

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث 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 génétique du cancer du sein :
prospection par méta-analyse de l'effet des polymorphismes
m1 (T3801C) du gène *CYP1A1*, I/D du gène *ACE*,
C677T et A1298 du gène *MTHFR***

Présenté et soutenu par : BESTANDJI Amira
HAMMOUDI Sahar

Le 04/11/2020

Jury d'évaluation :

Président : SATTA Dalila (Professeur - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Encadreur : REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur : SEMMAM Ouarda (MC-B - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2019 - 2020

Remerciements

Notre reconnaissance et nos remerciements vont en premier lieu à notre encadreur, Monsieur **REZGOUN Mohamed Larbi**, Maître de conférences A à l'Université frères Mentouri Constantine 1, pour son professionnalisme, ses précieux conseils scientifiques, sa gentillesse, sa disponibilité à tout moment, et surtout sa patience pendant la rédaction de ce travail sans lui, nous n'aurions pu mener à bien notre investigation. Nous sommes infiniment heureuses et honorées d'avoir fait notre mémoire sous sa direction. Ses compétences professionnelles et ses qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration, et sont pour ses élèves un exemple à suivre.

Nous remercions les membres du jury, qui ont accepté d'évaluer notre travail :

Professeur **SATTA Dalila**, responsable de la filière de Génétique et à l'origine de cette formation dans notre université. Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de soutenance. Veuillez accepter, chère présidente, l'assurance de notre estime et notre profond respect.

Docteur **SEMMAME Ouarda**, à qui nous exprimons toute notre estime et reconnaissance, pour avoir accepté d'examiner notre travail et avoir fait l'honneur de siéger au jury de notre soutenance. Veuillez accepter nos remerciements et notre admiration pour vos compétences et votre amabilité infinie. Nos sincères remerciements madame.

Nous tenons à remercier également, tous les enseignants de l'équipe de formation Génétique, Licence et Master, pour la richesse et la qualité de leurs enseignements et leurs grands efforts qui ont été déployés pour assurer à leurs étudiants une formation de qualité et d'actualité. Qu'ils trouvent ici, en notre nom, notre reconnaissance la plus sincère. Nous citons particulièrement mesdames : **CHELLAT Djalila**, **BOUDOKHANE Ibtissem** ainsi que monsieur **BENREBAI Mouad**.

Nous remercions toutes les personnes qui ont contribué de près et de loin à la réalisation de ce mémoire de Master.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

À la mémoire de mon défunt grand-père MOHAMMED, J'aurais aimé t'avoir à mes côtés et je suis sûre que tu aurais aimé me voir arriver jusque-là. Ton amour m'est éternel. J'espère que tu es fier de ta petite fille. Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis. Je cite cette phrase de Victor Hugo qui prend tout son sens ici, « Tu n'es plus là où tu étais, mais tu es partout là où je suis ».

À mon papa, un Père est cher pour tout enfant mais pour moi ça l'est plus encore et ça l'est différemment car tu es unique, spécial, affable et magnifique, tout ce que je serais n'est que les résultats de tes prières. J'ai vraiment de la chance d'avoir un père aussi formidable que toi. Je suis fière d'être ta fille.

À ma maman, à celle qui est toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur. Je te remercie pour ton soutien, ton affection et tes précieux conseils. Je tiens particulièrement aujourd'hui à te dire combien ton rôle a été primordial tout au long de mes études.

À ma grand-mère MALIKA et ma chère tante AMEL, Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, par votre amour dévoué et votre tendresse, pour donner du goût et du sens à ma vie. Merci pour tout cet amour. Je me bats pour le valoir chaque jour et c'est cela qui me tire vers le haut. Tout le bonheur que vous m'avez offert me donne cette force de persévérer et de croire en l'avenir. Merci de tout mon cœur !

À ma petite sœur ZEINEB, tu es mon rayon de soleil, merci pour tout le bonheur que tu mets dans chaque instant de ma vie. Je t'aime plus que tout princesse.

À ma sœur RANDA, pour tous nos moments de complicité partagés.
À mes grands-parents paternels, Je prie Dieu qu'il vous prodigue santé et longue vie.
À mes cousines LAMIS, HIBA et DOUNIA, je suis chanceuse de vous avoir dans ma vie.
À Sammy, Merci pour tes encouragements, ton écoute et ta gentillesse. Je te souhaite beaucoup de bonheur pour l'avenir, et que dieu t'apporte ce qu'il y a de mieux.

À mon coach de sport, Mr. MAROUANI K, Tous les mots ne sauraient exprimer la reconnaissance et le respect que j'ai pour vous. Vous m'avez toujours encouragé, motivé et conseillé avec la plus grande des sagesses. Merci tout simplement d'être mon coach.

À mes camarades RADJA et LILIA, mes 3 années passées à vos côtés resteront des souvenirs inoubliables, comme beaucoup de moments de stress et de joie partagés avec vous d'ailleurs !

À madame BECHKRI S, à qui je dois tout mon respect et ma reconnaissance car c'est grâce à elle que j'ai choisi génétique dont je n'ai pas regretté.

À tous ceux qui, de près ou de loin, m'ont soutenue durant mes études.

Sahar

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

À mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études, mais surtout pour leurs encouragements car reprendre ses études n'est jamais une tâche facile.

À mon petit frère et mon oncle que j'aime tant et qui ne cessent jamais de m'encourager et de me soutenir dans tout ce que j'entreprends.

À tous les BESTANDJI et HAMLAOUI et tout particulièrement mes cousines et copines, qui sont les sœurs que je n'ai jamais eu. Je remercie également tous mes proches qui m'ont aidé de près ou de loin tout au long de cette année.

À madame ZIADA et monsieur REZGOUNE, qui ont cru en moi et sans qui je n'aurais jamais pu réaliser ce travail. Aucun mot ne pourrait exprimer toute la gratitude que j'ai envers ces personnes.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible... Merci d'être toujours là pour moi.

Abréviations

AA : Acide Aminé
ACE : Angiotensin Converting Enzyme
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AES : Auto-Examen des Seins
ARN : Acide RiboNucléique
ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated
BMC : Biologie Moléculaire et Cellulaire
BRCA1 : BReast CAncer 1
BRCA2 : BReast CAncer 2
BRCA3 : BReast CAncer 3
BRCT : BReast cancer CTerminus
BRPI1 : BRCA1-Interacting Protein 1
CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant
CCIS : Carcinome Canalaire *In Situ*
CDH1 : CaDHerin-1
CHEK2 : CHEckpoint Kinase 2
CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant
CLIS : Carcinome Lobulaire *In Situ*
c-myc : cellular myelocytomatosis oncogene
CpG : Cytosine-phosphate-Guanine
CRE : Élément de réponse à l'AMP cyclique
CS : Cancer du Sein
CYP : CYtochrome P450
D : Délétion
ECA : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor
FAD : Flavine Adénine Di-nucléotide
HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2
HR : Recombinaison Homologue
HTS : Hormono-Thérapie de Substitution

HWE : Hardy-Weinberg Equilibrium

I : Insertion

IC : Intervalle de Confiance

IGF : Insulin-like Growth Factor

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISA : Incidence Standardisée selon l'Âge

Kb : Kilo-Base

KDa : Kilo-Dalton

MEDLINE : MEDical Literature Analysis and Retrieval System OnLINE

MspI : *Moraxella species I*

MTHF : Méthylène Tétra Hydro Folates

mTOR : mammalian Target Of Rapamycin

NCBI : National Center for Biotechnologie Information

OCR : Ovarian Cluster Region

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

P53 : Protein 53

PALB2 : Partner And Localizer of BRCA2

Pb : Paire de base

PI3K : Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase

PTEN : Phosphatase and TENsin homolog

RAD51 : RAD51 recombinase

Rb : Rétinoblastome

RFLP : Polymorphisme de Longueur de Fragment De Restriction

SAM : S-Adényl-Méthionine

SNPs : Polymorphismes Nucléotidiques Simples

SRA : Système Rénine-Angiotensine

STK11 : Serine Threonine Kinase 11

THS : Traitement Hormonal Substitutif

TNM : Tumor Nodes Metastasis

UICC : Union Internationale pour la lutte Contre le Cancer

Table des matières

Introduction

Page 01

Partie bibliographique

Chapitre I : Généralités sur le sein

1. Généralités	03
2. Anatomie	03
2.1. Définition	03
2.2. Anatomie du sein	04
2.3. Glande mammaire	04
2.4. Vascularisation, ganglions lymphatiques et innervation du sein	05
2.4.1 Vaisseaux sanguins.....	05
2.4.2 Ganglions lymphatiques.....	05
2.4.3 Innervation du sein	06
3. Histologie	06
4. Physiologie	07

Chapitre II : Cancer du sein

1. Historique	09
2. Épidémiologie	10
2.1. Au niveau mondial	10
2.2. Dans les pays du Maghreb	11
2.3. En Algérie	12
3. Processus de la carcinogenèse	12
4. Types de tumeurs malignes mammaires	13
4.1. Carcinomes non infiltrants (<i>In Situ</i>)	13
4.2. Carcinomes infiltrants	13
4.3. Classification TNM	14
5. Facteurs de risque	15
5.1. Facteurs de risque personnel	15
5.1.1 Sexe	15
5.1.2 Âge	15
5.1.3 IMC	15
5.1.4 Antécédents familiaux ou personnels de cancer	16
5.1.5 Densité mammaire	16
5.2. Facteurs hormonaux endogènes	16
5.2.1 Age précoce des premières menstruations	16
5.2.2 Ménopause tardive	16

5.3. Facteurs hormonaux exogènes	17
5.3.1 Contraceptifs oraux	17
5.3.2 Traitement hormonal substitutif	17
5.4. Facteurs liés à la reproduction	17
5.4.1 Multiparité et âge précoce à la première maternité	17
5.4.2 Allaitement naturel	17
5.5. Style de vie	17
5.5.1 Activité physique	17
5.5.2 Tabagisme	17
5.5.3 Alcool	18
5.5.4 Obésité	18
5.5.5 Aspect nutritionnel	18
5.5.6 Stress et psycho-endocrinologie	18
5.5.7 Niveau socio-économique	19
5.6. Facteurs génétiques et environnementaux	19
5.6.1 Facteurs environnementaux	19
5.6.2 Radiations ionisantes	19
5.6.3 Produit chimique et polluant	19
5.6.4 Maladies bénignes du sein	20
5.6.5 Facteurs de risque génétique	20
5.7. Facteurs de risque chez l'homme	20
6. Symptômes cliniques	21
7. Dépistage	21
8. Pronostic	22
9. Traitement	22
9.1. Chirurgie	22
9.2. Radiothérapie	23
9.3. Chimiothérapie	23
9.4. Hormonothérapie	24
9.5. Thérapies ciblées	24

Chapitre III : Génétique du cancer du sein

1. Génétique du cancer du sein	25
1.1. Antécédents familiaux	25
1.2. Gènes de prédisposition	25
1.2.1 <i>BRCA1</i>	26
1.2.2 <i>BRCA2</i>	27
1.3. Mutation et corrélation génotype-phénotype	28
2. Mécanismes moléculaires de la tumorigenèse mammaire	28
2.1. Altérations génétiques	29
2.1.1 Activation d'oncogènes	29
2.1.2 Inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs	29
2.2. Altérations épigénétiques	32
2.2.1 Méthylation de l'ADN et cancers	33

2.2.2 Épigenétique de <i>BRCA1</i> et <i>BRCA2</i> dans le cancer du sein	34
3. Conseil génétique	34

Chapitre IV : Gènes de l'étude

1. Gène <i>ACE</i>	35
1.1. Définition	35
1.2. Structure de l'ECA	35
1.3. Fonction	35
1.4. Gène <i>ACE</i>	36
1.5. Polymorphisme génétique de l' <i>ACE</i>	36
1.6. Association du polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i> à la carcinogenèse	37
2. Gène <i>CYP1A1</i>	38
2.1. Définition du cytochrome P450	38
2.2. Définition du <i>CYP1A1</i>	39
2.3. Gène <i>CYP1A1</i>	39
2.4. Polymorphismes du gène <i>CYP1A1</i>	39
2.5. Association entre <i>CYP1A1</i> et cancers	40
3. Gène <i>MTHFR</i>	40
3.1. Définition	40
3.2. Structure de la protéine <i>MTHFR</i>	41
3.3. Gène <i>MTHFR</i>	42
3.4. Polymorphismes	42
3.4.1 Polymorphisme C677T	42
3.4.2. Polymorphisme A1298C	43
3.5. Association entre <i>MTHFR</i> et cancers	43

Partie pratique

Patients et méthodes

1. Polymorphisme d'intérêt	44
2. Principe d'une méta-analyse	44
3. Stratégie de recherche	45
3.1. Sélection des études	45
3.2. Extraction des données	46
3.3. Tests statistiques	46

Résultats et discussion	48
--------------------------------------	-----------

Conclusion et perspectives	85
---	-----------

Références bibliographiques	88
--	-----------

Résumés

Liste des figures

Figure 01 : Coupe verticale et antéro-postérieur d'un sein masculin et d'un sein féminin	03
02 : Structure de la glande mammaire	04
03 : Structure d'un lobe mammaire	05
04 : Représentation schématique des ganglions lymphatiques du sein	06
05 : Structure schématisée du microenvironnement stromal organisé autour du bourgeon épithélial terminal et des différents types cellulaires qui le composent.....	07
06 : Répartition du taux d'incidence standardisée du cancer du sein dans le monde	11
07 : Rôle de <i>BRCA1</i> dans le contrôle de la prolifération cellulaire œstrogène-dépendante	26
08 : Hypothèse mécanistique du rôle des mutations de <i>BRCA1</i> dans la progression tumorale...	27
09 : Localisation du Polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i>	37
10 : Localisation des polymorphismes m1, m2, m3 et m4 du le gène <i>CYP1A1</i>	39
11 : Représentation graphique des fréquences génotypiques rapportés dans les études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme m1 du gène <i>CYP1A1</i>	54
12 : Représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans les études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme m1 du gène <i>CYP1A1</i>	55
13 : Représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans les études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i>	63
14 : Représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans les études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i>	64
15 : Représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans les études	

d'association cas-témoins CS vs polymorphisme A1298C du gène <i>MTHFR</i>	67
16 : Représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans les études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme A1298C du gène <i>MTHFR</i>	68
17 : Représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans les études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i>	78
18 : Représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans les études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i>	79

Liste des tableaux

Tableau I : Incidences ajustées apparaissant sur les registres d’Afrique du Nord	12
II : Incidence brut du cancer chez la femme dans la wilaya de Constantine	12
III : Caractéristiques morphologiques des tumeurs correspondantes aux lettres chiffrées de l’UICC.....	14
IV : Classification par stade des tumeurs par l’AJCC	15
V : Nombre d’études retenues pour la méta-analyse de chaque polymorphisme	51
VI : Recueil des fréquences génotypiques et alléliques des études d’association cas-témoins CS vs polymorphisme m1 du gène <i>CYP1A1</i>	53
VII : Résultat du regroupant des études CS vs polymorphisme m1 du gène <i>CYP1A1</i>	57
VIII : Recueil des fréquences génotypiques et alléliques des études d’association cas-témoins vs CS vs polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i>	61
IX : Recueil des fréquences génotypiques et alléliques des études d’association cas-témoins CS vs polymorphisme A1298C du gène <i>MTHFR</i>	65
X : Résultat du regroupant des études CS vs polymorphisme C677T du gène <i>MTHFR</i>	71
XI : Résultat du regroupant des études CS vs polymorphisme A1298C du gène <i>MTHFR</i>	74
XII : Recueil des fréquences génotypiques et alléliques des études d’association cas-témoins CS vs polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i>	77
XIII : Résultat du regroupant des études CS vs polymorphisme I/D du gène <i>ACE</i>	81

Le cancer est un groupe hétérogène de maladies : plus de 100 sous-types de cancers sont connus chez l'humain, dont plusieurs peuvent affecter un même organe. Il est associé à une croissance anormale des cellules, qui présentent une dérégulation des processus de prolifération et de mort cellulaire. Ces cellules peuvent acquérir de nouvelles capacités, telle la propriété d'envahir les tissus adjacents et de former des métastases à d'autres tissus ou organes, pouvant ainsi entraîner la morbidité ou la mort de l'hôte (**Korichi, 2016**).

Parmi les cancers, les plus recensés de nos jours, le CS reste le plus fréquent chez la femme. Il constitue une pathologie hétérogène et multifactorielle qui naît de l'échappement de cellules épithéliales mammaires aux mécanismes de contrôle de la prolifération (**Gouadfel et Badis, 2013**). Avec 800 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans le monde, il représente la première cause de mortalité féminine dans la tranche d'âge des 35 à 55 ans, constituant ainsi un sérieux problème de santé publique. Il est responsable de 20% des décès par an (**Yaichi, 2014**). L'Algérie est l'un des pays africains les plus touchés par le CS, il est à la première place en termes d'incidence et de mortalité, en comparaison aux autres types de cancers, soit 28,6 pour 100 000 à raison de 4271 cas diagnostiqués par an. Le taux de mortalité est de 15,6 pour 100 000 à raison de 2197 décès par an (**Yaichi, 2014**).

Le cancer du sein est une pathologie multifactorielle mettant en interaction des facteurs génétiques, environnementaux et nutritionnels (**Kaur, 2000**). La plupart des cas des tumeurs malignes du sein sont sporadiques mais environ 5 à 10% résultent de prédisposition héréditaire. Des études de liaison génétique et de clonage positionnel ont permis d'identifier les deux gènes majeurs associés à la susceptibilité au cancer du sein héréditaire : *BRCA1* et *BRCA2* (BReast Cancer 1 et 2) qui sont impliqués dans le maintien de l'intégrité du génome (**Yoshida et Miki, 2004**).

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 ces gènes candidats, l'un des 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. 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.

Un autre gène candidat code pour le cytochrome P450 1A1 qui joue un rôle clef dans le métabolisme de phase I des hydrocarbures aromatiques polycycliques et dans le métabolisme des œstrogènes. Il s'exprime principalement dans les tissus extra-hépatiques, y compris le sein. Quatre polymorphismes du gène *CYP1A1* (3801T -> C, Ile462Val, 3205T -> C et Thr461Asp) ont été étudiés en relation avec le cancer du sein. La variante 3801C est la plus courante. Plusieurs études épidémiologiques ont montré également que la carence en folates peut causer des dommages à l'ADN conduisant à l'instabilité génétique et à l'augmentation du risque de plusieurs cancers incluant le cancer du sein.

La MTHFR, représente l'enzyme clef du métabolisme des folates. Elle catalyse la réduction irréversible du 5, 10 méthylène tétrahydrofolate en 5 méthyl tétrahydrofolate. Ce dernier substrat constitue, d'une part, la forme biologique circulante et majeure des folates et, d'autre part, le donneur de carbone pour la reméthylation de l'acide aminé soufré (homocystéine) en acide aminé essentiel (méthionine) (**Jerbi et Harzallah, 2005**). La corrélation des 2 principaux allèles polymorphes du gène *MTHFR*, C677T et A1298C, avec une augmentation de l'homocystéine sérique, présente un risque plus élevé des maladies cardiovasculaires, de malformations congénitales (**Robien et Ulrich, 2003**) et de cancer du sein (**Campbell et al., 2002**).

Dans ce travail de recherche nous nous sommes assigné les objectifs suivants :

1. Faire un rapport bibliographique actualisé sur l'aspect physiopathologique des cancers mammaires en mettant l'accent sur l'aspect génétique ainsi que les étiologies possibles de cette pathologie.
2. Réaliser une étude génétique de type méta-analyse visant à mieux préciser l'effet de quatre polymorphismes dans la genèse des cancers du sein : m1 (T3801C) du gène *CYP1A1*, C677T et A1298C du gène *MTHFR* ainsi que la variant I/D du gène *ACE*.
3. Confronter les résultats obtenus avec les données de la littérature.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

GÉNÉRALITÉS SUR LE SEIN

1. Généralités

L'homme et la femme possèdent des seins, mais ils ne sont normalement bien développés que chez la femme. Les seins sont les structures superficielles les plus saillantes de la paroi thoracique antérieure, spécialement chez la femme. Ils sont constitués de tissu glandulaire et de tissu de soutien fibreux, et le tout entourés de tissu adipeux et parcouru par des vaisseaux sanguins et lymphatiques ainsi que les nerfs. Les glandes mammaires incluses dans les seins sont des organes accessoires de l'appareil reproducteur féminin (Moore *et al.*, 2011).

2. Anatomie

2.1. Définition

Le sein, du latin *sinus*, (courbure, sinuosité, pli) est un organe globuleux et pair contenant la glande mammaire noyée dans du tissu graisseux. Les 2 seins occupent la partie antéro-supérieur du thorax, de part et d'autre du sternum, plus ou moins symétrique, en avant des muscles pectoraux, ils s'étendent de la 3^{ème} à la 7^{ème} côte. Chez la femme, les glandes mammaires sécrètent du lait qui permettent l'allaitement des nourrissons dès la naissance alors que chez l'homme, les seins demeurent immatures et n'ont aucun rôle (Verbeke, 2010 ; EL Rhouizi, 2016 ; Razali, 2018) (figure 01).

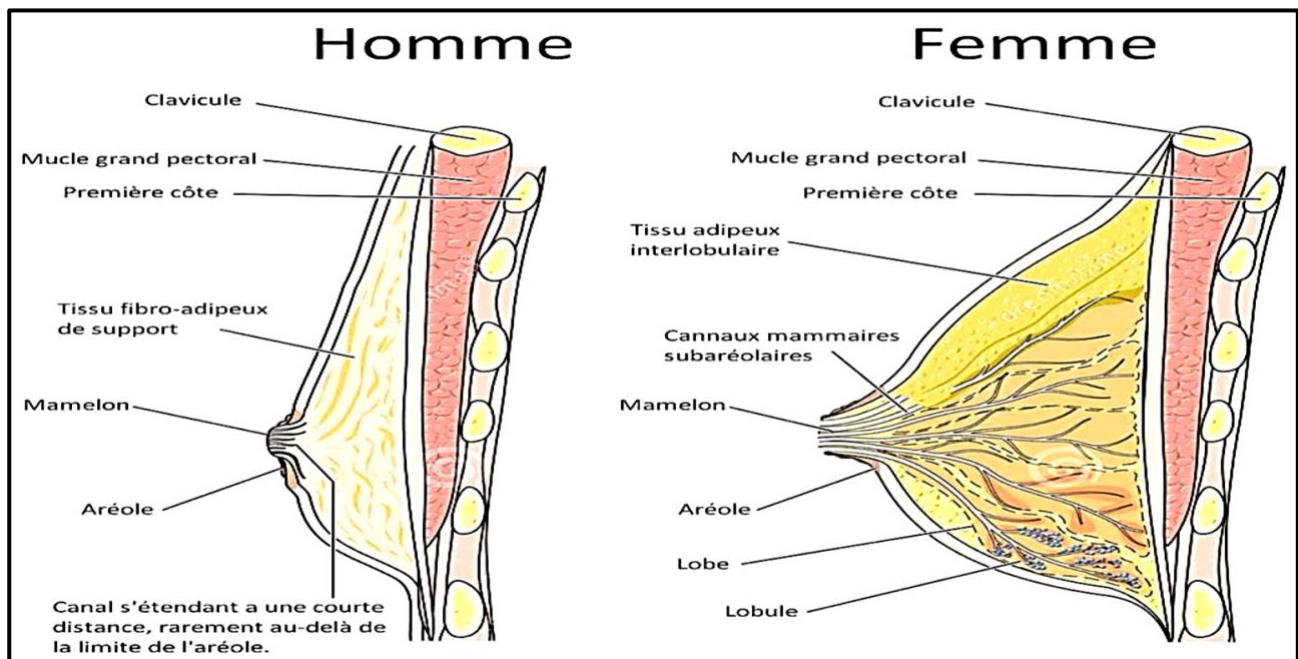


Figure 01 : Coupe verticale et antéro-postérieure d'un sein masculin et d'un sein féminin.

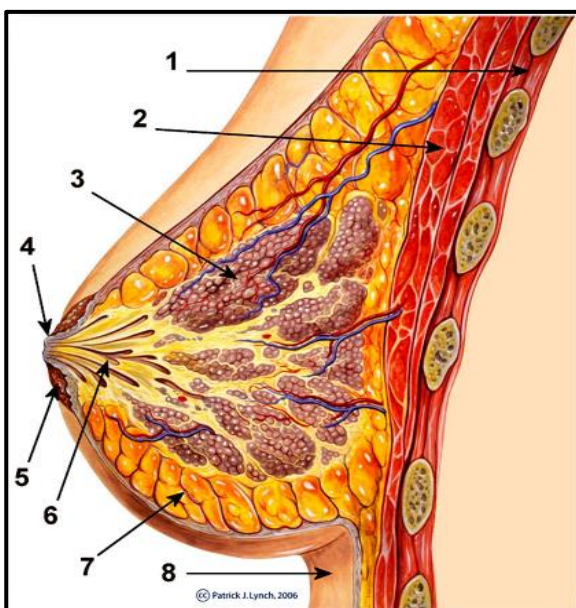
La femme a plus de tissu mammaire que l'homme, les glandes mammaires masculines ne se développent pas à la puberté et reste sous forme atrophiée (*Iiw*).

2.2. Anatomie du sein

Le sein est composé d'une glande mammaire, de fibres de soutien (ligaments de Cooper) et de graisse (tissu adipeux); le tout est recouvert par la peau. La quantité de chacune de ses composantes peut varier d'une femme à l'autre. On trouve également dans le sein des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques. On peut également observer des chaînes de ganglions lymphatiques qui filtrent les microbes et protègent le corps contre l'infection et la maladie (El Rhouzi, 2016).

2.3. Glande mammaire

La glande mammaire est une glande exocrine et lobulée, de morphologie très variable selon le sexe et la phase de la vie génitale. Chez la femme, elle se développe dès le début de la puberté et constitue une masse de tissu glandulaire de forme grossièrement circulaire. Elle est formée de 15 à 20 lobes produisant le lait en période d'allaitement, qui sont séparés entre eux par du tissu graisseux et des bandes de tissu conjonctif, appelés ligaments de Cooper, qui contribuent au soutien du sein, avec la peau. Les lobes, sont subdivisés en lobules, chaque lobule contient, à son tour, 10 à 100 alvéoles ou encore « acini sécrétoire » ayant pour rôle la sécrétion de lait. Les alvéoles sont groupés autour de canaux alvéolaires qui aboutissent à un canal lobulaire drainant un lobule. Plusieurs canaux lobulaires forment un canal galactophore. (Lecarpetier, 2012 ; Roux, 2013 ; Bicar, 2018) (figures 02 et 03).



- 1 : Cage thoracique
- 2 : Muscles pectoraux
- 3 : Lobe mammaire
- 4 : Mamelon
- 5 : Aréole
- 6 : Canal galactophore
- 7 : Tissu adipeux
- 8 : Peau

(Medical illustrations by Patrick Lynch)

Figure 02 : Structure de la glande mammaire (Medical illustrations by Patrick Lynch, 2006).

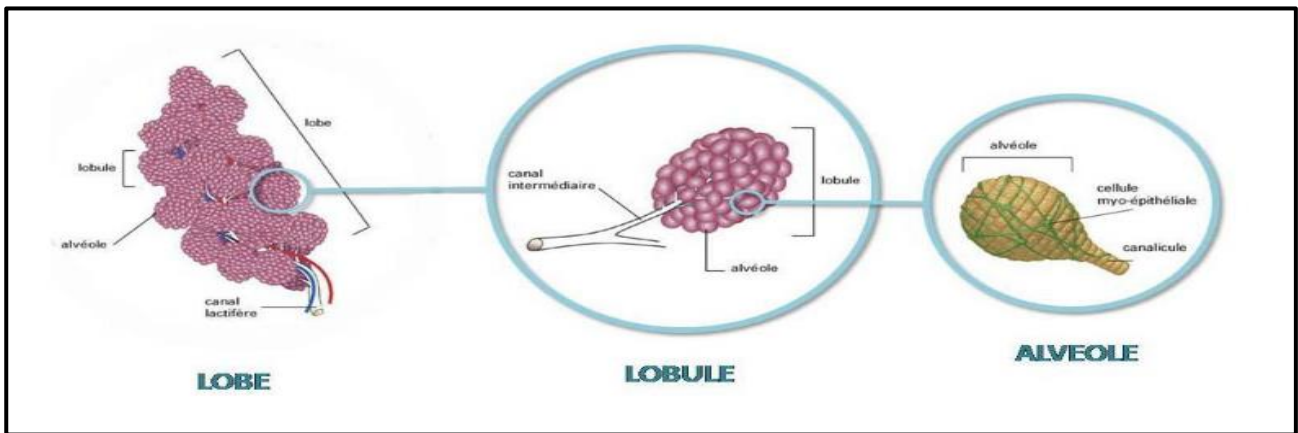


Figure 03 : structure d'un lobe mammaire (<http://www.santeallaitementmaternel.com>).

2.4. Vascularisation, ganglions lymphatiques et innervation du sein

2.4.1. Vaisseaux sanguins

2.4.1.1 Veines

Le drainage veineux se fait selon deux voies, à savoir une voie profonde dans laquelle les veines se rendent aux veines thoraciques externes en dehors, à la veine thoracique en dedans et aux veines intercostales en arrière (**Rouvière et Dalmas, 2002**), ainsi qu'une voie superficielle (ou sous cutanée) aboutissant sur le plan latéral dans la veine thoracique externe ou sur le plan sagittal dans la veine thoracique interne (**Sylvain, 2004**).

2.4.1.2 Artères

L'irrigation de la glande mammaire s'effectue par les branches perforantes de l'artère thoracique interne, qui traversent les six espaces intercostaux pour assurer la vascularisation de la partie interne de la glande mammaire. Les parties externes et inférieures reçoivent leurs artères des artères thoraciques externes, scapulaire inférieur, thoraco-acromiale et thoracique supérieur, branches de l'artère axillaire. Enfin, la glande mammaire reçoit encore quelques rameaux des artères intercostales. La majeure partie des artères aborde la glande mammaire par sa face superficielle (**Rouvière et Dalmas, 2002**).

2.4.2. Ganglions lymphatiques

Le sein contient aussi de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques. Le système lymphatique, qui fait partie du système immunitaire, est un réseau de vaisseaux et de ganglions lymphatiques qui traversent tout le corps. Les ganglions lymphatiques du sein sont de trois groupes et jouent un rôle de filtration et de protection contre les infections (**3iw**) (**figure 04**).

- Les ganglions axillaires situés au niveau des aisselles,
- Les ganglions sus-claviculaire situés au-dessus de la clavicule,
- Les ganglions sous-claviculaire ou infra-claviculaire situés au-dessous de la clavicule,
- Les ganglions internes mammaires situés à l'intérieur du thorax, autour du sternum.

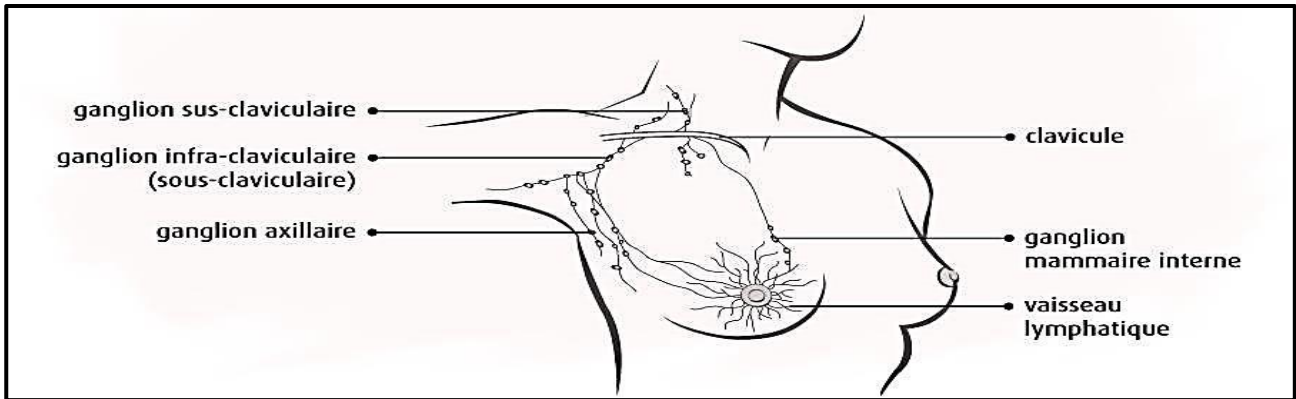


Figure 04 : Représentation schématique des ganglions lymphatiques du sein (3iw).

2.4.3. Innervation

Deux groupes de nerfs envoient de nombreuses ramifications vers l'aréole et le mamelon : les nerfs superficiels, cutanés issus des plexus cervical, brachial et des nerfs intercostaux, les nerfs profonds qui suivent le trajet des vaisseaux dans la glande.

3. Histologie

Le tissu mammaire est formé d'une variété de types cellulaires. Une monocouche de cellules épithéliales, de forme cubique, tapisse la lumière des canaux et des acini et présente un phénotype sécrétoire très caractéristique (**Olivier-Bousquet, 2006**). Juste au-dessous s'organise une ceinture discontinue de cellules myoépithéliales, de forme allongée, qui expriment une forme d'actine et favorisent l'éjection du lait, synthétisé et accumulé dans les acini, en se contractant. Cette bicouche cellulaire est délimitée par une membrane basale, qui est apte de limiter la prolifération des cellules épithéliales et d'induire leur polarisation. Parmi les cellules du stroma, les fibroblastes du tissu mammaire contribuent à l'organisation de la matrice extracellulaire sur laquelle repose l'épithélium mammaire. Un dysfonctionnement de ces fibroblastes contribue à la désorganisation de cette matrice et peut permettre aux cellules de migrer hors de la couche épithéliale (**Laurent, 2003 ; Sylvain, 2004 ; Vandermoere, 2005**).

Les adipocytes du stroma, bien que n'étant pas strictement considérés comme des cellules mammaires, sont des partenaires indispensables à la mise en place du tissu mammaire (**figure 05**). En effet, en absence du coussin adipeux, les ébauches mammaires sont incapables de se développer et de constituer le réseau de canaux et de lobules mammaires (**Morronei et al., 2004**).

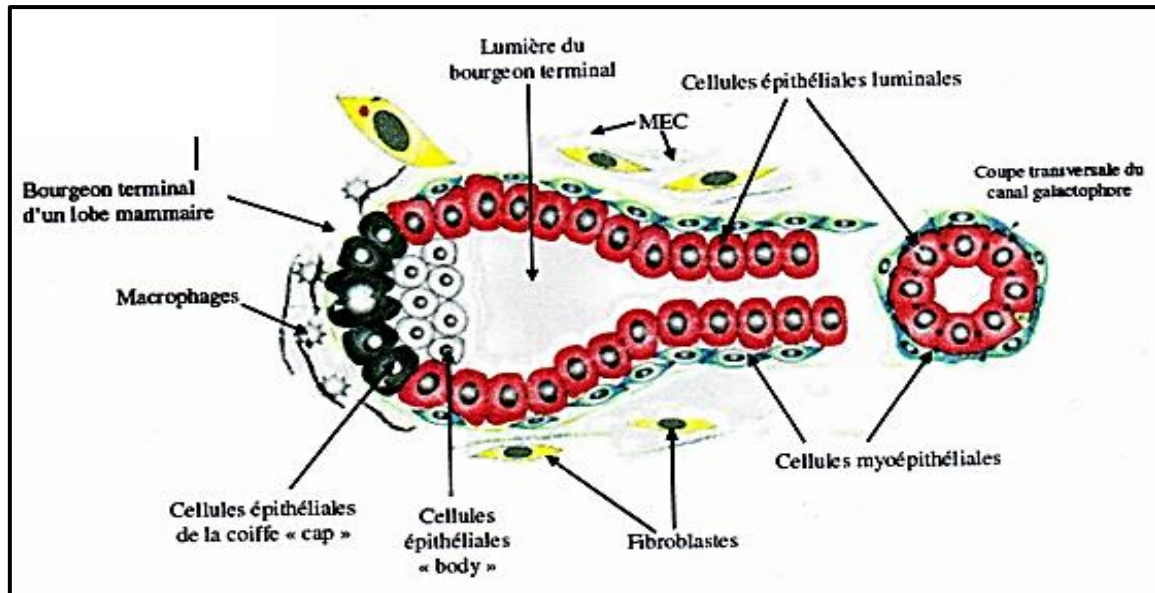


Figure 05 : Structure schématisée du microenvironnement stromal organisé autour du bourgeon épithélial terminal et des différents types cellulaire qui le compose (**Cowin, 2005**).

4. Physiologie

Le sein est un tissu extrêmement hétérogène où coexistent des structures canales, glandulaires, fibro-conjonctives et adipeuses diversement enchevêtrées. L'architecture de la glande mammaire comporte une vingtaine de lobes, eux-mêmes constitués de lobules au sein desquels se trouvent entre 10 et 100 acini (l'acinus est l'unité sécrétoire, qui sécrète le lait au cours de l'allaitement). Tout ce système est organisé autour d'un arbre galactophorique. Ce tissu épithélial est hormono-dépendant. Les œstrogènes provoquent la prolifération du système galactophorique. La progestérone agit sur la différenciation sécrétoire. Du tissu conjonctif se trouve à l'intérieur et entre les lobules. Il est également sensible au climat hormonal : les œstrogènes provoquent une infiltration œdémateuse qui est limitée par les progestatifs. Le tissu graisseux est variable selon le degré d'adiposité de la femme.

Le sein possède des cellules souches au niveau du parenchyme et du stroma. La stimulation hormonale de ces cellules va permettre leur multiplication et leur différenciation en tissu mammaire lors des différentes étapes du développement de la glande mammaire (**Espié et Gorins, 2007**).

La glande mammaire est en constante évolution au cours de la vie d'une femme tandis qu'elle reste atrophiée chez l'homme. L'essentiel de sa croissance se fait après la puberté et elle ne se termine qu'au cours de la première grossesse menée à terme. À la naissance, les structures mammaires sont rudimentaires. Le sein reste quiescent pendant l'enfance et la croissance se limite à quelques canaux qui se terminent par des bourgeons constitués de cellules épithéliales. Au moment de la puberté, sous l'influence des stéroïdes sexuels (œstrogène et progestérone) mais aussi de l'hormone de croissance (GH) et de corticostéroïdes, survient une phase de croissance des canaux et du stroma. Il y a cependant peu de développement des alvéoles, et la majeure partie de l'augmentation du volume des seins est attribuable aux dépôts lipidiques. C'est au cours de la grossesse que les alvéoles se développent activement, prenant la place du tissu adipeux qui se trouve réduit (**Verbeke, 2010**). L'équilibre du tissu mammaire est sous la dépendance de plusieurs hormones :

- **Les estrogènes** : sont des hormones stéroïdes sexuelles, synthétisées principalement dans les ovaires, mais aussi, dans une moindre mesure, dans les tissus périphériques (**Mosselman et al., 1996**). Ils agissent sur la croissance cellulaire des canaux, du tissu conjonctif, et du tissu adipeux. Ils 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** : est synthétisée à partir du cholestérol sous l'action de l'hormone lutéinisante dans les ovaires (**O'malley, 1984**). C'est une 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 (**Roux, 2013**).
- **La prolactine** : est, en dehors de son rôle dans l'induction de la sécrétion lactée, un authentique facteur de croissance (**Pons, 1995**). 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 (**Roux, 2013**).
- **L'ocytocine** : hormone synthétisée par l'hypothalamus et sécrétée par la posthypophyse, et qui agit sur les muscles lisses de l'utérus (endomètre et myomètre) et les 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 maintenue que s'il y a tétée. Plus le bébé tète, plus l'éjection et la production de lait sont importantes (**Sherwood, 2011**).

CHAPITRE II

CANCER DU SEIN

1. Historique

Le cancer du sein est connu chez l'humanité depuis les époques antiques. On l'a mentionné dans presque chaque période de l'histoire (**Lakhtakia, 2014**).

1.1. La Grèce antique et l'Égypte

Les Égyptiens antiques étaient les premiers pour noter la maladie il y a plus de 3 500 ans. En 460 av. J.-C., *Hippocrate*, « le père de la médecine occidentale », décrit le cancer du sein comme une maladie humorale. Il a postulé que le fuselage s'est composé de quatre humeurs - sang, flegme, bile jaune, et bile noire. Il a proposé que le cancer ait été provoqué par l'excès de bile noire. Il a nommé les *karkinos* de cancer, un mot Grec pour le « crabe, » parce que les tumeurs ont semblé avoir des tentacules, comme les pieds d'un crabe. Ensuite, vers l'an 200 av. J.-C., *Galen*, un médecin grec, a aussi décrit le cancer. Il a également proposé la bile noire excessive mais, à la différence d'Hippocrate, il a postulé que quelques tumeurs étaient plus dangereuses que d'autres. Il a proposé des médicaments comme l'opium, l'huile de ricin, la réglisse, le soufre, pour le traitement médicinal des cancers du sein (**Lakhtakia, 2014**).

1.2. Cancer du sein au 17^{ème} et 18^{ème} siècle

Jusqu'au 17^{ème} siècle, les théories de *Galen* sur le cancer du sein ont été crues. En 1680, le médecin Français *François de la Boe Sylvius* a commencé à contester la théorie humorale du cancer. Il a proposé qu'il est en fait le résultat d'un procédé chimique des liquides lymphatiques transformés d'acide à âcre. En 1730, le médecin *Claude-Deshais Gendron* de Paris a également rejeté la théorie systémique de *Galen* et a indiqué que le cancer s'est développé quand le nerf et le tissu glandulaire se sont mélangés aux réceptacles de lymphe. En 1757, *Henri Le Dran*, un médecin Français a proposé que l'ablation chirurgicale de la tumeur pourrait aider à traiter le cancer du sein, tant que des ganglions lymphatiques infectés des aisselles ont été retirés. *Claude-Nicolas* a déduit le fait que le traitement chirurgical était la seule méthode pour traiter ce cancer. Ceci a bien duré dans le 20^{ème} siècle et a mené à la création de la mastectomie radicale ou au vaste démontage du sein (**Lakhtakia, 2014**).

1.3. Le 19^{ème} et le 20^{ème} siècle

A la moitié du 19^{ème} siècle, la chirurgie était l'option disponible pour le cancer du sein. Le *William Halstead hospital* de l'état de New York a effectué la chirurgie radicale du sein pendant les 100 années à venir (**Lakhtakia, 2014 ; News medical, 2020**).

Il a développé la mastectomie radicale qui consiste à retirer le sein, les nœuds axillaires, et les deux muscles de poitrine dans une d'une seule pièce pour éviter l'écart du cancer tout en retirant

chacune de ces derniers individuellement. En 1895, le chirurgien Écossais *George Beatson* a découvert que le fait de retirer les ovaires d'une de ses patientes a rétréci sa tumeur du sein. Cette réduction de la tumeur après l'ablation des ovaires était due au fait que l'œstrogène des ovaires aidait dans l'accroissement de la tumeur. En 1952, *Charles Huggins* a commencé à retirer la glande surrénale d'une femme (adrénalectomie) dans un effort pour « entraîner la mort de faim de la tumeur ». En 1955, dans le développement de la théorie systémique, *George Crile* a proposé que le cancer n'est pas une pathologie localisée mais plutôt la résultante d'un état disséminé dans tout le « fuselage ». *Bernard Fisher* a également proposé la capacité du cancer à se métastaser. En 1976, *Fisher* a publié des résultats utilisant une chirurgie du sein plus simple suivie de la radiothérapie ou de la chimiothérapie. Il a noté que c'étaient plus concluants que la mastectomie radicale seule. Puis très vite, on a observé, le développement des traitements nouveaux pour le cancer du sein comprenant des traitements hormonaux, ainsi que d'autres traitements biologiques. La Mammographie a été également développée pour le dépistage précoce des cancers. Par la suite, avec l'avènement de la biologie moléculaire, les scientifiques ont alors isolé les gènes dont les altérations « entraînent » le cancer du sein : *BRCA1*, *BRCA2* et *ATM* (**Lakhtakia, 2014 ; News medical, 2020**).

2. Épidémiologie

2.1. Au niveau mondial

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente de la femme dans le monde et son incidence ne cesse d'augmenter (**Parkin et al., 2002**) particulièrement pour la tranche d'âge allant de 35 à 55 ans (**Moss, 1997**). Chaque année, plus d'un million de nouveaux cas dans le monde apparaissent, avec 30% de cas dans les pays industrialisés et 14% de cas dans les pays en voie de développement. Les taux les plus élevés sont constatés en Europe de l'Ouest, aux États-Unis et au Canada (**Ferly et al., 2002**). 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^{ème} position le cancer du col de l'utérus et en 4^{ème} position le cancer des ovaires (**Globocan, 2012**). L'incidence des cancers du sein dans les pays en voie de développement est très faible. Ainsi, comme nous pouvons le voir sur la figure ci-après (**figure 06**) une américaine a plus de chance de développer un cancer du sein par rapport à une africaine au cours de sa vie (**Bicar, 2018**).

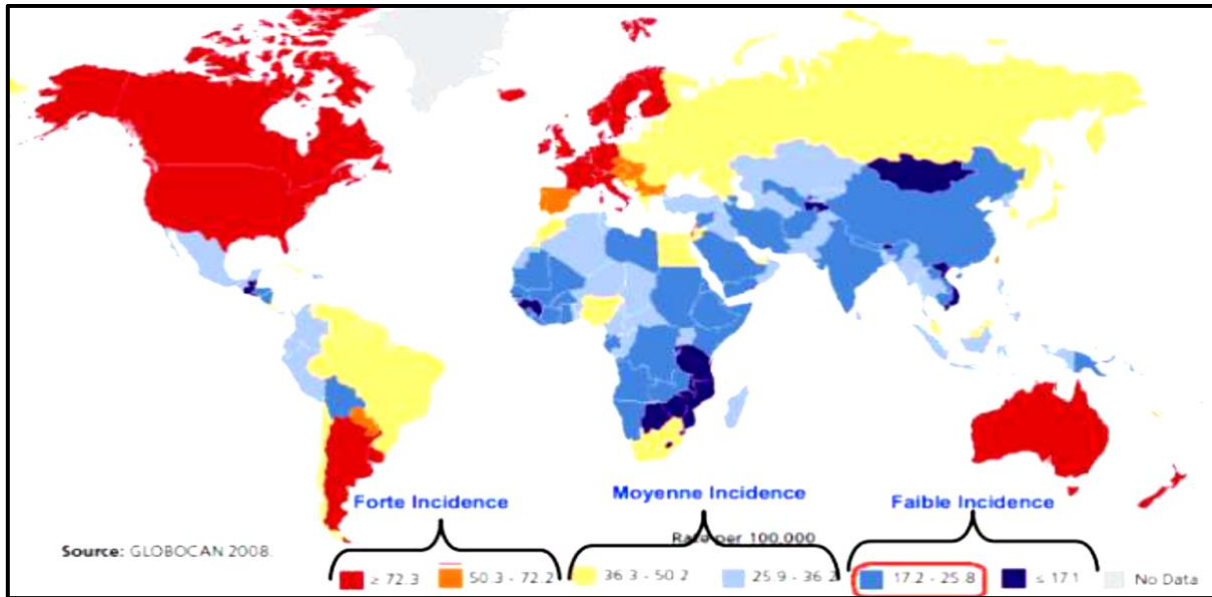


Figure 06 : Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde (Bicar, 2018).

Cette différence d'incidence est également observée chez des ethnies différentes à l'intérieur d'un même pays. Elle est présente aussi au niveau des populations noires et des populations blanches et est probablement due aux différences socio-économiques mais aussi aux différences de cultures entre ces ethnies. Ainsi, l'importance des facteurs individuels et aussi les modes de vie. Plusieurs études montrent que l'incidence du cancer du sein au sein d'une population ayant migré dans un pays développé, atteint l'incidence du pays quelques générations plus tard (Bicar, 2018).

2.2. Dans les pays du Maghreb

En occident, une femme sur 8 développera un cancer du sein au cours de sa vie. Aussi, bien qu'en Afrique du nord et au Moyen-Orient, le cancer du sein est également le premier cancer de la femme. Il représente 14 à 42% de tous les cancers féminins avec une augmentation exponentielle de son Incidence Standardisée selon l'âge (ISA) qui varie entre 9,5 et 54 pour 105 femmes. Ces éléments font que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) considère le cancer du sein comme une priorité de santé publique et un problème majeur chez la femme dans cette région du monde. L'épidémiologie des cancers du sein en Afrique du Nord (Tableau I) diffère d'un pays à un autre. Les données des registres en Algérie, Maroc, et Tunisie précisément chez la femme, le cancer du sein occupe la première place en termes d'incidence de nouveaux cas dans les principaux registres Algériens (Alger, Oran, et Sétif), Marocains (Casablanca, Rabat), et Tunisiens (Sousse et Sfax) (Belkacemi et al., 2010).

Tableau I : Incidences ajustées apparaissant sur les registres d’Afrique du Nord (2008)
(Belkacemi *et al.*, 2010).

Pays	Algérie		Maroc		Tunisie			Lybie	Égypte
Registres	Alger	Sétif	Rabat	Casablanca	Tunis	Sfax	Sousse	Benghazi	Gharbia
Incidence	60,5	18,8	35,8	35,0	29,6	29,8	28,0	23,3	42,5

2.3. En Algérie

Environ 11 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année avec environ 3 500 décès chaque année (Hamdi Cherif *et al.*, 2015). À Constantine, en 2014, l’incidence du CS était de 39,38 nouveau cas pour 100000 femmes âgées plus de 15 ans (association d’aide aux malades du cancer WAHA, 2015) (Tableau II).

Tableau II : Incidence brut du cancer chez la femme dans la wilaya de Constantine
(Registre du cancer Sétif, 2015).

Année	Tous les cancers	Dont cancer du sein
2013	1115,82	38,22
2014	119,33	39,38
2015	122,95	40,53
2016	126,67	41,80
2017	130,51	43,07

3. Processus de la carcinogènèse

La carcinogènèse comprend 3 grandes étapes aboutissant à la prolifération incontrôlée des cellules :

3.1. Initiation : le début concerne une seule cellule qui va devenir immortelle. On suppose que ce phénomène ne survient qu’une seule fois et qu’il n’est dû qu’à un seul facteur dit génotoxique : chimique, physique ou génétique (Razali, 2018).

3.2. Promotion : la cellule acquiert par mutations successives les caractéristiques qui lui permettent de créer une cellule cancéreuse, cellule mère de la tumeur. Ces étapes peuvent être réversibles et sont modulées par de nombreux facteurs immunitaires et hormonaux. Cette étape aboutit à la formation d’une lésion précancéreuse (Allioua *et al.*, 2014).

3.3. Progression : cette phase correspond à l'acquisition de l'indépendance de croissance, de l'expression phénotypique de la malignité et d'une instabilité génétique de plus en plus marquée. L'accroissement du taux de division cellulaire augmente les risques de mutations. C'est une phase qui se prolonge avec le temps, par l'acquisition progressive de caractéristiques de plus en plus malignes, notamment des mécanismes biochimiques de l'invasion tumorale, de la capacité métastatique, de la résistance aux antimétabolites. Lors de la phase de progression, plusieurs mécanismes peuvent être observés : l'angiogenèse ainsi que l'invasion et dissémination tumorale (**Razali, 2018**).

4. Types de tumeurs malignes mammaires

4.1. Carcinomes non infiltrants (*In Situ*)

Ces tumeurs épithéliales non infiltrantes peuvent envahir les canaux (carcinome intracanaux ou canalaire CCIS) ou les lobules (carcinome lobulaire ou CLIS). Le premier représente 4% des cancers et montre le plus souvent des microcalcifications mammographiques et une multicentricité. Le second correspond à une prolifération de cellules de petite taille au niveau des canalicules intra-lobulaires. Il représente environ 2,5% des cancers et se caractérise par son aspect multicentrique et sa tendance à la bilatéralisation. Ces deux carcinomes non infiltrants sont toujours caractérisés par un non-envahissement du tissu conjonctif voisin (**Colin-Cassin, 2013**).

4.2. Carcinomes infiltrants

Contrairement aux précédents, ce type de carcinome se distingue par la capacité des cellules cancéreuses à envahir le tissu conjonctif voisin. Ce groupe est constitué de plusieurs entités. Le premier type est le carcinome canalaire infiltrant. Il est le plus fréquent des tumeurs malignes soit environ 70% des cancers du sein. L'autre type est le carcinome lobulaire infiltrant représentant 5 à 15% des cancers. De nombreux autres carcinomes plus rares sont également décrits. Cette classification des tumeurs mammaires est actuellement remise en question par des études transcriptomiques à haut débit. En effet, les cancers du sein représentent une pathologie complexe et hétérogène, résultant de multiples altérations moléculaires. L'étude de cette hétérogénéité est cruciale pour le développement de thérapies plus efficaces ciblant spécifiquement la tumeur de chaque patiente (**Colin-Cassin, 2013**).

4.3. Classification TNM

La classification clinique dite TNM pour Tumor Node Metastasis (tumeur ganglion métastases) de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) est la plus communément utilisée. Elle permet de caractériser une tumeur selon trois critères : la masse tumorale en place et son extension locale (T), son extension locorégionale avec l'envahissement des ganglions (N) et à distance avec le développement de métastases (M). Chaque critère est associé à un chiffre dont la valeur augmente avec la gravité. Lorsque la détermination est impossible, la lettre X est associée au critère TNM. Ces tumeurs ainsi caractérisées sont ensuite regroupées par stade : du stade 0 pour les cancers *in situ* au stade IV pour les cancers métastatiques (**tableau III**). Il existe d'autres critères intervenant dans la détermination de la gravité de la tumeur (**tableau IV**) ; par exemple la présence d'embolies vasculaires et la mesure de la marge d'exérèse sont pris en compte afin d'assurer une qualité d'exérèse optimale et de réduire le risque de rechute (**Colin-Cassin, 2013**).

Tableau III : Caractéristiques morphologiques des tumeurs correspondantes aux lettres chiffrées de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC).

T	Extension locale
TX	Détermination de la tumeur primitive impossible
T0	Pas de signe de la tumeur primitive
Tis	Carcinome In Situ
T1	Tumeur ≤ 2cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur > 2cm et ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5cm dans sa plus grande taille
T4	Tumeur de toutes tailles avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau
N	Envahissement des ganglions
NX	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire
N0	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional
N1	Ganglions axillaires cliniquement suspects homolatéraux mobiles
N2	Ganglions axillaires homolatéraux fixés entre eux ou à d'autres structures
N3	Ganglions mammaires internes homolatéraux
M	Développement de métastases
MX	Détermination impossible de l'extension métastatique
M0	Absence de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Tableau IV : Classification par stade des tumeurs par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC).

	Extension Locale	Envahissement des ganglions	Développement de métastases
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade I	T1	N0	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
Stade IIB	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Stade IIIA	T3	N0	M0
	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
Stade IIIB	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IIIC	Tous T	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

5. Facteurs de risque

5.1. Facteurs de risque personnel

5.1.1. Sexe

Les dernières statistiques révèlent que 99% des personnes atteintes par le cancer du sein sont des femmes (INC, 2013) mais cela ne laisse pas échapper les hommes, même si le risque est extrêmement faible (environ 1%). Les hommes sont atteints avec un ratio d'environ un homme pour 100 femmes (Adjailia, 2018).

5.1.2. Âge

C'est le facteur de risque le plus important. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (Boukli-hacene *et al.*, 2014).

5.1.3. Indice de Masse Corporelle (IMC)

Le surpoids est un facteur associé au risque de cancer du sein de façon différente, en fonction du statut ménopausique : le surpoids diminue le risque de cancer du sein avant la ménopause, mais l'augmente en postménopause. En effet, avant la ménopause, les femmes en surpoids ont un plus faible nombre d'ovulations et une diminution du taux d'hormones sanguin. À la ménopause, la production d'œstrogènes est stoppée dans les ovaires mais elle se poursuit dans les tissus adipeux. Une femme ménopausée avec un IMC élevé a donc une production accrue d'œstrogènes par rapport aux femmes ayant un IMC normal (Bergstrom, 2001 ; Friedenreich, 2001).

5.1.4. Antécédents familiaux ou personnels de cancer

Des antécédents personnels de cancer du sein prédisposent à un cancer dans le sein opposé. Il en est de même pour une histoire personnelle ou familiale d'un cancer de l'utérus ou de l'ovaire. Le risque d'être atteint par un cancer mammaire est de 5% à 10% dans le cas d'un facteur héréditaire (Puddu et Tafforeau, 2005).

5.1.5. Densité mammaire

La densité mammaire est fortement associée au risque de cancer du sein : les femmes avec des seins très denses à la mammographie ont un risque beaucoup plus élevé de cancer du sein que celles avec des seins moins denses (Tallot, 2011).

5.2. Facteurs hormonaux endogènes

5.2.1. Age précoce des premières menstruations

La survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires (Boukli-hacene *et al.*, 2014).

5.2.2. Ménopause tardive

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3%, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause (Boukli-hacene *et al.*, 2014).

5.3. Facteurs hormonaux exogènes

5.3.1. Contraceptifs oraux

Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux sont exposées plus conséquemment au risque d'avoir un cancer du sein à un moment ou un autre de leur vie. Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25% chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation (Kelsey et Bernstein, 1996). Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulteront sera important (Boice, 1996).

5.3.2. Traitement hormonal substitutif

Les femmes sous Traitement Hormonal Substitutif (THS) présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26 à 35%. Cependant, le risque attribuable à l'effet réel du THS diminue dès l'arrêt du traitement (**Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, 1997 ; Witting group for the Women's Health Initiative investigators, 2002**).

5.4. Facteurs liés à la reproduction

5.4.1 Multiparité et âge précoce à la première maternité

Ce facteur a pour avantage de protéger les femmes contre le cancer du sein. Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares. L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements (**Boukli-hacene et al., 2014**).

5.4.2. Allaitement naturel

Un allaitement supérieur à six mois aurait un rôle protecteur. Chaque 12 mois d'allaitement se traduiraient par une réduction de 4% du risque de développer un cancer du sein (**Brandsma, 2005 ; Freund et al., 2005**). Cet effet protecteur de l'allaitement s'expliquerait par une augmentation de la prolactine et une diminution des œstrogènes induites par la lactation (**Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002**).

5.5. Style de vie

5.5.1. Activité physique

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35%, en particulier chez les femmes ménopausées (**Boukli-hacene et al., 2014**).

5.5.2. Tabagisme

Des résultats contradictoires ont été rapportés concernant l'influence du tabac dans la genèse des cancers mammaires. Certaines études suggèrent que fumer avant la ménopause augmente le risque de cancer du sein. Un risque de 21% est retrouvé chez les femmes qui ont commencé à fumer avant leur première grossesse (**Kolonel et al., 2000**).

À l'opposé, certaines études montrent que les femmes qui ont commencé à fumer après la ménopause présentent une diminution significative du risque de cancer du sein, en relation probablement avec l'effet anti-oestrogénique du tabac (**Slater *et al.*, 1998**).

5.5.3. Alcool

Une consommation d'alcool provoque une augmentation du niveau d'hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (Insulin-like Growth Factor). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Une production accrue augmente le risque de CS, surtout avant la ménopause (**Yu, 1998**).

5.5.4. Obésité

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. L'obésité augmente d'environ 50% le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre (**Boukli-hacene *et al.*, 2014**).

5.5.5. Aspect nutritionnel

Une alimentation calorique importante, une consommation élevée de graisses et de protéines animales sont les principaux facteurs de risques évoqués, en rapport avec des taux élevés d'œstrogènes. En revanche, une consommation élevée de vitamines, de légumes verts et de fruits diminuerait le risque. Ces facteurs nutritionnels expliqueraient que le cancer du sein est beaucoup plus fréquent dans les pays industrialisés (Amérique du nord, Europe) que dans ceux en voie de développement (**Bouzar, 2017**).

5.5.6. Stress et psycho-endocrinologie

De nombreuses recherches ont tenté de désigner le stress comme facteur déclenchant ou aggravant du cancer. Dans l'ensemble, les études donnent des résultats controversés, et ne permettent pas d'établir de lien de causalité entre stress et cancer. Il n'y a pas de rapport direct entre les facteurs psychologiques et le développement d'un cancer du sein. En revanche, par leur action sur les hormones féminines, ils pourraient y participer indirectement (**Tallot, 2011**).

La psycho-endocrinologie relie les évolutions hormonales de l'organisme et les réactions hormonales aux troubles psychologiques. Le cortisol, hormone stéroïde fabriquée par les glandes surrénales en cas de stress, a été dosé chez les patients déprimés. Son taux, anormalement élevé, a un impact négatif sur les organes sensibles comme le sein (**Tallot, 2011**).

La mélatonine, l'hormone régulatrice du sommeil et donc du stress, est également un puissant antioxydant. Dans le noyau cellulaire, la mélatonine joue un rôle dans la régulation de l'expression des gènes car elle élimine l'accumulation de radicaux libres au fur et à mesure de leur production, ce qui favorise une synthèse d'ADN avec beaucoup moins de risques d'erreurs. Un faible taux de mélatonine accroît le risque de cancer du sein. Les concentrations élevées de mélatonine dans le sang réduisent la production ovarienne d'œstrogènes et de progestérone et cette rétroaction protégerait du cancer du sein (Tallot, 2011).

5.5.7. Niveau socio-économique

Les femmes qui ont un niveau de vie élevé ont un risque multiplié par deux. Il pourrait s'agir du stress entraînant une dys-ovulation et la carence en progestérone, mais aussi le rôle des facteurs nutritionnels. Si on effectue une comparaison interpays, on retrouvera que les chiffres d'incidence et de mortalité varient avec la situation géographique, l'incidence la plus élevée étant notée en Amérique du Nord et en Europe du Nord, la plus basse dans les pays en voie de développement (Hsieh *et al.*, 1999).

5.6. Facteurs génétiques et environnementaux

5.6.1. Facteurs environnementaux

La mortalité par cancer du sein garde la première place chez les femmes européennes. Il est important de noter le rôle des facteurs de l'environnement qui a été démontré par la migration géographique : on cite à titre d'exemple le cas des États-Unis où les sujets d'origine japonaise présentent au bout de deux à trois générations le même profil épidémiologique que le reste de la population (John *et al.*, 2005).

5.6.2. 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 (Auer *et al.*, 2009). 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. 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 (Bentzen, 2006).

5.6.3. Produits chimiques et polluants

Actuellement, plusieurs études ont démontré que le risque de cancer du sein peut être augmenté par l'usage des savons, lessives, pesticides, cosmétiques qui contiennent la plupart du temps des conservateurs du type parabènes, benzène, qui accélèrent la production d'œstrogène. Ainsi, ces produits augmentent d'environ 2% les risques d'apparition du cancer du sein (ST, 2018).

5.6.4. Maladies bénignes 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 (**Boukli-hacene et al., 2014**).

5.6.5. Facteurs de risque génétique

Le risque relatif est multiplié par 4 pour une femme avec un parent de premier degré ayant développé un cancer du sein (**Ben Ahmed et al., 1997**). Plus le lien de parenté est étroit, plus le risque est élevé. Une transmission héréditaire pourrait être à l'origine de 5 à 10% des cancers du sein. Le risque cumulé au cours de la vie d'une femme de développer un cancer du sein sporadique est de 8 à 10% (soit une femme sur 10 ou 12). Si une femme est porteuse d'un gène de prédisposition héréditaire ce risque passe à plus de 80% (**Eisinger et al., 1995 ; 1999**). Une mutation au niveau de *BRCA1* et *BRCA2* qui sont des gènes suppresseurs de tumeurs, est retrouvée dans 3 à 5% des cancers du sein (**Miki et al., 1994 ; Tavtigian et al., 1996**).

Une personne porteuse de mutation au niveau de ces gènes a un risque de 80 à 90% de développer un cancer du sein, généralement avant l'âge de 50 ans, mais la prévalence de ces mutations semble être faible (**Futreal et al., 1994**).

5.7. Facteurs de risque chez l'homme

Généralement, un homme a beaucoup moins de risque de développer un cancer du sein. Toutefois, il peut être susceptible à certains facteurs similaires à ceux de la femme tel que : l'obésité, la sédentarité, la consommation d'alcool, le tabagisme, et l'exposition aux radiations ionisantes. D'autres facteurs de risque propre à l'homme existent comme des taux d'œstrogènes supérieurs à la normale, ainsi que certaines conditions comme des pathologies testiculaires ou le syndrome de Klinefelter. En effet, certaines études ont montré que les hommes porteurs de cette anomalie cytogénétique constitutionnelle ont plus tendance à avoir un cancer du sein. Ce syndrome entraîne une diminution des taux d'androgènes et une augmentation des taux d'œstrogènes. Cependant, cette association reste cependant incomprise du fait de la rareté des deux maladies (**Hultborn et al., 1997 ; Brinton et al., 2008**).

6. Symptômes cliniques

Il est possible que le cancer du sein ne cause aucun signe ni symptôme aux tout premiers stades de la maladie. Les symptômes apparaissent quand la tumeur au sein est suffisamment grosse pour qu'on sente la masse au toucher ou quand le cancer s'est propagé aux tissus et organes voisins. D'autres affections médicales peuvent causer les mêmes symptômes que le cancer du sein. Le symptôme le plus fréquent du carcinome canalaire est une masse ferme ou dure qui est très différente du reste du tissu mammaire. Elle peut sembler fixée à la peau ou au tissu mammaire voisin. La masse ne rétrécit pas ou ne disparaît pas et ne réapparaît pas au cours du cycle menstruel. Elle peut être sensible mais n'est généralement pas douloureuse (la douleur est plus souvent le symptôme d'une affection non cancéreuse). Il arrive souvent que le carcinome lobulaire ne forme pas de masse. Le tissu mammaire s'épaissit ou durcit. Les autres symptômes du cancer du sein canalaire ou lobulaire peuvent être : masse à l'aisselle (creux axillaire), changement de la taille ou de la forme du sein, changements mamelonnaires, comme un mamelon qui commence soudainement à pointer vers l'intérieur (mamelon inversé), écoulement du mamelon sans qu'on le comprime ou qui est teinté de sang. Les signes et symptômes tardifs se manifestent quand la masse cancéreuse grossit ou se propage à d'autres parties du corps, dont d'autres organes : douleur osseuse, perte de poids, nausées, perte d'appétit, jaunisse, essoufflement, toux, maux de tête, vision double et faiblesse musculaire (**American Cancer Society, 2015**).

7. Dépistage

Un dépistage consiste à détecter un cancer avant qu'il ne soit palpable ou qu'il ne se traduise par un signe anormal comme une modification de la peau ou du mamelon. Détecter tôt certains cancers permet de mieux les traiter en proposant des traitements moins lourds et qui offrent plus de chances de guérison (**Boukli-hacene et al., 2014**).

7.1. L'Auto-Examen des Seins (AES) : est une méthode qui consiste à apprendre aux femmes l'auto-inspection et l'autopalpation des seins de manière mensuelle afin d'y détecter ultérieurement une anomalie.

7.2. Un examen clinique : un examen clinique effectué par un médecin permet de détecter d'éventuelles anomalies qui auraient échappé à la patiente pendant l'auto-examen ou aux techniques d'imagerie comme des signes d'inflammation par exemple (**Mathelin, 2016**).

7.3. Échographie mammaire : est un examen d'imagerie des seins qui utilise des ultrasons pour produire des images de l'intérieur du sein. Elle permet de visualiser une lésion non visible à la mammographie car de petite taille. Elle est très utile pour voir la nature liquide ou solide des nodules palpés ou découverts sur la mammographie (**Boukli-hacene et al., 2014**).

7.4. La mammographie : est actuellement le moyen le plus efficace du dépistage précoce des cancers du sein car il permet, même le dépistage des tumeurs asymptomatiques et non palpables manuellement. Le diagnostic est exact dans 90% des cas. Elle peut être complétée par une échographie mammaire qui permet d'affirmer la nature de quelques structures mammaires comme les kystes mammaires et ce, particulièrement, en cas de seins denses (**Guerriche et al., 2015 2016**).

7.5. IRM : l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est un examen non-irradiant qui est utilisé en seconde intention dans le cas où la mammographie et l'échographie ne suffisent pas à diagnostiquer un cancer du sein. Elle permet de détecter même une tumeur de très petite taille. Elle est surtout indiquée pour la recherche d'éventuelles récidives. Elle est également utilisée pour distinguer une anomalie bénigne d'une anomalie maligne chez les femmes qui présentent des mutations *BRCA*. Il s'agit d'un examen ayant une grande sensibilité qui représente un grand avantage pour le diagnostic d'un cancer du sein (**Bicar, 2018**).

8. Pronostic

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

8.1. 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.

8.2. 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**).

9. Traitement

9.1. Chirurgie

L'intervention chirurgicale constitue généralement la première étape du traitement après le diagnostic de CS. Selon la taille, la localisation et la nature de la tumeur, différentes techniques peuvent être employées afin d'assurer une exérèse totale de la lésion tout en garantissant, dans la mesure du possible, un bon résultat esthétique (**Clere, 2016**). Deux techniques chirurgicales sont envisageables pour le traitement du cancer du sein :

9.1.1. La mastectomie : consiste à enlever la glande mammaire et les plans cutanés avec ou sans les muscles pectoraux. Les deux s'accompagnent d'un curage axillaire. Ce dernier consiste en l'évidement du tissu lympho-ganglionnaire du creux axillaire (**Bruno, 2008**).

9.1.2. La tumorectomie : est indiquée dans le traitement de tumeurs de petites tailles (2 cm) ou un peu plus grosses si les seins sont suffisamment volumineux. L'exérèse de la lésion palpable doit se faire au large et garantir un résultat esthétique correct (Clere, 2016).

9.2. Radiothérapie

L'effet des radiations ionisantes s'explique par la production de radicaux libres instables et chimiquement très réactifs qui induisent des coupures sur les brins d'ADN, à l'origine d'une mort cellulaire retardée. La radiosensibilité différente entre tissu sain et tumeur se traduit par la mort préférentielle des cellules tumorales. Actuellement, la radiothérapie fait partie du traitement locorégional du cancer du sein et est également utilisée en phase métastatique comme traitement palliatif, surtout dans les localisations osseuses et cérébrales. La radiothérapie effectuée après un premier cancer du sein peut augmenter les risques de récurrences. Des doses supérieures ou égales à 2,5 Gy augmentent le risque par 6 ou 7 fois par rapport à un traitement en absence de radiothérapie. Une radiothérapie à des doses de 1 Gray n'augmente le risque que de 0,2%, ce qui reste très faible (Rubino, 2003).

9.3. Chimiothérapie :

La chimiothérapie permet globalement d'empêcher la multiplication des cellules cancéreuses. C'est un ensemble de médicaments formés de plusieurs familles et qui agissent au niveau de la division cellulaire. Les cellules cancéreuses ressemblent beaucoup aux cellules saines.

Une cellule cancéreuse est une cellule saine ayant perdu sa capacité d'apoptose, ce qui lui procure cette propriété de pouvoir se proliférer indéfiniment et d'avoir le statut de cellules immortelles.

Les produits cytotoxiques utilisés en chimiothérapie sont très actifs sur ces cellules cancéreuses quand elles prolifèrent activement. D'où pourquoi la plupart des médicaments cibleront ces phases où la cellule cancéreuse est en cours de prolifération importante. La chimiothérapie est dite « cytotoxique », elle a pour but de « tuer » les cellules cancéreuses, d'empêcher la formation des métastases et d'améliorer la qualité de vie de la patiente (Bicar, 2018).

9.4. Hormonothérapie :

Les hormones stéroïdiennes féminines sont capables de stimuler la croissance de cellules cancéreuses qui possèdent leurs récepteurs spécifiques (récepteurs des œstrogènes ou progestérones). C'est pour cela que certains cancers du sein peuvent être hormono-dépendants.

L'hormonothérapie est un traitement basé sur l'administration d'inhibiteurs qui permettent soit de bloquer l'action de ces hormones, soit d'empêcher leur production, empêchant ainsi les cellules cancéreuses de proliférer (PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2002).

9.5. Thérapies ciblées

Les molécules de la thérapie ciblée agissent plus spécifiquement sur des anomalies moléculaires constatées au niveau de la cellule tumorale ou des cellules de son microenvironnement.

9.5.1. Les anti-HER2 : les récepteurs HER2 sont la cible d'inhibiteurs extracellulaires (trastuzumab[®]) ou intracellulaires (lapatinib[®]). Le trastuzumab (Herceptin[®]) est un anticorps monoclonal humanisé, il se lie avec une grande affinité au domaine extracellulaire de la protéine HER2. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire inhibant la prolifération des cellules tumorales surexprimant *HER2* (Clere, 2016).

9.5.2. Les anti-angiogéniques : sont des molécules qui s'opposent à l'angiogenèse (formation de néovaisseaux à partir du réseau vasculaire préexistant), essentielle pour approvisionner la tumeur en oxygène et nutriments. Seul le bévacizumab (Avastin[®]) est actuellement indiqué dans le traitement du cancer du sein métastatique. Ainsi, les cellules cancéreuses se trouvent privées d'oxygène et de nutriments, ce qui ralentit la croissance tumorale (Clere, 2016).

9.5.3. La thérapie génique : c'est une méthode de traitement et non un traitement. Cette thérapie des gènes ne peut être utilisée, actuellement, que dans les essais cliniques. Elle consiste en l'insertion d'un gène dans une cellule à l'aide d'un vecteur. Ce gène sera soit toxique pour les cellules cancéreuses tout en étant inoffensive pour les cellules saines soit il aura pour objectif de réparer les lésions et dommages au niveau des cellules cancéreuses (Bicar, 2018).

Les progrès de la recherche ont en effet permis de découvrir certains mécanismes qui conduisent au développement et à la multiplication des cellules cancéreuses. En s'attaquant précisément à ces mécanismes, les thérapies ciblées détruisent ainsi toutes les cellules malades, tout en épargnant les cellules saines. De plus, elles ciblent des spécificités de chaque tumeur, et ouvrent ainsi la voie à une médecine personnalisée.

Les avancés énormes de ces dernières années en matière de thérapie génique laissent espérer la possibilité de pouvoir proposer bientôt des traitements personnalisés aux malades.

CHAPITRE III

GÉNÉTIQUE DU CANCER DU SEIN

1. Génétique du cancer du sein

Plusieurs mutations génétiques sont nécessaires à la cancérisation d'une cellule, soit l'activation d'oncogènes et/ou la délétion de gènes suppresseurs de tumeurs. Dans 90% des cas, il s'agit de cancers sporadiques, et dans 10% le cancer est lié à la présence de gènes de susceptibilité au processus néoplasique (Tallot, 2011). Lorsque plusieurs personnes d'une même famille sont atteintes du même cancer, il peut s'agir d'un cancer héréditaire dû à une anomalie au niveau d'un gène (anomalie génétique) qui se transmet d'une génération à une autre. Cette anomalie est encore appelée mutation génétique. Seule une partie des cancers du sein, 5 à 10%, sont héréditaires, c'est-à-dire attribuables à une mutation génétique (qu'elle soit identifiée ou non) (e-cancer, 2018).

1.1. Antécédents familiaux

Il a été démontré qu'un antécédent familial matri ou patrilinéaire de cancer du sein augmente le risque ultérieur de survenue d'un tel cancer. Le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu jeune, ou qu'il était bilatéral (Claus *et al.*, 1991). Environ 20 à 30% des femmes présentant un cancer du sein font état d'une histoire familiale de cancer du sein et de l'ovaire ou autres maladies comme le cancer du côlon ainsi que le cancer de la prostate chez l'homme. Par ailleurs, seulement 5 à 10% des cancers trouvent leur origine dans des mutations génétiques. *Offit et Brown* ont démontré que les risques relatifs estimés sont dépendants du degré et du type de parenté, du caractère pré ou post-ménopausique, de la bilatéralité et de l'âge d'apparition chez l'apparenté (Razali, 2018).

1.2. Gènes de prédisposition

La recherche a permis d'identifier un certain nombre de mutations génétiques favorisant la survenue de cancers du sein. Les premiers gènes identifiés étaient des mutations situées au niveau du gène *p53*. En effet, il a été observé une augmentation de l'incidence des cancers du sein, mais aussi des sarcomes ostéogéniques, des leucémies et des tumeurs cérébrales (Mathalien *et al.*, 1997). *BRCA1* et *BRCA2*, anti-oncogènes découverts au début des années 1990, sont à eux seuls responsables de la moitié des cancers du sein familiaux. La transmission de ces gènes se fait selon un mode autosomique dominant. Il a été mis en évidence qu'en cas de mutation *BRCA1* il y avait 65% (44 à 78) de risque de développer un cancer du sein jusqu'à l'âge de 70 ans et qu'il existait un risque accru de cancer du sein controlatéral. Ils ont également mis en évidence 40% de risque de développer un cancer de l'ovaire. Pour *BRCA2* le risque est de 45% pour le cancer du sein et de 11% pour le cancer de l'ovaire (Antoniou *et al.*, 2000).

La présence de mutation dans l'un de ces gènes n'implique pas forcément l'apparition du CS, il en augmente juste le risque. Chez la femme, le risque de développer un CS, a été estimé à entre 60 et 85% avant 70 ans pour *BRCA1* et *BRCA2* (Antoniou., *et al.*, 2000).

1.2.1. *BRCA1*

Le gène *BRCA1* est un grand gène situé sur le chromosome 17q contenant 22 exons codant 1683 acides aminés. Plus de 500 mutations ou variations de séquence ont déjà été décrites, et le plus souvent une mutation semble unique pour chaque famille. Près de 90% des familles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire de transmission dominante autosomale présentent une anomalie chromosomique de cette région. Pour les familles n'ayant que des cancers du sein, on retrouve l'anomalie dans environ 45% des cas. Certaines familles, n'ayant que des cancers de l'ovaire, ont aussi une anomalie de *BRCA1*. Les hommes porteurs d'une anomalie *BRCA1* ne semblent pas avoir un risque accru de cancer. L'anomalie génétique de *BRCA1* est transmise de façon dominante, autosomale mais avec une pénétrance incomplète. Environ 50% des enfants portent ce trait. Les femmes porteuses du trait ont un risque de développer un cancer du sein pendant leur vie dans 55 à 85% des cas et un cancer de l'ovaire dans 15 à 45% des cas. (Kerangueven *et al.*, 1995).

BRCA1 code pour une protéine complexe de 190 kDa et de 1863 acides aminés. Sa fonction est encore inconnue, mais des éléments en faveur de son rôle suppresseur de tumeur et de son implication dans le contrôle de la prolifération cellulaire de l'épithélium mammaire en réponse aux stimulations hormonales, dans les phénomènes d'apoptose ainsi qu'une participation au contrôle de l'intégrité du génome ont été rapportés (Roy *et al.*, 1996).

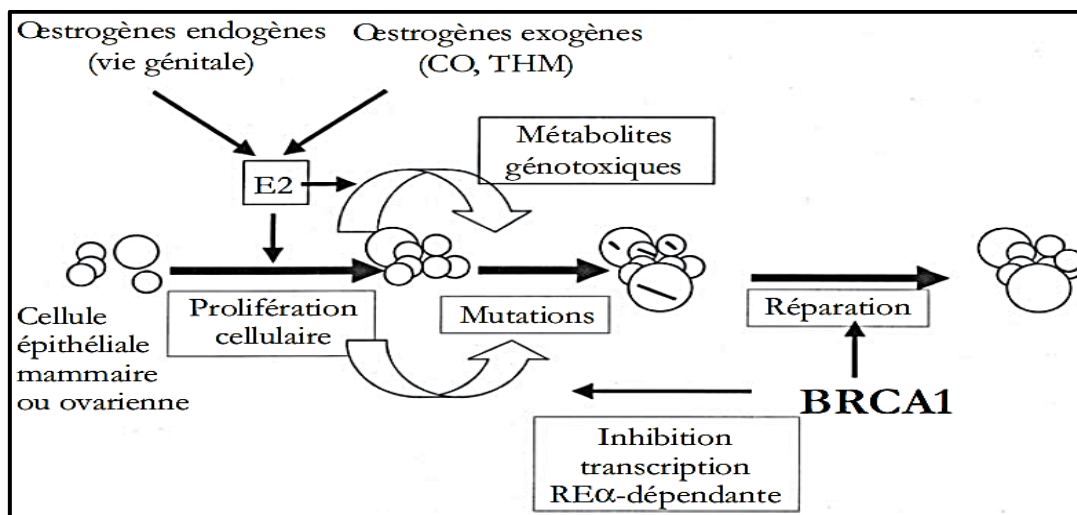


Figure 07 : Rôle de *BRCA1* dans le contrôle de la prolifération cellulaire œstrogène-dépendante (Pujol *et al.*, 2004).

CO : contraception orale ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; E2 : œstradiol ; RE : récepteurs œstrogènes.

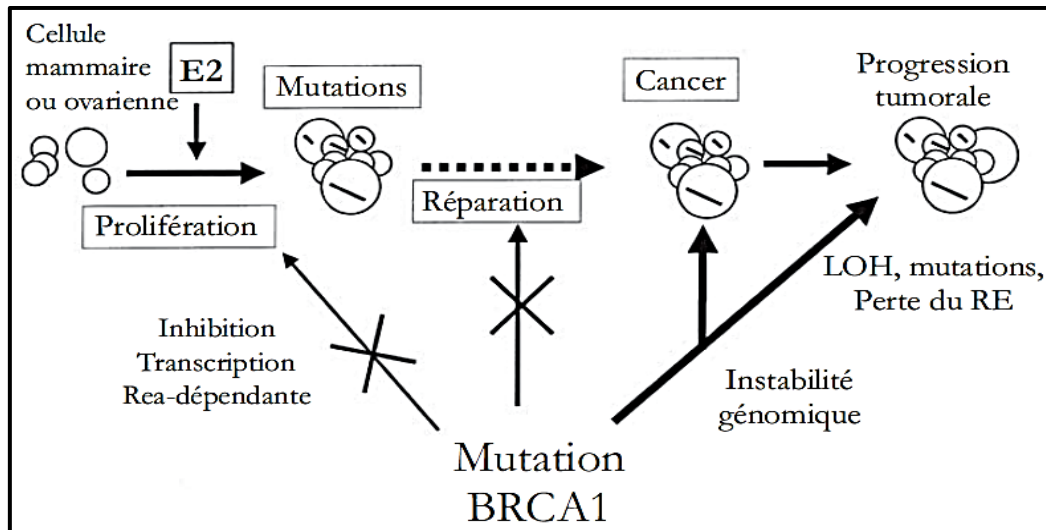


Figure 08 : Hypothèse mécanistique du rôle des mutations de *BRCA1* dans la progression tumorale (Pujol *et al.*, 2004).

1.2.2. *BRCA2*

Le gène *BRCA2* est localisé sur le chromosome 13 en q1213. Il présente certaines similarités avec *BRCA1* (par exemple la taille, la structure, l'expression tissulaire). Il s'agit d'un très grand gène comprenant 26 exons codants, avec 3 exons de grande taille dont l'exon 11, les deux autres étant les exons 10 et 27. Sa séquence est distribuée sur près de 70 kb d'ADN génomique et donne naissance à un transcrit de 10,4 kb. Il est exprimé dans les mêmes tissus que *BRCA1*. La protéine est constituée de 3418 acides aminés et sa fonction est encore inconnue. Des délétions impliquant le locus *BRCA2* (analyse de pertes d'hétérozygotie) ont été retrouvées à la fois dans les cancers du sein héréditaires et sporadiques, ce qui apporte des éléments en faveur de son rôle de gène suppresseur de tumeurs (Mazoyer *et al.*, 1994 ; Tagvitian *et al.*, 1996).

BRCA1 et *BRCA2* sont associés par leurs fonctions apparentées, par exemple lors de la réparation l'ADN, dans la régulation de la transcription et dans le remodelage de la chromatine. De plus, de nombreuses protéines retrouvées dans des complexes avec *BRCA1* et *BRCA2* sont impliquées dans différents cancers et maladies souvent associés à une instabilité génomique tout comme *BRCA1* et *BRCA2*. En effet, les protéines codées par les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont essentielles dans les mécanismes de contrôle de la recombinaison homologe (HR) ainsi que dans la réparation des cassures doubles brins de l'ADN. Ces gènes sont des suppresseurs de tumeurs agissant en tant que « caretakers » en maintenant la stabilité génomique.

L'absence des activités de la protéine BRCA1 ou BRCA2 causerait une instabilité génomique par l'augmentation de la fréquence des altérations chromosomiques telles que les cassures double brins, l'aneuploïdie, l'amplification du centrosome, les réarrangements chromosomiques, la duplication d'un chromosome avec la délétion d'autre chromosome homologue ; phénomène connu sous le nom de perte d'hétérozygotie (**Pellegrini *et al.*, 2002 ; Rosen *et al.*, 2003**).

1.3. Mutation et corrélation génotype-phénotype

Le cancer du sein est une maladie génétiquement et histo-pathologiquement hétérogène. Actuellement, plus de 1800 mutations ont été identifiées dans chacun des deux gènes. Il s'agit le plus souvent de mutations avec décalage de cadre de lecture, conduisant à la production d'une protéine tronquée ou aberrante. Il existe une corrélation entre le génotype et le phénotype associé. En effet, le type de mutation ainsi que sa position dans le gène peuvent modifier le risque de développer un cancer du sein, de l'ovaire ou autres en l'augmentant ou en le diminuant (**Petrucci *et al.*, 2016**). Par exemple, il a été rapporté que :

- Les mutations siégeant avant l'exon 13 du gène *BRCA1* étaient associées à une plus grande incidence du cancer de l'ovaire.
- Au niveau du gène *BRCA2*, une région centrale nommée OCR (Ovarian Cluster Region) a été décrite comme étant 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 (**Le Caignec, 2000 ; Lecarpentier, 2012**).

2. Mécanismes moléculaires de la tumorigénèse mammaire

La tumorigénèse mammaire est un processus multifactoriel où la succession d'altérations génétiques amène progressivement à la transformation des cellules normales en cellules cancéreuses. Ces altérations peuvent aboutir à l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs et/ou à l'activation d'oncogènes. Six modifications de la physiologie cellulaire sont considérées comme essentielles pour permettre aux cellules transformées de prendre de l'ascendant sur les autres cellules (**Hanahan et Weinberg, 2000**).

- Indépendance vis-à-vis des signaux de croissance,
- Perte de la sensibilité aux signaux antiprolifératifs,
- Résistance à l'apoptose,
- Potentiel répliatif illimité,
- Néo-angiogénèse,
- Capacité à envahir les tissus et à métastaser.

2.1. Altérations génétiques

2.1.1. Activation d'oncogènes

On considère comme oncogènes, tous les gènes dont la régulation positive participe au processus oncogénique. Ces altérations génétiques peuvent être quantitatives (protéine produite en excès) ou qualitatives (protéine mutée hyperactive ou non régulée). Ces oncogènes peuvent être impliqués dans la transduction des signaux, prolifératifs (*Erb-B2*), dans le contrôle du cycle cellulaire (cycline D1), dans la dissémination métastatique ou encore dans l'angiogenèse.

Dans le cancer du sein, les anomalies génétiques les plus fréquemment observées sont les amplifications d'ADN, alors que les autres mécanismes d'activation d'un oncogène tels que les mutations ponctuelles, les insertions géniques ou les réarrangements ne sont que très rarement observés. Les amplifications les plus fréquentes dans le cancer du sein concernent les oncogènes *c-myc*, *Erb-B2* et *CCND1* (cyclineD1) (Osborne *et al.*, 2004).

- ***c-myc*** : est localisé sur le chromosome 8q24 et code une phosphoprotéine nucléaire qui régule la transcription d'un grand nombre de gènes impliqués dans la prolifération, la différenciation et l'apoptose. Il est amplifié dans environ 15 à 25% des cancers du sein et plusieurs études montrent une corrélation avec des tumeurs de haut grade et un mauvais pronostic (Liao et Dickson, 2000 ; Blancato *et al.*, 2004).
- ***Erb-B2 (HER2)*** : localisé en 17q21-22. La protéine HER2 est un récepteur tyrosine kinase de la famille de l'*EGFR* (Epidermal Growth Factor Receptor ou *Erb-B1*), il est impliqué dans de nombreux processus tels que la prolifération, l'angiogenèse, les interactions cellule/cellule, la formation de métastases ou encore la résistance à l'apoptose. L'amplification du gène *HER2* est parfaitement corrélée à la surexpression de sa protéine et est retrouvée dans environ 25% des cancers du sein (Moasser, 2007 ; Ross *et al.*, 2009).
- ***Ccdn1*** : localisé sur le chromosome 11q13, code la cycline D1, un régulateur majeur des transitions G1/s et G2/M mais également un facteur de transcription. La surexpression de cette cycline est retrouvée dans environ 50% des carcinomes mammaires. (Arnold et Papanikolaou, 2005).

2.1.2. Inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs

On considère comme gène suppresseur de tumeurs, tout gène dont la perte de fonction participe à l'oncogenèse. Certains jouent un rôle fondamental dans l'inhibition de la prolifération cellulaire (*Rb*, *PTEN*), d'autres sont impliqués dans la réparation de l'ADN (*p53* ou *BRCA*).

Enfin certains gènes peuvent moduler le microenvironnement cellulaire et l'implantation tumorale (E-cadhérine). La participation des gènes suppresseurs de tumeurs à l'oncogenèse nécessite une altération concomitante des deux allèles du même gène, nécessaire pour aboutir à une perte de fonction (**Knudson, 2001**).

- **BRCA1 et BRCA2** : sont des gènes suppresseurs de tumeurs dont les mutations prédisposent aux cancers du sein mais également aux cancers de l'ovaire, du pancréas et de la prostate. On estime aujourd'hui qu'une femme porteuse de l'un de ces gènes mutés a un risque de développer un cancer de sein avant 50 ans évalué entre 30 et 50% contre un risque de 2% pour la population générale. Ces gènes codent des protéines impliqués dans la réparation de l'ADN mais aussi dans le contrôle du cycle cellulaire et dans la régulation de la transcription via leur interaction avec Rad51, p53 ou encore l'ARN polymérase II (**Venkitaraman, 2002 ; Yoshida et Miki, 2004**).
- **P53** : également appelé (gardien du génome), est responsable de l'arrêt temporaire du cycle cellulaire permettant la réparation des éventuels dommages à l'ADN. Lorsque les lésions sont trop importantes, p53 peut alors orienter la cellule vers l'apoptose, débarrassant ainsi l'organisme des cellules potentiellement malignes. En règle générale, sa perte de fonction est liée à une délétion d'un des allèles et à une mutation du second. Le gène *TP53* est situé sur la région 17p13, des mutations sont retrouvées dans 25% des cancers du sein et sont associées à un mauvais pronostic (**Verbeke, 2010**).
- **Rb** : premier gène suppresseur de tumeurs découvert, intervient dans le contrôle du cycle cellulaire. Selon son état de phosphorylation dû aux complexes cyclines/cdk, la protéine Rb permet la libération du facteur de transcription E2F autorisant ainsi la transition G1/S. La perte du contrôle des checkpoint par Rb conduit à une prolifération anarchique des cellules. Dans le cancer du sein, on observe une perte d'expression de la protéine Rb ou une perte d'hétérozygotie dans 25 à 30% des cas (**Bosco et Knudsen, 2007**).
- **Le gène PTEN (Phosphatase and TENsin homolog)** : est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 10, en 10q23.3. Il code une phosphatase antagoniste de la PI3K (Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase). Un dysfonctionnement de *PTEN* empêche l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose et conduit à une survie anormale des cellules et conduit à l'apparition d'un syndrome rare (syndrome de Cowden) qui peut être responsable d'une augmentation du risque de développer un cancer du sein (**Viassolo, 2016**).
- **Le gène ATM (Ataxie Téléangiectasie)** : *Swift* a émis l'hypothèse que les sujets hétérozygotes pour le gène *ATM*, donc ne présentant pas le phénotype ataxie téléangiectasie, avaient un risque augmenté de développer des tumeurs communes, et notamment des cancers du sein. Ils

estiment que 3,5 à 7,5% des tumeurs communes se développeraient dans un tel contexte. Des délétions dans la région du locus *ATM* ont été retrouvées dans des cancers du sein sporadiques (Kerangueven *et al.*, 1996).

- ***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. Le gène codant pour la protéine *PALB2*, partenaire et localisateur de *BRCA2*, a clairement été impliqué dans un risque accru de cancer du sein (Walavalkar *et al.*, 2015).
- **Le gène *CHEK2* (checkpoint kinase 2)** : est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 22. Il code une sérine-thréonine kinase qui est activée lors de cassures double-brin de l'ADN et contribue à la transduction des signaux qui conduiront à la réparation de l'ADN. La protéine phosphoryle également *BRCA1*, facilitant son rôle dans la réparation de l'ADN. La mutation germinale 1100delC de *CHEK2*, fondatrice en Europe du Nord, augmente le risque de cancer du sein avec un risque relatif estimé à au moins 3 et un risque absolu de 29% à l'âge de 80 ans avec des cancers souvent bilatéraux, récidivants et de mauvais pronostic. Plus récemment, une autre mutation récurrente de *CHEK2*, Y390C, a été retrouvée dans une population d'origine chinoise à haut risque de cancer du sein. Cependant, le risque le plus important a été rapporté par une étude menée sur l'effet de la mutation c.1036 C>T (Easton *et al.*, 2015 ; Southey *et al.*, 2016).
- **Le gène *STK11* (Sérine/Thréonine Kinase 11)** : est un gène suppresseur de tumeurs situé sur le chromosome 19, en 19p13.3. Il participe à la signalisation et à l'apoptose, et régule la voie mTOR (mammalian Target Of Rapamycin). Une mutation germinale de *STK11* est à l'origine du syndrome de Peutz-Jeghers, et les patientes mutées présentent un risque augmenté de cancer colorectal, du sein, de l'intestin grêle, du pancréas, de l'estomac et de l'ovaire (Schumacher *et al.*, 2005).
- **Le gène *CDH1*** : ce gène est localisé sur du 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. 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).

- Le gène *BRP1* (**BRCA1-Interacting Protein 1**) : ce gène est situé sur le bras long du chromosome 17 (17q22.2), et code pour une hélicase qui interagit avec le domaine *BRCT* du *BRCA1* et intervient donc dans la réparation des cassures double brin de l'ADN par recombinaison homologue. À l'instar de *PALB2*, les mutations du gène *BRP1* sont impliquées dans la survenue de l'anémie de Fanconi. C'est donc également un gène de prédisposition qui confère un risque de 20% de développer un cancer du sein (**Apostolou et Fostira, 2013 ; Walavalkar et al., 2015**).
- **BRCA3** : les agrégations familiales de cancers du sein ne relèvent pas toutes de *BRCA1* et *BRCA2*. Plusieurs études vont dans ce sens et invoqueraient un effet géographique dans la fréquence respective des différents gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire. Les analyses de liaison génétique portant sur des familles françaises et allemandes sont en faveur d'une localisation de *BRCA3* sur le bras court du chromosome 8 dans la région p12-21 et qui serait responsable d'une prédisposition héréditaire au cancer du sein et/ou de l'ovaire. Actuellement, les familles associées au locus 8p12-21 sont principalement de type cancer du sein seul, sans cancer du sein chez l'homme. 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 (**Sobol et al., 1994 ; Kerangueven et al., 1995 ; Walavalkar et al., 2015**).

2.2. Altérations épigénétiques

Le terme épigénétique regroupe l'ensemble des modifications de l'expression d'un gène, héréditaires lors de la division cellulaire (mitose ou méiose), mais ne résultant pas d'altérations de la séquence d'ADN (**Santos-Rosa, 2005**). En effet, l'empaquetage de l'ADN dans le noyau, sous forme de chromatine, joue un rôle essentiel dans la régulation de l'expression génique (**Davie et al., 1999**), et tend à montrer son rôle dans les modifications de l'ADN observées dans les cellules cancéreuses, expliquant ainsi la levée d'inhibition pour certains gènes ou l'effet inverse pour d'autres. L'acétylation et la méthylation sont les altérations épigénétiques les plus fréquemment retrouvées dans les tumeurs mammaires. Le degré d'acétylation des histones (protéines impliquées dans la structure de la chromatine) influence la compaction de la chromatine, et régule ainsi l'accès des facteurs généraux de transcription à l'ADN et, par conséquent, l'activité génique (**Rountree et al., 2001**). L'autre mécanisme de régulation épigénétique est la méthylation des cytosines regroupées sous la forme d'îlots CpG au niveau du promoteur de la transcription de certains gènes (**Widschwendter et Jones, 2002**).

2.2.1. Méthylation de l'ADN et cancers

Actuellement, on se rend compte que la méthylation de l'ADN constitue une voie alternative aux mutations dans le développement de cancers. Aujourd'hui, on sait que la méthylation de l'ADN est impliquée dans plus de 65% des cancers humains (**Herman et Baylin, 2003**). Les deux types d'aberrations de la méthylation de l'ADN les plus connues sont l'hyperméthylation des îlots CpG au niveau de certains promoteurs de gènes suppresseur de tumeurs et l'hypométhylation globale du génome conduisant à une instabilité chromosomique ou à l'expression d'oncogènes (**Digel et Lubert, 2005**).

2.2.1.1 Hypométhylation des oncogènes : il est connu depuis longtemps que le matériel génétique des cellules tumorales présente une hypométhylation globale (**Feinberg et al., 1988**). L'hypométhylation est utilisée pour décrire aussi bien une réduction globale de la méthylation dans le génome entier (hypométhylation globale) ou une déméthylation relative localisée dans différentes régions du génome, comme les régions promotrices des proto-oncogènes ou les séquences répétées normalement hautement méthylées. Elle se caractérise par une baisse de 20 à 60% de la teneur en 5-méthylcytosines. L'hypométhylation globale est observée dans deux situations importantes : le vieillissement et les cancers (**Dunn, 2003**). Dans la majorité des cas le terme «hypométhylation» se réfère à un état relatif qui représente un changement par rapport au taux «normal» de méthylation. L'hypométhylation globale peut contribuer à la tumorigenèse à travers trois mécanismes : la réactivation des transposons, l'instabilité des chromosomes et la perte d'empreinte parentale (**Gaudet et al., 2003**).

2.2.1.2 Hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeurs : dans les cancers, l'hyperméthylation des régions promotrices est l'altération épigénétique la plus souvent décrite. Elle est retrouvée dans presque tous les types de néoplasies et est associée à l'inhibition de la transcription de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs conférant ainsi un avantage aux cellules néoplasiques (**Herman et Baylin 2003**). De façon générale, l'hyperméthylation des gènes suppresseurs de tumeurs s'inscrit de façon paradoxale dans un contexte d'hypométhylation globale du génome de ces cellules. L'hyperméthylation des îlots CpG est responsable de l'extinction transcriptionnelle de gènes suppresseurs de tumeurs impliqués dans certaines fonctions essentielles pour la cellule comme la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, l'adhésion cellulaire, l'apoptose et plusieurs autres fonctions (**Deltour et al., 2005**).

2.2.2. Épigénétique de *BRCA1* et *BRCA2* dans les cancers du sein

Les mutations héréditaires de *BRCA1* et *BRCA2* sont responsables d'environ 10% des cancers héréditaires du sein et de l'ovaire. De nombreuses études se sont par conséquent intéressées aux mécanismes qui pourraient inactiver ces gènes dans les cancers sporadiques et plus

particulièrement aux mécanismes épigénétiques. La majorité de ces données concernent la méthylation des promoteurs de *BRCA1* et *BRCA2* dans les cancers du sein et de l'ovaire. La méthylation de *BRCA1* au niveau d'un site de liaison CRE (élément de réponse à l'AMP cyclique) dans le promoteur du gène induirait une perte de son expression (**Mancini et al., 1998**). Selon les études, la méthylation de *BRCA1* est retrouvée dans une proportion extrêmement variable (de 5 à 60%, environ) dans le tissu tumoral de cancers du sein sporadiques. En revanche, cette méthylation semble beaucoup plus rare dans les tumeurs mammaires de patientes porteuses de mutations héréditaires au niveau de *BRCA1* ou *BRCA2*. À l'heure actuelle, peu d'études se sont intéressées aux mécanismes responsables de l'hyperméthylation de *BRCA1* dans les cancers du sein. La *DNMT3b* est surexprimée dans les tumeurs du sein sporadiques où *BRCA1* est réprimé (**Butcher et Rodenhiser, 2007**). Concernant la méthylation du promoteur de *BRCA2*, peu de données sont actuellement disponibles. Dans les cancers du sein. Plusieurs études publiées ne rapportent pas de différence significative au niveau de la fréquence de méthylation de *BRCA2* entre les tissus sains et tumoraux, tandis que d'autres trouvent une méthylation plus importante de *BRCA2* dans le tissu tumoral mammaire (**Radpour et al., 2011**).

3. Conseil génétique

Le conseil génétique du cancer du sein est le niveau de prise en charge des femmes dont les histoires personnelles et/ou familiales sont compatibles avec des mutations dans les deux gènes majeurs associés au sein héréditaire *BRCA1* et *BRCA2* dont le but 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 (**Jacobs et al., 2016**). 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 afin de renseigner les individus sur le risque de cancer du sein et influencer la prise de décision sur la prévention du cancer aux membres de la famille pour définir leur risque (**Chiquette et Hogue, 2014 ; Agnese et Pollock, 2016**).

CHAPITRE IV

GÈNES DE L'ÉTUDE

1. Gène ACE

1.1. 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'isoenzyme 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 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**).

L'ECA est un composant important du SRA, impliqué dans le maintien de la pression artérielle et l'équilibre hydrominéral par différents mécanismes telles que la vasoconstriction, la libération de l'aldostérone suite à une rétention du sodium et de l'eau, la régulation de l'équilibre sanguin intrarénal, la stimulation de la soif et la libération de la vasopressine et des catécholamines (**Laraqui, 2006**).

1.2. Structure de l'ECA

L'étude de la séquence de l'ECA membranaire met en évidence une structure protéique comportant quatre domaines distincts : un court domaine intracellulaire carboxy-terminal de 24 acides aminés ; un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire ; deux domaines extracellulaires montés en séries, ayant entre eux une forte homologie (60%) et possédant chacun un site actif pouvant lier le zinc (**Laraqui, 2006**).

1.3. Fonction

La fonction majeure de l'ECA est d'hydrolyser les deux derniers acides aminés de l'extrémité carboxy-terminale des peptides. L'activité de cette métalloenzyme à zinc nécessite la présence d'anions en particulier l'atome de zinc et du chlore, qui modifie la conformation allostérique du site actif, en lui donnant une spécificité pour les substrats di-peptidiques (**Laraqui, 2006**).

L'ECA joue un double rôle : elle transforme l'angiotensine I en angiotensine II, par ailleurs elle dégrade la bradykinine en kinines inactives et les peptides neuronaux : substance P, enképhalines, la LH-RH (**Baudin, 2005**). Un taux élevé d'ECA dans le plasma ainsi que dans les parois des vaisseaux favoriserait la formation d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine (**Leclerc et al., 2013**).

1.4. Gène ACE

Le gène de l'ACE est localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q23. Il s'étend sur environ 21 Kb sa séquence codante est répartie en 26 exons intercalés par 25 introns (**Crisan et Carr, 2000**). La taille 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, possède une taille de 4,3 Kb. Il est traduit en une protéine de 1340 AA (**Crisan et Carr, 2000**)

La transcription du gène de l'ACE est contrôlée par deux promoteurs distincts donnant lieu par épissage alternatif : à une ACE somatique largement distribuée dans l'organisme, codée par les exons 1 à 26 mais sans l'exon 13, et par un épissage des exons 1 à 13 et une traduction des exons 13 à 26 à une ECA testiculaire. Cette dernière est requise pour la fertilité masculine. Les types somatique et testiculaire de l'ACE sont codés à partir d'une séquence d'ARN messager longue de 4,029 et de 3 kb respectivement (**Laraqui, 2006**).

1.5. Polymorphisme génétique de l'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**).

Le clonage de l'ADNc de l'ECA a permis d'identifier un polymorphisme génique d'Insertion (I)/ Délétion (D) d'un fragment intronique de 287 pb, 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 Alu. 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 190 pb reflète l'existence de deux allèles : I (Insérée) de 490 pb et D (Délété) de 190 pb et définit le polymorphisme du gène *ACE* I/D (**figure 09**) (**Rigat et al., 1990 ; Laraqui, 2006**).

Trois génotypes sont possibles, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygotes (ID), 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 et al., 1990**).

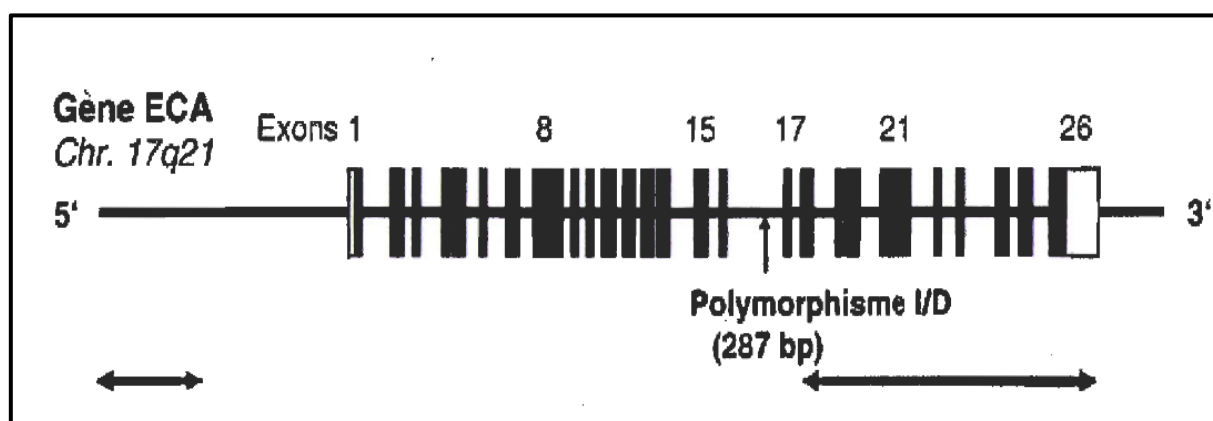


Figure 09 : Localisation du polymorphisme I/D du gène *ACE* (**Lefebvre, 2008**).

La concentration de l'enzyme 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**).

1.6. 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 de l'ECA dans l'étiologie de cancer, il est possible que les variations génétiques du gène codant pour cette enzyme puissent moduler le risque du cancer (**Zhang et al., 2011**).

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 de l'ECA supprime la croissance tumorale et l'angiogenèse *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux (Zhang *et al.*, 2011).

Un nombre conséquent 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).

2. Gène *CYP1A1*

2.1. Définition du Cytochrome P450

Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes intervenant principalement dans le métabolisme des xénobiotiques (molécules hydrophobes exogènes de faible poids moléculaire tel que des médicaments, polluants, pesticides...). Les molécules hydrophobes ont la capacité de traverser les membranes cellulaires et peuvent ainsi être toxiques pour la cellule. C'est pourquoi il est important d'avoir un système enzymatique capable de métaboliser les xénobiotiques et de les rendre plus hydrophiles, pour une élimination plus facile via les fluides corporels. Cependant, certaines molécules métabolisées peuvent devenir source de toxicité du fait de la production de métabolites réactifs électrophiles capables d'alkyler des protéines cellulaires et de l'ADN. Les CYP se localisent principalement dans le foie mais on les retrouve aussi dans les organes au contact du milieu extérieur (poumon, intestin par exemple), ou des organes ayant un important débit sanguin (rein par exemple). Dans le métabolisme des xénobiotiques, qui se déroule en 3 phases, les CYP sont dites enzymes de phase I ou enzymes de fonctionnalisation.

Une nomenclature a été mise en place, basée sur un système de chiffres et de lettres permettant de regrouper les CYP en familles et sous-familles en fonction de leur degré d'homologie de séquence en AA. Ainsi, deux CYP de la même famille auront le même chiffre ; s'ils sont de la même sous-famille, ils auront leur chiffre et lettre en commun, le dernier chiffre étant spécifique de l'isoforme. Deux CYP sont de la même famille si leur homologie de séquence en AA est supérieure à 40%, et de la même sous-famille pour une homologie de séquence supérieure à 55%. L'expression des différentes familles et sous-familles varie dans chaque tissu (Nelson *et al.*, 1993 ; Touati, 2013).

2.3. Définition du CYP1A1

CYP1A1 est un membre de la famille CYP1. Il est essentiellement impliqué dans la détoxification de molécules exogènes, comme les produits de combustion du tabac.

Il intervient également dans le catabolisme de composés endogènes comme l'acide arachidonique. Le CYP1A1 joue un rôle clef dans le métabolisme de phase I des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) et dans le métabolisme des œstrogènes (Nebert et Dalton, 2006).

2.4. Gène *CYP1A1*

Le séquençage du génome humain a montré qu'il existe 57 gènes codant pour des cytochromes. Le gène *CYP1A1* est situé sur le chromosome 15q22-q24. Il contient 7 exons et 6 introns. Il s'étale sur 5 810 paires de base. Il est localisé à 25 Kb du *CYP1A2*. Ce gène code pour une protéine, une monooxygénase impliquée dans le métabolisme des xénobiotiques et dans celui du cholestérol, des stéroïdes et d'autres lipides. Cette protéine est localisée dans le réticulum endoplasmique (Masson, 2005).

2.5. Polymorphismes du gène *CYP1A1*

Au total, 11 polymorphismes ou variants alléliques du gène *CYP1A1* ont été décrits, dont quatre d'entre eux ont été les plus étudiés pour leur implication dans la modification du risque de la cancérogenèse : m1 (T3801C), m2 (A2455G), m3 (T3205C) et m4 (C4887A).

Les numéros attribués aux mutations (m1, m2, m3, m4) correspondent à l'ordre chronologique de leur découverte (Gaikovitch, 2003 ; Merabet, 2012) (figure 10).

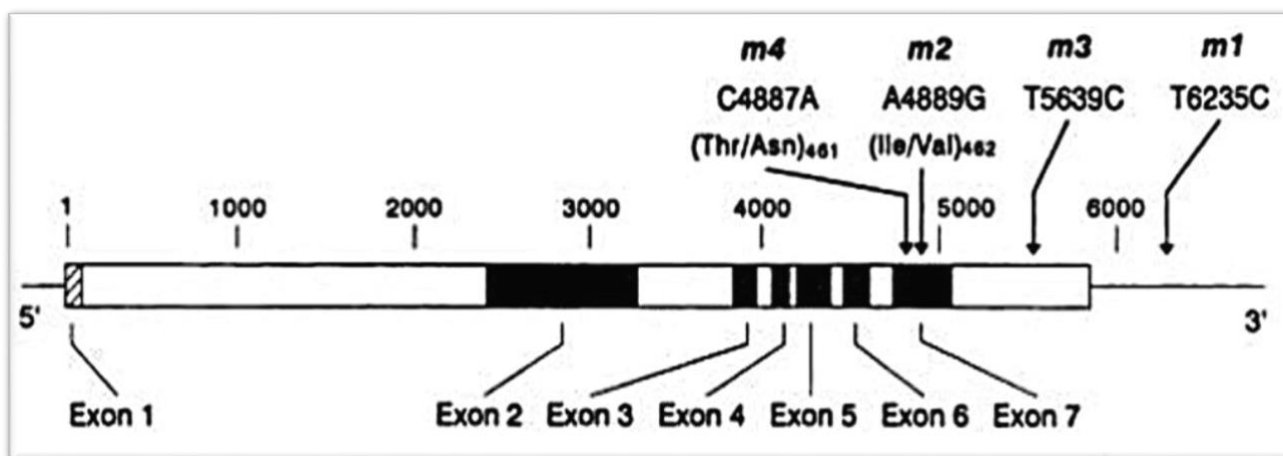


Figure 10 : Localisation des polymorphismes m1, m2, m3 et m4 du gène *CYP1A1* (Merabet, 2012).

Le polymorphisme T3801C, T6235C, m1 ou *CYP1A1*2A*, résulte d'un remplacement de la thymine par une cytosine au niveau de la 3801^{ème} paire de base (3801T>C) au niveau de la région non codante 3', en aval de l'exon 7 (Gaikovitch, 2003 ; Bag *et al.*, 2015). Ce polymorphisme silencieux ne provoque aucune substitution d'acide aminé mais peut générer une protéine fortement inductible par les HAPs avec une activité enzymatique augmentée. Par conséquent, selon des études statistiques, il est très probable que le polymorphisme *CYP1A1*2A* soit associé à une forte induction du gène en réponse à l'exposition tabagique (Gambier, 2006 ; Peng *et al.*, 2012 ; Bag *et al.*, 2015). Le polymorphisme T3801C est également connu sous le nom de polymorphisme *MspI* (*Moraxella species I*) car il confère un site de restriction *MspI* supplémentaire (Bag *et al.*, 2015).

2.6. Association entre *CYP1A1A* et cancers

De nombreuses études épidémiologiques ont montré le rôle des expositions professionnelles (HAP, amiante, amines aromatiques, benzène, chlorure de vinyle) dans le développement de cancers. La plupart de ces substances n'ont pas d'effet cancérigène direct, c'est au cours des étapes de leur métabolisme qu'apparaissent des métabolites réactifs susceptibles de léser l'ADN (Benhamou, 2001). Il apparaît actuellement clair que le polymorphisme des cytochromes influence la susceptibilité individuelle aux cancers. La biotransformation normale des carcinogènes chimiques aboutissent à la formation d'un métabolite facile à éliminer. Parfois ces métabolites deviennent fonctionnalisés, réactifs et se fixent de façon covalente et stable au niveau d'ADN en formant des adduits. S'ils sont insuffisamment éliminés, ces métabolites peuvent s'avérer mutagènes en premier temps qui seront par la suite potentiellement cancérigènes (Kellil-Bendjemana, 2008).

3. Gène *MTHFR*

3.1. Définition

Les folates connaissent actuellement un grand intérêt, en raison de leur implication dans de nombreux processus métaboliques, et présentent un intérêt discuté pour leur rôle dans la prévention des cancers. L'Homme ne peut pas synthétiser l'acide folique et dépend donc des sources alimentaires de cette vitamine (Laurent *et al.*, 2004). Les folates sont impliqués dans la synthèse des acides nucléiques (ADN, ARN) et dans les processus de méthylation, et de là ils interfèrent avec la carcinogenèse en modulant la méthylation de l'ADN génomique, la méthylation des histones ou en induisant l'instabilité de l'ADN par la réduction de la synthèse de la thymidine (Chango, 2010).

Une enzyme clef du métabolisme des folates est la MTHFR, cette enzyme oriente celui-ci soit vers la méthylation de l'ADN, soit vers la synthèse d'ADN en fonction de l'apport alimentaire

quotidien en folates et de ses polymorphismes. Cette enzyme catalyse la réduction irréversible du 5,10-méthylènetétrahydrofolate en 5 méthyl THF, avec la Flavine Adénine Di-nucléotide (FAD) comme cofacteur et c'est précisément sous la forme 5-méthyl-tétrahydrofolate que le tétrahydrofolate est nécessaire à la synthèse de la thymidine (base pyrimidique spécifique de l'ADN). Cette forme circulante majeure des folates, sert de substrat pour la reméthylation de l'homocystéine en méthionine grâce à la méthionine synthase qui a la vitamine B12 comme cofacteur. La méthionine permet la biosynthèse *de novo* de S-Adényl-Méthionine (SAM) qui est le principal donneur de radicaux méthyl. Chez l'Homme, il est à noter que la MTHFR est inhibée par la SAM. Le 5, 10-méthylène-THF est quant à lui utilisé pour la méthylation du dUMP en dTMP via la thymidylate synthase, et donc participe à la synthèse des pyrimidines d'ADN (Voorrips *et al.*, 2000 ; Laurent *et al.*, 2004).

D'autre part, le cycle des folates contribue à la synthèse des purines (ADN et ARN), à partir du 10- formyl-THF qui va donner des carbones à l'adénosine et à la guanine. Les folates, ainsi que les enzymes modulant leur métabolisme ont été liés à de nombreux processus pathologiques, y compris le cancer (Voorrips *et al.*, 2000 ; Laurent *et al.*, 2004).

3.2. Structure de la protéine MTHFR

Chez l'homme, la protéine MTHFR est présente dans le cytoplasme, elle est composée de 656 AA, il s'agit d'un homodimère de 150 KDa. Elle possède deux sous-unités, chaque sous unité est formée de deux domaines :

- Le domaine catalytique à l'extrémité N-terminale, d'un poids moléculaire 40 KDa, il possède un site de liaison pour le coenzyme FAD et le 5,10 méthylène THF, le NADPH est donneur d'électron.
- Le domaine régulateur à l'extrémité C-terminale, d'un poids moléculaire 37 KDa, contient le site de liaison à la SAM, qui est un fort inhibiteur allostérique de la réaction catalysée par la MTHFR.

Entre ces deux domaines se trouve une forte région hydrophobe avec une séquence d'acide aminé Lys-Arg-Arg-Glu-Glu formant un site de clivage par la trypsine. La digestion de la MTHFR par la trypsine ne conduit pas à la perte de l'activité catalytique réductrice de l'enzyme. Par contre, la protéine devient sensible à la régulation allostérique. Cette protéine a deux isoformes, de poids moléculaire de 77 et 70 KDa respectivement (Maruti *et al.*, 2007 ; Lorenzo *et al.*, 2000 ; Diakite, 2012).

3.3. Gène *MTHFR*

Le gène de la *MTHFR* est l'un des gènes, hautement polymorphes, les plus étudiés dans le cancer du sein pour son rôle crucial dans les modifications épigénétiques. Il est cartographié sur le bras court

du chromosome 1 en position 1p36.3 plus précisément dans la région des paires de bases 11 769 246 pb jusqu'à 11 788 568 pb. Le gène *MTHFR* consiste en une région codante de 2 kb subdivisée en onze exons. Il possède plusieurs sites de début de la transcription, d'épissage alternatif et de sites de polyadénylation. Il n'existe aucun élément TATA box de régulation du gène *MTHFR* humain mais il est riche en îlots CpG (Pooja *et al.*, 2015 ; He et Shen, 2017).

La transcription de ce gène produit 4 variants qui diffèrent par leur région 5'. La diversité de ces ARNm est due à l'épissage alternatif au moment de la transcription primaire ou au courant de l'épissage des 3 premiers exons. Trois polypeptides de 657, 698 et 680 AA sont traduits à partir de ces trois variants (Goyette *et al.*, 1998 ; Homberger *et al.*, 2000).

3.4. Polymorphismes

Les polymorphismes ou variants génétiques sont la conséquence le plus souvent des mutations uniques. Il existe plusieurs polymorphismes des enzymes intervenant dans le métabolisme de l'homocystéine. Il s'agit principalement de variants génétiques de l'enzyme MTHFR. Pour le gène codant pour la MTHFR une soixantaine de polymorphismes ont été décrits. Le plus commun est le polymorphisme C677T, décrit comme présentant une hétérogénéité de distribution mondiale et associé à diverses pathologies notamment cardiovasculaires, cancéreuses et thrombotiques, qui influencent les taux d'homocystéine plasmatique (Namour *et al.*, 2001).

3.4.1. Polymorphisme C677T

Identifié en 1995, la mutation la plus fréquente C677T du gène du *MTHFR*, est située sur le chromosome 1. Il s'agit d'une conversion d'une cytosine en thymine (C-T) au niveau du nucléotide 677 sur la partie N-terminal de l'exon 4. Elle est transmise de façon autosomique récessive (Yamanda *et al.*, 2001). Le polymorphisme C677T se traduit dans la séquence protéique *MTHFR* par une substitution d'une alanine par une valine en position 222 qui se situe dans le domaine catalytique de l'enzyme au niveau du site de liaison avec le cofacteur Flavine Adénine Dinucléotide (FAD) (Shahzad *et al.*, 2013). La protéine résultante de ce polymorphisme présente une activité enzymatique réduite à 37°C et plus, pour cela la protéine est appelée thermolabile. Le phénotype de ce variant génotypique appelé « variant thermolabile » est caractérisé par une diminution de l'activité enzymatique de 70% en cas d'homozygotie T (génotype TT) et de 35% en cas d'hétérozygotie (génotype CT) (Lagrost *et al.*, 2005).

Le génotype TT, en entraînant une nette diminution de l'activité enzymatique de la MTHFR, est responsable d'une hyper-homo-cystéinémie qui est d'autant plus importante que la carence en folates éventuellement associée est marquée. Cette hyper-homo-cystéinémie, à l'origine

d'une réduction de la quantité de SAM disponible pour les réactions de méthylation, entraîne une hypométhylation globale de l'ADN, ce qui induit probablement l'activation de proto-oncogènes et de des désordres conduisant à un processus tumoral (**Laurent *et al.*, 2004**)

3.4.2. Polymorphisme A1298C

Une seconde mutation moins fréquente a été mise en évidence : le remplacement d'une adénine par une cytosine en position 1298 sur la partie C terminal de l'exon 7, qui provoque le remplacement du glutamate par l'alanine au codon 249. Ce polymorphisme est situé dans le domaine de régulation de la SAM. La liaison de SAM à l'enzyme MTHFR conduit à des changements conformationnels dans la structure de l'enzyme et inhibe son activité, de sorte que le polymorphisme A1298C diminue également l'activité MTHFR mais pas autant que C677T (**Robien et Ulrich, 2003**). Les personnes avec un génotype 1298CC ne présentent pas des niveaux plus élevés d'homocystéine sérique par rapport aux personnes de type sauvage.

L'association des deux variantes génétiques C677T et A1298C chez les mêmes sujets présente un profil semblable à celui présent chez les homozygotes C677T avec augmentation des concentrations d'homocystéine et une diminution des concentrations en folates (**Lorenzo *et al.*, 2000 ; Robien *et al.*, 2003**). L'existence simultanée des deux variantes génétiques, le C677T et C1298A, est associée à des maladies cardiovasculaires, des anomalies de la coagulation et des malformations congénitales (**Cassandra et Kniffin, 2002 ; Goyette *et al.*, 2004**).

3.5. Association entre *MTHFR* et cancers

Plusieurs études suggèrent l'implication du métabolisme des folates et ses enzymes dans la modulation du risque de cancer; parmi ces enzymes la MTHFR reste la mieux étudiée. L'allèle C677T du gène *MTHFR* présente un intérêt tout particulier et a été examinée dans plusieurs études pour plusieurs cancers. Certaines ont rapporté que le génotype muté pour l'allèle C677T pourrait conférer une protection contre le cancer, surtout pour le cancer colorectal (**Ma *et al.*, 1997**) et la leucémie lymphoblastique (**Skibola *et al.*, 1999**). D'autres, au contraire, ont indiqué une élévation du risque de cancer notamment pour les cancers gastriques. Ce polymorphisme semble être modificateur du risque de cancer, probablement pour son implication dans le métabolisme des folates connu pour son rôle dans la synthèse et la méthylation d'ADN, cette dernière est une modification épigénétique qui joue un rôle crucial dans la carcinogenèse (**Hasiberger, 2010**).

Partie pratique

Patients et méthodes

1. Polymorphisme d'intérêt

Notre choix, dans cette étude a porté sur 4 polymorphismes suspectés pour avoir un effet sur les cancers mammaires :

- Le polymorphisme I/D (rs 4646994) du gène *ACE* (OMIM : 106180)
- Le polymorphisme m1 (T3801C, rs4646903) du gène *CYP1A1* (OMIM : 108330)
- Les polymorphismes C677T (rs 1801133) et A1298C (rs 1801131) de la *MTHFR* (OMIM : 607093)

Ces polymorphismes ont fait également l'objet de plusieurs études par notre équipe du laboratoire de recherche Biologie Moléculaire et Cellulaire (BMC) pour leurs associations avec de nombreuses pathologies (cancéreuses et autres) et dysfonctionnements. Au cours de ces études nous avons pu réunir une base de données conséquente sur la distribution de ces polymorphismes dans la population générale, particulièrement la population des témoins.

2. Principe d'une méta-analyse

L'objectif d'une méta-analyse est de synthétiser, de manière exhaustive (le plus possible), rigoureuse, reproductible et quantifiée, les résultats provenant de différentes études. Ce type d'analyse est particulièrement utile dans deux cas de figure :

- Lorsque de nombreuses études ont été publiées concernant une même problématique mais que, faute d'effectifs suffisants, peu d'entre elles font apparaître un résultat statistiquement significatif ;
- Lorsque des études concernant une même problématique montrent des résultats apparemment contradictoires.

En effet, une méta-analyse permet d'augmenter la puissance statistique car le nombre de sujets considérés est plus important, mais aussi d'expliquer la variabilité des résultats entre les différentes études. Une méta-analyse se réalise en plusieurs étapes :

- Définir l'objectif,
- Établir les critères d'inclusion et de non inclusion des études dans la méta-analyse,
- Extraire de la littérature, les publications concernant *a priori* la méta-analyse,
- Éliminer les publications dont les résultats sont visiblement biaisés,
- Faire le tri des publications en utilisant les critères d'inclusion et d'exclusion,
- Faire l'analyse statistique pour estimer l'effet recherché,
- Tester la robustesse des résultats (analyse de sensibilité),
- Rechercher l'hétérogénéité.

Une méta-analyse peut être sujette à principaux biais :

- Biais d'estimation ; toutes les études réalisées ne sont pas publiées,
- Biais de publication ; lorsque les résultats ne sont pas statistiquement significatifs, ils ont tendance à ne pas être publiés,
- Biais de détection ; la recherche des études peut ne pas être exhaustive,
- Biais de sélection ; les critères de sélection peuvent ne pas être adaptés.

3. Stratégie de recherche

Notre travail de recherche consiste en une méta-analyse regroupant des études tirées de la littérature électronique (*en ligne*) sur notre thématique en utilisant la base de données PubMed (publications parues avant le 31 décembre 2019). PubMed est le principal moteur de recherche de données bibliographiques de l'ensemble des domaines de spécialisation de la biologie et de la médecine. Il a été développé par le centre américain pour les informations biotechnologiques (National Center of Biotechnologies Information : NCBI), et est hébergé par la bibliothèque américaine de médecine des instituts américains de la santé. PubMed est un moteur de recherche gratuit donnant accès à la base de données bibliographique MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), rassemblant des citations et des résumés d'articles de recherche biomédicale. Cette base de données est gérée et mise à jour par la bibliothèque américaine de médecine.

Dans la présente méta-analyse, nous avons pris les résultats provenant de différentes études afin de prospecter l'implication des quatre polymorphismes d'intérêt sélectionnés dans l'apparition du cancer du sein. Nous avons procédé à une recherche en utilisant les mots clefs suivants :

- Breast Cancer, *ACE*, I/D polymorphism
- Breast Cancer, *CYP1A1*, T3801C polymorphism
- Breast Cancer, *MTHFR*, C677T polymorphism
- Breast Cancer, *MTHFR*, A1298C polymorphism

3.1. Sélection des études

Les études ainsi trouvées sur la base de données PubMed ont été sélectionnées selon les critères suivants :

- Une exploration de l'association du polymorphisme en question et le risque de développer un cancer du sein.
- Une étude de type cas-témoins établie selon des critères définis : construction de deux groupes indépendants ; patients et témoins, avec des critères bien définis de chaque groupe.

- La disponibilité dans la publication de la taille des deux cohortes (patients et témoins) avec les fréquences génotypiques des trois génotypes (homozygote sauvage, hétérozygote et homozygote muté) et/ou alléliques (allèle sauvage et allèle muté) permettant le calcul de l'Odds Ratio (OR) et de la valeur p .

Ont été exclues :

- Les études sur le cancer du sein prospectant l'effet de polymorphismes autres que ceux sélectionnés dans notre étude.
- Les études de pharmacogénétique prospectant l'effet des polymorphismes sélectionnés dans la réponse à une thérapeutique particulière d'un cancer du sein.
- Les études seraient exclues de la méta-analyse si la distribution des génotypes n'est pas conforme à l'équilibre de *Hardy-Weinberg* (HWE : *Hardy-Weinberg* Equilibrium) ou si cela n'est pas mentionné dans la publication.

3.2. Extraction des données

De chaque étude incluse dans notre méta-analyse, nous avons extrait les informations suivantes : nom de(s) auteur(s), année de la publication (référence bibliographique), pays, ethnie de la population d'étude, les tailles des populations de malades et de témoins, les répartitions génotypiques et alléliques. Dans le cas où ces fréquences ne sont pas mentionnées, elles seront calculées à partir de l'effectif brut en rapport avec l'effectif de chaque cohorte.

3.3. Tests statistiques

Pour prospecter l'association entre les polymorphismes sélectionnés et les cancers mammaires dans cette méta-analyse, nous avons étudié précisément l'effet des allèles mutés dans les groupes de patients et témoins. Il s'agit d'une étude statistique basée sur le calcul de l'OR à Intervalle de Confiance (IC) et la valeur p dans le but de déterminer s'il existe une association significative entre les polymorphismes étudiés et le risque d'apparition chez la femme d'un cancer du sein. Nous avons fait cela par la comparaison du nombre de fois où l'allèle muté est observé chez les patients par rapport au nombre de fois où il est présent chez les témoins. Si la valeur de p est inférieure au seuil de 0,05 ; la différence de distribution est statistiquement significative entre patients et témoins avec un effet probable de l'implication de l'allèle muté dans l'apparition de la pathologie cancéreuse en question.

La méta-analyse a été faite avec le logiciel Comprehensive Meta-Analysis V3.1 (CMA[®]) (téléchargeable sur le site www.meta-analysis.com). Le biais des publications utilisées est déterminé par le logiciel. Selon les mêmes critères nous allons prospecter l'effet des allèles récessifs sous trois modèles :

- **Le modèle homozygote** : génotype homozygote muté vs génotype homozygote sauvage,
- **Le modèle récessif** : génotype homozygote muté vs génotype homozygote sauvage + génotype hétérozygote.
- **Le modèle dominant** : génotype homozygote muté + génotype hétérozygote vs génotype homozygote sauvage
- **Le modèle allélique** : allèle muté vs allèle sauvage

Pour ces modèles, le calcul des OR et de la valeur p s'est fait par le logiciel EPI-info 7.0TM.

**Résultats
et
discussion**

La part de facteurs génétiques dans le développement du 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 fratries a été citée à de nombreuses reprises dans la littérature et leur fréquence significative a fait réfléchir sur l'existence de formes particulières de cancers mammaires se transmettant comme des maladies héréditaires classiques selon les lois de Mendel. Conjointement à ces observations, la preuve de l'existence d'agents mutagènes et carcinogènes entretenait la théorie mutationnelle du cancer, mise en exergue bien avant l'avènement de la génétique, selon laquelle toute tumeur cancéreuse serait le résultat d'un processus multi-étape dont l'initiation est le résultat d'une exposition à un produit chimique potentiellement cancérigène (**Baldi et al., 2008 ; Razali, 2018 ; Lee et al., 2019**).

Au courant de ces dernières années, des progrès considérables ont été accomplis dans la compréhension des mécanismes génétiques impliqués dans le développement du cancer du sein, aboutissant, à la découverte de gènes dits « prédisposant » à la survenue de ces tumeurs (**Razali, 2018 ; Jing-Yi et al., 2020**).

Des études de ségrégation sur de grands échantillons de familles ont tout d'abord conduit à mettre en évidence la transmission familiale d'un gène dominant conférant aux femmes porteuses de ce gène un risque élevé de développer un cancer du sein au cours de leur vie (d'environ 80% à 80 ans). Ce gène ne semble impliqué que dans 5 à 10% des cas de cancer du sein. Des mécanismes génétiques plus complexes ont aussi été suggérés. En effet, des prospections familiales ont dévoilé une forte hétérogénéité génétique du cancer du sein selon certaines caractéristiques cliniques et épidémiologiques des sujets atteints étant à l'origine du recensement de la famille, selon le type histologique de la tumeur ainsi que la présence d'autres types de cancers dans la famille. Des analyses de liaison génétique dans des familles à cas multiples ont abouti à la localisation successive de deux gènes, *BRCA1* sur le chromosome 17q21, prédisposant aux cancers du sein et de l'ovaire, et *BRCA2* dans la région 13q12-13 prédisposant au cancer du sein seul, pouvant aussi favoriser l'apparition d'un cancer du sein chez l'homme. L'hétérogénéité génétique du cancer du sein a été ainsi affirmée, et d'autres gènes semblables sont probablement impliqués. On suppose également que le rôle de gènes plus fréquents, conférant un risque peu élevé de cancer du sein, qui pourraient être impliqués dans des familles dans lesquelles peu de cas de cancer du sein sont observés. Le clonage des gènes *BRCA1* et *BRCA2* a été le point de départ à une recherche étendue d'altérations géniques dans différentes populations (**Baldi et al., 2008 ; Lee et al., 2019**).

Les mécanismes conduisant à la survenue de la tumeur, en présence de ces mutations, ne paraissent, pourtant, pas aussi simples. En effet, les appréciations des risques de cancer du sein et de l'ovaire chez des femmes porteuses de mutations du gène *BRCA1* ont dévoilé que ces risques n'étaient pas homogènes selon les familles. De plus, dans une même famille, il peut y avoir une grande variabilité dans l'expression d'une même mutation de *BRCA1*. Ces observations suggèrent l'implication d'autres facteurs, génétiques ou non génétiques (environnementaux), modulant l'effet de ces mutations dans le développement de la tumeur. Par exemple, certains allèles rares du gène *HRAS1* augmentent le risque de cancer du sein chez des femmes porteuses de mutations *BRCA1*. Depuis la caractérisation de *BRCA1*, plus de dix gènes majeurs de prédisposition ont été mis en évidence grâce aux progrès des techniques de biologie moléculaire. Cependant, l'engouement pour ces découvertes s'est rapidement estompé lorsqu'on s'est rendu compte que ces gènes dits « pénétrants » ne recouvraient pas toute l'influence des facteurs génétiques sur le développement des cancers du sein (**Kerangueven et al., 1995 ; Baldi et al., 2008 ; Lee et al., 2019**).

Aujourd'hui, plus qu'à ces formes génétiques bien caractéristiques mais rares, on s'intéresse de plus en plus à une nouvelle notion : la « susceptibilité génétique ». Elle fait référence à des polymorphismes (variations génétiques), portés le plus souvent par un seul nucléotide (SNP), au niveau de gènes qui, à première vue, n'ont pas à être suspectés dans la cancérogenèse mammaire. Ces variants alléliques ont été reconnus, pour la plupart, au niveau de protéines à activité enzymatique, car ils étaient capables d'affecter manifestement l'activité de ces enzymes. Cette voie de recherche ainsi amorcée des gènes de susceptibilité que l'on pourrait qualifier de « mineurs » dans le sens où les allèles « supposés être délétères » ne donnent à eux seuls qu'une faible augmentation du risque de cancer, mais où ils pourraient agir en interaction avec des carcinogènes de l'environnement et avec d'autres gènes de susceptibilité (**Hanahan et Weinberg, 2000 ; Miao et al., 2020**).

Aujourd'hui, plus que jamais, l'information scientifique et médicale concernant les études menées dans le but de préciser l'effet de ces polymorphismes, est abondante et facilement accessible, en raison des progrès des systèmes d'information et de l'évolution du nombre de travaux de recherche menés sur ces thématiques. En effet, les bases de données PubMed, Embase et Google Scholar regorgent de dizaines de milliers d'études construites selon le modèle cas-témoins, menées dans le but d'évaluer l'effet des polymorphismes génétiques, supposés délétères ou parfois même protecteurs, en rapport avec une pathologie donnée (**Lu et al., 2015 ; Lee et al., 2019 ; Jing-Yi et al., 2020**).

Cette multiplicité impose la réalisation de travaux de synthèse afin d'obtenir une réponse précise à une question donnée. Cette tâche peut s'avérer complexe tant sur le plan de la recherche et de la sélection des informations que pour l'interprétation et la conclusion à en tirer. De plus, la qualité des différentes étapes de ce type de travail conditionne la conclusion finale. Ainsi un chercheur en charge d'une synthèse étaye son avis à partir des résultats des études dont il a eu connaissance. Mais un autre chercheur réalisant une synthèse sur la même question pourra aboutir à une conclusion partiellement ou totalement différente soit parce qu'il n'aura pas basé ses conclusions sur exactement les mêmes études soit parce qu'il en aura fait une interprétation différente (**Moghimi *et al.*, 2018 ; Vishwakarma *et al.*, 2019**).

La méta-analyse est une méthode qui permet de réaliser un tel travail en combinant les résultats de plusieurs études pour faire une synthèse objective selon un protocole précis et ainsi reproductible. Elle permet aussi de quantifier le résultat global pour l'ensemble des études considérées. Elle répond à une méthode précise tant pour la recherche, la sélection, la présentation et l'analyse des études disponibles pour une question donnée. Ainsi contrairement aux avis d'experts, sa conclusion et ses résultats sont supposés reproductibles quel que soit l'auteur. Cette méthode est largement utilisée dans tous les domaines de la recherche biomédicale pour l'interprétation globale d'études multiples et diverses, parfois contradictoires. Elle permet aussi une analyse plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas étudiés et une généralisation plus acceptable par la prise en compte de résultats émanant de sources différentes (**Yao *et al.*, 2010 ; Lee *et al.*, 2019**).

Ainsi, les méta-analyses sont particulièrement utiles quand les essais sont de trop petite taille pour donner des résultats fiables, quand la réalisation d'un essai de grande taille est difficile ou irréalisable, quand les essais ont été réalisés mais donnent des résultats discordants ou non concluants ou quand les résultats d'un essai définitif sont attendus. Cela fait de cette méthode d'analyse un outil de choix pour évaluer la fiabilité des résultats cas-témoins, souvent discordant, visant à préciser l'effet d'un variant génique en rapport avec une maladie donnée (**Moghimi *et al.*, 2018 ; Vishwakarma *et al.*, 2019**).

Depuis la mise en place de cette méthodologie par **Glass *et al.*** en 1976, et son utilisation, pour la première fois en 1983 pour évaluer l'effet anti-coagulant dans le post-infarctus, son usage aujourd'hui en recherche biomédicale est très répandu. À titre d'indication, sur la base de données PubMed, 21 méta-analyses ont été publiées en 1986 contre 6 859 en 2010 (**Singh *et al.*, 2018**) et 19 782 en 2020 (**Miao *et al.*, 2020**).

Dans ce sens, nous nous sommes intéressés à la détermination de la part de plusieurs gènes particuliers, impliqués dans diverses voies métaboliques, répondant à ces critères, pour prospecter leurs éventuels imputations dans la genèse des cancers du sein. Notre choix a porté sur les polymorphismes : m1 (T3801C) du gène *CYP1A1*, C677T et A1298C du gène *MTHFR* ainsi que le variant I/D du gène *ACE*.

Après une recherche bibliographique rigoureuse en utilisant la base de données PubMed (publications parues avant le 31 décembre 2019) et applications des critères d'exclusions fixés, nous avons retenu, pour notre étude, un certain nombre de publications (**tableau V**).

Tableau V : Nombre d'études retenues pour la méta-analyse de chaque polymorphisme

Polymorphisme	ACE I/D	CYPAIA T3801C	MTHFR C677T	MTHFR A1298C
Nombre d'études trouvées	20	37	119	54
Nombre d'études retenues	16	21	26	26

1- Variant m1 (T3801C) du gène *CYP1A1*

Au cours de ces dernières décennies, de nombreux progrès ont été accomplis dans la compréhension des naissances et des mécanismes d'évolution des cancers. Il est admis à présent que les cancers ont une origine génétique et une origine environnementale. La participation de l'environnement dans la survenue des cancers a été suspectée depuis longtemps. Dès le 18^{ème} siècle, la fréquence des cancers du scrotum chez les ramoneurs a été associée à leur environnement professionnel. Au cours des dernières décennies, de nombreux exemples de la part de l'environnement dans l'apparition de cancers spécifiques ont été établis : amiante et mésothéliome, rayonnement UV et mélanome, trichloréthylène et cancer du rein (**John et al., 2005 ; Golmohammadzadeh et al., 2019**).

La part relative de l'environnement et des facteurs génétiques dans l'apparition des cancers mammaires n'est pas simple à préciser. Une distinction trop marquée entre mécanismes génétiques et environnementaux semble pourtant particulièrement simpliste de nos jours puisque les polymorphismes génétiques pourraient expliquer partiellement la susceptibilité individuelle aux conséquences toxiques de certaines substances polluantes (**Bicar, 2018 ; Vishwakarma et al., 2019**).

Les organismes peuvent être continuellement exposés à une grande diversité de molécules chimiques (contaminants de l'environnement et de l'alimentation, médicaments). Ces molécules de petite taille sont le plus souvent trop hydrophobes et de ce fait doivent d'abord être métabolisées avant d'être éliminées par les voies biliaires et urinaires. Pour accroître l'hydrophilie des particules exogènes, les organismes ont développé des systèmes de détoxification diversifiés et performants. Trois phases sont communément essentielles à ce processus. La première d'entre elles (phase I) est sous le contrôle d'enzymes qui créent un groupement fonctionnel (-OH, -COOH, -NH₂, -SH) sur le xénobiotique. Le principal système enzymatique est représenté par les cytochromes P450 (CYP) mais d'autres enzymes peuvent également intervenir, notamment les flavines monooxygénases, les alcool déshydrogénases, les estérases, les monoamine oxydases (**Touati, 2013**).

Les CYP forment une superfamille d'hémoprotéines divisées en familles, sous-familles et isoformes qui assurent la prise en charge de nombreuses molécules exogènes et endogènes (32 sous-familles et 50 gènes fonctionnels ont été identifiés). Elles sont exprimées dans quasiment tous les tissus. Néanmoins, quel que soit le tissu et en premier lieu le foie, les quantités des CYP peuvent fortement varier d'un individu à l'autre. Elles sont modulées par des facteurs génétiques, physiopathologiques et environnementaux. Les différences individuelles dans les aptitudes de biotransformation d'une part et dans les capacités de protection ou de défenses de l'organisme d'autre part expliquent les différences de susceptibilité des individus aux agressions d'origine chimique ou physique (**Touati, 2013 ; Golmohammadzadeh et al., 2019 ; Miao et al., 2020**).

Les polymorphismes du gène *CYP1A1* font partie de plusieurs facteurs de risque de divers types de cancers, mais leur influence sur le cancer du sein reste assez controversée. Après une recherche rigoureuse, nous avons recensées 21 études, exploitables pour une méta-analyse, ayant prospecté l'implication du polymorphisme m1 (T3801C) du gène *CYP1A1* dans la genèse des cancers mammaires. Les données relatives à ces études sont précisés dans le **tableau VI ainsi que les figures 11 et 12** ci-après.

Tableau VI : Recueil des fréquences génotypiques et alléliques des études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme m1 du gène *CYP1A1*.

N°	Auteur	Pays (ethnie)	Patients											Témoins										
			Cohorte	Génotype TT	TT (%)	Génotype TC	TC (%)	Génotype CC	CC (%)	Allèle T	T (%)	Allèle C	C (%)	Cohorte	Génotype TT	TT (%)	Génotype TC	TC (%)	Génotype CC	CC (%)	Allèle T	T (%)	Allèle C	C (%)
01	Taioli <i>et al.</i> , 1999	Amérique (Africains)	25	09	36,00	12	48,00	04	16,00	30	60,00	20	40,00	118	69	58,47	44	37,29	05	4,24	182	77,12	54	22,89
02	Krajcinovic <i>et al.</i> , 2001	Canada	135	120	88,89	14	10,37	01	0,74	254	94,08	16	5,93	201	181	90,05	19	9,45	01	0,50	381	94,78	21	5,23
03	Miyoshi <i>et al.</i> , 2002	Japan (Asiatique)	195	85	43,59	83	42,56	27	13,85	253	64,87	137	35,13	272	86	31,62	139	51,10	47	17,28	311	57,17	233	42,83
04	LI <i>et al.</i> , 2004	Mixe	333	240	72,07	83	24,92	10	3,00	563	84,53	103	15,46	376	269	71,54	98	26,06	9	2,39	636	84,57	109	15,42
05	LI <i>et al.</i> , 2004	Mixe	345	242	70,14	88	25,51	15	4,35	572	82,90	118	17,11	319	221	69,28	87	27,27	11	3,45	529	82,92	109	17,09
06	LI <i>et al.</i> , 2004	Amérique (Caucasiens)	413	327	79,18	78	18,89	08	1,94	732	88,63	94	11,39	415	325	78,31	83	20,00	07	1,69	733	88,31	97	11,69
07	LI <i>et al.</i> , 2004	Amérique (Africains)	265	155	58,49	93	35,09	17	6,42	403	76,04	127	23,97	280	165	58,93	102	36,43	13	4,64	432	77,15	128	22,86
08	Hefler <i>et al.</i> , 2004	Allemagne (Caucasiens)	391	332	84,91	56	14,32	03	0,77	720	92,07	62	7,93	1699	1361	80,11	325	19,13	13	0,77	3047	89,68	351	10,34
09	Boyapati <i>et al.</i> , 2005	Chine	359	147	40,95	157	43,73	55	15,32	451	62,82	267	37,19	417	165	39,57	182	43,65	70	16,79	512	61,40	322	38,62
10	Boyapati <i>et al.</i> , 2005	Chine	735	272	37,01	350	47,62	113	15,37	894	60,82	576	39,18	753	277	36,79	361	47,94	115	15,27	915	60,76	591	39,24
11	Le marchand <i>et al.</i> , 2005	USA (Américains)	1339	743	55,49	493	36,82	103	7,69	1979	73,90	699	26,10	1370	722	52,70	530	38,69	118	8,61	1974	72,05	766	27,96
12	Boyapati <i>et al.</i> , 2005	Chine (Asiatique)	1120	433	38,66	517	46,16	170	15,18	1383	61,74	857	38,26	1196	453	37,88	556	46,49	187	15,64	1462	61,13	930	38,89
13	Okobia <i>et al.</i> , 2005	Nigéria (Africains)	220	135	61,36	69	31,36	16	7,27	339	77,04	101	22,95	218	130	59,63	71	32,57	17	7,80	331	75,92	105	24,09
14	Shen <i>et al.</i> , 2006	Chine (Asiatique)	250	83	33,20	125	50,00	42	16,80	291	58,20	209	41,80	268	128	47,76	109	40,67	31	11,57	365	68,10	171	31,91
15	Singh <i>et al.</i> , 2006	Inde (Asiatiques)	105	53	50,48	43	40,95	09	8,57	149	70,96	61	29,05	116	58	50,00	45	38,79	13	11,21	161	69,40	71	30,61
16	Singh <i>et al.</i> , 2007	Inde (Asiatiques)	146	94	64,38	35	23,97	17	11,64	223	76,37	69	23,63	162	94	58,02	53	32,72	15	9,26	241	74,38	83	25,62
18	Syamala <i>et al.</i> , 2010	Inde (Asiatiques)	219	93	42,47	87	39,73	39	17,81	273	62,34	165	37,68	367	243	66,21	106	28,88	18	4,90	592	80,65	142	19,34
19	Syamala <i>et al.</i> , 2010	Inde (Asiatiques)	140	55	39,29	56	40,00	29	20,71	166	59,29	114	40,71	367	243	66,21	106	28,88	18	4,90	592	80,65	142	19,34
20	Naushad <i>et al.</i> , 2011	Inde (Asiatiques)	342	168	49,12	125	36,55	49	14,33	461	67,40	223	32,61	253	140	55,34	98	38,74	15	5,93	378	74,71	128	25,30
21	Kiruthiga <i>et al.</i> , 2011	Inde (Asiatiques)	50	30	60,00	17	34,00	03	6,00	77	77,00	23	23,00	50	36	72,00	12	24,00	02	4,00	84	84,00	16	16,00

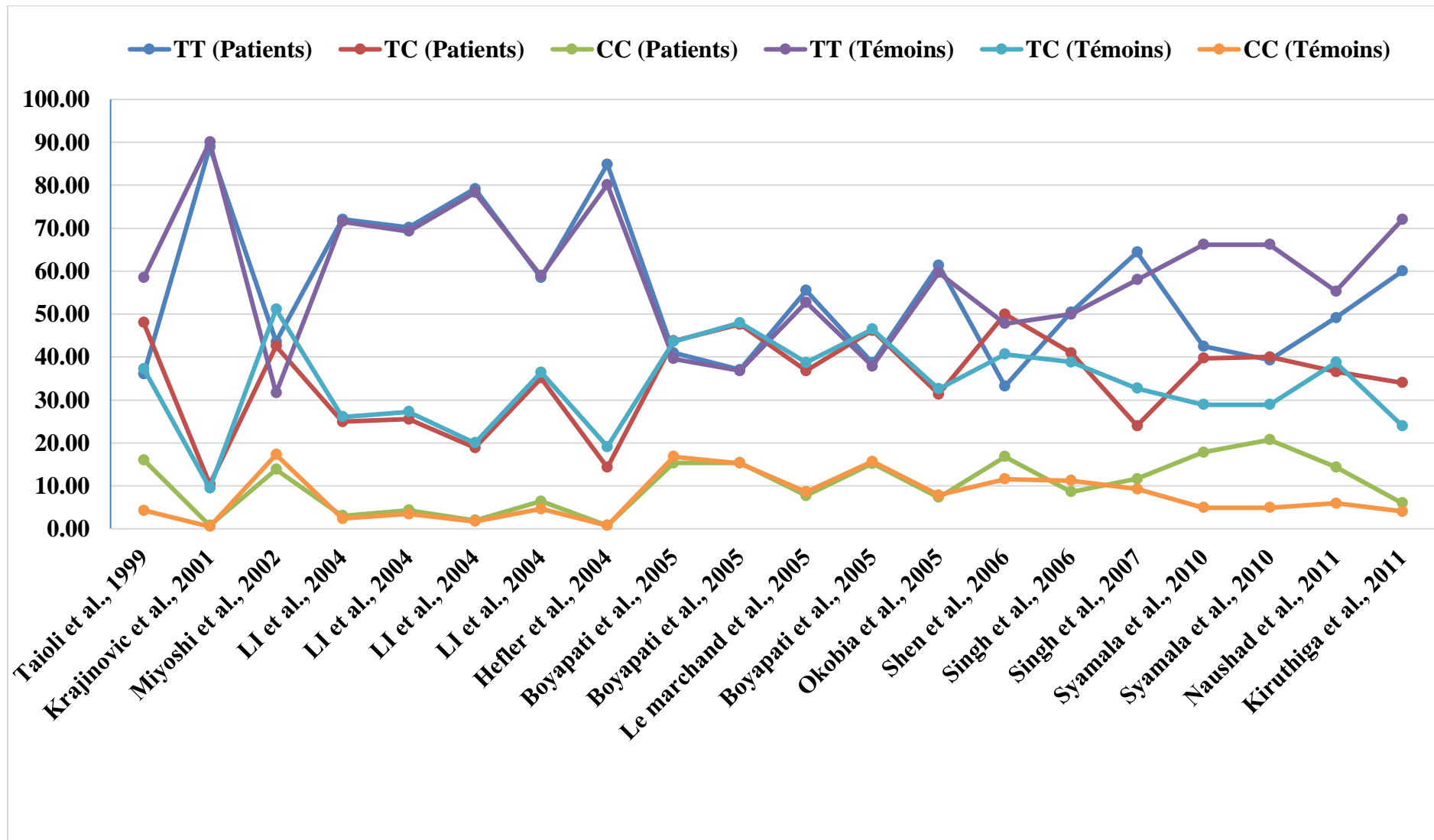


Figure 11 : Représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans les études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme m1 du gène *CYP1A1*.

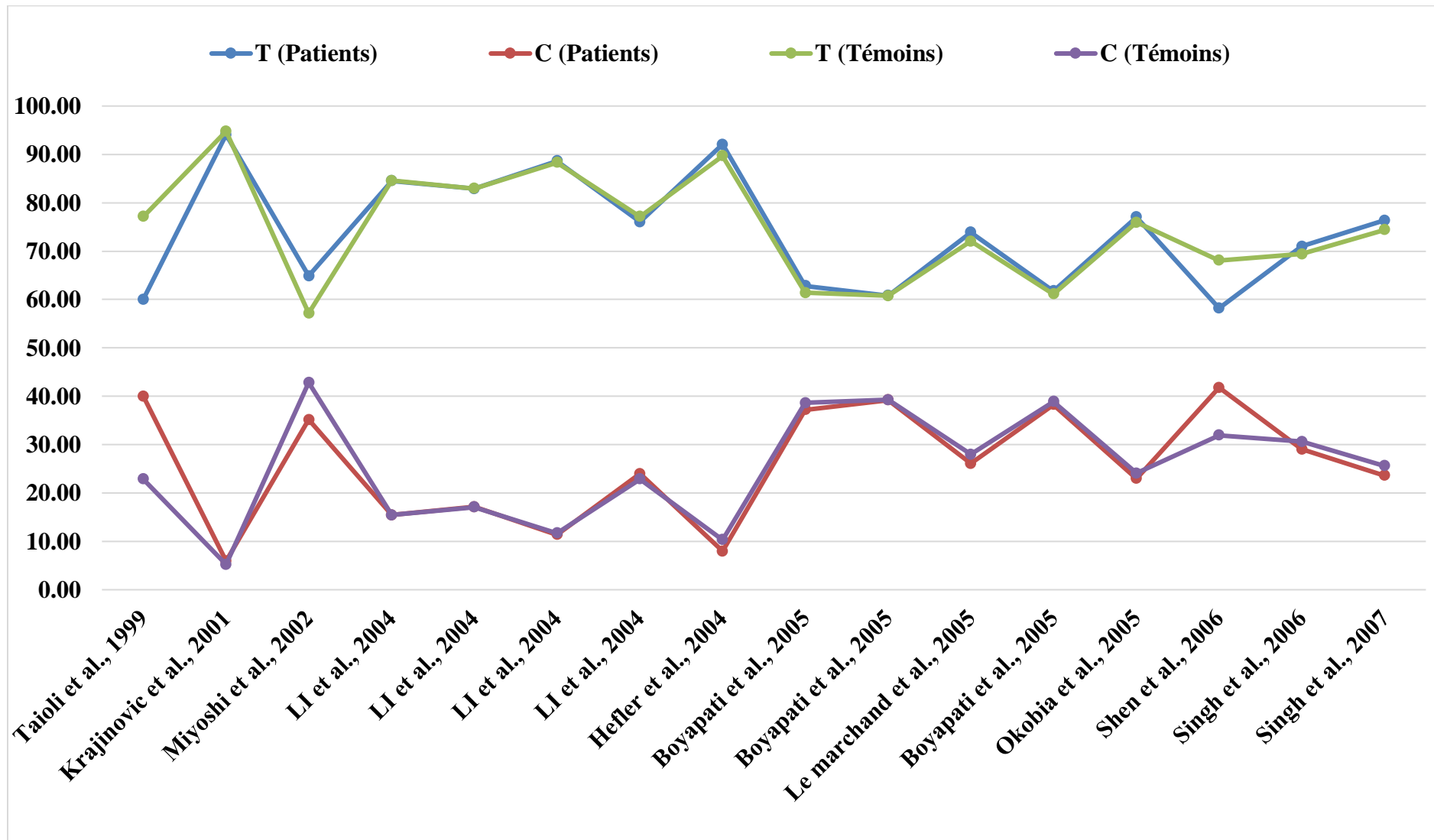


Figure 12 : Représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans les études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme m1 du gène *CYP1A1*.

L'implication de ce polymorphisme du gène *CYP1A1* dans la genèse du cancer du sein a été prospectée, pour la première fois, en 1999 par Taioli *et al* sur une population afro-américaine (USA). Les résultats obtenus ont été probants avec un risque significatif de survenue de cette pathologie cancéreuse chez des femmes d'ethnie afro-américaine porteuses de l'allèle muté : allèle C pour le génotype TC et particulièrement celles avec un génotype CC. Ce travail de recherche a ouvert la voie à d'autres études construites sur le même modèle (cas-témoins) visant à préciser l'effet réel de ce variant génique dans l'apparition des cancers mammaires. Ces études, réalisées ultérieurement, ont rapporté des résultats contradictoires. Certaines publications, à l'instar de celles de **Ishibe *et al.*, 1998 ; Ezzeldin *et al.*, 2017 ; Chacko *et al.*, 2004** ont indiqué que ce polymorphisme était significativement associés au risque de cancer du sein. En revanche, d'autres, comme celle publiée par **Bailey *et al.*, 1999** n'ont pas réussi à démontrer une telle association. Dans une méta-analyse parue en 2010 regroupant 10520 cas et 14567 témoins, il a été conclu qu'il n'y avait pas d'association significative entre le polymorphisme d'intérêt et le risque de cancer du sein (**Yao *et al.*, 2010**). Cette étude rapporte même un risque plus faible de cancer du sein chez les porteuses Japonaises et Brésiliennes de l'allèle variant C. Ce constat a également été dressé par deux autres auteurs qui sont arrivés à des conclusions similaires (**Miyoshi *et al.*, 2002 ; Da Fonte de Amorim *et al.*, 2002**).

Une association entre l'allèle délétère et un risque élevé de cancer du sein a été décrit par plusieurs auteurs et sur plusieurs ethnies (**Li *et al.*, 2004 ; Chacko *et al.*, 2005 ; Shen *et al.*, 2006 ; Gulyaeva *et al.*, 2008 ; Naushad *et al.*, 2011 ; Khvostova *et al.*, 2012**). Dans une étude cas-témoins réalisée en 2010 par **Syamala *et al.***, il a été rapporté que les femmes Indiennes avec des génotypes TC et CC pour le polymorphisme d'intérêt peuvent être considérées comme étant à risque génétique pour le cancer du sein. Dans une autre étude cas-témoins portant sur 1140 patientes Chinoises, il a été conclu que ce variant allélique pourrait même être considéré comme un marqueur génétique associé à un mauvais pronostic du cancer du sein chez les femmes Chinoises (**Long *et al.*, 2007**).

Selon une autre étude réalisée en 2006 par **Shen *et al.***, le risque de cancer du sein est doublé pour l'hétérozygote (TC) et l'homozygote (CC) par rapport au génotype sauvage (TT). À l'inverse, **Miyoshi *et al.*, 2002** ont conclu à un risque plus faible de développer un cancer du sein chez les femmes Japonaises porteuses de l'allèle étudié et supposé délétère du gène *CYP1A1*.

Ces résultats, vraisemblablement incohérents, peuvent être expliqués par plusieurs raisons : des tailles d'échantillons différentes, des variations ethniques parmi les populations étudiées, ainsi qu'à une exposition différente à divers facteurs de risque environnementaux selon les régions géographiques.

Ces résultats contradictoires nous ont amené à réaliser une méta-analyse pour préciser l'effet de ce polymorphisme dans le développement des cancers mammaires. Les données des 21 études retenues sont rassemblées dans le tableaux ci-après. Ces données concernent au total 7127 patientes et 9217 témoins supposés sain.

Tableau VII : Résultat du regroupant des études CS vs polymorphisme m1 du gène *CYP1A1*.

	Témoins		Patientes		Odds Ratio	Rapport de vraisemblance négatif	Rapport de vraisemblance positif	<i>p</i>
	%	n	%	n				
TT	58,22	5366	53,54	3816	-	-	-	-
TC	33,92	3126	36,21	2581	1,161	0,937	1,088	0,403
CC	07,86	725	10,24	730	1,415	0,852	1,207	0,160
TC + CC	92,14	8492	89,75	6397	1,059	0,975	1,033	0,626
Allele T	75,20	13858	71,65	10213	-	-	-	-
Allele C	24,80	4569	28,35	4041	1,200	0,921	1,106	0,2834

L'analyse des résultats du génotypage du *CYP1A1* pour le polymorphisme T3801C révèle une distribution des fréquences génotypiques et alléliques assez homogène entre malades et témoins. En effet, et ce dans les deux cohortes, le génotype sauvage TT est le plus fréquent (53,54% pour les malades et 58,22% pour les témoins) suivi de l'hétérozygote TC (36,21% et 33,92%) et enfin de l'homozygote muté CC (10,24% et 07,86%). De même, la fréquence de l'allèle morbide est de 28,35% pour les femmes atteintes d'un cancer du sein et de 24,80% pour les témoins. Après calcul de l'OR, de la *p-value* et soumission des données à analyse par le logiciel *Comprehensive Meta-Analysis Software* (CMA), toutes les différences de distribution génotypiques et alléliques observées n'étaient pas statistiquement significatives.

L'absence de corrélation trouvée entre ce polymorphisme et la survenue du cancer du sein n'exclut pas totalement son effet possible dans la genèse de cette pathologie cancéreuse. N'oubliant pas que l'enzyme CYP1A1 fait partie d'un système composé d'une multitude d'autres enzymes exerçant des fonctions similaires. Il est probable que les effets génétiques de faible pénétrance du polymorphisme d'intérêt peuvent dépendre en grande partie de l'interaction avec d'autres polymorphismes et/ou d'une exposition environnementale particulière, y compris les facteurs diététiques et environnementaux liés à des professions et/ou des habitats particuliers (**Jing-Yi et al., 2020**).

Le cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) est l'une des enzymes les plus importantes de la phase I de détoxification des xénobiotiques exprimée dans le tissu mammaire. Cette enzyme est impliquée dans le métabolisme des œstrogènes et des carcinogènes mammaires. Elle est principalement responsable de l'activation métabolique des HAP et des amines hétérocycliques (HCA). De cette façon, de nombreux HAP, comme le benzo(a)pyrène, peuvent devenir activés pour former des produits nocifs qui peuvent se lier par liaison covalente aux acides nucléiques et aux protéines ce qui entraîne la production de radicaux libres et d'adduits d'ADN (**McManus et al., 1990**).

L'effet du polymorphisme génétique sur l'induction du cancer peut être attribué à différentes voies telles que la bioactivation de la phase I des xénobiotiques et l'implication dans le métabolisme des œstrogènes (conversion des métabolites en cancérogènes) qui conduit à une augmentation du risque de cancer du sein (**Khvostova et al., 2012**), ou en raison de l'activation de carcinogènes mammaires par les métabolites du tabac (**Miyoshi et al., 2002**). En outre, l'inhalation de produits chimiques, la pollution de l'air par les générateurs électriques dans les banlieues urbaines et les cancérogènes peuvent augmenter le niveau d'expression / mutation du *CYP1A1* dans les tissus cibles. L'activation via le récepteur d'hydrocarbure aryle (AhR), en affectant les voies de signalisation cellulaire, pourrait refléter le rôle de l'AhR dans la progression tumorale (**Singh et al., 2008 ; Pena, 2011**). Le mécanisme d'interaction entre AhR et *CYP1A1* ou *CYP2*, où les deux sont impliqués dans le métabolisme des œstrogènes, ce qui peut entraîner une modification des taux de stéroïdes modulant la bioactivation des agents thérapeutiques et des xénobiotiques et augmentant le risque de cancer du sein chez les femmes qui fument. Une relation entre le génotype *CYP1A1* 3801CC et le cancer du sein a été identifiée chez les femmes qui ont connu un âge plus précoce à la ménarche par rapport aux femmes qui ont connu un âge plus avancé à la ménarche (**Huang et al., 1999**).

En fait, les femmes dont les premières menstruations sont précoces sont exposées aux œstrogènes pendant une période plus longue, ce qui pourrait amplifier l'effet du génotype *CYP1A1* 3801CC sur les tissus mammaires (Huang *et al.*, 1999). Selon ces mêmes auteurs, le risque de cancer du sein est plus élevé chez les femmes ayant un IMC élevé. Le génotype du variant CC pour polymorphisme d'intérêt était surreprésenté chez les femmes pré-obèses et obèses, ce qui suggère que le variant CC pourrait affecter la sensibilité à la cancérogenèse mammaire (Huang *et al.*, 1999).

Un mécanisme plausible pour cette association est que les femmes obèses ont un taux d'œstrogènes circulants plus élevé causé par la conversion des androgènes en œstrogènes dans le tissu adipeux. En dehors de cette possibilité, les femmes obèses ont un taux de formation plus élevé de composés génotoxiques qui peuvent conduire à la formation d'adduits à l'ADN dans les cellules mammaires (Mitrunen et Hirvonen, 2003 ; Yang *et al.*, 2011).

2- Variants C677T et A1298C du gène *MTHFR*

La *MTHFR* fait aujourd'hui office de candidat idéal à l'étude du polymorphisme génétique associé avec un risque accrue de développer une pathologie cancéreuse. En effet, la *MTHFR*, enzyme clef du métabolisme des folates, est impliquée dans la synthèse de l'ADN, sa réparation et sa méthylation. De part ces fonctions multiples, on peut aisément concevoir le fait que de nombreuses recherches ont été orientées dans ce sens (Chango, 2010).

Deux polymorphismes communs pour le gène *MTHFR*, C677T et A1298C, modifiant l'activité de l'enzyme ont été identifiés et largement étudiés. La variation C677T (Ala222Val) affecte le domaine catalytique de la *MTHFR*, créant une enzyme thermolabile dont l'activité catalytique est réduite, par rapport à l'enzyme de génotype thermostable, d'environ 60 à 70% pour les homozygotes et à un niveau intermédiaire pour les hétérozygotes (35 à 40%) (Laurent *et al.*, 2004). Ce polymorphisme entraîne une diminution des niveaux de 5-méthyl THF, une accumulation de 5,10-méthylène THF, d'où une augmentation des niveaux d'homocystéine plasmatique et des changements dans la composition cellulaire des dérivés des folates monocarbonés avec apparition de poly-glutamates THF formylés (Ma *et al.*, 1997). Cette perte d'activité entraîne une diminution des niveaux de 5,10-méthylène-THF, substrat de *MTHFR* nécessaire à la synthèse de thymidylate, ce qui entraîne une incorporation erronée de l'uracile dans l'ADN, une diminution de l'efficacité du système de réparation de l'ADN et une accumulation de cassures et de lésions au niveau des chromosomes (Ma *et al.*, 1997 ; Chen *et al.*, 2019).

Elle entraîne également une hypométhylation de l'ADN due à la baisse des niveaux de S-adénosyl-méthionine. À l'état homozygote, ce polymorphisme prédispose au développement d'une hyperhomocystéinémie importante (augmentation d'environ 25% du taux d'homocystéine), particulièrement lors d'une carence en folates. Cependant, en l'absence de carence en folates, les niveaux d'homocystéine plasmatique seraient bas et indépendants du génotype (**Kim, 2005 ; Chen *et al.*, 2019**).

L'autre polymorphisme A1298C (Glu429Ala) affecte le domaine régulateur en remplaçant une glutamate par une alanine au codon 429. L'activité de l'enzyme est diminuée mais de façon moins marquée que pour C677 et les individus homozygotes pour l'allèle C1298 ne semblent pas avoir des taux plasmatiques d'homocystéine plus élevés, sauf en la présence conjointe de l'allèle T677 (**Robien et Ulrich, 2003 ; Chen *et al.*, 2019**).

À la lumière de tous ce qui a été mentionné ci-dessus, nous avons entrepris un travail de recherche visant à prospecter, par une méta-analyse, l'implication des polymorphismes C677T et A1298C de la *MTHFR* dans l'apparition des cancers du sein. Après une recherche bibliographique approfondie, nous avons recueilli 26 études pour le variant C677T et 26 pour le A1298C. Les données recueillies dans ces études sont précisées dans les **tableaux VIII et IX** ainsi que les **figures 13, 14, 15 et 16** ci-après.

Tableau VIII : Recueil des fréquences génotypiques et alléliques des études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme C677T du gène *MTHFR*.

N°	Auteur	Pays (ethnie)	Patients											Témoins										
			Cohorte	Génotype CC	CC (%)	Génotype TC	TC (%)	Génotype TT	TT (%)	Allèle C	C (%)	Allèle T	T (%)	Cohorte	Génotype CC	CC (%)	Génotype TC	TC (%)	Génotype TT	TT (%)	Allèle C	C (%)	Allèle T	T (%)
1	Campbell <i>et al.</i> , 2002	Angleterre (Caucasiens)	335	140	41,79	162	48,36	33	9,85	442	65,97	228	34,03	233	118	50,64	92	39,48	23	9,87	328	70,38	138	29,61
2	Ergul <i>et al.</i> , 2003	Turquie (mixe)	118	60	50,85	41	34,75	17	14,41	161	68,23	75	31,79	193	94	48,7	87	45,08	12	6,22	275	71,24	111	28,76
3	Forsti <i>et al.</i> , 2004	Finlande (Caucasiens)	223	134	60,09	81	36,32	8	3,59	349	78,25	97	21,75	298	181	60,74	104	34,9	13	4,36	466	78,19	130	21,81
4	Lee <i>et al.</i> , 2004	Corée (Asiatique)	186	58	31,18	96	51,61	32	17,2	212	56,99	160	46,01	147	50	34,01	80	54,42	17	11,56	180	61,22	114	38,77
5	Justenhoven <i>et al.</i> , 2005	Allemagne (Caucasiens)	584	249	42,64	274	46,92	61	10,45	772	66,1	396	33,91	633	261	41,23	279	44,08	93	14,69	801	63,27	465	36,73
6	Kalemi <i>et al.</i> , 2005	Grèce (Caucasiens)	42	19	45,24	16	38,1	7	16,67	54	64,29	30	35,72	51	23	45,1	20	39,22	8	12,69	66	64,71	36	32,3
7	Reljic <i>et al.</i> , 2007	Croatie (Caucasiens)	93	40	43,01	44	47,31	9	9,68	124	66,67	62	33,34	65	27	41,54	34	52,31	4	6,15	88	67,7	42	32,31
8	Hekim <i>et al.</i> , 2007	Turquie (mixe)	40	22	55	16	40	2	5	60	75	20	25	68	38	55,88	26	38,24	4	5,88	102	75	34	25
9	Xu <i>et al.</i> , 2007	USA (mixe)	1063	398	37,44	476	44,78	189	17,78	1272	59,83	854	40,17	1104	440	39,86	509	46,11	155	14,04	1389	62,92	819	37,1
10	Macis <i>et al.</i> , 2007	Italie (Caucasiens)	46	14	30,43	20	43,48	12	26,09	48	52,17	44	47,83	80	28	35	41	51,25	11	13,75	97	60,63	63	39,38
11	Kotsopoulos <i>et al.</i> , 2008	Canada (Caucasiens)	944	383	40,57	421	44,6	140	14,83	1187	62,87	701	37,13	680	252	37,06	341	50,15	87	12,79	845	62,14	515	37,87
12	Langsenlehner <i>et al.</i> , 2008	Autriche (Caucasiens)	105	51	48,57	43	40,95	11	10,48	145	69,05	65	30,96	105	40	38,1	48	45,71	17	16,19	128	60,96	82	39,05
13	Inoue <i>et al.</i> , 2008	Singapore (Asiatique)	380	239	62,89	120	31,58	21	5,53	598	78,68	162	21,32	662	393	59,37	226	34,14	43	6,5	1012	76,44	312	23,57
14	Cam <i>et al.</i> , 2009	Turquie (mixe)	110	48	43,64	49	44,55	13	11,82	145	65,92	75	34,1	95	47	49,47	42	44,21	6	6,32	136	71,58	54	28,43
15	Henriquez <i>et al.</i> , 2009	Espagne (Caucasiens)	135	52	38,52	65	48,15	18	13,33	169	62,6	101	37,41	292	107	36,64	138	47,26	47	16,1	352	60,27	232	39,73
16	Maruti <i>et al.</i> , 2009	USA (mixe)	318	133	41,82	139	43,71	46	14,47	405	63,68	231	36,33	647	301	46,52	284	43,89	62	9,58	886	68,47	408	31,53
17	Ericson <i>et al.</i> , 2009	Suède (Caucasiens)	540	255	47,22	235	43,52	50	9,26	745	68,98	335	31,02	1074	531	49,44	452	42,09	91	8,47	1514	70,49	634	29,52
18	Ma <i>et al.</i> , 2009	Brésil (mixe)	458	225	49,13	188	41,05	45	9,83	638	69,66	278	30,36	458	222	48,47	187	40,83	49	10,7	631	68,89	285	31,12
19	Ma <i>et al.</i> , 2009	Japon (Asiatique)	388	124	31,96	183	47,16	81	20,88	431	55,54	345	44,46	387	115	29,72	188	48,58	84	21,71	418	54,01	356	46

20	Bentley et al., 2010	USA (Caucasiens)	939	346	36,85	402	42,81	191	20,34	1094	58,26	784	41,75	1226	429	34,99	592	48,29	205	16,72	1450	59,14	1002	40,87
21	Prasad et Wilkhoo, 2011	Inde (Asiatique)	130	124	95,38	5	3,85	1	0,77	253	97,31	7	2,7	125	116	92,8	8	6,4	1	0,8	240	96	10	4
22	Wu et al., 2012	Chine (Asiatique)	75	32	42,67	30	40	13	17,33	94	62,67	56	37,33	75	37	49,33	32	42,67	6	8	106	70,67	44	29,34
23	Akilzhanova et al., 2013	Kazakhstan (Asiatique)	315	181	57,46	109	34,6	25	7,94	471	74,76	159	25,24	604	287	47,52	269	44,54	48	7,95	843	69,79	365	30,22
24	Lu et al., 2015	Chine (Asiatique)	560	170	30,36	288	51,43	102	18,21	628	56,08	492	43,93	560	226	40,36	250	44,63	84	15	702	62,68	418	37,32
25	Pooja et al., 2015	Inde (Asiatique)	588	437	74,32	134	22,79	17	2,89	1008	85,72	168	14,29	508	386	75,98	111	21,85	11	2,17	883	86,91	133	13,1
26	Awwad et al., 2015	Jordanie (Caucasiens)	150	66	44	69	46	15	10	201	67	99	33	146	79	54,11	51	34,93	16	10,96	209	71,58	83	28,43

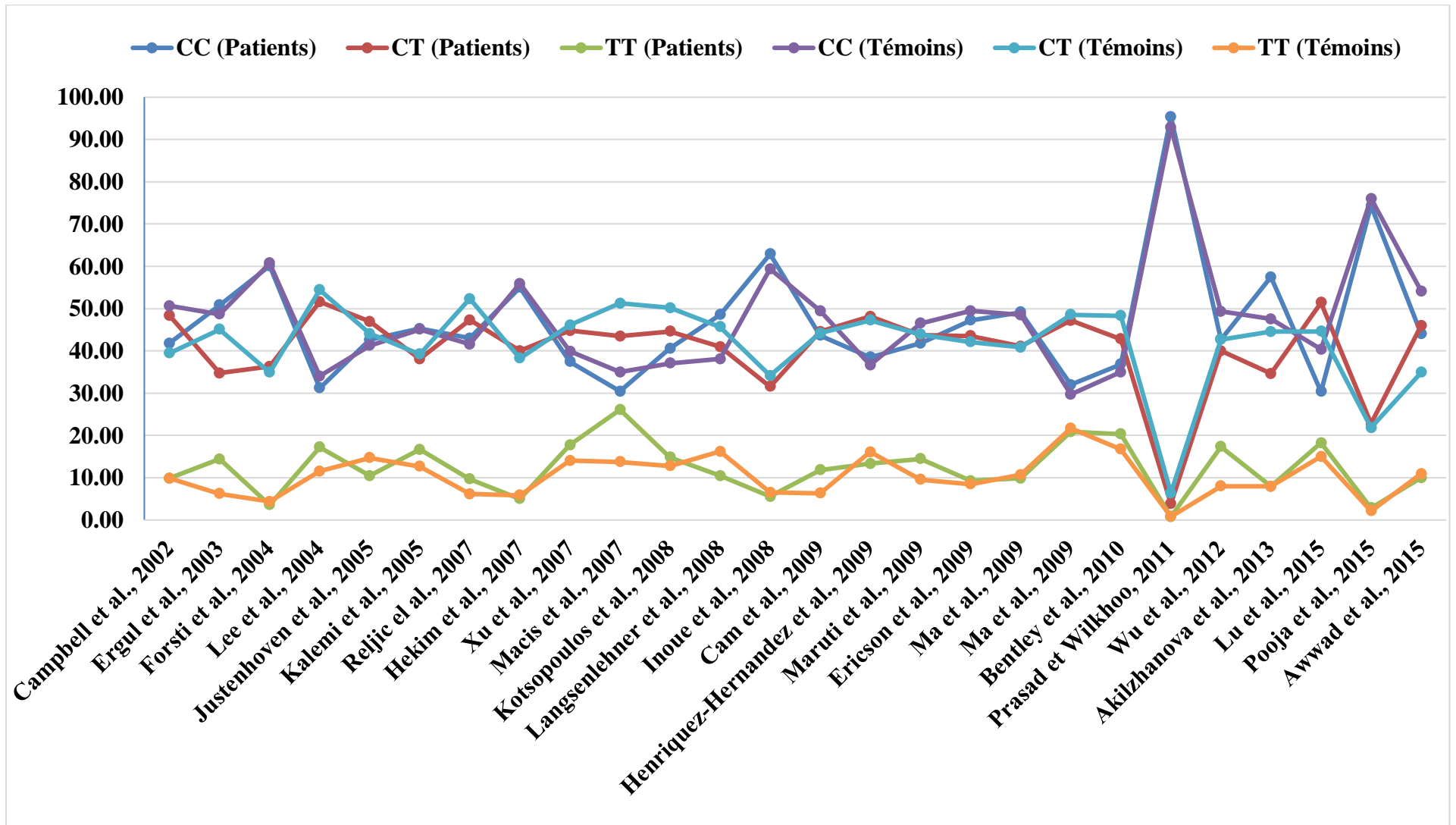


Figure 13 : Représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans les études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme C677T du gène *MTHFR*.

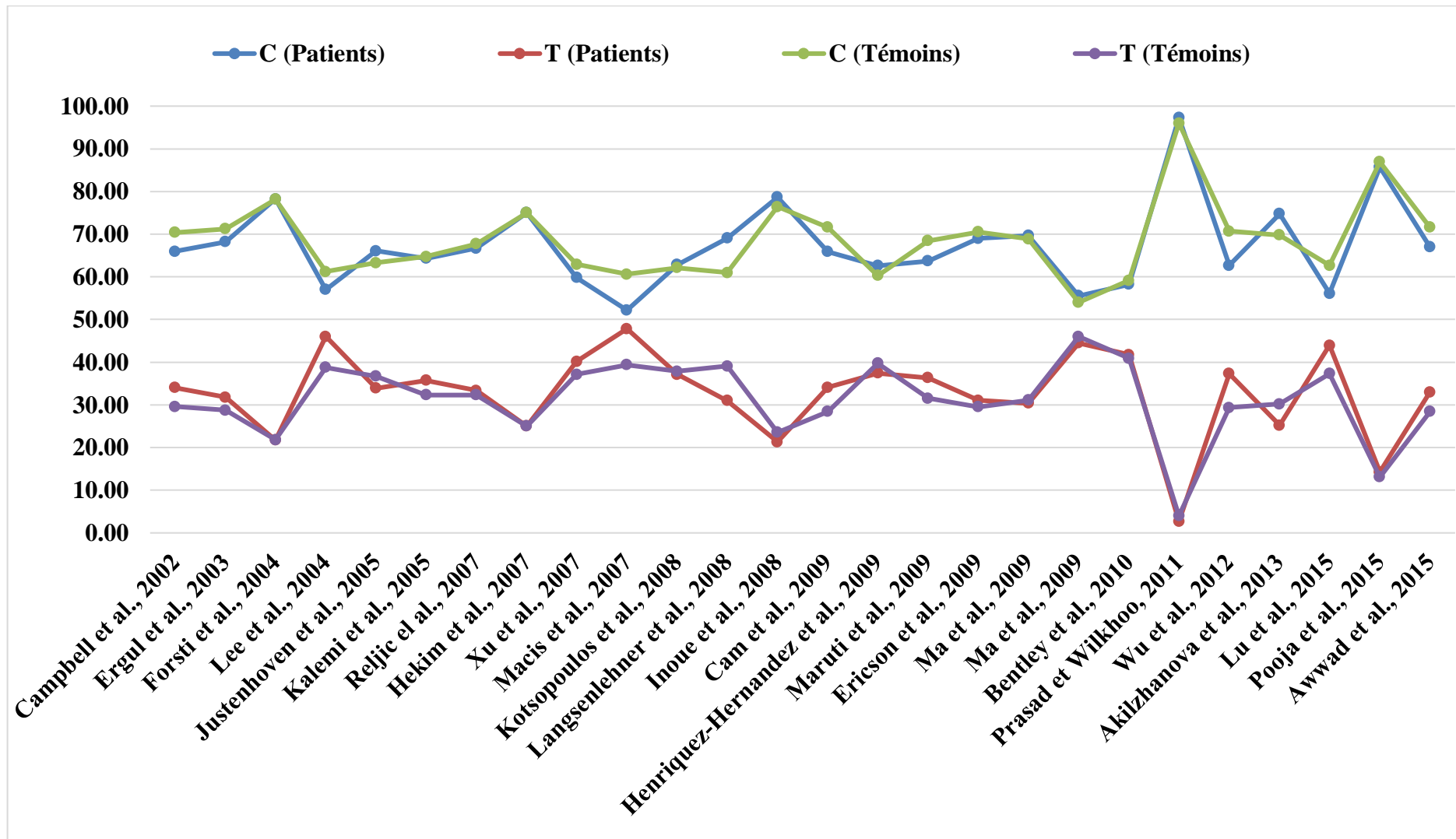


Figure 14 : Représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans les études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme C677T du gène *MTHFR*.

Tableau IX : Recueil des fréquences génotypiques et alléliques des études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme A1298C du gène *MTHFR*.

N°	Auteur	Pays (ethnie)	Patients											Témoins										
			Cohorte	Génotype AA	AA (%)	Génotype AC	AC (%)	Génotype CC	CC (%)	Allèle A	A (%)	Allèle C	C (%)	Cohorte	Génotype AA	AA (%)	Génotype AC	AC (%)	Génotype CC	CC (%)	Allèle A	A (%)	Allèle C	C (%)
1	Sharp <i>et al.</i> , 2002	Angleterre (Caucasiens)	55	27	49,09	25	45,45	3	5,45	79	71,85	31	28,18	60	24	40	25	41,67	11	18,33	73	60,84	47	39,17
2	Ergul <i>et al.</i> , 2003	Turquie (Caucasiens)	118	50	42,37	48	40,68	20	16,95	148	62,71	88	37,29	193	90	46,63	85	44,04	18	9,33	265	68,65	121	31,35
3	Le marchand <i>et al.</i> , 2004	USA (Africains)	246	171	69,51	68	27,64	7	2,85	410	83,33	82	16,67	639	433	67,76	187	29,26	19	2,97	1053	82,39	225	17,6
4	Le marchand <i>et al.</i> , 2004	USA (Caucasiens)	320	160	50	118	36,88	42	13,13	438	68,44	202	31,57	415	211	50,84	166	40	38	9,16	588	70,84	242	29,16
5	Le marchand <i>et al.</i> , 2004	USA (Asiatique)	318	224	70,44	83	26,1	11	3,46	531	83,49	105	16,51	410	271	66,1	126	30,73	13	3,17	668	81,47	152	18,54
6	Forsti <i>et al.</i> , 2004	Finlande (Caucasiens)	223	94	42,15	102	45,74	27	12,11	290	65,02	156	34,98	298	133	44,63	127	42,62	38	12,75	393	65,94	203	34,06
7	Justenhoven <i>et al.</i> , 2005	Allemagne (Caucasiens)	582	273	46,91	256	43,99	53	9,11	802	68,91	362	31,11	634	295	46,53	266	41,96	73	11,51	856	67,51	412	32,49
8	Chou <i>et al.</i> , 2006	Chine (Asiatique)	142	104	73,24	30	21,13	8	5,63	238	83,81	46	16,2	285	172	60,35	95	33,33	18	6,32	439	77,02	131	22,99
9	Kalyankumar <i>et al.</i> , 2006	Inde (Caucasiens)	88	49	55,68	33	37,5	6	6,82	131	74,43	45	25,57	95	65	68,42	26	27,37	4	4,21	156	82,11	34	17,9
10	Stevens <i>et al.</i> , 2007	USA (mixe)	494	224	45,34	228	46,15	42	8,5	676	68,42	312	31,58	493	252	51,12	201	40,77	40	8,11	705	71,51	281	28,5
11	Kan <i>et al.</i> , 2007	Chine (Asiatique)	125	70	56	41	32,8	14	11,2	181	72,4	69	27,6	101	61	60,4	32	31,68	8	7,92	154	76,24	48	23,76
12	Inoue <i>et al.</i> , 2008	Singapore (Asiatique)	380	225	59,21	139	36,58	16	4,21	589	77,5	171	22,5	662	387	58,46	234	35,35	41	6,19	1008	76,14	316	23,87
13	Kotsopoulos <i>et al.</i> , 2008	Canada (Caucasiens)	941	466	49,52	390	41,45	85	9,03	1322	70,25	560	29,76	780	398	51,03	309	39,62	73	9,36	1105	70,84	455	29,17
14	Ma <i>et al.</i> , 2009	Japan (Asiatique)	388	254	65,46	119	30,67	15	3,87	627	80,8	149	19,21	387	256	66,15	116	29,97	15	3,88	628	81,14	146	18,87
15	Ericson <i>et al.</i> , 2009	Suède (Caucasiens)	541	242	44,73	242	44,73	57	10,54	726	67,1	356	32,91	1072	487	45,43	480	44,78	105	9,79	1454	67,82	690	32,18
16	Ma <i>et al.</i> , 2009	Brésil (mixe)	458	269	58,73	168	36,68	21	4,59	706	77,07	210	22,93	458	279	60,92	157	34,28	22	4,8	715	78,06	201	21,94
17	Ma <i>et al.</i> , 2010	Russie (Caucasiens)	831	398	47,89	353	42,48	80	9,63	1149	69,13	513	30,87	785	379	48,28	330	42,04	76	9,68	1088	69,3	482	30,7
18	Cerne <i>et al.</i> , 2011	Slovénie (Caucasiens)	524	258	49,24	219	41,79	47	8,97	735	70,14	313	29,87	269	131	48,7	117	43,49	21	7,81	379	70,45	159	29,56
19	Hosseini <i>et al.</i> , 2011	Iran (Caucasiens)	294	36	12,24	96	32,65	162	55,1	168	28,57	420	71,43	300	60	20	135	45	105	35	255	42,5	345	57,5
20	Papandreou <i>et al.</i> , 2011	Grèce (Caucasiens)	300	129	43	135	45	36	12	393	65,5	207	34,5	283	136	48,06	116	40,99	31	10,95	388	68,56	178	31,45

21	Lajin <i>et al.</i> , 2012	Syrie (Asiatique)	119	44	36,97	52	43,7	23	19,33	140	58,82	98	41,18	126	65	51,59	48	38,1	13	10,32	178	70,64	74	29,37
22	Wu <i>et al.</i> , 2012	Chine (Asiatique)	75	37	49,33	32	42,67	6	8	106	70,67	44	29,34	75	42	56	28	37,33	5	6,67	112	74,67	38	25,34
23	Akilzhanova <i>et al.</i> , 2013	Kazakhstan (Asiatique)	315	138	43,81	142	45,08	35	11,11	418	66,35	212	33,65	604	318	52,65	242	40,07	44	7,28	878	72,69	330	27,32
24	Wang <i>et al.</i> , 2014	Chine (Asiatique)	435	206	47,36	176	40,46	53	12,18	588	67,59	282	32,41	435	214	49,2	172	39,54	49	11,26	600	68,97	270	31,03
25	He <i>et al.</i> , 2014	Chine (Asiatique)	310	138	44,52	132	42,58	40	12,9	408	65,81	212	34,19	381	173	45,41	155	40,68	53	13,91	501	65,75	261	34,25
26	Lu <i>et al.</i> , 2015	Chine (Asiatique)	560	369	65,89	172	30,71	19	3,39	910	81,25	210	18,75	560	352	62,86	185	33,04	23	4,11	889	79,38	231	20,63

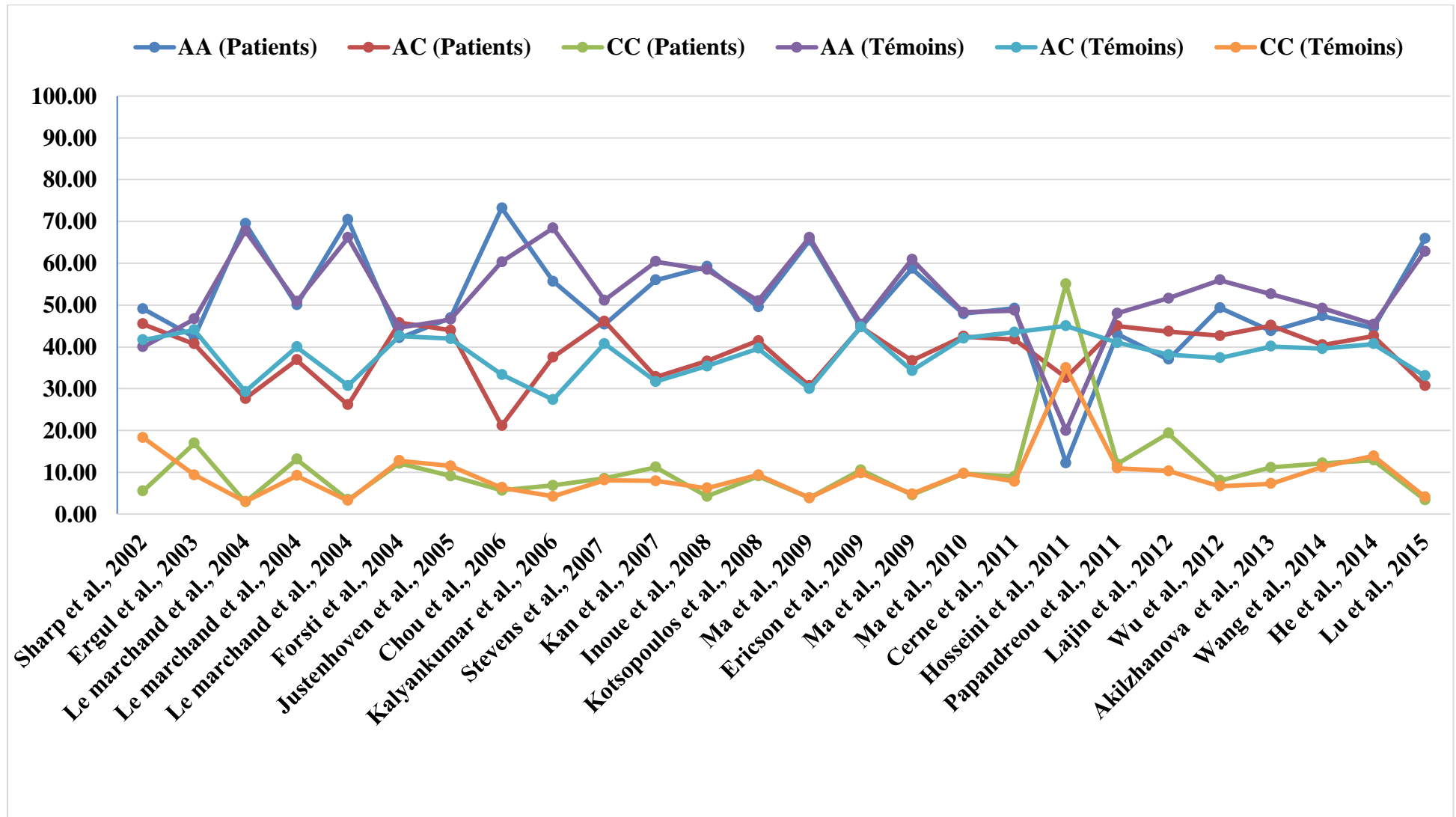


Figure 15 : Représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans les études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme A1298C du gène *MTHFR*.

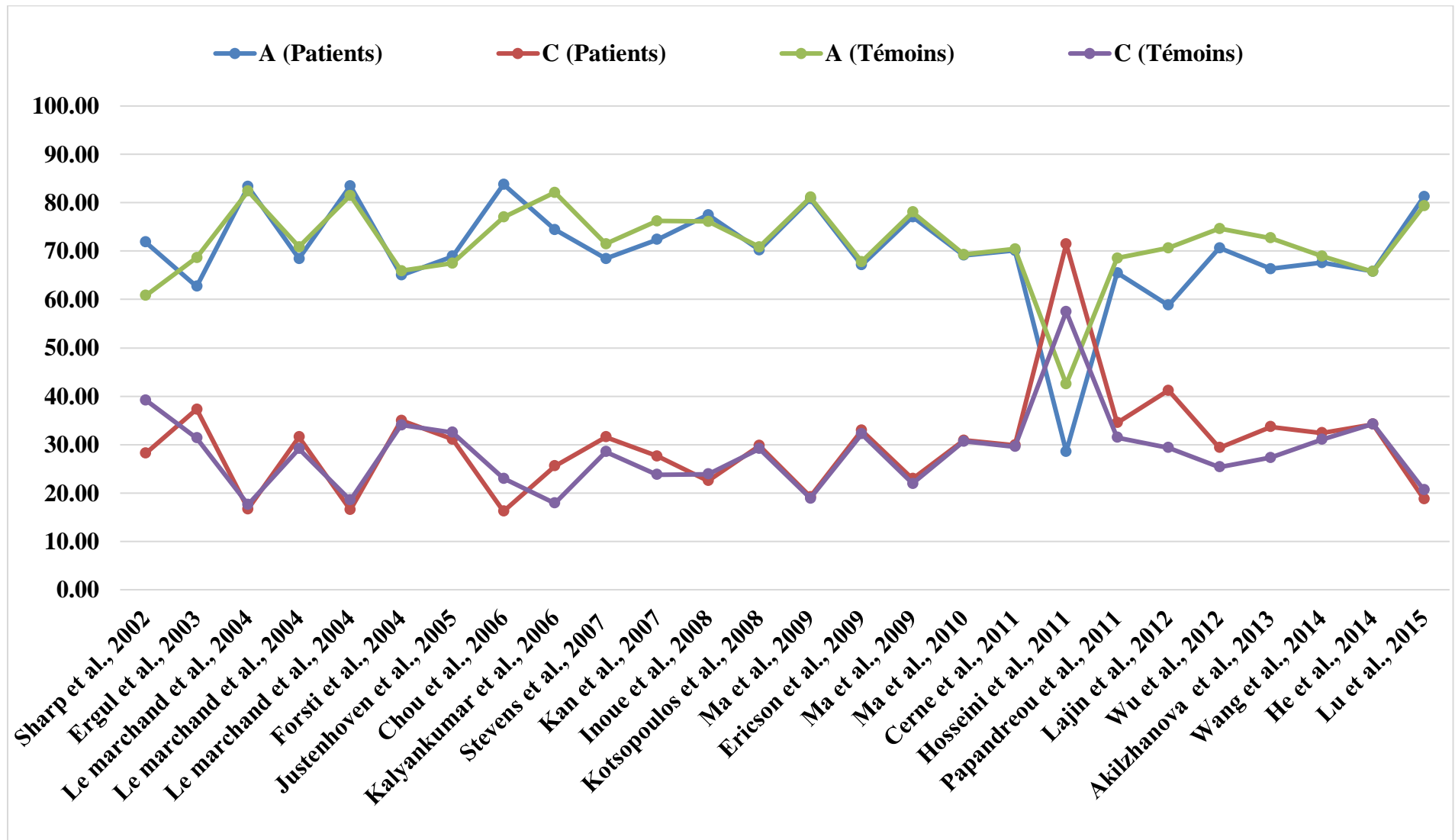


Figure 16 : Représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans les études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme A1298C du gène *MTHFR*.

Des études ont montré que de nombreuses variations génétiques peuvent être détectées dans le cancer du sein. En outre, de nombreuses études ont exploré l'association entre le polymorphisme C677T de la méthylène tétrahydrofolate réductase et le risque de cancer du sein. Cependant, les résultats obtenus étaient toujours incohérents. Par conséquent, une méta-analyse a été menée pour mieux apprécier le lien entre le polymorphisme C677T de la *MTHFR* et le risque de cancer du sein et apporter ainsi une précision concernant son effet réel.

L'association du polymorphisme C677T de la *MTHFR* avec le cancer du sein a été évoquée pour la première fois en 2000 (**McGlynn *et al.*, 2000**). En l'an 2004, **Justenhoven *et al*** ont mené une étude sur une population de 1412 sujets, 688 patientes atteintes d'un cancer de sein et 724 témoins, et ont démontré qu'il n'y avait pas de différence de risque pour les hétérozygote CT et les homozygote TT. Cette étude n'a pas trouvé de corrélation entre le polymorphisme C677T de la *MTHFR* et le risque de survenue de cancer du sein (**Justenhoven *et al.*, 2005**). Dans la même année, **Shrubsole *et al.***, dans une étude menée sur une population chinoise de 1144 patientes diagnostiquées pour un cancer du sein et 1236 contrôles, il a été conclu que le polymorphisme C677T n'est pas un facteur de risque pour le cancer du sein. En effet, la *p value* obtenue était de 0,58, mais l'association de ce polymorphisme avec une carence alimentaire en folates montre que la présence de ce variant allélique augmente le risque du cancer du sein particulièrement chez les patients ayant un génotype TT (OR = 2,16 et *p value* = 0,002) (**Shrubsole *et al.*, 2004**). En 2000, une étude Britannique a indiqué que le génotype TT réduit le risque du cancer du sein. Cette protection n'était pas évidente pour ceux qui avaient un taux bas des folates dans le sang ou qui suivaient un régime alimentaire faible en folates (**McGlynn *et al.*, 2000**).

Dans l'étude de **Wei-Yu Lin *et al*** sur une population de Taiwan en 2004, qui portait sur 88 patientes atteintes d'un cancer du sein et 344 témoins, la recherche d'une éventuelle corrélation entre le polymorphisme C677T et le risque de cancérogenèse mammaire a été menée. Néanmoins, les différences de distributions des génotypes entre patients et témoins étaient statistiquement non significatives (**Wei-Yu *et al.*, 2004**).

Des études plus récentes ont suggéré qu'une faible activité de la *MTHFR* est associée à un risque accru de cancer du sein d'apparition précoce. **L. He et Y. Shen** ont réalisé en 2017 une méta-analyse de 19260 patientes et 26364 témoins en Asie. Cette méta-analyse a démontré que la mutation 677CT de la *MTHFR*, pourrait augmenter le risque du cancer du sein en particulier chez les asiatiques.

D'après les résultats d'une méta-analyse effectuée par **Kaya et al., 2016**, une association modérément significative a été mise en évidence entre le polymorphisme C677T et cancer du sein. Dans l'étude de **Lu et al.**, les résultats suggèrent que le polymorphisme C677T de la *MTHFR* pourrait être significativement associé au risque et au pronostic du cancer du sein dans la population Chinoise (**Lu et al., 2015**). D'autre part, une association significative entre ce variant et le risque de cancer du sein a également été détectée chez les Caucasiens (**Campbell et al., 2002 ; Langsenlehner et al., 2003**).

L'étude de **Xinran Xu** réalisée en 2007 sur une population de l'Islande a montré que le polymorphisme C677T est responsable de l'augmentation du risque du cancer du sein (**Xinran Xu et al., 2007**). L'équipe de **Ian Campbell** et ces collaborateurs, dans une prospection qui a porté sur 335 patientes et 233 sujets présumés sains, a trouvé une association entre le polymorphisme C677T et le risque du cancer du sein chez les femmes de moins de 40 ans. Cependant, ce risque n'était pas présent chez celles qui ont des antécédents familiaux d'un cancer du sein. Cette étude a mis en exergue le fait que le polymorphisme C677T pourrait augmenter le risque du cancer du sein pour des tranches d'âges bien définies (**Campbell et al., 2002**). Une autre étude, l'une des plus récentes sur la thématique, a conclu au fait que les porteurs de l'allèle T pourraient présenter un risque plus élevé de cancer du sein chez les Asiatiques (**Nazki et al., 2014**).

Il est possible que cette contradiction dans les résultats rapportés soit liée à divers facteurs tel que l'origine ethnique, le régime alimentaire et l'environnement dans les différents pays, la taille de l'échantillon, les antécédents familiaux, le mode de vie ou même l'influence des facteurs de risque reconnus pour le cancer du sein tels que la prise de contraceptifs oraux (**Chen et al., 2019**).

La *MTHFR*, de par son rôle essentielle d'enzyme centrale dans le métabolisme des folates, elle joue un rôle important dans la synthèse de l'ADN et sa méthylation. Comme on le sait, le polymorphisme *MTHFR* C677T pourrait altérer l'activité enzymatique de l'enzyme, ce qui affecterait l'équilibre général des processus de réparation, de méthylation et de synthèse de l'ADN (**Eroglu et Akar, 2010**). Le polymorphisme *MTHFR* C677T est associé à une augmentation systématique des concentrations plasmatiques de l'homocystéine (**Jacques et al., 1996 ; Christensen et al., 1997 ; Verhoef et al., 1997**) et à une hypométhylation de l'ADN génomique (**McNulty et al., 2002**). Par conséquent, l'activité de la *MTHFR* pourrait avoir un effet éventuel sur l'origine et la progression du cancer du sein ainsi que de nombreuses autres pathologies cancéreuses (**Kim, 2005**).

Pour préciser les résultats opposés rapportés jusqu'à aujourd'hui concernant ce polymorphisme de la *MTHFR*, nous avons été amenés à réaliser une méta-analyse pour essayer d'apporter une clarification concernant son effet dans le développement des cancers du sein. Les données des 26 études retenues prises ensemble, sont ordonnées dans le tableaux ci-après. Ces données concernent au total 7377 patientes et 8961 témoins en bonne santé apparente.

Tableau X : Résultat du regroupant des études CS vs polymorphisme C677T du gène *MTHFR*.

	Témoins		Patientes		Odds Ratio	Rapport de vraisemblance négatif	Rapport de vraisemblance positif	P
	%	n	%	n				
CC	45,76	4101	45,28	3340	-	-	-	-
CT	42,73	3829	41,55	3036	0,986	0,985	1,012	0,476
TT	11,51	1031	13,57	1001	1,192	0,920	1,097	0,230
CT + TT	88,49	7930	86,83	6376	0,987	0,992	1,005	0,656
Allele C	67,13	12031	65,86	9716	-	-	-	-
Allele T	32,87	5891	34,14	5038	1,058	0,9743	1,031	0,341

À l'instar des résultats du génotypage du *CYP1A1* pour le polymorphisme T3801C, celles pour le polymorphisme C677T de la *MTHFR* révèle une distribution des fréquences génotypiques et alléliques suffisamment homogène entre malades et témoins, avec, toutefois, des fréquences très rapprochées entre les génotypes homozygote sauvage et hétérozygote. En effet, et ce dans les deux cohortes, le génotype sauvage CC est le plus fréquent (45,28% pour les malades et 45,76% pour les témoins) suivi de l'hétérozygote CT (41,55% et 42,73%) et enfin de l'homozygote muté TT (13,57% et 11,51%). De même, la fréquence de l'allèle morbide est de 34,14% pour les femmes atteintes d'un cancer du sein et de 32,87% pour les témoins. Après calcul de l'OR, de la *p-value* et soumission des données à analyse par le logiciel *Comprehensive Meta-Analysis Software*, toutes les différences de distribution génotypiques et alléliques observées ne sont pas statistiquement significatives.

Un grand nombre d'études cas-témoins ont été menées pour explorer l'association du polymorphisme A1298C de la méthylène tétrahydrofolate réductase avec le cancer du sein. Mais, les résultats sont toujours incohérents et peu concluants. Par conséquent, nous avons effectué une méta-analyse pour évaluer l'association entre le deuxième polymorphisme A1298C de la *MTHFR* et le risque de cancer du sein.

En 2002, **Sharp *et al*** ont publié pour la première fois une étude cas-témoins estimant l'association entre le polymorphisme A1298C de la *MTHFR* et le risque de cancer du sein. Leurs résultats suggéraient que le risque était significativement plus faible pour le génotype 1298CC que pour le génotype AA (OR = 0,24, IC à 95% 0,06-0,97) (**Sharp *et al.*, 2002**). Cependant, après cela, un certain nombre d'études ont été menées et leurs résultats étaient contradictoires, certaines études ayant démontré des associations significatives tandis que d'autres non (**Mo *et al.*, 2020**).

L'aspect contradictoire des résultats obtenus sur la thématique peut être expliqué par plusieurs arguments. Le mode de vie, les facteurs environnementaux (**Gao *et al.*, 2013**), l'apport alimentaire en acide folique, les vitamines B₆ et B₁₂ (**Lajous *et al.*, 2006**), la pratique d'une activité physique (**Pizot *et al.*, 2016**), l'utilisation de contraceptifs oraux à long terme (**Zhu *et al.*, 2012**) et l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif (**Sillero-Arenas *et al.*, 1992**). Ces éléments constituent probablement des facteurs de confusion intervenant dans l'étiologie de la maladie. De plus, l'origine ethnique ainsi que la taille de l'échantillon pourraient contribuer à cette hétérogénéité des résultats obtenus.

Dans une méta-analyse basée sur des études cas-témoins portant sur 40985 sujets, aucune association significative n'a été trouvée entre le polymorphisme d'intérêt et la susceptibilité au cancer du sein (**Zhang *et al.*, 2016**). **Yu et Chen**, dans un article paru en 2012, n'ont trouvé aucune association significative du polymorphisme A1298C avec le risque de cancer du sein (**Yu et Chen, 2012 ; Chen *et al.*, 2019**).

Dans une étude réalisée par **Gao *et al.***, les auteurs ont indiqué que toutes les analyses génotypiques montraient une absence d'association entre l'apport en folates et le polymorphisme A1298C de la *MTHFR* chez la femme Chinoise. Cependant, il y avait une association significative entre le polymorphisme A1298C de la *MTHFR* et le cancer du sein en fonction de l'âge (**Gao *et al.*, 2009**). Dans la recherche menée par **Sharp *et al.***, le risque de cancer du sein du porteur 1298CC était significativement plus faible que celui du porteur 1298AA (OR = 0,24, IC à 95% : 0,06 - 0,97, *p value* = 0,04) (**Sharp *et al.*, 2002**).

Dans la population Japonaise, une interaction statistiquement significative entre le polymorphisme *MTHFR* A1298C et le risque de cancer du sein a été mentionnée (**Ma et al., 2009**). D'après **Wang et al.**, les sujets porteurs du génotype AC + CC ont un risque accru de cancer du sein par rapport à ceux porteurs du génotype AA (**Wang et al., 2015**). Ces polymorphismes, décrits ci-dessus, sont associés à une hypométhylation globale au niveau du génome qui pourrait être expliquée par l'altération de la méthylation de l'ADN attribuée à la disponibilité réduite de 5-MTHF (**Chen et al., 2019**).

Un mécanisme proposé suggère que lorsque l'apport alimentaire en folate et en nutriments associés est élevé, les personnes atteintes de ce polymorphisme pourraient présenter un risque réduit de cancer, car des niveaux intracellulaires plus élevés de 5,10-méthylène THF pourraient prévenir les déséquilibres de nucléotide lors de la synthèse de l'ADN, assurant ainsi la réplication de l'ADN avec une haute fidélité (**Ma et al., 1997**). De plus, avec des apports élevés en folates et en cofacteurs associés, le flux de 5,10-méthylèneTHF en 5-méthylTHF fonctionnerait à sa pleine capacité et, par conséquent, les personnes atteintes de ce polymorphisme auraient des niveaux adéquats de SAM pour une méthylation optimale de l'ADN (**Ma et al., 1997**).

Lorsque les apports en folates et en nutriments associés sont faibles, la stabilité réduite du variant *MTHFR* entraîne la désactivation de l'enzyme. Cela maintiendrait la disponibilité du 5,10-méthylèneTHF et réduirait la probabilité d'une synthèse adéquate d'ADN et provoquant un déséquilibre du pool de nucléotides (**Ma et al., 1997**). Dans ce cas, la méthylation de l'ADN pourrait être affectée en raison de niveaux réduits de 5-méthylTHF résultants d'un apport insuffisant du régime alimentaire et d'un flux réduit de 5,10-méthylèneTHF vers le cycle de la méthionine en raison de la diminution de la stabilité de l'enzyme variante *MTHFR*. Les dommages au niveau de l'ADN, l'instabilité génomique et la réparation altérée de l'ADN résultant d'un déséquilibre du pool de nucléotides sont des mécanismes importants de la carcinogenèse (**Ma et al., 1997 ; Ames, 2001 ; Fenech, 2001**). L'hypométhylation de l'ADN génomique qui en découle est également un mécanisme épigénétique important de la carcinogenèse. Elle est responsable de l'activation des proto-oncogènes en oncogènes (**Kim, 2005 ; Chen et al., 2019**).

De même que pour le polymorphisme précédent (C677T), nous avons procédé de façon similaire, afin de clarifier l'effet du deuxième polymorphisme, le A1298C, du gène *MTHFR*. Notre prospection nous a permis de réunir les données relatives à 26 études. Prises ensemble, ces données concernent une cohorte de total 7902 patientes et 8785 témoins.

Tableau XI : Résultat du regroupant des études CS vs polymorphisme A1298C du gène *MTHFR*.

	Témoins		Patientes		Odds Ratio	Rapport de vraisemblance négatif	Rapport de vraisemblance positif	P
	%	n	%	n				
AA	54,47	4522	49,72	3929	-	-	-	-
AC	39,20	3444	39,93	3155	1,054	0,975	1,028	0,443
CC	09,33	819	10,35	818	0,149	0,935	1,074	0,172
AC + CC	90,67	7966	89,65	7048	1,018	0,991	1,009	0,642
Allele A	71,08	12488	69,69	11013	-	-	-	-
Allele C	28,92	5082	30,32	4791	1,069	0,968	1,035	0,303

L'analyse des résultats du polymorphisme A1298C du gène *MTHFR* illustre bien une répartition des fréquences génotypiques et alléliques assez rapprochée, voire quasi-identiques pour le génotype hétérozygote, entre patientes et témoins. En effet, et ce dans les deux populations d'étude, le génotype sauvage AA est le plus fréquent (49,72% pour les malades et 54,47% pour les témoins) suivi de l'hétérozygote AC (39,93% et 39,20%) et enfin de l'homozygote muté CC (10,35% et 09,33%). De même, la fréquence de l'allèle muté est de 30,32% pour les femmes atteintes d'un cancer du sein et de 28,92% pour les témoins. Après calcul de l'OR, de la *p-value* et soumission des données à analyse par le logiciel *Comprehensive Meta-Analysis Software*, toutes les disparités de distribution génotypiques et alléliques observées sont considérées comme étant statistiquement significatives.

La contradiction dans les résultats rapportés dans cette comparaison illustrées précédemment peut être expliquée par des différences dans les populations étudiées, divers fonds génétiques, des variations ethniques et géographiques, ainsi qu'aux différentes expositions aux facteurs de risque environnementaux. Les résultats d'études des polymorphismes de la *MTHFR* sont difficilement interprétables car la fréquence de ces polymorphismes montre des différences indéniables dans la population générale et ce en dépit du fait que la fréquence de distribution du polymorphisme A1298C de la *MTHFR* n'est pas étudiée de manière aussi étendue que celle du polymorphisme C677T du même gène (**Gao et al., 2013 ; Chen et al., 2019**).

Les données actuelles suggèrent que les allèles mutés pour les deux polymorphismes de la *MTHFR* sont rarement retrouvés chez les Africains, les Asiatiques et les Hispaniques et que les génotypes *MTHFR* TT677 et 1298CC sont essentiellement rencontrés chez les Caucasiens plus que dans d'autres ethnies. En effet, un gradient descendant Nord-Sud a été observé pour ces deux polymorphismes. De ce fait, leurs fréquences sont très faibles dans les populations Africaines sub-sahariennes en comparaison avec les habitants du Nord contient. Une des hypothèses expliquant cette discordance selon les populations étudiées pourrait être un régime particulièrement riche en folates dans les populations européennes, due à une meilleure hygiène de vie, ce qui pourrait annuler ou du moins minimiser l'effet de ce polymorphisme. Par ailleurs, les bénéfices potentiels d'une supplémentation en folates pour combler un fond génétique délétère devront être mieux caractérisés (**McGlynn et al., 2000 ; Mo et al., 2020**).

Même s'il apparait clairement à travers plusieurs données de la littérature que le métabolisme des folates et de l'homocystéine sont impliqués dans la physio-pathologie de nombreux types de cancer et entre autres le cancer du sein, les faibles effectifs des études cas-témoins publiées sur la thématique ainsi que l'absence de données sur le statut en folates dans ces études-là pourraient également expliquer ces résultats discordants (**Jing-Yi et al., 2020**). Les connaissances dans ce domaine sont encore lacunaires et nécessitent d'être approfondies par des études qui tiennent compte des facteurs nutritionnels, environnementaux et génétiques qui interfèrent avec ce métabolisme (**Chen et al., 2019 ; Mo et al., 2020**).

3- Variant I/D du gène *ACE*

Le système rénine-angiotensine, en plus du contrôle de la pression sanguine et de la balance hydrosodée, peut être impliqué dans la croissance et/ou la survie cellulaire. L'un des acteurs majeurs de ce système, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), qui est une carbopeptidase d'origine principalement pulmonaire, responsable de l'hydrolyse de l'angiotensine I en angiotensine II vasoconstrictrice et de la dégradation de la bradykinine (vasodilatatrice). Ces dernières années, plusieurs auteurs ont essayé d'évaluer l'implication de l'enzyme de l'ECA dans la pathogénie des cancers. Il a été constaté que cette dernière pourrait influencer la prolifération des cellules cancéreuses, la migration et les phénomènes métastatiques. Étant donné les rôles importants de l'ECA dans l'étiologie des cancers, il est possible que les variations du gène codant pour cette enzyme puissent moduler le risque inter-individuel de cancer (**Zhang *et al.*, 2011**).

Il a été rapporté également dans de nombreuses études que l'ECA est différenciellement exprimée dans plusieurs carcinomes et peut affecter la prolifération des cellules tumorales, la migration, l'angiogenèse et les comportements métastatiques. L'inhibition de l'activité de l'ECA supprime la croissance tumorale et l'angiogenèse *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux (**Zhang *et al.*, 2011**). Cette dernière découverte fait de cette enzyme une cible très prometteuse pour une éventuelle thérapeutique innovante des cancers mammaires.

Parmi les polymorphismes les plus communs du gène *ACE*, figure la variation I/D. Un nombre conséquent d'études a été mené sur l'association de ce polymorphisme avec diverses maladies. Sur la base des données PubMed, 199 études ont été menées sur l'implication du gène *ACE* sur le cancer du sein. Environ, une vingtaine ont été consacrées à la précision de l'effet du polymorphisme I/D dans la genèse des cancers mammaires, dont 16 études présentaient des résultats qui répondaient à nos critères d'inclusions. Les données relatives à ces publications retenues et prises en considération dans notre méta-analyse sont précisées dans le **tableau XII** ainsi que les **figures 17 et 18**.

Tableau XII : Recueil des fréquences génotypiques et alléliques des études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme I/D du gène ACE.

N°	Auteur	Pays (ethnie)	Patients											Témoins										
			Cohorte	Génotype DD	DD (%)	Génotype DI	DI (%)	Génotype II	II (%)	Allèle D	D (%)	Allèle I	I (%)	Cohorte	Génotype DD	DD (%)	Génotype DI	DI (%)	Génotype II	II (%)	Allèle D	D (%)	Allèle I	I (%)
01	Koh <i>et al.</i> , 2003	Singapore (Asiatique)	182	23	12,64	80	43,96	79	43,41	126	34,62	238	65,38	643	56	8,71	305	47,43	282	43,86	417	32,43	869	67,57
02	Haiman <i>et al.</i> , 2003	Japan (Asiatique)	284	37	13,03	128	45,07	119	41,90	202	35,56	366	64,44	357	43	12,04	160	44,82	154	43,14	246	34,45	468	65,55
03	Ladd <i>et al.</i> , 2005	Pays-Bas (Caucasiens)	114	37	32,46	55	48,25	22	19,30	129	56,58	99	43,42	4203	1133	26,96	2192	52,15	878	20,89	4458	53,03	3948	46,97
04	Yaren <i>et al.</i> , 2006	Turquie (Caucasiens)	44	25	56,82	17	38,64	2	4,55	67	76,14	21	23,86	46	28	60,87	12	26,09	6	13,04	68	73,91	24	26,09
05	Van der <i>et al.</i> , 2008	Pays-Bas (Caucasiens)	153	54	35,29	67	43,79	32	20,92	175	57,19	131	42,81	655	185	28,24	329	50,23	141	21,53	699	53,36	611	46,64
06	Alves Corrêa <i>et al.</i> , 2009	Brésil (mixe)	101	61	60,40	20	19,80	20	19,80	142	70,30	60	29,70	307	141	45,93	113	36,81	53	17,26	395	64,33	219	35,67
07	Namazi <i>et al.</i> , 2010	Iran (Asiatique)	70	20	28,57	42	60,00	8	11,43	82	58,57	58	41,43	70	29	41,43	34	48,57	7	10,00	92	65,71	48	34,29
08	Siddiqi <i>et al.</i> , 2010	Inde (Asiatique)	130	62	47,69	43	33,08	25	19,23	167	64,23	93	35,77	228	96	42,11	107	46,93	25	10,96	299	65,57	157	34,43
09	Mendizábal <i>et al.</i> , 2011	Mexique (mixe)	63	53	84,13	6	9,52	4	6,35	112	88,89	14	11,11	288	63	21,88	151	52,43	74	25,69	277	48,09	299	51,91
10	Felipe <i>et al.</i> , 2011	Colombia (mixe)	50	10	20,00	23	46,00	17	34,00	43	43,00	57	57,00	50	10	20,00	24	48,00	16	32,00	44	44,00	56	56,00
11	Fishchuk <i>et al.</i> , 2013	Ukraine (Caucasiens)	131	41	31,30	53	40,46	37	28,24	135	51,53	127	48,47	102	21	20,59	50	49,02	31	30,39	92	45,10	112	54,90
12	Xiaomei <i>et al.</i> , 2014	China(Asiatique)	123	61	49,59	32	26,02	30	24,39	154	62,60	92	37,40	72	36	50,00	19	26,39	17	23,61	91	63,19	53	36,81
13	El-Sharkawy <i>et al.</i> , 2014	Égypte (Africaine)	70	29	41,43	28	40,00	13	18,57	86	61,43	54	38,57	50	21	42,00	21	42,00	8	16,00	63	63,00	37	37,00
14	Ghosh <i>et al.</i> , 2015	Inde (Asiatique)	108	62	57,41	28	25,93	18	16,67	152	70,37	64	29,63	128	32	25,00	50	39,06	46	35,94	114	44,53	142	55,47
15	Kumar <i>et al.</i> , 2016	Inde (Asiatique)	213	35	16,43	86	40,38	92	43,19	156	36,62	270	63,38	213	24	11,27	77	36,15	112	52,58	125	29,34	301	70,66
16	Singh <i>et al.</i> , 2018	Inde (Asiatique)	155	86	55,48	59	38,06	10	6,45	231	74,52	79	25,48	150	29	19,33	74	49,33	47	31,33	132	44,00	168	56,00

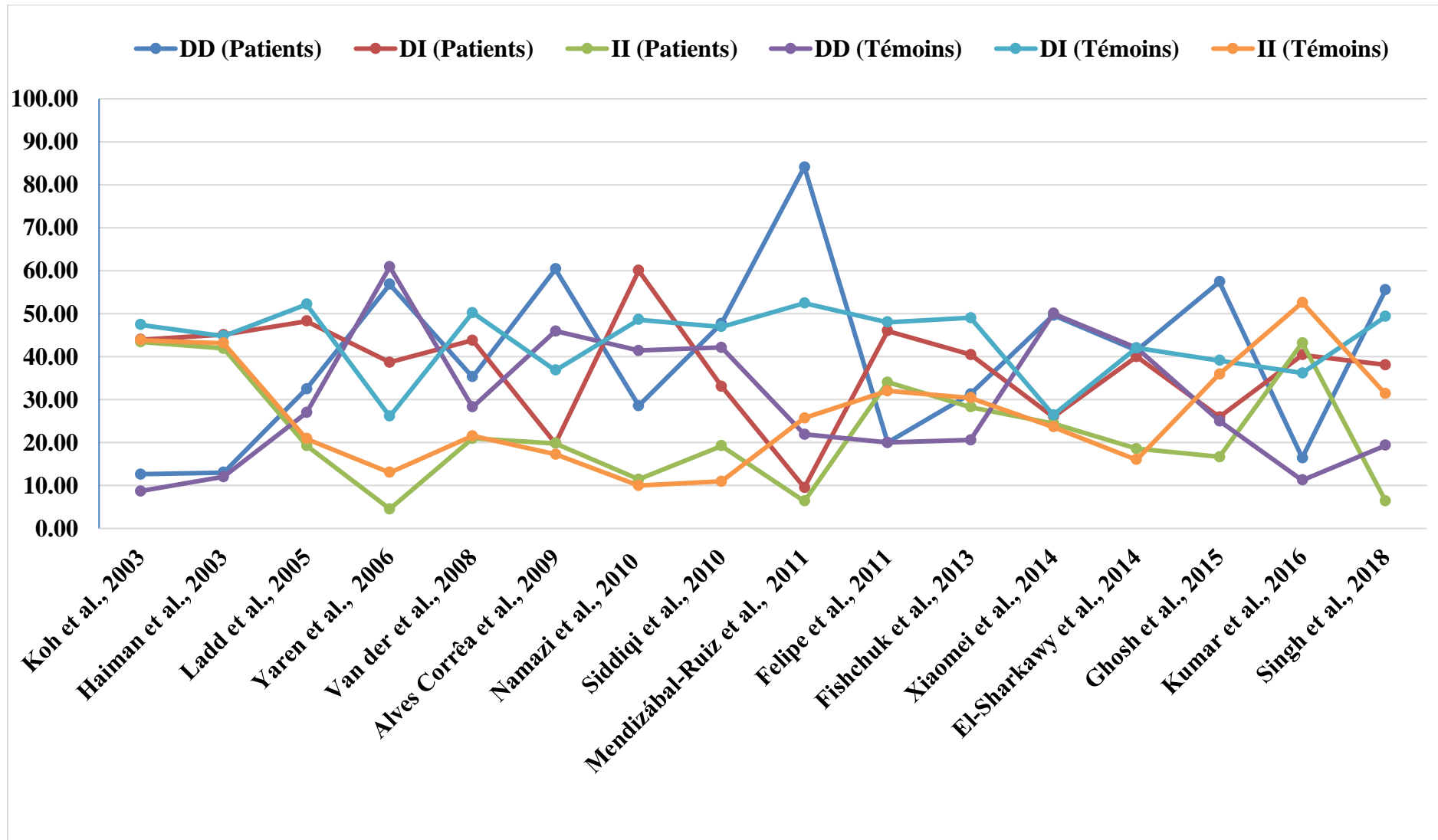


Figure 17 : Représentation graphique des fréquences génotypiques rapportées dans les études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme I/D du gène ACE.

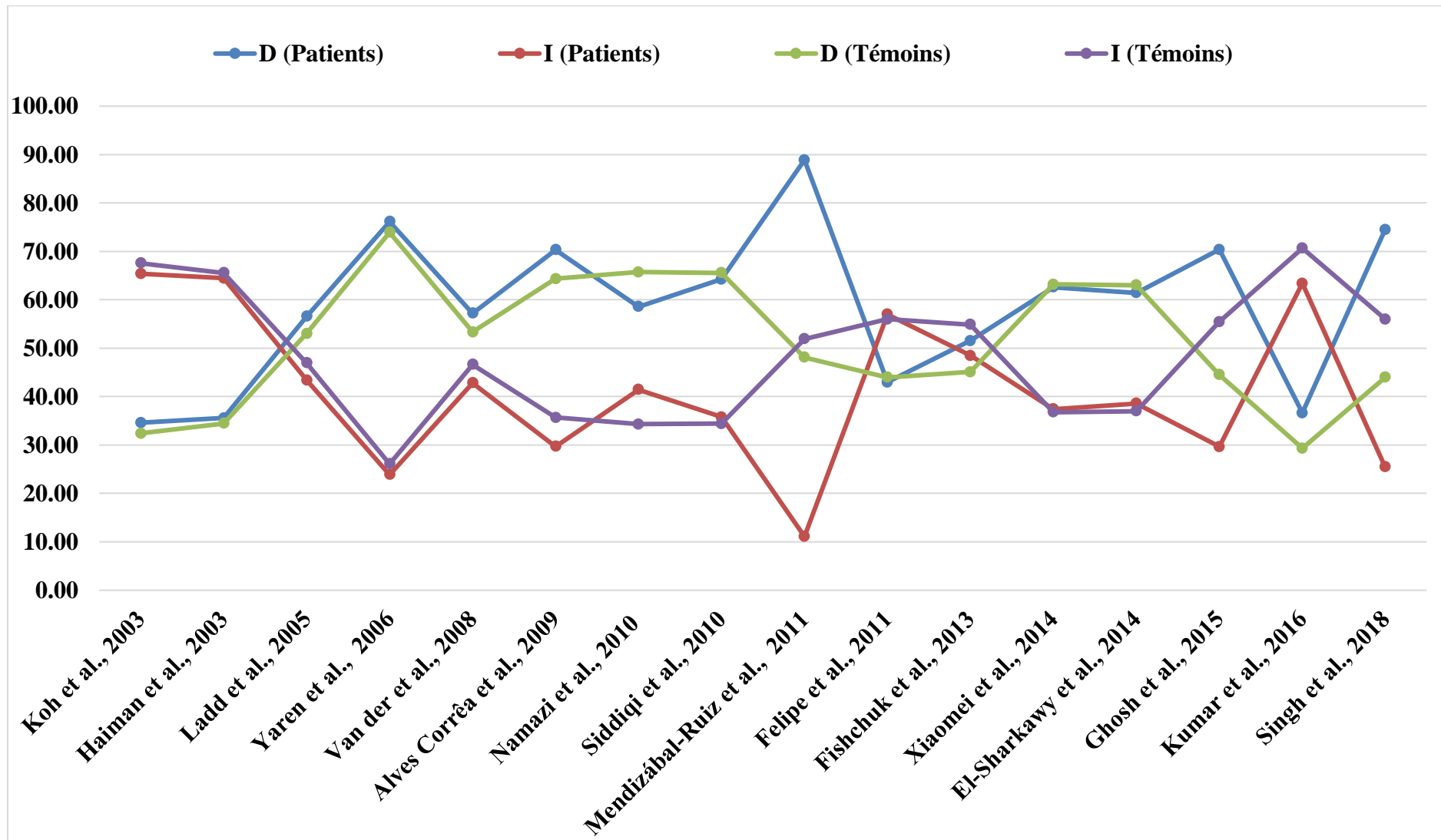


Figure 18 : Représentation graphique des fréquences alléliques rapportées dans les études d'association cas-témoins CS vs polymorphisme I/D du gène ACE.

L'effet du polymorphisme I/D du gène *ACE* dans la genèse du cancer du sein a été évoqué pour la première fois par **Koh *et al.*, (2003)** qui ont observé une association entre le génotype DD et cette pathologie cancéreuse. Selon cette étude, les femmes de la population Asiatique qui ont un ou deux exemplaires de l'allèle I présentent une réduction du risque du cancer du sein par rapport à celles qui présentaient le génotype DD, et que l'allèle I de faible activité, était de « faible risque » par rapport à l'allèle D qui a une plus grande activité et pourrait donc être considéré à plus « haut risque » pour la cancérogenèse mammaire (**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 probable association ont ouvert le champ à de nombreuses autres études. La dernière en date remonte à 2018 ; un article paru le 13/10/2018 dans la revue *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* (**Moghimi *et al.*, 2018**).

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, ces résultats n'ont pas été reproduits et ont été conclues par des associations statistiquement non significatives (**Haiman *et al.*, 2003 ; El-Sharkawy *et al.*, 2014**).

Une étude épidémiologique à grande échelle 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 rapportées 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 possible 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 alléliques 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 ($p\text{ value} = 0,02$), apportant ainsi d'avantages d'éléments de preuve que ce polymorphisme pourront 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**).

Pour pouvoir préciser l'effet de ce polymorphisme, nous avons regroupé les données des études prises en considération dans notre méta-analyse. Cela fait un total de 1991 patientes avec un cancer du sein et 7562 témoins en bonne santé apparente (**tableau XII**).

Tableau XII : Résultat du regroupant des études CS vs polymorphisme I/D du gène *ACE*.

	Témoins		Patientes		Odds Ratio	Rapport de vraisemblance négatif	Rapport de vraisemblance positif	<i>p</i>
	%	n	%	n				
II	25,75	1947	34,96	696	-	-	-	-
ID	49,17	3718	38,52	767	0,577	0,649	1,125	0,524
DD	25,08	1897	26,52	528	0,778	0,826	1,061	0,431
ID + DD	74,92	5665	73,48	1463	0,722	0,779	1,078	0,677
Allele I	50,33	7612	54,22	2159	-	-	-	-
Allele D	49,67	7512	45,78	1823	0,855	0,883	1,032	0,457

L'analyse des résultats pour le polymorphisme I/D du gène *ACE* révèle une distribution des fréquences génotypiques et alléliques très particulière. Dans les deux cohortes, le génotype hétérozygote ID était bien plus fréquent que le génotype homozygote sauvage II. En effet, et ce dans les deux cohortes, le génotype hétérozygote est le plus fréquent (38,52% pour les patients et 49,17% pour les témoins) suivi de l'homozygote sauvage II (34,96% et 25,75%) et enfin de l'homozygote muté DD (26,52% et 25,08 %). De même, la fréquence de l'allèle morbide est de 45,78% pour les femmes atteintes d'un cancer du sein et de 49,67% pour les témoins. Après calcul de l'OR et de la *p-value*, toutes les différences de distribution génotypiques et alléliques observées ne sont pas statistiquement significatives

4- Discussion générale

La méta-analyse est une approche statistique qui permet de synthétiser quantitativement, par le calcul d'un effet combiné, les résultats d'études indépendantes ayant trait à une question de recherche bien précise. Dans ce cas de figure, il s'agit d'une synthèse aussi exhaustive que possible, d'études construites selon le modèle cas-témoins, visant à prospecter l'effet de variants génique sur la survenue des cancers mammaires. Cette synthèse des résultats est ultérieure à une revue méthodique et engage une démarche rigoureuse qui a pour but, entre autres, d'assurer l'impartialité de la synthèse et sa reproductibilité. Si elle est utilisée de manière appropriée, la méta-analyse permet une appréciation plus juste de la littérature comparativement à l'étude cas-témoins classique traditionnelle réalisée souvent sur un nombre assez réduits de cas et / ou de témoins. Elle permet de tirer des conclusions plus significatives à partir de l'assortiment des données publiées. En soi, le calcul d'un effet combiné est relativement élémentaire.

La mise conjointement des données de nombreuses études permet d'accroître la puissance statistique, générant ainsi un effet combiné généralement plus précis, et qui peut paraître plus vraisemblable. Un certain nombre de conditions doivent être remplies ou évaluées avant que les données puissent être quantitativement combinées, sans quoi l'effet combiné estimé sera biaisé et les conclusions en découlant éventuellement inexactes.

Dans le travail de recherche que nous avons mené, l'intérêt d'avoir recours à la méta-analyse était :

- D'augmenter la puissance statistique de la recherche d'un effet en augmentant le nombre d'observations (taille des cohortes de patients et de témoins).
- D'améliorer la précision de l'estimation de l'effet (effet délétère ou protecteur) du variant génique étudié et de contribuer à lever le doute en cas de résultats discordants.
- D'expliquer, plus ou moins, la variabilité des résultats publiés, notamment par suite de biais statistiques dans certaines publications (cohortes dans certaines publications qui ne sont pas en équilibre statistique de *Hardy-Weinberg*).

La principale limite d'une méta-analyse est sa faisabilité essentiellement liée à l'existence en nombre suffisant d'études pouvant être incluses. Le nombre d'études doit être suffisant pour permettre la réalisation des tests statistiques. Une autre limite importante est liée au niveau de preuve. Par rapport à une étude isolée, la méta-analyse permet d'obtenir un meilleur niveau de preuve en réduisant l'erreur aléatoire par une quantité d'information supérieure. Le niveau de preuve d'une méta-analyse dépend des études introduites. L'inclusion d'études biaisées par exemple réduira d'autant le niveau de preuve globale de la méta-analyse. Le biais de publication ou « *file drawer problem* » est la tendance à la publication de résultats statistiquement significatifs au détriment de ceux non significatifs.

Les résultats de plusieurs milliers d'études d'association entre des variants génétiques relativement fréquents dans la population générale et le risque de développer un cancer du sein ont été diffusés durant ces dernières années. En dépit de ces efforts considérables de la communauté scientifiques, la conclusion des connaissances acquises est assez décevante. Malheureusement, l'essentiel des associations positives mises en évidence n'ont généralement pas été confirmées par des études fonctionnelles. La taille relativement faible des populations étudiées, n'excédant pas généralement une centaines de cas, fait que la puissance statistique de ces études est insuffisante pour mettre en évidence des effets possibles mais modestes de ces variants. En effet, avec des Odds Ratio attendus inférieurs à 2, cela est quasi-impossible. Toutes ces contraintes pourrait en partie expliquer la discordance des résultats des études cas - témoins / polymorphisme génique - pathologie. De plus, les effets phénotypiques des variants géniques sont eux-mêmes modulés par d'autres facteurs génétiques ainsi que par des facteurs environnementaux. Cette interdépendance est une illustration importante de l'interaction gène-gène et gène-environnement dans l'apparition d'un phénotype donné. Il est donc vraisemblable que certains variants n'entraînent un effet délétère, ou même protecteur, pour le cancer du sein qu'en présence d'une constitution génétique particulière et/ou en présence de facteurs environnementaux favorisant.

Avec une taille réduite de l'échantillon, en particulier dans les groupes subdivisés dans certaines publications incluses dans nos méta-analyses, nos résultats ne permettent que des conclusions préliminaires sur l'impact des quatre polymorphismes prospectés. Des études fonctionnelles sur l'effet de ces variants sont indispensables pour valider ces résultats. Avec cette stratégie cas-témoins, d'autres recherches tenant compte des interactions gène-gène et gène-environnement sur d'autres polymorphismes potentiellement impliqués peuvent être utiles pour clarifier, en partie, l'étiologie des cancers mammaires en Algérie.

Conclusion
et
Perspectives

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et la première cause de mortalité par cancer chez la femme dans le monde. C'est une maladie complexe, multifactorielle, influencée par l'effet de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux. Plusieurs études menées à travers le monde ont permis de mettre en évidence un certain nombre de facteurs intervenant dans l'étiologie du cancer du sein tel que l'âge, le sexe (féminin), le mode de vie, les antécédents personnels, le statut hormonal, la vie reproductive ainsi que la génétique.

Il a été constaté également que la réduction du risque est possible et pourrait bien être favorisée par un allaitement et une activité physique régulière. D'autre part, une partie non négligeable de cancers du sein serait liée à 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 *p53*, de la phosphatase *PTEN* ou du gène *ATM*. Néanmoins, la contribution de ces gènes dits « à forte pénétrance » est trop faible pour expliquer la fréquence constatée des cancers mammaires. D'autres facteurs de risques génétiques sont forcément impliqués.

Après la réalisation de ce modeste travail de recherche il nous a paru évident que plusieurs variants (polymorphismes) au sein d'un même gène, et plusieurs gènes au sein d'une même voie métabolique, interviennent vraisemblablement dans le développement d'un cancer mammaire. Un même individu peut ainsi être à risque élevé de cancer du sein pour certains polymorphismes et à faible risque pour d'autres, et il est plausible que la population générale comporte un très petit nombre d'individus porteurs de tous les génotypes à risque et une grande proportion de sujets ayant à la fois des génotypes à haut risque et à faible risque. La somme de leurs effets est cependant difficile, voire quasi impossible à évaluer, avec les études menées actuellement qui n'ont considéré qu'un, voire deux ou trois polymorphismes génétiques à la fois.

Les avancées récentes dans l'identification de nouveaux variants et dans les techniques de génotypage à haut-débit (NGS et GWAS) facilitent maintenant l'analyse simultanée de plusieurs centaines de milliers de polymorphismes cités dans les études épidémiologiques. Cependant, l'étude simultanée de multiples variants, et des interactions complexes gène-gène et gène-environnement, nécessite des tailles d'échantillons considérables, de l'ordre de plusieurs milliers de cas et de témoins. De telles études, difficilement réalisables par des équipes de recherche individuelles, sont actuellement développées au niveau international ou dans le cadre de consortiums.

Afin d'apporter une précision concernant l'effet d'un certain nombre de polymorphismes nous avons mené ce travail de recherche en ayant recours à l'outil statistique méta-analyse. En effet, hormis un travail de synthèse, l'intérêt d'une méta-analyse est d'augmenter la puissance et donc la précision de la quantification finale mais aussi la représentativité et la généralisation. Et si besoin, elle permettra de lever les doutes en cas de discordances entre les travaux précédemment réalisés.

Les résultats des travaux recensés et inclus dans notre étude démontrent clairement qu'il existe une augmentation du risque de cancer du sein chez les Asiatiques et les Caucasiens porteurs du génotype TT(677) du gène *MTHFR*. Concernant le polymorphisme A1298C du même gène, nous avons observé que les sujets porteurs du génotype AC et CC avaient un risque accru de cancer du sein par rapport à ceux porteurs du génotype AA. Nos résultats ont aussi indiqué que l'allèle C du *CYP1A1* était associé à un risque élevé de cancer du sein, tandis que l'allèle T était principalement observé chez les témoins sains, ce qui peut indiquer son rôle protecteur. Finalement, les femmes porteuses du génotype DD pour le polymorphisme I/D du gène *ACE* ont un risque plus accru de développer un cancer du sein que celles porteuses des génotypes II et ID

Après soumission des données de synthèse recueillies à une méta-analyse pour chaque variant génique, les résultats obtenus indiquent l'absence de corrélation statistiquement significative entre les polymorphismes étudiés et le risque de développer un cancer du sein. En effet, pour les quatre variants prospectés, C677T et A1298C de la *MTHFR*, le polymorphisme I/D de l'*ACE* ainsi que le polymorphisme m1 (T3801C) du *CYP1A1*, et en ayant recours aux modèles de comparaisons dominant, récessif, hétérozygote et allélique, les valeurs de p obtenues étaient inférieures au seuil de significativité fixé à 0,05. Néanmoins, cela n'exclut pas totalement la possibilité de l'implication de l'un ou de plusieurs de ces polymorphismes dans la genèse des cancers mammaires. Il se pourrait que leurs contributions dans le processus de cancérogenèse soient trop faibles pour être mise en évidence par de telles modèles statistiques. Une autre explication est que l'expression des effets de ces polymorphismes dépend très fortement de l'exposition aux facteurs environnementaux. Malheureusement, la quantification de la part des facteurs environnementaux est très difficile à réaliser dans le cadre d'une méta-analyse.

Le cancer du sein devient actuellement un problème majeur de santé publique. Malheureusement, c'est l'une des pathologies les plus compliquées et mal managée surtout dans les pays en développement, car ses facteurs de risque sont nombreux et variables.

À l'instar des autres pays en voie de développement, le défi principal à relever pour cette maladie en Algérie est de déceler le cancer du sein à temps afin d'entreprendre un traitement optimal voire curatif. En effet, la survie dépend en grande partie du stade de découverte, de la qualité et de la célérité du traitement. L'importance d'une bonne politique de santé axée sur le dépistage, la sensibilisation et la prise en charge précoce des cancers du sein est incontestable. Les intervenants de santé jouent un grand rôle dans l'exécution de cette politique, d'où la nécessité d'une formation élargie, constante et de qualité.

Malgré le nombre d'études assez conséquent réalisées sur l'épidémiologie du cancer du sein en Algérie à la quête d'une précision l'étiologie, les données à l'échelle nationale relative à cette pathologie cancéreuse restent très limitées. Il est regrettable que nous soyons obligés de nous servir des données Nord-Américaines, Britanniques, Européennes et Scandinaves qui ne concordent pas avec nos habitudes culturelles, alimentaires, notre mode de vie ainsi qu'avec notre usage de prescriptions médicales.

Il serait intéressant de continuer ce travail par une analyse moléculaire sur une population plus large et d'intégrer l'étude d'autres gènes de susceptibilité, afin d'essayer de décrypter les mécanismes de la cancérogenèse, d'établir les diverses corrélations génotype-phénotype, ainsi que l'implication des facteurs de risques environnementaux de susceptibilité au cancer mammaire et également d'identifier les sujets à haut risque. Ces sujets doivent faire l'objet d'une surveillance systématique et régulière d'un suivi, car la règle pour cette pathologie cancéreuse : « plutôt dépister = mieux traiter ».

Références bibliographiques

1. **ADJAILIA H.** 2018. Facteurs de risque nutritionnel de cancer du sein. *Mémoire de fin d'études* : Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem.
2. **AGNESE DM et POLLOCK RE.** 2016. Breast Cancer Genetic Counseling : A Surgeon's Perspective. *Frontiers in surgery.* 3(4).
3. **AKILZHANOVA A, NURKINA Z, MOMYNALIEV K et al.** 2013. Genetic profile and determinants of homocysteine levels in Kazakhstan patients with breast cancer. *Anticancer Res.* Sep 1;33(9) : 4049-4059.
4. **ALLIOUA F, DELLAL K, OUDAI A et al.** 2014. Cancer du Sein. *Mémoire de fin d'études.* CHU Khelil Amrane, Béjaia, Faculté de Médecine de Béjaia, p57, 131.
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. **AMES BN.** 2001. Les dommages à l'ADN dus à des carences en micronutriments sont probablement une cause majeure de cancer. *Mutat Res.* 475 : 7-20.
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. *The American Journal of Human Genetics.* 72(5) : 1117-1130.
8. **APOSTOLOU P et FOSTIRA F.** 2013. Hereditary Breast Cancer : The Era of New Susceptibility Genes. *BioMed Res.*
9. **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.
10. **ARNOLD A et PAPANIKOLAOU A.** 2005. Cyclin D1 in breast cancer pathogenesis. *J Clin Oncol.* 23 : 4215-24.
11. Association d'aide aux malades du cancer WAHA. 2015.
12. **ATLAS E, STRAMWASSER M, MUELLER CR et al.** 2001. A CREB site in the BRCA1 proximal promoter acts as a constitutive transcriptional element. *Oncogene.* 20 : 7110- 7114.
13. **AUER R, RODONDI N, WASSERFALLEN JB et al.** 2009. Etudes coût-efficacité : ce que devraient retenir les médecins. *Revue médicale suisse.* 12(227) : 2402.
14. **AWWAD N, YOUSEF AM, ABUHALIEMA A et al.** 2015. Relationship between genetic polymorphisms in MTHFR (C677T, A1298C and their haplotypes) and the incidence of breast cancer among Jordanian females - case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 16 : 5007-5011.

15. **BAG A, JYALA NS, BAG N et al.** 2015. Cytochrome P450 1A1 genetic polymorphisms as cancer biomarkers. *Indian Journal Cancer*. 52 (4) : 479 - 489.
16. **BAILEY LR, ROODI N, VERRIER CS et al.** 1998. Cancer du sein et *polymorphismes CYP1A1, GSTM1 et GSTT1* : preuve d'un manque d'association chez les Caucasiens et les Afro-Américains. *Cancer Res*. 58 : 65-70.
17. **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)).
18. **BAUDIN, B.** 2005. Angiotensin I-converting enzyme (ACE) for sarcoidosis diagnosis. *Pathol. Biol. (Paris)*. 53 : 183-188.
19. **BELKACEMI Y, BOUSEN H, HAMDICHARIF M et al.** 2010. Epidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du nord. 32^{ème} journées de la SFSPM, Strasbourg. 56-68.
20. **BELL DW, VARLEY JM, SZYDLO TE et al.** 1999. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science*. 286 : 2528-2531.
21. **BEN AHMED S, MONASTIRI K, CHOUCANE L et al.** 1997. Hereditary predisposition to breast cancer : Epidemiologic and clinico-anatomic features in 11 tunisian families. *Tunis Med*. 75 : 111-116.
22. **BENHAMOU S.** 2001. Polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques, tabac et cancer : bilan des données épidémiologiques.
23. **BENTLEY AR, RAISZADEH F, STOVER PJ et al.** 2010. No association between cSHMT genotypes and the risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Eur J Clin Nutr*. 64 : 108-110.
24. **BENTZEN SM.** 2006. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy : radiobiology meets molecular pathology. *Nat Rev Cancer*.
25. **BERGSTROM A, PISANI P, TENET V et al.** 2001. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*. 91 : 421-430.
26. **BICAR A.** 2018. Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge. *Thèse de doctorat* : Université de Limoges, France.
27. **BIRD A.** 2002. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev*. 16 : 6-21.
28. **BLANCATO J, SINGH B, LIU A et al.** 2004. Correlation of amplification and overexpression of the c-myc oncogene in high-grade breast cancer : FISH, *in situ* hybridisation and immunohistochemical analyses. *Br J cancer*. 90 : 1612-9.
29. **BOICE JD.** 1996. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol*. Supplement. 1 : 29-34.

30. **BOSCO EE et KNUDSEN ES.** 2007. RB in breast cancer : at the crossroads of tumorigenesis and treatment. *Cell cycle.* 6 : 667-71.
31. **BOUKLI-HACENE A., ABDELALI W., DJAAFARI A et al.** 2014. Etude descriptive rétrospective des cas de cancer du sein pris en charge au niveau du service de gynéco-obstétrique. *Mémoire de fin d'études* : Université abou bekr belkaid- Tlemcen.
32. **BOUZAR M.** 2017. La fréquence de cancer du sein chez les patients consultants au niveau de service d'oncologie, EPH les sœurs Bedj (Chlef). *Mémoire de fin d'étude* : Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem.
33. **BOYAPATI SM, SHU XO, GAO YT et al.** 2005. Polymorphisms in CYP1A1 and breast carcinoma risk in a population-based case-control study of Chinese women. *Cancer.* 103 : 2228-2235.
34. **BRANDSMA LL.** 2005. Physician and patient attitudes toward obesity. *Eating disorders.* 13(2) : 201-11.
35. **BRINTON LA, RICHESSON DA, GIERACH GL et al.** 2008. Prospective Evaluation of Risk Factors for Male Breast Cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* Vol 100 : 1477-1481.
36. **BRUNO P.** 2008. Identification de nouvelles cibles du Tamoxifène impliquées dans son activité pharmacologique. *Thèse de doctorat* : Université Toulouse III - Paul Sabatier.
37. **BUTCHER DT, MANCINI-DINARDO DN, ARCHER TK et al.** 2004. DNA binding sites for putative methylation boundaries in the unmethylated region of the BRCA1 promoter. *Int J Cancer.* 111 : 669-678.
38. **BUTCHER DT et RODENHISER DI.** 2007. Epigenetic inactivation of BRCA1 is associated with aberrant expression of CTCF and DNA methyltransferase (DNMT3B) in some sporadic breast tumours. *Eur J Cancer.* 43 : 210-219.
39. **CAM R, EROGLU A, EGIN Y et al.** 2009. Dihydrofolate reductase (DHRF) 19-bp intron-1 deletion and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphisms in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 115 : 431-432.
40. **CAMPBELL IG, BAXTER SW, ECCLES DM et al.** 2002. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and susceptibility to breast cancer. *Breast Cancer Res.* 4 : R14.
41. **CARROLL KK.** 1998. Obesity as a risk factor for certain types of cancer. *Lipids.* 33 : 1055-1059.
42. **CHACKO P, JOSEPH T, MATHEW BS et al.** 2005. Rôle des polymorphismes géniques métabolisant les xénobiotiques dans la sensibilité au cancer du sein et les résultats du traitement. *Mutat Res.* 581 (1-2) : 153-163.
43. **CHANGO A.** 2010. Les folates dans la prévention et dans le déterminisme du cancer. *Journal Africain du Cancer.* Vol 2. P 171-177.

44. **CHEN X, AHAMADA H, ZHANG T et al.** 2019. Association of Intake Folate and Related Gene Polymorphisms with Breast Cancer. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*. 65(6) : 459-469.
45. **CHIQUETTE J et HOGUE JC.** 2014. Les défis mammaires en pratique courante. La sénologie au quotidien.
46. **CHOU YC, WU MH, YU JC et al.** 2006. Genetic polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene, plasma folate levels and breast cancer susceptibility : a case-control study in Taiwan. *Carcinogenesis*. 15;27(11) : 2295-2300.
47. **CHRISTENSEN B, FROSST P, LUSSIER-CACAN S et al.** 1997. Corrélation d'une mutation commune du gène de la méthylène-tétrahydrofolate réductase avec l'homocystéine plasmatique chez les patients atteints d'artère coronaire prématurée maladie. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 17 : 569-73.
48. **CHRISTINA JUSTENHOVEN, UTE HAMANN, CHRISTINAB et al.** 2005. One-Carbon Metabolism and Breast Cancer Risk : No Association of MTHFR, MTR, and TYMS polymorphisms in the ». *GENICA Study from Germany*. 14(12).
49. **CLAUS EB, RISCH N et THOMPSON W.** 2011. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet*. 1991 : 232-242
50. **CLERE N.** 2016. Les traitements du cancer du sein. Dossier le cancer du sein. Actualités pharmaceutiques. 558 : 20-25.
51. **COLIN-CASSIN E.** 2013. Activité PPAR γ -indépendante des ligands de PPAR γ : une piste pour le traitement des cancers du sein ? Thèse de Doctorat en ligne : Université de Strasbourg.
52. **COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER.** 1997. Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,302 women with breast cancer and 96,973 women without disease. *The Lancet*. 360 : 187-95.
53. **COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER.** 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) : 187-95.
54. **CORNELIS RS, NEUHAUSEN S, JOHANSSON et al.** 1995. High allele loss rates at 17q12-q21 in breast and ovarian tumors from BRCA1-linked families. *Genes Chrom Cancer*. 13 : 203-210.
55. **CRISAN and CARR.** 2000. *The Journal of molecular diagnostics* : JMD- ncbi.nlm.nih.gov, Angiotensin I-converting enzyme : genotype and disease Associations.
56. **CUCER N, TAHERI S, OK E et al.** 2008. Methylation status of CpG islands at sites -59 to +96 in exon 1 of the BRCA2 gene varies in mammary tissue among women with sporadic breast cancer. *J Genet*. 87 : 155-158.

57. **DA FONTE DE AMORIM LM, ROSSINI A, MENDONÇA GAS et al.** 2002. Polymorphismes CYP1A1 GSTM1GSTT1 et risque de cancer du sein chez les femmes brésiliennes. *Cancer Lett.* 181 (2) : 179-86.
58. **DANSER, SCHALEKAMP, BAX et al.** 1995. Angiotensin-converting enzyme in the human heart. Effect of the deletion/insertion polymorphism. *Circulation.* 92 : 1387-1388.
59. **DASTGHEIB SA, ASADIAN F, FARBOD M et al.** 2020. Association of ACE I/D,-240A>T and AT1R A1166C polymorphisms with susceptibility to breast cancer : a systematic review and meta-analysis based on 35 case-control studies. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids.* 1-19.
60. **DAVIE JR, SAMUEL SK, SPENCER VA et al.** 1999. Organization of chromatin in cancer cells : Role of signalling pathways. *Biochem Cell Biol.* 77 : 265-275.
61. **DELTOUR S, CHOPIN V, LEPRINCE D.** 2005. epigenetics and cancer. *Med Sci (Paris).* 21 : 405-411.
62. **DENG CX., SCOTT F.** 2000. Role of the tumor suppressor gene Brcal in genetic stability and mammary gland tumor formation. *Oncogene.* 19 : 1059-64.
63. **DESJARDINS S.** 2010. Analyse de gènes candidats au cancer du sein impliqués dans les interactions avec BRCA1 et BRCA2. Faculté de médecine à université de LAVAL Québec, 215.
64. **DIAKITE B, TAZZITE A, HAMZI K et al.** 2012. «Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T polymorphism and breast cancer risk in Moroccan women », *Afr. Health Sci.*, vol. 12, no 2, p. 204- 209.
65. **DIGEL W, LUBBERT M.** 2005. DNA methylation disturbances as novel therapeutic target in lung cancer : Preclinical and clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol.* 55 : 1-11.
66. **EASTON DF, PHAROAH PD, ANTONIOU AC et al.** 2015. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med.* 372 : 2243-2257.
67. **EGGER G, LIANG G, APARICIO A, JONES PA.** 2004. Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature.* 429 : 457-463.
68. **EHRlich M.** 2002. DNA methylation in cancer : Too much, but also too little. *Oncogene.* 21 : 5400-5413.
69. **EISINGER F, JACQUEMIER J, CHARAFE-JAUFFRET E et al.** 1999. More about : Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving brca1 and brca2 mutations. *J Natl Cancer Inst.* 91 : 1421-1422.
70. **EISINGER F, LAFFARGUE F, MARANINCHI D et al.** 1995. Guidelines from the national federation of cancer prevention centers (fncloc) on trials of drug prevention of breast cancer by tamoxifen. *Bull Cancer.* 82 Suppl 3 : 237s-238s.

71. **EL RHOUIZI N.** 2016. Prédiposition héréditaire au cancer du sein et /ou de l'ovaire (à propos de 40 cas), thèse de doctorat en médecine : Université sidi mohammed ben abdellah.
72. **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.
73. **ERGUL E, SAZCI A, UTKAN Z, CANTURK NZ.** 2003. Polymorphisms in the MTHFR gene are associated with breast cancer. *Tumour Biol.* 1;24(6) : 286-290.
74. **ERICSON U, SONESTEDT E, IVARSSON MI et al.** 2009. Folate intake, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, and breast cancer risk in women from the Malmo Diet and Cancer cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1;18(4) : 1101-1110.
75. **EROGLU A, AKAR N.** 2010. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 122 : 897-898.
76. **ESPIE M, GORINS A.** 2007. Le sein. 3e éd. edn. Paris : Éd. Eska.
77. **ESTELLER M, CORN PG, BAYLIN SB et al.** 2001. A gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Res.* 61 : 3225-3229.
78. **ESTELLER M, HERMAN JG.** 2002. Cancer as an epigenetic disease : DNA methylation and chromatin alterations in human tumours. *J Pathol.* 196 : 1- 7.
79. **ESTELLER M, SILVA JM, DOMINGUEZ G et al.** 2000. Promoter hypermethylation and brca1 inactivation in sporadic breast and ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst.* 92 : 564-569.
80. **ESTELLER M, SPARKS A, TOYOTA M et al.** 2000. Analysis of adenomatous polyposis coli promoter hypermethylation in human cancer. *Cancer Res.* 60 : 4366-4371.
81. **EZZELDIN N, EL-LEBEDY D, DARWISH A et al.** 2017. Polymorphismes génétiques du cytochrome P450 CYP1A1 humain dans une population égyptienne et cancer du poumon induit par le tabac. *Genes Environ.* 39 : 7-15.
82. **FALCK J, MAILAND N, SYLJUASEN RG et al.** 2001. The ATM-Chk2-Cdc25A checkpoint pathway guards against radioresistant DNA synthesis. *Nature.* 410 : 842-847.
83. **FALCK JR, LUMIN S, BLAIR L et al.** 1990. Cytochrome P-450-dependent oxidation of arachidonic acid to 16-, 17-, and 18-hydroxyeicosatetraenoic acids. *J Biol Chem.* 265 : 10244-9.
84. **FEINBERG AP, VOGELSTEIN B.** 1983. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature.* 301 : 89-92.

85. **FEINBERG AP, GEHRKE CW, KUO KC et al.** 1988. Reduced genomic 5-methylcytosine content in human colonic neoplasia. *Cancer Res.* 48 : 1159-1161.
86. **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.
87. **FENECH M.** 2001. Le rôle de l'acide folique et de la vitamine B12 dans la stabilité génomique des cellules humaines. *Mutat Res.* 475 : 57-67.
88. **FERLAY J, BRAY F, PISANI P et al.** 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC cancer base no. 5, version 2.0. *IARC Press*, Lyon, 2004.
89. **FISHCHUK LE et GOROVENKO NG.** 2013. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in breast cancer patients. *Exp Oncol.* 35 : 101-4.
90. **FORSTI A, ANGELINI S, FESTA F et al.** 2004. Single nucleotide polymorphisms in breast cancer. *Oncol Rep.* 1;11(4) : 917-922.
91. **FREUND C, MIRABEL L, ANNANE K et al.** 2005. Allaitement maternel et cancer du sein. *Gynécologie obstétrique & fertilité.* 33(10) : 739-44.
92. **FRIEDENREICH CM, COURNEYA KS, BRYANT HE.** 2001. Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. *Epidemiology.* 12 : 604-612.
93. **FUTREAL PA, LIU Q, SHATTUCK-EIDENS D, et al.** 1994. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science.* 266 : 120-2.
94. **GAIKOVITCH EA.** 2003. Genotyping of the polymorphic drug metabolizing enzymes cytochrome P450 2D6 and 1A1, and N-acetyltransferase 2 in a Russian sample. *Thèse de doctorat* de l'Université Humboldt de Berlin. Pharmacologie. pp 92.
95. **GAMA-SOSA MA, SLAGEL VA, TREWYN RW et al.** 1983. The 5-methylcytosine content of DNA from human tumors. *Nucleic Acids Res.* 11 : 6883- 6894.
96. **GAMBIER N.** 2006. Influence des interactions tabac - polymorphismes génétiques CYP1A1 et CYP2A6 sur le risque cardiovasculaire dans la cohorte STANISLAS. *Thèse de doctorat* de l'Université Henri POINCARÉ - Nancy 1. Biologie Santé Environnement. pp 103.
97. **GAO CM, TANG JH, CAO HX et al.** 2009. MTHFR polymorphismes, apport alimentaire en folates et risque de cancer du sein en chinois femmes. *J Hum Genet.* 54 (7) : 414-418.
98. **GAO Y, HUANG YB, LIU XO et al.** 2013. La consommation de thé, la consommation d'alcool et les associations d'activité physique avec le risque de cancer du sein chez les femmes chinoises : une revue systématique et une méta-analyse. *Journal Asie-Pacifique de la prévention du cancer. APJCP.* 14 (12) : 7543-50.

99. GAUDET F, HODGSON JG, EDEN A *et al.* 2003. Induction of tumors in mice by genomic hypomethylation. *Science*. 300 : 489-492.
100. GENEVIEVE POTIER DE COURCY. Le point sur le rôle des folates. *Chloé doc*. 2005.
101. 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.
102. GOELZ SE, VOGELSTEIN B, HAMILTON SR *et al.* 1985. Hypomethylation of DNA from benign and malignant human colon neoplasms. *Science*. 228 : 187-190.
103. GOLMOHAMMADZADEH G, MOHAMMADPOUR A, AHANGAR N *et al.* 2019. Polymorphisms in Phase I (CYP450) Genes CYP1A1 (rs4646421), CYP1B1 (rs1056836), CYP19A1 (rs749292) and CYP2C8 (rs1058930) and Their Relation to Risk of Breast Cancer : A Case-Control Study in Mazandaran Province in North of Iran. *Open access Macedonian journal of medical sciences*. 7(15) : 2488.
104. GOYETTE P, PAI A, MILOS R *et al.* 1998. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mammalian Genome*. 9 : 652-6.
105. GUENGERICH FP. 1988. Roles of cytochrome P-450 enzymes in chemical carcinogenesis and cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 48 : 2946-54.
106. GUENTHER GD, SHEPPARD CA, TRANP *et al.* 1999. « the structure and properties of methylenetetrahydrofolate reductase from Escherichia coli suggest how folate ameliorates human hyperhomocysteinemia ». *Nature structural biology*. 6 : 359-365.
107. GUERRICHE S, LESGAA I, KHEDIM H *et al.* 2016. Etude descriptive et rétrospective des cas de cancer du sein. *Mémoire de fin d'étude* : Université Abou Bakr Belkaid-Tlemcen.
108. GULYAEVA LF, MIKHAILOVA ON, PUSTYINYAK VO *et al.* 2008. Analyse comparative du SNP dans les enzymes métabolisant les œstrogènes pour les cancers de l'ovaire, de l'endomètre et du sein à Novossibirsk, en Russie. *Adv Exp Med Biol*. 617 : 359-66.
109. 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.
110. HAMDY CHERIF M, ZAIDI Z, BOUZBID S *et al.* 2015. Registre du cancer réseau régional Est et Sud-Est Algérie. In : *premier atlas cancer*.
111. HAMDY-CHRIF M, ZAIDI Z, ABDELLOUCHE D *et al.* 2010. Registre du cancer du Sétif (Algérie) : incidence, tendance et survie, 1986-2005. *Springer-Verlag*, 2 : 245-258.
112. HANAHAN D et WEINBERG R. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell*. 100: 57-70.

113. **HASIBERGER A.** 2010. *Epigenetics and Human Health* : Linking Hereditary, Environmental and nutritional aspects. Wiley-VCH.
114. **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.
115. **HE JM, PU YD, WU YJ et al.** 2014. Association between dietary intake of folate and MTHFR and MTR genotype with risk of breast cancer. *Genet mol res*. 20;13(4) : 8925-8931.
116. **HE L, ET SHEN Y.** 2017. « MTHFR C677T polymorphism and breast, ovarian cancer risk: a meta-analysis of 19,260 patients and 26,364 controls », *Oncotargets Ther*. vol 10, p. 227- 238.
117. **HEFLER LA, TEMPFER CB, GRIMM C et al.** 2004. Estrogen-metabolizing gene polymorphisms in the assessment of breast carcinoma risk and fibroadenoma risk in Caucasian women. *Cancer* 101 : 264-269.
118. **HEKIM N, ERGEN A, YAYLIM I et al.** 2007. No association between methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and breast cancer. *Cell Biochem Funct*. 25 : 115-117.
119. **HEMMINKI A, TOMLINSON I, MARKIE D et al.** 1997. Localization of a susceptibility locus for Peutz-Jeghers syndrome to 19p using comparative genomic hybridization and targeted linkage analysis. *Nat Genet*. 15 : 87-90.
120. **HENRIQUEZ-HERNANDEZ LA, MURIAS-ROSALES A, HERNANDEZ GA et al.** 2009. Gene polymorphisms in TYMS, MTHFR, p53 and MDR1 as risk factors for breast cancer : a case-control study. *Oncol Rep*. 22 : 1425-1433.
121. **HERMAN JG, BAYLIN SB.** 2003. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med*. 349 : 2042-2054.
122. **HERTUALA YS, PALINSKI W, ROSENFELD ME et al.** 1989. Evidence for the presence of oxidatively modified LDL in human atherosclerosis lesions arteriosclerosis. 5(5) : 698.
123. **HOMBERGER A, LINNEBANK M, WINTER C et al.** 2000. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *European journal of human genetics*. 8 : 725-729.
124. **HOPKINS BD, PARSONS RE.** 2014. Molecular pathways : intercellular PTEN and the potential of PTEN restoration therapy. *Clin Cancer Res*. 20 : 5379-5383.
125. **HOSSEINI M, HOUSHMAND M, EBRAHIMI A.** 2011. MTHFR polymorphisms and breast cancer risk. *ARCH MED SCI*. 1;7(1) : 134-137.
126. **HSIEH C, TRICHOPOULOS D, KATSOUYANNI K.** 1990. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer : associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer*. 46 : 796-800.

127. HUANG CS, CHERN HD, CHANG KJ *et al.* 1999. Risque de cancer du sein associé au polymorphisme génotypique des gènes métabolisant les œstrogènes CYP1A1. une étude multigénique sur la susceptibilité au cancer. *Cancer Res.* 1999 (59) : 4870-5.
128. HUANG CS, SHEN CY, CHANG KJ *et al.* 1999. Polymorphisme du cytochrome P4501A1 comme facteur de susceptibilité au cancer du sein chez les femmes chinoises ménopausées à Taiwan. *Br J Cancer.* 80(11) : 1838-43.
129. HULTBO RN, HANSON C, KÖPF I *et al.* 1997. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res.* Vol 17 : 4293-4297.
130. HUTTER P, COUTURIER A, SCOTTER *et al.* 1996. Complex genetic predisposition to cancer in an extended HNPCC family with an ancestral hMLH1 mutation. *J Med Genet.* 33 : 636-640.
131. IAN, SIMON, DIANA *et al.* 2002. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and susceptibility to breast cancer 6 : 1-4.
132. INOUE M, ROBIEN K, WANG R *et al.* 2008. Green tea intake, MTHFR/TYMS genotype and breast cancer risk : the Singapore Chinese Health Study. *carcinogenesis.* 31;29(10) : 1967-1972.
133. ISHIBE N, HANKINSON SE, COLDITZ GA *et al.* 1998. Le tabagisme, les polymorphismes du cytochrome P450 1A1 et le risque de cancer du sein dans l'étude sur la santé des infirmières. *Cancer Res* 58 : 667-71.
134. ISSA JP. 1999. Aging, DNA methylation and cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 32 : 31-43.
135. JACOBS AS *et al.* 2016. « Patient and Genetic Counselor Perceptions of In-person versus Telephone Genetic Counseling for hereditary Breast/Ovarien Cancer », *Fam. Cancer*, vol.15,n°4,p.529-539.
136. JACQUES PF, BOSTOM AG, WILLIAMS RR *et al.* 1996. Relation entre le statut en folate, une mutation courante de la méthylène-tétrahydrofolate réductase, et les concentrations plasmatiques d'homocystéine. *Circulation.* 93 : 7-9.
137. JING-YI FA, HONG-BING C, CHEN H *et al.* 2020. Polygenic risk score in risk prediction and precision prevention of breast cancer. *Chinese Journal of Surgical Oncology.* 12(4) : 285.
138. JOHN E.M, PHIPPS AI, DAVIS A *et al.* 2005. Migration history, acculturation, and breast cancer risk in Hispanic women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14 : 2905-2913.
139. JONES PA, BAYLIN SB. 2002. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet.* 3 : 415-428.
140. JONES PA, LAIRD PW. 1999. Cancer epigenetics comes of age. *Nat Genet.* 21 : 163-167.
141. JONES PA. 1996. DNA methylation errors and cancer. *Cancer Res.* 56 : 2463-2467.

142. **JUSTENHOVEN C, HAMANN U, PIERL CB et al.** 2005. One-carbon metabolism and breast cancer risk : no association of MTHFR, MTR, and TYMS polymorphisms in the GENICA study from Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1;14(12) : 3015-3018.
143. **KADRI L et GUERRA D.** 2010. Registre du cancer du Sétif (Algérie) : incidence, tendance et survie, 1986-2005. *Springer-Verlag*, 2 : 245-258.
144. **KALEMI TG, LAMBROPOULOS AF, GUEORGUIEV M et al.** 2005. The association of p53 mutations and p53 codon 72, Her 2 codon 655 and MTHFR C677T polymorphisms with breast cancer in Northern Greece. *Cancer Lett.* 222 : 57-65.
145. **KALYANKUMAR C, JAMIL K.** 2006. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T and A1298C polymorphisms and breast cancer in South Indian population. *Int J Cancer Res.* 1;2(2) : 143-51.
146. **KAN XX, ZOU TN, WU XY et al.** 2007. Association between MTHFR genotype polymorphism and breast cancer susceptibility in human population from Yunnan. *Cancer Res Prev Treat.* 9;34(9) : 716-718.
147. **KAYA E. F, KARAKUS N, ULUSOY AN et al.** 2016. « Association of the MTHFR Gene C677T Polymorphism with Breast Cancer in a Turkish Population », *Oncol Res Treat.* vol. 39, no 9, p. 534-538.
148. **KELSEY JL, BERNSTEIN L.** 1996. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Publ Health.*
149. **KERANGUEVEN F, ESSLOUX L, DIB A et al.** 1995. Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma : indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene.*10 : 1023- 1026.
150. **KERANGUEVEN F, NOUGUCHI T, WAGNIEZV et al.** 1996. Multiple sites of 10ss of heterozygosity on chromosome arms 3p and 3q in human breast carcinomas. *Oncology Rep.* 3 : 313316.
151. **KHLLIL-BENDJEMANA K.** 2008. Etude de polymorphisme des enzymes de détoxification des xénobiotiques dans le cancer de nasopharynx. *Thèse en sciences* sous la direction de Satta D, Constantine : université Mentouri. 123p.
152. **KHVOSTOVA EP, PUSTYLNIAK VO, GULYAEVA LF.** 2012. Polymorphisme génétique des enzymes métabolisant les œstrogènes chez les femmes sibériennes atteintes d'un cancer du sein . *Genet Test Mol Biomarkers.* 16 (3) : 167-173
153. **KIM YI, GIULIANO A, HATCH KD et al.** 1994. Global DNA hypomethylation increases progressively in cervical dysplasia and carcinoma. *Cancer.* 74 : 893-899.
154. **KIM YI.** 2005. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and pharmacogenetics : a new role of single nucleotide polymorphisms in the folate metabolic pathway in human health and disease. *Nutr Rev.* 63 : 398-407.

155. **KIM YI.** 2005. Epigénétique nutritionnelle : impact de la carence en folates sur la méthylation de l'ADN et la susceptibilité au cancer du côlon. *J Nutr.* 135 : 2703-9.
156. **KIRUTHIGA PV, KANNAN MR, SARASWATHI C et al.** 2011. CYP1A1 gene polymorphisms : lack of association with breast cancer susceptibility in the southern region (Madurai) of India. *Asian Pac J Cancer Prev* 12 : 2133-2138.
157. **KNUDSON AG.** 2001. Two genetic hits (more or less) to cancer. *Nat Rev Cancer.* 1 : 157-62.
158. **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.
159. **KOLONEL LN, HENDERSON BE, HANKIN JH et al.** 2000. A multiethnic cohort in Hawaii and Los Angeles : baseline characteristics. *American journal of epidemiology.* 151(4) : 346-57.
160. **KOTSOPOULOS J, ZHANG WW, ZHANG S et al.** 2008. Polymorphisms in folate metabolizing enzymes and transport proteins and the risk of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 19;112(3) : 585-593.
161. **KRAJINOVIC M, GHADIRIAN P, RICHER C et al.** 2001. Genetic susceptibility to breast cancer in French-Canadians : role of carcinogen-metabolizing enzymes and gene-environment interactions. *Int J Cancer.* 92 : 220-225.
162. **KUMAR S, RIZWAN HUSSAIN S 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.
163. **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.
164. **LAGROST L, MASSON D, CHAPMAN J.** 2005. L'athérosclérose- physiopathologie : lipoprotéines et métabolisme lipidique. *La Société française d'athérosclérose.* Masson. Paris.
165. **LAJIN B, ALHAJ SA, GHABREAU L et al.** 2012. Association of polymorphisms in one-carbon metabolizing genes with breast cancer risk in Syrian women. *Tumour Biol.* 29;33(4) : 1133-1139.
166. **LAJOUS M, LAZCANO-PONCE E, HERNANDEZ-AVILA M et al.** 2006. Folate, vitamine B (6) et vitamine B (12) et risque de cancer du sein chez les femmes mexicaines. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* : Une publication de l'American Association for Cancer Research, coparrainée par l'American Society of Preventive Oncology. 15 (3) : 443-8.
167. **LANCET.** 1996. Collaborative group of hormonal factors in breast cancer.

168. **LANGSENLEHNER T, RENNER W, YAZDANI-BIUKI B et al.** 2008. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and breast cancer risk : a nested-case-control study and a pooled meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 107 : 459-460.
169. **LARAQUI, A.** 2006. Étude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédiposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire. *Thèse de Doctorat en ligne.* Université Mohammed V - Rabat, Maroc. Pagination multiple.
170. **LARSEN.** Embryologie humaine. Edition de Boeck université de Larcien Sarueminime : 100 Bruxelles. P 428-429.
171. **LAURENT P-B, BARRAUD H, ANCEL D et al.** 2004. Métabolisme des folates et cancérogenèse colorectale. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* Vol 28, N° 6-7p. 582-592.
172. **LAURENT D.** 2003. *Thèse sur :* Stimulation autocrine de la croissance des cellules du cancer du sein par le Nerve Growth Factor. Université de Lille 1.
173. **LE CAIGNEC C.** 2000. Prédipositions au cancer du sein et/ou de l'ovaire. Université Henry Poincaré - NANCY 1.
174. **LE MARCHAND L, HAIMAN CA, WILKENS LR et al.** 2004. MTHFR polymorphisms, diet, HRT, and breast cancer risk : the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1; 13(12) : 2071-2077.
175. **LE MARCHAND L, DONLON T, KOLONEL LN et al.** 2005. Estrogen metabolism-related genes and breast cancer risk : the multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14 : 1998-2003.
176. **LEE JS, COLLINS KM, BROWN AL et al.** 2000. hCds1-mediated phosphorylation of BRCA1 regulates the DNA damage response. *Nature.* 404 : 201 204.
177. **LEE A, MAVADDAT N, WILCOX AN et al.** 2019. BOADICEA : a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genetics in Medicine.* 21(8) : 1708-1718.
178. **LEE SA, KANG D, NISHIO H et al.** 2004. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, diet, and breast cancer in Korean women. *Exp Mol Med.* 36 : 116-121.
179. **LECARPENTIER J.** 2012. Étude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé. Université Paris Sud - Paris XI, France.
180. **LECLERC AM, CLOUTIE L, LONGPRE S et al.** 2013. Traitement pharmacologique de l'HTA partie 2.
181. **LI Y, MILLIKAN RC, BELL DA et al.** 2004. Tabagisme, polymorphismes du cytochrome P4501A1 et cancer du sein chez les femmes afro-américaines et blanches. *Cancer du sein Res.* 6 (4) : R460-73.

182. **LIAO DJ and DICKSON RB.** 2000. C-Myc in breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 7 : 143-64.
183. **LONG JR, CAI Q, SHU XO et al.** 2007. Polymorphismes génétiques dans les gènes métabolisant les œstrogènes et survie au cancer du sein. *Pharmacogenet Genomics.* 17 : 331-8.
184. **LORENZO D, BOTTO D, YANG Q.** 2000. 5, 10-Méthylentetrahydrofolate reductase(MTHFR) Gene Variants and Congenital Anomalies. *Epidemiol.* 1;151(9) : 862-877.
185. **LU Q, JIANG K, LI Q et al.** 2015. Polymorphisms in the MTHFR gene are associated with breast cancer risk and prognosis in a Chinese population. *Tumour Biol.* 1;36(5) : 3757-3762.
186. **MA E, IWASAKI M, JUNKO I et al.** 2009. Dietary intake of folate, vitamin B6, and vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer : a case-control study in Brazilian women. *BMC Cancer.* 9 : 122.
187. **MA E, IWASAKI M, KOBAYASHI M et al.** 2009. Dietary intake of folate, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer : a case-control study in Japan. *Nutr Cancer.* 20;61(4) : 447-456.
188. **MA J, STAMPFER MJ, GIOVANNUCCI E et al.** 1997. Méthylentetrahydrofolate reductase polymorphisme, interactions alimentaires et risque de cancer colorectal. *Cancer Res.* 57 : 1098-1102.
189. **MANCINI DN, RODENHISER DI, AINSWORTH PJ et al.** 1998. CpG methylation within the 5' regulatory region of the BRCA1 gene is tumor specific and includes a putative CREB binding site. *Oncogene.* 16 : 1161-1169.
190. **MARQUIS ST, RAJAN Y, WYNshaw-BORIS A et al.** 1995. The developmental pattern of Breal expression implies a role in differentiation of the breast and other tissues. *Nature Genet.* 11 : 17-26.
191. **MARUTI SS, ULRICH CM, JUPE ER et al.** 2009. MTHFR C677T and postmenopausal breast cancer risk by intakes of one-carbon metabolism nutrients : a nested case-control study. *Breast Cancer Res.* 11 : R91.
192. **MASSON LF, SHARP L, COTTON SC et al.** 2005. Cytochrome P-4501A1 gene polymorphisms and risk of breast cancer : a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 161(10) : 901-15.
193. **MARTHAJ.SHRUBSOLE, YU-TANGGAO, QIUYIN CAI et al.** 2004. *MTHFR Polymorphisms, Dietary Folate intake, and Breast Cancer Risk* : Results from the Shanghai Breast Cancer Study. 13 : 190-196.
194. **MATHELIN C.** 2016. L'examen clinique des seins. *Médecine Thérapeutique.* 22 : 374-381.

195. **MATHALIEN C et al.** 1997. Examen clinique du cancer du sein EMC, *gynécologie*. 1, 4, 5,7 et 8.
196. **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.
197. **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.
198. **MCGLYNN, WANGL, PATRICK-ACEVEDO.** 2000. MTHFR, methionines, folate, alcohol and breast cancer. 92 :11-5. In The 91st Annual AACR Meeting (pp. 1-5).
199. **MCMANUS ME, BURGESS WM, VERONESE ME et al.** 1990. Metabolism of 2-acetylaminofluorene and benzo(a)pyrene and activation of food-derived heterocyclic amine mutagens by human cytochromes P-450. *Cancer Res.* 50 : 3367-3376.
200. **MCNULTY H, MCKINLEY MC, WILSON B et al.** 2002. Un dysfonctionnement de la méthylènetétrahydrofolate réductase thermolabile dépend du statut de la riboflavine : implications pour les besoins en riboflavine. *Am J Clin Nutr.* 76 : 436-41.
201. **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.
202. **MENDIZÁBAL-RUIZ AP, MORALES J, CASTRO MARTINEZ X et al.** 2011. RAS polymorphisms in cancerous and benign breast tissue. *J Renin-AngiotensinAldosterone Syst.* 12 : 85-92.
203. **MERABET N.** 2012. Association des polymorphismes génétiques du cytochrome P450 1A1 (CYP 1A1) et risque du cancer du sein. *Thèse de magistère à l'Université Hadj Lakhdar Batna.* Biologie animale. pp 54.
204. **MIAO LF, YE XH, HE XF et al.** 2020. Individual and combined effects of GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms on breast cancer risk : A meta-analysis and re-analysis of systematic meta-analyses. *PloS one.* 15(3) : e0216147.
205. **MIKI Y, SWENSEN J, SHATTUCK-EIDENS D et al.** 1994. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.* 266 : 66-71.
206. **MITRUNEN K, HIRVONEN A.** 2003. Molecular epidemiology of sporadic breast cancer. The role of polymorphic genes involved in oestrogen biosynthesis and metabolism. *Mutat Res.* 544(1) : 9-41.
207. **MIYOSHI Y, TAKAHASHI Y, EGAWA C et al.** 2002. Breast cancer risk associated with YP1A1 genetic polymorphisms in Japanese women. *Breast J.* 8 : 209-215.

208. **MO W, DING, Y, ZHENG Y et al.** (2020). Associations between folate metabolism enzyme polymorphisms and breast cancer : A meta-analysis. *The breast journal*. 26(3) : 484-487.
209. **MOASSER MM.** 2007. The oncogene HER2 : its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*. 26 : 6469-87.
210. **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.
211. **MOORE KL, DALLEY AF, AGUR A.** 2011. Chapitre in : Anatomie médicale aspects fondamentaux et applications cliniques. *De Boeck*. 3eme édition. Italie. (7) : 1177-1178.
212. **MOSS SM.** 1997. Breast carcinoma mortality rates and screening. *Cancer*. 79 : 1-2.
213. **MOUSSELMAN S, POLMAN J and DIKEMA R.** 1996. ER beta : identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett*. 392 : 49-53.
214. **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.
215. **NAMOUR F, OLIVIER J, ABDELMOUTTALEB I et al.** 2001. Transcobalamin codon 259 polymorphism in HT-29 and Caco-2 cells and in Caucasians : relation to transcobalamin and homocysteine concentration in blood. *Blood*. 97 : 1092-8.
216. **NAUSHAD SM, REDDY CA, RUPASREE Y et al.** 2011. Cross-talk between one-carbon metabolism and xenobiotic metabolism : implications on oxidative DNA damage and susceptibility to breast cancer. *Cell Biochem Biophys* 61 : 715-723.
217. **NAZKI FH, SAMEER AS, GANAIE BA.** 2014. Folate : metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases. *Gene*. 533 : 11-20.
218. **NEBERT DW ET DALTON TP.** 2006. Le rôle des enzymes du cytochrome P450 dans les voies de signalisation endogène et la carcinogenèse environnementale. *Nat Rev Cancer*. 6(12) : 947-60.
219. **NEGRINI M, RASIO D, HAMPTON G et al.** 1995. Definition and refinement of chromosome II regions of loss of heterozygosity in breast cancer : identification of a new region at 11q23.3. *Cancer Res*. 55 : 3003-3007.
220. **NELEN MR, PADBERG GW, PEETERS EA et al.** 1996. Localization of the gene for Cowden disease to chromosome 10q22-23. *Nat Genet*. 13 : 114-116.

221. NELSON DR, KAMATAKI T, WAXMAN DJ *et al.* 1993. The P450 superfamily : update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. *DNA and cell biology*. 12 : 1-51.
222. 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 intratumorale. *Thèse de Doctorat en ligne*. Université de Strasbourg. Pagination multiple.
223. OKOBIA M, BUNKER C, ZMUDA J *et al.* 2005. Cytochrome P4501A1 genetic polymorphisms and breast cancer risk in Nigerian women. *Breast Cancer Res Treat.* 94 : 285-293.
224. OLIVIER-BOUSQUET M. 2006. Les cellules mammaires du développement normal à la transformation tumorale. *Journal de la société de Biologie*. 200(2) : 179-180.
225. OLLIVIER-BOUSQUET M et DEVINOY E. 2005. *Liv. Prod. Sci.* 98 : 163-173.
226. O'MALLEY BW. 1984. Steroid hormone action in eukaryotic cells. *J Clin Invest.* 74 : 307-12.
227. OSBORNE C, WILSON P and TRIPATHY D. 2004. Oncogenes and tumor suppressor genes in breast cancer : potential diagnostic and therapeutic applications. *Oncologis.* 361-77.
228. PAL R, SRIVASTAVA N, CHOPRA R. 2010. Investigation of DNA damage response and apoptotic gene methylation pattern in sporadic breast tumors using high throughput quantitative DNA methylation analysis technology. *Mol Cancer.* 9 : 303.
229. PAPANDREOU CN, DOXANI C, ZDOUKOPOULOS N *et al.* 2012. Evidence of association between methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to breast cancer : a candidate-gene association study in a South-eastern European population. *DNA Cell Biol.* 1;31(2) : 193-198.
230. PARKIN DM *et al.* 2002. Cancer Incidence in Five Continents. International Agency for Research on Cancer. France, Lyon. 155.
231. PASTERNAK JJ. 2003. Génétique moléculaire humaine «une introduction aux mécanismes des maladies héréditaires». Boeck université, 511.
232. PELLEGRINI L *et al.* 2002. Insights into DNA recombination from the structure of a RAD51BRCA2 complex. *Nature.* 420 : 287-93.
233. PENA SD, DI PIETRO G, FUCHSHUBER-MORAES M *et al.* 2011. L'ascendance génomique d'individus de différentes régions géographiques du Brésil est plus uniforme que prévu. *PLoS One.* 6 (2) : e17063.
234. PENG ML, SAI YY, CHIANG CC *et al.* 2012. CYP1A1 protein activity is associated with allelic variation in pterygium tissues and cells. *Molecular Vision.* 18 : 1937-1943.

235. **PETIT JY, RIETIJENS M.** 1991. Deformaties after conservative breast cancer treatment. In : noone RE, ed. Plastic and reconstructive surgery of the breast. *Philadelphia* : BC Decker. 455-466.
236. **PETRUCELLI N, DALY MB et PAL T.** 2016. BRCA1- and BRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer, GeneReviews. University of Washington, Seattle (WA).
237. **PETTO J, COLLINS N, BARFOOT R et al.** Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early-onset breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* 91(11) : 943-949
238. **PDQ ADULT TREATMENT EDITORIAL BOARD.** 2002. Breast Cancer Treatment : Patient Version, in : PDQ Cancer Information Summaries. *National Cancer Institute (US)*, Bethesda (MD).
239. **PIZOT C, BONIOL M, MULLIE P et al.** 2016. Activité physique, traitement hormonal substitutif et risque de cancer du sein : une méta-analyse d'études prospectives. *Eur J Cancer.* 52 : 138-54.
240. **PONS JY.** 1995. *Hormones et Sein.* In : A. Le Treut. Les mastopathies bénignes, 17^{ème} journées nationales de la société française de sénologie et Pathologie mammaire. Paris Arnette Blackwell. 9-21.
241. **POOJA S et al.** 2015. « MTHFR 677C>T Polymorphism and the Risk of Breast Cancer : Evidence from an Original Study and Pooled Data for 28031 Cases and 31880 Controls », *PLoS ONE.* 10 : 3.
242. **PRASAD VV, WILKHOO H.** 2011. Association of the functional polymorphism C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene with colorectal, thyroid, breast, ovarian, and cervical cancers. *Onkologie.* 34 : 422-426.
243. **PUDDU ET TAFFOREAU.** 2005. Anatomie et physiologie humaine. Adaptation de la 8^{ème} Edition américaine. *Nouveaux horizons.* Paris. pp.1215-1217. ISBN : 978-2-35745-080-6.
244. **RADPOUR R, BAREKATI Z, KOHLER C et al.** 2011. Hypermethylation of tumor suppressor genes involved in critical regulatory pathways for developing a blood-based test in breast cancer. *PLoS One.* 6 : e16080.
245. **RAZALI S.** 2018. Cancer du sein Suivi d'une population sous chimiothérapie. *Mémoire de fin d'études* : Université Abdelhamid Ibn Badis Mostaganem.
246. **RELJIC A, SIMUNDIC AM, TOPIC E.** 2007. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and cancer risk : the Croatian case-control study. *Clin Biochem.* 40 : 981-985.

247. **RIGAT B, HUBERT C, ALHENC-GELAS F ET AL.** 1990. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J. Clin. Invest.* 86 : 1343-1346.
248. **ROBERTSON KD.** 2001. DNA methylation, methyltransferases, and cancer. *Oncogene.* 20 : 3139-3155.
249. **ROBIEN K, CORNELIA M, ULRICH C.** 2003. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms and Leukemia Risk. *Epidemiol.* 157 (7) : 571-82.
250. **ROBIEN K ULRICH CM.** 2003. Polymorphismes de la 5,10-méthylènetétrahydrofolate réductase et risque de leucémie : une mini-vision de HuGE. *Am J Epidemiol.* 15 : 571-582.
251. **ROSEN EM, FAN S, PESTELL RG et al.** 2003. BRCA1 gene in breast cancer. *J Cell Physiol.* 196 : 19-41.
252. **ROSS JS, SLODKOWSKA EA, SYMMANS WF et al.** 2009. The HER-2 receptor and breast cancer : ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 14 : 320-68.
253. **ROUNTREE MR, BACHMAN KE, HERMAN JG et al.** 2001. DNA methylation, chromatin inheritance, and cancer. *Oncogene.* 20 : 3156- 3165.
254. **ROUVIERE H et DALMAS A.** 2002. Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle. *Tome 3.* Masson, Paris.
255. **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.
256. **ROY A, JENSEN, MARILYN E et al.** 1996. BRCA1 is secreted and exhibits properties of a granin. *Nature Genetics.* 12 : 303-308.
257. **RUBINO C, DE VATHAIRE F, SHAMSALDIN et al.** 2003. Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. *Br J Cancer.* 89 : 840-6.
258. **RUSSO VEA, MARTIENSSEN RA, RIGGS AD.** 1996. Epigenetic mechanisms of gene regulation. *Cold spring harbor laboratory press,* New-York (USA). 403-413.
259. **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).
260. **SANTOS-ROSA H, CALDAS C.** 2005. Chromatin modifier enzymes, the histone code and cancer. *Eur J Cancer.* 41 : 2381-2402.

261. SAQER, LS, KHAMMASH, HA, SHURRAB EL *et al.* 2016. Association Between Angiotensin Converting Enzyme Gene Insertion\Deletion Polymorphism and Coronary Heart Disease in Gaza Strip. *International Journal of Biomedical Materials Research*. 4(3).
262. SAVITSKY K, BAR-SHIRA A, GILAD S *et al.* 1995. A Single Ataxia Telangiectasia Gene with a product similar to PI-3 Kinase. *Science*. 268 : 1749-1753.
263. SAYED-TABATABAEI FA, OOSTRA BA, ISAACS A. 2006. ACE polymorphisms. *Circ. Res.* 98 : 1123-1133.
264. SCHUMACHER V, VOGEL T, LEUBE B, *et al.* 2005. STK11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*. 42 : 428-435.
265. SHAHZAD K, HAI A, AHMED A *et al.* 2013. « A Structured-based Model for the Decreased Activity of Ala222Val and Glu429Ala Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Mutants ». *Bioinformation*. 9(18) : 929-936.
266. SHARP L, LITTLE J, SCHOFIELD AC *et al.* 2002. Folate and breast cancer : the role of polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Cancer Lett*. 8;181(1) : 65-71.
267. SHEN Y, LI DK, WU J *et al.* 2006. Joint effects of the CYP1A1 MspI, ERalpha PvuII, and ERalpha XbaI polymorphisms on the risk of breast cancer : results from a populationbased case-control study in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 15 : 342-347.
268. SHERWOOD L. 2011. Fondements de la physiologie humaine. *Cengage Learning*.
269. SHIEH SY, AHN J, TAMAI K *et al.* 2000. The human homologs of checkpoint kinases Chk1 and Cds1 (Chk2) phosphorylate p53 at multiple DNA damage-inducible sites. *Genes Dev*. 14 : 289-300.
270. 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.
271. SILLERO-ARENAS M, DELGADO-RODRIGUEZ M, RODRIGUES-CANTERAS R *et al.* 1992. Traitement hormonal substitutif de la ménopause et cancer du sein : une méta-analyse. *Obstet Gynecol*. 79 (2) : 286-94.
272. SINGH A, SRIVASTAVA N, AMIT S *et al.* 2018. Association of AGTR1 (A1166C) and ACE (I/D) polymorphisms with breast cancer risk in North Indian population. *Transl Oncol*. 11 : 233-42.
273. SINGH N, MITRA AK, GARG VK *et al.* 2007. Association of CYP1A1 polymorphisms with breast cancer in North Indian women. *Oncol Res*. 16 : 587-597.
274. SINGH V, PARMAR D, SINGH MP. 2008. Les polymorphismes mononucléotidiques dans les gènes de métabolisation des xénobiotiques déterminent-ils la sensibilité au cancer du sein et les résultats du traitement? *Cancer Invest*. 26 (8) : 769-83.

275. SINGH V, RASTOGI N, SINHA A *et al.* 2006. A Study on the Association of Cytochrome-P450 1A1 Polymorphism and Breast Cancer Risk in North Indian Women. *Breast Cancer Res Treat.* 101 : 73-81.
276. SKIBOLA CF, SMITH MT, KANE E *et al.* 1999. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96 : 12810-12815.
277. SLATER JS, HA CN, MALONE ME *et al.* 1998. A randomized community trial to increase mammography utilization among low-income women living in public housing. *Preventive medicine.* 27(6) : 862-70.
278. SOBOL H, BIRNBAUM D, EISINGER F. 1994. Evidence for a third breast-cancer susceptibility gene. *Lancet.* 344 : 1151-1152.
279. SOUBRIER F, ALHENC-GELAS F, HUBERT C *et al.* 1988. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85 : 9386-9390.
280. SOUTHEY MC, GOLDGAR DE, WINQVIST R *et al.* 2016. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk : data from COGS. *J Med Genet.* 53 : 800 -811.
281. STEVENS VL, MCCULLOUGH ML, PAVLUCK AL *et al.* 2007. Association of polymorphisms in one-carbon metabolism genes and postmenopausal breast cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1;16(6) : 1140-1147.
282. SYAMALA VS, SYAMALA V, SHEEJA VR *et al.* 2010. Possible risk modification by polymorphisms of estrogen metabolizing genes in familial breast cancer susceptibility in an Indian population. *Cancer Invest.* 28 : 304-311.
283. SYVLVAIN J. 2004. Thèse sur : L'antigène Sialyl-Tn dans le cancer du sein : Etude de la O-glycosylation et de son influence sur la croissance de lignées cellulaires Sialyl-Tn positives. Université de Lille 1.
284. SWIFT M, REITNAVER P, MORRELL D *et al.* 1987. Breast and other cancers in families with ataxia telangiectasia. *N Engl Med.* 1289-1294.
285. TAGVITIAN S, SIMARD J, ROMMENS J *et al.* 1996. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genet.* 12 : 333-337.
286. TAIOLI E, BRADLOW HL, GARBERS SV *et al.* 1999. Role of estradiol metabolism and CYP1A1 polymorphisms in breast cancer risk. *Cancer Detect Prev.* 23 : 232-237.
287. TAIOLI E, TRACHMAN J, CHEN X *et al.* 1995. Un polymorphisme de longueur de fragment de restriction CYP1A1 est associé au cancer du sein chez les femmes afro-américaines. *Cancer Res.* 55(17) : 3757-3768.

288. **TALLOT.** 2011. Le pharmacien orthoprothesisteconseil et la femme opérée du cancer du sein. Université Henri Poincaré - Nancy 1.
289. **TAVTIGIAN SV et al.** 1996. The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nat Genet.* 12 : 333-337.
290. **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.
291. **TORRISANI J, LOPEZ F.** 2003. Méthylation de l'AND et régulation épigénétique des cancers. *Hépatogastro.* 6 : 455-467.
292. **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.
293. **VANDERMOERE F.** 2005. *Thèse sur : Protéomique fonctionnelle de la signalisation de la kinase AKT dans le cancer du sein.* Université de Lille 1.
294. **VENKITARAMAN AR.** 2002. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell.* 108 : 171-82.
295. **VERBEKE S.** 2010. Etude des voies de signalisation du récepteur p75NTR impliquées dans la croissance des cellules de cancer du sein. *Thèse de doctorat : Université de sciences et technologies de Lille, France.*
296. **VERHOEF P, KOK FJ, KLUIJTMANS LA et al.** 1997. La mutation 677C -> T dans le gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase : associations avec les taux plasmatiques d'homocystéine totale et risque de maladie coronarienne athéroscléreuse. *Athérosclérose.* 132 : 105-13.
297. **VIASSOLO V, AYME A, ET CHAPPUIS PO.** 2016. Cancer du sein : risque génétique. *Imag. Femme.* 26(2) : 95-104.
298. **VISHWAKARMA G, NDETAN H, DAS DN et al.** 2019. Reproductive factors and breast cancer risk : A meta-analysis of case-control studies in Indian women. *South Asian journal of cancer.* 8(2) : 80.
299. **VOORRIPS LE, GOLDBOHN RA, VERHOEVEN DT et al.** 2000. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study on diet and cancer. *Cancer Causes Control.* 11 : 101-115.
300. **VORECHOVSKY C, RASIO D, LUO L et al.** 1996. The ATM gene and susceptibility to breast cancer : analysis of 38 breast tumors reveals no evidence for mutation. *Cancer Res.* 56 : 2726-2732.
301. **WACHSMAN JT.** 1997. DNA methylation and the association between genetic and epigenetic changes : Relation to carcinogenesis. *Mutat Res.* 375 : 1-8.

302. WALAVALKAR V, KHAN A, KANDIL D. 2015. Familial Breast Cancer and Genetic Predisposition in Breast Cancer, in : Precision Molecular Pathology of Breast Cancer. Springer : 15-37.
303. WANG N, DING H, LIU C *et al.* 2015. A novel recurrent CHEK2 Y390C mutation identified in high-risk Chinese breast cancer patients impairs its activity and is associated with increased breast cancer risk. *Oncogene*. 34 : 5198-5205.
304. WANG Y, YANG H, DUAN G. 2015. MTHFR gene A1298C polymorphisms are associated with breast cancer risk among Chinese population : evidence based on an updated cumulative meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 8(11) : 20146-20156.
305. WANG ZG, CUI W, YANG LF *et al.* 2014. Association of dietary intake of folate and MTHFR genotype with breast cancer risk. *Genet Mol Res*. 24;13(3) : 5446-5451.
306. WEISBERG I, TRAN P, CHRISTENSEN B *et al.* 1998. Un deuxième polymorphisme génétique de la méthylène-tétrahydrofolate réductase (MTHFR) associé à une diminution de l'activité enzymatique. *Mol Genet Metab*. 64(3) : 169-72.
307. WEISCHER M, NORDESTGAARD BG, PHAROAH P *et al.* 2012. CHEK2*1100delC heterozygosity in women with breast cancer associated with early death, breast cancer-specific death, and increased risk of a second breast cancer. *J Clin Oncol*. 30 : 4308-4316.
308. WEI-YU LIN, TU-CHING CHOU, MEI-HSUANWN *et al.* 2004. The MTHFR C677T Polymorphism, Estrogen Exposure and Breast Cancer Risk : A Nested Case-control Study in Taiwan. 24 : 3863-3868.
309. WIDSCHWENDTER M *et* JONES PA. 2002. DNA methylation and breast carcinogenesis. *Oncogene*. 21 : 5462-5482.
310. WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. 2002. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 288 : 321-33.
311. WU XY, NI J, XU WJ *et al.* 2012. Interactions between MTHFR C677T-A1298C variants and folic acid deficiency affect breast cancer risk in a Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev*. 20;13(5) : 2199-2206.
312. WU Y, ZHANG JY, ZUO WJ. 2007. Association between genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase C677T and susceptibility to ovarian cancer. *Prog Obstet Gynecol*. 16 : 811-813.
313. 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.

314. **XINRANXU, MARILIED.GAMMON, HEPINGZHANG et al.** 2007. Polymorphisms of one-carbon metabolizing genes and risk of breast cancer in a population-based study. 28 : 1504- 1509.
315. **XU X, GAMMON MD, ZHANG H et al.** 2007. Polymorphisms of one-carbon-metabolizing genes and risk of breast cancer in a population-based study. *Carcinogenesis*. 28 : 1504-1509.
316. **YAMANDA K, CHEN Z, ROZEN R et al.** 2001. Effects of common Polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase. *Proc Natl Acad Sci*. 98 : 14853-14858.
317. **YANG J, CHENG Z, NIU T et al.** 2001. Protein tyrosine phosphatase shp-1 specifically recognizes c-terminal residues of its substrates via helix alpha. *J Cell Biochem*. 83 : 14-20.
318. **YANG XR, CHANG-CLAUDE J, GOODE EL et al.** 2011. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes : a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst*. 103(3) : 250-63.
319. **YAO L, YU X, YU L.** 2010. Absence d'association significative entre le polymorphisme CYP1A1 T3801C et le risque de cancer du sein : une méta-analyse portant sur 25 087 sujets. *Breast Cancer Res Treat*. 122 : 503-7.
320. **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.
321. **YOSHIDA K and MIKI Y.** 2004. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*. 95 : 866-71.
322. **YU H.** 1998. Alcohol consumption and breast cancer risk. *JAMA*. 280: 1138-1139.
323. **YU L, CHEN J.** 2012. Association of MTHFR Ala222Val (rs1801133) polymorphisme et susceptibilité au cancer du sein : Une méta-analyse de mise à jour basée sur 51 études de recherche. *Diagn Pathol*. 7 : 171.
324. **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.
325. **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.
326. **ZHANG J, ZHANG L, LI G et al.** (2016). Association between MTHFR gene 1298A>C polymorphism and breast cancer susceptibility : a meta-analysis based on 38 case-control studies with 40,985 subjects. *World J Surg Onc*. 14 : 230

327. ZHU H, LEI X, FENG J *et al.* 2012. Utilisation de contraceptifs oraux et risque de cancer du sein : une méta-analyse d'études prospectives de cohorte. *Le Journal européen de la contraception et des soins de santé génésique: le Journal officiel de la Société européenne de contraception*. 17(6) : 402-414.

Webographie

1iw : <https://fr.dreamstime.com/images-stock-anatomie-m%C3%A2le-et-femelle-de-sein-image12436234>

3iw : <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/the-breasts/?region=qc>

American Cancer Society. (2015, June 10). *Breast Cancer*. Extrait de: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/index> consulté le:08/04/2020.

Ananya M, News médicale life science, https://www.news_m%C3%A9dical.net ; 22.07.2020.

e-cancer ; the latest oncologie news , Swiss , 2018 , <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Predispositions-genetiques>.

GLOBOCAN. 2012. Fact Sheets by Cancer. URL: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

La Ligue contre le cancer. STRESS ET CANCER : La fin d'un mythe [Internet]. Ligue contre le cancer. [cited 2016 Feb 7]. Available from: https://www.liguecancer.net/vivre/article/26463_stress-et-cancer-la-fin-dun-mythe

Les perturbations de la secretion de la melatonine. <http://www.amessi.org/Cancer-du-sein-les-facteurs-de-risques-oublies> [en ligne]

Résumés

Genetic study of breast cancer: prospecting by meta-analysis the effect of polymorphisms m1 (T3801C) *CYP1A1* gene, C677T and A1298C of *MTHFR* gene and I/D *ACE* gene

Abstract:

Breast cancer is the most common cancer and the leading cause of cancer death in women. The majority of forms are sporadic while about 5% are due to a hereditary predisposition. The identification of the *BRCA1* and *BRCA2* genes, which confer a high risk, has led to a better understanding of familial forms. Nevertheless, the proportion of these genes is too low to explain the observed frequency of breast cancer. Other genetic risk factors are unquestionably involved.

The objective of our work is to evaluate, through four meta-analyses, a possible association between the m1 (T3801C) polymorphism of *CYP1A1*, C677T and A1298C polymorphisms of the *MTHFR* gene and the I/D polymorphism of *ACE* and breast cancer.

The results of the work carried out have shown that there is a significant increase in the risk of breast cancer in Asians and Caucasians carrying the TT genotype of the *MTHFR* gene. Concerning the A1298C polymorphism of the same gene, we observed that subjects carrying the AC and CC genotype had an increased risk of breast cancer compared to those carrying the AA genotype. Our results also indicated that the C allele of the *CYP1A1* gene was associated with a high risk of breast cancer, while the T allele was mainly observed in healthy controls, which may indicate its protective role. Finally, with regard to the studied variant of the *ACE* gene, women carrying the homozygous DD genotype for polymorphism I/D had a higher risk of developing breast cancer than those carrying genotypes II and ID. Despite the fact that the meta-analysis for each variant indicates the absence of a statistically significant correlation between the polymorphisms studied and the risk of developing breast cancer, this does not totally rule out the possibility of the involvement of one or more of these polymorphisms in the genesis of breast cancer. Details of the effect of these variants will have to be provided, taking into account gene-gene and gene-environment interactions.

In conclusion, our study has made it possible to evaluate the involvement of certain risk factors in the development of breast cancer. It seems obvious that these polymorphisms (C677T and A1298C from *MTHFR*, T3801C from *CYP1A1* and I/D from *ACE*) may be proven risk factors. Well-designed studies with a large sample size are needed to further confirm these results. Functional studies may also remove any doubt about the involvement of certain gene mutations and polymorphisms in breast carcinogenesis. Concretely, it would seem that early diagnosis and adequate treatment of this pathology in the shortest possible time are certain guarantees of a better life expectancy and a favorable evolution without complications in the short and long term. Understanding the molecular aspect of breast carcinogenesis could greatly contribute to improving the management of this cancerous pathology with serious consequences.

Keywords: breast cancer, genetic, polymorphism.

دراسة وراثية لسرطان الثدي: تحقيق من خلال التحليل الوصفي لأثر تعدد الأشكال للجينات I/D (ACE), T3801C (CYP1A1), C677T (MTHFR), A1298 (MTHFR)

الملخص:

سرطان الثدي هو السرطان الأكثر شيوعاً والسبب الرئيسي للوفاة عند النساء. غالبية الأشكال متفرقة في حين أن حوالي 5% بسبب الاستعداد الوراثي. وقد أدى تحديد جينات *BRCA1* و *BRCA2*، التي تنطوي على مخاطر عالية، إلى فهم أفضل للأشكال الوراثية. ومع ذلك، فإن نسبة هذه الجينات صغيرة جداً لتفسير تواتر سرطان الثدي الملاحظ. ولا شك أن عوامل الخطر الوراثية الأخرى تنطوي على ذلك.

الهدف من عملنا هو تقييم، من خلال أربع تحليلات وصفية، ارتباط ممكن بين الأشكال المتعددة C677T و A1298C من الجين *MTHFR*، ومتعدد الأشكال (T3801C) m1 من *CYP1A1*، وكذلك متعدد الأشكال I/D من *ACE* وسرطان الثدي.

قد أظهرت نتائج العمل أن هناك زيادة كبيرة في خطر الإصابة بسرطان الثدي عند الآسيويين والقوقازيين الذين يحملون النمط الجيني TT من الجين *MTHFR*. فيما يتعلق بتعدد الأشكال A1298C لنفس الجين، لاحظنا أن الأشخاص الذين يحملون النمط الجيني AC و CC لديهم خطر متزايد للإصابة بسرطان الثدي مقارنة بأولئك الذين يحملون النمط الجيني AA. كما أشارت نتائجنا إلى أن الأليل C من الجين *CYP1A1* كان مرتبطاً بارتفاع خطر الإصابة بسرطان الثدي، في حين لوحظت الأليل T في المقام الأول في عناصر التحكم الصحية، والتي قد تشير إلى دورها الوقائي. وأخيراً، بالنسبة للمتغير المدروس من الجين *ACE*، فإن النساء ذوات النمط الجيني المتجانس DD لمتعدد الأشكال I/D هن أكثر عرضة للإصابة بسرطان الثدي من أولئك الذين يعانون من الأنماط الجينية الثانية والهوية. على الرغم من حقيقة أن التحليل الوصفي لكل متغير يشير إلى عدم وجود ارتباط مهم إحصائياً بين تعدد الأشكال المدروسة وخطر الإصابة بسرطان الثدي، فإن هذا لا يستبعد تماماً إمكانية مشاركة واحد أو أكثر من هذه الأشكال المتعددة في نشأة سرطان الثدي. ويتعين تقديم تفاصيل عن تأثير هذه المتغيرات مع مراعاة التفاعلات بين الجينات الجينية والمتغيرات الجينية والبيئة.

في الخاتمة، قُيِّمت دراستنا مدى تورط بعض عوامل الخطر التي تؤدي إلى الإصابة بسرطان الثدي. ومن الواضح أن هذه الأشكال المتعددة (*MTHFR* C677T و A1298C، *CYP1A1* T3801C، I/D *ACE*) قد تكون عوامل خطر مثبتة. هناك حاجة إلى دراسات مصممة بشكل جيد مع عينة كبيرة لتأكيد هذه النتائج. قد تشير الدراسات الوظيفية أيضاً للشكوك حول تورط بعض الطفرات الجينية وتعدد الأشكال في سرطان الثدي. ومن الناحية العملية، يبدو أن التشخيص المبكر والإدارة الكافية لهذا المرض في أقرب وقت ممكن هما ضامنان لبعض من أجل متوسط عمر متوقع أفضل وتطور موات دون تعقيدات على المدى القصير والطويل. يمكن أن يؤدي فهم الجانب الجزيئي لسرطان الثدي إلى تحسين إدارة هذا المرض السرطاني الخطير.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، علم الوراثة، تعدد الأشكال للجينات.

Année universitaire : 2019 - 2020

Présenté par : BESTANDJI Amira
HAMMOUDI Sahar

**Étude génétique du cancer du sein :
prospection par méta-analyse de l'effet des polymorphismes m1 (T3801C)
du gène *CYP1A1*, I/D du gène *ACE*, C677T et A1298C du gène *MTHFR***

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent et la principale cause de mortalité par cancer chez la femme. La majorité des formes sont sporadiques tandis qu'environ 5% sont dus à une prédisposition héréditaire. L'identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, qui confèrent un risque élevé a permis une meilleure compréhension des formes familiales. Néanmoins, la part de ces gènes est trop faible pour expliquer la fréquence constatée des cancers mammaires. D'autres facteurs de risques génétiques sont incontestablement impliqués.

L'objectif de notre travail consiste à évaluer, grâce à quatre méta-analyses une éventuelle association entre les polymorphismes C677T et A1298C du gène de la *MTHFR*, le polymorphisme m1 (T3801C) du *CYP1A1* ainsi que le polymorphisme I/D de l'*ACE* et le cancer du sein.

Les résultats des travaux réalisés ont démontré qu'il existe une augmentation significative du risque de cancer du sein chez les Asiatiques et les Caucasiens porteurs du génotype TT du gène *MTHFR*. Concernant le polymorphisme A1298C du même gène, nous avons observé que les sujets porteurs du génotype AC et CC avaient un risque accru de cancer du sein par rapport à ceux porteurs du génotype AA. Nos résultats ont indiqué également que l'allèle C du gène *CYP1A1* était associé à un risque élevé de cancer du sein, tandis que l'allèle T était principalement observé chez les témoins sains, ce qui peut indiquer son rôle protecteur. Finalement, en ce qui concerne le variant étudié du gène *ACE*, les femmes porteuses du génotype homozygote DD pour le polymorphisme I/D ont un risque plus accru de développer un cancer du sein que celles porteuses des génotypes II et ID. En dépit du fait que la méta-analyse pour chaque variant indique l'absence de corrélation statistiquement significative entre les polymorphismes étudiés et le risque de développer un cancer du sein, cela n'exclut pas totalement la possibilité de l'implication de l'un ou de plusieurs de ces polymorphismes dans la genèse des cancers mammaires. Des précisions de l'effet de ces variants devront être apportées en tenant compte des interactions gène-gène et gène-environnement.

En conclusion, notre étude a permis d'évaluer l'implication de certains facteurs de risque intervenant dans le développement du cancer du sein. Il paraît évident que ces polymorphismes (C677T et A1298C de la *MTHFR*, T3801C du *CYP1A1* et I/D de l'*ACE*) peuvent être des facteurs de risque avérés. Des études bien conçues avec un échantillon de grande taille sont nécessaires pour confirmer davantage ces résultats. Des études fonctionnelles pourront aussi lever le doute sur l'implication de certaines mutations et polymorphismes géniques dans la cancérogenèse mammaire. Concrètement, il semblerait que le diagnostic précoce et la prise en charge adéquate dans le plus bref délai de cette pathologie sont des garants certains d'une espérance de vie meilleure et d'une évolution favorable sans complication à court et à long terme. La compréhension de l'aspect moléculaire de la cancérogenèse mammaire pourrait contribuer grandement à améliorer la prise en charge de cette pathologie cancéreuse lourde de conséquence.

Mots-clefs : cancer du sein, génétique, polymorphisme.

Laboratoires de recherche : Biologie Moléculaire et Cellulaire (UFM - Constantine 1).

Président du jury : SATTA Dalila (Professeur - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Encadreur : Dr REZGOUN Mohamed Larbi (MC.A - UFM Constantine).

Examineur : SEMMAME Ouarda (MC-B - Université Frères Mentouri, Constantine 1).