

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  
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة  
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*

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

**Étude moléculaire des facteurs de risque génétique associés  
aux cancers du sein : polymorphisme du gène ACE  
(Angiotensin-Converting Enzyme)**

---

Présenté et soutenu par : GHEMARI Meissa Labiba

Le 09/07/2019

Jury d'évaluation :

**Président :** SATTA Dalila (Prof - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadreur :** REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur :** SEMMAM Ouarda (MC-B - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire  
2018 - 2019

# Remerciements

En préambule à ce mémoire nous remercions « **Allah** » le tout puissant qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces longues années d'études ainsi que la force et la volonté pour préparer ce travail

Je tiens à remercier mon cher encadreur **Dr. REZGOUN Mohamed Larbi**, pour ses précieux conseils et son aide durant toute la période de formation en génétique et aussi durant la réalisation de ce travail.

Mes vifs remerciements vont également aux membres du jury **Pr SATTA Dalila et Dr SEMMAM Ouarda** pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon mémoire en acceptant d'examiner ma thèse et de l'enrichir.

Mes remerciements vont aussi au **Pr. FILALI et Pr BEDDAR** pour m'avoir accueilli au niveau de leurs services, Merci également à **Dr. BOUKHENEF Mariam** et aux **infirmiers** du service et de **HDJ** pour toute leur aide.

Mes remerciements, mon profond respect et ma loyale considération vont aussi **à toute les patientes qui ont acceptés de faire partie dans cette étude.**

Je remercie aussi à **Mme. REZGOUNE D et Mme DADCI Yasmina** pour leur patience et effort durant la réalisation de la partie pratique.

A tous les enseignants de la faculté de biologie animale et surtout mes enseignants de formation en Génétique merci vraiment pour vos efforts.

Enfin, je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près et de loin à la réalisation de ce travail.

# Dédicaces

Au début je remercie **Dieu** qui m'a vraiment aidé pour terminer mes études après un long cycle de formation et de terminer ce travail de fin d'études.

Du profond de mon cœur je dédie ce mémoire à ceux qui sont chers à moi et ceux qui m'ont soutenu :

À ma **Maman**, ma source de tendresse et de conseils, mon premier école, la grande femme qui a implanté dans mon esprit que des belles leçons, tu m'a éduqué un jour que personne ne peut te priver de tes rêves et personne n'a le pouvoir de mettre des limites à tes capacités, et voilà aujourd'hui je peux t'offrir maman ce travail, le fruit de mes rêves .

À mon cher **Papa**, ma source de courage de fierté, pour ces longues années de sacrifices et de privations seulement pour me pousser et m'aider à réaliser mes rêves, tu es ma dose d'amour de confiance et le secret de ma personnalité, ce travail et cet endroit ou je suis c'était grâce a toi papa et à maman.

Maman, Papa ce dédicace ne suffit jamais pour vous remercier je prie le bon dieu de vous garder pour moi une joie dans ma vie.

À mes **sœurs Nahla Zeineb** et **Hawa Soundous** pour vos grands cœurs, vous êtes mes anges qui ont partagé avec moi tous mes souvenirs, ma vie ne serait jamais merveilleuse sans votre présence et votre soutien. À mon frère **Ryad** et mon neveu le nouveau membre dans la famille le cher **Iyad Taha Yaakoub**.

À mes deux familles **Ghemari** et **Harchaoui** à mes tantes mes oncles mes cousins et cousines grands et petits.

À mes amies intimes **Rawene**, **Nedjma** et **Zina** a mes amis d'études un par un et surtout un grand merci à **Abdou** pour son soutien moral.

À **Tata Siham** pour son aide son effort et surtout pour son cœur blanc, merci infiniment.

À tous mes professeurs pour vos efforts pendant cette formation merci a vous tous.

**Maissa Labiba**

# Abréviations

- **AA** : Acide Aminé
- **ADN** : Acide DésoxyriboNucléique
- **ARN** : Acide RiboNucléique
- **ARNm** : ARN messenger
- **Av. J.-C.** : Avant Jésus Christ
- **BARD1** : BRCA1-Associated RING Domain 1
- **ATM** : Ataxia Telangiectasia Mutated
- **BBP** : Bleu de Bromo-Phénol
- **BET** : Bromure d'ETHidium
- **BRCA1** : BReast CAncer 1
- **BRCA2** : BReast CAncer 2
- **BRCA3** : BReast CAncer 3
- **BRCT** : Breast cancer CTerminus
- **CCI** : Carcinome Canalaire Infiltrant
- **CCIS** : Carcinome Canalaire In Situ
- **CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- **CDH1** : CaDHerin-1
- **CHEK2** : CHEckpoint Kinase 2
- **CLI** : Carcinome Lobulaire Infiltrant
- **CLIS** : Carcinome Lobulaire In Situ
- **CS** : Cancer du Sein
- **D** : Délétion
- **ECA** : Enzyme de conversion de l'angiotensine
- **ER** : Estrogen Receptor
- **FSH** : Follicle Stimulating Hormone
- **GnRH** : Gonadotropin Releasing Hormone
- **HE** : Hématoxyline-Éosine
- **HTS** : HormonoThérapie de Substitution
- **I** : Insertion
- **IARC** : International Agency for Research on Cancer
- **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- **Kb** : Kilo-Base

- **KDa** : **Kilo-Dalton**
- **LBK1** : **Liver Kinase B1**
- **LH** : **Luteinizing Hormone**
- **NCBI** : **National Center for Biotechnologie Information**
- **NOS** : **carcinome canalaire Not Otherwise Specified**
- **NST** : **No Special Type**
- **OCR** : **Ovarian Cluster Region**
- **PALB2** : **Partner And Localizer of BRCA2**
- **Pb** : **Pair de base**
- **P53** : **Protein 53**
- **PCR** : **Polymerase Chain Reaction**
- **PI3K** : **PhosphoInositide 3-Kinase**
- **PM** : **Poids Moléculaire**
- **PTEN** : **Phosphatase and TENsin homolog**
- **RAD50** : **RADiation sensitive 50**
- **RAD51** : **RADiation sensitive 51**
- **RFLP** : **Polymorphisme de Longueur de Fragment de Restriction**
- **SBR** : **Scarff-Bloom et Richardson**
- **SRA** : **Système Rénine-Angiotensine**
- **STK11** : **Serine Threonine Kinase 11**
- **TNM** : **Tumor , Nodes, Metastasis**
- **UICC** : **Union Internationale pour la lutte Contre le Cancer**
-

# Table des matières

Introduction

Page 01

## Partie bibliographique

### Chapitre I : Généralité sur le sein

<b>I Anatomie du sein</b> .....	03
<b>I-1- Vascularisation, drainage lymphatique et innervation du sein</b> .....	03
I-1-1- Artères .....	03
I-1-2- Veines .....	04
I-1-3- Drainage lymphatique du sein .....	04
I-1-4- Innervation .....	05
<b>I-2-Développement et organogenèse</b> .....	05
I-2-1- Embryologie .....	05
I-2-2- Les anomalies du développement .....	05
<b>I-3- Les stades de développement de la glande mammaire chez la femme</b> .....	05
<b>II- Histologie de la glande mammaire</b> .....	06
<b>III- Physiologie du sein</b> .....	08

### Chapitre II : Aspects cliniques et biologique du cancer du sein

<b>I- Définition</b> .....	10
<b>II- Historique</b> .....	10
<b>III- Épidémiologie</b> .....	11
<b>IV- Facteurs de risques</b> .....	12
<b>IV-1-Facteurs liés à la reproduction</b> .....	12
<b>IV-2-Facteurs de risque personnel</b> .....	12
<b>IV-3-Facteurs de risques hormonaux</b> .....	13
<b>IV-4-Facteurs de risques liés au mode de vie</b> .....	14
<b>IV-5-Facteurs de risques environnementaux</b> .....	15
<b>IV-6-Facteurs de risque génétique</b> .....	15
<b>V- Classification des cancers du sein</b> .....	15
<b>V-1- Cancer du sein <i>in situ</i></b> .....	15
V-1-1- Carcinome Canalaire <i>In Situ</i> (CCIS).....	15
V-1-2- Carcinome Lobulaire <i>In Situ</i> (CLIS).....	16
<b>V-2-Cancer infiltrant</b> .....	16
V-2-1- Grade et classification TNM .....	17
<b>VI- Les signes cliniques du cancer du sein</b> .....	18
<b>VII-Diagnostic</b> .....	19
<b>VII-1- Diagnostic clinique</b> .....	19
<b>VII-2- Diagnostic différentiel</b> .....	20

VIII- Pronostic .....	20
IX- Dépistage .....	20
X- Traitements .....	21

## Chapitre III : Génétique du cancer du sein

I- Gènes impliqués dans la cancérogenèse mammaire .....	23
I-1- Les antécédents familiaux .....	23
I-2- Les gènes de prédispositions .....	23
I-2-1- <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> .....	24
I-2-2- Autres gènes associés au cancer du sein .....	26
a- Le gène <i>P53</i> .....	26
b- Le gène <i>BRCA3</i> .....	26
c- Le gène de la maladie de Cowden <i>PTEN</i> .....	27
d- Les gènes <i>hMSH2</i> , <i>hMLH1</i> , <i>hPMS1</i> et <i>hPMS2</i> .....	27
e- Le gène de l'ataxie télangiectasie <i>ATM</i> .....	27
f- Le gène <i>CDH1</i> .....	27
g- Le gène <i>STK11/LKB1</i> et le syndrome de Peutz-Jeghers .....	28
h- Le gène <i>PALB2</i> .....	28
i- <i>CHEK2</i> .....	28
II- Modifications épigénétiques .....	28
III- Conseil génétique .....	29
IV- Le gène <i>ACE</i> .....	30
IV-1- Définition .....	30
IV-2- Structure de l'ECA .....	30
IV-3- Fonction de l'ECA .....	31
IV-4- Le gène <i>ACE</i> .....	32
IV-5- Polymorphismes génétiques du gène <i>ACE</i> .....	32
IV-6- Corrélation phénotype- génotype .....	33
IV-7- L'association du polymorphisme I/D de l' <i>ACE</i> à la carcinogenèse .....	34

# Partie pratique

## Patients et méthodes

I- Étude statistique .....	35
II- Étude anatomo-pathologique .....	35
III- Étude moléculaire .....	38
1- Patients .....	38
2- Témoins.....	38
3- Analyse génétique.....	39
4- Analyse statistique.....	42

## Résultats

Résultats et discussion .....	45
Conclusion et perspectives .....	72
Références bibliographiques .....	75

## Résumés

# Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Anatomie du sein .....	03
<b>02</b> : la vascularisation de la glande mammaire .....	04
<b>03</b> : le drainage lymphatique du sein .....	04
<b>04</b> : Développement de la glande mammaire chez les mammifères .....	06
<b>05</b> : Représentation schématique du sein en coupe histologique .....	06
<b>06</b> : Représentation schématique des parois des canaux galactophores et des acini .....	07
<b>07</b> : Schéma représentatif du contrôle hormonal de la lactation .....	09
<b>08</b> : Spectre des mutations germinales identifiées dans les gènes <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> .....	25
<b>09</b> : Structure des ECA somatique et germinale .....	31
<b>10</b> : Système rénine angiotensine et kinine kallikréine .....	31
<b>11</b> : Polymorphismes génétique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine .....	32
<b>12</b> : Deux pièces de mastectomie complète avec curage axillaire .....	36
<b>13</b> : Prélèvement du mamelon et de la tumeur recherchée.....	36
<b>14</b> : Ganglions axillaire prélevés depuis le curage .....	37
<b>15</b> : Profil de migration électrophorétique des produits de PCR et différents génotypes des malades	42
<b>16</b> : Répartition selon la tranche d'âge.....	45
<b>17</b> : Répartition selon le statut marital.....	46
<b>18</b> : Répartition selon le nombre d'enfants.....	47

<b>19</b> : Répartition selon la profession.....	48
<b>20</b> : Répartition selon l'allaitement .....	49
<b>21</b> : Répartition selon le statut ménopausique .....	51
<b>22</b> : Répartition selon les facteurs hormonaux.....	52
<b>23</b> : Répartition selon l'obésité .....	53
<b>24</b> : Répartition selon les antécédents familiaux .....	55
<b>25</b> : Répartition selon le type histologique .....	56
<b>26</b> : Répartition selon l'âge .....	57
<b>27</b> : Répartition selon le sexe.....	58
<b>28</b> : Répartition selon le grade.....	59
<b>29</b> : Répartition selon le type de prélèvement.....	60
<b>30</b> : Répartition selon le type histologique.....	61
<b>31</b> : Répartition selon la localisation .....	62
<b>32</b> : Profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR après migration.....	63
<b>33</b> : Fréquences génotypiques .....	64
<b>34</b> : Fréquences alléliques .....	65
<b>35</b> : Représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans différentes études	70
<b>36</b> : Représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans différentes études.....	71

# Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b> : Séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région d'intérêt .....	40
<b>02</b> : Composition du milieu réactionnel de la PCR pour l'amplification .....	41
<b>03</b> : Programme du thermocycleurs pour l'amplification de la région d'intérêt .....	41
<b>04</b> : Tableau de contingence croisé.....	43
<b>05</b> : Formulation des différents modèles de comparaison .....	44
<b>06</b> : Répartition selon la tranche d'âge.....	45
<b>07</b> : Répartition selon statut marital.....	46
<b>08</b> : Répartition selon le nombre d'enfants .....	47
<b>09</b> : Répartition selon la profession .....	48
<b>10</b> : Répartition selon L'allaitement.....	49
<b>11</b> : Répartition selon le statut ménopausique .....	51
<b>12</b> : Répartition selon les facteurs hormonaux .....	52
<b>13</b> : Répartition selon l'obésité .....	53
<b>14</b> : Répartition selon les antécédents familiaux.....	55
<b>15</b> : Répartition selon le type histologique .....	56
<b>16</b> : Répartition selon l'âge.....	57

<b>17</b> : Répartition selon le sexe.....	58
<b>18</b> : Répartition selon le grade.....	59
<b>19</b> : Répartition selon le type de prélèvement.....	60
<b>20</b> : Répartition selon le type histologique.....	61
<b>21</b> : Répartition selon la localisation.....	62
<b>22</b> : Fréquences génotypiques et alléliques.....	64
<b>23</b> : Résultats de l'analyse statistique de l'effet du polymorphisme I/D.....	66
<b>24</b> : Recueil des fréquences génotypiques et alléliques rapportées dans différentes études....	69

Les cancers figurent parmi les principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde, on comptait approximativement 14 millions de nouveaux cas et 8,2 millions de décès chaque année (**Martel *et al.*, 2012**). Le cancer existe en plus de 100 types. Ces cellules anormales possèdent un potentiel d'invasion et de métastase conduisant éventuellement à une propagation incontrôlée dans d'autres parties du corps (**Cooper, 2000**).

Le cancer du sein constitue une pathologie hétérogène et multifactorielle qui naît de l'échappement de cellules mammaires aux mécanismes de contrôle de la prolifération, c'est le cancer le plus fréquent et la principale cause de mortalité par cancer chez les femmes (**Molinie *et al.*, 2008**). C'est la première cause de mortalité chez la femme en Europe. C'est un cancer qui touche plus de 37 000 nouveaux cas par an en France et est responsable de plus de 11 000 décès estimés en 2000. Il est également considéré comme étant le premier cancer de la femme au Maroc et en Jordanie (**Abalkail *et al.*, 2003; Molinie *et al.*, 2008**).

L'Algérie enregistre environ 20 000 nouveaux cas de cancer par an, et le cancer du sein représente 25% de ces cas. Sur une période de dix années, la wilaya d'Alger a enregistré 12 000 cas de cancer dont 3000 cas de cancer du sein. On déclare chaque année 7 500 nouveaux cas du cancer du sein (sur 35 000 cas annuels, toute localisation confondue). La mortalité décroît de 1,3% en moyenne par an, le nombre de nouveaux cas a baissé de 2,1% puis de 3,3% entre 2005 et 2006 (**Registre des tumeurs d'Alger, 2005**).

De nos jours, plusieurs facteurs de risque contribuent à l'apparition du cancer du sein, mais aucun facteur n'a pu être impliqué directement dans la pathogénie de ce cancer, à l'exception de la transmission héréditaire de certains gènes de prédisposition, comme *BRCA1* ou *BRCA2*; deux gènes impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN (**Struwing *et al.*, 1997**). Les travaux réalisés ces dernières années en génétique ont permis d'identifier un grand nombre de gènes potentiellement incriminés dans la survenue du cancer du sein. Parmi les gènes candidats les plus prometteurs, figure le gène qui code pour l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine (ECA); une enzyme qui intervient dans le contrôle de la pression artérielle. Elle catalyse en fait la conversion de l'angiotensine I (un peptide inactif) en angiotensine II, qui est un puissant vasoconstricteur. En contractant les parois des artères, il tend à augmenter la pression du sang qui s'écoule dans ces vaisseaux. L'ECA est localisée à la face interne de tous les vaisseaux (artères, veines et capillaires); elle est donc distribuée dans l'organisme entier, mais elle est particulièrement concentrée dans les poumons, là où par leurs grande vascularisation ils assurent la plus grande partie de la conversion de l'angiotensine I en angiotensine II. Une partie de l'ECA de la paroi vasculaire se retrouve dans le plasma sanguin où elle est active.

Le gène *ACE* (Angiotensin-Converting Enzyme) présente plusieurs variants géniques. De nombreuses études épidémiologiques ont évalué l'impact du polymorphisme insertion/délétion de l'*ACE* dans plusieurs cancers humains et certaines ont conclu à son incrimination comme facteur de risque génétique (**Medeiros, 2004 ; Rocken, 2005 ; Arzu, 2006**), mais les mécanismes d'implication de ce polymorphisme dans la genèse de ces cancers en général et le cancer du sein en particulier restent assez parcellaire. Dans ce sens, nous avons entrepris cette étude dans laquelle nous nous sommes assignés les objectifs suivants :

- Faire une étude statistique au niveau du Centre Anti Cancer (CAC) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Benbadis pour contribuer à l'évaluation de l'incidence et du profil épidémiologique des cancers du sein dans la région de Constantine.
- Recueillir les données clinico-biologiques des patients retenus dans notre étude par le biais d'un questionnaire visant également à la prospection de certains facteurs de risque (profession, habitat, habitudes toxiques, antécédents médicaux... etc.). En cas de présence de cas familiaux de cancers, des arbres généalogiques seront dressés.
- Effectuer une étude anatomopathologique visant à déterminer le profil histologique des cancers du sein pris en charge dans le service du CAC.
- Réaliser une étude moléculaire de type cas-témoins visant à contribuer à la détermination de l'impact du polymorphisme insertion/délétion du gène *ACE* dans la genèse du cancer du sein sur une population issue de la région de Constantine. Le génotypage du polymorphisme d'intérêt sera fait par une Polymérisation de Réaction en Chaîne (PCR).

# Partie

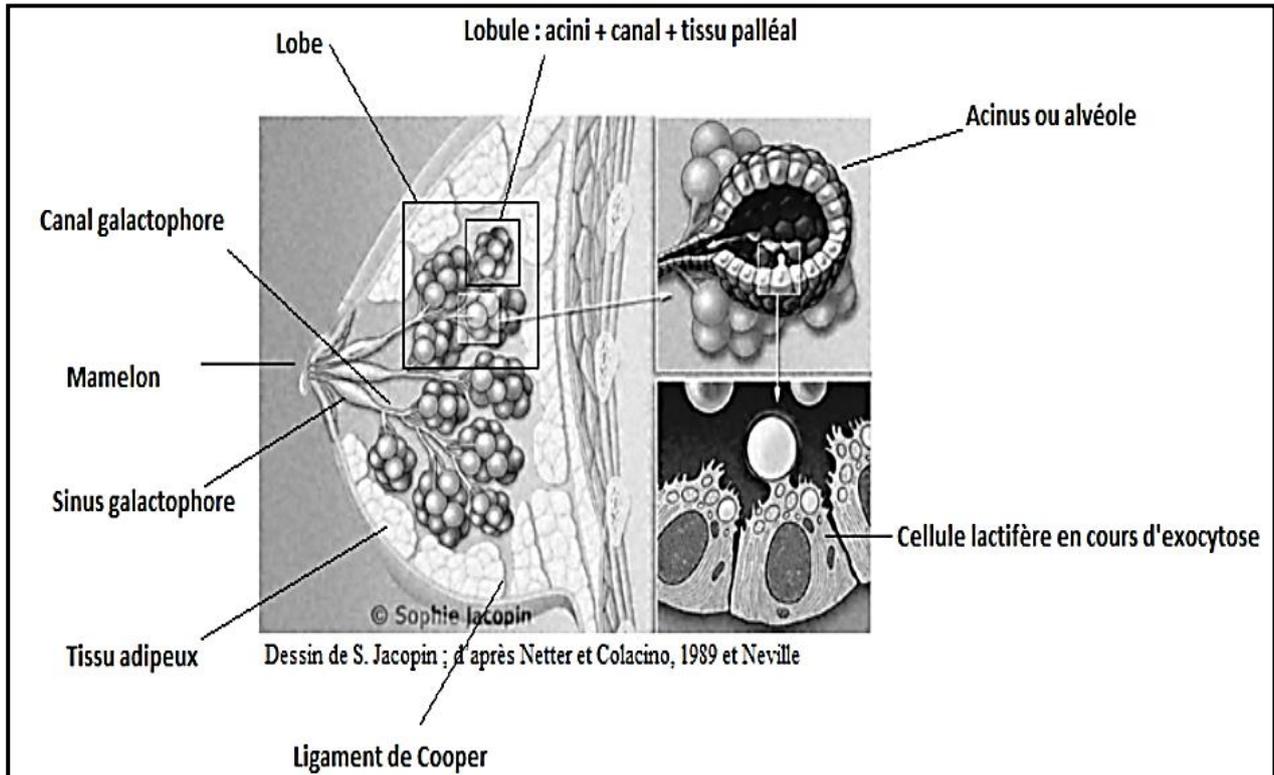
# bibliographique

# Chapitre I

## Généralité sur le sein

## I- Anatomie du sein :

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en-avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3<sup>ème</sup> et la 7<sup>ème</sup> côte, le mamelon se situant au niveau de la 9<sup>ème</sup> vertèbre dorsale. En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra-mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax (**figure 01**) (**Roux, 2013**).



**Figure 01** : Anatomie du sein (**Roux, 2013**).

Le poids du sein varie selon la morphologie de la femme, la grossesse et la lactation : de 200g chez la jeune fille, il peut atteindre 500g chez la femme allaitante et 900g dans certains cas. La consistance est irrégulière, en particulier lors de la grossesse et de l'allaitement. En comprimant le sein contre la paroi thoracique, la consistance est plus homogène (**Roux, 2013**).

### I-1- Vascularisation, drainage lymphatique et innervation du sein :

#### I-1-1- Artères :

Au niveau artériel, la partie externe du sein est vascularisée par :

- Les branches de l'artère axillaire,
- L'artère thoracique latérale,

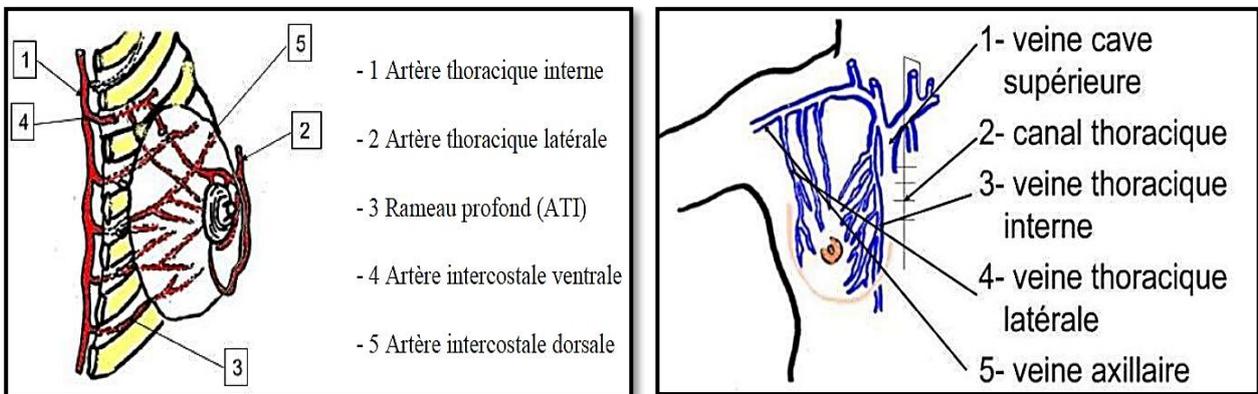
- L'artère acromiale.

La partie interne du sein est vascularisée par :

- Des rameaux perforants de l'artère thoracique interne,
- Des rameaux des artères intercostales.

**I-1-2- Veines :**

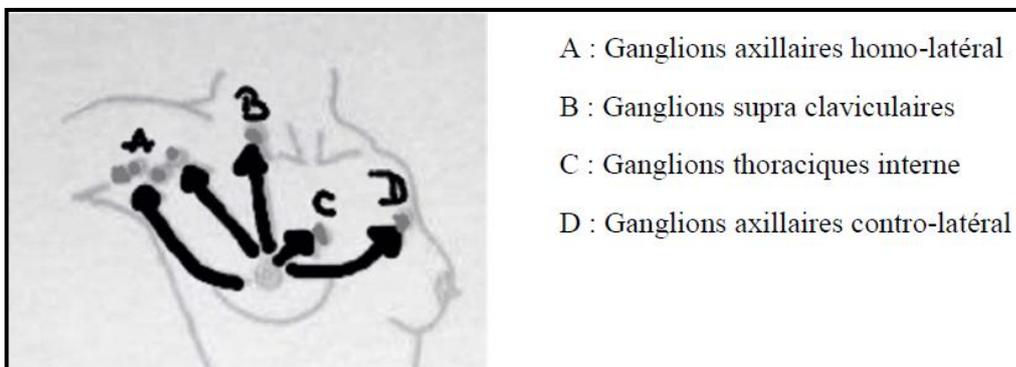
La partie interne du sein est surtout vascularisée par la veine thoracique interne, et la partie externe du sein est par les branches de la veine axillaire (**figure 02**).



**Figure 02 :** La vascularisation de la glande mammaire (Egger, 2016).

**I-1-3- Drainage lymphatique du sein :**

Il est important de connaître le drainage lymphatique du sein car si le cancer est un cancer infiltrant, il peut atteindre les ganglions lymphatiques et engendrer par la suite le développement de métastases (**figure 03**).



**Figure 03 :** Le drainage lymphatique du sein (Egger, 2016).

**I-1-4- Innervation :**

- Les voies de la sensibilité somatique sont innervées par les rameaux cutanés antérieurs et latéraux du 2<sup>ème</sup> au 6<sup>ème</sup> nerf intercostal.
- Les voies viscéro-motrices sont innervées via l'innervation sympathique. L'activité sécrétoire du sein est sous le contrôle hormonal et l'innervation sympathique (**Egger, 2016**).

**I-2-Développement et organogenèse :****I-2-1- Embryologie :**

À la 4<sup>ème</sup> semaine du développement apparaît la crête mammaire, puis au bout de la 5<sup>ème</sup> semaine on observe chez le fœtus le bourgeon mammaire primaire (**Egger, 2016**).

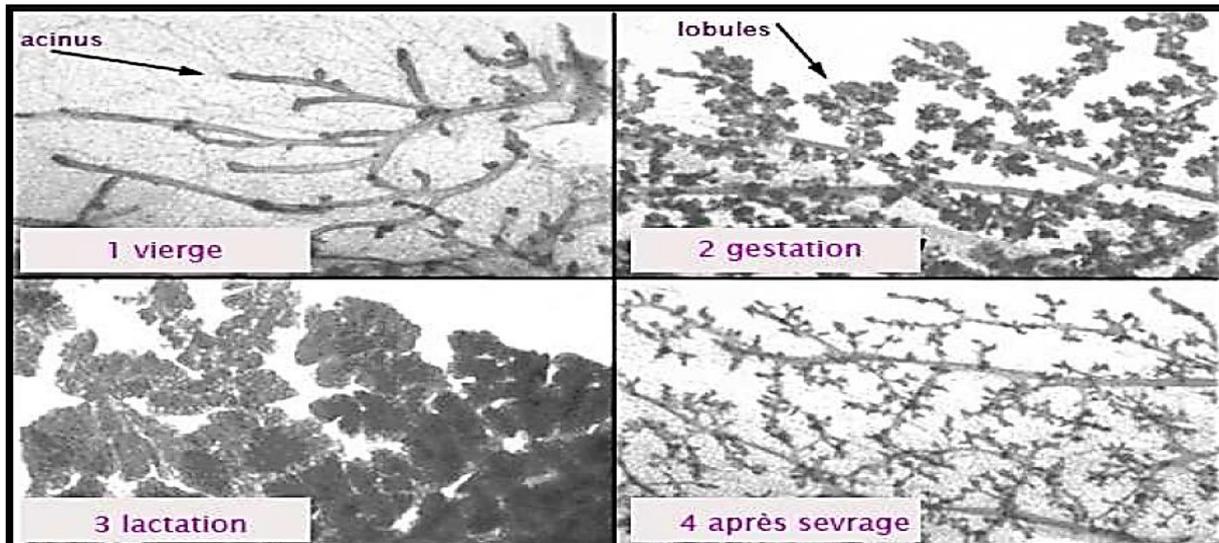
**I-2-2- Les anomalies du développement :**

Environ 5% des anomalies du développement mammaire se situent au niveau du creux axillaire, 94% des anomalies se situent au niveau du thorax, et 1% se situent entre le thorax et le pubis. On observe parfois des anomalies du développement mammaire :

- **L'athélie** : est l'absence de plaque aréolo-mamelonnaire,
- **L'amastie** : est l'absence de glande mammaire et de plaque aréolo-mamelonnaire,
- **La polymastie** : est la présence de seins surnuméraires,
- **La polythélie** : est la présence de mamelons surnuméraires.

**I-3- Les stades de développement de la glande mammaire chez la femme :**

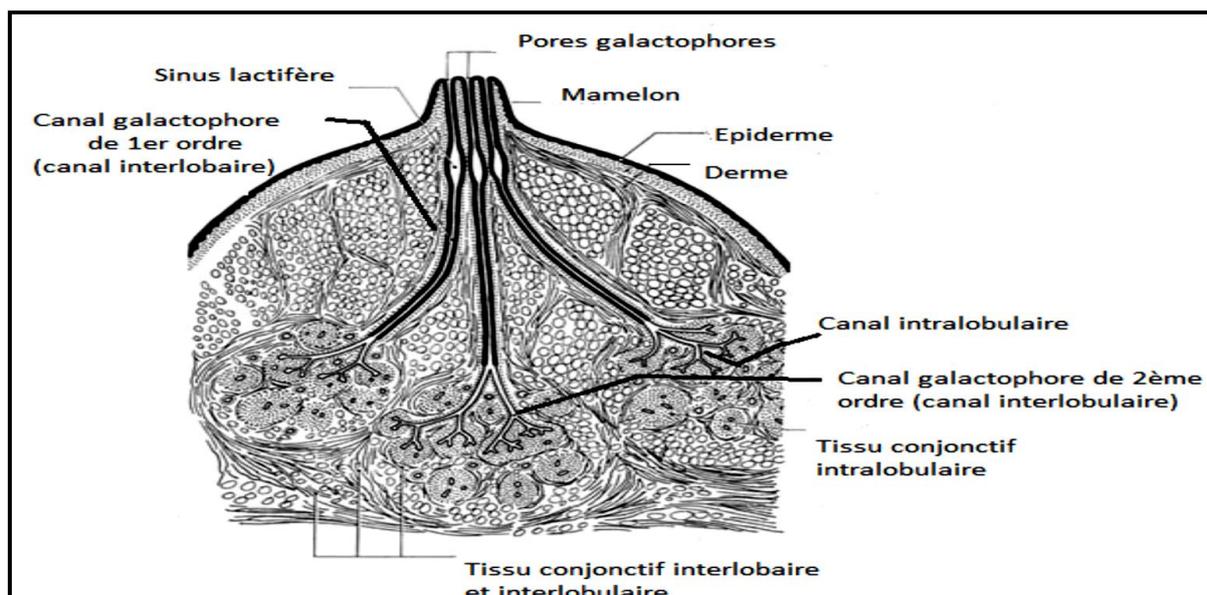
Il existe quatre stades du développement des lobules de la glande mammaire. Chez une femme vierge les lobules se limitent aux structures tubulaires. Pendant la grossesse, les cellules épithéliales se multiplient pour former des structures alvéolaires, puis des lobules. Durant la lactation, les formations lobulo-alvéolaires se densifient, formant ainsi une glande très active. Après sevrage, les structures involuent pour revenir au stade de départ (**figure 04**).



**Figure 04 :** Développement de la glande mammaire chez les mammifères (Image adaptée de Catherin Brisken, ISREC, Suisse).

**II- Histologie de la glande mammaire :**

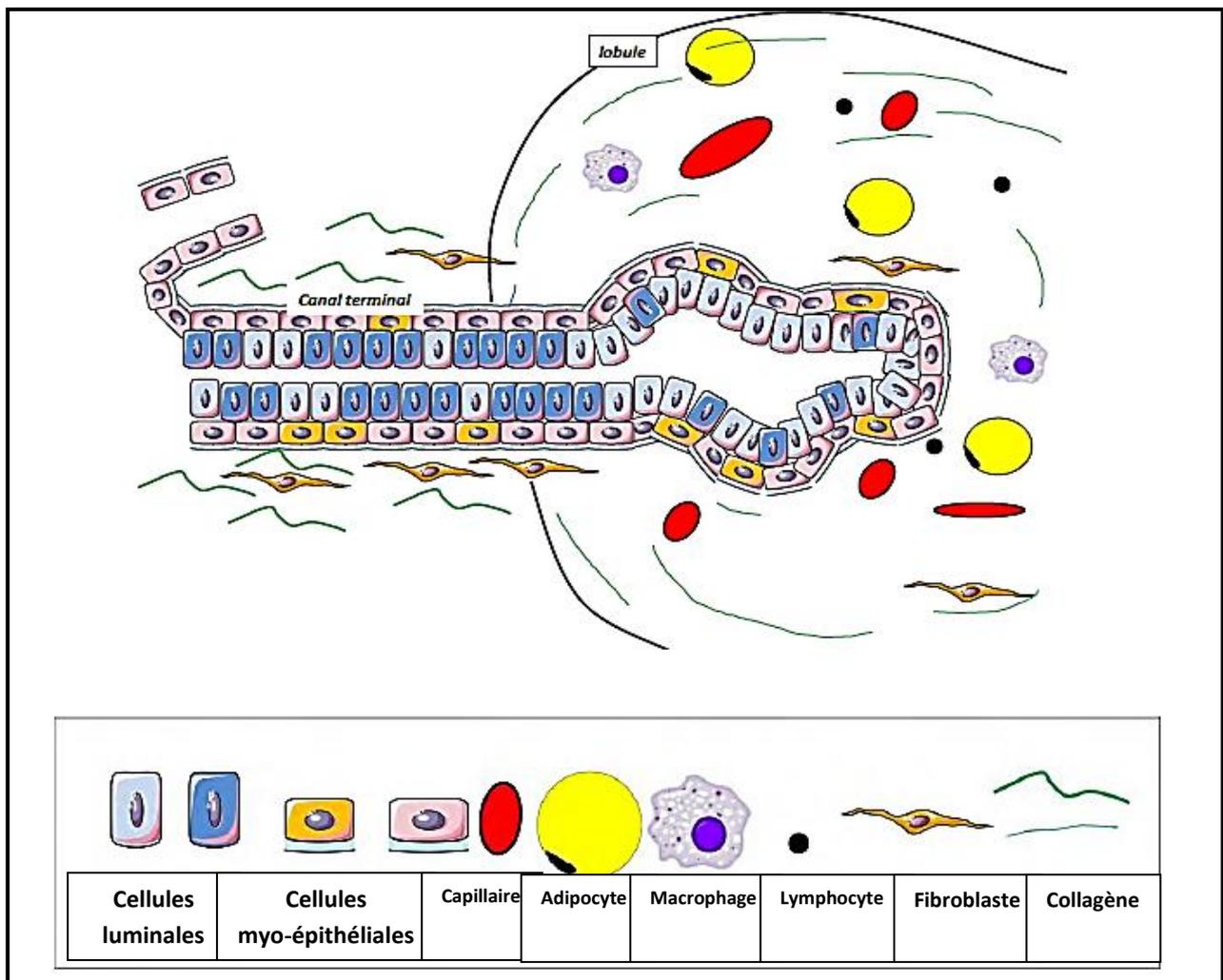
La glande mammaire est une glande exocrine, composée, acino-alvéolaire. Elle est constituée de canaux galactophores ramifiés et de portions sécrétrices. En dehors de la grossesse et de la lactation, la glande est dite au repos et les portions sécrétrices forment des bouquets de petites sphères appelés acini (**figure 05**). Pendant la grossesse et la lactation, les portions sécrétrices se multiplient, se dilatent et forment des alvéoles (Collins *et al.*, 2007).



**Figure 05 :** Représentation schématique du sein en coupe histologique (D'après : Histologie humaine, fascicule 7, Poirier, 1971).

La glande se divise en lobes et en lobules. Un lobe est constitué de tissu épithélial et de tissu conjonctif. Le tissu épithélial d'un lobe correspond à un canal galactophore et à toutes ses ramifications jusqu'aux acini. Le tissu conjonctif qui le soutient est un tissu conjonctif dense. Un lobule correspond à une sous unité du lobe. Il s'agit également d'une structure épithéliale et conjonctive. La partie épithéliale comprend la terminaison de la dernière ramification du canal galactophore et les acini qui en naissent. Le tissu conjonctif dans lequel se trouvent ces structures épithéliales lobulaires est un tissu conjonctif lâche. On observe plusieurs lobules par lobes et il existe en moyenne 12 lobes par glande mammaire.

Les structures épithéliales de la glande mammaire correspondent à un épithélium qui est bistratifié et cubo-cylindrique depuis l'origine du canal galactophore jusqu'aux acini (figure 06).



**Figure 06 :** Représentation schématique des parois des canaux galactophores et des acini (Basset, 2014).

### III- Physiologie du sein :

Bien que n'étant pas une partie de l'appareil reproducteur féminin à proprement parler, les glandes mammaires sont considérées comme d'importantes glandes accessoires. Leur développement est un signe de puberté. En effet, avant la puberté, le tissu mammaire ne subit aucune croissance importante. À partir de ce moment, il va se différencier selon le sexe : chez l'homme, les glandes mammaires garderont leur aspect atrophié, tandis qu'il y aura un développement chez la femme au même temps que les ovaires. En réalité, il y aura une liaison physiologique entre le développement de ces glandes et le cycle génital, sous l'influence des hormones stéroïdiennes ovariennes qui augmentent de manière cyclique (Schwegler, 2011).

- **Les œstrogènes :** agissent sur la croissance cellulaire des canaux, du tissu conjonctif, et du tissu adipeux. L'œstradiol est ainsi la principale hormone de croissance de la glande mammaire. Son mode d'action principale serait une dégradation de la matrice extracellulaire, cette matrice qui, dans le sein au repos, freinerait la multiplication cellulaire. Par ailleurs, les œstrogènes stimulent positivement la synthèse de leurs récepteurs et ceux de la progestérone, ils augmentent la vascularisation du tissu palléal et la perméabilité capillaire (Roux, 2013).
- **La progestérone:** c'est l'hormone de la différenciation sécrétoire de la glande mammaire. En synergie avec l'œstradiol, elle agit sur la partie distale du galactophore en induisant la formation et la différenciation des acini. Elle autorise ainsi l'organisation de la glande mammaire en système sécrétoire. Cette sécrétion ne devient elle-même effective que lorsque la prolactine est sécrétée. Par ailleurs, la progestérone s'oppose à l'augmentation de la perméabilité capillaire. Ainsi, la progestérone agit à la fois en synergie avec l'œstradiol (différenciation sécrétoire) mais aussi en antagonisme (perméabilité capillaire). Une eutrophie mammaire implique donc une harmonie quantitative et chronologique entre l'œstradiol et la progestérone (Roux, 2013).
- **La prolactine :** c'est, en dehors de son rôle dans l'induction de la sécrétion lactée, un authentique facteur de croissance. Elle favorise le développement des galactophores et la mise en place des lobules. Sa production est stimulée par les œstrogènes et freinée par la progestérone. D'autres facteurs comme l'hormone de croissance, les glucocorticoïdes, l'insuline, la THS, les androgènes sont impliqués dans le développement mammaire. Cependant, leurs rôles propres restent complexes et non totalement élucidés (Pons 1995).

- **L'ocytocine** : cette hormone synthétisée par l'hypothalamus et secrétée par la post-hypophyse, et qui agit sur les muscles lisses de l'utérus (endomètre et myomètre) et des glandes mammaires (cellules myoépithéliales). Elle permet l'éjection du lait par les canaux galactophores en provoquant la contraction des cellules myoépithéliales qui entourent les acini. La stimulation de la prolactine ainsi que l'ocytocine ne sont maintenues que s'il y a tétée. Plus le bébé tète, plus l'éjection et la production de lait sont importantes (Sherwood, 2011) (figure 07).

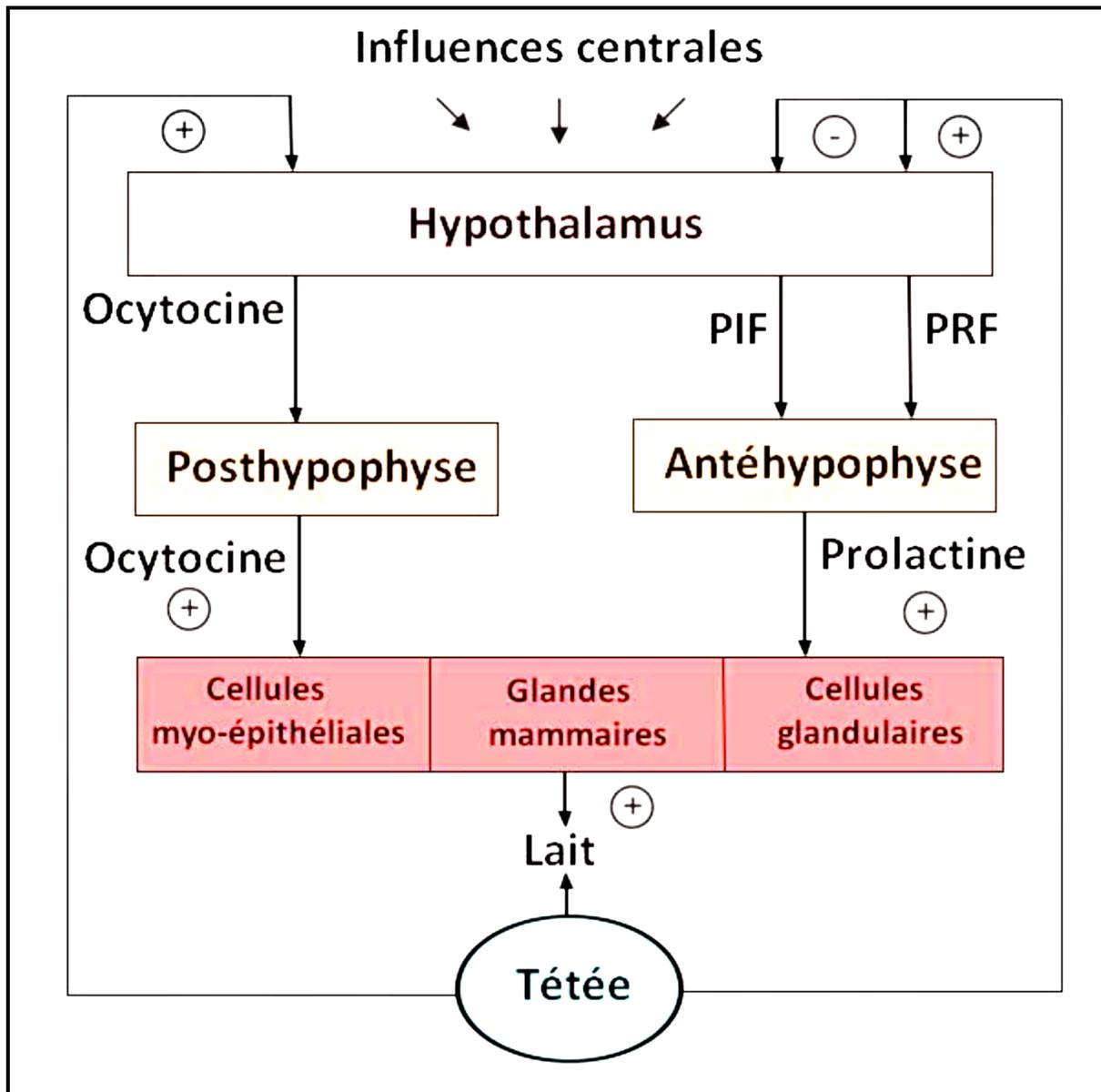


Figure 07 : Schéma représentatif du contrôle hormonal de la lactation (Sherwood, 2011).

# Chapitre II

## Aspects cliniques et biologiques du cancer du sein

**I- Définition :**

Un cancer est une pathologie caractérisée par la présence d'une (ou de plusieurs) tumeur(s) maligne(s) formée(s) à partir de la transformation par mutation ou/et par instabilité génétique (anomalies cytogénétiques), d'une cellule initialement normale. La transformation cellulaire tumorale se traduit notamment par une perte de contrôle du cycle cellulaire, une insensibilité à l'apoptose, des anomalies de la réparation de l'ADN. Les cancers sont alors classés selon le type de la cellule dans laquelle s'est produite la première transformation ; cette première cellule maligne en se divisant, forme la tumeur primaire constituée de cellules clonales **(Baillet et al., 2015)**.

**II- Historique :**

Les premiers textes médicaux des anciens grecs et égyptiens décrivaient des maladies susceptibles d'avoir été des cancers. En effet, le premier cas de cancer du sein a été documenté en Égypte vers 1600 *av. J.-C.* Le *Edwin Smith Papyrus*, un texte ancien trouvé en 1860 dans une tombe égyptienne, a décrit huit cas de cancer du sein. Les premiers médecins essayant de le traiter ont écrit sur la maladie mystérieuse : « Il n'y a pas de traitement ! » **(Lakhtakia, 2014)**.

On peut dater la fin du V<sup>ème</sup> siècle *av. J.-C.* les premières notions de cancérologie. Elles sont dues à *Hippocrate*. Le maître de Cos a su en effet délivrer la médecine de son époque des influences religieuses et philosophiques qui en paralysaient le développement, et la doter d'une méthodologie rigoureuse où le raisonnement ne précède plus l'observation, mais s'appuie sur elle. L'application de ces principes conduit à reconnaître et isoler tout un groupe de maladies que caractérisent principalement leur volume, leur aspect irrégulier et richement vascularisé, la longueur de leur évolution et la difficulté qu'il y a à les traiter. Le nom de « *carcinomes* » que reçoivent ces masses tumorales tient du fait que leur aspect rappelle parfois celui du crabe. *Hippocrate* décrivit les tumeurs de la peau, du rectum, du sein et celles de l'utérus **(Bariety, 1987)**.

À travers les âges, de nombreuses théories concernant la cause du développement d'un cancer du sein ont vu le jour. Parmi les premières, les anciens Grecs, par exemple, croyaient qu'il était généralement causé par des déséquilibres dans les fluides essentiels qui contrôlent le corps (théorie des humeurs) en particulier un excès de la bile noire **(Lakhtakia, 2014)**.

La cancérologie moderne naît entre 1750 et 1850. Les découvertes scientifiques qui la fondent relèvent principalement de l'anatomie pathologique. Les travaux de *Morgagni*, publiés en 1761, établissent des corrélations anatomo-cliniques à propos de 700 cas, et notamment à propos des cancers broncho-pulmonaires et des cancers de l'appareil digestif.

Les tumeurs vraies sont enfin distinguées des tuméfactions non malignes sur des critères précis, deux mille ans après les premières tentatives infructueuses d'Hippocrate (**Barthelmé, 1981**). Ce n'est qu'au milieu du 20<sup>ème</sup> siècle que les scientifiques ont finalement pu commencer à comprendre le rôle de la génétique dans le cancer du sein (**Borgen, 2000**).

### III- Épidémiologie :

Le cancer du sein est une préoccupation majeure de santé publique. En 2001, plus d'un million de nouveaux cas et 372 969 décès attribuables au cancer du sein ont été enregistrés dans le monde. Il existe suffisamment de preuves permettant d'affirmer que la susceptibilité génétique, l'exposition à des facteurs environnementaux et à des facteurs liés au style de vie jouent un rôle important dans l'étiologie de cette maladie (**Nkondjock et Ghadirian, 2005**).

Il représente un peu moins d'un tiers des cancers féminins. Par an, on dénombre 54 062 nouveaux cas et 11 913 décès. Environ 75% des cancers du sein se déclarent après 50 ans. Un cancer du sein peut survenir chez l'homme, mais cette situation reste exceptionnelle, avec une incidence inférieure à 1%. Il est nécessaire de rappeler que la grande majorité des types de cancer ont un taux d'incidence plus élevé chez les hommes que chez les femmes, l'une des rares exceptions évidentes à la règle étant le cancer du sein. Effectivement, on estime, par exemple, que sur les 1,7 millions de cas diagnostiqués en 2012, les hommes représentaient moins de 1% (**OMS, 2012**).

Selon GLOBOCAN 2012, des tendances remarquables de cancer chez les femmes ont été observées. En effet, au niveau mondial, il est généralement estimé qu'une femme sur neuf (environ 11%) est diagnostiquée d'un cancer du sein chaque année et qu'une femme sur 30 (environ 3,4%) en mourra. Ainsi, il représente maintenant un cancer sur quatre chez les femmes (**Ferlay et al., 2012; Chiquette et Hogue, 2014**).

On diagnostique de plus en plus de cancers du sein dans tous les pays. Il s'agit d'un cancer dont la fréquence augmente partout. Sa fréquence est cependant variable selon les pays. Elle est, par exemple, moins importante en Extrême-Orient. On attribue cela au fait que le volume moyen des seins est plus petit chez les femmes dans ces pays (**Smigal et al., 2006**).

En France le taux brut de fréquence du cancer du sein est de 92 nouveaux cas pour 100 000 femmes/an et le taux brut de mortalité est de 27 pour 100 000. Cela donne environ 27 000 nouveaux cas par an et environ 8500 décès par an : c'est le plus fréquent des cancers féminins et atteint 1/11 femme et est responsable de 19% des décès par cancer chez la femme (**Hill et al., 2006**).

En Asie, c'est également le cancer le plus répandu mais avec toutefois un nombre de cas enregistrés inférieur à celui de l'Europe, 240,000 cas diagnostiqués (26,5%) et environ 110 000 cas de décès (19,8%). Notant que les cancers gynécologiques sont fréquents en Asie avec en 2<sup>ème</sup> position le cancer du col de l'utérus et en 4<sup>ème</sup> position le cancer des ovaires. Cependant, on note une légère différence en Amérique qui enregistre un taux plus faible avec environ 400 000 cas diagnostiqués (14,2%) et seulement 92 000 cas de décès (7,1%), le cancer du sein arrive en 2<sup>ème</sup> position juste après le cancer de la prostate. Enfin, en Afrique, il prend la tête du classement juste avant le cancer du col de l'utérus et de la prostate avec presque 100 000 cas enregistrés (15,5%) en 2012 et 50 000 cas de décès (**GLOBOCAN, 2012**).

En Algérie, on assiste à une véritable transition épidémiologique marquée par l'amorce de la transition démographique, l'augmentation de l'espérance de vie la transformation de l'environnement ainsi que par les changements de mode de vie. Environ 40 000 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chaque année avec plus de 25 000 décès. Parmi ces cancers, le cancer du sein est devenu un problème de santé publique majeur avec une réelle urgence d'intervention et de prise en charge. Environ 7500 cas de cancer du sein sont enregistrés en Algérie chaque année, et approximativement 3500 décès consignés (**Hamdi, 2015**).

#### **IV- Facteurs de risques :**

L'origine des cancers du sein est multifactorielle, mais est plus particulièrement associée aux facteurs relatifs à la reproduction et aux hormones stéroïdes sexuelles. On ne sait pas exactement pourquoi les cancers du sein se produisent, mais plusieurs facteurs de risque ont été identifiés, qui rendent plus probable le développement de la maladie (**Meister et Morgan, 2000**).

##### **IV-1-Facteurs liés à la reproduction :**

La maladie est plus fréquente chez les femmes qui ont eu leurs menstruations tôt, une ménopause tardive, qui sont restées nullipares ou qui ont eu peu d'enfants et à un âge tardif.

L'infertilité et l'absence de lactation apparaissent aussi comme des facteurs de risques (**Lakhani et al., 2012**).

##### **IV-2-Facteurs de risque personnel :**

- **Age :** c'est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein) (**NBOCC, 2009**).

- **Le sexe :** le simple fait d'être une femme représente le facteur de risque le plus important du cancer du sein. Bien que les hommes puissent également développer ce type de cancer, les femmes sont, toutefois, 100 fois plus susceptibles (**Meister et Morgan, 2000**).
- **Densité mammographique :** le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque est multiplié de deux à six fois (**Boyd et al., 1998**).
- **Maladies bénignes du sein :** ces maladies constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible. Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois (**Key et al., 2001**).

#### IV-3-Facteurs de risques hormonaux :

- **Les hormones endogènes :** les hormones stéroïdes sexuelles (androgènes, œstrogènes, progestérone) jouent un rôle important dans le développement des carcinomes mammaires. L'incidence de ces carcinomes augmente plus avant la ménopause (8% par an) qu'après (2% par an) où le taux d'hormones est plus faible. Ce taux est plus faible après la ménopause car la production ovarienne d'œstrogènes et de progestérone va cesser et la production d'androgènes va diminuer (**Colditz et al., 2000**). Cependant, chez les femmes ménopausées, il persiste quand même une production d'hormones stéroïdes périphériques (par exemple par le tissu adipeux ou la surrénale) qui se traduit par des taux d'hormones plus ou moins importants chez ces femmes. C'est ainsi qu'il a été constaté qu'après la ménopause plus la concentration sanguine des œstrogènes et des androgènes est importante plus le risque de développer des carcinomes mammaires augmente. Cette augmentation du risque est encore plus importante en ce qui concerne le développement des tumeurs positives pour le récepteur aux œstrogènes  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) (**Missmer et al., 2004**).
- **Les hormones exogènes :**
  - **Les contraceptifs oraux :** les contraceptifs ont été soupçonnés d'augmenter le risque de carcinome mammaire car ils contiennent des œstrogènes et de la progestine (hormone synthétique ressemblant à la progestérone) à des concentrations plus élevées que celles d'un cycle ovulatoire.

Les données récoltées par le Collaborative group on Hormonal Factors in Breast Cancer en 1996 ont montré qu'il n'y avait presque aucune augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant pris des contraceptifs, même pendant plus de 10 ans. Par contre, il y avait une augmentation modérée du risque chez les femmes qui étaient en cours d'utilisation de contraceptifs oraux ou qui les avaient arrêtés depuis moins de 10 ans. En conclusion de ces études, l'International Agency for Research on Cancer (IARC), a classé les contraceptifs oraux comme des carcinogènes de type I.

- **Hormonothérapie substitutive** : l'Hormono-Thérapie de Substitution (HTS) est utilisée pour compenser les faibles taux d'hormones sexuelles à la ménopause, en particulier d'œstrogène. Ces traitements substitutifs, lorsqu'ils sont prolongés, augmenteraient considérablement le risque de cancer du sein (**Brinton et al., 2008**).

#### IV-4-Facteurs de risques liés au mode de vie :

- **Régime alimentaire** : en ce qui concerne les régimes alimentaires, le régime dit « non sain » des pays développés (**Kabat et al., 2009 ; Alexander et al., 2010**) et au contraire le régime à base de fruits et de légumes (**Boffetta et al., 2010**) dit « sain » ne sont pas associés aux risques de carcinomes mammaires. Néanmoins, les consommations de viande rouge, surtout grillées (**Kabat et al., 2009**), et d'alcool même à faible dose, ont été associés à un risque accru du cancer du sein (**Zang et al., 2003**).
- **Tabac** : pour le tabagisme actif et passif il a été établi par une étude Canadienne qu'il était responsable d'une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes pré et post-ménopausées, il a déjà été prouvé que la fumée du tabac est cancérigène. Toutefois, son rôle précis dans la survenue d'un cancer du sein reste incertain (**Johnson et al., 2009**).
- **Alcool** : selon le Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002, le risque relatif de carcinome mammaire augmente de 7,1% pour chaque 10g d'alcool ingéré par jour, ce qui implique que 4% de ces carcinomes sont, dans les pays développés, attribuables à l'alcool.
- **Activités physique** : un niveau d'activité physique élevé est positivement corrélé avec une réduction du risque de cancer du sein (**IARC, 2002**) et il est donc recommandé d'exercer une activité physique soutenue tout au long de la vie (**Maruti et al., 2008**).
- **Obésité** : les femmes en surpoids et/ou obèses et ménopausées ont une plus grande tendance à être diagnostiquées d'un cancer du sein. Ceci serait dû à une production accrue d'œstrogène par le tissu graisseux qui jouerait un rôle dans le développement du cancer du sein. Dans ce sens, un poids élevé à la ménopause entraînerait un excès de tissu graisseux qui secrèterait ainsi une quantité plus importante d'œstrogènes (**Rehnan et al., 2010**).

**IV-5-Facteurs de risques environnementaux :**

- **Radiations ionisantes :** un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations (**Key et al., 2001**). L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures. Il a également été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy (**Boice, 1996**).
- **Produits chimiques et polluants :** de nombreux produits et composés chimiques auxquels nous sommes souvent, ou tous les temps, exposés sont considérés comme cancérigènes : pesticides, produits de ménages, produits cosmétiques, dioxines, polluants tels que les organochlorés (BPC, DDT, etc..) et les polychlorobiphényles. Certains joueraient un rôle de perturbateurs endocriniens capables de modifier le fonctionnement du système hormonal en interférant avec les œstrogènes (**Macon et Fenton, 2013**).

**IV-6-Facteurs de risque génétique :**

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein. Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans (**Pharoah et al., 1997**). Cette partie sera développée dans le chapitre suivant.

**V- Classification des cancers du sein :****V-1- Cancer du sein *in situ* :**

La prolifération épithéliale maligne est dans la lumière soit du canal galactophorique, il s'agit alors d'un carcinome intra-canaire, soit des acini situés dans les lobules, il s'agit alors d'un carcinome intra-lobulaire, mais la membrane basale est toujours respectée. On parle alors d'absence d'infiltration (**Adam et Petit, 2014**). Il existe 02 types :

**V-1-1- Carcinome Canalaire *In Situ* (CCIS) :**

- **Circonstance de découverte :** micro calcifications à la mammographie, en augmentation croissante due au dépistage.
- **Prélèvement :** le plus souvent il s'agit d'une tumorectomie sans nodule palpable. Le pathologiste doit encre afin d'apprécier les limites chirurgicales, inclure la pièce en totalité afin d'évaluer la taille des lésions.

- **Critères histologiques (grade nucléaire de Holland) :** le grade est réalisé en fonction de l'aspect des noyaux des cellules carcinomateuses. Si les noyaux sont de petites tailles, réguliers entre eux, comportant une chromatine fine, le grade est noté I. Si les noyaux sont de taille variable (pléomorphes), à la chromatine grumelée, le grade est assigné soit II ou III. Ces différents critères histologiques permettent d'adapter le traitement. Le carcinome intra-canalair peut évoluer vers un cancer infiltrant (**Eltson et Ellis, 1991**)

### V-1-2- Carcinome Lobulaire *In Situ* (CLIS) :

Le plus souvent de découverte fortuite, la fréquence est d'environ 5%. Les acini des lobules renferment une prolifération épithéliale faite de cellules monomorphes, élargissant la lumière et réalisant ainsi l'image d'un sac de billes (**Adam et Petit, 2014**).

### V-2-Cancer infiltrant :

#### V-2-1- Définition :

C'est un cancer envahissant le tissu mammaire, évoluant localement puis métastasant, le premier relais étant les ganglions axillaires. Un examen extemporané est souvent demandé lors des tumorectomies avec nodule palpable, afin d'apprécier les limites d'exérèse chirurgicale et d'affirmer la malignité, si en préopératoire le diagnostic n'a pu être posé (**Chiquette et Hogue, 2014**).

Le sein est constitué de différents tissus : épithélial, conjonctif, immunitaire, vasculaire qui peuvent tous donner des cancers. On peut donc observer des cancers d'origine épithéliale, mésenchymateuse, ou encore lymphomateuse. Les plus fréquents sont de loin les cancers épithéliaux, les carcinomes, que l'on nomme couramment « cancers du sein ». Parmi les nombreux types de cancers épithéliaux, les deux types, les plus fréquents sont les carcinomes invasifs d'aucun type spécial (NST : No Special Type), encore appelés Carcinome Canalair Infiltrant (CCI) (NOS : Not Otherwise Specified) et les Carcinomes Lobulaires Infiltrant (CLI). Ces cancers peuvent être précédés de lésions précurseurs tels que les carcinomes canalaire ou lobulaire *in situ*. Il existe également des lésions proliférantes telles que les hyperplasies (**Lakhani et al., 2012**).

Le cancer invasif NST que nous appellerons carcinome canalair représente 75% des tumeurs mammaires invasives et le carcinome invasif lobulaire représente environ 15% des tumeurs mammaires invasives (**Lakhani et al., 2012**).

Différents types histologiques du cancer infiltrant : adénocarcinome canalair infiltrant, adénocarcinome lobulaire infiltrant, adénocarcinome tubuleux, carcinome mucineux ou colloïde muqueux, carcinome adénoïde kystique, carcinome apocrine, carcinome médullaire, avec une particularité : la maladie de Paget (**Chiquette et Hogue, 2014**).

**V-2-2- Grade et classification TNM :**

Les carcinomes invasifs vont être gradés. Le grade se base sur 3 critères : la formation de glandes, le pléomorphisme nucléaire, et le compte mitotique (**Lakhani et al., 2012**)

Un score numérique allant de 1 à 3 est utilisé pour chacun des critères :

- L'évaluation de la présence de glandes est établie sur l'ensemble de la tumeur analysée.
- L'évaluation du pléomorphisme nucléaire prend en compte la zone où les noyaux sont les plus irréguliers avec les nucléoles les plus proéminents (plus saillants et arrondis).
- Pour le compte mitotique, c'est la zone où se trouve la plus forte prolifération qui est prise en compte.

Le grade est déterminé par l'addition des trois facteurs les uns avec les autres :

- **Grade I**, avec un score allant de 3 à 5, correspond à des carcinomes bien différenciés,
- **Grade II**, avec un score de 6 à 7, correspond aux carcinomes moyennement différenciés,
- **Grade III**, avec un score de 8 ou 9, correspond à des carcinomes peu différenciés.

En conséquence :

- **Grade I** comprend les carcinomes les moins agressifs et de bon pronostic,
- **Grade III** comprend les carcinomes les plus agressifs et de mauvais pronostic,
- **Grade II** comprend donc les carcinomes modérément agressifs.

Les différents grades histologiques correspondent à des profils génomiques, transcriptomiques et protéomiques distincts. Il existe une corrélation inverse entre le grade des tumeurs et la survie des patients qui présentent un cancer du sein invasif. Le grade est un puissant facteur pronostique et un élément clef concernant les décisions cliniques (**Lakhani et al., 2012**).

Le TNM est un système de classement reposant sur l'extension tumorale locale, régionale (ganglionnaire) et métastatique. Il a été établi pour permettre des comparaisons en particulier internationales. Il était initialement exclusivement clinique afin d'être applicable par toutes les équipes (classement simple à faire, peu coûteux). Au diagnostic, le « stade TNM » permet d'évaluer l'étendue clinique de la maladie. Il est basé sur la taille de la tumeur (T : Tumor), l'atteinte des ganglions lymphatiques (N : Node) et la présence éventuelle de métastases à distance du sein (M : Metastasis) (**Classification TNM du cancer du sein, 2010**).

**VI- Les signes cliniques du cancer du sein :**

Les femmes, dès le début de leur vie sexuelle, doivent réaliser chaque année un examen gynécologique. La palpation des seins doit faire partie de cet examen. En raison de sa situation anatomique, le sein est facile à palper, surtout s'il est de volume moyen ou petit.

- **Apparition d'un nodule ou une masse au niveau du sein ou sous les aisselles :** symptôme le plus répandu et le plus courant lors d'un cancer du sein, dans la plupart des cas, le cancer se manifeste cliniquement par un nodule découvert lors d'un rendez-vous médical ou par soi-même par autopalpation (à partir de 1cm de diamètre, le nodule est palpable). Ce nodule, situé plus ou moins profondément, est souvent dur et habituellement non douloureux. La présence de plusieurs petites masses dures sous les aisselles peut parfois indiquer que le cancer s'est propagé dans les ganglions lymphatiques (**Huizen, 2016 ; SPS, 2018**).
- **Changement de l'aspect de la peau ou de la texture du sein :** en apprenant à connaître la consistance et l'aspect normaux des seins, on peut détecter les changements plus facilement. Une fossette ou une ride creusant la surface du sein, un aspect de « peau d'orange », une déformation du mamelon le rétractant vers l'intérieur, un aspect eczémateux du mamelon, qui devient rouge, croûteux ou érodé (**SPS, 2018**).
- **Rétraction du mamelon :** un mamelon rétracté est un mamelon qui a changé de position, il est généralement tiré vers l'intérieur. Dans le cas du cancer du sein cette rétraction est irréversible même après stimulation. Les autres changements à rechercher sont des plaques rouges sur ou autour du mamelon, un changement d'aspect du mamelon ou une douleur dans le sein ou l'aisselle qui n'est pas liée aux règles (**Doru, 2017**).
- **Écoulement mammaire :** l'écoulement mammaire pathologique peut être un signe précoce du cancer du sein. Il est unilatéral affectant un seul mamelon et est généralement soit sanglant soit clair contrairement aux écoulements blancs laiteux qui ne sont pas préoccupants (**Partridge, 2010**).

La constatation d'un de ces signes d'alerte impose une consultation médicale sans retard. Le médecin jugera des examens complémentaires nécessaires.

**VII- Diagnostic :****VII-1- Diagnostic clinique :**

- **La mammographie :** c'est l'examen radiologique de base qui permet d'analyser la structure mammaire. Elle est indiquée lorsqu'une anomalie clinique est constatée. Une anomalie clinique est un signe palpable ou visible par le patient ou par le médecin. Cette radiographie, associée à une échographie, permet en particulier de reconnaître immédiatement les kystes liquides. Plusieurs clichés sont réalisés, avec un éventuel grossissement de la zone suspecte (SPS, 2018).
- **L'échographie :** c'est un examen complémentaire, mais ne peut jamais remplacer la mammographie. Elle peut aider à localiser l'anomalie pour faciliter un prélèvement ou à reconnaître un kyste liquidien. Si une masse est détectée par examen clinique ou par mammographie, l'échographie permettra d'indiquer si cette masse est solide ou remplie de liquide (kyste) (Le corgne, 2016; NBCF, 2017).
- **Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) :** il n'y a pas de données suffisantes pour justifier l'utilisation de l'IRM mammaire dans le bilan initial d'un cancer du sein, son indication ne peut être discutée que dans certaines circonstances particulières qui seront appréciées. Toute image suspecte à l'IRM nécessitera systématiquement une confirmation histologique. Toutefois, en raison de sa sensibilité élevée, elle permet la distinction entre tumeurs bénignes et malignes ainsi que la confirmation de la taille et de l'étendue d'une tumeur (Le corgne, 2016).
- **Les examens anatomo-pathologiques :** lorsqu'il s'agit d'un kyste, une ponction à l'aiguille fine peut permettre d'en vider le contenu et assurer ainsi sa régression. Il s'agit d'un geste simple, généralement non douloureux, ne nécessitant pas d'anesthésie locale. Si le nodule perçu est solide, l'aiguille peut ramener des cellules qui seront examinées au microscope. Il s'agit alors d'un cytodagnostic (SPS, 2018). Si l'ensemble de ces examens ne permet pas de s'assurer que l'anomalie est parfaitement bénigne, il est nécessaire d'envisager un prélèvement (biopsie), le plus souvent par une grosse aiguille (trocart). Ces prélèvements peuvent être réalisés sous anesthésie locale, sans hospitalisation. Les techniques de prélèvement à visée diagnostique d'une tumeur se sont perfectionnées avec les prélèvements par mammotome : biopsies dirigées sous anesthésie locale et avec radioscopie et section/ aspiration de la lésion. Devant une tumeur solide, l'ablation chirurgicale s'impose, au cours de laquelle un examen histologique extemporané (pratiqué au moment de l'opération) sera réalisé pour établir le diagnostic et confirmer la nécessité de l'exérèse de la tumeur. Enfin, une fois la biopsie réalisée, l'anatomopathologiste examine, après avoir été traités, les prélèvements tissulaires ou les échantillons de liquides au microscope, à la recherche de cellules cancéreuses (NBCF, 2017).

**VII-2- Diagnostic différentiel :**

Plusieurs pathologies peuvent prêter à confusion avec le cancer du sein. Ainsi, le diagnostic différentiel varie selon qu'il existe un nodule, une ulcération ou une inflammation (**Partridge et al., 2010**).

- **Nodule du sein** : il peut s'agir entre autres, d'un adéno-fibrome, d'une dystrophie kystique, d'une granulomatose
- **Ulcération** : devant une ulcération on peut évoquer la tuberculose, la maladie de Paget, eczéma.
- **Inflammation** : plusieurs pathologies peuvent s'exprimer par une inflammation du sein : mastite tuberculeuse, abcès à pyogène, mastite granulomateuse (**Menezes et al., 2014**).

**VIII- Pronostic :**

Les critères pronostiques apprécient le risque de rechute. Ils doivent être précisés :

- **Par l'examen clinique** : l'âge de la patiente, la taille de la tumeur, la présence de signes inflammatoires locaux, d'adénopathie(s) axillaire(s) ou sus-claviculaire(s) cliniquement suspecte(s) et la présence de métastase(s) sont des critères de pronostic défavorable.
- **Par l'examen anatomo-pathologique sur biopsie** : au-delà de l'expression des récepteurs, le caractère invasif ou non de la lésion, son histologie, son grade histo-pronostique doivent en particulier être renseignés. L'examen anatomo-pathologique ultérieur sur pièce opératoire permettra de renseigner l'ensemble des éléments nécessaires (**Thomas et al., 2002**).

**IX- Dépistage :**

Le dépistage est la recherche, par un examen systématique chez une personne asymptomatique, d'anomalies traduisant une maladie débutante. À ne pas confondre avec le diagnostic précoce qui consiste en la mise au point d'une anomalie chez une personne qui présente un symptôme. L'objectif du dépistage est d'intervenir précocement dans l'histoire naturelle du cancer (détection d'une tumeur encore inapparente, à un stade limité avant le développement de métastases) pour éviter qu'il n'évolue vers un stade plus avancé (**Chiquette et Hogue, 2014**).

- **Age de début de dépistage** : le dépistage ne peut être performant que lorsque le sein le permet (la femme jeune a des seins denses). Le bénéfice du dépistage systématique en terme de mortalité évitée est faible et les risques du dépistage ne sont pas nuls (faux positifs sources d'inquiétudes et de traumatismes psychologiques). Le dépistage doit être démarré à l'âge de 45 ans. Cependant, chez des femmes à risque (*BRCA1* ou *BRCA2*), il doit être plus précoce.

- **Rythme de dépistage** : il semble que la réalisation d'une mammographie tous les 2 ans permet de réduire le risque du cancer d'intervalle et de poser le diagnostic précocement à condition d'avoir un matériel performant et des radiologues expérimentés.
- **Fin de dépistage** : même en l'absence d'études sur le dépistage au-delà de 70 ans, ce dernier peut être proposé au vue de la fréquence élevée du cancer du sein dans cette tranche d'âge (**Houssami et al., 2011; Roussi et al., 2009**).

Les différents moyens de dépistages :

- **Auto-examen des seins** : l'auto-examen en population générale ne semble pas efficace. La position des experts est de ne pas préconiser cet examen pour les femmes à risque. En cas de souhait de la patiente, il faut en expliquer les limites (**Thomas et al., 2002**).
- **Mammographie de dépistage** : la mammographie est l'examen radiologique qui permet d'obtenir l'image des tissus du sein et de dépister des lésions très petites (inférieures à 1 cm), non palpables. L'efficacité de cet examen, pratiqué chez les femmes de 50 à 69 ans avec double lecture, est largement démontrée. La sensibilité et la spécificité de la mammographie sont élevées (90% et 95%). La mammographie du dépistage est faite en l'absence de signes cliniques ; c'est un acte de prévention secondaire. En présence de signes cliniques, on fait une mammographie et une mise au point diagnostiques (**Marianne et al., 2002**).

## X- Traitements :

Le traitement des cancers comporte l'ensemble des soins médicaux destinés à combattre la maladie pour en limiter les conséquences, éviter la mort, rétablir la santé et entraîner la guérison. L'objectif primaire du traitement est de guérir la patiente : traitement curatif. Quand cette guérison est impossible, on parle de traitement palliatif. La distinction entre les deux est artificielle : un traitement curatif a plus ou moins de chances d'entraîner la guérison, mais il peut donner une complication fatale ou échouer. Inversement, un traitement palliatif, incapable de guérir, peut permettre d'obtenir une rémission prolongée de bonne qualité, compatible pendant de nombreuses années avec une vie presque normale (**Cummings et al., 2002**). On distingue :

- **Les traitements spécifiques** : il s'agit de l'utilisation d'anticancéreux, dirigés contre les cellules néoplasiques. Ces traitements se regroupent sous cinq rubriques : la chirurgie et la radiothérapie ont une action locale et guérissent la plupart des cancers localisés. La chimiothérapie et l'hormonothérapie ont une action générale et s'adressent aux cancers généralisés. Ces traitements doivent être souvent combinés pour renforcer leur efficacité ou réduire leur toxicité (**Green et Hortobagyi, 2002**).

Ces traitements peuvent être appliqués ponctuellement, comme une intervention chirurgicale, sur quelques semaines comme une radiothérapie ou sur plusieurs mois, en séries ou cycles brefs, répétés toutes les trois ou quatre semaines pour une chimiothérapie ou de façon continue pour une hormonothérapie.

- **Les traitements non spécifiques** : des complications du cancer ou du traitement spécifique. On parle aussi de thérapie adjuvante pour désigner tout traitement complémentaire par rapport à un traitement principal. Elle a traditionnellement été utilisée dans un contexte post-opératoire. On la prescrit de plus en plus souvent pour des femmes à risque majoré de rechute ou avec un mauvais pronostic. C'est le cas pour un cancer du sein après ablation de la tumeur mammaire et évidemment des ganglions axillaires. Si l'analyse de ces prélèvements donne des arguments en faveur d'une dissémination microscopique, un traitement général par chimiothérapie ou hormonothérapie se justifie pour traiter cette généralisation avant que n'apparaissent des métastases. Un certain nombre d'études ont aussi évalué son utilisation dans un contexte pré-opératoire. Quand ce traitement complémentaire est appliqué en première ligne (pré-opératoire), on parle alors de traitement « néo-adjuvant » (**Green et Hortobagyi, 2002**).

# Chapitre III

## Génétique du cancer du sein

L'implication de facteurs génétiques dans le cancer du sein a été soupçonnée depuis très longtemps. Le Traité des tumeurs de *Broca* (1866) rapporte une famille comportant de très nombreux cas de cancers apparaissant à un âge précoce sur quatre générations. L'existence de telles familles a été rapportée à plusieurs reprises dans la littérature et leur fréquence non négligeable a fait penser à l'existence de formes particulières de cancers se transmettant comme des maladies héréditaires selon les lois de Mendel (**Ford *et al.*, 1998**).

### **I- Gènes impliqués dans la cancérogenèse mammaire :**

Des facteurs génétiques interviennent dans 5 à 10% des cancers du sein. Ils sont surtout responsables des formes qui surviennent avant 40 ans. Le risque est plus important si le cancer s'est déclaré chez une parente de premier degré (sœur, mère, fille) et il est d'autant plus élevé que le cancer est apparu à un âge plus précoce (**NBOCC, 2009**).

#### **I-1- Les antécédents familiaux :**

La notion d' « histoire familiale » de cancer du sein a été utilisée dans plusieurs études épidémiologiques comme signe de susceptibilité génétique. Il a été confirmé à plusieurs reprises que l'histoire familiale est un facteur de risque pour la maladie. Ceci peut être attribué à des facteurs génétiques similaires parmi les membres d'une même famille (**Antoniou *et al.*, 2003**) :

- Le risque de développer un cancer du sein est deux à trois fois supérieur chez des femmes qui ont un parent au premier degré qui en est atteint. Ce risque est un peu moins de deux fois plus élevé chez des patientes dont un parent au second degré est atteint.
- Le risque est en outre augmenté si deux parents au premier degré sont atteints, si le parent atteint a développé un cancer bilatéral ou si ce cancer a été diagnostiqué avant 40 à 45 ans.
- Au-delà de 50 ans, le risque de développer une maladie d'origine familiale est minime.
- Le jeune âge au moment du développement du cancer du sein est le meilleur indicateur d'une susceptibilité génétique (**Antoniou *et al.*, 2003**).

#### **I-2- Les gènes de prédispositions :**

La majorité des cancers du sein héréditaire sont associés à des mutations dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, deux gènes impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN. Plus de 7000 mutations et polymorphismes différents dans *BRCA1* et *BRCA2* ont été rapportés jusqu'à présent. Certaines mutations sont bien identifiées et sont reliées à une augmentation du risque de cancer du sein et de l'ovaire, principalement, mais aussi du cancer de la prostate et du pancréas (**Walavalkar *et al.*, 2015**).

Des variantes de signification indéterminée peuvent être aussi identifiées. Toutefois, l'impact de ces variantes sur le risque de cancer du sein est inconnu. Des cellules porteuses d'un gène *BRCA1/2* défectueux seront génétiquement instables, ce qui favorisera leur transformation en cellules cancéreuses (Ford *et al.*, 1998). Cependant, le fait qu'un de ces gènes soit muté ne signifie pas obligatoirement que l'individu porteur développera un cancer du sein mais le risque augmentera considérablement par rapport à la population générale.

Un deuxième événement cette fois somatique acquis par perte ou mutation de l'allèle normal restant, est dans ce cas nécessaire à la survenue du cancer du sein. Les individus ayant une prédisposition génétique en tendance à développer un cancer du sein à un jeune âge (Chiquette et Hogue, 2014). Une personne présentant une prédisposition génétique ne développera pas obligatoirement un cancer. Tout dépend de la pénétrance de la mutation en cause, c'est-à-dire de la probabilité que cette mutation « s'exprime » (INCa, 2014).

### I-2-1- *BRCA1* et *BRCA2*:

Le gène *BRCA1* localisé, chez l'homme, sur le chromosome 17q21, il mesure plus de 80 Kb et est composé de 24 exons codant pour une protéine multifonctionnelle de 220 kDa, la Breast cancer type 1 susceptibility protein. Cette protéine est formée de deux domaines fonctionnels : un domaine N-terminal à doigt de zinc (domaine ring) à activité ubiquitine ligase E3 en association avec *BARD1*, et un domaine C-terminal BRCT (Breast cancer CTerminus) de liaison à des phosphoprotéines. Cette protéine est impliquée dans un certain nombre de voies cellulaires permettant le maintien de la stabilité génomique, telles que la réparation des cassures doubles brins. En effet, en association avec les protéines codées par *BRCA2* et *RAD51*, il active la réparation de l'ADN par recombinaison homologue (Petrucci *et al.*, 2016).

Il est exprimé de manière ubiquitaire bien que plus abondamment dans le testicule et le thymus. L'expression de *BRCA1* dans le testicule est restreinte au compartiment des cellules germinales en méiose. Au cours du développement embryonnaire murin, l'expression du gène *BRCA1* est associée à la différenciation terminale des tissus dérivés de l'ectoderme et du mésoderme. Dans le tissu mammaire, l'expression, dans les cellules épithéliales alvéolaires et ductales, est fortement augmentée lors de la grossesse et de l'allaitement (Feunteun, 1999).

Le gène *BRCA2* humain est localisé sur le chromosome 13q12-13. Il est plus grand que *BRCA1* et est composé de 27 exons codant pour une protéine de 380 kDa. Contrairement à la protéine *BRCA1*, celle-ci n'a pas de motifs reconnaissables mais elle est aussi impliquée dans le processus de réparation de l'ADN par recombinaison homologue en interagissant avec la protéine *RAD51* (Petrucci *et al.*, 2016).

L'expression de *Brca2* coïncide avec celle de *Brcal* au cours du développement. La transcription des gènes *BRCA1* et *BRCA2* est finement réglée au cours du cycle ; elle culmine avant l'entrée en phase S et persiste pendant la durée des phases S et G2/M (Feunteun,1999).

Les mutations germinales augmentent le risque de cancer ; plus de deux cents mutations germinales du gène *BRCA1* et plus d'une centaine de mutations du gène *BRCA2* ont été décrites, dans des familles présentant un excès de cancer du sein et/ou de l'ovaire, confirmant ainsi le rôle majeur de ces événements dans la susceptibilité à ces cancers. Les mutations du gène *BRCA1* sont associées à une augmentation considérable du risque de cancer du sein et de l'ovaire et à une faible augmentation du risque de cancer de la prostate et du côlon. Les mutations du gène *BRCA2* confèrent un risque élevé de cancer du sein chez la femme jeune, un risque modéré de cancer du sein chez l'homme, et un risque faible de cancer affectant d'autres organes tels que l'ovaire, la prostate et le pancréas. La grande majorité des mutations affectant ces deux gènes entraînent un changement du cadre de lecture conduisant à un arrêt prématuré de la traduction et à la production potentielle de protéines tronquées de taille variable. Enfin, certaines mutations régulatrices ont pour conséquence l'absence ou l'instabilité de l'ARNm de *BRCA1* (allèle nul) (Petrucci *et al.*, 2016) (figure 08).

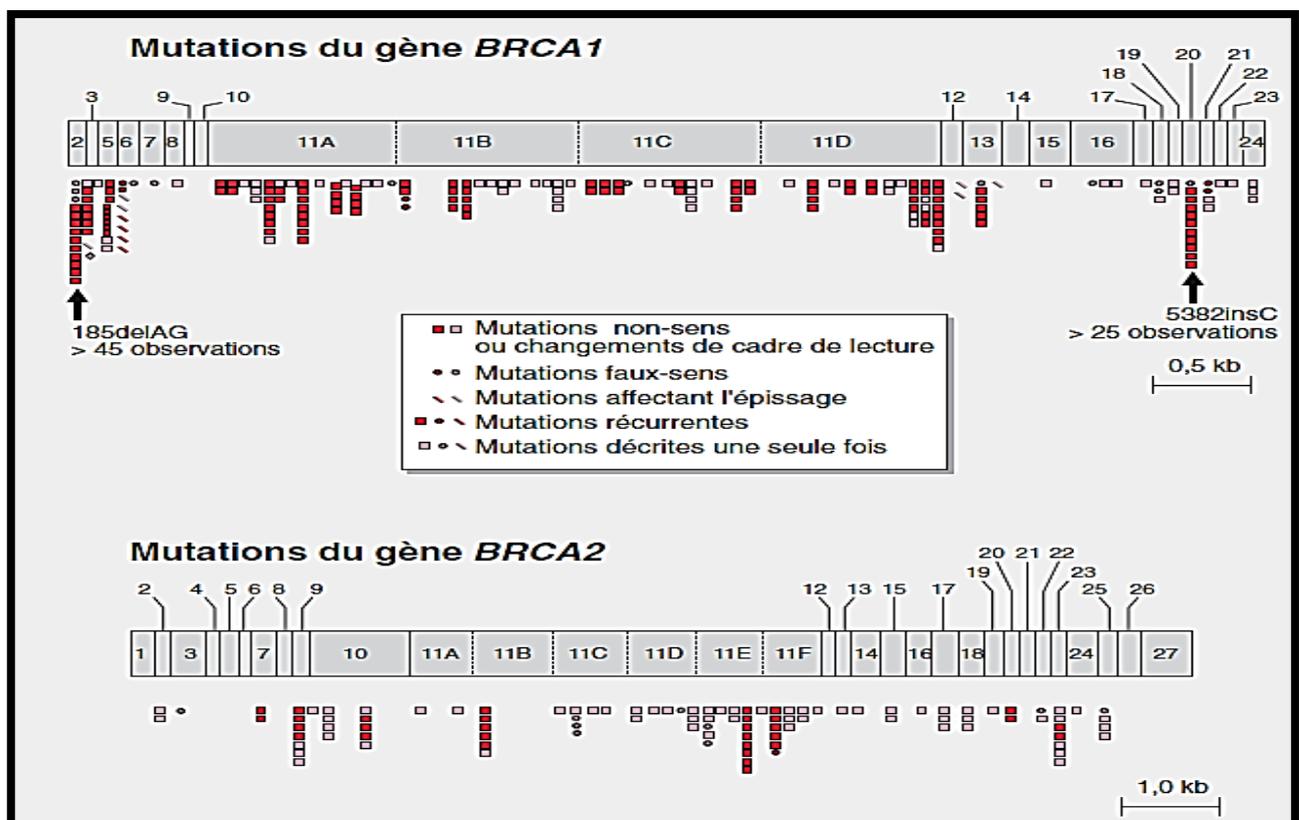


Figure 08 : Spectre des mutations germinales identifiées dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* (Feunteun,1999).

À titre d'exemple : une mutation au niveau de l'exon 13 du gène *BRCA1* était associée à un plus grand risque de cancer de l'ovaire. Les domaines fonctionnels du gène *BRCA1* (domaines Ring et BRCT) sont hautement conservés et seraient associés à une prolifération tumorale particulièrement agressive, comparé aux régions variables qui seraient quant à elles, associées à des tumeurs faiblement prolifératives. Au niveau du gène *BRCA2*, une région centrale nommée OCR (Ovarian Cluster Region) a été décrite et serait associée à un faible risque de cancer du sein. Enfin Une mutation au niveau de *BRCA2*, serait associée à un risque de cancer du sein chez l'homme mais aussi de la prostate (**Petrucci et al., 2016**).

### I-2-2- Autres gènes associés au cancer du sein :

#### a- Le gène *P53* :

Le gène *P53* (protéine 53), un gène suppresseur de tumeur situé sur le bras court du chromosome 17, est le premier gène dont les mutations constitutionnelles ont été associées au cancer du sein. Des mutations germinales de ce gène ont été mises en évidence chez des sujets appartenant à des familles présentant un syndrome de Li et Fraumeni (**Srivastava et al., 1990; Mazoyer et al., 1994**). C'est un syndrome rare du sujet jeune qui le prédispose génétiquement à diverses formes de cancers, dont le cancer du sein avec un risque de 85 à 90% (**Chiquette et Hogue, 2014; Walavalkar et al., 2015**). La majorité des mutations au niveau du gène *p53* sont des substitutions conduisant à des mutations faux-sens (**Walavalkar et al., 2015**). Le gène *p53* est très fréquemment altéré au niveau somatique dans tous les types de tumeurs (**Greenblatt et al., 1994**). Il semble contrôler le cycle cellulaire de telle façon que la progression dans le cycle qui amène à la division cellulaire n'est possible que si l'intégrité du génome est respectée (**Lane, 1992**). En cas de défaut, la protéine p53 arrêterait le cycle permettant une réparation, ou induirait la mort cellulaire. Un dysfonctionnement de p53 permettrait à une cellule anormale de se diviser.

#### b- Le gène *BRCA3* :

Les agrégations familiales de cancers du sein ne relèvent pas toutes de *BRCA1* et *BRCA2*. Une étude va dans ce sens et invoquerait un effet géographique dans la fréquence respective des différents gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire (**Sobol et al., 1994**). Les analyses de liaison génétique portant sur des familles françaises et allemandes sont en faveur d'une localisation de *BRCA3* en 8p dans la région p12-21 (**Seitz et al., 1997**). Pour l'heure, les familles associées au locus 8p12-21 sont principalement de type cancer du sein seul, sans cancer du sein chez l'homme (**Imbert et al., 1996**).

Des arguments supplémentaires, soulignant l'importance de ce locus, ont été apportés par l'analyse de l'ADN d'une série de cancers du sein sporadiques. Près de 50% des tumeurs présentent une délétion de la région 8p12-21 (**Imbert *et al.*, 1996**).

**c- Le gène de la maladie de Cowden : *PTEN***

C'est un gène suppresseur de tumeur localisé en 10q23.3 qui a été caractérisé en 1997. Il s'agit du gène *PTEN* (Phosphatase and TEnsin Homolog) qui code pour une phosphatase agissant comme un régulateur négatif et qui intervient dans le métabolisme et la croissance cellulaire (**Liaw *et al.*, 1997**). Les mutations de *PTEN* sont responsables du syndrome de Cowden caractérisée par de multiples hamatomes associés à un risque élevé de cancers de la thyroïde, de l'endomètre ainsi que du sein avec 25 à 50% des cas (**Chiquette et Hogue, 2014; Walavalkar *et al.*, 2015**).

**d- Les gènes *hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1* et *hPMS2* :**

Le syndrome de Lynch ou HNPCC associe principalement des cancers d'origine digestive (côlon, estomac), des tumeurs gynécologiques et des voies urinaires. La recherche de mutations constitutionnelles au niveau de ces gènes permettra de savoir si le cancer du sein fait partie du spectre d'expression tumorale. Des études préliminaires font état d'un spectre d'expression tumorale plus étendu pour *hMLH1* que pour les autres gènes (**Apostolou et Fostira, 2013**).

**e- Le gène de l'ataxie télangiectasie *ATM* :**

*Swift* a émis l'hypothèse que les sujets hétérozygotes pour le gène *ATM*, qui donc ne présentant pas le phénotype ataxie télangiectasie, avaient un risque augmenté de développer des tumeurs communes, et notamment des cancers du sein (**Swift *et al.*, 1987**). *ATM* (Ataxia Telangiectasia Mutated) est un gène localisé sur le bras long du chromosome 11(11q22-q23). Son produit est une protéine kinase apparentée à la famille des protéines PI3K (Phospho-Inositide 3-kinase). Il est impliqué dans la réparation de l'ADN double brins en régulant des protéines telles que : *BRCA1*, *p53*, ainsi que *CHEK2*) (**Apostolou et Fostira, 2013; Walavalkar *et al.*, 2015**).

**f- Le gène *CDH1* :**

Le gène *CDH1*, localisé sur le bras long du chromosome 16 (16q22.1). Il code pour la cadhérine E qui est une molécule d'adhésion cellule-cellule dépendante du calcium et exprimée au niveau des cellules épithéliales (**Apostolou et Fostira, 2013**). Certaines formes de cancer gastrique héréditaires sont associées à des mutations au niveau du gène *CDH1* et les sujets atteints présentent un risque de 50 à 60% de développer un cancer du sein (**Walavalkar *et al.*, 2015**).

**g- Le gène *STK11/LKB1* et le syndrome de Peutz-Jeghers :**

Le gène *STK11/LKB1* (Serine Thréonine Kinase 11/ Liver Kinase B1) est un gène suppresseur de tumeur localisé au niveau du bras court du chromosome 19 (19p13.3) et qui code pour une protéine essentielle pour la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose (**Apostolou et Fostira, 2013**). Le syndrome de Peutz-Jeghers se caractérise par le développement de lésions cutanées pigmentées et d'une polypose hamartomateuse. En plus du risque élevé de cancers digestifs (estomac, grêle, côlon), il existe une augmentation de risque de cancer du sein, du pancréas, de l'ovaire, de l'utérus (col utérin inclus), du poumon, et des testicules. Le risque cumulé de développer un cancer est de 85% sur toute la vie (**Anne, 2017**).

**h- Le gène *PALB2* :**

*PALB2* (Partner And Localizer of *BRCA2*) est localisé sur le bras court du chromosome 16 (16p12.2). Il code pour une protéine qui interagit avec *BRCA1* et qui est donc impliqué dans la réparation des cassures doubles brins de l'ADN par recombinaison homologue (**Walavalkar et al., 2015**). Le gène codant pour la protéine palb2, partenaire et localisateur de *brca2*, a clairement été impliqué dans un risque accru de cancer du sein (**Armstrong, 2004**). Les patientes porteuses d'une mutation germinale hétérozygote ont un risque estimé entre 33 et 58% de développer un cancer du sein, et ce risque est fonction des antécédents familiaux (composante familiale résiduelle). Une anticipation (risque accru de génération en génération) est notée. Les mutations au niveau du gène *PALB2* sont associées à l'anémie de Fanconi qui est une maladie génétique héréditaire rare se manifestant par une insuffisance médullaire, des anomalies du développement, et confèrent un risque de 20% de développer un cancer du sein, et plus récemment, un cancer du pancréas (**Apostolou et Fostira, 2013; Walavalkar et al., 2015**).

**i- *CHEK2* :**

Le gène *CHEK2* (CHEckpoint Kinase 2) est situé sur le bras long du chromosome 22(22q12.1). C'est également un gène suppresseur de tumeur dont le produit est une serine/thréonine kinase qui est activée en réponse aux dommages de l'ADN. C'est un régulateur négatif de la prolifération cellulaire qui agit en phosphorylant les protéines impliquées dans le fonctionnement des points de contrôles. Le variant *c.1100delC* (délétion d'une cytosine en position 1100) a été étudié dans différentes populations et le risque de cancer du sein, modérément augmenté, semble établi raison pour laquelle le dépistage de ce variant est effectué en routine (**Van et al., 2016**).

## II- Modifications épigénétiques :

Grâce aux progrès de la biologie moléculaire et de la génétique, les chercheurs ont de plus en plus d'arguments pour dire que la génétique seule ne suffit pas à déterminer le risque de cancer. Le rôle de l'épigénétique est de plus en plus mis en avant : il concerne l'ensemble des mécanismes mis en œuvre par les facteurs environnementaux pour l'expression des gènes (**INCa, 2014**). Les altérations épigénétiques consistent en des modifications de l'expression génique qui sont héréditaires mais qui n'impliquent pas de modification de la séquence d'ADN. Ces phénomènes épigénétiques sont médiés par plusieurs mécanismes moléculaires qui sont étroitement liés. Celles-ci incluent la méthylation de l'ADN, des modifications post-traductionnelles des histones et l'expression d'ARN non codants. L'épigénétique permet d'activer ou de désactiver les gènes. Les principes impliqués dans l'épigénétique (méthylation ou acétylation des histones) ont donc des rôles dans le niveau d'activité des gènes de manière indépendante dans chaque cellule. Plusieurs catégories de gènes ont des rôles complémentaires dans la survie de la cellule, mais ils sont aussi impliqués dans le développement du cancer suite à une dérégulation de ces processus (**Sebban, 2018**) :

- Les gènes suppresseurs de tumeurs ; sont des régulateurs qui empêchent une prolifération cellulaire anarchique quand ils sont activés.
- Les proto-oncogènes à l'inverse, augmentent la prolifération cellulaire par leur activation.
- Les gènes de réparation de l'ADN ; permettent de détecter et de réparer les mutations de l'ADN en particulier dans les deux types de gènes cités ci-dessus. Ils sont donc nécessaires au contrôle de la prolifération cellulaire.

Au niveau du cancer du sein, plusieurs gènes sont connus depuis les années 90, les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, comme étant responsables des formes familiales de prédisposition au cancer du sein et cancer de l'ovaire. Ces gènes sont des gènes de réparation de l'ADN. Ils peuvent être inactivés autrement que par une mutation de la séquence comme une modification épigénétique, ce qui peut entraîner l'apparition de cancer du sein. Par contre, les modifications épigénétiques étaient considérées comme réversibles et surtout non transmissibles. Mais de récentes études ont montré que l'épigénome (les modifications épigénétiques) est transmissible comme le génome. Cette hypothèse permettrait d'expliquer en partie les formes familiales de cancer du sein sans mutation génétique identifiée. Toutefois, le fait que ces modifications épigénétiques soient réversibles ouvre de nouvelles possibilités de traitement (**Sebban, 2018**).

### III- Conseil génétique :

Le conseil génétique est une consultation dont le but est d'informer, sur leur état, les individus et les familles atteints de maladies génétiques ou à risque de l'être, et de donner les informations qui permettront aux couples à risque de prendre des décisions éclairées vis-à-vis de la reproduction.

La possibilité qu'un individu soit génétiquement prédisposé à la survenue d'un cancer du sein doit toujours être prise en considération. C'est pour cela que les antécédents familiaux doivent être évalués aussi bien du côté maternel que paternel. En effet, ces antécédents supposent la présence d'une mutation au niveau d'un gène de prédisposition, le plus souvent *BRCA1/BRCA2*, mais ce n'est nécessairement pas le cas. C'est là qu'intervient le conseil génétique (Chiquette et Hogue, 2014; Agnese et Pollock, 2016).

### IV- Le gène ACE :

#### IV-1- Définition :

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA, EC 3.4.15.1, carboxypeptidase A, kinase II) est largement distribuée dans l'organisme et dans les fluides corporels. C'est une enzyme clef du Système Rénine-Angiotensine (SRA), de localisation soit vasculaire au niveau ; pulmonaire, rénal, 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 plus particulièrement dans les lits capillaires des poumons (Diall, 2011), de de 160 kDa, soit soluble et en libre circulation dans le plasma, le liquide céphalorachidien, le liquide amniotique et les urines, légèrement plus petite, de 140 kDa. La forme germinale d'ECA, une forme testiculaire de 90 kDa, retrouvée uniquement dans le sperme (Laraqui, 2006).

#### IV-2- Structure de l'ECA :

L'ECA est une simple chaîne polypeptidique de 1340 acides aminés (aa) (Coates, 2003). L'ECA présente une structure protéique comportant trois domaines distincts : un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24aa, un domaine transmembranaire hydrophobe de 20aa 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 09).

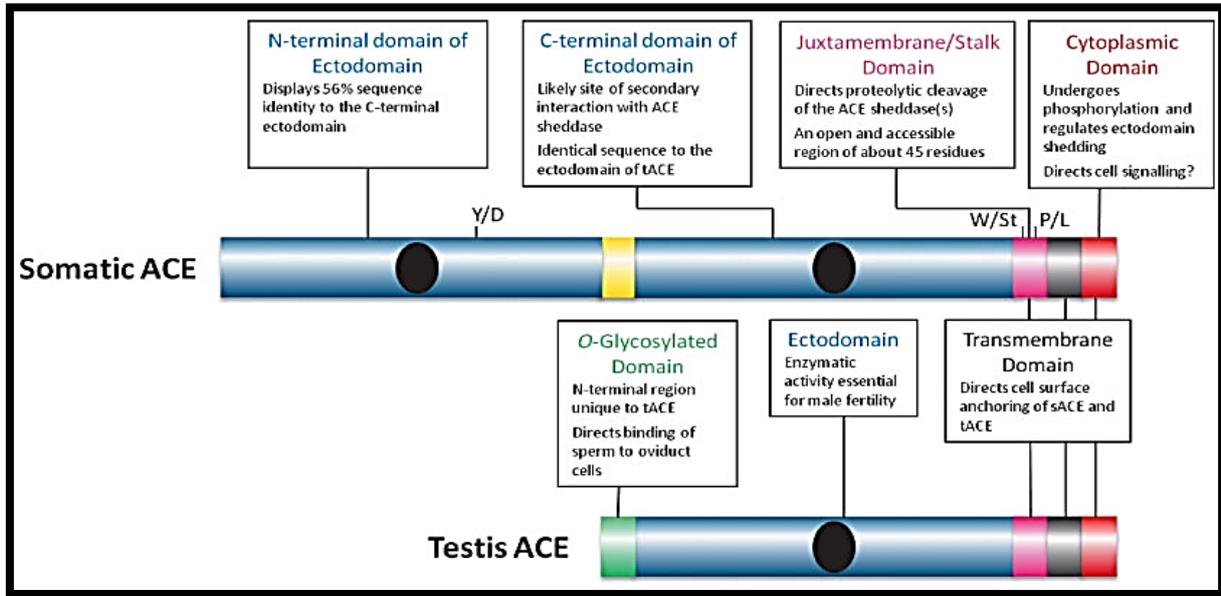


Figure 09 : Structure des ECA somatique et germinale (Ehlers *et al.*, 2012).

IV-3- Fonction de l'ECA :

L'ECA est principalement retrouvée dans le système rénine angiotensine et le Système Kinine Kallikréine (SKK). 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 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 10).

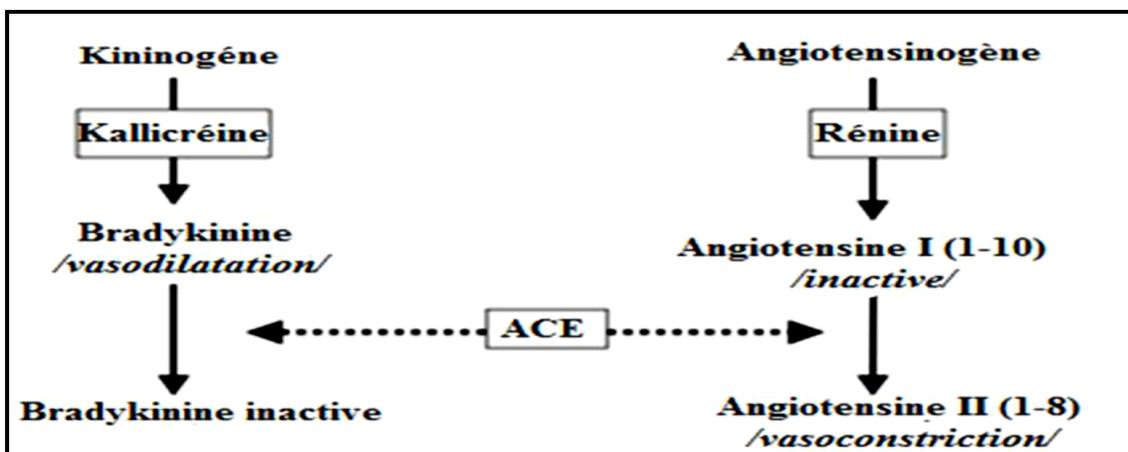


Figure 10 : Système rénine angiotensine et kinine kallikréine (Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2006).

#### IV-4- Le gène *ACE* :

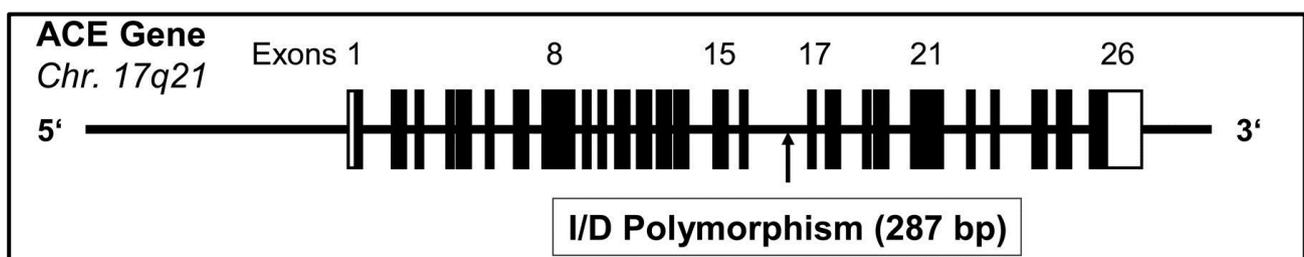
Le gène de l'*ACE* est localisé sur le bras long du chromosome 17 (17q23), Il est composé de 21 kilo bases (kb) de long et comprend 26 exons et 25 introns. La longueur des exons varie de 88 paires de bases (pb) (exon 16) à 481 pb (exon 26) et celle des introns de 150 pb (introns 17 et 25) à 2000 pb (intron 20). Son transcrite mature, ayant une taille de 4,3 Kb et est traduit en un peptide de 1340 aa. Il possède deux promoteurs donnent lieu à: une ECA somatique largement distribuée dans l'organisme, en utilisant les exons 1 à 26 sauf l'exon 13, et par épissage alternatif à une ECA testiculaire, utilisant les exons 13 à 26, qui est requise pour la fertilité masculine (Sayed-Tabatabaei *et al.*, 2006 ; Ehlers *et al.*, 2012).

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 (Coates, 2003 ; Ehlers *et al.*, 2012).

#### IV-5- Polymorphismes génétiques du gène *ACE* :

Le polymorphisme du gène *ACE* a d'abord été rapporté par Rigat et ces collaborateurs en 1990 par analyse du Polymorphisme de Longueur de Fragment de Restriction (RFLP) et hybridation de Southern dans une étude qui a abordé le rôle du gène *ACE* dans le contrôle génétique des niveaux plasmatiques d'ECA (Rigat *et al.*, 1990).

Selon le National Center for Biotechnology Information (NCBI), il a été répertorié plus de 160 polymorphismes génétiques pour le gène *ACE*, 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) (figure 11).



**Figure 11** : Polymorphismes génétique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (Tchelougou, 2013).

Le clonage de l'ADNc du gène *ACE* a permis d'identifier un polymorphisme d'Insertion(I)/Délétion (D) d'un fragment intronique de 287pb, riche en séquence *Alu*, au sein de l'intron 16 (**Soubrier et al., 1988**). La séquence *Alu* appartient à une famille d'ADN modérément répétitive possédant en général un site de restriction pour l'enzyme *AluI*.

Elle comporte 300 000 copies de 300 pb, retrouvées tout au long du génome, même dans les introns des gènes comme pour l'*ACE*. La fonction de ces séquences *Alu* est actuellement inconnue et un rôle éventuel dans la réplication n'est pas encore prouvé. La présence singulière de formes délétées ou insérées pour une séquence de 190pb reflète l'existence de deux allèles : I (Insérée) de 490pb et D (Délété) de 190pb et définit le polymorphisme du gène *ACE I/D*.

Trois génotypes sont possibles : deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID) (**Laraqui, 2006**), ce polymorphisme I/D affecte fortement le taux plasmatique de l'ECA, mais son mécanisme d'action est probablement lié à un déséquilibre de liaison avec un autre polymorphisme plutôt qu'à un effet direct puisque le polymorphisme I/D est localisé dans un intron (**Rigat, 1990**). Cependant, Plus récemment, d'autres polymorphismes ont été mis en évidence sur le gène *ACE*, ils sont situés sur des régions variables de ce dernier : T-5491C, T-93C, a-240T, T237C et 4656CT2/3. Ces polymorphismes ne sont pas encore identifiés comme fonctionnels et leur relation à une éventuelle pathologie est en cours d'étude (**OMIM, 2019**).

#### IV-6- Corrélation phénotype- génotype :

Il existe une relation directe entre le génotype de l'*ACE* et son phénotype. Cette relation génotype-phénotype est transmissible, en application des lois de Mendel (**Laraqui, 2006**). En effet, la fréquence des allèles varie considérablement entre les populations. La corrélation entre génotype et le niveau d'ECA plasmatique a montré une relation significative entre la dose d'allèle D et la concentration d'ECA, Normalement, les niveaux d'ECA plasmatique présentent une variation interindividuelle marquée mais semblent remarquablement stables lorsqu'ils sont mesurés à plusieurs reprises dans le même sujet expliquant près de 40% de la variance de ces taux et par conséquent à la concentration plasmatique de l'angiotensine II (**Shafiee et al., 2010**).

La gamme normale d'ECA plasmatique et les unités de mesures dépend de la méthode de détection utilisée. En 1990 *Rigat* et ces collaborateurs ont utilisé la mesure directe du dosage radio-immunologique de l'enzyme ECA (en g/l). Par la suite, des tests fonctionnels utilisant une mesure spectrophotométrie (en U/L) ont été utilisés (**Rigat et al., 1990**).

Les allèles du gène *ACE* sont I (insertion) et D (délétion). La concentration d'ECA plasmatique est étroitement liée au génotype. Elle est significativement plus basse en cas de génotype II, intermédiaire en cas de ID, et élevée en cas de DD. Il est donc possible de conclure que la concentration plasmatique, le niveau d'expression de même que l'activité de l'ECA sont fortement influencés par le polymorphisme I/D (**Danser et al., 1995**).

#### **IV-7- L'association du polymorphisme I/D du gène *ACE* à la carcinogénèse :**

Ces dernières années, plusieurs auteurs ont indiqué que l'enzyme de l'ECA est associée à la pathogénie des cancers. Elle peut influencer la prolifération des cellules cancéreuses, la migration et les phénomènes métastatiques. Étant donné les rôles importants d'ECA dans l'étiologie de cancer, il est possible que les variations génétiques du gène d'ECA puissent moduler le risque du cancer.

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

Un certain nombre d'études ont été menées récemment sur l'association du polymorphisme du gène *ACE* avec diverses maladies ; dont les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux, l'hypertension, le diabète sucré ainsi que les 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**).

Un nombre croissant d'études a été publié pour examiner les associations entre ce polymorphisme avec le risque de cancer. Cependant, les résultats étaient contradictoires. D'après une méta-analyse de 25 études cas-témoins comprenant 3914 patients atteints de divers types de cancers et 11391 témoins, aucune association significative n'a été trouvée entre le polymorphisme I/D et le risque de cancers (**Zhang et al., 2011**). Cependant, le génotype DD de l'*ACE* a été positivement corrélé à la survenue de plusieurs pathologies cardiaques incluant les maladies coronarienne, l'hypertrophie ventriculaire gauche, la cardiomyopathie, la sténose post-angioplastie, ainsi qu'à l'épaississement des vaisseaux sanguins. Par contre, ces associations demeurent controversées. De plus, cette variation génétique a aussi été associée à la maladie d'Alzheimer, au diabète de type 2, à des problèmes rénaux, au lupus érythémateux, à la performance cognitive, et à bien d'autres conditions (**Bossé, 2001; Zhang et al., 2014**).

# Partie pratique

# Patients et méthodes

## **I- Étude statistique :**

Une étude statistique a été réalisée sur un ensemble de 24 patientes, recrutées au niveau du service d'oncologie médicale du CHU Benbadis - Constantine, pendant une période d'un mois, allant du 23/04/2019 au 23/05/2019. Les patientes incluses dans notre étude, après lecture, explications et consentement donné, ont répondu à un questionnaire (**annexes II et III**) visant à préciser l'effet de certains facteurs de risque suspectés ou établis dans la carcinogénèse mammaire. Pour chacune de ces patientes, les données recueillies concernaient :

- L'âge,
- Les facteurs de risque personnels : antécédents personnels, statut marital, profession,
- Les facteurs de risque hormonaux : antécédents hormonaux, contraceptifs oraux, Traitement Hormonal Substitutif (THS), hormones de substitution,
- Les facteurs de risque liés au mode de vie : obésité, alimentation, tabagisme,
- Les facteurs de risques liés aux antécédents familiaux,
- Le type histologique et le siège de la tumeur.

Toutes les données statistiques recueillies dans cette étude ont été traitées par le logiciel Excel (Microsoft Office® 2016).

Il est à préciser que toutes ces patientes ont été sujettes à une étude moléculaire qui a été réalisée ultérieurement.

## **II- Étude anatomo-pathologique :**

Notre étude anatomo-pathologique, effectuée au service d'anatomopathologie du CHU Benbadis - Constantine, a porté sur 436 patients, qui ont eu un examen anatomo-et histo-pathologique, sur une période d'une année, allant du 01 janvier 2018 au 31 décembre 2018. La compilation des données sur dossiers nous a permis de relever et d'analyser les paramètres suivants :

- Âge et sexe,
- Le grade histo-pronostic selon la classification de Scarff-Bloom et Richardson (SBR),
- Le type de prélèvement,
- Le type histologique de la tumeur,
- La localisation.

Toutes les données statistiques récoltées à partir des dossiers traités dans cette étude ont été analysées par le logiciel Excel (Microsoft Office® 2016).

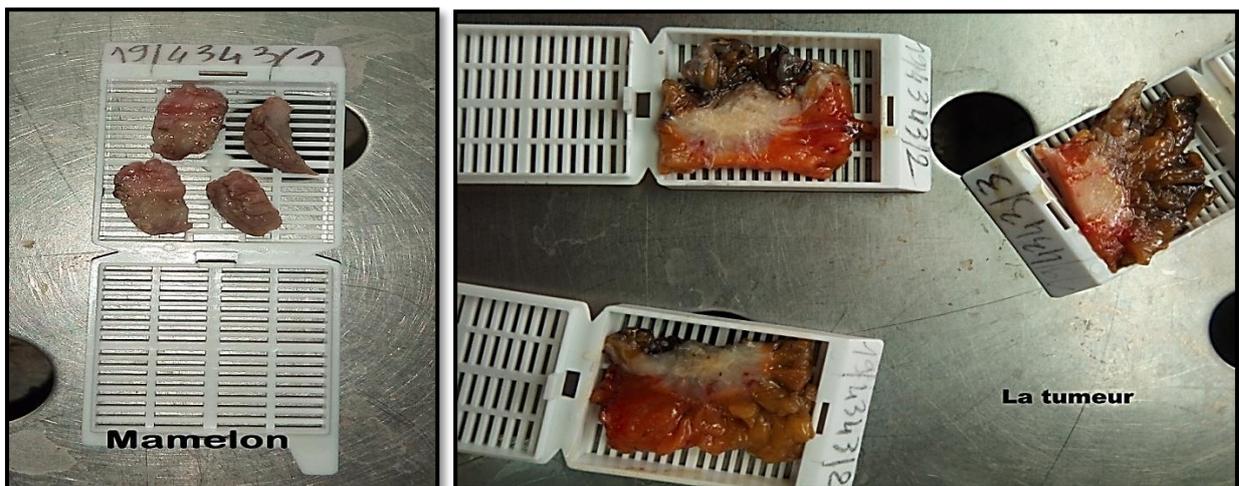
Durant une période d'un mois (mai 2019), nous avons appris et appliquer les techniques anatomo-pathologiques qui permettent de confirmer histologiquement la présence d'un cancer du sein et de définir le type histologique. Cet examen passe par plusieurs étapes :

- Après la réception des échantillons et des pièces opératoires préalablement fixés dans le formol à 10% dans le but de s'opposer à l'autolyse tissulaire et de conserver une structure la plus proche possible de la structure "in vivo", le pathologiste passe à l'observation macroscopique des pièces fournies pour décrire le type du prélèvement et pour préciser l'aspect morphologique, taille et topographie de la tumeur, ainsi que pour sélectionner la zone à prélever pour l'envoyer à l'étude microscopique.



**Figure 12 :** Deux pièces de mastectomie complète avec curage axillaire chez un homme à gauche et une femme à droite.

- Les zones avec un aspect anormal et suspect sont prélevées et posées dans des cassettes numérotées.



**Figure 13 :** Prélèvement du mamelon et de la tumeur recherchée.

- Ensuite le médecin passe au curage axillaire pour chercher les ganglions axillaires. Celui-ci est considéré comme complet lorsqu'il enlève l'ensemble des ganglions axillaires du niveau I (étage axillaire inférieur) et du niveau II (étage axillaire moyen). Le niveau I correspond aux ganglions axillaires situés le long du bord externe du muscle petit pectoral. Le niveau II correspond aux ganglions axillaires situés entre le bord externe et le bord interne du muscle petit pectoral. Le nombre des ganglions prélevés doit être précisé dans le compte rendu final.



**Figure 14 :** Ganglions axillaire prélevés depuis le curage.

- L'étape suivante est une déshydratation dans un appareil appelé le technicum pendant 20h. Ce dernier contient 12 baquets :
  - 1 baquet de formol (2 heures),
  - 6 baquets d'éthanol (1 heure 30 minutes pour chaque baquet),
  - 3 baquets de xylène (1 heure 30 minutes pour chaque baquet),
  - 2 baquets chauds de paraffine (pour le reste de la nuit, environ 7 heures).
- Ensuite les échantillons sont passés dans de la paraffine : c'est la phase de l'enrobage ou l'inclusion.
- La phase de la coupe consiste à sectionner les blocs de paraffine contenant les échantillons à l'aide d'un microtome en fines couches puis les étaler sur les lames numérotées aussi et enfin elles sont déshydratées dans une étuve à 57C°.
- La phase de la coloration est faite par l'Hématoxyline-Éosine (HE). Cette dernière associe l'hématéine qui colore les noyaux en violet et l'éosine qui colore les cytoplasmes en rose.
- L'étape finale c'est la lecture des lames à l'aide d'un microscope photonique. Cette lecture doit être minutieuse afin de préciser le type histologique, le stade et le grade de la tumeur.

### III- Étude moléculaire :

#### 1- Patients :

Les personnes incluses dans notre étude sont des toutes des femmes diagnostiquées avec un cancer du sein et recrutées au niveau du service d'oncologie médicale du CHU Benbadis - Constantine. Toutes nos patientes, après lecture et explications, ont signé un consentement éclairé nous autorisant à l'utilisation de leurs données clinico-biologiques et de leur matériel génétique (ADN) pour la réalisation de l'étude moléculaire (**annexe II**).

Dans le volet moléculaire de cette étude, nous avons inclus un total de 24 patientes répondants au seul critères d'inclusion d'avoir un cancer du sein. Nous avons exclu de cette prospection les patientes présentant les caractères suivants :

- Sujets déshydratés et difficiles à piquer,
- Sujets dont l'état de santé est détérioré,
- Sujets refusant de faire le prélèvement.

#### 2- Témoins :

Notre population témoin pour l'étude moléculaire de type cas-témoins provient d'une étude présente réalisée dans le cadre d'une thèse de Doctorat intitulée « Identification des facteurs de risque biologiques et génétiques de l'athérosclérose coronarienne dans la population algérienne », présentée et soutenue par Dr SEMMAME-BENSAKESLI Ouarda en 2017. La cohorte des témoins sains recrutée dans cette étude est jugée comme étant représentatif de la répartition du polymorphisme d'intérêt (I/D du gène *ACE*), sujet de notre étude, dans la population Algérienne.

Cette population témoin est composée de 160 sujets apparemment sains, après la réalisation d'un questionnaire. Ont été exclu de cette cohorte les sujets présentant des antécédents personnels ou familiaux de maladies cardiovasculaires, les sujets présentant des pathologies entraînant une augmentation des taux des paramètres biologiques (diabète, HTA, maladies inflammatoires, maladies hématologiques...), les sujets fumeurs, les sujets sous traitement médical et les femmes enceintes. Les témoins ont été enrôlés selon un sondage en quotas au niveau des centres de prélèvement et de santé à Constantine (**Semmam, 2017**).

### 3- Analyse génétique :

Après recrutement des patients, l'extraction de l'ADN s'est faite au niveau du laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire de l'université Constantine 3. L'analyse moléculaire qui a suivi pour l'étude des polymorphismes *Ins/Del* (rs1799752) du gène *ACE* (OMIM : 106180) a été effectuée au niveau du laboratoire de biologie moléculaire de la faculté des sciences de la nature et de la vie - Université Constantine 1.

#### 3-1- Extraction d'ADN à partir de sang total :

##### 3-1-1- Le prélèvement sanguin :

Le prélèvement sanguin (5 à 10 ml) destiné à l'extraction de l'ADN est recueilli dans des conditions stériles par ponction veineuse, dans un tube vacutainer contenant l'EDTA (Ethylene Diamino Tetracetic Acid) comme anticoagulant.

##### 3-1-2- L'extraction de l'ADN :

Les leucocytes sont la source d'ADN la plus aisément exploitable. La technique employée sur un prélèvement de sang total utilise un solvant inorganique, le NaCl, dite méthode de *Miller*. L'extraction se fait en trois étapes ; la préparation des leucocytes, l'extraction de l'ADN proprement dite et enfin la solubilisation (**Miller *et al.*, 1988**). Après réalisation d'un prélèvement sanguin de 5 à 10 ml dans des tubes EDTA, l'extraction de l'ADN est lancée immédiatement ou si les conditions ne le permettent pas dans les 3 jours qui suivent la réalisation du prélèvement conservé à +4°C. L'extraction de l'ADN se fait en 3 étapes :

- **Préparation des leucocytes** : les leucocytes sont séparés du sang par lyse hypotonique des dans un tampon Tris-EDTA (Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 7,5) (TE) 20:5 pendant 10 minutes dans la glace. Après lavage, le culot est remis en suspension dans le TE 20:5.
- **Extraction de l'ADN** : se fait par ajout d'un tampon de lyse (NaCl 400 mM, EDTA 2 mM, Tris 10 mM, pH 8,2), du Sodium Dodécyle Sulfate (SDS) à 10% et de la protéinase K à 10 mg/ml. Les tubes sont mis en rotation sur une roue, à 27°C, pendant une nuit, et sont refroidis le lendemain dans la glace pendant 5 minutes. On ajoute ensuite 1 ml de NaCl 4M pour permettre la libération de l'ADN nucléaire dans le lysat ainsi que la digestion et l'élimination des protéines qui lui sont associées par précipitation avec ce solvant inorganique. La pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol pur. Une fois la pelote d'ADN récupérée avec une pipette Pasteur, elle est rincée deux fois dans l'éthanol à 70% et mise ensuite dans un tube Nunc® de 1,5 ml.

- **Solubilisation** : l'ADN ainsi obtenu est solubilisé en phase aqueuse et ce en ajoutant entre 300 et 1000 µl d'eau bi-distillée selon la grosseur de la pelote. On laisse une nuit sur un agitateur-rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète. Cette opération dure entre 1 et 2 jours.

### 3-2- Détermination de la concentration, la pureté et de la qualité de l'ADN extrait :

Sachant que la méthode d'extraction de l'ADN utilisée au niveau du laboratoire de Biologie Génétique du CHU Benbadis est particulièrement fiable et reproductible, avec un ADN de très bonne qualité : concentration importante, absence de contamination par les ARN et/ou les protéines. Aussi, dans l'impossibilité d'évaluer la pureté ainsi que la concentration de l'ADN extrait par spectrophotométrie, nous avons procédé directement à l'étude moléculaire par PCR immédiatement après l'extraction.

### 3-3- Génotypage:

Afin de génotyper notre population pour le polymorphisme d'intérêt (I/D) du gène *ACE* nous avons été amené à réaliser une technique de PCR simple. Cette technique est basée sur le fait de la différence de taille de l'amplicon (le produit de l'amplification) entre l'allèle I et l'allèle D. En effet, la taille des fragments attendues est de 490 pb dans le cas de l'insertion (allèle I) et 190 pb dans le cas de la délétion (allèle D), ce qui nous permet d'identifier les trois génotypes : II (homozygote I), ID (hétérozygote) et DD (homozygote D).

#### 3-3-1- Amplification de la région d'intérêt :

Pour prospecter le polymorphisme I/D (rs4646903) du gène *ACE* (OMIM : 106180), nous avons amplifié par PCR une région de l'intron 16 en utilisant une paire d'amorces spécifiques.

**Tableau I** : Séquences des amorces utilisées pour l'amplification de la région d'intérêt.

Amorces	Séquence (5'→3')	Taille de la région amplifiée (pb)
<i>ACE</i> (F)	5'-CTGGAGACCACTCCCATCCTTTCT-3'	490 pb (allèle I)
<i>ACE</i> (R)	5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3'	190 pb (allèle D)

Solution d'amorces préparée séparément pour (F) et (R) par une dilution au 1/6<sup>ème</sup> à partir de la solution mère : 10µl (F) ou (R) + 50µl d'eau bi-distillée.

Les réactifs utilisés pour la préparation du milieu réactionnel de la PCR ainsi que les quantités nécessaires pour chaque tube sont mentionnés dans le tableau ci-après. La préparation du milieu réactionnel de la PCR se fait dans la glace.

**Tableau II :** Composition du milieu réactionnel de la PCR pour l'amplification de la région d'intérêt

Réactif	Vol/tube (µl)
ADN (~100ng)	1
Tampon 10X (sans MgCl <sub>2</sub> )	1
dNTP 2Mm	1,60
MgCl <sub>2</sub> 50Mm	0,30
Taq Polymérase (Kit Bioline® 250U)	0,08
H <sub>2</sub> O bi-distillée	4,02
Amorces (F)	1
Amorces (R)	1
<b>Total</b>	<b>10</b>

**Tableau III :** Programme du thermocycleurs pour l'amplification de la région d'intérêt (durée : 52 minutes).

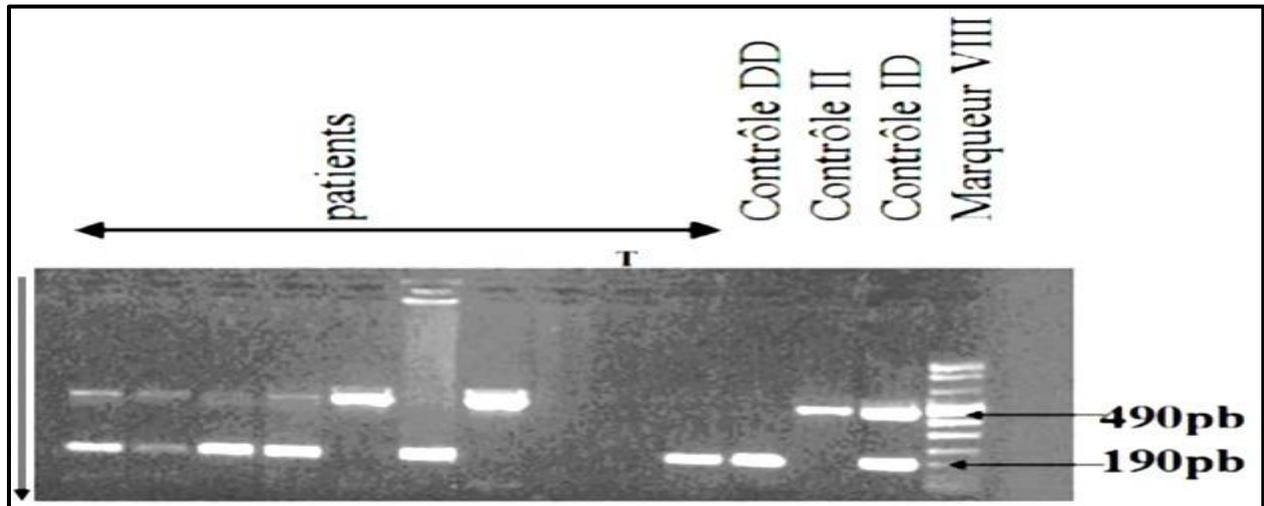
Processus	Température (°C)	Temps	Cycles
Dénaturation initiale	95	6 minutes	1
Dénaturation	95	30 secondes	30
Hybridation	63	30 secondes	
Élongation	72	30 secondes	
Élongation finale	72	1 minute	1

Les produits de PCR sont stockés à 4°C jusqu'à utilisation.

### 3-4-2- Migration sur gel d'agarose :

La migration des produits de PCR colorés au Bleu de Bromo-Phénol (BBP) (dilué au ½ dans le TBE1X) se fait sur un gel d'agarose (UltraPure™ Agarose) à 2% préparé avec du Bromure d'ETHidium (BET). La migration se fait sous un courant à 100V pendant 30 minutes et en parallèle avec le marqueur de taille XIV (Marquer XIV - 100 pb, Roche®).

Les bandes de l'électrophorèse ont permis d'identifier trois génotypes : les profils avec une seule bande de 490 pb ou de 190 pb correspondent respectivement aux homozygotes de génotype II et DD. Le profil avec les deux bandes 190 pb et 490 pb visualisées correspond au génotype hétérozygote de génotype ID (**figure 12**).



**Figure 15** : Profil de migration électrophorétique des produits de PCR et différents génotypes des malades. Les bandes 490 pb et 190 pb correspondent respectivement à la présence de l'insertion (I) et de la délétion (D) (Mehri *et al.*, 2005).

#### 4- Analyse statistique :

Nous avons procédé à une étude transversale de type cas-témoins pour chercher à déceler une différence dans la distribution d'un variant génétique (I/D du gène *ACE*) entre une population de cas, constituée d'individus diagnostiqués avec un cancer du sein, et une population de témoins (supposés sains) sélectionnés dans la population générale et qui ne sont *a priori* pas porteurs du trouble étudié. L'objectif de cette étude étant de vérifier, sur un « échantillon représentatif » de la population algérienne, des données publiées dans la littérature qui associent (ou non) le polymorphisme étudié à un risque accru de développer un cancer du sein.

L'analyse statistique réalisée dans le cadre de notre étude a été principalement basée sur des comparaisons de fréquences génotypiques et alléliques entre patients et témoins sains, par l'utilisation du test du  $\chi^2$  (aussi appelé test de *Pearson*) à partir du logiciel Epi-info® (version 6.0) ; logiciel de statistiques appliquées à l'épidémiologie disponible en accès et téléchargement gratuit à l'adresse : <http://www.epiconcept.fr>.

Avant toute analyse statistique, nous avons procédé à une évaluation de l'équilibre de *Hardy-Weinberg* (*Hardy-Weinberg Equilibrium* (HWE)) pour éviter des erreurs importantes dues à un biais de génotypage ou de sélection. Pour vérifier que notre population est en équilibre d'*Hardy-Weinberg*, nous avons utilisé le test du  $\chi^2$  standard. Cette évaluation classique du  $\chi^2$  est possible lorsque les effectifs sont supérieurs à 5. Dans le cas contraire, il est nécessaire d'utiliser le  $\chi^2$  corrigé, soit avec la correction de *Yates* (effectif inférieur à 5) soit avec la correction de *Fisher* (effectif inférieur à 3). Cela a été fait en ligne sur le site :<http://analysis.bio-x.cn/SHEsisMain.htm>.

Les résultats du génotypage pour le polymorphisme étudié de tous nos patients et témoins recrutés pour cette étude ont été traités par Excel (Microsoft Office® 2016) (pour le calcul des fréquences génotypiques et alléliques) et comparés par le logiciel Epi-info® (version 6.0) afin d'évaluer la signification de l'association entre le facteur de risque étudié et la susceptibilité au cancer du sein. Pour le faire, on utilise un tableau de contingence croisé 2x2 typique :

**Tableau IV** : Tableau de contingence croisé.

	<b>Patients</b>	<b>Contrôles</b>	<b>Total</b>
<b>Présence du facteur de risque génétique présumé de la pathologie</b>	a	B	<b>a + b</b>
<b>Absence du facteur de risque génétique présumé de la pathologie</b>	c	D	<b>c + d</b>
	<b>a + c</b>	<b>b + d</b>	<b>a + b + c + d</b>

Les OR et les intervalles de confiance (Confidence Interval : CI) à 95% ont été calculés en tenant compte de l'allèle à risque ou des génotypes contenant l'allèle à risque pour notre polymorphisme. Une particularité pour ce variant est que les allèles D et I du gène *ACE* sont co-dominants. L'évaluation du degré de significativité (*p-value*) des différences de fréquences de chaque génotype entre malades et témoins correspond à la probabilité que l'écart global soit imputable seulement aux fluctuations du hasard.

Lorsque la probabilité  $p$  est égale ou inférieure à 0,05 (5%), il y a moins de 5 chances sur 100 que la distribution résulte du hasard. Ainsi la différence de distribution entre les populations de malades et de témoins pour un marqueur donné, est jugée comme étant statistiquement significative et le marqueur génétique étudié, dans ce contexte, peut être considéré comme étant associé au cancer du sein.

Nous avons analysé 3 effets possibles des allèles I et D sur notre population de patients en comparaison avec nos témoins.

**Tableau V** : Formulation des différents modèles de comparaison pour l'étude de l'effet des allèles I et D pour le polymorphisme du gène *ACE*.

<b>Effet analysé</b>	<b>Modèle de comparaison</b>
<b>Effet dominant</b>	D/D + D/I vs I/I
<b>Effet récessif</b>	I/I + D/I vs D/D
<b>Effet hétérozygote</b>	I/I vs D/I
<b>Effet allélique</b>	I vs D

Résultats  
et  
discussion

1. Étude statistique des facteurs de risque :

1.1. Facteurs de risque personnels :

a. Age :

L'âge de nos patientes varie entre 28 ans et 75 ans avec une moyenne d'âge de  $51,48 \pm 9,61$  ans. Nous avons noté que l'incidence de la maladie est particulièrement importante dans la tranche d'âge [50-59] ans avec un pic majeur de 42% des malades, suivie par la tranche d'âge [40-49] ans avec un taux de 29%.

Tableau VI : Répartition des patientes selon l'âge.

Âge (ans)	Nombre	Pourcentage
< 30	01	4%
[30-39]	01	4%
[40-49]	07	29%
[50-59]	10	42%
[60-69]	03	13%
[70-79]	02	8%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100%</b>

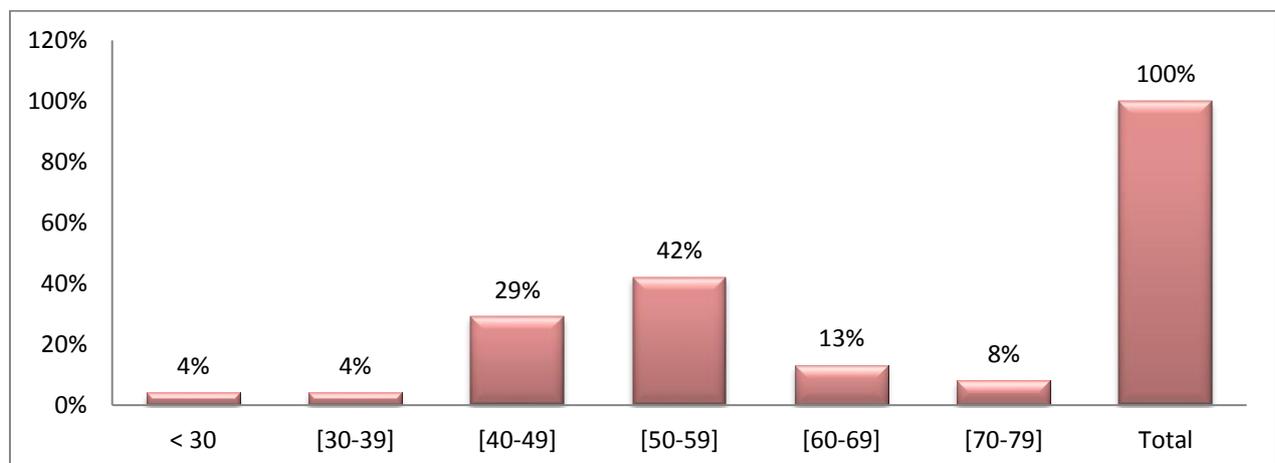


Figure 16 : Répartition selon la tranche d'âge.

Ces résultats sont en accord avec les différentes études publiées par l'INCa et qui confirment que le risque de développer un cancer du sein augmente avec l'âge, particulièrement au-delà de 40 ans. L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein) (Nkondjock *et al.*, 2005 ; Espié *et al.*, 2012).

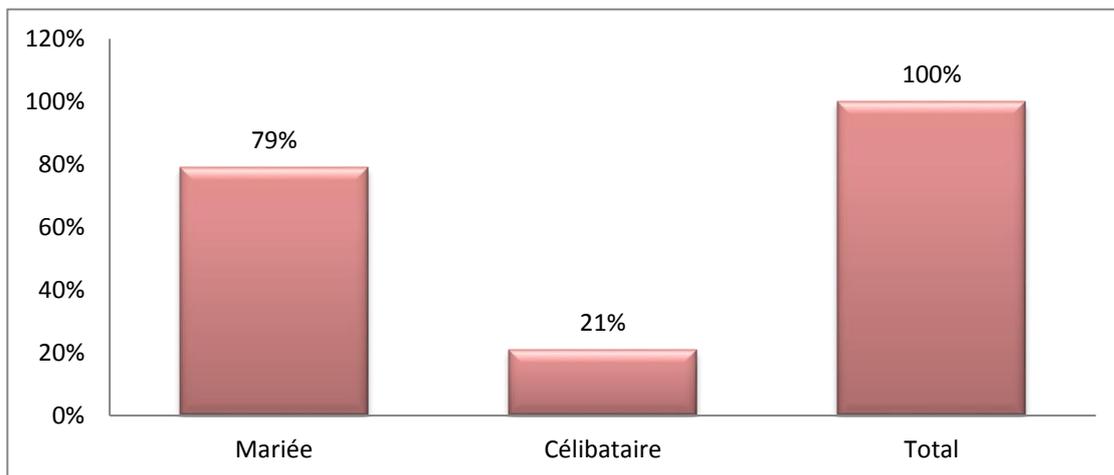
Il existe cependant des cancers du sein survenant à un âge jeune et environ 15% à 20% des cancers du sein sont diagnostiqués avant 50 ans, c'est parmi ces cancers que la fréquence d'une mutation génique de type *BRCA1* ou *BRCA2* est la plus fréquente (Espié *et al.*, 2012).

**b. Statut marital :**

L'évaluation du statut marital des femmes de notre cohorte a révélé que la majorité de nos patientes sont mariées (79%) et (21%) sont célibataires.

**Tableau VII : Répartition selon le statut marital.**

Statut	Nombre	Pourcentage
Mariée	19	79%
Célibataire	05	21%
Total	24	100%



**Figure 17 : Répartition selon le statut marital.**

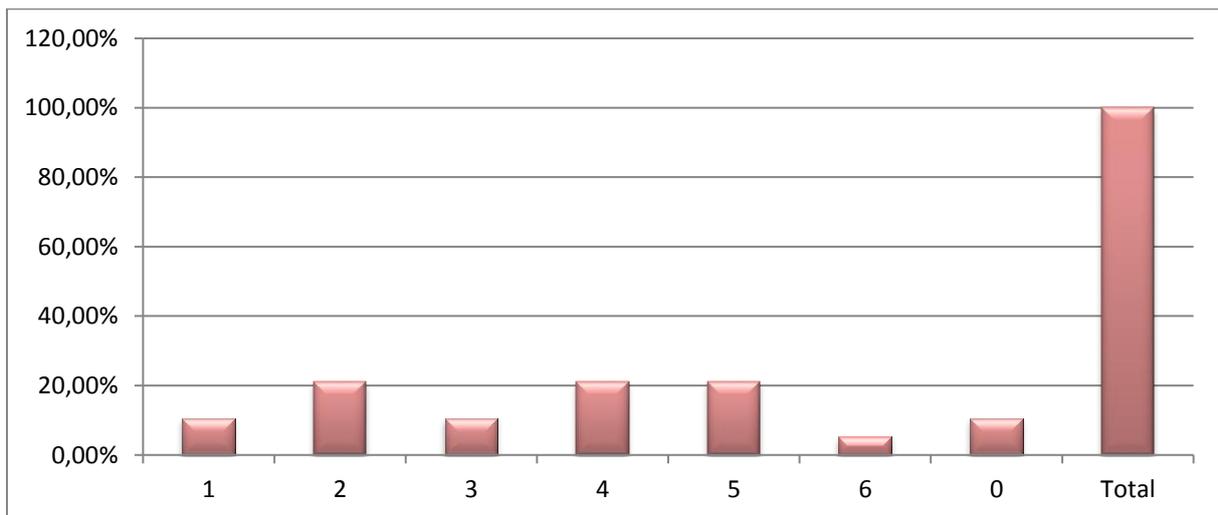
La période reproductive semble avoir un effet à double tranchant pour la femme. En effet, il a été constaté que le risque de développer un cancer du sein s'accroît immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement (Nkondjock, 2005). En réalité, c'est la grossesse qui joue un rôle déterminant en provoquant une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium (Mathelin *et al.*, 2007). Les changements physiologiques amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au niveau de différenciation de celles-ci (Hinkula *et al.*, 2001 ; Nkondjock, 2005).

c. **Multiparité :**

Dans notre série, 89,48% des femmes ont mené au moins une grossesse à terme et plus de 47,44% ont eu plus de 3 enfants. Parmi nos patientes, 10,52% sont nullipares.

**Tableau VIII :** Répartition selon le nombre d'enfants.

Nombre d'enfants	Nombre de femme	Pourcentage
1	02	10,52%
2	04	21,09%
3	02	10,52%
4	04	21,09%
5	04	21,09%
6	01	5,26%
0	02	10,52%
<b>Total</b>	19	100%



**Figure 18 :** Répartition selon le nombre d'enfants.

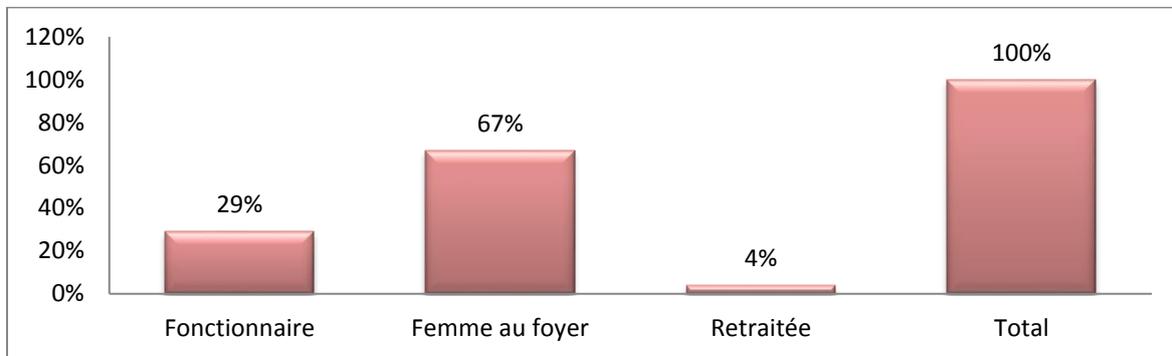
Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans montrent, en moyenne, un risque de cancer du sein réduit de 25% par rapport aux femmes nullipares. L'effet protecteur supposé de la multiparité semble accroître proportionnellement avec le nombre d'accouchements. En effet, il a été établi que les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30%, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements. Plusieurs mécanismes, par lesquels la multiparité influence le risque de cancer du sein, sont connus ou supposés. Certes, la multiparité a pour avantage de protéger les femmes contre le cancer du sein (**Mathelin et al., 2007**).

**d. Profession :**

Dans notre cohorte de femmes atteintes d'un cancer du sein, nos résultats montrent que plus de la moitié des patientes sont des femmes au foyer (67%). Sept patientes sur 24 sont des fonctionnaires et une seule était en retraite.

**Tableau IX : Répartition selon la profession**

Profession	Nombre	Pourcentage
Fonctionnaire	07	29%
Femme au foyer	16	67%
Retraitée	01	04%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100%</b>



**Figure 19 : Répartition selon la profession.**

Nos résultats suggèrent que l'exposition professionnelle n'a pas de relation avec l'apparition du cancer du sein à l'exception des 3 patientes, couturières, qui présentaient, de par leurs habitudes à domicile (travail de couture), un risque plus augmenté ; fait qui a été rapporté par une étude publiée en 2010 (**Guénel et al., 2010**). Malheureusement, la taille réduite de notre échantillon ne nous permet pas de tirer des conclusions satisfaisantes.

De nombreuses études ont cherché à évaluer l'incidence ou la mortalité par cancer du sein selon la profession. La plupart du temps, les expositions à des nuisances potentiellement cancérigènes au sein des groupes professionnels étudiés ne sont bien précisés. Par ailleurs, les facteurs de risque classiques du cancer du sein ne sont pas toujours renseignés. Les principales causes environnementales suspectées dans le cancer du sein chez la femme incluent les composés chimiques ayant des effets œstrogène-mimétiques connus sous le nom de perturbateurs endocriniens (pesticides organochlorés, PCB, dioxines) ainsi que différents composés chimiques et agents physiques reconnus comme des cancérigènes mammaires chez l'animal (**Baldi et al., 2008**).

Globalement, les prospections par profession sont peu informatives quant aux facteurs étiologiques pouvant entraîner un risque accru de cancer du sein. Elles permettent néanmoins de proposer des hypothèses qui devront être affirmées par des études plus approfondies (Espié *et al.*, 2012).

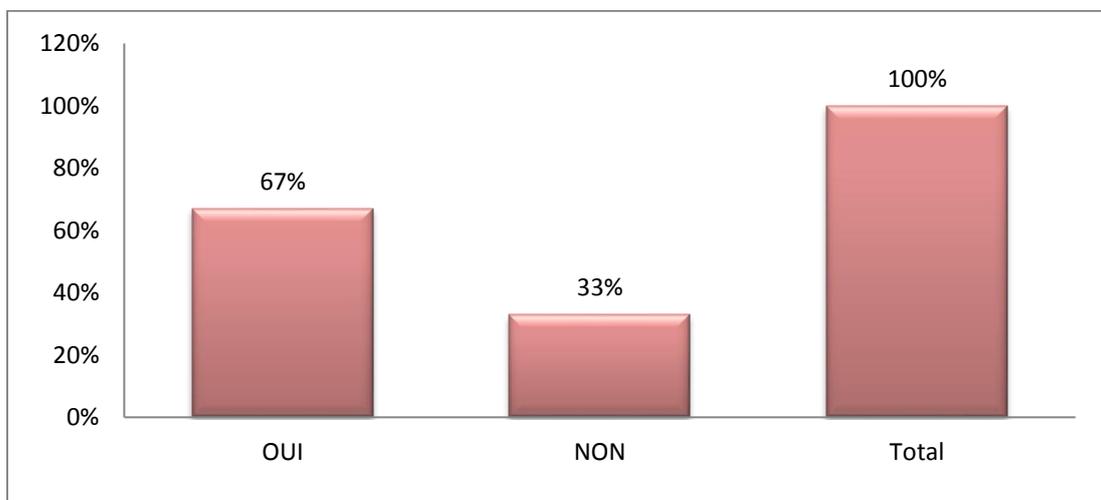
**1.2. Facteurs de risque physiologiques :**

**a. Allaitement :**

Parmi les 24 patientes, environ 67% ont allaités leurs enfants pendant une durée de 3 mois jusqu'à 3 ans, un seule malade mariée n'a pas allaité car elle n'a pas eu d'enfants.

**Tableau X :** Répartition selon l'allaitement.

Allaitement	Nombre	Pourcentage
Oui	16	67%
Non	08	33%
Total	24	100%



**Figure 20 :** Répartition selon l'allaitement.

Ainsi, nos résultats sont donc en contradiction avec les différentes études rapportées dans la bibliographie. À titre d'exemple, il a été mentionné dans une grande étude multicentrique de collaboration qui a analysé les données de quelques 47 études réalisées dans 30 différents pays et incluant 5 0302 femmes avec un cancer du sein et 9 6973 témoins saines, que plus la femme allaite plus, elle est protégée contre le cancer du sein. L'effet protecteur de l'allaitement était très significatif (CGHFBC, 2002).

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein demeure encore controversé au sein de la communauté scientifique, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33%, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4% a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois. D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein (**Rochefort et Rouessé, 2008**). Il paraît également que l'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est plus marqué chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées (**Freund et al., 2005**).

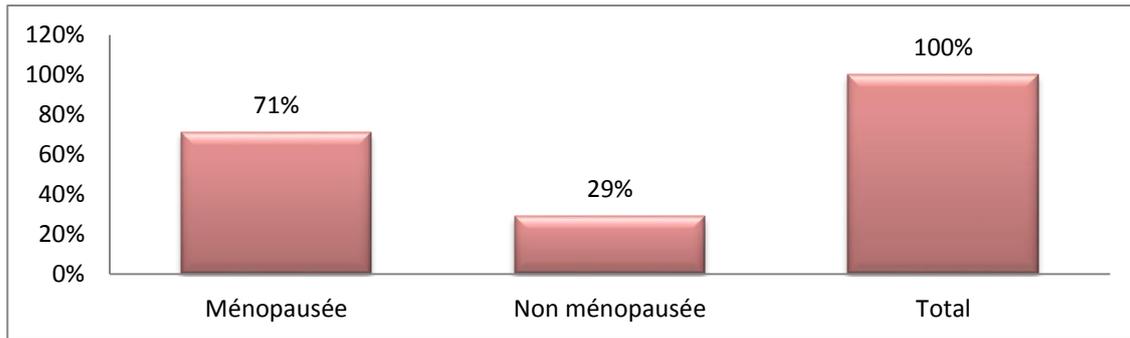
L'explication biologique exacte d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas complètement connu. Néanmoins, nombreux mécanismes sont vraisemblables. La lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une diminution d'œstrogènes et une élévation de la production de prolactine, qui sont supposées réduire l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme. Par conséquent, la lactation réprimerait la survenue et l'évolution d'un cancer du sein (**Freund et al., 2005 ; Rochefort et Rouessé, 2008**).

**b. Statut ménopausique :**

Dans notre série, sur les 24 cas de cancer du sein étudiés, environ 71% sont ménopausées par rapport à 29% non ménopausées. Cependant, les sept femmes non ménopausées questionnées sur la qualité des menstruations ont rapporté le fait qu'elles souffraient de perturbations plus ou moins importantes du cycle menstruel et ce à cause du traitement de la chimiothérapie anticancéreuse qu'elles suivaient.

**Tableau XI : Répartition selon le statut ménopausique.**

<b>Statut</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Ménopausée</b>	17	71%
<b>Non ménopausée</b>	7	29%
<b>Total</b>	24	100%



**Figure 21 :** Répartition selon le statut ménopausique.

Nos résultats sont en accord avec l’hypothèse qui dit que les femmes les plus susceptibles de développer un cancer du sein sont les femmes ménopausées dans les différentes littératures surtout si leurs ménopauses étaient tardives (**Nkondjock, 2005**). Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans montrent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les règles cessent précocement. Le risque de cancer du sein s’accroît d’environ 3%, pour chaque année additionnelle, à partir de l’âge supposé de la ménopause. Cette association entre l’âge et le risque de cancer du sein est semblable, que la ménopause soit survenue normalement, ou qu’elle découle d’une ovariectomie bilatérale. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble dû à une production prolongée des hormones ovariennes (**Nkondjock et al., 2005 ; Espié et al., 2012**).

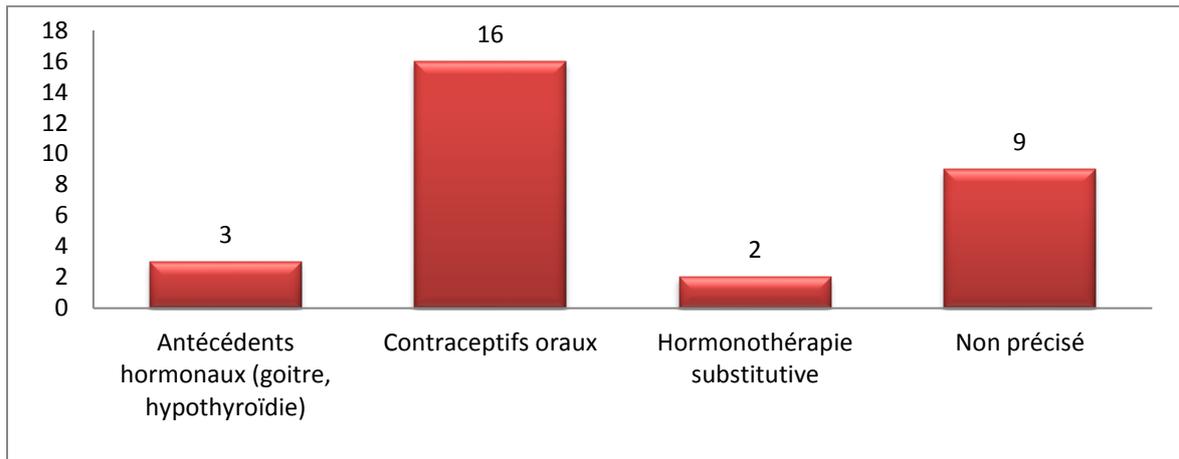
L’une des limites de notre étude est que l’âge exact de la ménarche (première règles) ainsi que de la ménopause n’a pas été précisé pour les femmes participantes à cette étude.

**c. Facteurs hormonaux :**

Sur les 24 cas qui composent notre série, trois d’entre elles ont des antécédents maladies endocriniennes sont causées par un dysfonctionnement des hormones sécrétées. Concernant la prise orale des contraceptifs, nous avons noté que 16 des 24 malades ont pris des contraceptifs sur une durée qui varie de 5 mois jusqu’à 15 ans, mais sans que le type de contraception soit précisé après la réalisation du questionnaire.

**Tableau XII :** Répartition selon les facteurs hormonaux.

Facteurs hormonaux	Nombre
Antécédents hormonaux (goitre, hypothyroïdie)	03
Contraceptifs oraux	16
Hormonothérapie substitutive	02
Non précisé	09



**Figure 22 :** Répartition selon les facteurs hormonaux.

Plusieurs études cliniques et épidémiologiques, ont démontré le caractère hormono-dépendant du cancer du sein et plusieurs facteurs relatifs au statut hormonal ont été incriminés. Dans une étude norvégienne effectuée auprès de 100 000 femmes âgées de 30 à 70 ans, il a été rapporté que ces femmes qui prenaient une pilule contraceptif de seconde génération pendant plus de 3 ans ont un risque élevé de 45% de développer un cancer du sein (**Dumeaux et al., 2003**). L'augmentation du risque général du cancer du sein a été estimé à environ 25% chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de la prise, aucune aggravation significative du risque n'est manifeste. En conclusion, le risque pour ce cancer ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et est indépendant du type de contraception utilisé (**Nkondjock et al., 2005**).

Le cancer du sein est rarissime chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptifs oraux. Selon plusieurs études, un usage important de ces substances n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas. En revanche, le recours à ces contraceptifs plus tard dans la vie reproductive, entraîne une élévation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient perceptible. En résumé, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en découleront sera important (**Nkondjock et al., 2005 ; Espié et al., 2012**).

Le Traitement Hormonal Substitutif de la ménopause est prescrit pour pallier à la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, ce risque augmente également avec la durée d'utilisation (**Mathelin et al., 2007**).

Selon l'étude britannique « *Million Women Study* » (MWSC, 2003), il n'y a plus de doutes sur le fait que le TSH augmente le risque de cancer du sein et que ce risque est bien plus élevé pour les THS réalisés sur la base d'une combinaison d'œstrogènes et de progestatifs. Or, dans notre étude, la durée et le type de la contraception orale n'ont pas été précisées (Espié *et al.*, 2012). Aussi, il a été rapporté que pour les femmes ayant suivi un THS pendant 5 ans ou plus, le risque est augmenté de 26% à 35%. Cependant, ce risque diminue dès l'arrêt du traitement. Il a également été montré que, chez les femmes ayant eu recours au THS à l'âge de 50 ans, et qui l'ont poursuivi durant 5, 10 et 15 ans, l'accroissement de risque est respectivement de 2, 6 et 12 cas pour 1000 (Espié *et al.*, 2012). Par ailleurs, l'effet du THS varie selon la composition des produits. En effet, le risque relatif est de 2 chez les femmes utilisant une association œstro-progestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30% chez les femmes recevant un traitement œstrogénique seul. Le mécanisme probable par lequel le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde les effets de la ménopause (Nkondjock *et al.*, 2005 ; Espié *et al.*, 2012).

### 1.3. Facteurs de risque liés au mode de vie :

#### a. L'obésité :

Parmi les 24 cas il y'a 38% en surpoids (statut définit par un IMC  $\geq 30,00$  kg/m<sup>2</sup>) mais seulement 25% sont obèses (IMC est  $\geq 25.00$  kg/m<sup>2</sup>).

Tableau XIII : Répartition selon l'obésité.

Poids	Nombre	Pourcentage
Obésité	06	25%
Normal	07	29%
Surpoids	09	38%
Non précisé	02	08%
Total	24	100%

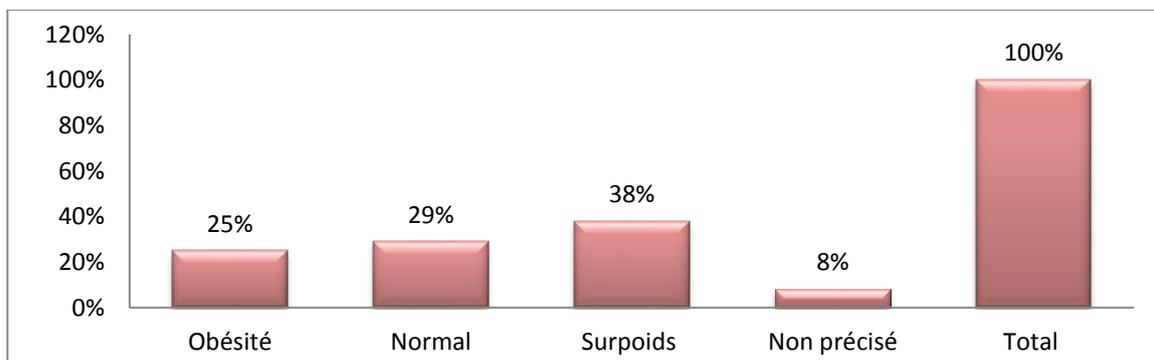


Figure 23 : Répartition selon l'obésité.

Nos résultats sont proche de celles d'une étude réalisée par *Tomatis (1990)* qui a expliqué cette association par le fait que, chez les femmes obèses, le tissu adipeux métabolise de façon excessive les androgènes circulants normaux d'origine cortico-surrénalienne en œstrogènes par conversion périphérique au niveau des adipocytes (*Tomatis et al., 1990*).

L'obésité est le plus souvent associée à un profil hormonal suspect, susceptible de favoriser le développement du cancer du sein. L'obésité augmente d'environ 50% le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, vraisemblablement en raison de l'élévation des taux sériques d'œstradiol libre (*Romieu et al., 2012*). Néanmoins, du fait qu'elle donne fréquemment lieu à des cycles menstruels anovulatoires, l'obésité n'accroît pas le risque chez les femmes avant la ménopause. Elle serait même associée à un risque restreint chez ces femmes dans les pays économiquement développés. Au final, l'obésité apparaît comme un facteur de risque important du cancer du sein, seulement après la ménopause (*Rocheffort et Rouessé, 2008 ; Espié et al., 2012*).

### **b. Alimentation :**

Dans notre cohorte, à la question posée « Est-ce que vous suivez une alimentation saine ? », toutes nos patientes ont répondu « Oui ».

L'effet de plusieurs déterminants nutritionnels sur la survenue du cancer du sein a été estimé. L'association entre le risque de cancer du sein et les principales constituantes de l'alimentation (fruits et les légumes, produits laitiers et viandes) a fait l'objet de nombreuses études, avec un intérêt particulier a été porté sur les graisses alimentaires. Mais, d'une manière générale, les résultats étaient discordants (*Romieu et al., 2012*). Par ailleurs, la restriction calorique durant l'enfance ou avant la première grossesse réduit le risque de cancer du sein de 23% à 76%. Le mécanisme de cette association engagerait le recul de l'âge de la ménarche ainsi que la baisse du taux des œstrogènes (*Laamiri et al., 2015*)

### **c. Tabagisme :**

Dans notre série, à l'interrogation posée « Est-ce que vous fumer ? Sinon, êtes-vous exposée au fumé du tabac ? », toutes nos patientes ont répondu « Non ».

La fumée du tabac est une source assez sérieuse de substances carcinogènes. Pourtant, la piste de la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein par plusieurs rapports. Certains investigateurs ont trouvé même que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque, alors que d'autres ont rapporté une augmentation de risque associé au tabagisme (*Espié et al., 2012*).

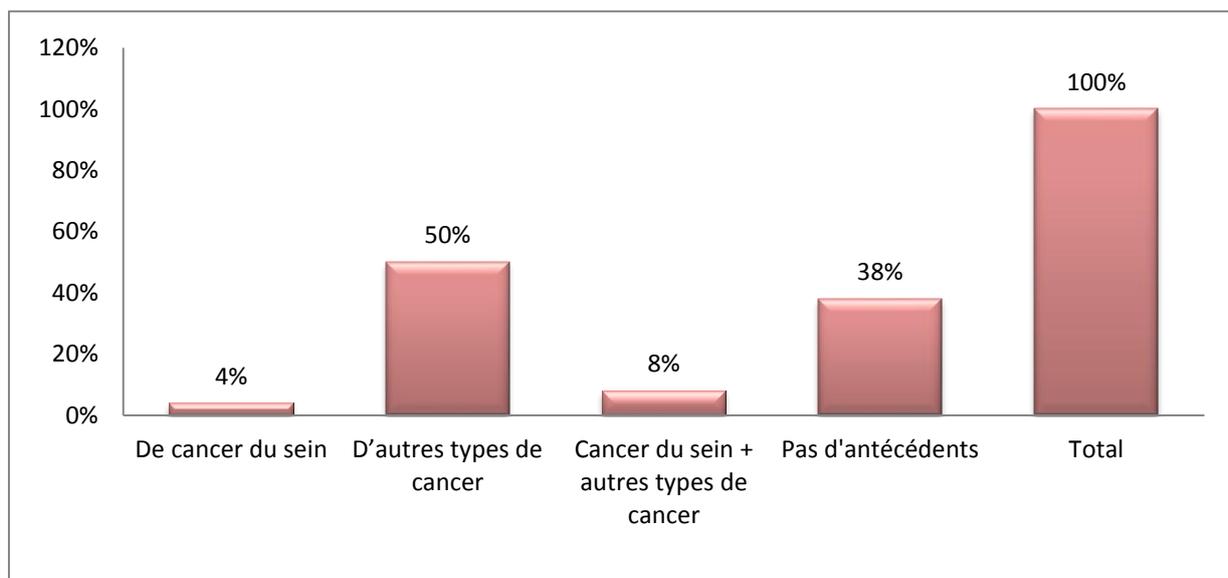
Le tabagisme passif semble associé à un risque élevé d'environ 60% ; ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause. Curieusement, un effet protecteur de la cigarette dans le cancer du sein serait dû à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti-œstrogénique du tabac a été mentionné. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'œstrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel (Rocheffort et Rouessé, 2008 ; Laamiri *et al.*, 2015).

**1.4. Antécédents familiaux :**

Les résultats obtenus dans notre étude dévoilent le cas d'une seule patiente (4%) avec une histoire familiale de cancer du sein, 2 (8%) autres présentaient aussi bien des antécédents de cette pathologie ainsi que d'autres types de cancer, 12 autres (50%) avec des antécédents d'autres types de cancers, dans différentes localisations. Enfin, nous avons dénombré 9 patientes qui ne présentaient aucun antécédent familial connu.

**Tableau XIV : Répartition selon les antécédents familiaux.**

Antécédents familiaux	Nombre	Pourcentage
De cancer du sein	01	04%
D'autres types de cancer	12	50%
Cancer du sein + autres types de cancer	02	08%
Pas d'antécédents	09	38%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100%</b>



**Figure 24 : Répartition selon les antécédents familiaux.**

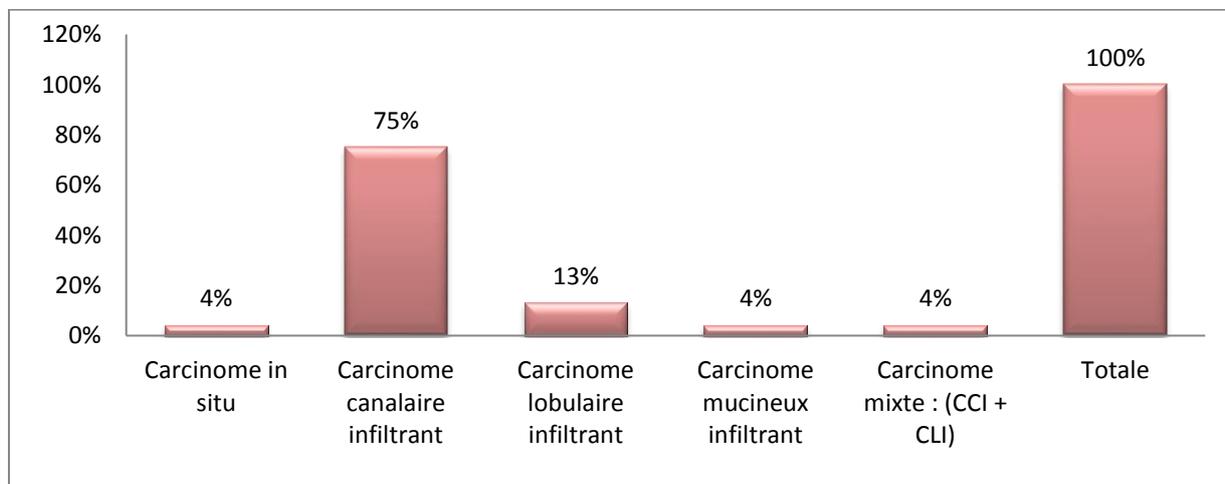
Nos résultats sont assez proche de l'étude faite par *Antoniou et al., (2003)* qui a montré que 15% à 20% des femmes atteintes de cancer du sein font état d'une histoire familiale et que le jeune âge au moment du développement du cancer est le meilleur indicateur d'une susceptibilité génétique d'où l'importance de mentionner que les patientes qui ont un antécédent de cancer du sein ont été jeunes lors du premier diagnostic (*Antoniou et al., 2003*). Concernant la catégorie qui possède des histoires familiales comportant d'autres types de cancers, le plus répandu était le cancer de poumon suivie par le cancer de la prostate, suivis, en troisième position par les tumeurs osseuses.

### 1.5. Répartition selon le type histologique :

Le CCI ou le CINS représente le type le plus fréquent avec (75%) des cas, suivi du CLI avec (13%) des cas répertoriés. Dans nos résultats les carcinomes *in situ* représentent une faible incidence avec (4%) sur le total des cas. Nous notons également la présence d'un seul cas (4%) de carcinome mucineux et d'un autre cas (4%) de carcinome infiltrant mixte (CCI et CLI).

**Tableau XV** : Répartition selon le type histologique.

Type histologique	Nombre	Pourcentage
<b>Carcinome <i>in situ</i></b>	01	04%
<b>Carcinome canalaire infiltrant</b>	18	75%
<b>Carcinome lobulaire infiltrant</b>	03	13%
<b>Carcinome mucineux infiltrant</b>	01	04%
<b>Carcinome mixte : (CCI + CLI)</b>	01	04%
<b>Totale</b>	24	100%



**Figure 25** : Répartition selon le type histologique.

Ces résultats sont très proches de ceux décrit dans une étude tunisienne réalisée par **Ahmed *et al* (2002)**. Dans ce rapport, la majorité des cancers étaient des carcinomes canaux infiltrants (90%), les autres types histologiques étaient les carcinomes lobulaires infiltrants 3,7%, médullaires 2,1%, les carcinomes canaux *in situ* ne représentaient que 1,5% des cas (**Ahmed *et al.*, 2002**).

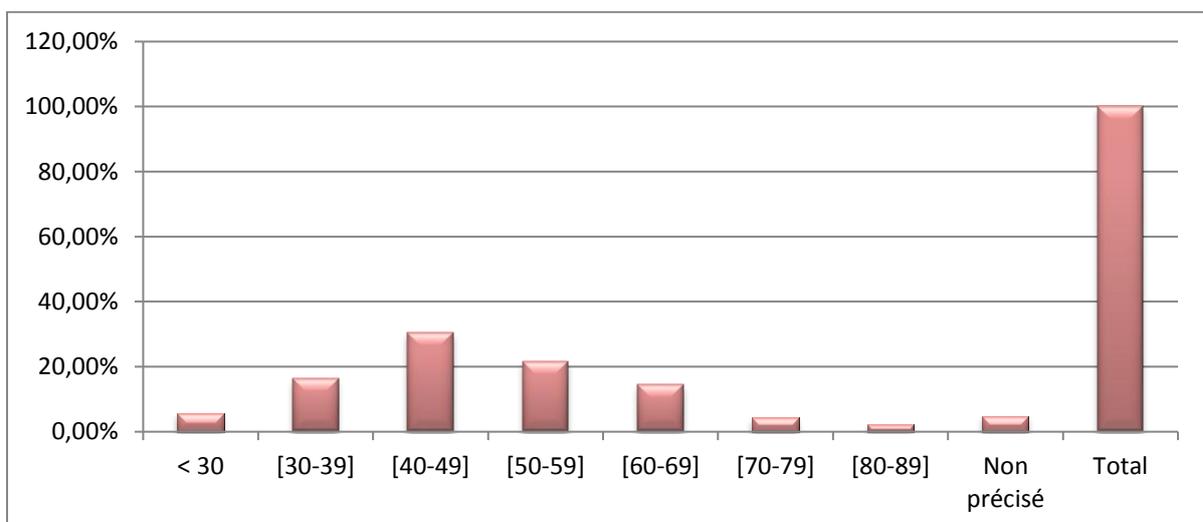
**2. Étude anatomopathologique :**

**2.1. Répartition selon âge :**

Sur le total de la population étudié où l'intervalle d'âge est de 14 ans à 89 ans avec une moyenne d'âge de 52 ans nous remarquons que l'incidence du CS et aussi des maladies mammaires bénignes augmentent considérablement dans les tranches d'âge [40-49] [50-59] [30-39] [60-69] successivement avec un pic de (30,50%) de 40 à 49 ans.

**Tableau XVI : Répartition selon l'âge.**

Âge (ans)	Nombre	Pourcentage
< 30	25	5,73%
[30-39]	71	16,28%
[40-49]	133	30,50%
[50-59]	94	21,55%
[60-69]	63	14,44%
[70-79]	19	4,35%
[80-89]	10	2,29%
Non précisé	21	4,81%
<b>Total</b>	<b>436</b>	<b>100%</b>



**Figure 26 : Répartition selon l'âge.**

Nos résultats sont en accord avec les données de la littérature qui indiquent selon *Institut national du cancer de Canada* que le risque pour cette pathologie augmente avec l'âge et que l'âge est le second plus grand facteur de risque le plus important dans cette pathologie (Mery, 2014).

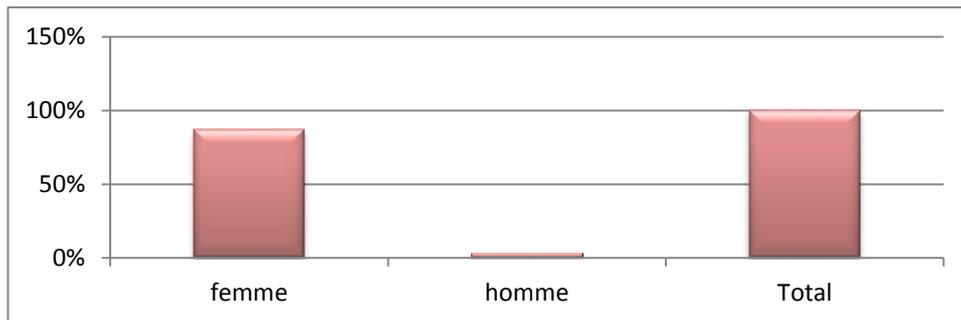
Nos résultats doivent être prendre en considération la transition démographique que connaît l'Algérie et qui est marquée par une augmentation de l'espérance de vie de la femme algérienne. Des études nationales randomisés d'incidence doivent être menées pour apporter plus de précisions.

**2.2. Répartition selon le sexe :**

Le simple fait d'être une femme est un facteur de risque pour développer un cancer du sein et ce qui est déjà bien mis en valeur dans notre cohorte. Nous avons remarqué une très nette prédominance féminine avec 97%. Les hommes avec une tumeur mammaire représentent environ 3% (15) de notre série. D'ailleurs, sur ces 15 cas, 8 hommes ont un cancer du sein typique et 7 présentaient une Maladie Mammaire Bénigne (MMB).

**Tableau XVII : Répartition selon le sexe**

Sexe	Nombre	Pourcentage
Femme	380	97%
Homme	15	03%
Total	436	100%



**Figure 27 : Répartition selon le sexe.**

Le cancer du sein est un cancer quasi exclusif de la femme. Il est 100 fois moins fréquent chez l'homme. Dans la plupart des cas, il est de type histologique CINS. (Meister and Morgan, 2000).

La mortalité liée au cancer du sein chez l’homme est faible, très proche de celle induite par le cancer des glandes salivaires. Le pronostic est identique à celui des cancers de la femme à stade et à âge égal. Pour le moment, l’étiologie du cancer du sein masculin est inconnue. Dans les familles rassemblant de nombreux cancers du sein, lorsqu’il y a une forme masculine, c’est une mutation du gène *BRCA2* qui est la plus fréquemment incriminée. D’autres études rapportent qu’un homme apparenté à une femme ayant un cancer du sein voit son risque multiplié par 2,8 (Espié *et al.*, 2012).

### 2.3. Répartition selon le grade :

Ce paramètre concerne les patients présentant un cancer du sein seulement et qui sont en nombre de 263 patients sur le total de 436 patients et dont les 173 restants présentent des maladies mammaires bénignes (MMB). Sur le total des 263 cas présentant un cancer du sein, le grade majoritairement présent avec environ 66,53% des cas était le grade II, suivi respectivement par les grades III et I avec 16,83% et 1,90% des cas. Il est important de mentionner que le grade n’a pas été précisé pour 34 (19,92%) des cas.

Tableau XVIII : Répartition selon le grade.

Grade	Nombre	Pourcentage
Grade I	5	1,90%
Grade II	175	66,53%
Grade III	49	16,83%
Non précisé	34	19,92%
<b>Total</b>	<b>263</b>	<b>100,00%</b>

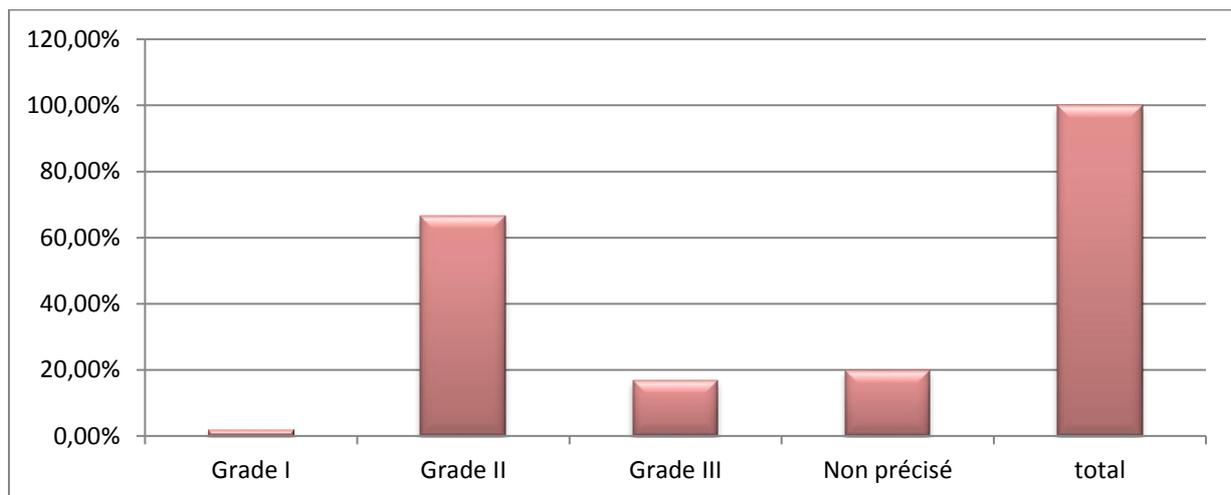


Figure 28 : Répartition selon le grade.

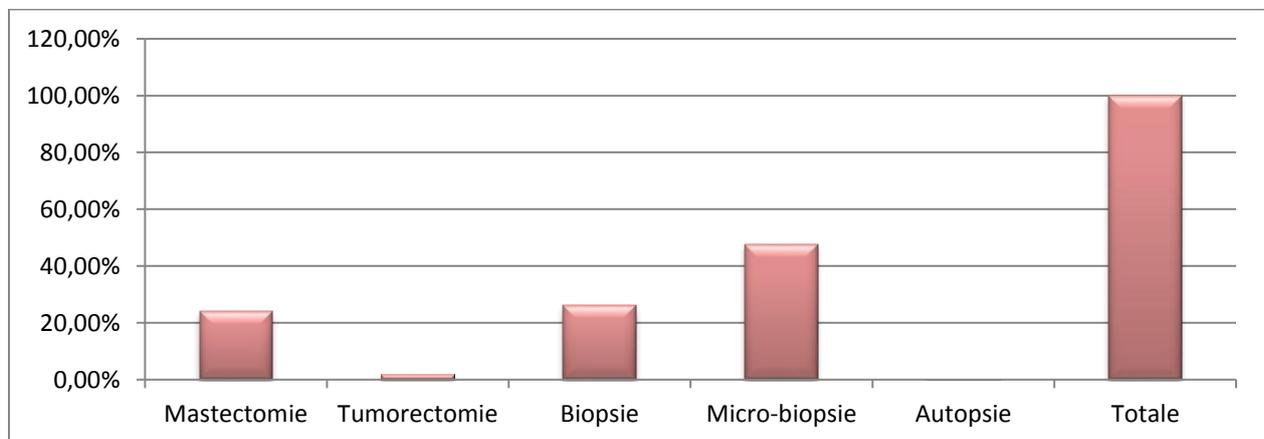
Nos résultats sont similaires aux données de la littérature, évoqués dans plusieurs rapports. À titre d'exemple, selon une étude à grande échelle menée au Cameroun sur le cancer du sein, les stades les plus couramment rencontrés étaient les grades II dans 69,4% des cas et les grades I dans 23% (Sando *et al.*, 2014). Cependant, nos résultats sont différents de ceux Ahmed *et al* (2002) qui ont rapportés que la majorité des patientes avaient un grade histo-pronostic SBR élevé : grade III (30,5%), et grade II (52,1%).

**2.4. Répartition selon le type de prélèvement :**

Nous avons remarqué un taux élevé de micro-biopsies 47,47% et il est raisonnable de signaler qu'ils sont amplement pratiqués en cas de doute d'une MMB dans le but de préserver au maximum la forme du sein. Viennent ensuite les mastectomies en deuxième position avec 24,08% où ces dernières sont pratiquées chez les patients présentant une tumeur trop volumineuse par rapport au volume du sein, celles présentant plusieurs foyers cancéreux, ou celles qui préfèrent avoir une mastectomie. Pour les biopsies, ils représentent 26,14%, et les tumorectomies présentent seulement 2,06%. Enfin, nous avons révélé un unique cas d'un cancer du sein diagnostiqué en post mortem à partir de l'autopsie.

**Tableau XIX :** Répartition selon le type de prélèvement.

Type de prélèvement	Nombre	Pourcentage
Mastectomie	105	24,08%
Tumorectomie	9	2,06%
Biopsie	114	26,14%
Micro-biopsie	207	47,47%
Autopsie	1	0,22%
<b>Total</b>	<b>436</b>	<b>100%</b>



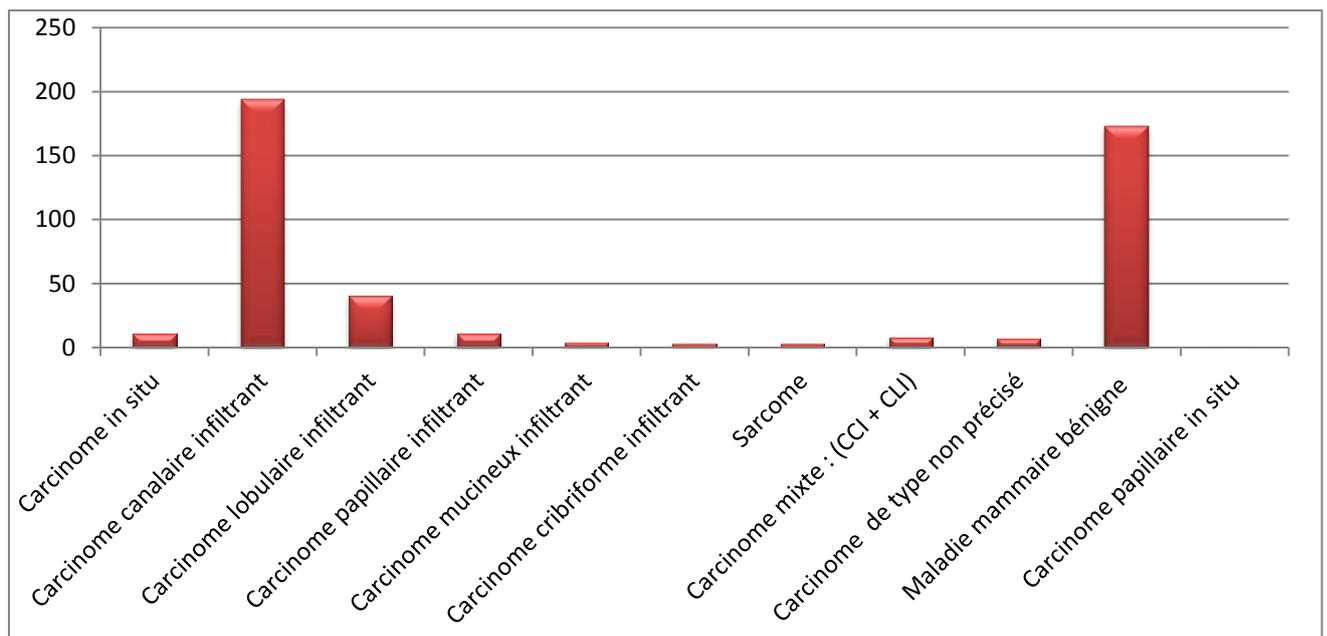
**Figure 29 :** Répartition selon le type de prélèvement.

**2.5. Répartition selon le type histologique :**

Dans les cas de cancers du sein répertoriés dans notre étude, le carcinome canalaire infiltrant est le type le plus fréquent avec 194 cas sur le total des 263 patients cancéreux et il est présent chez 100%, suivis du carcinome lobulaire infiltrant avec 40 cas. Il est à signaler la coexistence de deux ou trois formes histologiques différentes chez le même patient. Nous remarquons aussi la présence de 11 cas de carcinome papillaire infiltrant, 4 cas de carcinome mucineux infiltrant et 3 cas pour le carcinome cribriforme infiltrant ainsi que pour les sarcomes.

**Tableau XX :** Répartition selon le type histologique.

Type	Nombre	Pourcentage
<b>Carcinome <i>in situ</i></b>	11	2,42
<b>Carcinome canalaire infiltrant</b>	194	42,64
<b>Carcinome lobulaire infiltrant</b>	40	8,79
<b>Carcinome papillaire infiltrant</b>	11	2,42
<b>Carcinome mucineux infiltrant</b>	04	0,88
<b>Carcinome cribriforme infiltrant</b>	03	0,66
<b>Sarcome</b>	03	0,66
<b>Carcinome mixte : (CCI + CLI)</b>	08	1,76
<b>Carcinome de type non précisé</b>	07	1,54
<b>Maladie mammaire bénigne</b>	173	38,02
<b>Carcinome papillaire <i>in situ</i></b>	01	0,22



**Figure 30 :** Répartition selon le type histologique.

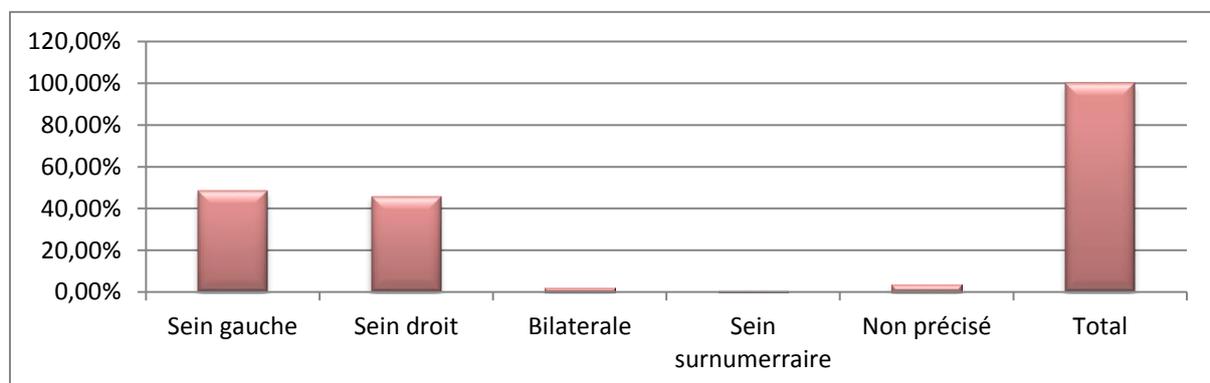
Ces résultats correspondent avec ceux rapportés par l'étude de **Chiquette et Hogue (2014)**. Concernant les MMB, nous avons noté 173 cas sur le total de 436 cas répertoriés et ce qui présentaient un risque important de développer à l'avenir un cancer du sein (**Key et al., 2001**). Les MMB peuvent toucher le sein à un très jeune âge où la plupart de nos cas jeunes (14 à 25 ans) sont diagnostiqués d'une MMB. Il est important aussi de mentionner que le gène *ACE* a été aussi clairement incriminé dans les MMB selon une étude mexicaine faite par **Mendizábal-Ruiz (2011)**.

## 2.6. Répartition selon la localisation :

Notre prospection a révélé que le sein gauche est le plus touché et ce même pour les MMB (48,38%) par rapport au sein droit (45,64%). Dans 1,83% des cas, l'atteinte était bilatérale parmi lesquels 5 cas (sur 8) ont un cancer du sein confirmé. Dans notre étude nous avons relevé seulement deux cas où la tumeur siégeait au niveau d'un sein surnuméraire ce qui est un fait très peu fréquent. Selon **Du Jardin et al (1999)**, le carcinome du tissu mammaire ectopique ou surnuméraire est une éventualité très rare .

**Tableau XXI** : Répartition selon la localisation.

Localisation	Nombre	Pourcentage
Sein gauche	211	48,38%
Sein droit	199	45,64%
Bilatérale	08	1,83%
Sein surnuméraire	02	0,45%
Non précisé	16	3,66%
<b>Total</b>	<b>436</b>	<b>100%</b>

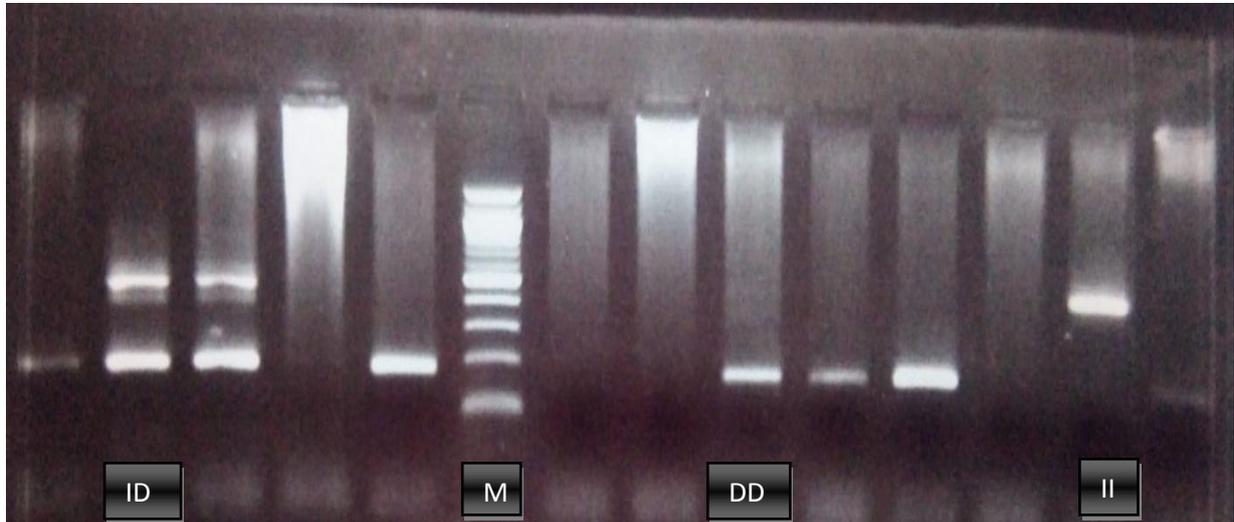


**Figure 31** : Répartition selon la localisation.

Dans une étude réalisée en Tunisie, l'atteinte concernait le sein gauche dans 52%, le sein droit dans 46,5% et elle était bilatérale dans 1,5% des cas (**Ahmed et al., 2002**).

### 3. Étude moléculaire ; polymorphisme I/D du gène *ACE* :

Après PCR et soumission des produits de l'amplification à une migration sur gel d'agarose, nous avons obtenu le profil électrophorétique suivant :



**Figure 32** : Profil d'électrophorèse des fragments amplifiés par PCR après migration.  
M : marqueur DD : homozygote délétion II : homozygote insertion ID : hétérozygote I/D

Il est à signaler que nous avons soumis la totalité de notre cohorte de patientes atteintes d'un cancer du sein à l'analyse génétique visant à révéler le polymorphisme I/D du gène *ACE*. Malencontreusement, le profil électrophorétique obtenu n'a permis la révélation du génotype que pour 20 patientes. Pour 4 de nos patientes, nous n'avons pas pu obtenir de résultats interprétables et ceux en dépit du fait de répéter la technique pour ces patientes à deux reprises. L'explication probable à cet échec est la qualité de l'ADN extrait qui, avant d'entamer la procédure d'amplification, nous avons remarqué son aspect assez visqueux.

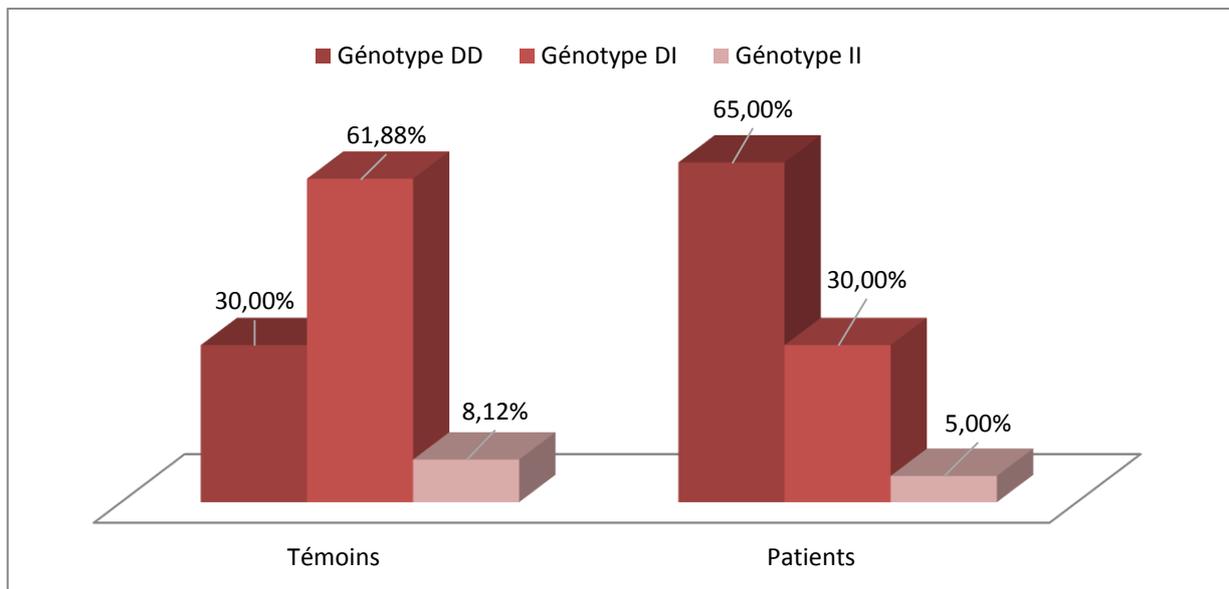
La lecture rigoureuse des profils électrophorétiques obtenus nous a permis de révéler les génotypes de nos patientes et de calculer les fréquences génotypiques et alléliques. Pour rappel, notre population de témoins (définie dans la partie patients et méthodes) provient d'une étude précédente qui a été réalisée sur notre polymorphisme d'intérêt en association avec un autre dysfonctionnement. La concernant, nous nous sommes contentés de relever les fréquences génotypiques et alléliques mentionnées dans l'étude.

Les fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans notre population d'étude sont détaillées dans le tableau ci-après.

**Tableau XXII** : Fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène ACE dans notre population d'étude.

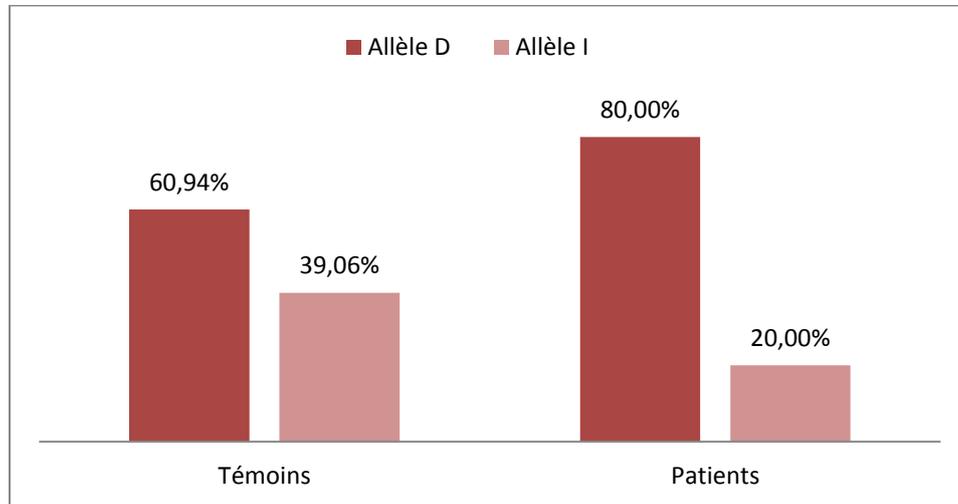
Patients					Témoins				
DD	ID	II	D	I	DD	ID	II	D	I
13 65%	06 30%	01 05%	32 80%	08 20%	48 30%	99 61,88%	13 08,12%	195 60,94%	125 39,06%
20 100%			40 100%		160 100%			320 100%	

La comparaison des fréquences génotypiques entre les deux cohortes de patients et de témoins a mis en exergue des variations notables. En effet, le génotype le plus fréquent dans la cohorte des patients était le génotype DD (65%), alors que dans la série de témoins, c'est le génotype hétérozygote ID (61,88%) qui était le plus fréquent. Dans les deux cohortes, le génotype le moins représenté était le génotype homozygote avec l'insertion (II) avec des fréquences respectives chez les patients et les témoins de 5% et 8,12% (**figure 33**).



**Figure 33** : Fréquences génotypiques.

Pour les fréquences alléliques, la répartition des allèles D et I dans nos deux séries était plus ou moins semblable. En effet, dans les deux cohortes, l'allèle D était le plus fréquent avec des proportions de 80% chez les patients et 60,9% chez les témoins (**figure 34**).



**Figure 34** : Fréquences alléliques.

Pour évaluer la signification réelle de cette hétérogénéité constatée sur les fréquences génotypiques et alléliques entre patients et témoins, nous avons été amenés à réaliser une étude statistique de type cas-témoins. Cependant, avant de procéder à l'analyse statistique, nous avons soumis les valeurs de la distribution des différents génotypes dans la cohorte des patients au test visant à déterminer si une population d'étude est bien en équilibre de *Hardy-Weinberg*. Nous avons obtenu une *p-value* de **0,7798** ; valeur supérieures à 0,05 ce qui suggère que notre population est en équilibre. Cette observation conditionne la fiabilité des résultats obtenus à l'issue de l'étude statistique.

L'analyse des résultats du génotypage du gène *ACE* pour le polymorphisme étudié révèle une différence dans la distribution des génotypes entre patients et témoins. En effet, le génotype homozygote DD est le plus fréquent dans la cohorte des patients avec une fréquence de 65% (n = 13), suivi respectivement des génotypes hétérozygotes ID 30% (n = 06) et homozygotes II 5% (n = 01). Cependant, chez les témoins, le génotype hétérozygote était le plus fréquent avec une proportion de 61,88% (n = 99), suivi de l'homozygote DD avec une fréquence de 30% (n = 48). Selon les modèles dominants et hétérozygotes les différences de répartition des génotypes sont statistiquement non significatives avec des valeurs de *p* respectivement de 0,6227 et 0,831 ; toutes deux supérieures au seuil de signification fixé à 0,05 (**tableau XXIII**).

Le génotype homozygote II arborait la fréquence la plus faible dans les deux cohortes avec une fréquence de 0,812 (n = 13) ; légèrement plus élevée que celle révélée chez les patients. Selon le modèle récessif, cette différence de distribution est statistiquement significative  $p\text{-value} = \mathbf{0,0018}$  ( $< 0,05$ ) et ce même en appliquant le correctif de Fisher ( $p\text{-value} = 0,0026$ ). L'analyse des fréquences alléliques a mis en évidence une différence de répartition de l'allèle le moins fréquent (I) statistiquement significative entre patients (20%) et témoins (39,06%). En effet, nous avons obtenu une  $p\text{-value}$  de **0,0185** (tableau XXIII).

**Tableau XXIII** : Résultats de l'analyse statistique de l'effet du polymorphisme I/D du gène ACE établie par le test du  $\chi^2$ .

	Témoins		Patients		<i>p value</i>
	%	n	%	n	
<b>DD</b>	30	48	65	13	0,6227 0,5224 ( <i>Fisher Correcting</i> )
<b>ID</b>	61,88	99	30	06	0,831 0,593 ( <i>Fisher Correcting</i> )
<b>II</b>	08,12	13	05	01	<b>0,0018</b> <b>0,0026 (<i>Fisher Correcting</i>)</b>
<b>Allèle D</b>	60,94	195	80	32	<b>0,0185</b> <b>0,0123 (<i>Fisher Correcting</i>)</b>
<b>Allèle I</b>	39,06	125	20	08	

Depuis quelques années, un nombre conséquent de recherches ont été entreprises pour préciser l'effet du polymorphisme I/D du gène ACE dans la pathogenèse du cancer du sein (Ruiter *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2011 ; Li *et al.*, 2015). La dernière en date, de 2018, a estimé le nombre d'études ayant été menées sur cette thématiques, dont les rapports sont disponibles sur les bases de données en ligne (Medline, EMBASE, Google Scholar, ISI Web of Knowledge), à 139 publications (Moghimi *et al.*, 2018). Les différents résultats obtenus par une partie de ces études sont regroupés dans le **tableau XXIV**, et illustrés dans les **figures 35 et 36**.

L'effet du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans la genèse du cancer du sein a été évoquée pour la première fois par **Koh *et al.*, (2003)** qui ont observé une association entre le génotype ACE/DD et cette pathologie cancéreuse. Selon cette étude, les femmes de la population Asiatique qui ont un ou 2 exemplaire de l'allèle I présentent une réduction du risque du cancer du sein par rapport à celles qui présentent le génotype DD, et que l'allèle I de faible activité (faible risque) par rapport à l'allèle D qui a une plus grande activité (haut risque) (**Namazi *et al.*, 2010**). Par la suite, une étude réalisée sur la population Caucasienne a incriminé ce même polymorphisme **Ladd *et al.*, 2005**. Ces résultats probants sur cette association ont ouvert le champ à de nombreuses autres. La dernière date remonte à 2018 (article paru le 13/10/2018 dans la revue Asian Pacific Journal of Cancer Prevention) (**Moghimi *et al.*, 2018**).

Les résultats de notre étude, à notre connaissance, la première réalisée en Algérie sur cette thématique, soutiennent l'implication du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans les cancers mammaires, mais les mécanismes moléculaires conduisant à ces dysfonctionnements restent à élucider. Il est supposé que le polymorphisme I/D du gène *ACE* joue un rôle important dans le risque de cancer du sein et que les porteurs du génotype DD présentaient un risque significativement accru par rapport à ceux qui portent le génotype II et ID, mais aucune association n'a été clairement démontrée pour une autre pathologie cancéreuse (**Van der *et al.*, 2008**).

Depuis la publication des premiers travaux de **Koh *et al*** et de **Ladd *et al*** respectivement en **2003** et **2005**, plusieurs études ont rapporté une relation entre le polymorphisme *ACE* I/D (**Yaren *et al.*, 2006 ; Van der *et al.*, 2008 ; Alves Corrêa *et al.*, 2009 ; Namazi *et al.*, 2010 ; Siddiqi *et al.*, 2010 ; Mendizábal-Ruiz *et al.*, 2011 ; Fishchuk *et al.*, 2013 ; Singh *et al.*, 2018**). Cependant, dans d'autres études, ce résultat n'a pas été reproduit et a conclu par association statistiquement non significative (**Haiman *et al.*, 2003 ; El-Sharkawy *et al.*, 2014**). Dans notre cohorte issue de la population générale prise comme témoin de cette étude, nos résultats montrent une distribution similaire à celles rapportées dans les populations Asiatique, et Caucasienne avec une fréquence élevée du génotype hétérozygote chez les témoins (**Yaren *et al.*, 2006 ; Van der *et al.*, 2008 ; Namazi *et al.*, 2010 ; Siddiqi *et al.*, 2010 ; Fishchuk *et al.*, 2013 ; Singh *et al.*, 2018**).

Une étude épidémiologique a permis de constater une incidence plus faible du cancer du sein chez les utilisatrices d'inhibiteurs de l'ECA que chez les non-utilisatrices présentant des troubles cardiovasculaires comparables, c'est-à-dire que l'activité réduite de l'ECA est associée à un risque réduit de cancer mammaire. Cette hypothèse a été étudiée en recherchant les associations entre les polymorphismes des gènes *ACE* A240T et I/D, et le risque de développer cette pathologie cancéreuse. Les résultats mentionnés dans cette étude étaient rapportés comme suit : les allèles A et I ont une faible activité et supposés « à faible risque » par rapport aux allèles T et D **Koh et al (2003)**, cette même étude a suggéré que le système rénine-angiotensine pourrait servir de cible thérapeutique pour le traitement et la prévention du cancer du sein et ce qui a été aussi prouvé par **Siddiqi et al (2010)** qui a suggéré que le système rénine-angiotensine pourrait servir de cible curative pour la détection, le traitement et la prévention du cancer du sein. Quant à l'étude menée sur la population mexicaine par **Mendizábal-Ruiz et al (2011)**, le polymorphisme *ACE* I/D était associé au cancer du sein mais suggère également un rôle dans la maladie mammaire bénigne.

Selon **Namazi et al (2010)**, ce polymorphisme serait associé à l'expression de *HER-2*, mais également au variant allélique de *AT1R* (A1166C), l'un des polymorphismes du récepteur de type 1 de l'angiotensine II. Cette association génétique de variants allélique a été fortement associée au stade tumoral TNM chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Il se pourrait que ce « cocktail génétique » résultant de la conjonction de plusieurs facteurs de risque génétique jouerait un rôle important en faveur de la progression tumorale et de l'évolution de la pathologie. Aussi, selon **Yaren et al (2006)** la taille supérieure à 2 cm est associée au génotype DD ( $p = 0,02$ ), apportant ainsi d'avantages d'éléments de preuve que ce polymorphisme peut influencer la croissance tumorale locale. Il est à préciser que cet effet n'a été relevé que chez des femmes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein.

Dans un autre travail de recherche, le plus récent, il a été suggéré que les femmes possédant un allèle génotype DD pour le polymorphisme I/D du gène *ACE* ont tendance à développer un cancer du sein plus agressif, avec un stade plus avancé et une tumeur de plus grande taille, plus que les autres patientes génotypées ID et II (**Singh et al., 2018**).

**Tableau XXIV :** Recueil des fréquences génotypiques et alléliques rapportées dans différentes études cas-témoins sur l'implication du polymorphisme I/D du gène *ACE* cancer du sein.

N°	Auteur	Pays (Ethnie)	Patients						Témoins					
			Cohorte	Génotype DD (%)	Génotype DI (%)	Génotype II (%)	Allèle D (%)	Allèle I (%)	Cohorte	Génotype DD (%)	Génotype DI (%)	Génotype II (%)	Allèle D (%)	Allèle I (%)
1	<b>Koh <i>et al.</i>, 2003</b>	Singapour (Asiatique)	<b>182</b>	12,64	43,96	43,41	34,62	65,38	<b>643</b>	08,71	47,43	43,86	32,43	67,57
2	<b>Haiman <i>et al.</i>, 2003</b>	Japon (Asiatique)	<b>284</b>	13,03	45,07	41,90	35,56	64,44	<b>357</b>	12,04	44,82	43,14	34,45	65,55
3	<b>Ladd <i>et al.</i>, 2005</b>	Pays-Bas (Caucasienne)	<b>114</b>	32,46	48,25	19,30	56,58	43,42	<b>4203</b>	26,96	52,15	20,89	53,03	46,97
4	<b>Yaren <i>et al.</i>, 2006</b>	Turquie (Caucasienne)	<b>44</b>	56,82	38,64	4,55	76,14	23,86	<b>46</b>	60,87	26,09	13,04	73,91	26,09
5	<b>Van der <i>et al.</i>, 2008</b>	Pays-Bas (Caucasienne)	<b>153</b>	35,29	43,79	20,92	57,19	42,81	<b>655</b>	28,24	50,23	21,53	53,36	46,64
6	<b>Alves Corrêa <i>et al.</i>, 2009</b>	Brésil (Mixe)	<b>101</b>	60,40	19,80	19,80	70,30	29,70	<b>307</b>	45,93	36,81	17,26	64,33	35,67
7	<b>Namazi <i>et al.</i>, 2010</b>	Iran (Asiatique)	<b>70</b>	28,57	60,00	11,43	58,57	41,43	<b>70</b>	41,43	48,57	10,00	65,71	34,29
8	<b>Siddiqi <i>et al.</i>, 2010</b>	Inde (Asiatique)	<b>130</b>	47,69	33,08	19,23	64,23	35,77	<b>228</b>	42,11	46,93	10,96	65,57	34,43
9	<b>Mendizábal-Ruiz <i>et al.</i>, 2011</b>	Mexique (mixe)	<b>63</b>	84,13	09,52	06,35	88,89	11,11	<b>288</b>	21,88	52,43	25,69	48,09	51,91
10	<b>Felipe <i>et al.</i>, 2011</b>	Colombie (Mixe)	<b>50</b>	20,00	46,00	34,00	43,00	57,00	<b>50</b>	20,00	48,00	32,00	44,00	56,00
11	<b>Fishchuk <i>et al.</i>, 2013</b>	Ukraine (Caucasienne)	<b>131</b>	31,30	40,46	28,24	51,53	48,47	<b>102</b>	20,59	49,02	30,39	45,10	54,90
12	<b>Xiaomei <i>et al.</i>, 2014</b>	Chine (Asiatique)	<b>123</b>	49,59	26,02	24,39	62,60	37,40	<b>72</b>	50,00	26,39	23,61	63,19	36,81
13	<b>El-Sharkawy <i>et al.</i>, 2014</b>	Égypte (Africaine)	<b>70</b>	41,43	40,00	18,57	61,43	38,57	<b>50</b>	42,00	42,00	16,00	63,00	37,00
14	<b>Ghosh <i>et al.</i>, 2015</b>	Inde (Asiatique)	<b>108</b>	57,41	25,93	16,67	70,37	29,63	<b>128</b>	25,00	39,06	35,94	44,53	55,47
15	<b>Kumar <i>et al.</i>, 2016</b>	Inde (Asiatique)	<b>213</b>	16,43	40,38	43,19	36,62	63,38	<b>213</b>	11,27	36,15	52,58	29,34	70,66
16	<b>Singh <i>et al.</i>, 2018</b>	Inde (Asiatique)	<b>155</b>	55,48	38,06	06,45	74,52	25,48	<b>150</b>	19,33	49,33	31,33	44,00	56,00
17	<b>La présente étude</b>	Algérie (Algérienne)	<b>20</b>	65,00	30,00	05,00	80,00	20,00	<b>160</b>	30,00	61,88	08,13	60,94	39,06

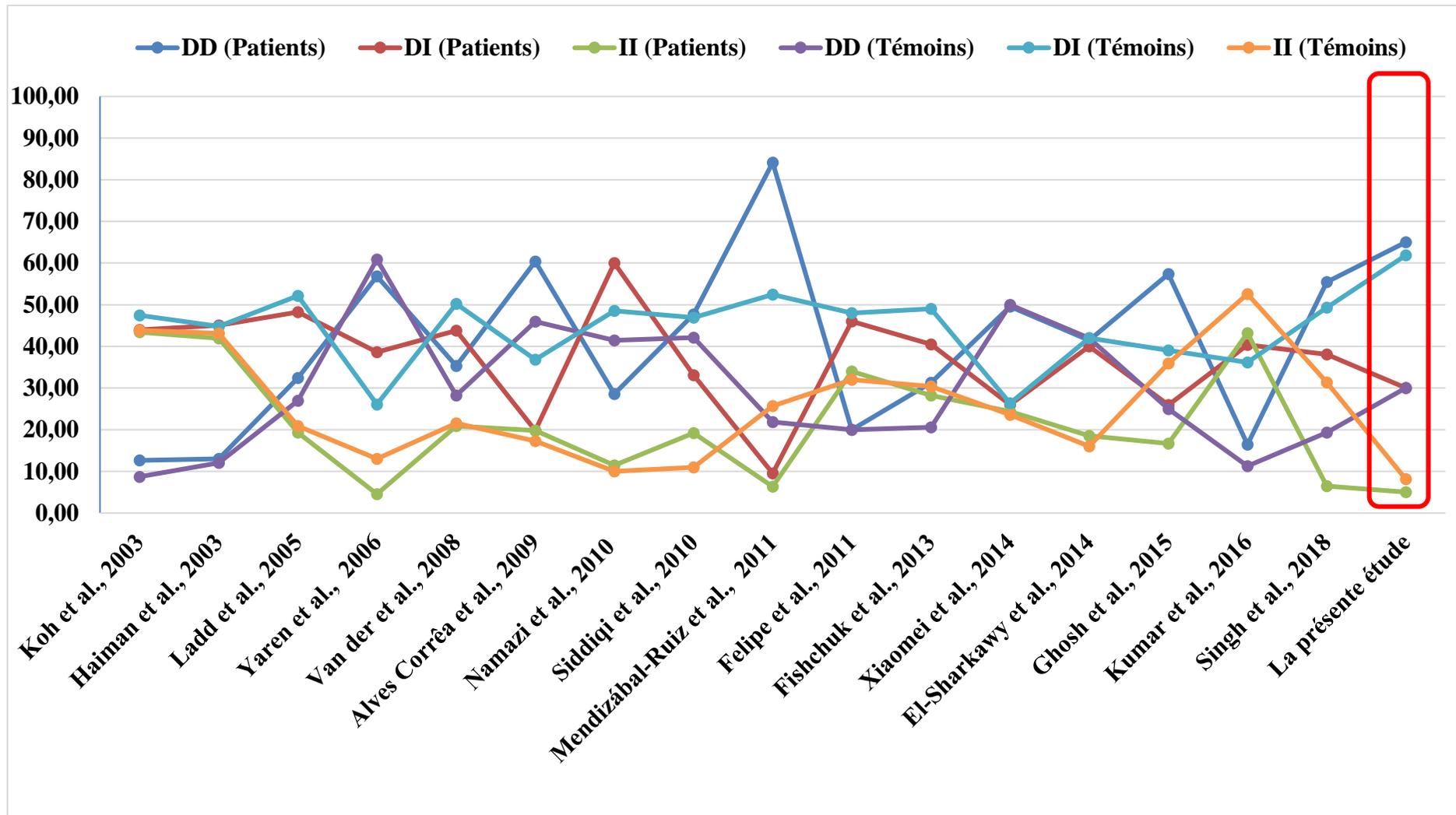


Figure 35 : Représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans différentes études cas-témoins sur l'implication du polymorphisme I/D du gène ACE cancer du sein.

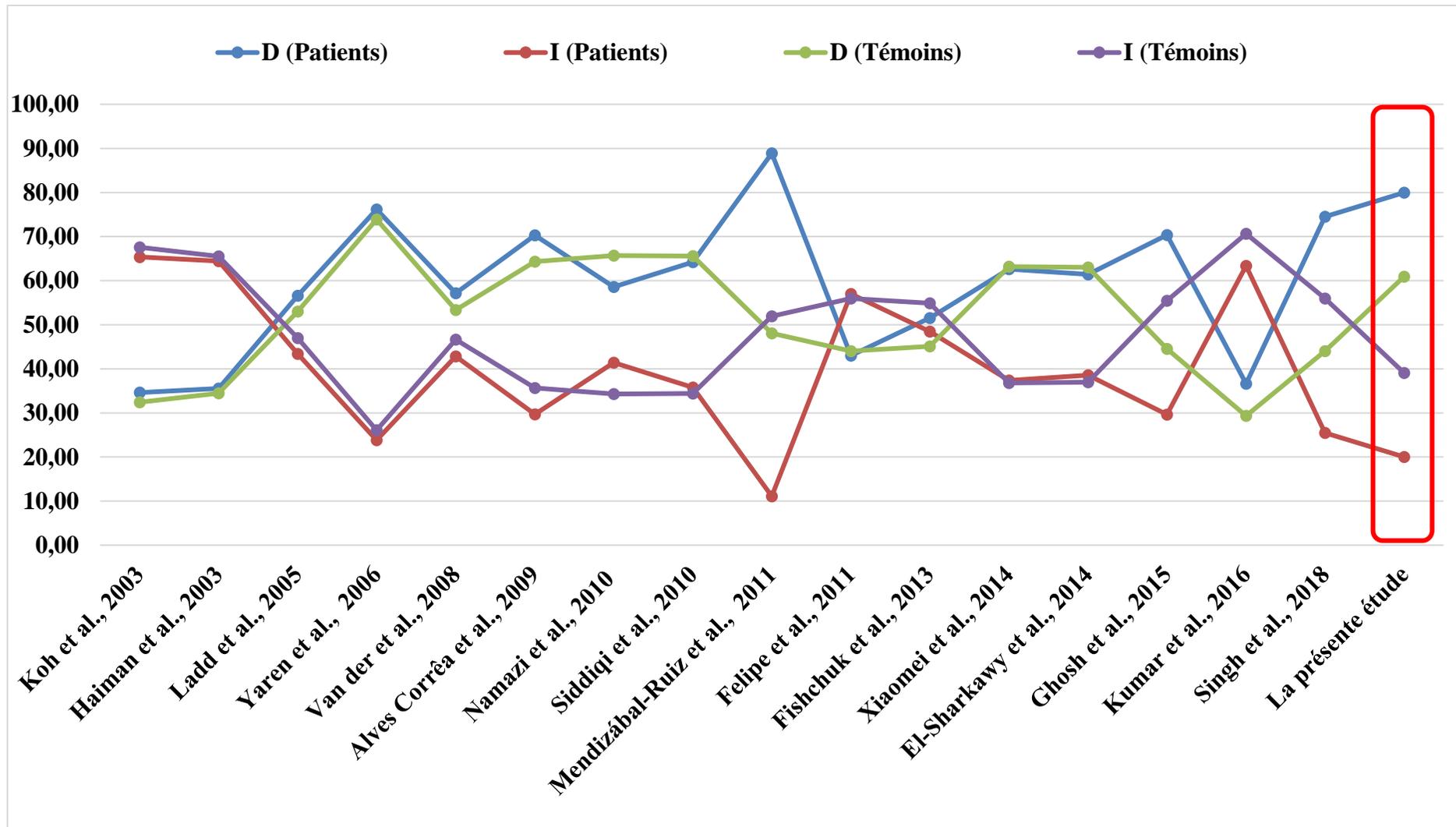


Figure 36 : Représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans différentes études cas-témoins sur l'implication du polymorphisme I/D du gène ACE cancer du sein.

Conclusion  
et  
Perspectives

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en Algérie, pareillement de par le monde, mais il demeure encore une maladie dont plusieurs aspects sont méconnus. En raison de son incidence élevée et de son agressivité, il a suscité la recherche active de facteurs de risques qui permettraient de mieux en comprendre les mécanismes de sa croissance, de prévenir et de limiter son développement. Afin d'apporter la thérapeutique qui est la mieux adaptée à chaque patient, en fonction du type et de la gravité de sa maladie, il est essentiel d'aborder le cancer du sein dans son aspect de « maladie complexe ».

Toutes les études épidémiologiques, de par le mode, rapportent que l'incidence de cette pathologie cancéreuse a régulièrement augmenté au cours des dernières décennies. Cette accroissement observé est en partie imputable au déploiement du dépistage à grande échelle, mais la part réelle liée à l'augmentation des facteurs de risque, est encore mal connue, particulièrement dans les pays en voie de développement.

Toutes les études cliniques et épidémiologiques, même celles menées sur des modèles animaux, ont formellement prouvé le caractère hormono-dépendant du cancer du sein. En effet, plusieurs éléments correspondants au statut hormonal ont été trouvés associés au risque de cancer du sein. Dans notre prospection, même si nos résultats ne l'ont pas clairement démontré en raison de la taille réduite de notre échantillon et la durée limitée de l'étude, plusieurs facteurs de risque suspectés ont été incriminés.

Nous avons constaté que le risque de cancer du sein est accru par un âge précoce des ménarches, la nulliparité, une première grossesse à terme et une ménopause tardives. L'usage d'hormones sous forme de contraceptifs oraux ou de traitements hormonaux substitutifs de la ménopause, sont associés à une élévation du risque de cancer du sein. Inversement, ce risque serait diminué par un allaitement prolongé.

D'autres facteurs hétéroclites ont été associés à une modulation du risque de cancer du sein. Un antécédent de maladie mammaire bénigne du sein de type prolifératif multiplie le risque, particulièrement si l'hyperplasie est atypique. Avant la ménopause, il s'est avéré que le risque de cancer du sein est accru par une taille élevée et restreint par la surcharge pondérale. Après la ménopause, la taille, la corpulence et l'adiposité abdominale deviennent des facteurs de risque déterminants. Cependant, pratiquer une activité physique régulière permettrait pratiquement d'endiguer le risque imputé à ces facteurs. Aussi, du fait de la radiosensibilité du tissu mammaire, l'effet de l'exposition aux radiations ionisantes, notamment au cours de l'adolescence, est confirmé. Quant aux polluants environnementaux, même si les données disponibles ne permettent pas conclure sur une relation de causalité, on doit toujours garder à l'esprit l'aspect ubiquitaire, le nombre de ces polluants et la possibilité de synergie entre eux.

Une part non négligeable de cancers du sein seraient liés à une prédisposition génétique. Après la découverte et la caractérisation des deux gènes de susceptibilité majeurs à transmission autosomique dominante et à forte pénétrance (*BRCA1* et *BRCA2*), d'autres mutations germinales impliquées ont été décrites, par exemple celles du gène de la protéine p53 dans le syndrome de Li-Fraumeni, de la phosphatase *PTEN* dans le syndrome de Cowden ou du gène *ATM* associé à l'ataxie-télangiectasie.

L'engouement pour ces découvertes s'est rapidement estompé lorsqu'on s'est aperçu que ces gènes dits « pénétrants » ne recouvraient pas toute l'influence des facteurs génétiques sur le développement des cancers du sein. Aujourd'hui, plus qu'à ces formes génétiques bien spécifiques mais rares, on s'intéresse beaucoup plus à une nouvelle notion : la susceptibilité génétique. Elle fait référence à des polymorphismes, portés le plus souvent par un seul nucléotide, au niveau de gènes qui, à première vue, n'ont pas été suspectés dans la cancérogenèse mammaire. Ces variants alléliques ont été reconnus, pour la plupart, au niveau de protéines enzymatiques, car ils étaient capables d'affecter sensiblement l'activité de ces enzymes. Dans ce sens, nous nous sommes intéressés à l'implication d'un gène particulier, répondant à ces critères, pour prospecter son éventuel imputation.

Notre étude moléculaire construite selon le modèle de type cas/témoins a mis en exergue une potentielle implication de ce polymorphisme I/D du gène *ACE* dans la genèse du cancer du sein. Même si cette association statistique a été suggérée ces dernières années par plusieurs rapports dans la littérature, les mécanismes exacts ainsi que la part réelle de ce variant allélique dans ce dysfonctionnement demeure imprécise.

La grande hétérogénéité des taux d'incidence et de mortalité dus à des cancers du sein dans de nombreuses populations à travers le monde a révélé l'importance de la susceptibilité génétique dans son étiologie. D'un autre côté, des études épidémiologiques récentes ayant intégré la notion de flux migratoires dans les études d'association signalent que le niveau de risque des immigrants devient très rapidement similaire à celui des autochtones. Cette observation suggère, sans aucun doute, que l'environnement et l'alimentation influencent très significativement le risque de cancer du sein. Le défi majeur à l'avenir sera de préciser la part des facteurs génétiques *versus* facteurs environnementaux dans la cancérogenèse mammaire.

Il en découle de toutes ces observations que le cancer du sein apparaît comme une maladie complexe et multifactorielle. Une identification des facteurs de risque sur lesquels il est possible d'agir, et une meilleure connaissance des mécanismes biologiques en cause, devra faciliter la mise en œuvre de stratégies efficaces de prévention.

À la lumière de ce travail de recherche, plusieurs perspectives d'avenir peuvent être émises. À notre humble avis, les plus importantes :

- Il faudrait améliorer les modalités du diagnostic et de la prise en charge thérapeutique des patientes Algériennes. Cet objectif pourrait être atteint par la promotion du diagnostic précoce ainsi que la mise à disposition d'un nombre suffisant de mammographes. Dans la démarche thérapeutique, il faudra privilégier, dans la mesure du possible, le traitement conservateur et ajuster le traitement aux facteurs pronostiques.
- Il sera judicieux de mettre en place à l'avenir des programmes nationaux de prévention des cancers et en particulier les cancers gynécologiques et mammaires. Ces programmes seront centrés sur la formation continue du personnel de santé, l'éducation sanitaire des femmes et des compagnes de dépistage du cancer du sein. Des campagnes d'information et de sensibilisation à grande échelles doivent être menées. Les points les plus importants à développer, seraient : l'auto-examen des seins et le dépistage mammographique systématique au-delà d'un certain âge. Ces programmes et campagnes de dépistage auront des résultats très probants. Comme l'un des meilleurs exemples, on peut s'inspirer de l'expérience de nos voisins tunisiens chez lesquels la vulgarisation de l'auto-examen des seins des mammographies systématiques, ont permis la réduction de 30 à 35 % de la mortalité des femmes âgées de 50 à 70 ans.
- Malgré le nombre d'études assez conséquent réalisées sur l'épidémiologie du cancer du sein en Algérie à la quête de l'étiologie, les données à l'échelle nationale relatifs à cette pathologie cancéreuse restent très limitées. Il est regrettable que nous soyons obligés de nous servir des données nord-américaines, britanniques, européenne et scandinaves qui ne concordent pas à nos habitudes culturelles, alimentaires, à notre mode de vie ou à nos usage de prescriptions médicales. On doit constamment garder en mémoire que la grande majorité des patientes qui développent un cancer du sein n'ont pas de facteur de risque actuellement connu. Des éclaircissements sur l'épidémiologie et l'étiologie de cette affection en Algérie devront être apportées.
- Mener des études moléculaires sur une cohorte plus large pour préciser d'avantage l'impact de ce polymorphisme et essayer de prospector l'implication d'autres gènes décrits comme ayant un effet probable sur la pathogénie des cancers mammaires. Cependant, il faudra toujours garder en tête que la description d'une association avec un facteur de risque hypothétique ne signifie pas, dans la grande majorité des cas, une causalité dans la pathogénie et il convient d'être toujours prudent dans l'interprétation des résultats.

# Références bibliographiques

1. **ADAM C et PETIT T.** 2014. Mémento De Pathologie.
2. **AHMED B, ALOULOU S, BIBI M et al.** 2002. Pronostic du cancer du sein chez les femmes tunisiennes: analyse d'une série hospitalière de 729 patientes. *Santé publique*.14(3):231-241.
3. **ALEXANDER DD, MORIMOTO LM, MINK PJ et al.** 2010. A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer. *Nutr Res Rev.* 23:349-365.
4. **AGNESE DM et POLLOCK RE.** 2016. Breast Cancer Genetic Counseling: A Surgeon's Perspective. *Frontiers in surgery.* 3(4).
5. **ALVES CORRÊA SA, RIBEIRO DE NORONHA SM, NOGUEIRA-DE-SOUZA NC, et al.** 2009. Association between the angiotensin-converting enzyme (insertion/deletion) and angiotensin II type 1 receptor (A1166C) polymorphisms and breast cancer among Brazilian women. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 10:51-8.
6. **ANNE DE LEENER.** 2017. Hérité du cancer du sein. *Louvain med.* 136(5):267-271.
7. **ANTONIOU A, PHAROAH PD, NAROD S et al.** 2003. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 72(5):1117-1130.
8. **ARMSTRONG K.** 2004. Hormone Replacement Therapy and Life Expectancy After Prophylactic Oophorectomy in Women With BRCA1/2 Mutations: A Decision Analysis. *J Clin Oncol.* 22:1045-1054.
9. **APOSTOLOU P et FOSTIRA F.** 2013. Hereditary Breast Cancer: The Era of New Susceptibility Genes. *BioMed Res.* Vol2013.
10. **BALDI I, BARD D, BAROUKI R et al.** 2008. *Cancer et environnement: expertise collective* (Doctoral dissertation, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)).
11. **BARIETY M et COURY C.** 1978. Histoire de la médecine. Seconde édition. *Presses Universitaires de France.*
12. **BARTHELMÉ E.** 1981. Histoire de la notion du cancer. *Histoire des Sciences médicales.* 15:167-172.
13. **BASSET C.** 2014. Api5: un nouveau co-facteur du récepteur aux oestrogènes ERalpha impliqué dans la progression tumorale des carcinomes mammaires. *Thèse de Doctorat en ligne.* Université Toulouse III-Paul Sabatier. Pagination multiple.
14. **BOFFETTA P, COUTO E, WICHMANN J et al.** 2010. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 102:529-37.

15. **BOICE JD.** 1996. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol.* 1(suppl):29-34.
16. **BORGEN P.** 2000. Breast Cancer in the 20<sup>th</sup> Century: Quest for the Ideal Therapy. *The Ochsner Journal.* 2(1):5.
17. **BOSSÉ Y.** 2001. Influence du polymorphisme insertion i délétion de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur les effets métaboliques d'un traitement au fibrate et d'un exercice en endurance. *Thèse de Doctorat en ligne.* Université Laval - Canada. Pagination multiple.
18. **BRINTON LA, RICHESSON D, LEITZMANN MF et al.** 2000. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status : data from the Nurses'Health study. *Am J Epidemiol.* 152:950-96.
19. **CHIQUELLE J et HOGUE JC.** 2014. Les défis mammaires en pratique courante. La sénologie au quotidien.
20. **COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER: CGHFBC.** 2002. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The lancet.* 360(9328):187-195.
21. **COATES D.** 2003. The angiotensin-converting enzyme (ACE). *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology.* 35(6):769-773.
22. **COLLINS LC et SCHNITT SJ.** 2007. Breast, Histology for pathologists. 3<sup>rd</sup> edition. *Stacey E Mills.*
23. **COOPER GM et HAUSMAN RE.** 2000. The development and causes of cancer. *The cell: A molecular approach.* 725-766.
24. **CUMMINGS SR, DUONG T, KENYON E et al.** 2002. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA.* 287(2):216-220.5-72.
25. **DU JARDIN E, FAUCONNIER JP, DE RUYVER D et al.** 1999. Sein accessoire: Risque de dégénérescence néoplasique pour ces tissus ectopiques. A propos d'un cas. *Le Sein.* 9(4):294-298.
26. **DUMEAUX V, ALSAKER E, LUND E et al.** 2003. Breast cancer and specific types of oral contraceptives: a large Norwegian cohort study. *Int J Cancer.* 105(6):844-850.
27. **EHLERS M, GORDON K, SCHWAGER S et al.** 2012. Shedding the load of hypertension: The proteolytic processing of angiotensin-converting enzyme. *SAMJ: South African Medical Journal.* 102(6):461-464.
28. **EL SHARKAWY RM, ZAKI AM, EL FATTAH KAMEL AA et al.** 2014. Association between the polymorphisms of angiotensin converting enzyme (Peptidyl-Dipeptidase A) INDEL mutation (I/D) and Angiotensin II type I receptor (A1166C) and breast cancer among post menopausal Egyptian females. *Alexandria J Med.* 50:267-74.

29. **ELSTON CW et ELLIS IO.** 1991. Pathological prognostic factors in breast cancer. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*.19: 403-410
30. **ESPIÉ M, HAMY A, ESKENAZY S et al.** 2012. Épidémiologie du cancer du sein. *EMC-Gynécologie*. 7(4):1-17.
31. **FELIPE A, LOANGO N, RUÍZ B et al.** 2011. Asociación entre los polimorfismos de los genes de la enzima convertidora de angiotensina y los receptores *AT1R* y *AT2R* y El cáncer de mama. *Estudio de Casos y Controles*. 62:37-44.
32. **FERLAY J, SOERJOMATARAM I et al.** 2015. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International journal of cancer*. 136(5):E359-E386.
33. **FEUNTEUN J.** 1999. La prédisposition héréditaire au cancer du sein lié à *BRCA1* et *BRCA2*: une maladie de la réponse aux lésions génotoxiques ? *Médecine/Science*. 1(15).
34. **FISHCHUK LE et GOROVENKO NG.** 2013. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in breast cancer patients. *Exp Oncol*. 35:101-4.
35. **FINLAY C, HINDS P, LEVINE A et al.** 1989. The p53 proto-oncogene can acts as a suppressor of transformation. *Cell*. 57:1083-1093.
36. **FORD D, EASTON DF, STRATTON M et al.** 1998. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the *BRCA1* and *BRCA2* genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet*. 62:676-89.
37. **FREUND C, MIRABEL L, ANNANE, K et al.** 2005. Allaitement maternel et cancer du sein. *Gynécologie obstétrique & fertilité*. 33(10):739-744.
38. **GHOSH ROY A, PURKAIT P, RAHA O et al.** 2015. Association between the polymorphism of the angiotensin - converting enzyme gene and breast cancer risk among the Bengalee caste hindu females of west Bengal, India. *Int J Forensic Sci Pathol*. 3:79-88.
39. **GREENBLATT MS, BENNETT WP, HOLLSTEIN M et al.** 1994. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clue to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res*. 54:4855-4878.
40. **GREEN M, HORTOBAGYI GN, Hortobagyi, G et al.** 2002. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Oncology (Huntingt)*. 16(7):871-84, 889.
41. **HAIMAN CA, HENDERSON SO, BRETSKY P et al.** 2003. Genetic variation in angiotensin I-converting enzyme (*ACE*) and breast cancer risk: the multiethnic cohort. *Cancer Res*. 63:6984-7.
42. **HAMDI-CHERIF M, BIDOLI, E, BIRRI S et al.** 2015. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther*. 3(9):100-104.

43. **HATTORI MA, BEN G, CARMONA A 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.
44. **HIL C et DOYON F.** 2004. Frequency of cancer in France: 2004 update. *Bulletin du cancer*. 91(1):9-14.
45. **HINKULA M, PUKKALA E, KYIRONEN P et al.** 2001. Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. *Cancer CausesControl*. 12:491-500.
46. **HOUSSAMI N, ABRAHAM LA, MIGLIORETTI DL et al.** 2011. Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer. *JAMA*. 305(8):790-9.
47. **IMBERT A, CHAFFANET M, ESSIUX L et al.** 1996. Integrated map of the chromosome 8p12-p21 region, a region involved in human cancers and Werner syndrome. *Genomics*. 32:29-38.
48. **INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER: IARC.** 2002. IARC handbooks of cancer prevention. *Springer Edition*. Vol 6.
49. **JOHNSON, KC, MILLER AB, COLLISHAW NE et al.** 2011. Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). *Tobacco control*. 20(1):e2-e2.
50. **KABAT G, CROSS A, PARK Y et al.** 2009. Meat intake and meat preparation in relation to risk of postmenopausal breast cancer in the NIH-AARP diet and health study. *International journal of cancer*. 124(10):2430-2435.
51. **KEY TJ, VERKASALO PK, BANKS E et al.** 2001. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*. 2:133-40.
52. **KERANGUEVEN F, ALIONE F, NOGUCHI T et al.** 1995. Patterns of loss of heterozygosity at loci from chromosome arm 13q suggest a possible involvement of *BRCA2* in sporadic breast tumors. *Genes Chrom Cancer*. 13:271-274.
53. **KOH WP, YUAN JM, SUN CL et al.** 2003. Angiotensin I-converting enzyme (*ACE*) gene polymorphism and breast cancer risk among Chinese women in Singapore. *Cancer Res*. 63:573-8.
54. **KUMAR S, RIZWAN HUSSAIN S, WASEEM M et al.** 2016. D allele frequency in insertion/deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme (*ACE*) gene is associated with development of breast cancer risk in Indian women. *Curr Proteomics*. 13:297-304.
55. **LAAMIRI F, BOUAYAD A, HASSWANE N et al.** 2015. Risk Factors for Breast Cancer of Different Age Groups: Moroccan Data? *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 5(02):79.

56. **LADD A, VÁSQUEZ A, SAYED-TABATABAEI F et al.** 2005. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Insertion/Deletion Polymorphism and Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 14(9):2143-2146.
57. **LAKHANI SR.** 2012. WHO Classification of Tumours of the Breast. *International Agency for Research on Cancer*.
58. **LANE DP et BENCHIMOL S.** 1990. p53: oncogene or anti-oncogene. *Genes Dev*. 4(1):1-8.
59. **LANE D.** 1992. Cancer: p53, guardian of the genome. *Nature*. 358:15-16.
60. **LAKHTAKIA R.** 2014. A brief history of breast cancer: Part I: Surgical domination reinvented. *Sultan Qaboos University Medical Journal*. 14(2):e166.
61. **LARAQUI, A.** 2006. Étude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédéterminant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université Mohammed V - Rabat, Maroc. Pagination multiple.
62. **LE CORGNE A.** 2016. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein, après chirurgie mammaire. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université de Bourgogne. Pagination multiple.
63. **LEVINE A, MOMAND J, FINLAY C et al.** 1991. The p53 tumour suppressor gene. *Nature*. 351:453-456.
64. **LI AW D, MARSH D, LI J et al.** 1997. Germline mutations of PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nature Genet*. 16:64-67.
65. **LI X, ZHENG Z, QU H et al.** 2015. Lack of association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with breast cancer: An update meta-analysis based on 10405 subjects. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 16(4):1095-1100.
66. **MACON MB et FENTON SE.** 2013. Endocrine Disruptors and the Breast: Early Life Effects and Later Life Disease. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*. 18 :43-61.
67. **MARUTI SS, WILLETT WC, FESKANICH D et al.** 2008. A prospective study of agephysical activity and premenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 100:728-737.
68. **MATHELIN C, YOUSSEF C, BRETTE JP et al.** 2007. Effets paradoxaux de la grossesse sur le cancer du sein. *Gynécologie obstétrique & fertilité*. 35(5):449-456.
69. **MAZOYER S, LALLE P, MOIRET C et al.** 1994. Two germ-line mutations affecting the same nucleotide at codon 257 of p53 gene, a rare site for mutations. *Oncogene*. 9:1237-1239.
70. **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.

71. **MEISTER K et MORGAN J.** 2000. Risk factors for breast cancer. *Am Cncl on Science Health*.
72. **MENDIZÁBAL-RUIZ AP, MORALES J, CASTRO MARTINEZ X et al.** 2011. RAS polymorphisms in cancerous and benign breast tissue. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst.* 12:85-92.
73. **MENEZES GL, KNUTTEL FM, STEHOUWER BL et al.** 2014. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World J. Clin. Oncol.* 5:61-70.
74. **MERY L, DALE D et al.** 2014. Canadian Cancer Statistics - 2014. Ottawa. *Canadian Cancer Society*.
75. **MISSMER SA, ELIASSEN AH, BARBIERI RL et al.** 2004. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among post menopausal women. *J Natl Cancer inst.* 96:1856-1865.
76. **MOGHIMI M, KARGAR S, JAFARI M et al.** 2018. Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism is Associated with Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP.* 19(11):3225.
77. **MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS: MWSC.** 2003. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet.* 362(9382):419-427.
78. **MÜLLER-ESTERL W.** 2007. *Biochimie et biologie moléculaire.* DUNOD. 654p.
79. **NAMAZI S, MONABATI A, ARDESHIR-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.
80. **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. *Thèse de Doctorat en ligne.* Université de Strasbourg. Pagination multiple.
81. **NKONDJOCK A, GHADIRIAN P, KAUPPILA A et al.** 2005. Facteurs de risque du cancer du sein. *Médecine/sciences.* 21(2):175-180.
82. **PARTRIDGE SC, DEMARTINI W, KURLAND B et al.** 2010. Differential diagnosis of mammographically and clinically occult breast lesions on diffusion-weighted MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society.* *Magnetic Resonance in Medicine.* 31(3):562-570.
83. **PETRUCELLI N, DALY MB et PAL T.** 2016. *BRCA1*-and *BRCA2*-associated hereditary breast and ovarian cancer. In GeneReviews® [Internet]. University of Washington, Seattle.
84. **PHAROAH PD, DAY NE, DUFFY S et al.** 1997. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 71:800-9.

85. **POIRIER J.** 1971. Histologie humaine - fascicule 7 : Peau et phanères, sein, organes des sens.
86. **PONS JY.** 1995. Hormones et Sein. In : A. Le Treut. Les mastopathies bénignes, 17<sup>ème</sup> journées nationales de la société française de sénologie et Pathologie mammaire. Paris Arnette Blackwell. 9-21.
87. **PREVOST M, GOSSELAIN Y et al.** 2002. Ledepistage du cancer du sein, Programme de promotion de la santé, soutenu par la Communauté française de Belgique.
88. **RENEHAN AG, SOERJOMATARAM I, RIGAT B et al.** 1990. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *Journal of Clinical Investigation*. 86:1343-1346.
89. **ROCHEFORT H et ROUESSÉ J.** 2008. Cancers du sein, incidence et prévention. *Bull Acad Natle Med*. 192:161-74.
90. **ROMIEU I, TOUILLAUD M, FERRARI P et al.** 2012. Activité physique et survie après cancer. *Bulletin du cancer*. 99(10):979-994.
91. **ROUSSI P, SHERMAN KA, MILLER S et al.** 2010. Enhanced counselling for women undergoing BRCA1/2 testing: impact on knowledge and psychological distress—results from a randomised clinical trial. *Psychology and Health*. 25(4):401-415.
92. **ROUX M.** 2013. Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence hormonale : analyse d'une série de 90 cas. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université Paris 7. Pagination multiple.
93. **RUITER R, VISSER L, VAN DUIJN C et al.** 2011. The ACE insertion/deletion polymorphism and risk of cancer, a review and meta-analysis of the literature. *Current cancer drug targets*. 11(4):421-430.
94. **SAMEER AS, 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).
95. **SANDO Z, FOUOGUE J, FOUELIFACK F et al.** 2014. Profil des cancers gynécologiques et mammaires à Yaoundé-Cameroun. *Pan African Medical Journal*. 17(1).
96. **SAYED-TABATABAEI F, OOSTRA B, ISAACS A et al.** 2006. ACE Polymorphisms. *Circulation Research*. 98(9):1123-1133.
97. **SHARMA GN, DAVE R, SANADYA J et al.** 2010. Various types and management of breast cancer: an overview. *J. Adv. Pharm. Technol. Res*. 1:109-126.
98. **SCHWEGLER J.** 2011. Der Mensch-Anatomie und Physiologie. Georg Thieme Verlag.
99. **SEMMAM O.** 2017. Identification des facteurs de risque biologiques et génétiques de l'athérosclérose coronarienne dans la population algérienne. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université des frères Mentouri - Constantine 1. Pagination multiple.

100. **SHERWOOD L.** 2011. Fondements de la physiologie humaine. *Cengage Learning*.
101. **SIDDIQI M, SYEED N, ABDULLAH S et al.** 2010. ACE gene polymorphism in breast cancer patients of ethnic Kashmiri population. *Chronicles Young Sci.* 1:40.
102. **SINGH A, SRIVASTAVA N, AMIT S et al.** 2018. Association of AGTRI (A1166C) and ACE (I/D) polymorphisms with breast cancer risk in North Indian population. *Transl Oncol.* 11:233-42.
103. **SMIGAL C, JEMAL A, WARD E et al.** 2006. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA: a cancer journal for clinicians.* 56(3):168-183.
104. **SOBOL H, BIRNBAUM D, EISINGER F et al.** 1994. Evidence for a third breast cancer susceptibility gene. *Lancet.* 344:1151-1152.
105. **SOUBRIER F, ALHENC-GELAS F, HUBERT C et al.** 1988. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 85(24):9386-9390.
106. **SPS.** 2018. Prévention et promotion du dépistage Actions pour les personnes malades Société et Politiques de Santé (SPS).
107. **SRIVASTAVA S, ZOU Z, PIROLLO K et al.** 1990. Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer prone family with Li Fraumeni syndrome. *Nature.* 348:747-749.
108. **SWIFT M, REITNAVER P, MORRELL D et al.** 1987. Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med.* 314:1289-1294.
109. **THOMAS DB, GAO DL, RAY RM et al.** 2002. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst.* 94(19):1445-57.
110. **VAN DER KNAAP R, SIEMES C, COEBERGH J-WW et al.** 2008. Renin-angiotensin system inhibitors, angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism, and cancer. *Cancer.* 112:748-57.
111. **VAN MARCKE C, DE LEENER A, BERLIERE M et al.** 2016. Routine use of gene panel testing in hereditary breast cancer should be performed with caution. *Crit Rev Oncol Hematol.* 108:33-39.
112. **WALAVALKAR V, KHAN A, KANDIL D et al.** 2015. Familial Breast Cancer and Genetic Predisposition in Breast Cancer, in: Precision Molecular Pathology of Breast Cancer. *Springer.* pp. 15-37.
113. **XIAOMEI P, HALMURAT U, MANSU S et al.** 2014. Polymorphism and susceptibility of angiotensin converting enzyme (ACE) gene to breast cancer with abnormal hilit. *Sci Technol Rev.* 32:65-8.
114. **YAREN A, TURGUT S, KURSUNLUOGLU R et al.** 2006. Association between the polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and tumor size of breast cancer in premenopausal patients. *Tohoku J Exp Med.* 210:109-16.

115. ZANG SM, WILLETT WC, SELHUB J *et al.* 2003. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 95:373-380.
116. 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(1):159.
117. 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.

### Webographie

1. BAILLET F et GENESTIE E *et al.* 2015. Cancérologie. *Cours en ligne.*  
URL : <https://www.CHUPS-cancerologie-DCEM3.htm>
2. DORU P. 2017. What to Know About Breast Cancer Symptoms.  
URL: <https://www.verywell.com/symptoms-of-breast-cancer-430640>
3. GLOBOCAN. 2012. Fact Sheets by Cancer.  
URL: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
4. HUIZEN J. 2016. Breast cancer: Lumps, causes, risk factors.  
URL <https://www.medicalnewstoday.com/articles/313490>.
5. INCa. 2014. l'institut national du cancer, Les cancers en France, édition 2013. INCa.  
URL: <http://www.e-cancer.fr>
6. INCa. 2010. Département des recommandations pour les professionnels de santé Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique, cancer du sein.  
URL: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) et sur [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
7. NBCF. 2017. Breast Cancer Facts: The National Breast Cancer Foundation.  
URL: <http://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-facts>
8. NBOCC, N.B.A.O.C.C. 2009. Breast cancer risk factors: a review of the evidence.  
URL: [www.nbocc.org.au](http://www.nbocc.org.au)
9. OMS. 2012. Women's cancer fact sheets.  
URL: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
10. SEBBAN E. 2018. Implication des modifications epigenetiques sur le cancer du sein.  
URL: <https://www.docteur-eric-sebban.fr> .

# Annexes

## Annexe I : Classification des cancers selon le TNM (OMS, 2012).

- **Taille de la tumeur (T) :** l'analyse précise la taille de la lésion, son caractère localisé (non invasif) ou diffus (infiltrant ou invasif). Son extension ou non aux tranches de section chirurgicale sera mentionnée sur l'examen de la pièce opératoire. La taille de la tumeur est cotée à **0** (tumeur non palpable, inférieure à 1cm), à **1** (tumeur mesurant 2cm ou moins dans sa plus grande dimension), à **2** (taille de la tumeur comprise entre 2 et 5 cm), à **3** (tumeur de plus de 5 cm) ou à **4** (quel que soit la taille, il y a une extension directe à la peau ou à la paroi thoracique ou la tumeur est inflammatoire).
- **Extension ganglionnaire (N) :** on vérifie si l'extension tumorale reste localisée à la glande mammaire ou atteint les ganglions lymphatiques axillaires (ganglions situés sous l'aisselle). La cotation est de **1** (pas de ganglions palpables), **1** (ganglions palpables mobiles), **2** (ganglions palpables fixés ou ganglions sus claviculaires).
- **Extension à distance (M) :** existence (M1) ou non (M0) de métastases.

Ces critères sont combinés pour obtenir un **stade global de 0 à IV**, permettant de décider de la stratégie thérapeutique. Le tableau suivant montre les critères de chaque stade :

**Tableau :** Les différents stades du cancer et leurs critères

Stade	Critères
<b>Stade 0</b>	Correspond à un cancer <i>in situ</i> ou un stade précancéreux.
<b>Stade 1</b>	Correspond à une tumeur unique et de petite taille.
<b>Stade 2</b>	Correspond à un volume local plus important.
<b>Stade 3</b>	Correspond à un envahissement des ganglions lymphatiques ou des tissus avoisinants.
<b>Stade 4</b>	Correspond à une extension plus large dans l'organisme sous forme de métastases.

## **Annexe II : Consentement pour utilisation de données biologiques.**

**Melle GHEMARI Meissa Labiba**

Étudiante Master 2 Génétique

Département de Biologie Animale - Faculté SNV

Université des frères Mentouri - Constantine I

Tel : 031 81 82 49 / Courriel : [ghemariLabiba@gmail.com](mailto:ghemariLabiba@gmail.com)

Je soussigné : ..... né(e) le .... / ..... / ..... à .....

Certifie avoir reçu de **M<sup>elle</sup> GHEMARI Meissa Labiba** une information exhaustive et compréhensible concernant les causes possibles de mon problème de santé. J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais.

J'ai compris qu'une analyse génétique m'est proposée à partir d'un prélèvement sanguin duquel mon ADN sera extrait. Cette analyse a pour but de déterminer si mon génome présente une anomalie ou une variation en rapport avec mon problème de santé. J'ai bien compris les implications possibles de cette étude et je pourrai obtenir, si je le souhaitais, toute information complémentaire.

Les résultats de ces analyses me seront transmis si je le désire. Ils resteront confidentiels et ne pourront être communiqués qu'avec mon autorisation exclusive.

Je peux à tout moment décider de ne pas poursuivre cette démarche. Les données génétiques et le matériel biologique me concernant pourront être détruits à ma demande.

J'accepte que mes échantillons biologiques soient conservés et utilisés à des fins de recherche médicale et/ou biologique sans restriction sous couvert d'anonymat.

Fait à ..... le .... / ..... / .....

**Signature de l'intéressé**

**Signature du chercheur**

Consentement établi selon la déclaration d'Helsinki : Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains. 1964.

En accord avec les recommandations du conseil national de l'éthique des sciences de la santé Algérien.

### Annexe III : Questionnaire sur le cancer du sein

Service : .....

Numéro du dossier : ..... Date : .....

Nom : ..... Prénom : ..... Sexe : F / H

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 des aliments conserve: Oui  Non

Usage du téléphone portable et de l'ordinateur : fréquent  modéré  Jamais

Fumez-vous ? : Oui  Non

Tumeur 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: (hormonothérapie).....

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

vivant(e) : stationnaire  rechute  rémission  guérison

# Résumés

## **Molecular study of genetic risk factors associated with breast cancer: Angiotensin-Converting Enzyme (*ACE*) gene polymorphism**

### **Abstract:**

Breast cancer is a heterogeneous and multifactorial pathology that arises from the escape of breast cells to proliferation control mechanisms. It can be summed up in several risk factors that can be at the origin of its appearance or at the origin of the increase of the risk of its appearance. The mammary gland is an organ under a significant hormonal influence and with a consequent number of cells in growth and differentiation, which makes it more susceptible to cancerous transformations where the latter also increase considerably during a genetic predisposition. With the exception of some high penetrance genetic mutations, such as *BRCA1* or *BRCA2*, which are involved in the development of breast cancer, genetic risk factors for this serious pathology remain unclear.

In this context, after a literature review, we conducted a statistical and pathological study to determine the epidemiological and histological profile of breast cancers and benign breast diseases managed by the CAC (CHU Benbadis-Constantine). A case-control molecular study aimed at contributing to the determination of the impact of the insertion/deletion (*I/D*) polymorphism of the *ACE* gene in the genesis of breast cancer in Constantine region.

For statistical data, the results obtained for risk factors such as breastfeeding, marital status and the numbers of children were not in agreement with the literature, hence the importance of another study, wider and deeper. For other parameters such as age, job, menopausal status, hormonal factors, obesity and family history, our results reveal a strong correlation with the occurrence of breast cancer.

Regarding the anatomopathological study, out of the total of 436 reviewed reports; our results show a clear female predominance for the age group between 40 and 59, whether for breast cancer or the MMBs. In addition, grade II infiltrating ductal carcinoma, predominantly in the left breast, was the most predominant compared to other histological types. Also, we noted a disturbing rise, in comparison with previous studies, in the rate of affected men, which was 3.04% of the total number of cancer patients.

The molecular study of the *ACE* gene *I/D* polymorphism carried out by PCR shows that, in our breast cancer patients, there is a predominance of the DD genotype (65%) followed respectively by the ID genotypes (30%) and II (5%). However, in controls, the heterozygote genotype was the most common with (61.88%). According to the recessive model, as well as the allele frequencies, the differences in distribution observed between patients and controls were statistically significant with p values of 0.0018 and 0.0185 respectively.

**Keywords:** breast cancer, genetic, *ACE* gene.

# دراسة جزيئية لعوامل الخطر الجينية المرتبطة بسرطان الثدي: تعدد الأشكال الجيني ACE (إنزيم تحويل الأنجيوتنسين)

## الملخص:

سرطان الثدي هو مرض غير متجانس ومتعدد العوامل ينشأ من هروب خلايا الثدي إلى آليات السيطرة على الانتشار. يمكن تلخيصها في العديد من عوامل الخطر التي يمكن أن تكون في أصل مظهرها أو في أصل زيادة خطر ظهورها.

الغدة الثديية هي عضو تحت تأثير هرموني كبير ولديه عدد من الخلايا في النمو والتميز، مما يجعله أكثر عرضة للتحويلات السرطانية حيث يزداد هذا الأخير أيضًا بشكل كبير خلال الاستعداد الوراثي. باستثناء بعض الطفرات الوراثية عالية الاختراق، مثل *BRCA1* أو *BRCA2*، التي تشارك في تطور سرطان الثدي، تظل عوامل الخطر الجينية لهذا المرض الخطير غير واضحة.

في هذا السياق، بعد مراجعة الأبحاث السابقة، أجرينا دراسة إحصائية ومرضية لتحديد المواصفات البوائية والنسجية لسرطان الثدي وأمراض الثدي الحميدة على مستوى مركز مكافحة السرطان بمستشفى ابن باديس بقسنطينة/الجزائر. وأيضًا دراسة جزيئية تهدف إلى المساهمة في تحديد تأثير تعدد الأشكال الإدراج / الحذف (I/D) لجين ACE في نشأة سرطان الثدي على سكان منطقة قسنطينة.

بالنسبة للبيانات الإحصائية، فإن النتائج التي تم الحصول عليها لعوامل الخطر مثل الرضاعة الطبيعية والحالة الزوجية وعدد الأطفال لم تكن متوافقة مع الأبحاث السابقة، ومن هنا جاءت أهمية دراسة ثانية أوسع وأعمق بالنسبة للعوامل الأخرى مثل العمر والمهنة وحالة انقطاع الطمث والعوامل الهرمونية والسمنة وتاريخ الأسرة المرضى، تكشف نتائجنا عن وجود علاقة قوية لها مع حدوث سرطان الثدي.

فيما يتعلق بالدراسة التشريحية، من بين 436 تقريرًا تمت مراجعته، تظهر نتائجنا غلبة واضحة للإناث للفئة العمرية ما بين 40 و59 عامًا، سواء لسرطان الثدي أو الأمراض الثديية الحميدة. أيضًا، كان الصف الثاني سرطان القنوات الثديية ذو النوع الانتشاري، في الغالب في الثدي الأيسر، كان الأكثر انتشارًا بالمقارنة مع الأنواع النسيجية الأخرى. كما لاحظنا ارتفاعًا مثيرًا للقلق، مقارنةً بالدراسات السابقة، في معدل الرجال المصابين، والذي كان 3.04% من إجمالي عدد مرضى السرطان.

أظهرت الدراسة الجزيئية لتعدد الأشكال الجينية لجينة ACE والتي أجريت بواسطة PCR أنه في مرضى سرطان الثدي لدينا غلبة للنمط الوراثي DD (65%) تليها الأنماط II (5%) et ID (30%) لكن عند الشواهد النمط الوراثي (61,88%) ID كان الأكثر انتشارًا. حسب النموذج المتحمي وقاعدة التردد الأليلي، مختلف التوزيعات الملاحظة عند المرضى والشواهد كانت ذات معنى إحصائي مع نسب لقيمة  $p = 0.0018$  و  $0.0185$  على الترتيب.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، علم الوراثة، جينة ACE.

Année universitaire : 2018 - 2019

Présenté par : GHEMARI Meissa Labiba

## Étude moléculaire des facteurs de risque génétique associés aux cancers du sein : polymorphisme du gène *ACE* (Angiotensin-Converting Enzyme)

### Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Le cancer du sein est une pathologie hétérogène et multifactorielle qui naît de l'échappement de cellules mammaires aux mécanismes de contrôle de la prolifération. Il se résume dans plusieurs facteurs de risque qui peuvent être à l'origine de son apparition ou à l'origine de l'augmentation du risque d'apparition de ce dernier. La glande mammaire étant un organe sous une influence hormonale importante et avec un nombre conséquent de cellules en croissance et en différenciation, qui le rend plus susceptible aux transformations cancéreuses où ces dernières augmentent aussi considérablement lors d'une prédisposition génétique. À l'exception de certaines mutations génétiques à forte pénétrance, comme *BRCA1* ou *BRCA2*, impliquées dans le développement du cancer du sein, les facteurs de risque génétiques pour cette pathologie grave demeurent méconnus.

Dans ce contexte, après une revue bibliographique, nous avons réalisé une étude statistique et anatomopathologique visant à déterminer le profil épidémiologique et histologique des cancers du sein et des maladies mammaires bénignes pris en charge au niveau du CAC (CHU Benbadis), ainsi qu'une étude moléculaire de type cas-témoins visant à contribuer à la détermination de l'impact du polymorphisme Insertion/Délétion (I/D) du gène *ACE* dans la genèse du cancer du sein sur une population de la région de Constantine.

Pour les données statistiques, les résultats obtenus pour les facteurs de risques tel que l'allaitement, le statut marital et le nombre d'enfants n'ont pas été en accord avec la littérature d'où l'importance d'une autre étude plus large et plus approfondie. Pour les autres paramètres tel que l'âge, profession, statut ménopausique, facteurs hormonaux, obésité et les antécédents familiaux, nos résultats dévoilent une forte corrélation avec la survenue du cancer du sein.

En ce qui concerne l'étude anatomopathologique, sur le total de 436 comptes rendus analysés, nos résultats montre une claire prédominance féminine pour la tranche d'âge qui se situe entre 40 et 59 ans, que ce soit pour les cancers du sein ou pour les MMB. Également, le carcinome canalaire infiltrant de grade II qui siège surtout dans le sein gauche était le plus prédominant par rapport aux autres types histologiques. Aussi, nous avons remarqué une élévation inquiétante, en comparaison avec les études précédentes, du taux d'hommes touchés et qui était de 3,04% du nombre total des cancéreux.

L'étude moléculaire du polymorphisme I/D du gène *ACE* réalisée par PCR, montre que, chez nos patientes atteintes du cancer du sein, il y'a une prédominance du génotype DD (65%) suivi respectivement par les génotypes ID (30%) et II (5%). Cependant, chez les témoins, le génotype hétérozygote était le plus fréquent avec (61,88%). Selon le modèle récessif, ainsi que sur la base des fréquences alléliques, les différences de répartition observées entre patients et témoins étaient statistiquement significatives avec des valeurs de  $p$  de 0,0018 et 0,0185 respectivement.

**Mots-clés :** cancer du sein, génétique, gène *ACE*.

#### Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

**Président du jury :** Pr SATTI Dalila (Professeur - UFM Constantine 1).

**Rapporteur :** Dr REZGOUN Mohamed Larbi (MC.A - UFM Constantine 1).

**Examineur :** Dr SEMMAM Ouarda (MC.B - UFM Constantine 1).