

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université 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 :

Implication du polymorphisme I/D de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et le cancer du sein

Présenté et soutenu par : NEKKAA RAHMA

Le 23/09/2021

BOUFENARA SOUHA

Jury d'évaluation :

Président : DAOUI Zineb (MCB - Université Mostefa Ben Boulaid, Batna 2).

Encadreur : SEMMAME Ouarda (MCB - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur : CHETTOUM Aziez (MCA - Université des Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2020 – 2021

Remerciements

Alhamdo li Allah qui nous a éclairés sur les voies de la science et de la connaissance et qui nous a aidés à compléter ce modeste travail.

*Premièrement, nous remercions Madame **Semmame Ouarda** pour avoir accepté de nous encadrer et de nous diriger, pour son soutien, ses encouragements ainsi que pour la confiance qu'elle a accordé en réalisant ce travail.*

*Nous remercions aussi l'ensemble des membres du jury d'avoir accepté d'examiner ce travail, et tout particulièrement. Madame **Daoui Zineb** qui nous a fait honneur d'accepter de présider notre jury de soutenance et monsieur **Chettoum Aziez**. qui nous a fait honneur d'avoir accepté de juger ce travail.*

Nos remerciements vont également à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail,

*A mes belles parents papa **Kamel** et maman **Nassima**, mon chères frère **Aymen** ,
Moundir et mes belles sœurs **Amel, Hadile** qui ont toujours été là pour
moi et qui m'ont donné un magnifique modèle de labeur et de
persévérance.*

*A mon mari **Youcef** et ma petite fille **Ania** qui m'a tant aidé avec son amour et ces
bénédictions ;*

*A mes chère amies **Imen** , **Assala** , **Rawnek** , **Nihel** . J'ai passé avec vous des beaux moments
inoubliables.*

*A ma chérie binôme **Rahma***

*Que j'aime énormément, votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long
de ma vie personnelle. Merci d'avoir été à mes coté dans les moments difficiles, je vous
souhaite un avenir plein de joie de bonheur*

A tous les étudiants de la promotion de master génétique des populations 2020-2021

Dédicace

Tout d'abord, je remercie Dieu le tout puissant, de nous avoir donné la possibilité de pouvoir réaliser ce travail

*- Je dédie ce travail à ma mère, **Saeeda**, la source de ma force Ma mère, **Fakhr**, se dresse face à l'impossible. Merci pour vos encouragements et vos prières pour moi*

*- A mon père **Mouhammed**, qui m'a consacré sa vie et m'a encouragé dans mes études. Que Dieu vous bénisse pour nous, la prunelle de mes yeux*

*- A mon mari **Salah**, merci beaucoup pour votre patience et votre soutien. Je prie Dieu de perpétuer notre amour et notre bonheur*

*- Ma petite-fille, **Sajida Baylasan**, est née le 6.09.2021. Elle était mon soutien au moment de la rédaction. Je t'aime et je prie Dieu de faire de toi l'un des justes.*

*- A ma soeur **Amina**, la bien-aimée de mon coeur, et **Meriem**, ma chère soeur*

***Khaled** et **Okba** sont mon soutien dans la vie, merci d'être avec moi*

*- Mes amis **Rim**, **Waheiba** et **Wesal**, merci d'être avec moi et pour notre meilleur ami pour la vie*

Liste des abréviations

- ACACA:** AcétylCarboxylase A Co-enzyme A
- ADNc :** Acide DésoxyriboNucléique Complémentaire
- BET :** Bromure d'ETHidium
- BRCA1:** *Breast Cancer Gene1*
- BRCA2:** *Breast Cancer Gene2*
- CCIS:** Carcinome Canalaire In Situ
- CIC :** Composante Intra-Canalaire
- CLI :** Carcinome Lobulaire Infiltrant
- CLIS :** Carcinome Lobulaire In Situ
- CCI :** Carcinome Canalaire Infiltrant
- CIN :** INstabilite Chromosomique
- CLI :** Carcinome Lobulaire Infiltrant
- CS :** Cancer du Sein
- D :** Délétion
- DD :** Délétion/Délétion
- ECA :** Enzyme de Conversion de l'Angiotensine
- EDTA :** *Ethylene Diamine Tetraacetics Acid*
- I :** Insertion
- ICF :** Facteur de Croissance analogue à l'Insuline
- II :** Insertion/Insertion
- ID :** Insertion/Délétion
- Kb :** Kilobase
- KDa :** KiloDalton

LH-RH : *Luteinizing Hormone-Releasing Hormone*

NLS : *NuclearLocalizationSequences*

OR : Odds Ratio

Pb : Paire de base

PCR : *Polymérase Chain Réaction*

PM : Poids Moléculaire

QSE : Quadrant Supéro-Externe

SBR : *Scarff Bloom Richardson*

SDS : Sodium Dodecyl Sulfate

SRA : Système Rénine Angiotensine

TBE : Tris Borate EDTA

TE : Tris EDTA

THS : Traitement Hormonal substitutif

TNM : *Tumor Node Metastasis*

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

UV : Ultra Violet

Liste des figures

Figure 01 : Structure anatomique du sein.

Figure 02 : Ganglions lymphatiques du sein.

Figure 03 : Facteurs des risques liés au cancer du sein.

Figures 04 : Structure chromosomique du gène BRCA1.

Figure 05 : Caractéristique structurales du gène BCRA2.

Figure 06 : Structure de l'enzyme ECA.

Figure 07 : Locus du gène ECA.

Figure 08 : Différents cycles de PCR.

Figure 09 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène de l'ECA sur gel d'agarose à 2%.

Figure 10 : Logiciel statistique médicales et épidémiologiques ».

Figure 11 : Répartition des patients du cancer du sein selon l'âge.

Figure 12 : Répartition des patients selon le type histologique.

Figure 13 : Répartition selon les grades

Figure 14 : Répartition des cas étudiant en fonction de la localisation.

Figure 15 : Répartition des patients selon le stade T du TNM.

Figure 16 : Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire.

Figure 17 : Répartition des patients selon les statuts métastatique.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification par stade UICC.

Tableau 2 : Starification des cancers du sein.

Tableau 3 : Composants du milieu réactionnel de la PCR.

Tableau 4 : Conditions d'amplification de la PCR.

Tableau 5 : Tableau de contingence pour le calcul de l'odds ratio.

Tableau 6 : Répartition des témoins selon l'âge.

Tableau 7 : Répartition des malades selon l'âge.

Tableau 8 : Taux des grades en fonction de différente population.

Tableau 9 : Taux de la taille en fonction de différentes populations.

Tableau 10 : Taux du nombre de ganglions en fonction des différentes populations.

Tableau 11 : Comparaison des fréquences génotypique et allélique du polymorphisme ID du gène de l'ECA chez les patients et les témoins.

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I : Le cancer de sein

1-Le sein	3
2-Le cancer du sein.....	4
3-Historique.....	5
4-Epidémiologie.....	6
5-Les facteurs de risque du cancer de sein.....	7
5-1-Facteurs hormonaux endogènes.....	8
5-1-1-Age précoce des premières menstruations.....	8
5-1-2-Ménopause tardive.....	8
5-1-3-Contraceptifs oraux.....	8
5-1-4-Traitement hormonal substitutif (THS).....	8
5-2-Facteurs liés aux habitudes de vie de nutrition.....	8
5-2-1-Cause liées aux habitudes de vie.....	8
5-2-2-Obésité et prise de poids.....	9
5-2-3-Activité physique.....	9
5-2-4-Alcool.....	9
5-2-5-Tabagisme.....	9
5-3-Facteur liés à la reproduction.....	10
5-3-1-Multiparité et âge précoce à la première maternité.....	10
5-3-2-Allaitement naturel.....	10
5-4-Facteurs génétiques, environnementaux et sanitaires.....	10
5-4-1-Histoire familiale et mutations génétiques.....	10
5-4-2-Radiations ionisantes.....	10

5-4-3-Age.....	11
5-4-4-Sexe.....	11
5-4-5-Maladies bénignes du sein.....	11
5-4-6-Densité mamographiques.....	11
6-Types du cancer du sein.....	11
6-1-Tumeurs bénignes.....	11
6-2-Malignités courantes.....	12
6-3-Métastases.....	13
7-Classification du cancer du sein	13
7-1-Classification TNM/PTNM.....	13
7-2-Classification histologique.....	14
8-Stades du cancer du sein	15
9-Symptôme.....	17
10-Diagnostic.....	17
11-Traitement.....	18

Chapitre II : Génétique du cancer du sein

1-Gène BRCA1.....	19
1-1-Structure du gène BRCA1.....	19
1-2-Protéine BRCA1.....	19
1-3-Rôle biologique du BRCA1.....	20
2-Gène BRCA2.....	20
2-1-Structure du gène BRCA2.....	20
2-2-Protéine du BRCA2.....	21
2-3-Rôle biologique du BRCA2.....	22
3-Mutations génétique du BRCA1 et BRCA2.....	22
4-Anomalies génétiques.....	23
4-1-Anomalies chromosomiques.....	23
4-2-Anomalies nucléotidiques.....	23

Chapitre III : Enzyme de conversion de l'angiotensine

1-Enzyme de conversion de l'angiotensine.....	24
1-1-Définition.....	24
1-2-Structure.....	24
1-3-Role.....	25
2-Gène de l'enzyme de conversion de conversion de l'angiotensine.....	26
2-1-Structure du gène de l'ECA.....	26
2-2-Polymorphisme génétique de l'ECA.....	26
3-Corrélation phénotype-génotype	27
4-Association du polymorphisme I/D de l'ECA et pathologies.....	28

Matériels et méthodes

1-Population d'étude.....	30
1-1-Population témoin.....	30
a-Critère d'inclusion.....	30
b-Critère d'exclusion.....	30
1-2-Population malade.....	30
a-Critère d'inclusion.....	31
b-Critère d'exclusion	31
2-Méthode de travail.....	31
2-1-Recueil des données.....	31
2-2-Prélèvement sanguin.....	31
3-Etude moléculaire.....	32
3-1-Extraction d'ADN.....	32
3-1-1-Principe de l'extraction d'ADN.....	32

3-2-Recherche du polymorphisme I/D de l'ECA.....	32
3-2-1-Amplification par PCR.....	33
a-Préparation du milieu réactionnel de la PCR.....	33
b-Déroulement des cycles de la PCR.....	35
3-2-2-Contrôle des produits de la PCR.....	36
a-Préparation du gel d'agarose à 2%.....	36
b-Migration électrophorétique et révélation de la PCR.....	36
c-Profil électrophorétique	37
4-Etudes statistique.....	37
4-1-Calcul de l'odds.....	37
4-1-Choix de la P value.....	38

Résultat et discussion

1-Répartition des sujets selon l'âge	40
1-1-Les témoins.....	40
1-2-Les malades.....	40
2-Etude de la fréquence des types histologique.....	41
3-Etude selon les grades.....	42
4-Localisation de la tumeur.....	44
5-Répartition des patients selon le stade TNM.....	44
5-1-Le stade T du TNM.....	44
5-2-Le stade N du TNM.....	46
5-3-Le stade M du TNM.....	47
6-Etude moléculaire.....	47
6-1-Répartition des fréquences génotypiques et alléliques du gène ECA.....	47

6-2-Le polymorphisme ID de l'ECA et le CS.....	48
Conclusion.....	50
Références bibliographiques	51
Annexes	
Résumé	

Introduction

Introduction

Le cancer est une maladie génétique de la cellule, la nature tumorale de la cellule est héréditaire et peut être transférée aux cellules filles par des modifications génétiques ou épigénétiques du génome (**Vogelstein et Kinzler, 2004**).

Le cancer du sein (CS) est le type de cancer le plus courant et la principale cause de décès par cancer chez les femmes. L'incidence est faible avant 35 ans, puis augmente jusqu'à 80 ans. Cette augmentation est plus marquée entre 35 et 55 ans (**Yazdi et al., 2015 ; Nedooshan et al., 2017**). Le cancer du sein est un problème de santé publique majeur touchant les femmes non seulement dans leur bien-être physique et psychologique, mais aussi dans leur féminité. Près d'une femme sur huit développera un cancer du sein au cours de sa vie. À noter qu'il touche aussi les hommes, mais les risques sont minimales : environ 1 % (**Ferlay et al., 2012**).

L'incidence de cette maladie est en augmentation dans les pays en développement, en raison de l'allongement de l'espérance de vie, de l'urbanisation, de la modification des habitudes de vie au quotidien et de l'exposition permanente aux facteurs environnementaux. Ces changements pouvant être nocifs pour la santé.

L'étiologie du cancer du sein n'est toujours pas complètement comprise. C'est une maladie hétérogène vis-à-vis de son profil clinique, histologique et moléculaire (**Kamali et al., 2017**). De nombreux facteurs de risque du cancer du sein tels que l'âge, l'âge à la ménarche, l'âge au premier accouchement et le nombre de membres de la famille des femmes au premier degré avec cancer du sein ont été identifiés (**Shiryazdi et al., 2015**). Les défauts héréditaires de BRCA1 et de BRCA2 sont identifiés dans moins de 50 % des cas de cancer du sein héréditaire (**Forat-Yazdi et al., 2015 ; Neamatzadeh et al., 2015 ; Forat-Yazdi et al., 2017**).

À l'heure actuelle, les polymorphismes génétiques sont de plus en plus reconnus comme des contributeurs au risque de cancer du sein. Plusieurs études épidémiologiques et moléculaires indiquent le polymorphisme du gène I/D de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) en tant que facteur de risque impliqué dans la prolifération et la propagation des cellules cancéreuses, ce qui joue un rôle important dans les causes du cancer (**Buraczynska et al., 2006 ; Singh et al., 2018**).

À cet effet nous avons assigné comme objectifs de :

- Maîtriser les outils et les techniques de bases de biologie moléculaire
- Déterminer les différentes fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme ID/ECA chez la population témoin et des patients

Introduction

- Rechercher une éventuelle association entre le polymorphisme I/D de l'ECA et le risque de CS.

Chapitre I

Le cancer du sein

1- Le sein

Le sein est un organe composé de tissu adipeux qui repose sur les muscles de la poitrine. Il a la forme d'un cône à base thoracique. Le sein est une glande exocrine hormonodépendante qui renferme la glande mammaire et l'élément actif de la glande mammaire est constitué des alvéoles mammaires (ou acinus) qui sont regroupées en grappes pour former un lobule. La paroi des alvéoles est composée de cellules épithéliales sécrétoires et de cellules myoépithéliales contractiles. Chaque alvéole est drainée par un canal dont la paroi est tapissée de cellules épithéliales non sécrétoires et de cellules myoépithéliales. Les canaux de chaque lobule se regroupent en un canal galactophore. La glande mammaire contient environ une vingtaine de lobes, chaque lobe regroupe 20 à 40 lobules dont les canaux se déversent vers un canal central, le canal lactifère. Les lobules sont essentiellement situés à la périphérie de l'organe (par rapport au mamelon) et ils sont plus particulièrement nombreux dans QSE (le quadrant supéro-externe). La graisse, présente en quantité plus ou moins importante, et le tissu conjonctif entourent l'ensemble de la glande mammaire (**Figure 1**). Les ganglions lymphatiques de drainage du sein sont axillaires, sus-claviculaires, sous-claviculaires et mammaires internes (à l'intérieur du thorax, autour du sternum) (**Figure 2**) (Lyman *et al.*, 2010).

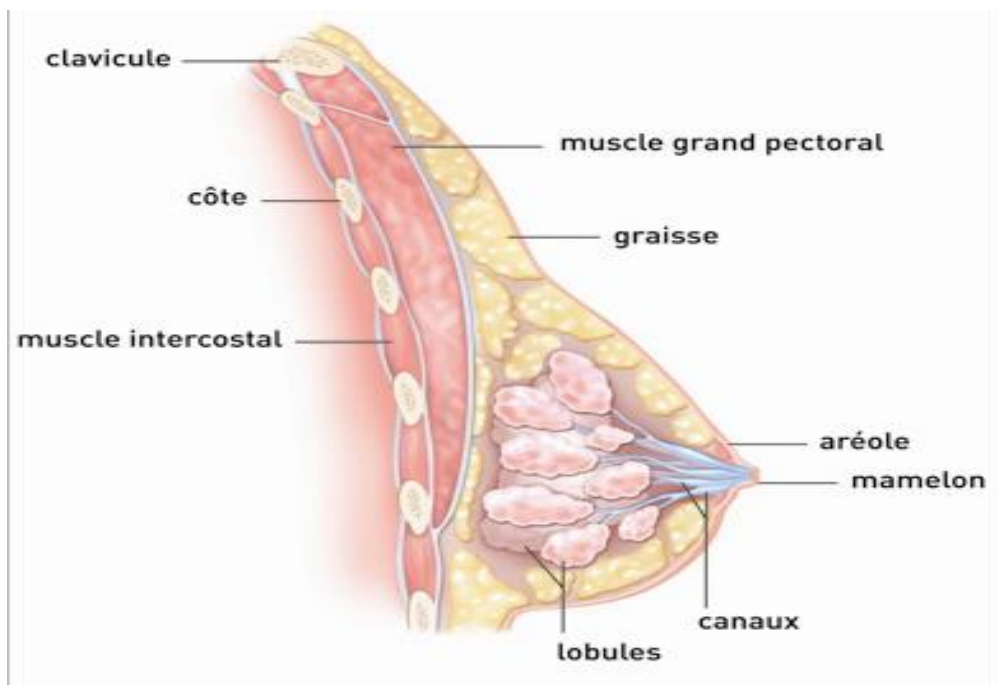


Figure1 : Structure anatomique du sein (Tortora, 2007).

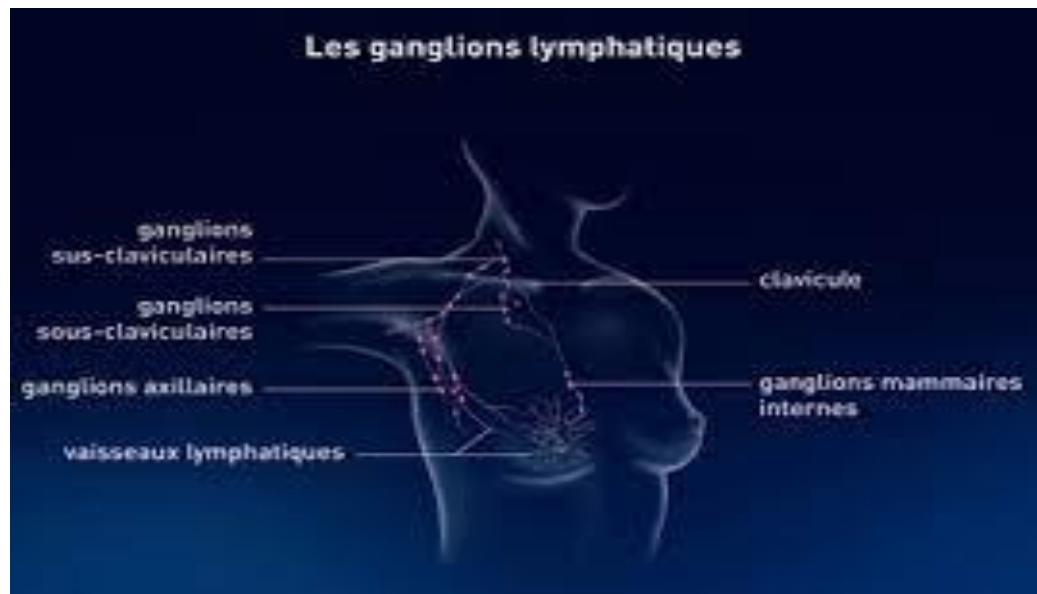


Figure 2 : Les ganglions lymphatiques du sein (Mombelli , 2014)

2- Le cancer du sein

Le cancer du sein est une croissance tissulaire relativement indépendante nouvellement formée dans la glande mammaire (W1). Il peut s'agir d'un carcinome, développé aux dépens de l'épithélium des canaux galactophores et des lobules ou des sarcomes qui sont développés aux dépens du tissu conjonctif.

Il existe deux formes typiques de cancer du sein :

- La forme la moins fréquente : c'est la forme lobulaire développée aux dépens des canaux galactophores intra lobulaires.
- La forme la plus commune : c'est la forme canalaire développée aux dépens du reste de la structure galactophorique.

Le terme cancer du sein se réfère uniquement aux tumeurs malignes sévères du sein, tandis que le terme « tumeur du sein » désigne à la fois les tumeurs malignes et bénignes.

La plupart des cancers commencent dans les canaux galactophores. Si la prolifération des cellules cancéreuses se poursuit dans les conduits, alors on parle de « carcinome in situ » ou « intracanalair », en revanche, si les cellules quittent la paroi des conduits, alors on parle de « cancer invasif ». Si elles ne sont pas traitées, les cellules cancéreuses se multiplient et se propagent d'abord aux vaisseaux lymphatiques sous le bras et sous la clavicule, puis à d'autres organes (foie et poumons) avec des répercussions plus graves (Marc, 2010).

3- Historique

Le cancer du sein est connu chez l'humanité depuis les époques antiques. Les anciens Égyptiens ont été les premiers à remarquer la maladie il y a plus de 3 500 ans, d'après un papyrus égyptien datant de 1 600 av. J.-C. Il y a six observations sous forme de descriptions de tumeurs du sein :

- En l'an 460 av. J.-C., Hippocrate, le père de la médecine occidentale, a décrit le cancer du sein comme une maladie humorale, et a suggéré que le cancer était causé par un excès de bile. Plus tard, Galien s'est intéressé au cancer du sein et a suivi le modèle hippocratique qui suggérait que l'excès de bile était la cause principale, mais contrairement à Hippocrate, qui supposait que certaines tumeurs étaient plus dangereuses que d'autres. Il a suggéré des drogues comme l'opium, l'huile de ricin, la réglisse, le soufre, les onguents, etc. comme traitement médical du cancer du sein (**Charafe et al ., 2020**).

-Elle dura jusqu'au XVIIe siècle, lorsque les seules théories acceptées sur ce cancer étaient celles de Galien et d'Hippocrate.

- Mais en 1680, le médecin français François de la Beau Silvius a commencé à remettre en cause la théorie humorale du cancer. Supposons que le cancer ne provient pas d'un excès de bile. Il a suggéré qu'il provenait d'un processus chimique qui a transformé le liquide lymphatique d'acide en piquant) (**CBCN TEAM, 2018**).

- En 1730, le médecin Claude-Deschais Gendron de Paris a également rejeté la théorie systémique de Galien et a souligné que le cancer survenait lorsque le tissu nerveux et glandulaire se mélangeait aux vaisseaux lymphatiques et depuis lors, de nombreuses théories ont été développées pour expliquer cette maladie.

- Et au XIXe siècle il a été prouvé que le cancer n'est pas seulement une maladie de l'organisme, une maladie des tissus, mais aussi une maladie de la cellule, une maladie du noyau de la cellule (**Amadou et Diarra, 2010**).

4- Épidémiologie

L'incidence élevée du cancer du sein a été observée au cours des vingt dernières années du XXe siècle dans tous les pays du monde, où il est classé le premier type de cancer le plus fréquents chez la femme. Ce cancer peut également toucher les hommes, mais dans un très faible

pourcentage (moins de 1% de tous les cas). Les taux annuels les plus élevés sont observés dans les pays industrialisés (Amérique du Nord, Europe et Canada) (Ferly *et al.*, 2002).

Selon les chiffres de l'Agence française de santé publique (AFSP), environ 1 femme sur 8 développe un cancer du sein au cours de sa vie. En moyenne, 54 000 personnes sont concernées chaque année en France. En 2018, la projection était de 58 459 nouveaux cas (W2).

En revanche, les taux annuels les plus bas sont observés en Afrique, par exemple en Algérie, 11 000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année avec plus de 3500 décès chaque année (Hamdi cherif *al.*, 2015).

5- Les facteurs de risque du cancer de sein

Le cancer du sein est une maladie plurifactorielle dont le développement est complexe, lié à des interactions entre de multiples facteurs environnementaux et génétiques. L'étiologie du cancer n'est que partiellement connue avec un rôle clé des facteurs hormonaux impliqués dans le métabolisme des hormones stéroïdiennes sexuelles. Les facteurs de risque du cancer du sein sont, spécifiquement, liés à la vie reproductrice des femmes ainsi qu'à des facteurs hormonaux, qu'ils soient endogènes ou exogènes (facteurs génésiques et hormonaux) (**figure 3**).

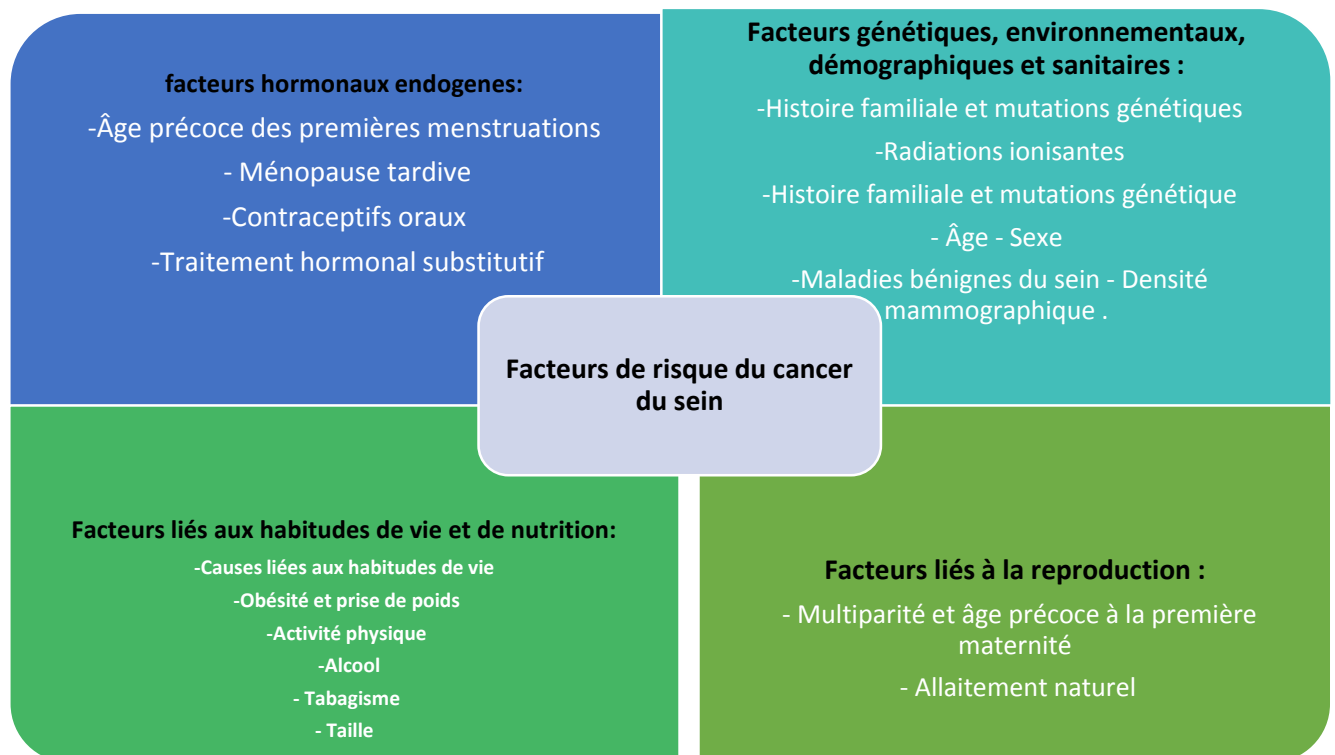


Figure 3 : Les facteurs de risques liés au cancer du sein
(Source : Nous l'avons créé nous-mêmes. Résumé non publié)

5-1 facteurs hormonaux endogènes

5-1-1-Âge précoce des premières menstruations

Une première menstruation précoce augmente le risque de cancer du sein. La puberté avant l'âge de 12 ans peut augmenter considérablement le risque de cancer du sein, cela s'explique par une exposition répétée et prolongée aux hormones libérées pendant l'activité ovarienne sur une période de plusieurs années (**Key et al., 2001**).

5-1-2- Ménopause tardive

Une ménopause tardive augmente considérablement le risque de cancer du sein de 3 à 4 % chaque année à cause du retard. Après 50 ans, le corps est plus sensible aux hormones ovariennes, notamment aux œstrogènes, qui stimulent la prolifération du tissu mammaire (**Clavel et al, 2002**).

5-1-3-Contraceptifs oraux

Les femmes qui prennent des contraceptifs oraux sont plus susceptibles de développer un cancer du sein à un moment de leur vie avec un risque accru de 25 % de cancer du sein chez les femmes qui utilisent couramment des contraceptifs oraux. Cependant, ce risque accru diminue une fois l'utilisation interrompue.

5-1-4-Traitement hormonal substitutif (THS)

Le THS est prescrit après la ménopause pour compenser la diminution du taux d'hormones ovariennes circulantes. Comme les femmes qui suivent ce traitement présentent un risque accru de cancer du sein, le THS doit être utilisé pendant la ménopause. Le risque passe de 26% à 35%. Elle diminue une fois le traitement arrêté (**JAMA, 2002**).

5-2 Facteurs liés aux habitudes de vie et de nutrition

5-2-1-Causes liées aux habitudes de vie

En plus des facteurs de risque génétiques ou biologiques, certains comportements ou habitudes de vie peuvent augmenter le risque de cancer du sein, alors que ces habitudes peuvent être modifiées et être réglables et réduire la propagation de la maladie, par exemple, l'hormonothérapie chez certaines femmes qui souffrent de symptômes ménopausiques sévères.

5-2-2-Obésité et prise de poids

Le surpoids à l'âge adulte peut être un facteur majeur d'augmentation du risque de nombreuses maladies telles que le cancer du sein. D'autre part. Donc l'obésité augmente considérablement le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées. Après la ménopause, le tissu adipeux produit des œstrogènes. Un excès de tissu adipeux entraîne une augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdes (**Key et al ., 2001**).

5-2-3-Activité physique

Une activité physique modérée joue un rôle protecteur reconnu dans l'incidence du cancer du sein chez les femmes ménopausées, il y a donc de bonnes chances que le risque de cancer du sein soit réduit à une fréquence accrue (**Friedenreich et al ., 2001**).

5-2-4- Alcool

La consommation d'alcool, même en petite quantité, augmente le risque de cancer du sein. De plus, ce risque augmente proportionnellement à la quantité d'alcool consommée .C'est le seul facteur de risque nutritionnel confirmé de cancer du sein. En revanche. Il y a deux raisons possibles à ce risque : l'alcool peut augmenter les niveaux d'œstrogènes dans le sérum et une augmentation de la production de facteurs de croissance IGF (facteur de croissance analogue à l'insuline). Les IGF bloquent la mort cellulaire programmée et interagissent avec les œstrogènes. L'augmentation de la production d'IGF augmente le risque de cancer du sein (**Br, 2002**)

5-2-5- Tabagisme

La fumée de tabac est une source importante de substances cancérigènes, et les connaissances scientifiques actuelles ont montré que le tabagisme et la fumée secondaire peuvent augmenter le risque de cancer du sein. Chez les femmes en période préménopausique ou postménopausique ; Par conséquent, le tabagisme actif (tabagisme) et l'exposition à la fumée secondaire ont un impact sur le nombre de cas de cancer du sein et les taux de mortalité dus à cette maladie (**Johnson et al., 2000**).

5-3 Facteurs liés à la reproduction

5-3-1- Multiparité et âge précoce à la première maternité

Plus elle a de bébés, moins elle risque de développer un cancer du sein. Le cancer du sein diminue de 10 % après chaque naissance. Les femmes qui n'ont pas accouché ou qui ont eu une

grossesse tardive après 35 ans ont un risque quatre fois plus élevé de développer une tumeur du sein que les femmes multipares (**Hinkula et al ., 2001**).

5-3-2- Allaitement naturel

Les femmes qui ont allaité pendant au moins 25 mois ont un risque de 33 % inférieur à celles qui n'ont pas allaité auparavant. Plus elles allaitent longtemps, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein (**W3**). Cette protection serait due à la production de prolactine, l'hormone de l'allaitement, qui réduit l'exposition aux œstrogènes (**Key et al ., 2001**).

5-4 Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires

5-4-1-Histoire familiale et mutations génétiques

Le jeune âge d'apparition du cancer (avant 40 ans) est généralement associé au cancer du sein héréditaire. Certaines mutations génétiques peuvent augmenter le risque de développer un cancer du sein. Les deux gènes, BRCA1 et BCRA2, semblent être les plus étroitement liés. Concernant la population, en général, les femmes présentant des mutations dans ces gènes courent un risque accru de développer un cancer du sein (**Reynier, 2011**).

5-4-2-Radiations ionisantes

Un suivi approfondi de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des rayonnements. L'exposition du tissu mammaire aux rayonnements ionisants avant l'âge de 40 ans peut conduire au cancer du sein (**Key et al., 2001**)

5-4-3- Âge

L'âge est un facteur de risque important pour le cancer du sein, le nombre de nouveaux cas observés est faible avant 30 ans, mais augmente rapidement à partir de 40 ans, se stabilisant entre 50 et 75 ans, ce qui représente près des deux tiers des cas de cancer du sein (**HAS, 2012**).

5-4-4- Sexe

Le sexe est un facteur de risque très important pour le cancer du sein. Statistiquement, 78 % des cancers du sein surviennent chez les femmes de plus de 50 ans, et moins de 1 % de tous les cancers du sein sont diagnostiqués chez l'homme (**W4**)

5-4-5-Maladies bénignes du sein

La maladie bénigne du sein est un facteur de risque de cancer du sein. Ils sont anatomiquement divisés en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives (**Key et al ., 2001**).

5-4-6- Densité mammographique

La densité mammaire intervient aussi dans les facteurs de risques. La taille du tissu mammaire peut être un facteur de risque, c'est-à-dire à chaque fois que celui-ci est grand plus on est exposé au risque d'avoir un cancer du sein.

6- Types du cancer du sein

6-1 tumeurs bénignes

Les tumeurs bénignes du sein sont des affections non inflammatoires des glandes mammaires, également appelées dystrophies mammaires, où elles se développent aux dépens des structures épithéliales (canaux et lobules), de la conjonctive (tissu fibreux et graisseux) et parfois des deux. Les tumeurs bénignes du sein comprennent plusieurs types (**Hartmann et al ., 2005**)

- **Les adénofibromes ou fibroadénomes** : Ce sont des tumeurs nodulaires d'origine mixte. Les épithéliums glandulaire (glandulaire) et conjonctival (fibrome) sont de tailles différentes, simples ou multiples. Le risque d'association avec le cancer est rare.
- **Les kystes** : Les kystes se présentent comme solitaires de grande taille ou comme kystes multiples, remplis de liquide sécrété par les cellules d'un ou plusieurs canaux galactophores fermes.
- **Tumeur phyllade** : La tumeur phyllade représente 0,3 à 4 % des tumeurs du sein chez la femme. Elle repousse les tissus environnants et est parfois responsable de déformations inquiétantes de la peau lorsqu'elle est volumineuse.
- **Adénomes** : L'adénome est une prolifération épithéliale pure (adénome lacté chez la femme jeune enceinte ou allaitante, ou adénome tubuleux).
- **Lipome** : Il s'agit d'une masse molle et mobile ne nécessitant aucun traitement.
- **Papillome intracanaulaire**: Le papillome intracanaulaire se développe à partir du canal galactophore et se développe dans la lumière du canal (**Hartmann et al .,2005**).

6-2 Malignités courantes

Les cellules cancéreuses peuvent rester dans les canaux (carcinome canalaire) ou les lobules (carcinome lobulaire). Elle est dite non invasive lorsque la tumeur n'a pas traversé la membrane

basale environnante et n'a donc pas infiltré les tissus adjacents au site. Elle est classée comme invasive (infiltrante) lorsque les cellules cancéreuses infiltrent les tissus entourant les canaux et les lobules. Ainsi on distingue :

- **Le carcinome canalaire in situ (CCIS)** est un type de cancer du sein confiné à l'intérieur du système canalaire. Il s'agit d'un type de cancer non invasif précoce et très commun.
- **Le carcinome lobulaire in situ (CLIS)** est défini comme un carcinome impliquant des canaux à l'intérieur des lobules remplis et gonflés par une prolifération de petites cellules.
- **Le carcinome canalaire invasif (CCI)** est le type de cancer du sein le plus courant et représente 80 % de toutes les tumeurs malignes.
- **Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI)** est le deuxième type de cancer du sein le plus fréquent (5 à 15 %). C'est un type de cancer du sein qui apparaît souvent comme un léger épaissement de la zone au-dessus et à l'extérieur du sein. Il est souvent positif pour les œstrogènes et la progestérone. Ces tumeurs répondent bien à l'hormonothérapie (Mohammed, 2021).

6-3 Métastases

La propagation métastatique du cancer du sein se produit principalement par les nouveaux vaisseaux lymphatiques. Dans ce cas, les chaînes ganglionnaires sont rapidement envahies par des loci axillaires, internes du sein, supra claviculaires, et ceux de la région du cou et une invasion régionale pouvant entraîner une atteinte de la paroi thoracique. Il provoque généralement l'apparition de foyers secondaires dans les os, les poumons, le foie, le sein ou même le cerveau (Alexandre et al ., 2021)

7- Classification du cancer du sein

7-1 Classification TNM/PTNM

TNM (Tumeur, Nœuds, Métastases) signifie « tumeur, ganglions lymphatiques, métastases » (Scoazec et al ., 2010).

Les trois lettres indiquent la propagation de la maladie sur le site et la taille de la tumeur primaire (T), et dans le nombre de ganglions lymphatiques régionaux (N) c'est-à-dire adjacents au sein et du même côté qui ont été envahis ou contiennent des cellules cancéreuses et aussi à distance pour d'éventuelles métastases qui se propagent à d'autres parties du corps (M). Ces lettres suivent des

chiffres différents de 0 à 4 pour T, 0 à 3 pour N, et soit 0 soit 1 pour M (il existe une corrélation entre l'augmentation du nombre et le degré d'attractivité) (**Annexe 1**) (**Farge et al ., 2012**).

La classification clinique TNM par stade UICC (Union Internationale Contre le Cancer) est la classification initiale pré thérapeutique faite grâce aux données de la clinique et de l'imagerie, elle regroupe des stades TNM illustrés dans le tableau suivant (**Tableau 01**).

Tableau 01 : Classification par stade UICC (Sobin et Wittekind , 2009)

Stades UICC	Classification TNM englobée
Stade 0	Tis N0 M0
Stade I	T1 N0 M0
Stade II A	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0
Stade II B	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
Stade III A	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
Stade III B	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
Stade III C	Tous T N3 M0
Stade IV	Tous T Tous N M1

7-2 Classification histologique

Cette classification a été décrite par **SBR** (Scarf-Bloom et Richardson) (**Hemlata et al ., 2020**). Il est généralement adopté selon les normes de Nottingham (**Simpson et al ., 2000**). Considéré comme un critère pronostique majeur du cancer du sein, il comporte trois catégories de grades : le grade I qui correspond aux cancers bien différenciés, le grade II aux cancers modérément différenciés et le grade III aux cancers indifférenciés. Il est généralement plus sévère et plus rapide que les carcinomes différenciés (**Amat et al ., 2002**).

Les différents scores sont additionnés pour obtenir le grade histologique global :

- Score total de 3, 4 ou 5 : grade I ;
- Score total de 6 ou 7 : grade II ;

- Score total de 8 ou 9 : grade III.

8- Stades du cancer du sein

Tableau 02 : Stadification des cancers du sein (W5)

Stade	Descriptif
0	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinomes du sein in situ (N0M0) • cancer canalaire in situ (CCIS) ; • cancer lobulaire in situ (CLIS). <p>Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente</p>
I	Carcinome infiltrant dont le diamètre est ≤ 2 cm (T1, N0, M0)
II	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer infiltrant sans métastase à distance, dont le diamètre est > 2 cm, sans envahissement ganglionnaire (T2 ou T3, N0, M0) • Cancer infiltrant sans métastase à distance, dont le diamètre est compris entre 0 et 5 cm avec 1 à 3 ganglions envahis (T0 à T2, pN1, M0) envahis (T0 à T2, pN1, M0)
III A	<p>- Cancer du sein infiltrant sans métastase à distance dont le diamètre est compris entre 0 et 5 cm (T0, T1, T 2) avec soit :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 à 9 ganglions envahis ou avec présence de métastases de la chaîne ganglionnaire mammaire interne apparente (ganglions qui sont cliniquement apparents) (pN2a) ; • sans ganglion axillaire envahi, mais avec présence de métastases dans la chaîne ganglionnaire mammaire interne (ganglions qui sont cliniquement apparents) (pN2b). <p>- Cancer infiltrant sans métastase à distance dont le diamètre est > 5 cm (T3) quel que soit l'envahissement ganglionnaire axillaire, avec 1 à 9 ganglions envahis \pm ceux de la chaîne ganglionnaire mammaire interne</p>
Stade IIIB	<p>-Cancer du sein infiltrant, quelle que soit sa taille (T4) avec envahissement de la paroi thoracique, ou de la peau, ou des deux.</p> <p>- Cancer infiltrant sans métastase à distance dont le diamètre est > 5 cm (T3) quel que soit l'envahissement</p>

	<p>ganglionnaire axillaire, avec 1 à 9 ganglions envahis ± ceux de la chaîne ganglionnaire mammaire interne</p> <p>Cancer du sein infiltrant, quelle que soit sa taille (T1, T2, T3, ou T4), avec atteinte ganglionnaire (N3) définie par :</p> <p>plus de 10 ganglions axillaires envahis et atteinte des ganglions sous-claviculaires et/ou sus-claviculaires ;</p> <ul style="list-style-type: none"> • atteinte conjointe des ganglions axillaires et mammaires internes
Stade IV	<p>Cancer du sein métastatique, quelle que soit sa taille (T) et l'atteinte ganglionnaire (N), avec métastases à distance (os, poumons, ganglions lymphatiques éloignés du sein)</p>

9- Symptôme

Une grosseur dans le sein est détectée 9 fois sur 10 lors d'un auto-examen. Il n'y a généralement pas de douleur, mais la tumeur peut provoquer une sensation inhabituelle là où elle se trouve (**Espié et al ., 2001**).

Lorsqu'une tumeur apparaît dans les canaux galactophores, la taille ou la forme du sein peut changer. D'autres symptômes incluent une grosseur ou un gonflement dans l'aisselle, ou une rougeur ou un gonflement de la poitrine. Le cancer peut également apparaître sous la forme de sécrétions sortant du sein (**George et Maudn , 2002**).

10- Diagnostic

Le diagnostic du cancer du sein est établi par l'examen anatomopathologique. Toute lésion suspecte de malignité après un examen clinique et/ou radiologique (**Broeders et al ., 2000**). Le diagnostic sera posé principalement sur base des résultats des techniques suivantes :

- Examen Clinique (anamnèse, inspection et palpation) (**Wittekind et al ., 2005**)
- Mammographie : la mammographie est l'examen radiologique de base qui permet d'analyser la structure mammaire. Elle est indiquée devant toute anomalie clinique, cette mammographie utilise des rayons X qui émettent de faibles doses de rayonnement pour créer une image du sein. Il est utilisé pour examiner soigneusement le tissu mammaire après l'apparition de signes de cancer ou après des résultats anormaux d'une mammographie (**Nordman et Sylvie, 2009**).

- Échographie : l'échographie du sein utilise des ondes sonores à haute fréquence pour générer des images du sein. Elle est souvent jumelée à la mammographie pour faire un examen plus approfondi des masses et des autres anomalies pour déterminer si elles sont des tumeurs ou des kystes ou pour identifier une zone propice pour une biopsie (**Perry et al ., 2006**).

11- Traitement

L'objectif principal du traitement est de guérir le patient, et son traitement de la maladie conduit à une guérison sous une forme ou une autre, mais il peut y avoir des complications ou un échec complet (**Bouttina et al ., 2016**).

La détection précoce du cancer du sein réduit le risque de propagation du cancer et augmente les chances de guérison complète.

Le traitement du cancer du sein dépend du taux de croissance tumorale, de la réponse au traitement et de l'absence ou de la présence de propagation. Les options de traitement comprennent la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et la pharmacothérapie (y compris l'hormonothérapie et thérapie biologique).

Chapitre II

Génétique du cancer du sein

1- Gène BRCA1

1-1 Structure du gène BRCA1

Le gène BRCA1 est situé sur le chromosome 17q21-1 (**Figure 04**). Il est composé de 23 exons et réparti sur 81 kb d'ADN, dont 22 sont codés. Le gène BRCA1 est caractérisé par la présence d'un grand exon central, l'exon 11 de 3 426 pb, qui représente 60 % de la séquence codante. La taille des autres exons varie de 41 à 311 paires de bases. Les introns représentent 91 % de la séquence génétique et contiennent de nombreuses séquences répétitives, dont 42 % sont des Alu. Ainsi BRCA1 est considéré comme l'un des gènes humains les plus riches dans la séquence Alu (**Welsh et al., 2001**). Toutes ces variantes sont exprimées de manière ubiquitaire dans les cellules épithéliales mammaires et les lignées cellulaires dérivées de tumeurs mammaires (**HAS, 2014**).

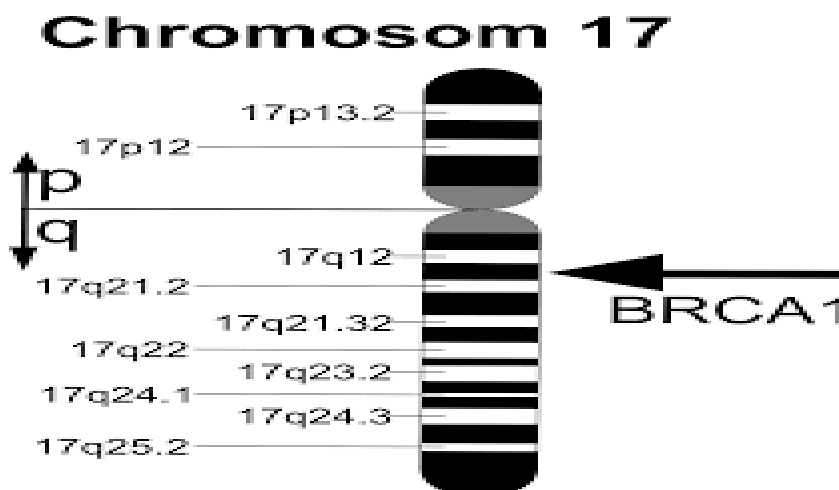


Figure 04 : Structure chromosomique du gène BRCA1 (Clark et al., 2012)

1-2- Protéine BRCA1

Le gène BRCA1 code pour une protéine phosphorylée de 1 863 acides aminés. La protéine BRCA1 possède un domaine en doigt RING, ou domaine en doigt de zinc à l'extrémité aminoterminal. C'est une région riche en résidus cystéine et histidine, qui peuvent se lier aux ions zinc. Elle serait impliquée au niveau de différentes interactions protéine/protéine

-Localisation et expression cellulaire : BRCA1 est une phosphoprotéine nucléaire de 220 kDa, qui naviguerait entre les deux compartiments cellulaires grâce à la mise en évidence des signaux d'export et de la localisation nucléaire. Elle est fortement exprimée lors de la phase S dans l'organisme et partout avec une prédominance dans la rate, le thymus et les testicules (**Anonim, 2021**).

1-3- Rôle biologique du BRCA1

- **Régulation de l'ADN** : Les cellules BRCA1 sont très sensibles aux rayonnements ionisants et accumulent spontanément des aberrations chromosomiques (ruptures chromosomiques, translocations, formation de micronoyaux, duplication de centrosomes). BRCA1 joue le rôle d'un conducteur, coordonnant les différentes réponses cellulaires impliquées dans la détection des dommages à l'ADN (W5).

-**Régulation de la transcription** : BRCA1 à son extrémité carboxy contient un domaine riche en résidus aminés chargés négativement, qui peuvent activer la transcription. De plus, BRCA1 se lie au complexe holoenzymatique ARN polymérase II, par son interaction avec l'un des éléments, l'ARN hélicase A. L'ARN II polymérase est un complexe essentiel pour la transcription. BRCA1, grâce à son association avec des complexes de remodelage de la chromatine, est considéré comme facilitant l'accès de l'ADN aux complexes de transcription et de réparation et un nouveau partenaire de BRCA1, l'acétyl-CoA carboxylase, a été identifié. Cette protéine est une enzyme impliquée dans le métabolisme des graisses. Les facteurs alimentaires sont des facteurs de risque importants pour le cancer du sein, de sorte que l'interaction ACACA/BRCA1 pourrait jouer un rôle important dans le risque de cancer du sein en contrôlant l'équilibre énergétique.

-**Contrôle du cycle cellulaire** : BRCA1 régule le point de contrôle G1/S et, en combinaison avec les centrosomes, interagit avec d'autres protéines telles que p53 qui régule le point de contrôle G2/M. Cela permet à BRCA1 d'activer une kinase qui retarde l'entrée en mitose et les sites endommagés sont réparés (W6).

2-Gène BRCA2

2-1- Structure du gène BRCA2

Le gène BRCA2 fait partie d'une famille de gènes appelés « suppresseurs de tumeurs ». Il est présent en double chez tous les humains et est localisé dans le chromosome 13 (en 13q12.13)(Figure 5). Il est composé de 27 exons, dont 26 codés, répartis sur environ 84 kilobases (kb). La transcription de ce gène donne un transcrit maître de 11,4 kb qui est ensuite traduit en une très grosse protéine de 3 418 acides aminés. Il comporte également l'exon 11 qui représente environ 50 % de la séquence codante. L'analyse des séquences protéiques a permis d'établir la présence d'un motif (appelé BRC) qui se répète 8 fois dans la région centrale de BRCA2. Une avancée majeure dans la compréhension des fonctions cellulaires de BRCA2 est venue de la

réalisation que l'interaction entre BRCA2 et RAD51 médie ces répétitions (**Figure 05**) (**Jiasheng et al ., 2021**).

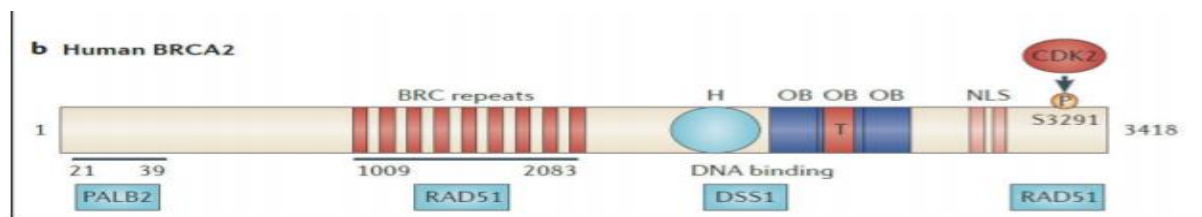


Figure 05 : Caractéristiques structurales du gène BRCA2 (Roy et al., 2012)

2-2- Protéine du BRCA2

La protéine BRCA2 possède deux domaines fonctionnels identifiés au niveau de la séquence de BRCA2 :

- 8 éléments répétés constituant le motif BRC se trouvant au niveau de l'exon 11. Ces domaines se composant de 30 à 40 résidus aminés sont conservés entre plusieurs espèces de mammifères, suggérant une fonction primordiale. Ces domaines seraient essentiellement impliqués dans la liaison directe avec la protéine de recombinaison et de réparation de l'ADN, RAD51 (**Bochar et al ., 2000**).

- 2 sites impliqués dans le signal de localisation nucléaire NLS (*Nuclear Localization Sequences*) à l'extrémité carboxy terminale.

BRCA2 est une phosphoprotéine nucléaire avec un poids moléculaire apparent de 390 kDa. L'expression de BRCA2 est régulée tout au long du cycle cellulaire, et son expression est en phase S (**Dekakra-Bellili, 2020**).

2-3- Rôle biologique du BRCA2.

- **Régulation de l'ADN** : Comme pour BRCA1, les cellules BRCA2 présentent une hypersensibilité aux rayonnements ionisants, conduisant à une accumulation spontanée d'aberrations chromosomiques. BRCA2 est impliqué dans la réponse aux dommages à l'ADN. L'endroit où il est présent et interagit avec RAD51 indique son implication dans la réparation de l'ADN. Contrairement à BRCA1, BRCA2 se lie directement à RAD51 au niveau des 40 premiers acides aminés de l'isoforme BRC.

- **Régulation de la transcription** : Il n'est pas certain que BRCA2 soit une cible des kinases ponctuelles du cycle cellulaire. Mais, il a été suggéré que BRCA2 serait directement impliqué

dans le contrôle G2/M parce que BRCA2 est essentiel pour la réparation de l'ADN (**Jaworska, 2019**)

- **Contrôle du cycle cellulaire** : L'implication de BRCA2 dans la régulation transcriptionnelle est moins claire que celle de BRCA1. Cependant, l'exon 3 de BRCA2 présente une homologie de séquence avec le domaine d'activation du facteur de transcription c-Jun. BRCA2 a un rôle plus ciblé dans la machinerie de réparation de l'ADN (**Bellastrid et al ., 2020**)

3-Mutations génétiques du BRCA1 et BRCA2.

Chez les femmes atteintes d'un cancer du sein chez lesquelles une mutation BRCA1 ou 2 a été identifiée, la résection immédiate du sein controlatéral, ou retardée par rapport au traitement du premier cancer, est une option potentielle.

Si la mutation est inconnue, mais que les antécédents familiaux suggèrent un contexte génétique, un conseil en oncologie génétique doit être effectué rapidement pour clarifier les antécédents familiaux et effectuer des tests génétiques (**Welcsh et king ., 2001**).

4 Anomalies génétiques

4-1-Anomalies chromosomiques

Ces anomalies appelées CIN (instabilité chromosomique) se caractérisent par des aneuploïdies fréquentes, causées par une altération de la ségrégation chromosomique au moment de la mitose et se traduisent par une perte ou un gain de chromosomes complets, des réarrangements chromosomiques (translocations) ou par l'insertion ou la suppression de parties de chromosomes. Le cancer du sein est caractérisé par plusieurs cas d'aneuploïdie, les gains chromosomiques étant plus fréquents que les pertes (**Coupier et al ., 2005**)

4-2-Anomalies nucléotidiques

Ces changements résultent de divers mécanismes ; il peut s'agir de mutations ponctuelles somatiques telles que des délétions, des insertions, des duplications, des substitutions de quelques nucléotides ou des amplifications de gènes.

Trois grandes familles de gènes peuvent être modifiées :

- les oncogènes,
- les gènes suppresseurs de tumeurs
- les gènes de réparation des dommages à l'ADN.

Chapitre III

L'enzyme de conversion de l'angiotensine

1-Enzyme de conversion de l'angiotensine

1-1- Définition

L'enzyme de conversion de l'angiotensine I (*ECA* ou Angioconvertase) est une dipeptidyl-carboxypeptidase essentiellement une glycoprotéine, qui active l'angiotensine I en Angiotensine II et en bradykinine inactive.

L'activité enzymatique est étroitement liée à l'endothélium des vaisseaux sanguins de tous les organes, en particulier les poumons. Il existe d'autres sites cellulaires actifs : épithélium tubulaire rénal proximal, cellules de l'intestin grêle et du plexus choroïde. Il n'y a pas d'inhibiteur naturel de l'enzyme de conversion vasculaire, ce sont tous des produits synthétisés chimiquement utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et l'infarctus du myocarde avec dysfonction systolique ventricule gauche.

Elle existe sous trois formes, une forme membranaire pourvue de peptide d'ancrage, de poids moléculaire 160 kDa, une forme circulante soluble légèrement plus petite, qui résulte d'un clivage protéolytique au niveau de la partie ancrée à la membrane cellulaire, de PM 140 kDa, et une forme testiculaire de PM 90 kDa (**Laraqui, 2006 ; Diall, 2011**).

1-2-Structure

L'enzyme de conversion de l'angiotensine est une métalloprotéase qui appartient à la famille des carboxypeptidases produite dans le foie. Son activité enzymatique dépend de la présence d'anions. La présence de zinc et de chlore modifie la conformation allostérique du site actif, le rendant spécifique des substrats dipeptidiques (**Corvol, 2006**).

La forme somatique de l'*ECA* contient 1306 acides aminés, dont 14 résidus de cystéine et 17 sites de N-glycosylation. La séquence primaire de l'*ECA* montre deux régions hydrophobes : une séquence de 29 acides aminés située dans la région N-terminale de la forme mature de l'enzyme, et une deuxième séquence hydrophobe de 17 acides aminés située avant la région C terminal de l'enzyme. La forme circulante provient de la forme membranaire des cellules épithéliales.

L'étude de la séquence de l'*ECA* membranaire met en évidence une structure protéique (**Figure 06**) comportant quatre domaines distincts, un court domaine intracellulaire carboxyterminal de 24 acides aminés ; un domaine transmembranaire hydrophobe de 20 acides aminés servant d'ancrage de la protéine dans la membrane cellulaire ; deux domaines extracellulaires montés en séries, ayant entre eux une forte homologie (60 %) et possédant chacun un site actif pouvant lier le zinc (**Riordan, 2003**).

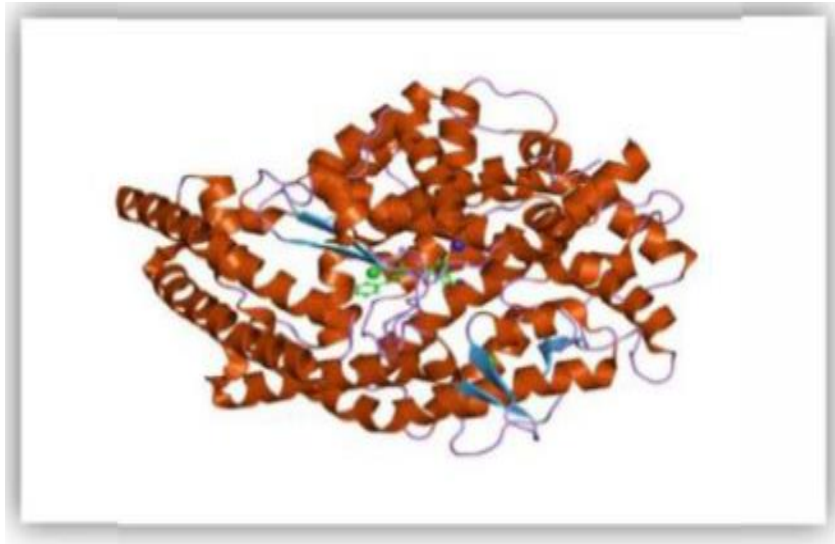


Figure 06: Structure de l'enzyme *ECA* (Protein Data Bank)

1-3-Rôle

L'*ECA* est un élément important du système rénine angiotensine (SRA), il participe au maintien de la pression artérielle et de l'équilibre hydrique et minéral des catécholamines par différents mécanismes tels que la vasoconstriction, la libération d'aldostérone après rétention de sodium et d'eau, la régulation de l'équilibre sanguin dans le rein, la stimulation de la soif et la libération de vasopressine. La fonction principale de l'*ECA* est d'hydrolyser les deux derniers acides aminés à l'extrémité carboxy des peptides (**Laraqui, 2006**). On connaît de nombreux substrats : l'angiotensine I, la bradykinine et l'enképhaline.

L'*ECA* convertit l'angiotensine I en angiotensine II, de plus, elle décompose la bradykinine en kinines inactifs et en peptides neuronaux : substance P, enképhaline, LH-RH (**Baudin, 2005**). Des taux élevés d'*ECA* dans le plasma et les parois des vaisseaux sanguins favorisent la formation d'angiotensine II et la dégradation de la bradykinine (**Leclerc et al ., 2013**).

2-Gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

2-1- Structure du gène de l'*ECA*

Le gène *ECA* humain est situé en position 17q23 sur le chromosome 17 (**sayed Tabatabaei et al ., 2006**). Le gène a une taille de 21 Kb et possède 26 exons et 25 introns. La longueur des exons varie de 88 pb (exon 16) à 481 pb (exon 26). La taille (des introns varie de 150 pb (introns 17 et 25) à 2000 pb (intron 20) (**Figure 07**). Son transcrit mature a une taille de 4,3 Kb

et est transcrit du premier au 26^e exon, mais l'exon 13 est retiré de l'ARNm par excision. L'ARNm de l'isoenzyme germinale n'est transcrit que du 13^e au 26^e exon (**Dhar *et al.*, 2012**).

Ce gène possède deux promoteurs fonctionnels, le premier codant pour la forme somatique de l'*ECA* est situé sur le côté 5' du premier exon, et le second promoteur du gène codant pour la forme germinale de l'*ECA* est situé sur l'intron 12 du côté 5' de l'exon 13. Le promoteur somatique de l'*ECA* est actif dans plusieurs cellules, tandis que le promoteur de la lignée germinale n'est activé que dans les cellules germinales mâles (**Nigel, 1996**).

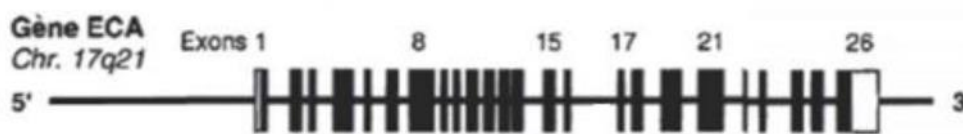


Figure 07 : Locus du gène ECA (Lefebvre, 2008)

2-2- Polymorphisme génétique de l'*ECA*

Le polymorphisme du gène *ECA* a été signalé pour la première fois par Rigat *et al.* (**Rigat *et al.*, 1990**).

Le clonage de l'ADNc de l'*ECA* permet d'identifier le polymorphisme d'insertion (I)/délétion (D) du fragment d'intron 287 pb riche en séquence Alu dans l'intron 16. La séquence Alu appartient à la famille d'ADN mi-répétitive et généralement des sites de restriction pour l'enzyme Alu. Il contient 300 000 exemplaires de 300 Pb et se trouve dans tout le génome, même dans les introns de gènes tels que l'*ECA*. La fonction de ces séquences Alu est actuellement inconnue, et le rôle possible dans la réplication n'a pas été confirmé. L'existence de deux allèles : I (insertion) de 490 pb et D (délétion) 190 Pb définit le polymorphisme du gène *ECA* I/D. Il peut exister trois génotypes, deux homozygotes (II et DD) et un hétérozygote (ID).

Cependant, récemment, d'autres polymorphismes ont été confirmés dans le gène *ECA* situé dans la région variable de ce dernier : (T-5491C, T-93C, a-240T, T237C, 4656CT2/3). Ces polymorphismes n'ont pas été identifiés comme fonctionnels et leur relation avec une éventuelle pathologie est à l'étude (**Laraqui, 2006**). Deux d'entre eux sont situés aux positions -201 et -152 en amont de l'exon 8. Il s'agit de la substitution nucléotidique de l'adénine dans la guanine

et de l'insertion/suppression de l'adénine de la position -152. La délétion haploïde -201 guanine et intron 16 peut être liée à la survenue d'une néphropathie diabétique (**Doria et al ., 1994**).

3-Corrélation phénotype - génotype

Il existe une relation directe entre le génotype de l'*ECA* et son phénotype. Dans l'application de la loi de Mendel, cette relation génotype-phénotype peut être transmise (**Laraqui, 2006**).

En fait, la fréquence des allèles varie considérablement entre les populations. La corrélation entre le génotype et le taux plasmatique d'*ECA* montre une relation significative entre la dose d'allèle D et la concentration d'*ECA*. Généralement, les taux plasmatiques d'*ECA* montrent une variabilité interindividuelle significative, mais ils sont significativement stables lorsqu'ils sont mesurés plusieurs fois chez le même sujet, expliquant près de 40 % de la variation. Ces taux affectent donc la concentration plasmatique d'angiotensine II (**Shafiee et al ., 2010**).

La plage normale et l'unité de mesure de l'*ECA* plasmatique dépendent de la méthode de détection utilisée. En 1990, Rigat et ses collègues ont utilisé un dosage radio-immunologique pour mesurer directement l'enzyme *ECA* (en g/l). Par la suite, un test fonctionnel utilisant la mesure spectrophotométrique (en U/L) a été utilisé (**Rigat et al., 1990**).

En fait, par rapport au Sujet II, les taux plasmatiques d'*ECA* des sujets avec DD étaient environ le double de ceux du Sujet II, tandis que les taux plasmatiques des sujets avec DI étaient à un niveau intermédiaire. Cette contribution génétique des niveaux d'*ECA* a également été observée dans les lymphocytes humains T. Les concentrations plasmatiques, le niveau d'expression et l'activité de l'*ECA* sont fortement affectés par le polymorphisme I/D (**Shafiee et al., 2010**).

Ce polymorphisme I/D affecte fortement le taux plasmatique d'*ECA*, mais son mécanisme d'action peut être lié à un autre polymorphisme plutôt qu'un effet direct, car le polymorphisme I/D est localisé dans un intron (**Zhu et al ., 2001**).

4-Association du polymorphisme I/D de l'ECA et pathologies

Le génotype DD de l'*ECA* est associé à la survenue de diverses maladies cardiaques, notamment les maladies coronariennes, l'hypertrophie ventriculaire gauche, la cardiomyopathie, la sténose après angioplastie et l'épaississement des vaisseaux sanguins. Cependant, ces associations sont encore controversées. De plus, cette variation génétique est également associée à la maladie d'Alzheimer, au diabète de type 2, aux problèmes rénaux, au lupus érythémateux, aux capacités cognitives et à de nombreuses autres maladies (**Bossé, 2001**).

L'enzyme de conversion de l'angiotensine

Ces dernières années, plusieurs auteurs ont souligné que l'enzyme *ECA* est liée à la pathogenèse du cancer. Il peut affecter la prolifération, la migration et la métastase des cellules cancéreuses. Compte tenu du rôle important de l'*ECA* dans l'étiologie du cancer, des variantes génétiques du gène *ECA* peuvent réguler le risque de cancer.

De plus en plus d'études ont été publiées pour examiner l'association entre ce polymorphisme et le risque de cancer. Cependant, les résultats sont contradictoires. Basé sur une méta-analyse de 25 études cas-témoins incluant 3 914 patients atteints de cancer et 1 391 témoins. Par rapport au génotype, il n'y a pas d'association significative entre le polymorphisme I/D et le risque de cancer (**Zhang et al ., 2011**).

Matériels et Méthodes

Notre étude est une étude transversale de type cas-témoin, effectuée durant la période de mai et juin 2021, qui a porté sur 2 populations, la population témoin et la population des patients avec un cancer du sein. Notre volet pratique a été réalisé au sein du laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire Université 1 Constantine.

Cette étude ayant eu comme principale visée la recherche du polymorphisme I/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

1-Population d'étude

L'étude intéresse deux types de populations : une population de 20 témoins présumés sains et une population de 10 malades.

1.1 Population témoin

Les témoins sont issus de la population générale de référence composée de 20 sujets sains de sexe féminin présumés en bonne santé et habitants à Constantine durant la période de l'étude.

a. Critères d'inclusion

- Sujets de sexe féminin.
- Sujets âgés de plus de 25 ans
- Ayant donné leur consentement à l'étude.

b. Critères d'exclusion

- Sujets sous traitement médical.
- Sujets refusant le prélèvement.
- Sujets ayant des ATC personnelle ou familiale de cancer

1.2 Population malade

Le groupe de patients comprend 10 sujets de sexe féminin atteints de maladie de cancer de sein diagnostiqués par des médecins spécialistes, âgés de 30 à 80 ans, selon ces critères :

a. Critères d'inclusion

- Des sujets présentant un cancer du sein diagnostiqué par des médecins spécialistes

b. Critères d'exclusion

- Sujets refusant le prélèvement.
- Sujets aux veines fragilisées.

2-Méthodes de travail

1.3 Recueil des données

Un questionnaire (**Annexe 2**) comprenant toutes les données nécessaires est établi pour la population d'étude. Tous les renseignements nécessaires sont enregistrés dans ce questionnaire après une consultation du dossier médical du malade et un interrogatoire des témoins réalisé par nous-mêmes.

1.4 Prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin a concerné seulement la population des témoins. Pour la population malade, et suite à la situation sanitaire à cause du COVID 19, on a eu recours directement aux ADN du docteur Sedrati khadija. Le prélèvement s'est fait suivant des conditions :

- Le prélèvement se fait par des professionnels de la santé (infirmier et laborantine).
- Les prélèvements se font dans laboratoire (cas témoin) et dans l'hôpital (cas malade).
- Les prélèvements de sang ont été effectués par ponction veineuse au pli du coude chez tous les sujets.
- Le prélèvement sanguin préconisé pour l'extraction de l'ADN est recueilli stérilement dans deux tubes vacuténaires à EDTA (6 à 10 ml).
- Les tubes portent des étiquettes avec les noms et prénoms des sujets ainsi que la date du prélèvement.
- Les sujets doivent être en position demi-assise.
- Tous les prélèvements s'effectuent avec pose de garrot.

2 Étude moléculaire

Notre étude moléculaire s'est effectuée selon 2 étapes : une étape d'extraction d'ADN suivie d'un génotypage du polymorphisme étudié.

2.1 Extraction de l'ADN

L'étude génétique vise le génome humain (ADN). Les leucocytes sanguins représentent la source majeure de l'ADN. Parmi les méthodes d'extraction des acides nucléiques, nous avons employé la méthode d'extraction utilisant du Na Cl.

2.1.1 Principe de l'extraction d'ADN

L'extraction de l'ADN consiste en l'isolement de leucocytes du sang total par une lyse hypotonique des globules rouges, ils sont ensuite traités par un détergent sodium dodécyle sulfate (SDS), qui possède une action lytique sur les membranes cellulaires, il inhibe les nucléases et dénature les protéines par destruction de leur structure tertiaire, ainsi qu'une protéinase K, qui dénature et dégrade les protéines. L'ADN nucléaire sera libéré des différentes protéines. Le surnageant récupéré est traité par de l'éthanol pur, une pelote d'ADN est formée. L'ADN est solubilisé en phase aqueuse (**annexe 3**).

2.2 Recherche du polymorphisme I/D de l'ECA

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

2.2.1 Amplification par PCR

La PCR est une méthode d'amplification génique *in vitro*, son principe repose sur la duplication en grand nombre d'une séquence d'ADN connue, au cours desquels deux amorces dirigent l'amplification du fragment d'ADN double brin qu'elles encadrent.

Ce cycle est répété de 30 à 40 fois pour obtenir une multiplication exponentielle de la séquence d'ADN cible.

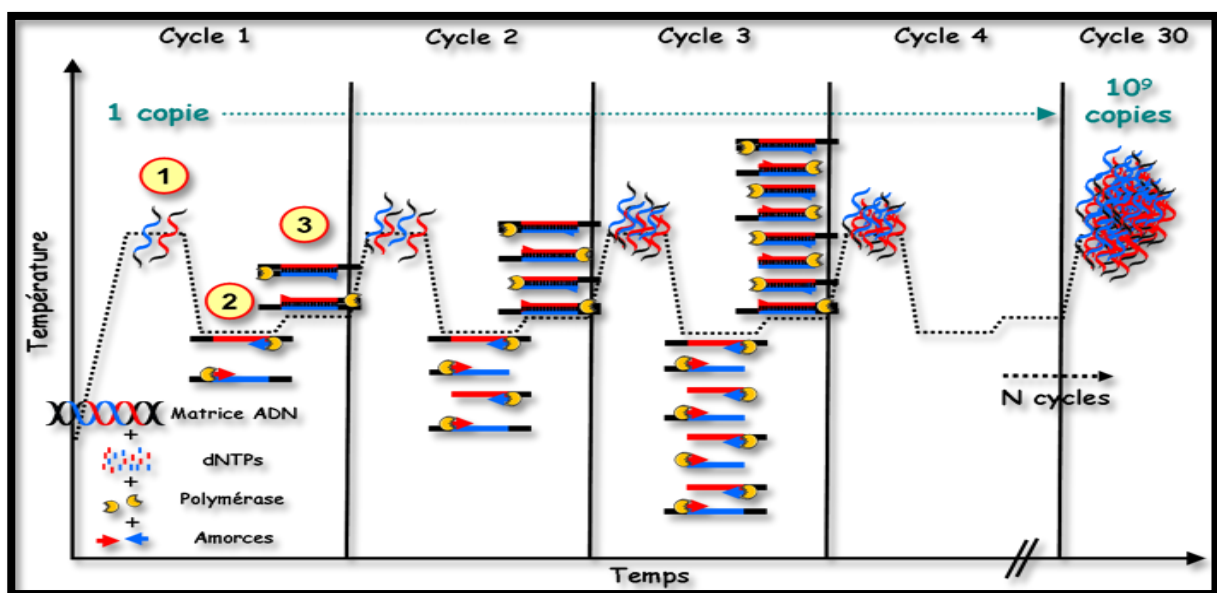


Figure08 : Les différents cycles de PCR

a-Préparation du milieu réactionnel de la PCR

Un milieu réactionnel de la PCR d'un volume final de 10 µl a été préparé. Le mix comprend des désoxyribonucléotides triphosphates (dNTP), une enzyme d'amplification in vitro (la Taq polymérase), un environnement réactionnel (tampon, MgCl₂, H₂O) et deux amorces oligonucléotidiques (**Tableau 03**). La quantité est multipliée par le nombre de tubes voulus + un tube témoin négatif (uniquement le mélange sans ADN). Les amorces utilisées sont :

ECA 1R (*Reverse*): 5' CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TCT 3'

ECA 1F (*Forward*): 5' GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA 3'

Tableau 03 : Composants du milieu réactionnel de la PCR.

Mix de PCR	Quantité en µl
H ₂ O	4,02
Tampon 10X	1
MgCl ₂ (50mM)	0,3
Mix de Dntp	1,6
ECA 1R	1
ECA 1F	1
Taq polymérase	0,08
ADN	1

a. Déroulement des cycles de la PCR

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

Nous avons programmé le thermocycleur pour 30 cycles dont chacun est constitué d'une série de trois étapes : dénaturation de l'ADN double brin, hybridation des amorces et élongation par la polymérase. Les conditions d'amplification sont présentes dans le tableau suivant.

Tableau 04 : Conditions d'amplification de la PCR.

Nombre de cycles	Étapes	Température (°C)	Durée
1	Dénaturation initiale	94	5 min
30	Dénaturation	94	30 s
	Hybridation	57	30 s
	Élongation	72	30 s
1	Élongation finale	72	3 min

2.2.2 Contrôle des produits de la PCR

Il nous permet de vérifier le bon déroulement de la technique de PCR et d'observer si une éventuelle contamination de l'ADN a eu lieu (grâce au témoin négatif). Ce contrôle est assuré par une électrophorèse sur gel d'agarose à 2 % sur une cuve horizontale.

a. Préparation du gel d'agarose à 2 %

Le gel a été préparé en mélangeant 2 g de poudre d'agarose avec 100 ml du TBE 1X (Tris Borate EDTA) auquel nous avons ajouté 20 µl de BET (Bromure d'éthidium), un agent intercalant se fixant entre les bases nucléiques rendant l'ADN fluorescent par exposition aux UV. Le gel est déposé sur une plaque d'une cuve horizontale où l'on a déposé un peigne. Nous laissons le gel se polymériser à l'air libre.

b. Migration électrophorétique et révélation de la PCR

Le contrôle de la taille des fragments amplifiés s'effectue par une électrophorèse horizontale sur un gel d'agarose à 2 %. Dans chaque puits du gel, la quantité de 10 µl du produit de PCR mélangée à 3µl d'un bleu de bromophénol a été déposée. Ce dernier permet de suivre le front de migration. Parallèlement un échantillon sans ADN (blanc), est inclus dans la série à amplifier et sert de contrôle négatif (-). Un marqueur de poids moléculaire 100 pb est déposé dans le dernier puits pour déterminer la taille des fragments. Le dépôt se fait du côté cathode (-) et le système est soumis à une migration sous un courant de 100 volts pendant 30 minutes.

Après la migration, le gel est soumis au rayon UV dans un Transilluminateur. Les molécules du BET fixées à l'ADN émettent une lumière visible (fluorescence) et photographiée et permettent de visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes.

c. Profil électrophorétique

Le profil électrophorétique montrant une seule bande de 490 pb, représente le phénotype homozygote inséré I/I, une seule bande de 190 pb correspond au type homozygote délété D/D, le génotype hétérozygote I/D est représenté par deux bandes de 190 et 490 pb (**Figure 09**).

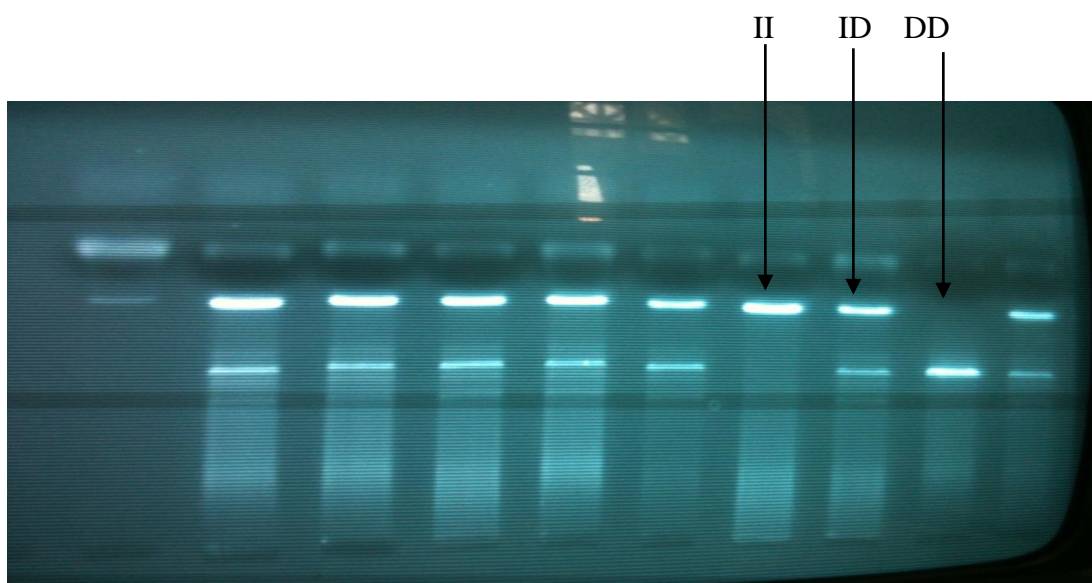


Figure 09 : Profil électrophorétique des fragments amplifiés par PCR du gène de l'ECA sur gel d'agarose à 2 %.

3 Étude statistique

Nos résultats sont traités par des statistiques descriptives : Calcul de la moyenne arithmétique et les pourcentages.

3.1 Calcul de l'odds Ratio

L'odds Ratio (OR) représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population.

Pour calculer l'OR nous avons établi un tableau de contingence : il est sous forme de tableau croisé 2x2. Le statut malade/non malade des sujets de l'étude est présenté en colonne et le caractère exposé/non expose en ligne (**Tableau 05**).

Tableau05 : Tableau de contingence pour le calcul de l'odds ratio

	Malades	Témoins
Exposé	A	C
Non exposé	B	D

L'intensité de l'association entre le polymorphisme et la maladie est calculée comme suit :
 $OR = A \times D / B \times C$.

L'odds ratio représente une mesure d'association épidémiologique entre un facteur et une maladie, en particulier lorsque la maladie est rare parmi la population (Prévalence < 5 %). Dans ce cas l'odds ratio peut être une bonne approximation du risque relatif que donnerait une enquête de cohorte pour la population.

3.2 Choix de la P « value »

Le seuil critique a priori est de 0,05 (risque α). Si la valeur de P calculée a posteriori est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative. L'usage a retenu de manière consensuelle l'ensemble des seuils (0,05, 0,01, 0,001) qui représentent des risques raisonnables pour prendre une décision. Les résultats sont considérés comme significatifs à $P < 0.05$ et hautement significatifs à $P < 0,01$.

Dans notre étude, nous avons utilisé la page de calcul en ligne « statistiques médicales et épidémiologiques » pour le calcul de l'OR (**Figure 10**) ainsi qu'Excel 2016 pour le traitement des résultats.

Statistiques médicales et épidémiologiques
 Outil de calcul médico-statistique permettant l'évaluation des indicateurs de risque et la liaison entre un facteur d'exposition et une maladie

	Malades (Cas dans les enquêtes cas/témoins)	Non malades (Témoins dans les enquêtes cas/témoins)
Exposés	A	B
Non exposés	C	D

χ^2 (Khi carré ou chi carré) : test de liaison permettant de vérifier s'il existe une relation entre le risque d'exposition et la maladie
 Ecart-réduit (loi normale) : interprétation
 Coefficient Q de Yule : interprétation (il mesure l'intensité de la liaison entre les deux variables (maladie/risque dû à l'exposition))
 % Taux de la maladie chez les individus exposés = $T(ex) = (A / (A+B))$
 % Taux de la maladie chez les individus non exposés = $T(nex) = (C / (C+D))$
 % Taux de la maladie chez l'ensemble des individus étudiés = $Tt = (A+C) / (A+B+C+D)$. Selon l'enquête ce taux peut la prévalence ou l'incidence
 % - Intervalle de confiance à 95 % pour le taux de la maladie chez l'ensemble des individus étudiés : borne inférieure
 % - Intervalle de confiance à 95 % pour le taux de la maladie chez l'ensemble des individus étudiés : borne supérieure
 % Taux d'exposition au facteur de risque étudié chez les individus malades = $(A / (A+C))$
 % Taux d'exposition au facteur de risque étudié chez les individus non malades = $(B / (B+D))$
 % Risque attribuable (RA) ou (en excès) : c'est la différence entre les taux de la maladie chez les individus exposés et non exposés = $T(ex) - T(nex)$
 $T(nex)$
 Risque relatif (RR) = Le rapport des taux de la maladie chez les individus exposés et non exposés = $T(ex) / T(nex) = (A \times D) / (B \times C)$
 Odds Ratio (Rapport des cotes) = $(A \times D) / (B \times C)$: interprétation
 - Intervalle de confiance pour Odds Ratio (Méthode Woolf) : borne inférieure
 - Intervalle de confiance pour Odds Ratio (Méthode Woolf) : borne supérieure

Figure 10 : Le logiciel « statistiques médicales et épidémiologiques ».

Résultat et Discussion

1- Répartition des sujets selon l'âge

1-1-Les témoins

Notre population témoin est composée de 20 sujets de sexe féminin. La moyenne d'âge des témoins est de 40 ans. La répartition d'âge est présentée dans le tableau suivant.

Tableau 06 : Répartition des témoins selon l'âge

Âge	N	%
[25-35 [7	35 %
[35-45 [11	55 %
[45-55 [2	10 %
Total	20	100 %

1-2-Les malades

Notre échantillon d'étude s'étale sur une étendue de 45 ans avec un âge minimal de 30 ans et un âge maximal de 74 ans. La moyenne d'âge de notre échantillon est de 45 ans (**Tableau 07**).

Tableau 07 : Répartition des malades selon l'âge

Âge	N	%
[30-40 [5	25 %
[40-50 [11	55 %
[50-60 [3	15 %
> 70	1	5 %
Total	20	100 %

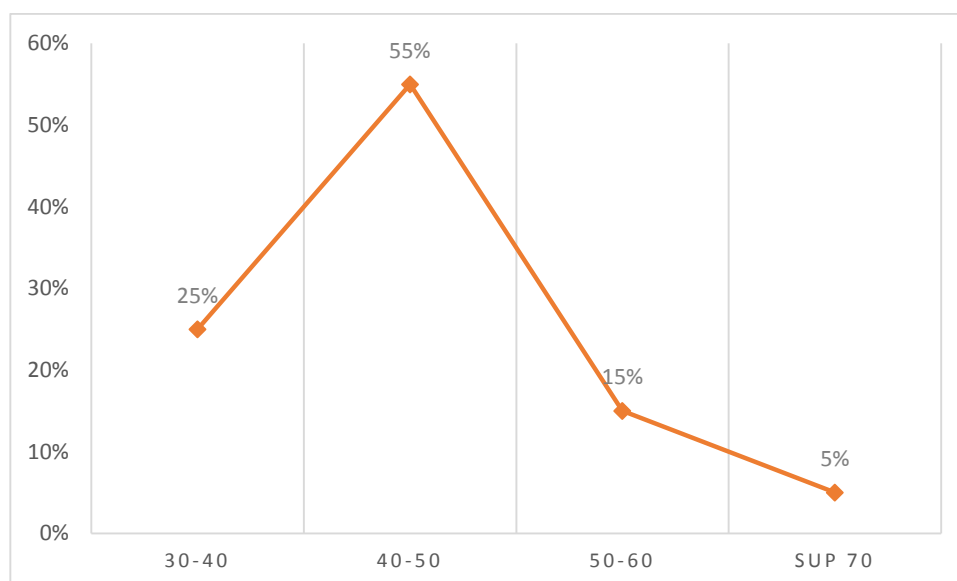


Figure 11 : Répartition des patients du cancer du sein selon l'âge

Nous avons observé une augmentation de l'incidence de la maladie à partir de 30 ans jusqu'à 45 ans, puis diminue avec l'âge. Les individus les plus touchés sont situés entre 40 ans et 50 ans. La tranche d'âge la plus touchée par le CS et celle de 45 à 55 ans.

Nos résultats sont semblables à ceux de la population de Ouargla (**Korichi, 2016**), et ils sont proches de ceux de la population de Tizi-Ouzou de (45 à 50 ans) (**Sakhri, 2015**), de la population de Sidi Bel Abbas (le pic est entre 40 et 49) (**Hammar, 2007**) et de la population de Fès (le pic est entre 40 et 49 ans) (**Berrada, 2016**), mais élevés par rapport aux résultats de la population d'Oran (le pic est observé chez les patientes dont l'âge est inférieur ou égal à 39 ans) (**Barouagui, 2011**). Cette légère fluctuation entre les données de la littérature et celles obtenues au cours de notre étude fait penser à l'existence de différents facteurs de risque à savoir les habitudes alimentaires, le niveau socio-économique et les facteurs génétiques.

Plusieurs paramètres individuels et cliniques ont été pris en considération.

2-Classifications histologiques du cancer du sein

Sur le plan histologique, le carcinome canalaire infiltrant (CCI) était prédominant représentant 55 % des cas suivis par le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) à 20 %, mais le mélange de types représente 25 % (**Figure 12**).

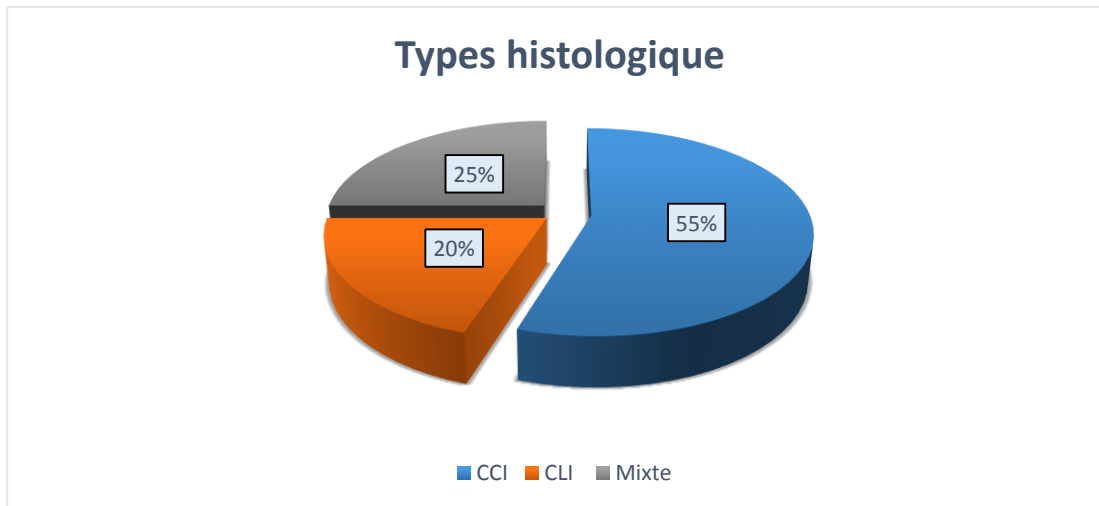


Figure 12 : Répartition des patientes selon le type histologique

Dans la littérature le CCI est prédominant dans l'ensemble des populations étudiées.

Dans notre population il représente 55 % des cas. Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) représente (20 %) des cas exprimant un taux élevé par rapport aux résultats de la population d'Ouargla (4,4 %) (**Korrichi, 2016**), et de la population de Tizi-Ouzou (3,33 %) (**Gouadfel et Badis, 2013**). Cette différence peut être due au nombre de cas choisis ou au diagnostic de cette pathologie maligne qui présente des variantes non classées parmi les carcinomes lobulaires infiltrant.

Le carcinome mucineux du sein représente approximativement 2 % de l'ensemble du cancer de sein (**Henry et Thompson, 2004**). Une autre étude de sept patientes a indiqué 0,5 % des cas (**Chtourou et al ., 2008**). Les résultats de notre étude pour ce type histologique de cancer mammaire étaient 20 %.

3-Étude selon les grades

Selon nos résultats, les tumeurs de grade II sont majoritaires, ils représentent 65 %. Alors que 25 % des cas sont de grade III et les tumeurs de grade I ne représentaient que 10 % (**Figure 13**).

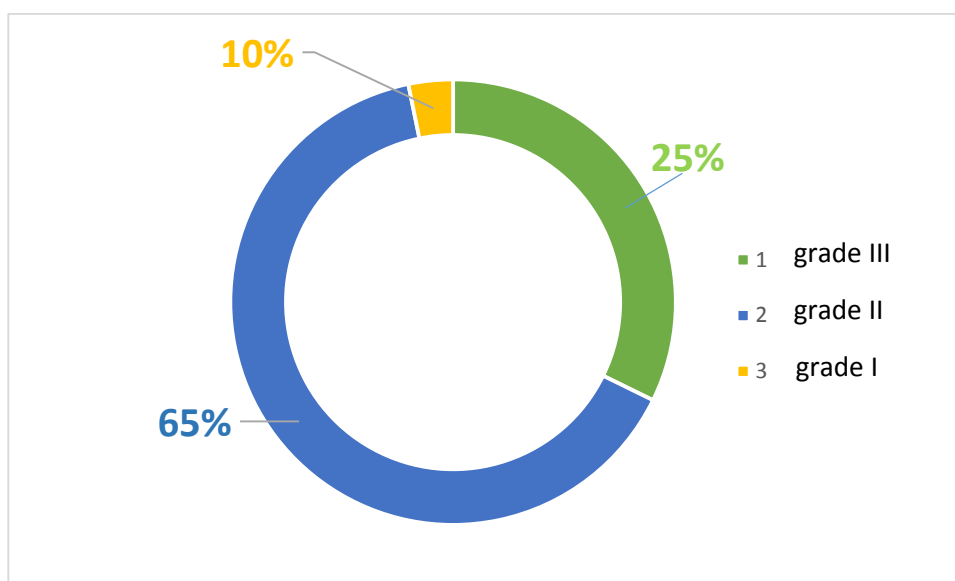


Figure 13 : Répartition selon le grade

Nos résultats concordent avec les études réalisées en Algérie qui rapportent une plus grande fréquence du grade II sauf chez la population d’Oran où le grade le plus fréquent étant le grade III (Tableau 08).

Tableau 08 : Le taux de grade en fonction de différentes populations

Différentes études	Grade I	Grade II	Grade III
Notre étude	10 %	65 %	25 %
Population de Sidi Bel Abbas (Hamar, 2007)	17%	61%	22%
Population d’Oran (Barouagui, 2011)	5,52%	43,71%	50,77%
Population algéroise (Gendouz et al., 2011)	4 %	61 %	35,4 %
Population de Tizi-Ouzou (Sakhri, 2015)	10,4 %	51,8 %	37,7 %
Population d’Ouargla (Korichi, 2016)	4.5%	60%	35%

4-Localisation de la tumeur

Pour les 10 cas étudiés la localisation la plus fréquente est le sein gauche avec un pourcentage de 60 % des patients contre 40 % des patients atteints au sein droit (**Figure 14**).

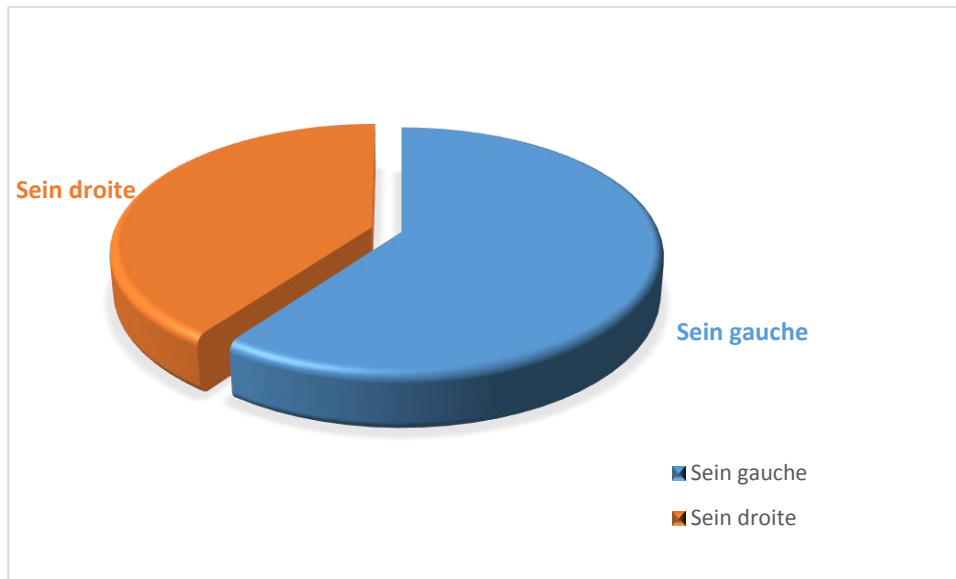


Figure 14 : Répartition des cas étudiant en fonction de la localisation.

Dans notre étude nous avons rapporté que 60 % de nos patientes étaient atteintes au niveau du sein gauche. Ces résultats concordent avec les résultats d'Oran (50,4 %) (**Barouagui, 2011**), contrairement à la population marocaine dont le sein droit est le plus touché dans 51 % des cas (**El-Houmaïdi, 2015**).

5 Répartition des patients selon le stade TNM

5-1- le stade T du TNM

La répartition selon le stade de la tumeur a montré que le stade tumoral (T4) est majoritaire et représente 40 % des cas, suivi du stade tumoral (T3) avec 35 %. Les patientes présentant les tumeurs de stade (T1) représentent 5 %. Aussi 5 % des cas sont au stade (T1) (**Figure 15**).

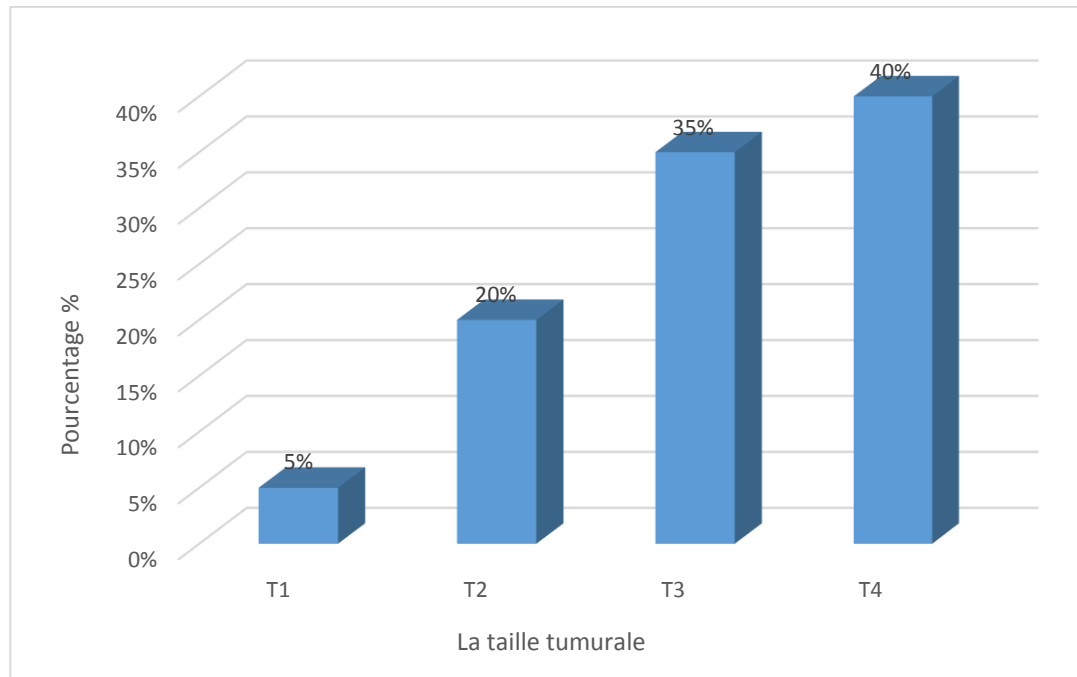


Figure 15 : Répartition des patients selon le stade T du TNM

Nos résultats disaccordent avec la majorité des populations où la classe T2 est prédominante alors que pour nos patientes c'est le T4 qui prédomine (40 %). Dans la population de Sidi Bel Abbas, le T3 prédomine à 48,72 % (**Tableau 09**) (**Hammar, 2005**).

Tableau 09 : Le taux de la taille en fonction de différentes populations.

Différentes études	T1	T2	T3	T4
Notre étude	5 %	20 %	35 %	40 %
Population de Sidi Bel Abbas (Hammar, 2007).	23,07%	28,21%	48,72%	Non cité
Population algéroise (Gendouz et al, 2011)	6,6 %	29 %	10,1 %	33,2 %
Population de Tizi-Ouzou (Gouadfel et badis, 2013)	36,67 %	50 %	6,67 %	6,66 %

5-2- le stade N du TNM (envahissement ganglionnaire)

L'étude clinique de l'atteinte ganglionnaire a montré que les formes N2 étaient de loin les plus fréquentes avec un taux de 40 % suivi des formes N1 avec un taux de 30 % ; par ailleurs, 20 % de forme N0 et enfin 10 % de forme N3 (**Figure 16**).

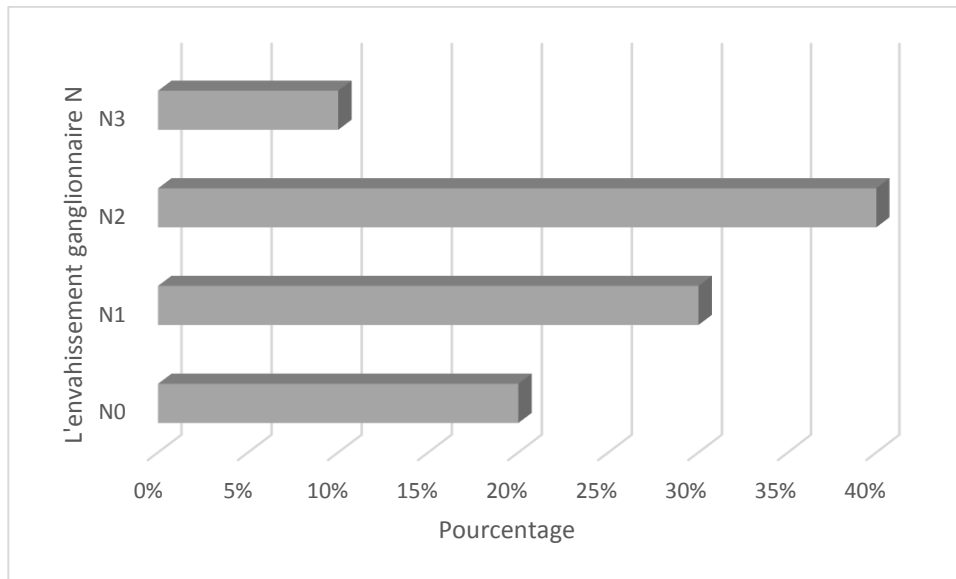


Figure 16 : Répartition des patients selon l'envahissement ganglionnaire.

Dans notre étude, le N2 est le prédominant avec 40 % des cas. Les résultats obtenus ne s'accordent pas avec ceux de la population algéroise (**Gendouz *et al.*, 2011**) et la population de Tizi-Ouzou (**Tableau 10**) (**Gouadfel et Badis, 2013**).

Tableau 10 : Le taux du nombre de ganglions en fonction des différentes populations.

Différentes études nb	N0	N1	N2	N3
Notre étude	20 %	30 %	40 %	10 %
Population algéroise (Gendouz <i>et al.</i>, 2011)	68 %	21 %	7 %	4 %
Population de Tizi-Ouzou (Gouadfel et Badis, 2013)	47 %	68,7 %	18,7 %	12,5 %

5-3- le stade M du TNM (métastase)

Sur l'ensemble des patients, seulement 5 % présentent des métastases (M3), 65 % des cas sans métastase (M0) et 30 % avec un statut métastatique (M1) (**Figures 17**).

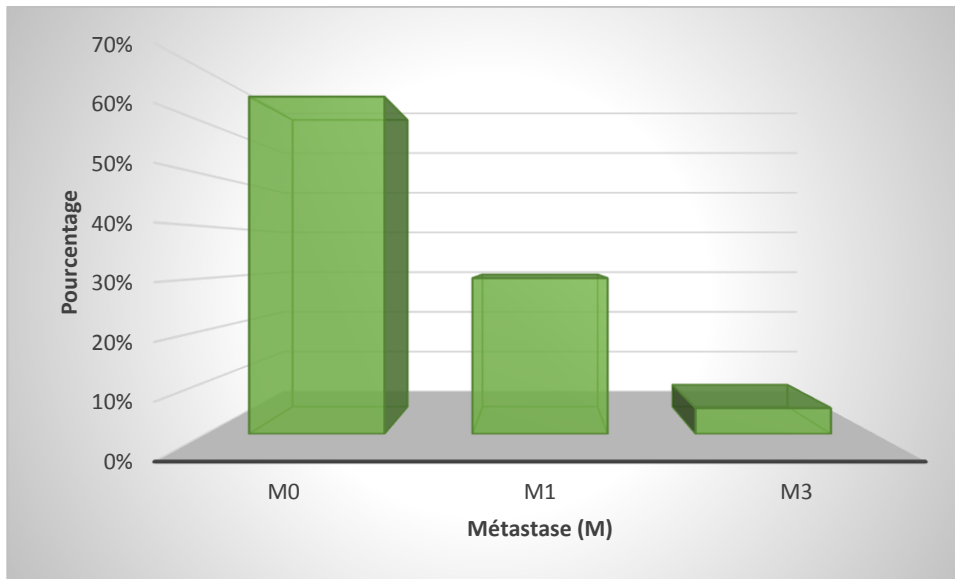


Figure 17 : Répartition des patients selon les statuts métastatiques.

Nos résultats concordent avec la majorité des populations de Sidi Bel Abbas , alger et Tizi-Ouzou où la classe M0 est prédominante, alors que correspond en absence de signe clinique ou radiologique de maladie métastatique (**Gouadfel et Badis, 2013**).

6-Étude moléculaire

6-1-Répartition des fréquences génotypiques et alléliques du gène ECA

La distribution du génotype I/D du gène *ECA* et la distribution de la fréquence des allèles de chaque groupe d'étude sont présentées dans le (**tableau 11**). L'analyse de fréquence des génotypes a montré que par rapport au groupe témoin, la proportion de génotypes D/D chez les patients était trop élevée (100 % et 55 %, respectivement). Le génotype I/I n'a pas été observé chez les patients, mais a été observé chez un seul contrôle (5 %). La fréquence allélique du gène *ECA* a montré que l'allèle D était dominant dans le groupe CS (100 % contre 67,85), tandis que l'allèle I était dominant dans le groupe témoin (32,14 %).

Tableau 11 : Comparaison des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme I/D du gène de l'ECA chez les patients et les témoins.

	nb des patients	% des patients	nb des témoins	% des témoins
ID	0	0%	8	40%
DD	8	100%	11	55%
II	0	0%	1	5%
D	8	100%	19	67,85%
I	0	0%	9	32,14%

6-2- Le polymorphisme I/D de l'ECA et le CS

L'analyse des résultats pour le polymorphisme I/D du gène *ECA* révèle une distribution des fréquences génotypiques et alléliques très particulière. Dans la cohorte des patientes, 100 % sont de génotype DD ceci peut être expliqué par la petite taille de l'échantillon. La fréquence 0 % de II et ID, malheureusement nous a empêché de procéder à l'étude statistique pour confirmer cette différence des fréquences génotypiques entre les deux cohortes.

Néanmoins, l'effet du polymorphisme I/D du gène *ECA* dans la genèse du cancer du sein a été évoqué pour la première fois par (**Kah et al ., 2003**) qui ont observé une association entre le génotype DD et le CS. Depuis plusieurs études ont rapporté une relation entre le polymorphisme ID de l'*ECA* et le CS. Une étude réalisée sur la population caucasienne post ménopausée à incriminé ce même polymorphisme (**Ganzalez-Zulota et al ., 2005**).

Selon (**Namazi et al ., 2010**) les femmes de la population asiatique qui ont un ou deux exemplaires de l'allèle I présentent une réduction du risque de CS par rapport à celles qui présentent le génotype DD. La dernière étude en date remonte à 2018 (**Moghimi et al ., 2018**).

Cependant dans d'autres études, ces résultats n'ont pas été reproduits et ont été conclues par des associations statiquement non significative (**Haiman et al ., 2003 ; El Sharkawy et al., 2014**).

Une étude épidémiologique à grande échelle a permis de constater une incidence plus faible du CS chez les utilisatrices de l'inhibiteur de l'*ECA* que chez les non-utilisatrices, c'est-à-dire que l'activité réduite de l'*ECA* est associée à un risque réduit de cancer mammaire (**Koh et al ., 2003**).

Conclusion

Conclusion

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Le CS résulte d'un dérèglement de certaines cellules qui se multiplient et forment le plus souvent une masse appelée tumeur. Dans la majorité des cas, le développement d'un cancer du sein prend plusieurs mois, voire plusieurs années. Notre travail avait pour objectif de déterminer l'association du CS avec le polymorphisme ID de l'*ECA*. Pour cela, nous avons réalisé une étude cas-témoin comprenant 20 cas CS et 20 témoins.

Les résultats obtenus montrent que les individus les plus touchés ont un âge situé entre 40 ans et 50 ans. Dans la plupart des cas, le cancer du sein est un carcinome canalaire invasif. Concernant le diagnostic pronostique tissulaire évalué par le grade, le niveau II est majoritaire avec 65% suivi du grade III (25%) en deuxième position et du grade I (10%) en dernier. La position du sein gauche est fortement exprimée dans 60% des cas.

L'étude moléculaire nous a permis d'obtenir les répartitions des fréquences génotypiques respectives chez les témoins et les patientes CS : (ID 40%, II 5% et DD 55%) et (ID 0%, II 0%, DD 100%). Ce résultat ainsi que la taille de notre échantillon nous ont pas permis de faire les tests statistiques pour confirmer ou non l'association du génotype DD et le CS. Cela n'exclut pas totalement la possibilité de l'implication de ce polymorphisme dans la genèse des cancers mammaires. Au terme de cette étude, il sera intéressant d'étudier un échantillon plus important pour mieux explorer la relation entre le polymorphisme du gène *ECA* et la carcinogenèse.

En conclusion, plusieurs mesures doivent être suivies visant à détecter le plus tôt possible le cancer afin d'enrayer sa progression et, si possible, de le guérir. Palpez et regardez vos seins régulièrement. Soyez à l'affût de tout changement au sein : bosse, écoulement, rétraction du mamelon, douleur, etc. Il est nécessaire de faire un dépistage par la mammographie au moins tous les 2 ans pour les femmes âgées de 50 ans à 69 ans. L'échographie peut aussi être entreprise en première ligne chez les femmes de moins de 40 ans qui sont à très haut risque de cancer du sein, en raison de prédispositions génétiques.

Cette modeste étude ouvre plusieurs perspectives :

- Élargissement de notre cohorte de patients et de témoins afin de pouvoir tirer des conclusions sur l'effet de ce polymorphisme et le CS.
- Étudier d'autres polymorphismes dans d'autres gènes impliqués dans la carcinogenèse.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

1-AlexandreMuacevic M.D., Friedrich W., Kreth M.D., Jörg-Christian Tonn M.D., BerndtWowra D., acsjournals. (2021). Onlinelibrary. Wiley .com/doi/full/10.1002/cancer.2016. (consulté en ligne le 04/07/2021).

2-AMADOU Diarra. (Juin 2010). Étude économique des cancers au Maroc : estimation à partir des référentiels internationaux. Thèse De Doctorat, Médecine. Maroc : Université Sidi Mohammed BEN ABDELLAH, faculté de médecine et de pharmacie.

3-Amat S., Penault-Llorca F., Cure H., Le Bouedec G., Achard JL., Van Praagh I., Feillel V., Mouret Reynier MA., Dauplat J., Chollet P. (2002). ScarffBloomRichardson (SBR) grading: A pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol* ., 20: 791-796.

4-Angela M., Gonzàlez-Zuloeta Ladd., Alejandro Arias Vàsquez., Fakhredin A., Sayed-Tabatabaei., et al. (2005). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ; 14 :2143-2146.

5-Anna Maria Jaworska. (2019). The rôle of TRIM family proteins in the Régulation of cancer stem cell self-renvewal.

6-Anonim. (2021). Pan African Médical Journal ,Myofibroblastomeextramammaire de localisation pelvienne : à propos d'un cas Myofibroblastomeextramammaire de localisation pelvienne : à propos d'un cas .

B

7-Barouagui S. (2011). Estimation de l'hétérogénéité intratumorale mammaire et facteur de risque .mémoire de magister en cancer et environnement. Université d'Oran.

8-Baudin B. (2005). enzyme de conversion de l'angiotensine, dans le diagnostic de la sarcoidose. *Pathol Biol* ; 53 : 183-186p.

9-Berrada Aicha. (2016). Etude comparative du cancerdu sein localement avancé inflammatoire et non inflammatoire. Thèse de doctorat en médecine. Université de sidi Mohamed Ben Abdallah FES,

10-Bochar DA., Wang L., Beniya H., Kinev A., Xue Y., Lane WS., Wang W., Kashanchi F., Shiekhattar R.(2000). Jul 21 .BRCA1 is associated with a human SWI/SNF-related complex: linking chromatin remodeling to breast cancer.*Cell*. 102(2), 257-65.

11-Bossé Y. (2001). Influence du polymorphisme insertion i délétion de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sur les effets métaboliques d'un traitement au fibraté et d'un exercice en endurance. Laval.

12-BOUTTENA., Amina., CHAOUADI., Tassadit. (2016). La gestion du service des urgences comme un critère de la performance hospitalière : Cas du CHU de TIZI-OUZOU. Mémoire de master en économie de santé. TIZI-OUZOU : Université Mouloud MAMMERI. Tizi-Ouzou, FSEGC, promotion .

13-Broeders M., Codd M., Nystrom L., Ascunce N., Riza E. (2000). Epidemiological guidelines for quality assurance in breast cancer screening. Protocol II-A 'Quality assurance in the epidemiology of Breast Cancer Screening". 15-66.

14-Buraczynska M., Ksiazek P., Drop A., et al. (2006). Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 21:979–83.

C

15-CBCN TEAM. (2021). Revue des Maladies Respiratoires Available online., 8 june. Histoire de la lutte contre le cancer du sein. <https://cbcn.ca/fr/blog/our-stories/breast-cancer-history>. (consulté en ligne le 04/07/2021).

16-Charafe-jauffret E, Max ChaffanetSearch articles by 'Max Chaffanet'

17-Chaffanet M., BertucciF., Ginestier C., Jacquemier J., de lapeyrière O., Birnbaum D AnanyaMandal., MD Reviewed by April Cashin-Garbutt., MA (Editor). (2020).Towards an integrated cellular ansmoléculaire .définition of breast cancers, europepmc.org/article/med/17631838.

18-Christopher A., Haiman Sean O., Henderson Philip Bretsky., Laurence N., Kolonel and Brian E., Henderson. (2003). **Genetic Variation in Angiotensin I-Converting Enzyme (ACE) and Breast Cancer Risk.The Multiethnic Cohort.Octobre**

19-Chtourou S., Krichen Makni I ., Abbes A., Sellami I., Fakhfakh N., Gouiaa L., Ayadi M., Frikha J., Daoud T., Sellami B.(2009). Carcinomecolloidepur du sein : etude anatomoclinique de septcas Colloid carcinoma of the breast : Seven casesanatomoclinical study. *Cancer/Radiothérapie* 13, 37-41.

Références bibliographiques

20-ClavelChapelon F et al. (2002). Differential effects of reproductive factors on the risk

21-Clark Serena L., Ana M., Rodriguez Russell R., Snyder Gary D., Hankins V and Darren Boehning. (April 2012). “STRUCTURE-FUNCTION OF THE TUMOR SUPPRESSOR BRCA1.” Computational and Structural Biotechnology Journal 1, no. 1 .1–8. doi:10.5936/csbj.201204005.

22-Corvol P. (2006). Le système rénine-angiotensine. Un exemple de recherche translationnelle. inserm U36, Collège de France, Paris. flammariion médecine - sciences - actualités néphrologiques. Available from: www.medecine.flammarion.com

23-COUPIER.I, PUJOL.P. (2005). Prédilections héréditaires aux cancers gynécologiques. Gynécologie obstétrique & fertilité ., 33 , 851-856 .

D

24-Dekakra- Bellili, Lynda. (2020). Localisation de l'ARNm STAT3 aux protrusions des cellules du carcinome hépatocellulaire associées à un phénotype métastatique.

25-Dhar S., Ray S., Dutta A., Sengupta B., Chakrabarti S.(2012). Polymorphism of ACE gene as the genetic predisposition of coronary artery disease in Eastern India. Indian Heart J. Nov; 64(6):576–81.

26-Diall Amadou Aly. (2011). Etude des aspects pharmaco-épidémiologiques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion au CHU du point G. thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie : faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie ; 98p.

27-Doran Bellastrid. (2020). Les différents rôles de STAUFEN1 dans les points de contrôle du cycle cellulaire tumoral vs non tumoral.

28-Doria A., Warram J.H., and Krolewski A.S. (1994). Molecular characterization of a DDEI melting polymorphism at the angiotensin I-converting enzyme (ACE) locus. Hum. Mutat. 4, 155–157.

29-Dr. Marc Espié. (janvier 2010) .Guide Affection longue durée – Cancer du sein.

E

30-El-Houmaïdi Amine. (2015). Amenorrhée chimio-induite chez les femmes jeunes (<45 ans) traitées pour cancer du sein localisé. Thèse de doctorat en médecine. Université Sidi Mohamed Ben Abdallah FES.

Références bibliographiques

31- Espié M., Tournant B., Cuvier C., Cottu PH. (2001). Épidémiologie des lésions malignes du sein .EncyclMédChir. Ed Sci Médicales Elsevier SAS Paris., 10.

F

32-Farge D., Georges C., Ducros A., Deranlot J. (2012). Sémiologie médicale. Université Paris Diderot - Paris 7.

33-Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin DM., Forman D., Bray F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*.136: E359-E386.

34-Forat-Yazdi M., Neamatzadeh H., Sheikhha MH., Zare-Shehneh M., Fattahi M. (2015). BRCA1 and BRCA2 common mutations in Iranian breast cancer patients:A meta analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 16:1219–24.

35-Forat-Yazdi M., Jafari M., Kargar S., et al. (2017). Association between SULT1A1 Arg213His (Rs9282861) polymorphism and risk of breast cancer:A systematic review and meta-analysis. *J Res Health Sci*. 17:e00396.

36-Friedenreich CM., Courneya KS., Bryant HE. (2001). Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. *Epidemiology*. 2001 ;12 :604-12.

J

37-JAMA. (2002). Groupe de rédaction pour les enquêteurs de la Women'sHealth Initiative., Risques et avantages de l'œstrogène plus un progestatif chez les femmes ménopausées en bonne santé. Principaux résultats de l'essai contrôlé randomisé Women's Health Initiative.

38-JiashengChian., siddharthSinha., Zixin Qin and San Ming Wang. (2021). BRCA1 and BRCA2 Variation in Taiwanese General Population and the Cancer Cohort .

39-Johnson KC., Hu J., Mao Y. (2000).Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control*.11: 211-21.

H

40-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.

Références bibliographiques

- 41**-Hammar K. (2007). L'implication de l'immunohistochimie au pronostic des tumeurs mammaire et à la prise en charge thérapeutique. Mémoire de magister en biologie de la cellule normale et pathologique. Université de Djillali Liabes.
- 42**-Hartmann LC., Sellers TA., Frost MH., Lingle WL., Degnim AC., et al. (2005). Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med.* ; 353: 229237.
- 43**-Haute Autorité de Santé. (2012). Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. Volet 1. Recommandations de santé publique. Saint-Denis La Plaine: HAS. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-05/depistage_du_cancer_du_sein_chez_les_femmes_a_haut_risque_volet_1_vf.pdf
- 44**-Haute autorité de santé. (mai 2014). (HAS) [http://www .has-sante.fr/portail/jcms/c1741170/fr/dépistage-du_cancer_-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c1741170/fr/dépistage-du_cancer_-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage).
- 45**-HemlataP., Ingle P., Santosh T., Vandita S., Amit B., Hussain N. (2020). FNAC of breast lésions with spécialréférence to IAC standardized reporting and comparative study of cytohistological grading of breast carcinoma. *J of cyto.*
- 46**-Hinkula M., Pukkala E., Kyyronen P., Kauppila A. (2001). Grand multiparity and therisk of breast cancer :populationbased study in Finland. *Cancer CausesControl.*

G

- 47**-Gouadfel Kahina et Badis Kheireddine. (2013). Contribution à l'évaluation des nouveaux faCteurs.
- 48**-Guendouz H., Chetibi W., Abdelouahab A., Bendib A. (2011). Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans : étude rétrospective à propos de 612 cas, Société Française de Sénologie et de pathologie Mammaire. 52 ,28-33.
- 49**-GEORGE, Maud. (décembre 2002). La prise en charge de la douleur des gestes invasifs répétitifs en cancérologie adulte: enquête dans un service de soins de suite et de réadaptation chez la femme âgée[En ligne].Thèse de Doctorat, Médecine générale, France : Université Henri Poincare Nancy 1, Faculté de médecine de Nancy., p.22. Format PDF. Disponible sur : http://docnum.univlorraine. fr/public/SCDMED_T_2002_GEORGE_MAUD.pdf (consulté le 04-07-2021).

Références bibliographiques

50-Groupe de collaboration sur les facteurs hormonaux dans le cancer du sein. (2002). Alcool, tabac et cancer du sein : réanalyse collaborative des données individuelles de 64 études épidémiologiques, incluant 64 534 femmes atteintes d'un cancer du sein et 131 348 femmes sans cancer du sein. *Frère J Cancer*.

K

51-Kamali M., Kargar S., Heiranizadeh N., et al. (2017). Lack of any association between the hoGG1 Ser326Cys polymorphism and breast cancer risk:A systematic review and meta-analysis of 18 studies. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 18:245–51.

52-Kamali M., Hamadani S., Neamatzadeh H., et al. (2017).Association of XRCC2 rs32145polymorphism with susceptibility of breast and ovarian cancer:A systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*.18:1743–9.

53-Koh W. P., Yuan J. M., Sun C. L., van den Berg D., Seow A., Lee H. P., Yu M. C. (2003). Angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene polymorphism and breast cancer risk among Chinese women in Singapore. *Cancer Res.*, 63: 573-578

54-Korichi A. (2016). Randomisation Mendélienne des facteurs de risque de survenu de cancer du sein d'une populationde Ouargla. Mémoire de master en biologie moléculaireet génétique. Telemcen.

L

55-Lancet Oncol . (2001). Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer.

56-Laraqui A. (2006). Etude des Facteurs Métaboliques et Polymorphismes Génétiques Prédiposant à la Survenue de l'Athérosclérose Coronaire. MOHAMMED V-AGDAL.

57-Leclerc A. -M., Cloutie, L., Longpré, S., and Michaud, S.G. (2013). Traitement pharmacologique de l'HTA partie 2.

58-Lefebvre Jean. (2008). Polymorphismes Génétiques et variations interindividuelles de la réponse aux agents antihypertenseurs. Thèse pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.). Faculté de pharmacie, université Laval Québec, Canada, 189p.

59-Lyman GH., Giuliano AE., Somerfield MR., Benson AB., III., Bodurka DC., Burstein HJ et al. (janvier 2010) . Guide ALD 30 - Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique - Cancer du sein, HAS _ INCa .American society of Clinical Oncology (ASCO)

Références bibliographiques

guideline recommendations for sentinel lymph node biopsy in early-stage breast cancer [online]. J Clin Oncol.

M

60-Mansour Moghimi., Saeed Kargar., Mohammad Ali Jafari., Hossein Ahrar., Mohammad Hossein., Jarahzadeh., Hossein Neamatzadeh., Jalal Sadeghizadeh-Yazdi. (2018). Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism is Associated with Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis.19(11): 3225–3231

61-Mohammed amine. (2021). Les prothèses de reconstruction en chirurgie tumorale osseuse. <http://hdl.handle.net/123456789/18725>. (consulté en ligne le 04/07/2021).

62-Mombelli S. (2014). Cancers du sein et Immunologie anti-tumorale. Université De Reims Champagne-Ardenne. Thèse de doctorat. 26.

N

63-Neamatzadeh H., Shiryazdi SM., Kalantar SM. (2015). BRCA1 and BRCA2 mutations in Iranian breast cancer patients:A systematic review. J Res Med Sci. 20:284–93.

64-Nedooshan JJ., Kargar S., Neamatzadeh H., et al. (2017). Lack of association of the fat mass and obesity associated (FTO) gene rs9939609 polymorphism with breast cancer risk:A systematic review and meta-analysis based on case - Control studies. Asian Pac J Cancer Prev.18:1031–7.

65-Nigel M. (1996). Zinc metalloproteases in health and disease. Hooper ed. Taylor and Francis Ltd, 84-88/91-95.

66-NORDMAN-DOLBEAULT, Sylvie. (2009). Les détresses des patients atteints de cancer : prévalence, facteurs prédictifs, modalités de repérage et de prise en charge[en ligne]. Thèse de doctorat, Neurosciences, PARIS : Université Pierre et Marie Curie- Paris VI., p.14.Format PDF. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel00432252/document> (consulté le 04-07-2021).

P

67-Perry N., Broeders M., deWolf C et al. (2006). European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis, 4th edition. Luxembourg: European Commission Office for Official Publications of the European Communities.

R

- 68**-Rania Mohamed El Sharkawy., Ahmed Mohamed Zaki., Amal Abd El Fattah Kamel., Rania Nabil Bedair., Ahmed Saad Ahmed. (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.
- 69**-Reynier JC. (2011). Prédiposition génétique aux cancers du sein et de l'ovaire Importance des résultats des tests. médecine/sciences. 27 : 257-261.
- 70**-Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., Cambien, F., Corvol, P., and Soubrier, F. (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.
- 71**-Riordan JF. (2003).Enzyme de conversion de l'angiotensine-I et ses apparentés. Génome Biol .4, 1-5.
- 72**-Roy., Rohini., Jarin Chun., and Simon N., Powell. (January 2012). "BRCA1 and BRCA2: Different Roles in a Common Pathway of Genome Protection." Nature Reviews. Cancer 12, no. 1.68– 78. doi: 10.1038/nrc3181.

S

- 73**-Sakhri Salwa. (2015). Chimiothérapie neoadjuvante associé a l'acide zoledronique dans le cancer du sein localement avancée. Thèse de doctorat en médecine. Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou.
- 74**-Sayed-Tabatabaei, F.A., Oostra, B.A., Isaacs, A., van Duijn, C.M., and Witteman, J.C.M. (2006). ACE polymorphisms. Circ. Res. 98, 1123–1133.
- 75**-Schäffler A , Menche N. (2004). Système digestif, nutrition et métabolisme. AnatomiePhysiologie. Ed Maloine; 18:322-361.
- 76**-Scoazec JY, Sabourin JC. (2010). The seventh edition of the TNM classification. annales de pathologie ., 30, 2-6.
- 77**-Shiryazdi S., Kargar S., Nasaj H., Neamatzadeh H., Ghasemi N. (2015).The accuracy of Breastlight in detection of breast lesions. Indian J Cancer. 52:513–6.

Références bibliographiques

78-Shiryazdi SM., Kargar S., Taheri-Nasaj H., Neamatzadeh H. (2015). BreastLight apparatus performance in detection of breast masses depends on mass size. *Asian Pac J Cancer Prev.* 16:1181–4.

79-Simpson JF., Gray R., Dressler LG., Cobau CD., Falkson CI., Gilchrist KW., Pandya KJ., Page DL., Robert NJ. (2000). Prognostic value of histologic grade and proliferative activity in axillary node-positive breast cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Companion Study, EST 4189. *J Clin Oncol.* 18: 2059-2069.

80-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.

81-Sobin LH., Wittekind C. (2009). International Union Against Cancer (UICC). TNM classification of malignant tumours. *BREAST TUMOURS .7th ed . New York :John Wiley&Sons.*

82-Soha_Namazi., Ahmad_Monabati., Shirin_Ardeshir-Rouhani-Fard., Negar_Azarpira . (2010). Association des polymorphismes de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (insertion/suppression) et du récepteur de l'angiotensine II de type 1 (A1166C) avec les facteurs pronostiques du cancer du sein dans la population iranienne.décembre ; 49 (12) : 1022-30.

T

83-Tortora GJ, Derrickson B. Les glandes mammaires du sein. In *Principes d'anatomie et de physiologie*, De boeck : John Wiley et Son. 969-1018

V

84-Vogelstein B, Kinzler KW. (2004). Cancer genes and the pathways they control. *Nat Med* 10: 789-799.

W

85-Welch PL, King MC. (2001 Apr). BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet.*, 10(7), 705-13.

86-Wittekind C., Greene FL., Hutter RVP., Klimpfinger M., Sobin LHE. (2005). *Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumours.* 5th., 1-384. Springer.

Y

87-Yazdi MF., Rafieian S., Gholi-Nataj M., et al. (2015). CYP2D6 genotype and risk of recurrence in tamoxifen treated breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev.*16:6783–7.

Z

88-Zhang Y., He J., Deng Y., Zhang J., Li X., Xiang Z., Huang H., Tian C., Huang J., and Fan H. (2011). The insertion/deletion (I/D) polymorphism in the Angiotensin-converting enzyme gene and cancer risk: a meta-analysis. *BMC Med. Genet.* 12, 159.

89-Zhu X., Bouzekri N., Southam L., Cooper RS., Adeyemo A., McKenzie CA., et al.(2001). Linkage and Association Analysis of Angiotensin I–Converting Enzyme (ACE)–Gene Polymorphisms with ACE Concentration and Blood Pressure. *Am J Hum Genet.* May; 68(5):1139–48.

Webographie

(W1) Etude collective. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 . Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires, [www .lillyoncologie.fr](http://www.lillyoncologie.fr),2019. (consulté en ligne le 04/07/2021).

(W2) International Agency for Research on Cancer (IARC). Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. Lyon, 2018 p.271. Disponible à partir de l'URL: http://gco.iarc.fr/resources/paf-france_fr.php [Consulté le 26/08/2021]

(W3) ARCGlobocan.Estimated cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. Disponible sur <http://globocan.iarc.fr/>.(consulté en ligne le 04/07/2021).

(W4) Caractéristiques épidémiologiques et tendance évolutive des facteurs de risques. Disponible sur <https://cancerdu-sein.ooreka.fr/comprendre/causes-cancer-sein>. (consulté en ligne le 04/07/2021).

(W5) IEEE Transactions on Sustainable Energy ,Décentralisées Model Predictive Control of Hybrid Distribution Transformers for Voltage Régulation in Activé Distribution Networks, <https://ieeexplore.ieee/ org/abstract/ document/8894440>; 2020.

Références bibliographiques

(W6) Institut de Recherche en Santé , Environnement et Travailinserm UMR 1085, Étude du potentiel des molécules phytochimiques comme adjuvants thérapeutiques dans le cancer du sein, [https://www .hal.inserm.fr/IRSET/tel-03227429v1](https://www.hal.inserm.fr/IRSET/tel-03227429v1) , 2021.

Annexes

Annexe 01 : Classification TNM

- **Tumeur primaire (T) :**

Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable
Tis	Carcinome in situ
Tis (DCIS)	Carcinome canalaire in situ
Tis (CLIS)	Carcinome lobulaire in situ
Tis (Paget)	Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente (la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur)
T1	Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1 mic	Microinvasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
T1a	1 mm <microinvasion ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
T1b	5 mm <microinvasion ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	1 cm <microinvasion ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
T4a	Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
T4b	Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
T4c	T4a + T4b
T4d	Cancer inflammatoire

Annexe

- Ganglions régionaux (N) (Adénopathies régionales) :**

Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
N0 (i-)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique négative (IHC)
N0 (i+)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
N0 (mol-)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR)
N0 (mol+)	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
N1mi	Micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1a	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
N1b : ! ;	Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1c	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (N1a + N1b)
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N2a	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
N2b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

Annexe

N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
N3a	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
N3b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N3c	Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

RT-PCR : Reverse transcriptase polymerasechainreaction ; CMI : chaîne mammaire interne

- **Métastases (M) :**

Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Annexe 02 :

1-Fiche de renseignement du témoin

CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

Nom :.....

Prénom :.....

Date/lieu de naissance :.....

Lieu d'habitat : Urbain Rural

Etat civil : célibataire mariée divorcée veuve

Enfants : OUI NON Si oui, préciser le nb d'enfants (inclure les enfants décédés) :.....

Niveau d'étude : analphabète primaire moyen secondaire supérieur

Profession : active retraitée femme au foyer étudiante

Si active ou retraitée, préciser l'activité principale :.....

CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES

Poids actuel : Kg

Taille actuelle : Cm

MODE DE VIE

Consommation du tabac :

Fumeuse : OUI NON Si Oui,.....paquet/j, depuis.....ans

Ancienne fumeuse : OUI NON Si Oui,.....paquet/j, durée.....ans

Consommatrice du tabac à chiquer : OUI NON Si Oui, préciser, fois/j, depuis.....ans

Ancienne consommatrice du tabac à chiquer : OUI NON Si Oui, préciser,fois/j, durée.....ans

Consommation d'alcool :

Actuellement : OUI NON Si Oui, préciser, ...fois/mois, depuis.....ans

Au passé : OUI NON Si Oui, préciser, ...fois/mois, durée.....ans

Consommation de caféine : OUI NON Si Oui, préciser, ...tasse/j

Exposition à certains produits : OUI NON

Si OUI, préciser : pesticides herbicides métaux lourds produits chimiques

Préciser la durée de l'exposition :..... ans

RENSEIGNEMENTS CLINIQUES SUPPLEMENTAIRES

Age de la ménarche :ans

Cycle menstruel : régulier irrégulier

Nb de grossesses normales : Nb de grossesses arrêtées : Pas de grossesses :

Nb de fausses couches spontanées : Prise de contraception durée

ANTECEDENTS MEDICAUX FAMILIAUX : OUI NON

Si Oui, préciser :

Annexe 03 : Extraction de l'ADN

1- Préparation des leucocytes

- Dans un tube Flacon de 50 ml ; mettre le sang total (7-10ml) et compléter à 45 ml avec du TE (TRIS + EDTA) 20 :5.

- Laisser le mélange 10min dans la glace.

- Centrifuger 15 min à 3900 g (3900 rpm).

- Déverser le surnageant prudemment afin de garder le culot leucocytaire précipité au fond du tube.

- Rajouter le TE 20:5 au culot jusqu'à 20-30 ml, agiter pour le remettre en suspension ;

- Laisser 10 min dans la glace.

- Centrifuger 15 min à 3900 g (3900 rpm).

- Centrifuger dans les mêmes conditions précédentes.

- Déverser le surnageant : obtention d'un culot de leucocytes.

2- Extraction de l'ADN

- Décongeler les leucocytes.

- Centrifuger 15 min à 3900 g (3900 rpm).

- Dilacérer le culot de leucocytes soigneusement afin de les prendre complètement et les mettre dans un tube Falcon conique de 15 ml.

- Ajouter 3 ml de tampon de lyse (Na Cl 400 mM, EDTA 2mM, Tris 10mM, PH 8.2).

- Ajouter 200 µl de SDS à 10 % (100 g SDS+1000 ml H₂O).

- Ajouter 100 ml de protéinase K à 10 mg/ ml.

Annexe

- Dans l'étuve, Agiter le tube sur une roue rotative à 37 °C pendant une nuit.
- Le lendemain ; refroidir dans la glace.
- Ajouter 1 ml de Na Cl 4M et agiter rigoureusement à la main.
- Remettre 5 min dans la glace (précipitation des protéines).
- Centrifuger 15 min à 2500 rpm.
- Transvaser le surnageant dans un tube Falcon de 50 ml, ajouter 2 fois son volume d'éthanol absolu (100 %) préalablement refroidi et agiter en tournant le tube plusieurs fois : la formation de la méduse visible à l'œil nu.
- Récupérer la pelote d'ADN par une pipette pasteur et la rincer 2 fois dans l'éthanol à 70 % dans in tube nunc (Eppendorf) stérile.

3- Solubilisation de l'ADN

-L'ADN est réhydraté en ajoutant entre 300 et 1000 µl de TE 10 :1 selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée.Laisser une nuit sur agitateur rotateur à 37 °C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (de 1 jusqu'à 3 jour).

Résumés

Résumé

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui affecte le sein. Il s'agit d'une croissance tissulaire relativement indépendante nouvellement formée dans le sein. C'est le cancer le plus diagnostiqué chez les femmes dans le monde. Le principe de notre recherche est d'explorer l'association entre le polymorphisme d'insertion/délétion de l'*ECA*, un nouveau marqueur génétique, et la carcinogenèse du cancer du sein.

Notre étude cas-témoins comprenait 20 cas CS et 20 témoins. La technique au NaCl a été utilisée pour extraire l'ADN des globules blancs de la population témoin, puis la PCR directe a été utilisée pour déterminer le génotype du polymorphisme de l'*ECA*.

Notre recherche a révélé que le groupe d'âge le plus touché semble être entre 40 et 50 ans. La base clinique de la tumeur montre que la localisation du cancer est majoritaire au niveau du sein gauche et le carcinome canalaire invasif est le type histologique le plus fréquent. 100 % de nos patientes sont de génotype DD. L'association entre le polymorphisme de l'*ECA* et CS reste à confirmer.

Il serait intéressant d'appliquer des statistiques plus approfondies à un plus grand nombre de populations de recherche.

Mot clé : cancer du sein, ADN, PCR, polymorphisme Insertion/Délétion, l'*ECA*, tumeur.

.Abstract

Breast cancer is a malignant tumor that affects the breast. It is a relatively independent tissue growth newly formed in breast. It is the most diagnosed cancer among women in the world. The principle of our research is to explore the association between the polymorphism of insertion / deletion of the *ACE*, a new genetic marker, and the carcinogenesis of breast cancer.

Our case-control study included 20 cases BC and 20 witnesses. The NaCl technique has been used to extract DNA from the white blood cells from the control population, then the direct PCR was used to determine the genotype of the polymorphism of the *ACE*.

Our research revealed that the most affected age group seems to be between 40 and 50 years old. The clinical base of the tumor shows that the location of cancer is majority at the left breast and invasive canal carcinoma is the most common histological type. 100% of our patients are DD genotype. The association between the polymorphism of the *ACE* and BC remains to be confirmed.

It would be interesting to apply more in-depth statistics to a larger number of research populations.

Keyword: breast cancer, DNA, PCR, Insertion / Deletion polymorphism, *ACE*, tumor.

التلخيص

سرطان الثدي هو ورم خبيث يصيب الثدي. هذا النمو نسيجي مستقل نسبيًا يتكون حديثًا في الثدي. إنه أكثر أنواع السرطان تشخيصًا لدى النساء في جميع أنحاء العالم. ويتمثل مبدأ بحثنا في استكشاف العلاقة بين تعدد الأشكال الإدراج / حذف الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، وعلامة جينية جديدة، وتسارطن سرطان الثدي.

تضمنت دراسة الحالات والشواهد لدينا 20 حالة CS و20 مجموعة الشواهد التي يفترض انها غير مريضة. تم استخدام تقنية NaCl لاستخراج الحمض النووي من خلايا الدم البيضاء في المجموعة الشاهدة، ثم تم استخدام PCR المباشر لتحديد النمط الجيني لتعدد أشكال ACE.

وجد بحثنا أن الفئة العمرية الأكثر تضررًا تتراوح بين 40 و50 عامًا. يوضح الأساس السريري للورم أن موقع السرطان يكون في الغالب في الثدي الأيسر وأن سرطان الأقفنية الغازية هو النوع النسيجي الأكثر شيوعًا. 100٪ من مرضانا هم من النمط الجيني DD. لا يزال يتعين تأكيد الارتباط بين تعدد الأشكال ACE و CS. سيكون من المثير للاهتمام تطبيق المزيد من الإحصائيات المتعمقة على عدد أكبر من مجموعات البحث.

الكلمات المفتاحية : ورم، ECA، تعدد الأشكال الإدراج / الحذف، PCR، سرطان الثدي، الحمض النووي

Année universitaire : 2020-2021

Présenté par : Boufenara Souha, Nakaa Rahma

Implication du polymorphisme I/D de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et le cancer du sein

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui affecte le sein. Il s'agit d'une croissance tissulaire relativement indépendante nouvellement formée dans le sein. C'est le cancer le plus diagnostiqué chez les femmes dans le monde. Le principe de notre recherche est d'explorer l'association entre le polymorphisme d'insertion/délétion de l'ECA, un nouveau marqueur génétique, et la carcinogenèse du cancer du sein. Notre étude cas-témoins comprenait 20 cas CS et 20 témoins. La technique au NaCl a été utilisée pour extraire l'ADN des globules blancs de la population témoin, puis la PCR directe a été utilisée pour déterminer le génotype du polymorphisme de l'ECA. Notre recherche a révélé que le groupe d'âge le plus touché semble être entre 40 et 50 ans. La base clinique de la tumeur montre que la localisation du cancer est majoritaire au niveau du sein gauche et le carcinome canalaire invasif est le type histologique le plus fréquent. 100 % de nos patientes sont de génotype DD. L'association entre le polymorphisme de l'ECA et CS reste à confirmer. Il serait intéressant d'appliquer des statistiques plus approfondies à un plus grand nombre de populations de recherche.

Mots clés : cancer du sein, ADN, PCR, polymorphisme Insertion/Délétion, l'ECA, tumeur.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie Moléculaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Laboratoire de Biologie moléculaire et cellulaire, Université Frères Mentouri, Constantine 1.

Président du jury : Daoui Zineb

Encadreur : Semmame Ouarda

Examineur : Chettoum Aziez

