations hétérozygotes ponctuelles de H3F3A sont traduites soit par la substitution en position 27 d'une lysine en méthionine (K27M), soit par la substitution en position 34 d'une glycine en arginine (G34R) ou en valine (G34V), ces mutations ciblent la queue N-terminale des histones et interfèrent avec certaine modification post-traductionnelles des lysines entraînant l'activation ou la dé-répression de nombreux gènes cibles et surviennent exclusivement dans les gliomes malins de l'enfant (Khuong-Quang *et al.*, 2012 ; Solomon *et al.*, 2016).

4. Enzyme de conversion de l'angiotensine

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA, EC 3.4.15.1, carboxypeptidase A, kininase II) est largement distribuée dans l'organisme et dans les fluides corporels. L'ECA est une enzyme clé du système rénine-angiotensine (SRA) de localisation soit vasculaire au niveau pulmonaire, de l'épithélium tubulaire proximal du rein, de l'intestin grêle et des plexus choroïdes, soit tissulaire au niveau du rein, du cœur et du cerveau (Nguyen, 2014).

Deux types d'ECA ont été identifiés chez l'homme (Hattori *et al.*, 2000), l'ECA dite somatique constitue l'iso-enzyme le plus abondant et se retrouve sous une forme soit liée aux membranes cellulaires de différents types de cellules (endothéliales et épithéliales et cellules neuro-épithéliales) et plus particulièrement dans les lits capillaires des poumons (Diall, 2011), de poids moléculaire (PM) 160 kDa, soit soluble et en libre circulation dans le plasma, le liquide céphalorachidien, le liquide amniotique et les urines, légèrement plus petite, de PM 140 kDa. Il existe aussi la forme germinale d'ECA, une forme testiculaire de PM 90 kDa, retrouvé uniquement dans le sperme (Laraqui, 2006).

4.1. Structure de l'ECA

L'ECA est une simple chaîne polypeptidique de 1340 acides aminés (Coates, 2003). L'ECA présente une structure protéique comportant trois domaines distincts (figure 6) un court domaine intracellulaire carboxyterminal de 24 acides aminés, un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire, et un domaine extracellulaire composé de deux sites homologues appelés N-terminal et C-terminal, ce dernier catalyse le clivage de l'angiotensine I et de la bradykinine avec une efficacité identique, cependant le site N-terminal clive de manière physiologique l'angiotensine 1-7 et le peptide hémorégulateur AC-SDKP, alors que le substrat physiologique du site C-terminal n'est pas connu (Laraqui, 2006).

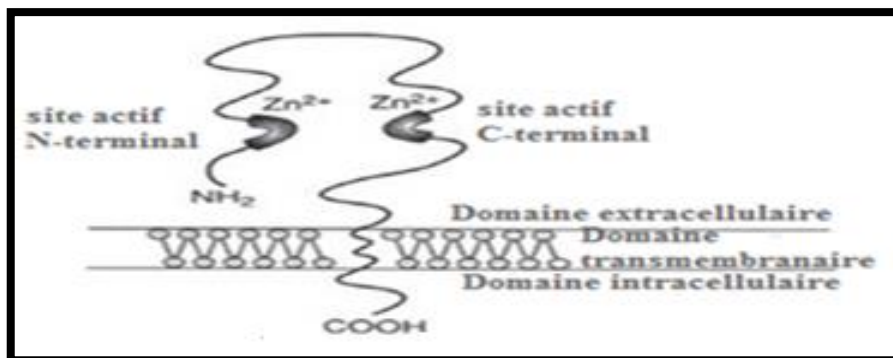


Figure 6: Structure de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Dzau *et al.*, 2001).

4.2. Fonction de l'ECA

L'ECA est principalement retrouvée dans le système rénine angiotensine et le système kinine kallikréine (SKK) (figure 7). En effet, l'ECA transforme par clivage du dipeptide C-terminal l'angiotensine I, décapeptide inactif, en angiotensine II, la forme active, un puissant vasoconstricteur stimulant la sécrétion d'aldostérone (Müller-Esterl, 2007). En plus de son action déterminante sur l'activation de l'angiotensine II, cette enzyme a également une action inhibitrice des kinines : l'une d'entre elles, la bradykinine (BK) qui est un stimulant puissant de la synthèse de monoxyde d'azote (NO) et de prostaglandines, avec comme conséquence directe une vasodilatation impliquée dans les réactions inflammatoires. Grâce à ces deux voies, elle joue un rôle important dans l'homéostasie cardiovasculaire, la régulation de la pression artérielle et le métabolisme de l'eau et du sel (Nasser, 2011).

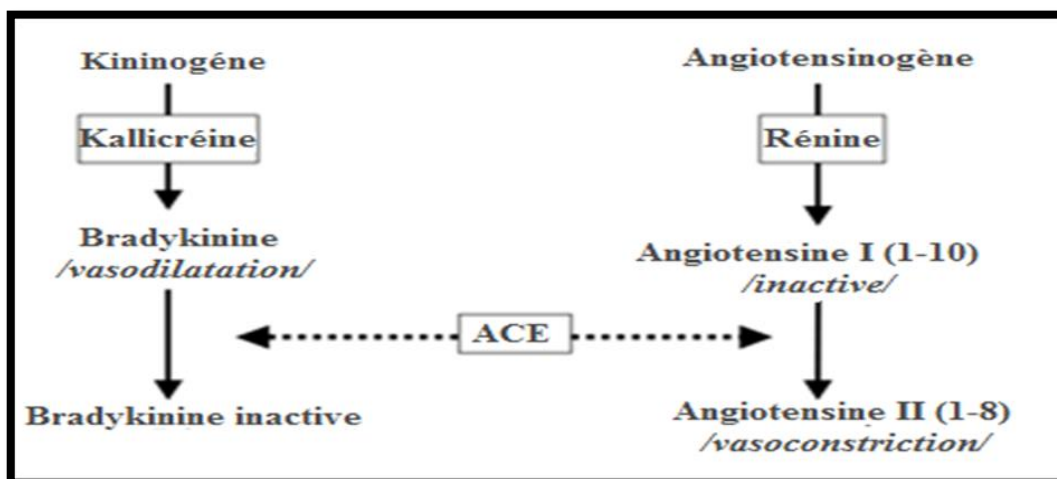


Figure 7: Système rénine angiotensine et système kinine kallikréine

(Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2006).

L'ECA est une métalloprotéase à zinc dont l'activité enzymatique est dépendante de la présence d'une part de l'atome de zinc et d'autre part de la nécessité du chlore, qui modifient la conformation allostérique du site actif, et lui donnent sa spécificité pour les substrats dipeptidiques (Lefebvre, 2008).

4.3. Gène de l'ECA

Le gène de l'ECA est localisé sur le chromosome 17 en position 17q23.3 (figure 8), mesurant 21Kb et constitué de 26 exons et 25 introns (figure 9). La longueur des exons varie de 88 paires de bases (pb) (exon 16) à 481 pb (exon 26) et celle des introns de 150 pb

(introns 17 et 25) à 2000 pb (intron 20). Son transcrit mature, ayant une taille de 4,3 Kb et est traduit en un peptide de 1340 AA (Lian *et al.*, 2015).

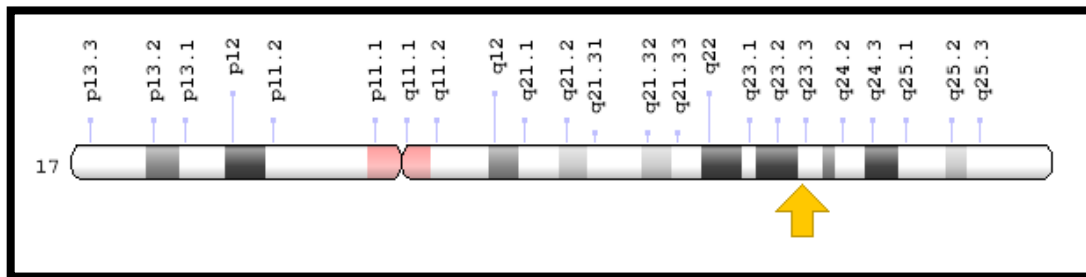


Figure 8: Localisation du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur le chromosome 17 (Saquer *et al.*, 2016).

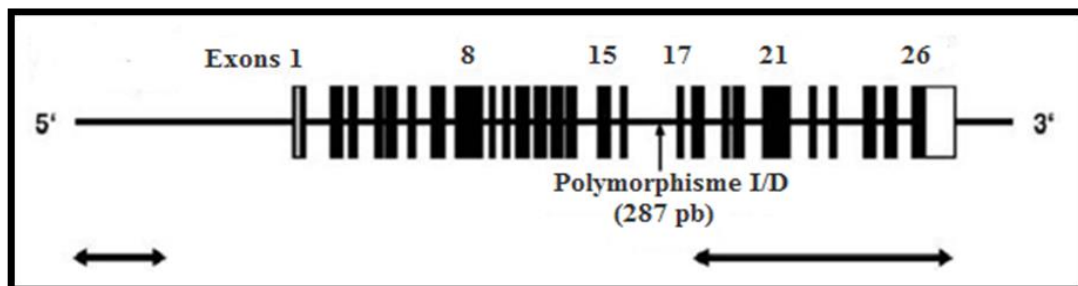


Figure 9: Structure du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Tchelougou, 2013).

La transcription des deux types d'ECA est régulée par deux promoteurs génétiques spécifiques et distincts localisés sur le même gène. L'ECA somatique est transcrite à partir d'un promoteur situé sur le côté 5' du premier exon (Spro) et conduit à un ARNm comprenant les exons de 1 à 26, à l'exception de l'exon 13, qui est épissé. Cependant, l'ECA germinale est transcrite à partir d'un promoteur interne spécifique dans l'intron 12 (Gpro), l'ARNm germinale comprend les exons de 13 à 26 (figure 10) (Coates, 2003).

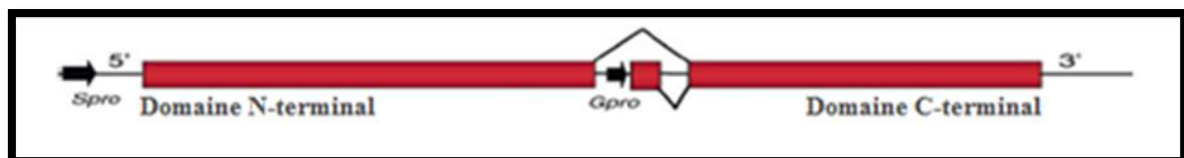


Figure 10: Localisation des promoteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine somatique et testiculaire (représentée par une flèche) (Coates, 2003).

4.5. Polymorphisme génétique de l'ECA

Selon le *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), il a été répertorié plus de 160 polymorphismes génétiques pour le gène de l'ECA, dont la plupart sont des polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs). Seulement 34 de ces polymorphismes sont situés dans les régions codantes et 18 d'entre eux sont des mutations faux-sens (Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2006).

Le clonage de l'ADNc de l'ECA a permis d'identifier un polymorphisme d'insertion /délétion (I/D), qui consiste en la présence ou l'absence d'un fragment d'ADN de 287 pb (séquence Alu) au niveau de l'intron 16 du gène codant l'ECA (figure 9). Les mutations responsables de ce polymorphisme n'ont pas encore été identifiées, mais les hypothèses actuelles prétendent que ces mutations se trouveraient dans une partie de l'exon 18, dans la région 3' UTR, par contre, d'autres auteurs incriminent d'autres variantes comme étant responsables de ce polymorphisme (zones en flèches doubles sens dans la figure 9) (Tchelougou, 2013).

4.6. Relation génotype-phénotype

Le polymorphisme I/D du gène de l'ECA est transmis de façon codominante et serait responsable d'environ 50% de la variabilité interindividuelle de la concentration plasmatique de l'ECA. En effet, les sujets homozygotes pour l'allèle D montrent généralement des niveaux d'ECA circulante deux fois plus élevés que les sujets homozygotes pour l'allèle I, les sujets hétérozygotes montrant des niveaux intermédiaires. Il existe donc une relation directe entre le génotype de l'ECA et son phénotype (Lefebvre, 2008 ; Zhang *et al.*, 2014).

Ce polymorphisme a été associé à trois génotypes, de sorte qu'un individu peut donc être soit homozygote pour l'allèle D ou pour l'allèle I, soit hétérozygote ID. Les allèles I et D sont identifiés par la présence des fragments de 490 pb et 190 pb qui correspondent respectivement aux homozygotes de génotype II et DD, alors que la présence des deux fragments de 190 pb et 490 pb correspondent à l'hétérozygote de génotype ID (Yaren *et al.*, 2006).

4.7. ECA et maladies

Un certain nombre d'études ont été menées récemment sur l'association du polymorphisme du gène ECA avec diverses maladies ; dont les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux, l'hypertension, le diabète sucré ; et cancers tels le cancer

du pancréas, de la prostate, l'œsophage, le sein, le poumon, gastrique et colorectal démontrant que les fréquences du génotype DD sont significativement élevées et seront associées au développement de différents types de pathologies (Ladd *et al.*, 2005 ; Mehri *et al.*, 2010 ; Sameer *et al.*, 2011 ; Zhang *et al.*, 2014).

Dans le cas des tumeurs cérébrales, une seule étude a été réalisée en Chine décrivant l'association potentielle entre le polymorphisme I/D du gène de l'ECA et le gliome, démontrant que le génotype DD était associé à un risque de gliome élevé dans la population chinoise (Lian *et al.*, 2015).

L'ECA est différentiellement exprimée dans plusieurs carcinomes et peut affecter la prolifération des cellules tumorales, la migration, l'angiogenèse et les comportements métastatiques. L'inhibition de l'activité ECA supprime la croissance tumorale et l'angiogenèse *in vitro* et *in vivo* chez des modèles animaux (Zhang *et al.*, 2011).

PATIENTS ET MÉTHODE

Notre étude cas témoin est effectuée durant la période de février jusqu'à mai 2017. Le recrutement a concerné 36 individus répartis en deux groupes, une population de patients présentant différents types de tumeurs cérébrales (n=11) et une population de cas témoin (n=25).

1. Population d'étude

1.1. Recrutement des patients

L'étude que nous avons entreprise regroupe 11 sujets présentant une tumeur cérébrale, sélectionnés parmi les patients admis au sein du service d'oncologie radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Ben Badis Constantine (CHUC) et du service de neurochirurgie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine (HMRUC) après signature d'un consentement éclairé (Annexe 1).

➤ **Critères d'inclusion**

- Des patients ayant une tumeur cérébrale diagnostiquée par des médecins spécialistes.
- Tout âge confondu.
- Visant les deux sexes.

➤ **Critères d'exclusion**

- Tout sujet refusant de faire le prélèvement.

1.2 Recrutement des témoins

Les sujets témoins sont des volontaires en nombre de 25.

➤ **Critères d'inclusion**

- Sujets des deux sexes.
- Sujets âgés entre : 23 et 74 ans.

➤ **Critères d'exclusion**

- Sujets ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer.

2. Méthodologie

2.1. Questionnaire

Un questionnaire (Annexe 2) comprenant toutes les données nécessaires est établi pour la population d'étude. Un recueil des renseignements et des informations cliniques a été effectué au niveau du service concerné, et toutes les données nécessaires sont

enregistrées dans ce questionnaire après une consultation du dossier médical du patient, en plus d'un interrogatoire soit du patient ou du cas témoin mené par nous-mêmes.

2.2. Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin s'effectue selon certains critères :

- Le prélèvement se fait lors de la consultation ou lors de l'hospitalisation d'un patient.
- Le prélèvement se fait par des professionnels de la santé (infirmier(e)s).
- Les patients doivent être en position demi-assise.
- Le prélèvement se fait dans deux tubes EDTA (4 ml).

Les tubes EDTA sont préservés pour l'extraction de l'ADN; au sein du laboratoire de biochimie CHUC, en vue de l'étude moléculaire.

3. Étude moléculaire

Notre étude moléculaire s'est effectuée selon deux étapes : une étape d'extraction de l'ADN suivit d'une PCR directe (*polymérase chaine reaction*) pour la recherche du polymorphisme I/D du gène de l'ECA.

3.1. Extraction d'ADN

Toutes les études génétiques nécessitent la disposition d'échantillons d'acide nucléique, les leucocytes sanguins représentent la source majeure d'ADN, les autres sources cellulaires peuvent être des biopsies (biopsie de villosités chorales ...).

Dans la grande majorité des cas, la technique d'extraction des acides nucléiques doit être adaptée à l'échantillon, à la nature du génome et à la méthode de biologie moléculaire utilisée ultérieurement.

Les méthodes d'extraction des acides nucléiques sont diverses, celle employée dans notre étude est une méthode utilisant un solvant inorganique, le NaCl.

➤ Principe

L'ADN de chaque patient est extrait à partir de leucocytes du sang périphérique recueillis sur tube EDTA. Cette extraction consiste en l'isolement de leucocytes du sang total par une lyse hypotonique des globules rouges ; ils seront ensuite traités par un détergent (SDS) et une protéinase K. Dans le lysat, l'ADN nucléaire ainsi libéré est associé aux différentes protéines qui seront digérées et éliminées par précipitation au NaCl. Le surnageant ainsi récupéré est traité par de l'éthanol dans lequel une pelote de l'ADN se

forme par précipitation. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse par de l'eau distillée stérile (Annexe 3).

3.2. Recherche du Polymorphisme I/D de l'ECA

Le polymorphisme de l'ECA est une délétion (D) ou une insertion (I) d'un fragment de 287 pb dans l'intron numéro 16 du gène de l'ECA. La détermination du génotype a été effectuée selon une amplification par PCR suivie d'un contrôle de PCR sur gel d'agarose.

3.2.1. Amplification par PCR

La PCR est une technique d'amplification enzymatique in vitro d'un fragment d'ADN cible et définie (l'amplicon) en plusieurs millions d'exemplaires. Elle consiste à réaliser une série de cycles d'amplification, au cours desquels deux amorces dirigent l'amplification du fragment d'ADN double brin qu'elles encadrent.

➤ Préparation du milieu réactionnel de la PCR

Un milieu réactionnel de la PCR ou un mix de PCR d'un volume final de 25µl a été préparé. Le mix comprend des désoxyribonucléotides triphosphates, une enzyme d'amplification in vitro (la *Taq polymérase*), un environnement réactionnel (tampon, MgCl₂, H₂O) et deux amorces oligonucléotidiques (tableau 4).

Les amorces utilisées sont :

- ECA 1R (Reverse): 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3'
- ECA 1F (Forward): 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T 3'

Tableau 4: Composants du milieu réactionnel de la PCR.

Mix	Volume (µl)/tube de PCR
H ₂ O	16,3
Tampon 10X	2,5
MgCl ₂ (50 mM)	2
Mix de dNTP (2 mM)	2
ECA 1R (20 pmol/l)	0,5
ECA 1F (20 pmol/l)	0,5
<i>Taq polymerase</i> (bioline)	0,2
Total du volume	24
ADN	1

Après avoir préparé le mix de la PCR selon le nombre d'échantillons plus le témoin négatif plus 1, nous avons pris 24 µl de ce mix mélangé avec 1 µl d'ADN de chaque sujet dans chaque microtube de PCR.

➤ **Déroulement des cycles de la PCR**

La réaction de la PCR comporte trois étapes (dénaturation, hybridation, élongation) qui se dérouleront à des températures différentes de façon cyclique. Le procédé s'effectue en une trentaine de cycles.

Le déroulement des cycles de la PCR a été assuré par un thermocycleur eppendorf et les conditions d'amplification étaient comme suit : une dénaturation initiale à 94 °C pendant 1 minute, suivie de 30 cycles de PCR, comprenant chacun une dénaturation à 94 °C pendant 30 secondes, une hybridation à 65,8 °C, une élongation à 72 °C pendant 1 minute et enfin une élongation finale à 72 °C pendant 8 minutes (tableau 5).

Tableau 5: Conditions d'amplification de la PCR.

Nombre de cycles	Étapes	Température (°C)	Durée
X1	Dénaturation initiale	94	1 min
X30	dénaturation	94	30 s
	Hybridation	65,8	1 min
	Élongation	72	1 min
X1	Élongation finale	72	8 min

3.2.2. Contrôle des produits de la PCR

➤ **Préparation du gel d'agarose à 2 %**

Le contrôle de la PCR s'effectue sur un gel d'agarose à 2 %. Le gel est préparé en mélangeant 2 g d'agarose et 100 ml du TBE 1X (Tris Borate EDTA) (Annexe 4) additionné de 10 µl du BET (Bromure d'éthidium). Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale où l'on a déposé un peigne. Nous laissons le gel se polymériser à l'air libre.

➤ **Migration électrophorétique et révélation de la PCR**

Le Contrôle de la taille des fragments amplifiés s'effectue par une électrophorèse horizontale sur un gel d'agarose à 2 %. Dans chaque puits du gel, nous déposons 10 µl de produit d'amplification en présence de 2 µl d'un tampon de charge qui permet d'alourdir

les fragments et de suivre le front de migration. Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc), est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif (-). Un marqueur de poids moléculaire 100 pb est déposé dans le dernier puits pour déterminer approximativement la taille des fragments. Le dépôt se fait du côté cathode (-) et le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 45 minutes.

Après la migration, le gel est soumis au rayon UV dans un Transilluminateur. Les molécules de BET fixées à l'ADN émettent une lumière visible (fluorescence) et photographiable et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes. Ce contrôle permet aussi de confirmer l'amplification de notre ADN et d'exclure toute contamination d'ADN survenue au cours de la PCR grâce au puits contenant le blanc.

➤ Profil électrophorétique

Le profil électrophorétique montrant une seule bande de 490 pb, représente le phénotype homozygote inséré I/I, une seule bande de 190 pb correspond au type homozygote délété D/D, le génotype hétérozygote I/D est représenté par deux bandes de 190 et 490 pb.

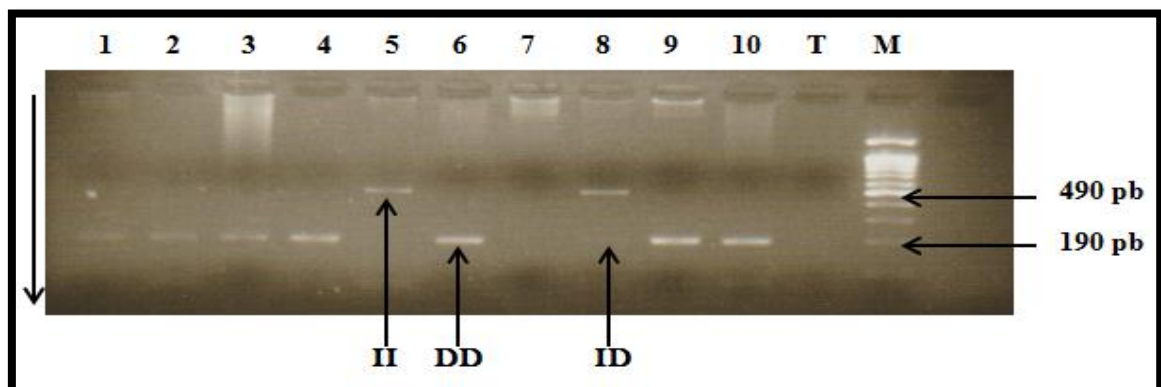


Figure 11: Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène de l'ECA sur gel d'agarose à 2 %.

4. Étude 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 IBM SPSS statistics version 21.0 et Microsoft excel 2010.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

1. Répartition des témoins selon le sexe et l'âge

La population témoin est composée de 25 sujets répartis entre 11 personnes de sexe masculin soit 44 % et 14 personnes de sexe féminin soit 56 %. Les sujets sont classés selon des tranches d'âge de 10 ans sauf pour les témoins âgés de moins de 20 ans et plus de 60 ans qui sont groupés en une seule tranche (Tableau 6).

La population des témoins est en accord selon le sexe et l'âge avec la population des patients.

Tableau 6 : Répartition de la population témoin selon l'âge et le sexe.

Âge	Femme		Homme		Total	
	N	%	N	%	N	%
< 20	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
20-29	2	14,3%	0	0,0%	2	8,0%
30-39	2	14,3%	0	0,0%	2	8,0%
40-49	4	28,6%	3	27,3%	7	28,0%
50-59	3	21,4%	6	54,5%	9	36,0%
≥ 60	3	21,4%	2	18,2%	5	20,0%
Total	14	100,0%	11	100,0%	25	100,0%

2. Répartition des patients selon le sexe et l'âge

2.1. Répartition selon le sexe

La population des patients atteints de tumeurs cérébrales regroupe 11 sujets répartis comme suit : 63,6 % de sexe masculin et 36,4 % de sexe féminin (figure 12).

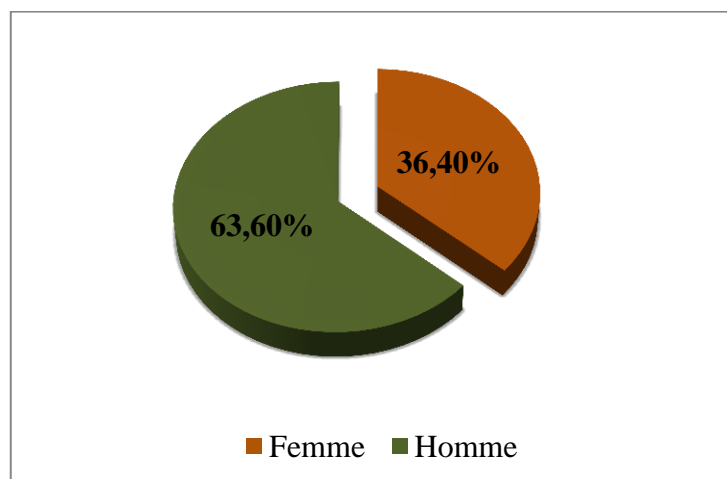


Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe.

La répartition des patients selon le sexe montre que les hommes sont plus atteints que les femmes avec 63,60 % pour le sexe masculin contre 36,40 % pour le sexe féminin.

Le sexe-ratio est de 1,75 en faveur du sexe masculin. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature, de sorte que les tumeurs cérébrales sont fréquentes chez les hommes avec un sexe-ratio entre 1,5 et 1,8 (Adam *et al.*, 2010).

Cette prévalence des tumeurs cérébrales chez les hommes est fréquente, mais inexplicée, cependant les résultats d'une étude réalisée par une équipe de chercheurs de l'université de Washington ont permis de prouver que la pRB était beaucoup moins active dans les cellules du cerveau (les astrocytes) de l'homme que dans les cellules du cerveau de la femme. Cette différence intrinsèque dans l'activation de la pRB est responsable de la prédominance de la transformation tumorale chez les sujets de sexe masculin (Sun *et al.*, 2014).

2.2. Répartition selon l'âge

Notre échantillon s'étale sur une étendue de 64 ans avec un âge minimal de 3 ans et un âge maximal de 67 ans. La moyenne d'âge de notre échantillon est de $42,45 \pm 21,63$ ans. La moyenne d'âge des sujets de sexe masculin est de $47 \pm 19,61$ ans, elle est de $34,50 \pm 25,65$ ans pour les sujets de sexe féminin. L'âge minimal des sujets de sexe masculin est 10 ans, alors qu'il est de 3 ans pour les sujets de sexe féminin. L'âge maximal des hommes est de 67 ans, cependant il est de 60 ans pour les femmes (tableau 7).

Tableau 7 : Répartition des patients selon l'âge et le sexe.

Âge	Femme		Homme		Total	
	N	%	N	%	N	%
< 20	1	25,0%	1	14,3%	2	18,2%
20-29	1	25,0%	0	0,0%	1	9,1%
30-39	0	0,0%	1	14,3%	1	9,1%
40-49	0	0,0%	1	14,3%	1	9,1%
50-59	1	25,0%	2	28,6%	3	27,3%
60-69	1	25,0%	2	28,6%	3	27,3%
≥ 70	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
Total	4	100,0%	7	100,0%	11	100,0%

La répartition des patients selon l'âge montre que les tumeurs cérébrales peuvent survenir à tout âge. Les individus les plus touchés sont âgés entre 50 et 69 ans avec un pourcentage de 54,6 %, suivi par les individus de moins de 20 ans avec un pourcentage de 18,20 %, il n'y a pas de sujets âgés de plus de 70 ans (figure 13).

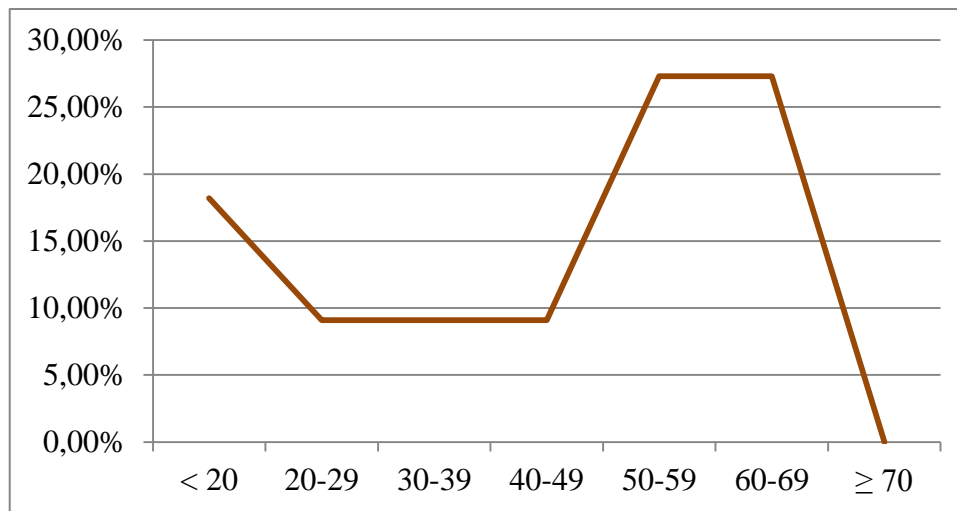


Figure 13 : Histogramme représentant la répartition des patients selon l'âge.

L'âge de survenue des tumeurs cérébrales est le plus souvent au-delà de 45 ans chez les adultes et entre 0 et 14 ans chez les enfants (Eustache, 2016 ; Ostrom *et al.*, 2016), ce qui est en concordance avec nos résultats.

3. Étude des facteurs de risque

Parmi les facteurs de risque, nous avons pris en considération les plus connus à savoir : le tabagisme, l'utilisation du téléphone portable, l'utilisation du plastique, la radiothérapie antérieure, les antécédents personnels ou familiaux et la profession.

3.1. Tabagisme

Les patients fumeurs sont en nombre de 2 soit 28,6 %. Nous constatons que les patients fumeurs sont exclusivement de sexe masculin (figure 14).

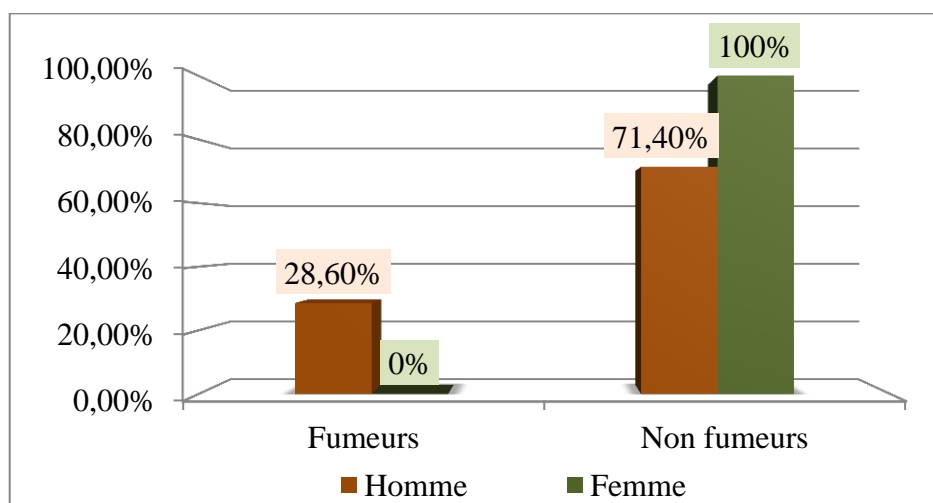


Figure 14: Histogramme représentant la répartition des patients fumeurs et non-fumeurs selon le sexe.

Les patients fumeurs représentent un faible taux (28,6 %) ce qui concorde avec la littérature puisqu'un certain nombre d'études n'ont pas pu mettre en évidence une relation significative entre le risque des tumeurs cérébrales et le tabac (Holick *et al.*, 2007; Vida *et al.*, 2014). Néanmoins, les résultats de cette association restent controversés.

3.2. Utilisation du téléphone portable

Dans notre population, la majorité des patients soit 81,8 % donc 9 cas sur 11 utilisent leurs téléphones portables de façon modérée, 9,1 % l'utilisent fréquemment et un seul cas ne l'a jamais utilisé (figure 15).

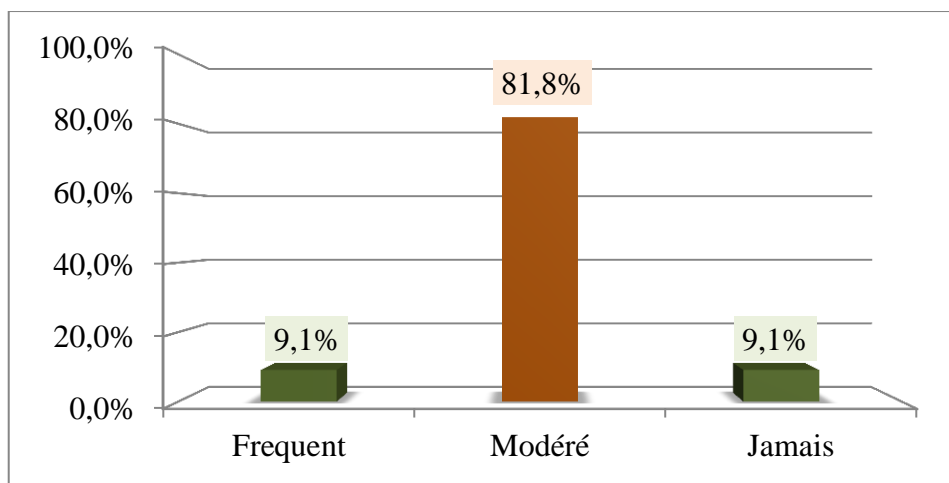


Figure 15 : Histogramme représentant le degré de l'utilisation du téléphone portable par les patients et les témoins.

Les études réalisées n'ont trouvé aucune association entre l'utilisation du téléphone mobile de façon modéré et les tumeurs cérébrales (Carlberg *et al.*, 2015), ce qui est le cas de la majorité de nos patients. Par ailleurs, nous constatons une nette augmentation de l'utilisation du téléphone portable dans notre société durant ces dernières années, ce qui est alarmant c'est son utilisation chez les enfants et cela est retrouvé chez nos patients âgés entre 3 et 10 ans qui utilise le téléphone portable de façon modérée. Certaines études démontrent que les enfants peuvent être plus vulnérables aux ondes électromagnétiques émises par les téléphones mobiles, car ils ont un système nerveux en développement. Leur tissu cérébral est plus conducteur que celui des adultes en raison de leur plus grande teneur en eau et de leur concentration ionique. En outre, les rayonnements du téléphone mobile pénètrent dans des régions plus profondes dans leur cerveau en raison de la circonférence de la tête plus petite par rapport aux adultes (Röösli *et al.*, 2014).

Cependant, dans d'autre étude un risque accru a été noté chez les gros utilisateurs de téléphone mobile et aussi une association de la localisation de la tumeur et le coté dans lequel l'utilisateur porte son téléphone (Hardell *et al.*, 2013).

3.3. Utilisation du plastique

Dans notre population, aucun patient ne confirme l'usage de plastique ou avoir travaillé dans l'industrie du plastique.

Dans la littérature, certains chercheurs se sont penchés sur le risque de survenue des tumeurs cérébrales et l'exposition au chlorure de polyvinyle, qui est l'une des plastiques les plus fabriquées au monde et utilisés dans une grande variété de produits, y compris l'emballage, les tuyaux, les pièces automobiles, les matériaux de construction et les meubles, ils démontrent que ce dernier est cancérigène et peut provoquer un certain nombre de cancers dont le cancer du cerveau (Smith, 2011 ; Brandt-Rauf *et al.*, 2012). Nos résultats discordent avec ces données.

3.4. Radiothérapie antérieure

Dans notre population, aucun patient n'a eu recours à la radiothérapie antérieure comme traitement aux parts avant.

La pratique de la radiothérapie antérieure a été prise en considération comme étant un facteur de risque pour la survenue des tumeurs cérébrales. Des études ont démontré qu'une radiation à la tête accroît le risque de tumeurs au cerveau. Les adultes qui reçoivent de la radiation comme traitement d'une tumeur cérébrale non cancéreuse, ou bénigne, risquent davantage de développer une autre tumeur au cerveau (Braganza *et al.*, 2012). Les personnes qui ont été traitées par radiation à la tête dans l'enfance ont aussi un risque plus élevé d'être atteintes d'une tumeur cérébrale. Elles peuvent avoir reçu la radiation pour traiter une leucémie chez l'enfant, la teigne tondante du cuir chevelu, ou des taches de naissance au visage (Sadetzki *et al.*, 2005 ; Pearce *et al.*, 2012 ; Tsuruoka *et al.*, 2013).

3.5. Antécédents personnels et familiaux

Dans notre population, un seul cas présente un antécédent personnel, il s'agit de la sclérose tubéreuse de Bourneville

Certains syndromes prédisposent aux tumeurs cérébrales, tels que la sclérose tubéreuse de Bourneville qui est due à une mutation dans l'un des gènes suppresseurs de tumeur : *TSC1* (situé sur 9q34) ou *TSC2* (situé sur 16p13) qui code pour des protéines,

respectivement, pour l'hamartin et la tuberine, qui forment un hétérodimère et supprime la rapamycine (mTOR), un régulateur de la croissance et de la prolifération cellulaire ce qui conduit à un astrocytome (Grajkowska *et al.*, 2010).

Dans notre étude, un seul cas a une histoire familiale qui avait été diagnostiquée pour le même type histologique de tumeurs, un oligoastrocytome. Dans l'étude GLIOGENE, seulement 5 % des cas en ont des antécédents familiaux et aucune donnée fiable ne permet de confirmer que les tumeurs cérébrales sont héréditaires (Malmer *et al.*, 2007; Claus *et al.*, 2011).

3.6. Profession

Dans notre population, les sujets atteints d'une tumeur cérébrale sans profession, sont en nombre de 7 cas, soit un pourcentage de 63,6 %, il s'agit de 2 enfants et 5 adultes. Les professions des 4 patients restants sont un agent administratif, un agriculteur, un gendarme et un chauffeur de bus qui sont représentés chacune par un seul patient soit un pourcentage de 9,1 % (figure 16).

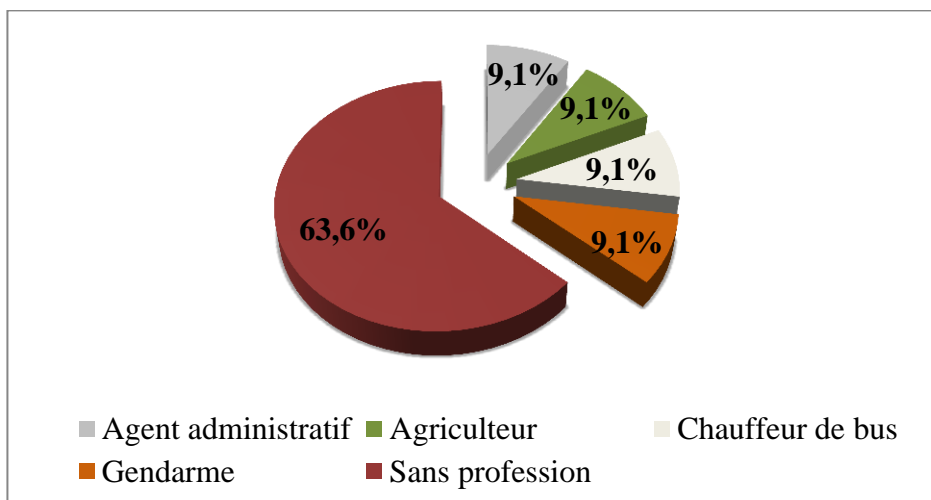


Figure 16: Répartition des patients selon leurs professions.

Les études menées pour analyser de manière générale les professions les plus fréquemment rencontrées chez les patients présentant une tumeur cérébrale démontrent que les agriculteurs, les militaires, les enseignants et les gestionnaires sont les plus atteints (Roos *et al.*, 2003 ; Rajaraman *et al.*, 2004). Malgré la petite taille de notre échantillon, un de nos patients est un gendarme et un autre est un agriculteur, ce qui est en accord avec ce qui a été trouvé.

4. Étude clinique

4.1. Types histologiques des tumeurs cérébrales

Nous avons classé les différents types histologiques de tumeurs cérébrales d'après les résultats de l'examen histologique mentionné dans les dossiers des patients. Le glioblastome est majoritaire avec 36,40 % des cas, suivit des astrocytomes avec 27,30 % , 18,20 % des patients présentant un gliome dont le type histologique n'a pu être déterminé, et enfin les oligoastrocytomes et les méningiomes anaplasiques représentent le plus faible pourcentage avec 9,10 % (figure 17).

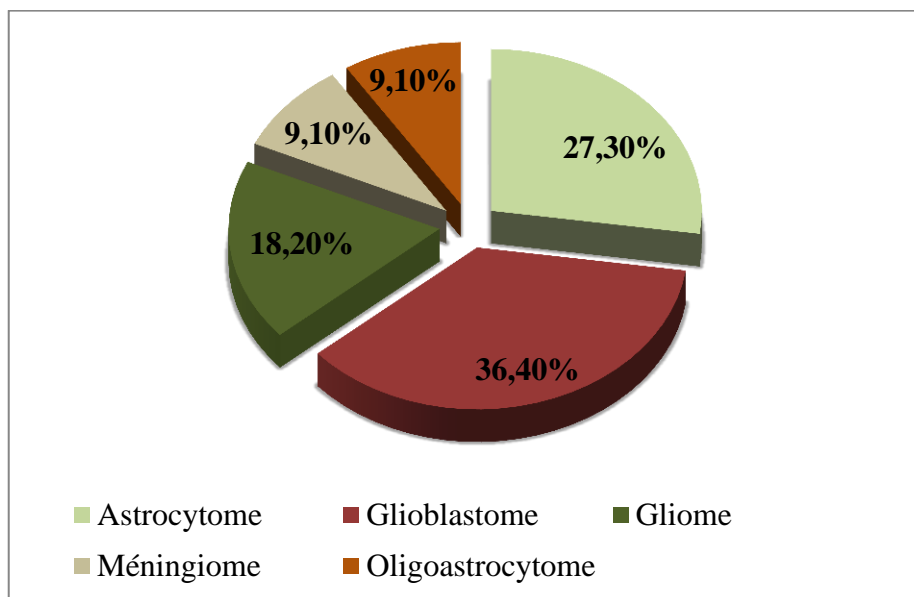


Figure 17 : Répartition des patients selon les types histologiques des tumeurs cérébrales.

Les tumeurs cérébrales primitives est principalement les gliomes sont plus fréquentes et représentent près de 80% des tumeurs cérébrales primaires (Drevelgas, 2010), cela concorde parfaitement avec nos résultats puisque la majorité des types histologiques des tumeurs cérébrales retrouvés dans notre population sont des gliomes, soit 91 % (glioblastome, astrocytome, oligoastrocytomes) et même des gliomes dont le type histologique n'a pas pu être déterminé. Le type histologique le plus fréquent dans les gliomes est le glioblastome, l'un des types de l'astrocytome. (Schwartzbaum *et al.*, 2006 ; Perry *et al.*, 2016). Les astrocytomes de bas grade se transforment la plupart du temps en glioblastome de haut grade, ce qui peut expliquer les résultats retrouvés dans notre étude où le pourcentage le plus élevé est représenté par les glioblastomes avec 36,40 % et des astrocytomes avec 27,30 %.

4.2. Stades des tumeurs cérébrales

Dans notre population, le stade IV est le plus fréquent avec un pourcentage de 36,40 %, suivi du stade I et II avec 27,30 % et enfin le stade III avec le pourcentage le plus faible de 9,10 % (figure 18).

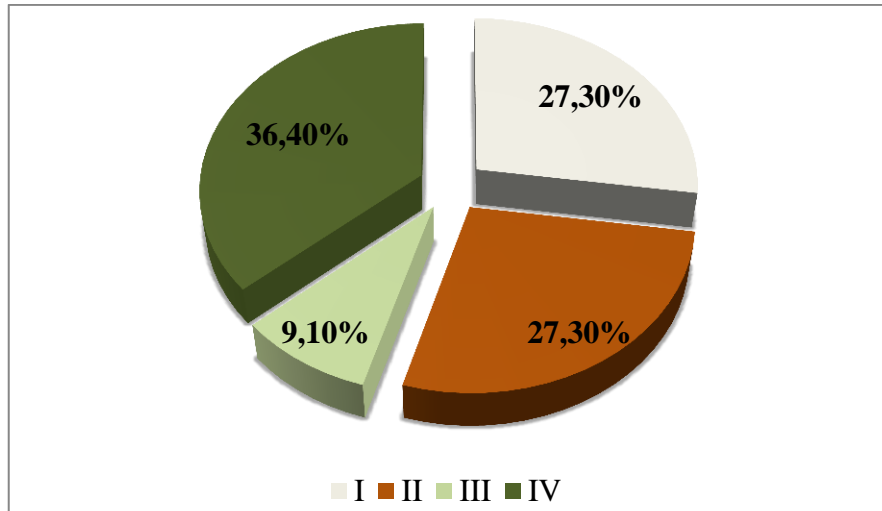


Figure 18 : Répartition des patients selon le stade de la tumeur cérébrale.

Dans notre étude, les tumeurs cérébrales de grade IV sont les plus fréquentes cela peut être expliqué par le fait que 36,40 % des patients avaient un glioblastome qui est le type histologique le plus malin des tumeurs cérébrales primaires. Les tumeurs cérébrales de grade I et II représenté par un pourcentage de (27,30 %) chacun se rapportent aux patients présentant un astrocytome. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature (Bouffet, 2009 ; McPherson, 2016).

5. Étude moléculaire

Les résultats de l'étude génétique du polymorphisme I/D du gène de l'ECA ont été relevés seulement pour 7 témoins et 5 patients à cause des problèmes rencontrés lors de la réalisation de la PCR. 100% des patients et 100% des témoins présentent le génotype homozygote DD. Les deux autres génotypes du polymorphisme I/D de l'ECA qui sont ID et II ne sont représentés par aucun sujet, que ce soit chez les témoins ou les patients. Pour cette raison, les fréquences génotypiques et alléliques de ce polymorphisme n'ont pas pu être déterminées.

Le polymorphisme I/D du gène de l'ECA a récemment été lié à la pathogenèse et à la progression des cancers humains (George *et al.*, 2010), notamment le cancer colorectal (Liu *et al.*, 2011), le cancer du sein (Namazi *et al.*, 2010), le cancer du pancréas (Lukic et

al., 2011), le cancer hépatique (Yuan et al., 2013) et le cancer des poumons (Dević Pavlić et al., 2012). L'explication de cette association peut être mise en évidence par le fait que l'angiotensine II, le principal substrat de l'ECA et le régulateur majeur de la tension artérielle et de l'homéostasie cardiovasculaire soit impliquée dans la régulation de la prolifération cellulaire, de l'angiogenèse, de l'inflammation et du remodelage des tissus, ce qui suggère que ce peptide pourrait également jouer un rôle dans les cancers (Deshayes et al., 2005).

Bien qu'une association entre ce polymorphisme et les tumeurs cérébrales soit biologiquement plausible, jusqu'à 2015 aucune étude épidémiologique n'a été réalisée pour évaluer l'implication potentielle de ce polymorphisme dans ce type de cancer. À notre connaissance, notre étude étant la première en Algérie à rechercher cette liaison. La seule étude cas-témoin essayant de rechercher une éventuelle association entre ce polymorphisme et les gliomes était réalisée par Lian et al. en 2015. Les résultats de cette étude montrent que les patients avec un gliome ont des fréquences significativement plus élevées du génotype DD par rapport aux témoins (OR = 1.61, IC : 1.12-2.32, p = 0.01), suggérant ainsi que le génotype DD soit associé au risque accru des gliomes dans la population chinoise (Lian et al., 2015).

Malgré que notre résultat ne peut ni confirmer ni nier l'association entre le génotype DD et les cancers cérébraux, l'idée que la présence de l'allèle D peut identifier le gène de l'ECA comme un nouveau marqueur qui contribue à un risque accru des cancers est à la fois intrigante et provocante. D'autres études sont nécessaires pour confirmer cette constatation.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les tumeurs cérébrales, quoi que relativement peu fréquente posent un ensemble de problèmes dont dépend la prise en charge et le pronostic ultérieur. L'étude que nous avons entreprise est une étude de type cas témoin concernant 36 individus répartis en deux groupes, une population de patients présentant des tumeurs cérébrales (n=11) sélectionnés parmi les patients admis au sein du service d'oncologie radiothérapie du Centre Hospitalier Universitaire Ben Badis Constantine (CHUC) et du service de neurochirurgie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Constantine (HMRUC) et une population de cas témoin (n=25).

L'âge moyen de la population des patients est 42,45 ans. La tranche d'âge la plus touchée est située entre 55 et 69 ans. L'apparition des tumeurs cérébrales est prédominante chez les sujets du sexe masculin avec un sexe-ratio de 1,75.

L'étude de certains facteurs de risque des tumeurs cérébrales est en concordance avec la bibliographie. Il n'y a pas de relation significative entre le risque des tumeurs cérébrales et le tabac. Un seul cas a une histoire familiale et un autre présente un antécédent personnel, il s'agit de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Un de nos patients est un gendarme et un autre est un agriculteur, ce qui représente deux professions parmi les professions les plus fréquemment rencontrées chez les patients présentant une tumeur cérébrale de manière générale. Par ailleurs, 81,8 % des patients utilisent le téléphone portable de façon modérée. Concernant, l'utilisation du plastique ainsi que le recours à la radiothérapie auparavant, n'a pas été confirmée par nos patients.

Dans notre population, le type histologique le plus répandu est le glioblastome et le grade IV est le plus représenté.

Dans le présent travail, nous nous sommes proposé de déterminer les fréquences alléliques et génotypiques du polymorphisme I/D du gène de l'ECA. Les résultats ne nous ont pas permis de confirmer ou de prouver une éventuelle relation entre ce polymorphisme et les tumeurs cérébrales ; or ce dernier est impliqué dans certains cancers, notamment les gliomes.

À la lumière de notre travail, nous proposons comme perspectives, de poursuivre les travaux sur un échantillon encore plus large afin de mieux identifier, et évaluer l'association de ce polymorphisme ainsi que d'autres marqueurs génétiques dans les

tumeurs cérébrales, ce qui permet de nouvelles approches en matière de détection, de prévention et de traitement des cancers de façon générale.

En conclusion, bien des défis restent à relever afin de mieux comprendre et de parvenir à traiter efficacement les tumeurs cérébrales. Des progrès ont cependant été accomplis aussi bien sur le plan chirurgical, que sur le plan médical, des efforts importants sont investis dans la recherche sur de nouveaux traitements des tumeurs cérébrales, dont l'objectif étant la destruction des cellules tumorales sans endommager les structures cérébrales environnantes.

RÉFÉRENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Adam, C. et Mokhtari, K. (2010). Tumeurs du système nerveux central. Classifications histologiques et topographiques, épidémiologie. *EM-Consulte*, 17-205-A-10.

Bleeker, F. E., Molenaar, R. J. et Leenstra, S. (2012). Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *Journal of Neuro-Oncology*, 108(1), 11-27.

Bondy, M. L., Scheurer, M. E., Malmer, B., et al. (2008). Brain Tumor Epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium (BTEC). *Cancer*, 113(7), 1953-1968.

Bouffet, E. (2009). High Grade Gliomas. Récupéré le 19 juin 2017 de <http://www.aboutkidshealth.ca/En/ResourceCentres/BrainTumours/BrainTumoursAnOverview/TypesofBrainTumours/Pages/High-Grade-Gliomas.aspx>

Braganza, M. Z., Kitahara, C. M., Berrington de González, A., et al. (2012). Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro-Oncology*, 14(11), 1316-1324.

Brandt-Rauf, P. W., Li, Y., Long, C., et al. (2012). Plastics and carcinogenesis: The example of vinyl chloride. *Journal of Carcinogenesis*, 11.

Capelle, A.-S. (2002). *Segmentation d'images IRM multi-échos tridimensionnelles pour la détection des tumeurs cérébrales par la théorie de l'évidence* (Pour l'obtention du doctorat en médecine). France : Université de Poitiers, 212p.

Carlberg, M. et Hardell, L. (2015). Pooled analysis of Swedish case-control studies during 1997-2003 and 2007-2009 on meningioma risk associated with the use of mobile and cordless phones. *Oncology Reports*, 33(6), 3093-3098.

CBTRUS. (2016). Central Brain Tumor Registry of the United States. Récupéré le 13 avril 2017 de <http://www.cbtrus.org/factsheet/factsheet.html>.

Chahbouni, M. (2007). *Prise en charge chirurgicale des tumeurs cérébrales au service de neurochirurgie du CHU Mohammed IV* (Pour l'obtention du doctorat en médecine). Marrakech : Université cadi ayyad, 179p.

Chhabda, S., Carney, O., D'Arco, F., et al. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of tumours of the Central Nervous System: what the paediatric

neuroradiologist needs to know. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 6(5), 486-489.

Claus, E. B., Calvocoressi, L., Bondy, M. L., et al. (2011). Family and personal medical history and risk of meningioma. *Journal of neurosurgery*, 115(6), 1072-1077.

Coates, D. (2003). The angiotensin converting enzyme (ACE). *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 35(6), 769-773.

Cohen, A., Holmen, S. et Colman, H. (2013). IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *Current neurology and neuroscience reports*, 13(5), 345.

Daly-Schveitzer, N. (2003). *Cancérologie clinique* (Deuxième édition). France : Masson, 434p.

David, Z. (2015). *Prise en charge thérapeutique des Gliomes : importance de la radiothérapie et étude de ses effets phénotypiques in vitro* (Pour l'obtention du doctorat en pharmacie). Toulouse : Université Toulouse III Paul Sabatier, 94p.

Del Mar Inda, M., Fan, X., Muñoz, J., et al. (2003). Chromosomal abnormalities in human glioblastomas: Gain in chromosome 7p correlating with loss in chromosome 10q. *Molecular Carcinogenesis*, 36(1), 6-14.

Deshayes, F. et Nahmias, C. (2005). Angiotensin receptors: a new role in cancer? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 16(7), 293-299.

Dević Pavlić, S., Ristić, S., Flego, V., et al. (2012). Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Gene Polymorphism in Lung Cancer Patients. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 16(7), 722-725.

Diall, A. A. (2011). *Étude des aspects pharmaco-épidémiologiques des Inhibiteurs de l'enzyme de conversion au chu du point g* (Pour l'obtention du doctorat en pharmacie). Bamako : Université de Bamako, 98p.

Diarra, C. O. T. (2005). *Les tumeurs cérébrales opérées dans le service de chirurgie orthopédique et de rhumatologie de l'hôpital gabriel toure : Etude épidémiologique, clinique et thérapeutique vitro* (Pour l'obtention du doctorat en pharmacie). Mali : Université de Bamako, 89p.

Drevelgas, A. (2010). *Imaging of Brain Tumors with Histological Correlations*. Springer Science & Business Media.

Dzau, V. J., Bernstein, K., Celermajer, D., et al. (2001). The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *American Journal of Cardiology*, 88(9), 1-20.

Eustache, I. (2016). *Cancer du cerveau : les risques et les symptômes*. e-santé. Récupéré le 12 juin 2017 de <http://www.e-sante.fr/qui-est-risque-cancer-cerveau/2/actualite/603>

George, A. J., Thomas, W. G. et Hannan, R. D. (2010). The renin–angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nature Reviews Cancer*, 10(11), 745-759.

Gilbert, M. R. et Armstrong, T. S. (2007). Management of patients with newly diagnosed malignant primary brain tumors with a focus on the evolving role of temozolomide. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 3(6), 1027-1033.

Giles, G. G. (2012). Epidemiology of brain tumors. *Brain Tumors* (3ème Edition). Edinburgh : W.B. Saunders, p.59-82.

Grajkowska, W., Kotulska, K., Jurkiewicz, E., et al. (2010). Brain lesions in tuberous sclerosis complex. Review. *Folia Neuropathologica*, 48(3), 139-149.

Gross, M. W., Kraus, A., Nashwan, K., et al. (2005). Expression of p53 and p21 in Primary Glioblastomas. *Strahlentherapie und Onkologie*, 181(3), 164-171.

Guillaudeau, A. (2012). *Étude de marqueurs moléculaires et des variants de l'EGFR dans les gliomes infiltrants de l'adulte* (Pour l'obtention du doctorat en sciences). Limoges : Université de limoges, 137p.

Hardell, L., Carlberg, M., Söderqvist, F., et al. (2013). Case-control study of the association between malignant brain tumours diagnosed between 2007 and 2009 and mobile and cordless phone use. *International Journal of Oncology*, 43(6), 1833-1845.

Hattori, M. A., Ben, G. L. D., Carmona, A. K., et al. (2000). Angiotensin I–Converting Enzyme Isoforms (High and Low Molecular Weight) in Urine of Premature and Full-Term Infants. *Hypertension*, 35(6), 1284-1290.

- Hendelman et Walter Jack.** (2013). *Atlas de neuroanatomie fonctionnelle* (Première édition française). Canada : Les Presses de l'Université d'Ottawa, 300p.
- Holick, C. N., Giovannucci, E. L., Rosner, B., et al.** (2007). Prospective study of cigarette smoking and adult glioma: Dosage, duration, and latency. *Neuro-Oncology*, 9(3), 326-334.
- Ichimura, K., Bolin, M. B., Goike, H. M., et al.** (2000). Deregulation of the p14ARF/MDM2/p53 Pathway Is a Prerequisite for Human Astrocytic Gliomas with G1-S Transition Control Gene Abnormalities. *Cancer Research*, 60(2), 417-424.
- Kang, M. R., Kim, M. S., Oh, J. E., et al.** (2009). Mutational analysis of IDH1 codon 132 in glioblastomas and other common cancers. *International Journal of Cancer*, 125(2), 353-355.
- Kelly, J. J. P., Blough, M. D., Stechishin, O. D. M., et al.** (2010). Oligodendroglioma cell lines containing t(1;19)(q10;p10). *Neuro-Oncology*, 12(7), 745-755.
- Khuong-Quang, D.-A., Buczkowicz, P., Rakopoulos, P., et al.** (2012). K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathologica*, 124(3), 439-447.
- Ladd, A. M. G.-Z., Vásquez, A. A., Sayed-Tabatabaei, F. A., et al.** (2005). Angiotensin-Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Polymorphism and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 14(9), 2143-2146.
- Laraqui, A.** (2006). *Étude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédiposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire* (Pour l'obtention du doctorat biochimie). Rabat : Université Mohammed v-agdal, 197p.
- Larousse, É.** (2006a). *Archive Larousse : Larousse Médical - tumeur - tumeur*, <http://www.larousse.fr/archives/medical/page/1035>.
- Larousse, É.** (2006b). *Encyclopédie Larousse en ligne - Localisation de la moelle épinière*. http://www.larousse.fr/encyclopedie/images/Localisation_de_la_moelle_%C3%A9pini%C3%A8re/1002153.

- Lefebvre, J.** (2008). *Polymorphismes génétiques et variations interindividuelles de la réponse aux agents antihypertenseurs* (Pour l'obtention du doctorat en pharmacie). Canada : Université Laval, 173p.
- Lian, M., Jiang, H., Wang, H., et al.** (2015). Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms is associated with risk of glioma in a Chinese population. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 16(2), 443-447.
- Loiseau, H., Huchet, A. et Baldi, I.** (2010). Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives. *Neurologie.com*, 2(4), 83-86.
- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., et al.** (2007). The 2007 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*, 114(2), 97-109.
- Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., et al.** (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6), 803-820.
- Lukic, S., Nikolic, A., Alempijevic, T., et al.** (2011). Angiotensin-Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Polymorphism in Patients with Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Digestive Surgery*, 28(4), 258-262.
- Malmer, B., Adatto, P., Armstrong, G., et al.** (2007). GLIOGENE—an International Consortium to Understand Familial Glioma. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 16(9), 1730-1734.
- Marieb, N. E.** (2008). *Biologie humaine Principes d'anatomie et de physiologie* (8ème édition). France : Pearson Education, 730p.
- Marieb, N. E. et Hoehn, K.** (2015). *Anatomie et physiologie humaines Adaptation de la 9^e édition américaine*. Cannada : Pearson, 1400p.
- Martins-Gomes, A.** (2012). *Nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement du glioblastome : exemple du développement d'une protéine pro-apoptotique* (Pour l'obtention du doctorat en pharmacie). Grenoble : Université Joseph Fourier, 95p.
- McNeill, K. A.** (2016). Epidemiology of Brain Tumors. *Neurologic Clinics*, 34(4), 981-998.

- McPherson, C. (2016).** Gliomas, Astrocytoma, Oligodendroglioma, Glioblastoma. Récupéré le 19 juin 2017 de <http://www.mayfieldclinic.com/PE-glioma.htm>.
- Mehri, S., Baudin, B., Mahjoub, S., et al. (2010).** Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism in a Tunisian healthy and acute myocardial infarction population. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 14(1), 85-91.
- Mertelsmann, R., Engelhardt, M. et Berger, D. P. (2010).** *Précis d'hématologie et d'oncologie*. France : Springer, 1022p.
- Moore, A. J. et Newell, D. W. (2006).** *Tumor Neurosurgery: Principles and Practice*. London : Springer, 352p.
- Morin, Y. (2002).** *Petit Larousse de la médecine*. France : Larousse, 1087p.
- Müller-Esterl, W. (2007).** *Biochimie et biologie moléculaire*. France : DUNOD, 654p.
- Namazi, S., Monabati, A., Ardeshtir-Rouhani-Fard, S., et al. (2010).** Association of angiotensin I converting enzyme (insertion/deletion) and angiotensin II type 1 receptor (A1166C) polymorphisms with breast cancer prognostic factors in Iranian population. *Molecular Carcinogenesis*, 49(12), 1022-1030.
- Nasser, M. (2011).** *Étude de la protection vasculaire par l'angiotensine IV. Role dans le diabète et le traumatisme crânien* (Pour l'obtention du doctorat en médecine). Limoges : Université de Limoges, 156p.
- Nguyen, A. (2014).** *Mécanismes de résistance à la chimiothérapie dans les gliomes de haut grade de l'enfant: implications des systèmes de réparation de l'ADN et de l'hypoxie intra-tumorale* (Pour l'obtention du doctorat en médecine). Strasbourg : Université de Strasbourg, 230p.
- Ohgaki, H. et Kleihues, P. (2005).** Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathologica*, 109(1), 93-108.
- Ohgaki, H. et Kleihues, P. (2007).** Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. *The American Journal of Pathology*, 170(5), 1445-1453.
- Ostrom, Q. T., McCulloh, C., Chen, Y., et al. (2012).** Family History of Cancer in Benign Brain Tumor Subtypes Versus Gliomas. *Frontiers in Oncology*, 2.

- Pearce, M. S., Salotti, J. A., Little, M. P., et al.** (2012). Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 380(9840), 499-505.
- Perry, A. et Wesseling, P.** (2016). Histologic classification of gliomas. *Handbook of Clinical Neurology*, 134, 71-95.
- Pinel, J.** (2007). *Biopsychologie* (Sixième édition). Paris : Pearson, 600p.
- Rajaraman, P., Roos, A. J. D., Stewart, P. A., et al.** (2004). Occupation and risk of meningioma and acoustic neuroma in the United States. *American Journal of Industrial Medicine*, 45(5), 395-407.
- Richard, D., Camps, J., Eugene, D., et al.** (2013). *Neurosciences 190 fiche de cours, 70 QCM, 450 schémas, focus biomédicaux*. Paris : Dunod, 608p.
- Roos, A. J. D., Stewart, P. A., Linet, M. S., et al.** (2003). Occupation and the risk of adult glioma in the United States. *Cancer Causes & Control*, 14(2), 139-150.
- Röösl, M., Feychting, M. et Schüz, J.** (2014). Use of Mobile Phones and Brain Cancer Risk in Children?. In: *Tumors of the Central Nervous System, Volume 13*. Springer Netherlands: M. A. Hayat, (p. 293-300).
- Sadetzki, S., Chetrit, A., Freedman, L., et al.** (2005). Long-Term Follow-up for Brain Tumor Development after Childhood Exposure to Ionizing Radiation for Tinea Capitis. *Radiation Research*, 163(4), 424-432.
- Sameer, A. S., Nissar, S., Bashir, S., et al.** (2011). ACE Polymorphism in Colorectal Cancer Patients of Kashmiri Population – A Short Report. *The Open Colorectal Cancer Journal*, 4(1).
- Saqer, L. S., Khammash, H. A., Shurrab, E. L., et al.** (2016). Association Between Angiotensin Converting Enzyme Gene Insertion\Deletion Polymorphism and Coronary Heart Disease in Gaza Strip. *International Journal of Biomedical Materials Research*, 4(3), 18.

- Sayed-Tabatabaei, F. A., Oostra, B. A., Isaacs, A., et al.** (2006). ACE Polymorphisms. *Circulation Research*, 98(9), 1123-1133.
- Schwartzbaum, J. A., Fisher, J. L., Aldape, K. D., et al.** (2006). Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nature Reviews Neurology*, 2(9), 494-503.
- Schwegler, J. et Lucius, R.** (2013). *Le corps humain : anatomie et physiologie*. France : Maloine, 450p.
- Scotte, F., Colonna, P. et Andrieu, J.-M.** (2008). *Cancérologie*. Paris : Ellipses, 316p.
- Sherwood.** (2006). *Physiologie Humaine* (2ème édition). Cannada : de boek, 629p.
- Silverthorn, D. U.** (2007). *Physiologie humaine Une approche intégrée* (4ème édition). Paris : Pearson Education France, 992p.
- Smith, S.** (2011). *Exposure to vinyl chloride may cause brain cancers*. *Brain injury law center*. Récupéré le 20 juin 2017 de <http://www.brain-injury-law-center.com/latest-news/exposure-to-vinyl-chloride-may-cause-brain-cancers/>.
- Solomon, D. A., Wood, M. D., Tihan, T., et al.** (2016). Diffuse Midline Gliomas with Histone H3-K27M Mutation: A Series of 47 Cases Assessing the Spectrum of Morphologic Variation and Associated Genetic Alterations. *Brain Pathology*, 26(5), 569-580.
- Sun, T., Warrington, N. M., Luo, J., et al.** (2014). Sexually dimorphic RB inactivation underlies mesenchymal glioblastoma prevalence in males. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(9), 4123-4133.
- Taylor, T. E., Furnari, F. B. et Cavenee, W. K.** (2012). Targeting EGFR for Treatment of Glioblastoma: Molecular Basis to Overcome Resistance. *Current cancer drug targets*, 12(3), 197-209.
- Tchelougou, D.** (2013). *Hypertension artérielle essentielle : facteurs de risque et polymorphismes des gènes du système rénine-angiotensine au Burkina Faso* (Pour l'obtention du Master II en Biologie Moléculaire). Ouagadougou : Université de ouagadougou, 52p.

- Tsuruoka, C., Kakinuma, S. et Shimada, Y.** (2013). Childhood exposure to ionizing radiation and brain tumors. *Hoshasen Seibutsu Kenkyu*, 48(2), 123-136.
- Verma, M.** (2009). *Methods of Molecular Biology, Cancer Epidemiology*. Humana Press, 484p.
- Vida, S., Richardson, L., Cardis, E., et al.** (2014). Brain tumours and cigarette smoking: analysis of the INTERPHONE Canada case-control study. *Environmental Health*, 13, 55.
- WHO.** (2012). *Fact Sheets by Population. World Health Organization*. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- Widmaier, E., Raff, H. et Strang, T. K.** (2013). *Physiologie humaine VANDER - Les mécanismes du fonctionnement de l'organisme*. France : MAoine, 766p.
- Wrensch, M., Minn, Y., Chew, T., et al.** (2002). Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-Oncology*, 4(4), 278-299.
- Yadav, A. K., Renfrow, J. J., Scholtens, D. M., et al.** (2009). Monosomy of Chromosome 10. Associated With Dysregulation of Epidermal Growth Factor Signaling in Glioblastomas. *JAMA*, 302(3), 276-289.
- Yaren, A., Turgut, S., Kursunluoglu, R., et al.** (2006). Association between the a Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme Gene and Tumor Size of Breast Cancer in Premenopausal Patients. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 210(2), 109-116.
- Zhang, K., Cheng, D., Yi, L., et al.** (2014). Association between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and susceptibility to cancer: a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 7(9), 6291-6300.
- Zhang, Y., He, J., Deng, Y., et al.** (2011). The insertion/deletion (I/D) polymorphism in the Angiotensin-converting enzyme gene and cancer risk: a meta-analysis. *BMC Medical Genetics*, 12, 159. <https://doi.org/10.1186/1471-2350-12-159>.

ANNEXES

Annexe 1 : Formulaire de Consentement



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère Algérien de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Constantine 1
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de Biologie Animale

Formulaire de Consentement

Je soussigné (e), certifie, donner mon consentement éclairé pour participer à l'étude sur les tumeurs cérébrales, en autorisant les responsables de la présente étude : Mlle ACHOU Rayene et Mr ABADA Mohamed Said, sous encadrement de Dr. SEMMAM Ouarda, à consulter mes données médicales et à effectuer des prélèvements sanguins dans le but de procéder à une étude génétique.

Patient:

Nom et prénom (en Majuscule) :

Tuteur légal du patient :

Signature : Date :

Médecin traitant :

Je soussigné (e), avoir expliqué (e) l'étude au patient ou à son représentant légal.

Nom et prénom (en Majuscule) :

Signature : Date :

Annexe 2 : Questionnaire sur les tumeurs cérébrales

Informations Générales :

Service :

Numéro du dossier : Date :

Nom : Prénom : Sexe : Féminin Masculin

Date de naissance : Age :

Adresse Actuelle :

Origine :

Situation Familiale : Marié (e) Célibataire divorcé (e) Autres

Niveau d'étude : jamais d'étude Primaire Moyen Secondaire Universitaire

Profession :

Antécédents personnels :

Antécédents familiaux : cas similaire dans la famille : oui non

Si oui précisez le membre de la famille atteint :

Autres tumeurs : oui non

Si oui, précisez les membres de la famille atteint :

Autres antécédents familiaux :

Usage du téléphone portable : fréquent modéré Jamais

Tabagisme actif : oui non

si oui : nombre de paquet/an. :

Tabagisme passif : oui non

Usage de plastique : oui non

Radiothérapie antérieure : oui non

Découverte en : (mois) / (année)

Type histologique :

Stade :

Résultat biopsie :

Traitements : Chirurgie : oui non

Si oui, précisez le type de chirurgie.

Chimiothérapie : oui non

Si oui précisez le protocole :

Radiothérapie: oui non

Si oui précisez le nombre de séances :

Autres traitement:

Etat actuel du patient : décédé(e) : maladie actuelle autres

vivant(e) : stationnaire rechute rémission guérison

Annexe 3 : Technique d'extraction d'ADN

1- Préparation des leucocytes

- Dans un tube falcon de 50 ml, mettre le sang et compléter à 25 ml avec du TE 20 :5 laisser 10 mn dans la glace.
- Centrifuger 10 mn à 3900 rpm.
- Aspirer le surnageant avec la trompe à vide.
- Ajouter quelques ml de TE 20 :5 au culot et le remettre en suspension.
- Compléter à 25 ml avec du TE 20 : 5 et laisser 10 mn dans la glace.
- Centrifuger dans les mêmes conditions que la première fois.
- Aspirer le surnageant avec la trompe à vide : obtention d'un culot leucocytaire.

2- Extraction de l'ADN

- Transvaser le culot des leucocytes dans un tube falcon de 15 ml.
- Ajouter 3 ml de tampon de lyse en dilacérant le culot.
- Ajouter 200 µl de SDS à 10%.
- Ajouter 100µl de protéinase K à 10 mg/ml.
- Agiter le tube sur une roue à 27 °C une nuit.
- Le lendemain, refroidir dans la glace.
- Ajouter 1 ml de NaCl 4M et agiter vigoureusement à la main.
- Remettre 5 mn dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 15 mn à 2500 rpm.
- Transvaser le surnageant dans un tube falcon de 50ml, ajouter deux fois son volume d'éthanol absolu préalablement refroidi (environ 8 ml) et agiter en retournant le tube plusieurs fois : la pelote d'ADN se forme. (laisser éventuellement 30 mn à -20°C si la pelote ne se forme pas).
- Récupérer la pelote d'ADN avec une pipette pasteur et la rincer deux fois dans l'éthanol à 70 %.
- Mettre la pelote dans un tube nunc (eppendorf) stérile.

3- Solubilisation

- Ajouter entre 300 et 1000 µl de TE 10 :1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée
- Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jour).

Annexe 4 : Préparation du TBE 1X

On prépare le TBE 10X : Tris 108g + acide Borique 55g + EDTA 9.3g + H₂O distillée 1L, puis on fait une dilution pour obtenir un TBE 1X, on prend 100 ml TBE et on complète le volume avec de l'H₂O distillée jusqu'à 1000 ml.

RÉSUMÉS

Résumé

Notre étude cas-témoin comporte une population de 36 sujets répartie en deux groupes, 11 patients atteints de tumeurs cérébrales âgés entre 3 et 67 ans et 25 témoins. L'objectif de ce travail est d'explorer les facteurs de risques les plus courants dans l'apparition de ce type de cancer et de démontrer une possible association entre le polymorphisme insertion/délétion de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les tumeurs cérébrales.

Une extraction de l'ADN leucocytaire est réalisée pour la population d'étude. Le génotypage du polymorphisme I/D de l'ECA est déterminé par la méthode PCR directe.

Les résultats relevés montrent que l'apparition des tumeurs cérébrales est majoritaire chez les adultes âgées entre 50 et 69 ans, avec une prédominance du sexe masculin et un sexe-ratio de 1,75. L'étude des facteurs de risque a révélé que 28,6 % des patients sont des fumeurs et exclusivement de sexe masculin, 81,8 % utilisent le téléphone portable de façon modérée, l'un de nos sujets présente le syndrome de la sclérose tubéreuse de Bourneville et un seul cas a une histoire familiale. Par ailleurs, aucun patient n'utilise ou ne travaille dans le secteur du plastique et aussi n'a eu recours à la radiothérapie. L'étude clinique montre que le type histologique le plus répondu est le glioblastome tandis que le grade IV est le plus représenté.

Enfin les résultats de l'étude moléculaire, indiquent que 100% des patients sont du génotype homozygote DD, et aucun sujet ne présente les autres génotypes (ID et II), ce qui ne permet pas de déterminer les fréquences génotypiques et alléliques de ce polymorphisme, et aussi de confirmer ou nier l'association entre le génotype DD et les tumeurs cérébrales. Néanmoins, d'autres études sur un échantillon encore plus large sont nécessaires pour confirmer cette constatation.

Mots clefs : tumeurs cérébrales, facteurs de risque, enzyme de conversion de l'angiotensine, polymorphisme.

Summary

Our case-control study included a population of 36 subjects divided into two groups, 11 patients with cerebral tumors aged between 3 and 67 years and 25 controls. The aim of this work is to explore the most common risk factors in the development of this type of cancer and to demonstrate a possible association between the insertion / deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme cerebral tumors.

Extraction of the leukocyte DNA was carried out for the study population; the sequence of interest was amplified by Polymerase Chain Reaction and analyzed by electrophoresis.

The results show that the appearance of brain tumors is predominant in adults aged between 50 and 69 years, with a male predominance and a sex ratio of 1.75. The study of the risk factors revealed that 28.6% of the patients are smokers and exclusively male, 81.8% use the mobile phone in a moderate way, one of our subjects presents the syndrome of the tuberous sclerosis Of Bourneville and only one case has a family history. Moreover, no patient uses or works in the plastic sector and also has used radiotherapy. The clinical study shows that the most responded histological type is glioblastoma while grade IV is the most represented.

Finally, the results of the molecular study indicate that 100% of the patients are of the homozygote DD genotype, and no subject presents the other genotypes (ID and II), which makes it impossible to determine the genotypic and allelic frequencies of this polymorphism , And also to confirm or deny the association between the DD genotype and the brain tumors. Nevertheless, further studies on an even wider sample are needed to confirm this finding.

Keywords: brain tumors, risk factors, angiotensin converting enzyme, polymorphism.

ملخص

دراسة المرضى والشواهد ويبلغ عددهم 36 شخص تقسيمها إلى مجموعتين، 11 مريضا يعانون من أورام الدماغ تتراوح أعمارهم بين 3 و 67 سنوات و 25 شهود. والهدف من هذا العمل هو استكشاف عوامل المخاطر الأكثر شيوعا في التسبب في هذا النوع من السرطان ونبرهن على وجود علاقة محتملة بين تعدد الأشكال الإدراج / حذف أنزيم تحويل أنجيوتنسين مثبطات انزيم و أورام المخ.

وأجري استخراج الحمض النووي للكربية البيضاء من مجتمع الدراسة، تم تضخيم التسلسل الفائدة بواسطة PCR وتحليلها بواسطة الكهربائي.

وأظهرت النتائج أن ظهور أورام المخ يسود في كبار السن ما بين 50 و 69 عاما مع غلبة الذكور وبنسبة جنس مقدارها 1.75. كشفت دراسة عوامل الخطر التي 28.6% من المرضى هم من المدخنين وحصرا من الذكور، والهواتف المحمولة 81.8% استخدامها في الاعتدال، واحدة من رعايانا ديه متلازمة التصلب درني بورنفييل وحالة واحدة فقط لديه تاريخ عائلي. وبالإضافة إلى ذلك، لا يستخدم المريض أو يعمل في قطاع الصناعات البلاستيكية وأيضا لم تستخدم الإشعاع. وتبين دراسة سريرية أن معظم ردت نوع النسيجي هو ورم أرومي في حين الصف الرابع هو الأكثر تمثيلا. وأخيرا، توضح الدراسة الجزيئية أن 100% من استجاب هو ورم من المرضى والضوابط لديهم النمط الجيني متماثل DD من تعدد الأشكال الإدراج / حذف أنزيم المحول أنجيوتنسين، والتي لا تسمح لتحديد راثية وتردد أليلية من هذا التعدد، فضلا على تأكيد أو نفي العلاقة بين هذا النمط الجيني وأورام المخ. ومع ذلك، هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتأكيد هذه النتيجة.

الكلمات الرئيسية : أورام المخ، وعوامل الخطر، الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

**IMPLICATION DU POLYMORPHISME I/D DU GÈNE DE L'ENZÏME DE
CONVERSION DE L'ANGIOTENSINE DANS LES TUMEURS CÉRÉBRALES**

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique moléculaire.

Résumé

Notre étude cas-témoin comporte une population de 36 sujets répartie en deux groupes, 11 patients atteints de tumeurs cérébrales âgés entre 3 et 67 ans et 25 témoins. L'objectif de ce travail est d'explorer les facteurs de risques les plus courants dans l'apparition de ce type de cancer et de démontrer une possible association entre le polymorphisme insertion/délétion de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et les tumeurs cérébrales.

Une extraction de l'ADN leucocytaire est réalisée pour la population d'étude. Le génotypage du polymorphisme I/D de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est déterminé par la méthode PCR directe.

Les résultats obtenus montrent que l'apparition des tumeurs cérébrales est majoritaire chez les adultes âgées entre 50 et 69 ans, avec une prédominance du sexe masculin et un sexe-ratio de 1,75. L'étude des facteurs de risque a révélé que 28,6 % des patients sont des fumeurs et exclusivement de sexe masculin, 81,8 % utilisent le téléphone portable de façon modérée, l'un de nos sujets présente le syndrome de la sclérose tubéreuse de Bourneville et un seul cas a une histoire familiale. Par ailleurs, aucun patient n'utilise ou ne travaille dans le secteur du plastique et aussi n'a eu recours à la radiothérapie. L'étude clinique montre que le type histologique le plus répondu est le glioblastome tandis que le grade IV est le plus représenté.

Enfin les résultats de l'étude moléculaire, indiquent que 100% des patients sont du génotype homozygote DD, et aucun sujet ne présente les autres génotypes (ID et II), ce qui ne permet pas de déterminer les fréquences génotypiques et alléliques de ce polymorphisme, et aussi de confirmer ou nier l'association entre le génotype DD et les tumeurs cérébrales. Néanmoins, d'autres études sur un échantillon encore plus large sont nécessaires pour confirmer cette constatation.

Mots clefs : tumeurs cérébrales, facteurs de risque, enzyme de conversion de l'angiotensine, polymorphisme.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de biologie et génétique moléculaire.

Jury d'évaluation :

Président du jury :	SATTA Dalila	(Pr. - UFM Constantine 1).
Encadreur :	SEMMAME Ouarda	(M.C.B - UFM Constantine 1).
Co-encadreur :	SAHLI Lakhdar Khalil	(Dr - HMRU Constantine).
Examineur :	SEDRATI Khadidja	(M.C.B - UFM Constantine1).

Date de soutenance : 06/07/2017