



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Abbes Laghrour Khenchela

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département

Mémoire présenté pour l'obtention Du diplôme de Master Académique

Filière: Sciences biologiques

Option: Génétique

Thème :

*La prévalence des groupes sanguins ABO dans
la prédisposition à
La Survenue d'un cancer du sein*

Présenté et soutenu par :

➤ M^{elle}: Reghis Hiam

Soutenu devant le jury composé de:

Président : Dr BOUAZZA Lyas MCB Université Abbes Laghrour-KHENCHELA
Examineur : Dr HAMADA Youcef MAB Université Abbes Laghrour KHENCHELA
Encadreur: Dr BENZAADA Mostefa MCB Université Abbes Laghrour KHENCHELA

Année universitaire: 2019 /2020

Remerciement

*Ces remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif
de la faculté de science de la nature et la vie*

Spécialement M. Bensaada Mestefa

*Notre travail ne pourrait avoir de valeur sans la contribution des membres de jury
qui ont accepté de juger ce mémoire. Un merci à Dr Bouazza Iyas qui nous fait
l'honneur de la présidence de ce jury. Ainsi que Mr. Hamada Youcef pour nous
avoir offert le privilège d'examiner ce travail.*

*Enfin nous remercions tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation
de cette étude. Veuillez recevoir ce modeste travail comme un débute récompense
de tous vos efforts et Merci à tous et à toutes.*

Dédicaces

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail,

A mon père Nacer et à ma mère Hafidha pour votre amour et la confiance que vous avez placée en moi depuis mon très jeune âge, votre soutien de tout ordre et pour vos encouragements...

A Ma sœur Chayma qui est toujours présente à mes côtés pour me soutenir

A Mon frère Abed Elwadoud qui est toujours curieuse de ce que je fais, merci mon frère

Pour votre soutien et ta présence

A mon grande mère adoré Zahra

A mes grande famille maternelle , et paternelle , composé mes oncle , mes tantes , mes cousins , mes cousines , spécialement ; Wahid que dieu guérisse son père , Malik, Tahaa et aussi à Yaakoub

A mes amies spécialement salsabil

HIAM

Table des matières

Table des matières

Liste d'abréviation	I
Liste des tableaux	III
Listes des figures :	IV
Résumé.....	V
Introduction générale	1
Introduction 1 : les groupes sanguins	3
I.1.Les groupes sanguins érythrocytaires	3
I.1.1. diversité des groupes sanguins	3
I.2.Le système ABO	5
I.2.1.Produits des gènes A, B et O	6
I.2.2.Les anticorps de groupe sanguin ABO	7
I.2.3.Génétique de système ABO	8
I.2.4Génétique Moléculaire	9
I.2.5. Variantes du système	10
I .2.5.1. Variantes A1 et A2	10
I .2.5.2. Phénotype cis-AB	11
I .2.5.3.Le phénotype rares acquis	11
I .2.5.4.Le phénotype Bombay	11
I .2.6.Règles de compatibilité ABO	12
I .2.7.Les modifications antigéniques au cours de pathologie malignes	12
I .3 .Le système rhésus	13
I .3 .1.Les gène de RH	13
I .3 .2.Les antis corps	14
I .3 .3. Les anti gènes	14
I .3 .4.Génétique moléculaire	14
I .3 .5.Règles transfusionnelles au niveau du système rhésus	15
Introduction 2 : le cancer du sein	16

II.1. Définition	16
II.2. Le sein	17
II.2.1. Définition	17
II.2.2. L'anatomie de sein	17
II.2.2. 1. Situation du sein	17
II.2.2. 2. Structure du sein	17
II.3. Cancer du sein chez l'homme	18
II.4. Maladie par aberration chromosomique	19
II.5. Notion d'hérédité	19
II.5.1. Cancers sporadiques non liés à une prédisposition génétique	19
II.5.2. Les cancers Héritaire et liée à la prédisposition génétique	20
II.6. La tumorigénèse mammaire.....	21
II.7. Facteurs de risque génétique	26
II.7. 1 structure de gène BRCA1	26
II.7.2. Structure de gène BRCA2	27
II.7.3. Fonctions biologiques des protéines BRCA1 et BRCA2	27
II.7.4.: Mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2	28
II.7.5. Autre gène de prédisposition au cancer du sein.....	29
Chapitre II	
Discussion	31
Conclusion	31
Conclusion Générale.....	33
Références bibliographique	33

Liste des abréviations

Liste d'abréviation

A : Adénine

AC : Anti corps

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated

BARD1 : BRCA1-associated RING domain 1

BRC : Breakpoint cluster region

BRCA1 : BReastCAncer 1

BRCA2 : BReastCAncer 2

C : Cytosine

CHECK 2 : Checkpoint kinase 2

C-myc : MYC proto-oncogene

G : Guanine

GB : Globule blanc

GR : Globule rouge

IgA : Immunoglobuline A

IgH : Immunoglobuline H

IgM : Immunoglobuline M

Kb : kilobase

LH : Hormone lutéinisante

PTEN : Phosphatase and tensin homolog

PALB2 : Partner and Localizer of BRCA2

Pb : Paire de base

Liste des abréviations

Rh : Rhésus

RH : Homologous Recombination

RO : Récepteur aux Œstrogènes

T : Thymine

TP53: Tumorprotein P53

UTR : Ultra translatedregion ou région non transcrite

WBC : Womenbreast cancer

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Les différents groupes érythrocytaires	1
les antigènes et les anticorps de groupes ABO	2
phénotypes ABO correspondants aux génotypes principaux	3
Mutations ponctuelles différenciant entre les séquences des allèles du système ABO	4
Nouvelle nomenclature rhésus internationale	5
la description des protooncogène	6
la description des gènes suppresseurs de tumeur	7
les gènes de prédisposition génétique de cancer du sein	8

Liste des figures

Listes des figures :

La structure des gènes ABO.	1
Phénotypes A1 ET A2.	2
A et B règle de compatibilité.	3
Antigènes C, c, E, e : allèles codominants.	4
Protéine D.	5
Anatomie de sein humaine normale.	6
Localisation du gène BRCA1 sur le chromosome 17.	7
Méthylation de BRCA1.	8

Résumé

Le cancer du sein dû à une prédisposition génétique est une réalité scientifique et comme beaucoup d'autres traits hérités, les groupes sanguins sont également génétiquement prédéterminés et pourraient avoir une association avec le cancer du sein, dans notre travail on a cherché à trouver une corrélation entre les groupes sanguin et le cancer du sein. Notre travail se décompose donc en 3 parties, une première partie pour une revue bibliographique concernant les groupes sanguins ABO, la deuxième consacré au cancer du sein et une discussion sous forme d'une analyse d'article qui traite de notre thématique.

Selon les données de la littérature que nous avons consultée, le pourcentage le plus élevé de patients atteints du cancer du sein était dans le groupe sanguin A et le pourcentage le plus bas dans le groupe sanguin AB.

Abstract

Breast cancer due to genetic predisposition is a scientific reality and like many other inherited traits, blood groups are also genetically predetermined and could have an association with breast cancer, in our work we have sought to find a correlation between blood groups and breast cancer. Our work is therefore divided into 3 parts, a first part for a bibliographical review concerning ABO blood groups, the second devoted to breast cancer and a discussion in the form of an article analysis that deals with our theme.

According to the data in the literature we consulted, the highest percentage of breast cancer patients was in blood group A and the lowest percentage in blood group AB .

تلخيص

سرطان الثدي بسبب الاستعداد الوراثي هو حقيقة علمية ومثل العديد من الصفات الموروثة الأخرى ، فإن فصائل الدم محددة وراثيا ويمكن أن يكون لها ارتباط بسرطان الثدي ، في عملنا سعينا لإيجاد علاقة بين فصائل الدم وسرطان الثدي. والثاني مخصص لسرطان ABO لذلك ينقسم عملنا إلى 3 أجزاء ، الجزء الأول لمراجعة بيليوغرافية عن فصائل الدم الثدي ومناقشة في شكل تحليل مقال يتعامل مع موضوعنا وفقاً للبيانات الموجودة في الأدبيات التي استشرناها، كانت أعلى نسبة من مرضى سرطان الثدي فصيلة الدم A وأقل نسبة في فصيلة الدم AB .

Introduction

Introduction

Introduction générale

La génétique de la prédisposition au développement des cancers est longtemps restée une curiosité médicale[2]. La notion de prédisposition génétique au(x) cancer(s) est une notion relative. Elle correspond à une augmentation du risque de cancers ou d'un cancer donné d'une personne mesurée par rapport au risque moyen de la population générale ou plus précisément par rapport aux personnes non porteuses d'un marqueur génétique donné. Il s'agit de la mesure d'un risque relatif. Autrement dit, si on revient au processus biologique de la transformation cellulaire, il s'agit de situations où le quota de mutations nécessaires à la transformation cellulaire est atteint plus rapidement par rapport à la moyenne générale[3].

La première suggestion d'une association entre les antigènes du groupe sanguin ABO et la malignité a été faite il y a près de 100 ans, mais le rôle du groupe sanguin ABO dans le risque et le pronostic du cancer reste controversé. Depuis la découverte d'une association entre le cancer de l'estomac et le groupe sanguin A par Arid et Bentall en 1953, plusieurs études ont été menées sur la relation possible entre les groupes sanguins et certaines maladies[4].

Cependant le cancer du sein dû à une prédisposition génétique est une réalité scientifique et comme beaucoup d'autres traits hérités, les groupes sanguins sont également génétiquement prédéterminés et pourraient avoir une association avec le cancer du sein.

Notre étude s'inscrit dans la même optique que plusieurs recherches, elles aussi se sont penchées sur cette présumée relation entre les systèmes sanguins, le cancer du sein. Elle vise donc à vérifier la présence d'une association des systèmes sanguins ABO et Rhésus avec la prédisposition au cancer du sein.

Revue bibliographique

Chapitre I

Introduction 1 : les groupes sanguins

La découverte des groupes sanguins revient à un biologiste et médecin autrichien, Karl Landsteiner. L'identification du premier groupe connu, le système ABO, date du tout début du XXe siècle et va permettre l'essor d'une thérapeutique appelée à sauver des millions de vies : la transfusion. Un prix Nobel, bien des années plus tard, honorera ce découvreur, et il est certain que, de tous les chercheurs honorés par le Nobel de médecine depuis la fondation de cette prestigieuse récompense, un des plus grands bienfaiteurs de l'humanité malade, si l'on prend en compte le nombre de vies sauvées par les applications, thérapeutiques ou préventives, permises par ses découvertes, est assurément Landsteiner[5].

I.1. Les groupes sanguins érythrocytaires :**I.1.1. diversité des groupes sanguins :**

Les groupes sanguins érythrocytaires peuvent être définis comme l'ensemble des variations allotypiques, génétiquement transmises, détectées par des anticorps à la surface de la membrane érythrocytaire. Le système de groupe sanguin ABO a été le premier découvert en 1900 par Karl Landsteiner. Vinrent ensuite les systèmes MNS et P1. Enfin, après le développement du test à l'antiglobuline permettant la détection des anticorps « non agglutinants », les découvertes des autres antigènes vont s'enchaîner pour aboutir aujourd'hui à près de 270 antigènes [6].

N°	systèmes	Symbole	Gène	Nombre d'anti gène	Nombre de gène de prévalence élevé	Localisation du gène
1	ABO	ABO	ABO	4	0	9q34.1-q34.2
2	MNS	MNS	GYPA, GYPB, GYPE*	48	9	4q28.2-q31.1
3	P	PIPK	A4GALT	3	1	22q11.2-qter
4	Rhésus	RH	RHD, RHCE	54	13	1p36.13-p34.3
5	Lutheran	LU	LU	22	17	19q13.2
6	Kell	KEL	KEL	35	24	7q33
7	Lewis	LE	FUT3*	6	0	19p13.3**
8	Duffy	FY	FY	5	3	1q22-q23
9	Kidd	JK	SLC14A1	3	1	18q11-q12
10	Diégo	DI	SLC4A1 (AE1)*	22	3	17q12-q21
11	Yt	YT	ACHE*	2	1	7q22
12	Xg	XG	XG	2	1	Xp22.32
13	scianna	SC	ERMAP	7	5	1p34
14	dombrock	DO	DO (ART4)	10	8	12p13.2-p12.1
15	colton	CO	AQP1*	4	3	7p14
16	Landsteiner Wiener	LW	ICAM4	3	2	19p13.3**
17	Chidorodgers	CH/RG	C4A, C4B*			6p21.3
18	Hh	H	FUT1*	1	1	19q13.3**
19	Kx	XK	XK	1	1	Xp21.1
20	Gerbich	GE	GYPC	11	6	2q13-q21
21	Cromer	CROM	DAF*	18	15	1q32
22	Knops	KN	CR1* (CD35)	9	1	1q32
23	Indian	IN	CD44*	4	3	11p13

24	Ok	OK	BSG	3	3	19p13.3**
25	RAPH	RAPH	CD151	1	0	11p15.5
26	John Milton Hagen	JMH	SEMA7A	6	6	15q22.3-q23
27	li	I	GCNT2	1	0	6p24.2
28	Globoside	GLOB	β GalT3	2	2	3q25
29	Gill	GIL	AQP3	1	1	9p13
30	Rh associated glycoproeyin	RHAG	RHAG	4	2	6p21qter
31	Forssmann	FORS	GBGT1	1	0	9q 34.2
32	Jr	JR	ABCG2	1	1	4q22
33	Lan	LAN	ABCB6	1	1	2q36
34	VEL	VEL	SMIM1	1	1	1q36
35	CD59	CD59	CD59	1	1	11p13
36	Augustine	AUG	SLC29A1	2	2	

Tableau01 : Les différent groupes érythrocytaire [7].

Les plus importants pour la transfusion sont les systèmes ABO et Rhésus, qui déterminent la compatibilité sanguine entre deux individus.

I.2.Le système ABO :

Le système ABO permet de déterminer quatre groupes sanguins selon la présence ou non de deux antigènes, A et B, à la surface des globules rouges. Les humains, selon qu'ils possèdent l'antigène A, l'antigène B, les deux ou aucun des deux, sont ainsi classés dans le groupe sanguin respectif A, B, AB ou O. Les anticorps anti-A ou anti-B sont des anticorps naturels de type IgM, acquis dès les premiers jours de vie, en dehors des épisodes transfusionnels ou de la grossesse. Lorsque les globules rouges n'expriment pas les antigènes A ou B, des anticorps contre ces antigènes sont produits par l'individu[8] .

Groupe ABO	Antigène présent	Antigène absent	Anticorps présent
A	A	B	Anti B
B	B	A	Anti A
AB	A et B	Aucun	Aucun
O	Aucun	A et B	anti-A et anti-B

Tableau 2 : les antigènes et les anticorps de groupes ABO .

Ces groupes sont déterminants pour les transfusions. Car si, par exemple, les anticorps anti-A du receveur se fixent sur les antigènes A des globules rouges du donneur, ils provoquent l’agglutination de ces cellules. Cela entraîne l’échec de la transfusion et, dans certains cas, des réactions cliniques très graves. C’est pourquoi, lors d’une transfusion, la compatibilité entre groupes sanguins doit absolument être respectée[8].

I.2.1.Produits des gènes A, B et O :

Les antigènes A, B et H sont des oligosaccharides portés par des glycolipides membranaires des hématies, L’expression de ces antigènes sur les hématies est contrôlée par deux systèmes génétiques qui fonctionnent sur un mode di-allélique co-dominant, ce qui veut dire que la présence de deux allèles fonctionnels différents conduit à l’expression phénotypique de deux antigènes différents. L’allèle H code pour l’antigène H. La synthèse ultérieure éventuelle des antigènes A et B nécessite la présence de l’antigène H.

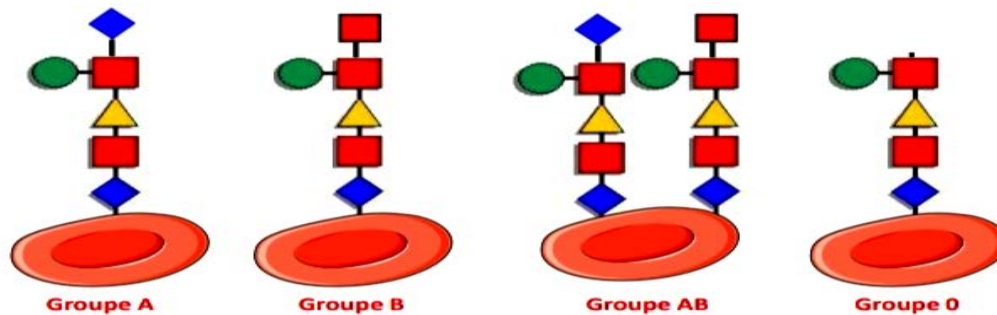
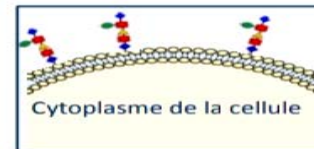
Les allèles A1 et A2 codent pour une N-acétyl-galactosamine-transférase. Chez les sujets de phénotype A2, l’antigène H persiste à la surface cellulaire. Les sujets de phénotype A1 possèdent, au contraire, une enzyme très active et l’antigène H, totalement masqué, ne peut plus être détecté. La distinction A1/A2 ne présente pas d’intérêt clinique majeur.


L’allèle B produit une galactose-transférase qui ajoute un résidu galactose et forme l’antigène B, toujours sous la condition que H soit présent. Une délétion importante de la séquence codante rend l’allèle O non fonctionnelle avec un non production d’enzyme active. A l’état homozygote, il conduit à l’absence d’antigène A ou B sur les hématies, correspondant au phénotype O. Les individus de groupe O possèdent une large quantité d’antigène H sur leurs hématies[9].

Les antigènes du système ABO

> Glycoprotéines

N-acétyl-galactosamine :  Galactose : 



 Lfructose


 N-acétyl-glycosamine

Figure :1 La structure des gène ABO [10] .

I.2.2. Les anticorps de groupe sanguin ABO : Chaque sujet possède dans son plasma (sérum), de façon « naturelle et régulière » et en fonction des antigènes A et/ou B non exprimés sur les globules rouges, des anticorps anti-A et/ou anti-B .

Les anticorps naturels de la majorité des individus des groupes A et B sont principalement des IgM et sont produits en réponse à des antigènes ABO de l'environnement,. Les anticorps du système ABO sont de trois types :

- Les hétéroanticorps (ou anticorps naturels).
- Les alloanticorps (ou anticorps immuns).
- Les autoanticorps[11].

I.2.2.1. Hétéroanticorps Ils peuvent être de deux types :[11]

I.2-2-1-1 Anticorps réguliers: les antis A et les antis B Ils sont régulièrement présents en l'absence de l'antigène correspondant. Cas particulier : le nouveau-né. Il ne dispose pas de ces Acs à la naissance (Exemple : un nouveau-né de groupe A n'a pas d'Acsanti-B dans son plasma)[12].

I.2-2-1-2 Anticorps irréguliers (inconstants): Anti-A1 : le plasma/sérum des sujets B et O contient un mélange d'anti-A et d'anti-A1. Ce dernier est aussi présent chez 2-5% des sujets A2 et chez 20% des sujets A2B[11] .

I.2.2.2. Alloanticorps : Ils se développent suite à une exposition à des antigènes portés par les hématies lors de grossesse et/ou de transfusion ou suite à une hétéroimmunisation (vaccins). Ce sont des IgM lors de la réponse immune primaire, puis des IgG lors de la réponse immune secondaire.

I.2.2.3.Auto-anticorps :Les auto-anticorps ABO Très rares, mais peuvent être responsables d'anémie hémolytique sévère [11].

I.2.2.4.les anticorps anti-A et anti-B : Les anticorps anti-A et anti-B, dirigés contre les antigènes du système ABO, sont des anticorps naturels réguliers, c'est à dire qu'ils existent de façon constante chez tout individu adulte qui ne possède pas le(s) antigène(s) A et/ou B, en dehors de toute stimulation antigénique. En fait, les antigènes A et B se trouvent largement répandus dans l'environnement, en particulier chez les bactéries. Ces anticorps dits "naturels " correspondent en réalité à une immunisation acquise vis-à-vis d'antigènes étrangers ubiquitaires [13] .

I.2.3.Génétique de système ABO :

Tous les individus qui composent l'espèce humaine sont génétiquement très proches les uns des autres, mais la présence d'un grand polymorphisme dans l'information génétique crée une biodiversité qui rend chaque être humain unique. Au-delà de toutes les fonctions physiologiques remplies par le sang dans l'organisme des vertébrés supérieurs et de plusieurs invertébrés, le sang a été utilisé comme marqueur génétique pour l'identification des individus bien avant que nous ne connaissions le polymorphisme de l'ADN. Il a permis sur le plan géographique de suivre la migration des populations sur la terre. En anthropologie l'étude des groupes sanguins a montré chez les primates une structuration qui s'élabore au fur et à mesure de l'évolution des singes avec parfois certains paradoxes.

Selon Mansuet-Lupo et al. en 2007, un marqueur génétique est défini par les critères suivants :

1. Une transmission Mendélienne.
2. Un caractère stable au cours de vie d'un individu.
3. Un grand polymorphisme, c'est-à-dire la présence d'un grand nombre d'allèles.

4. Un taux d'hétérozygotie[14].

Le gène du système de groupe sanguin ABO est porté sur le chromosome 9 ;la transmission des génotypes s'effectue selon la loi de Mendel. Les gènes A et B ont une expressivitéphénotypique propre qui masque celle du gène O ; alors les gènes A et B ont une transmission dominante dans les groupes A et B ; et dans le groupe AB la transmission est codominante dans le groupe O elle est récessive[15].

Phénotypes	Génotypes possibles Correspondants
A1	A1A1 A1A2 A1O
A2	A2A2 A2O
B	BB BO
A1B	A1B
A2B	A2B
O	OO

Tableau 3 : phénotypes ABO correspondants aux génotypes principaux [15] .

I.2.4Génétique Moléculaire :

Les allèles A et B diffèrent par 7 nucléotides dont 4 responsables de la substitution 4 acides aminés dans la séquence de la glycosyl transférase. L'allèle A2 résulte de la substitution d'une base en position 467 et la délétion d'une cytosine en position 1059 ce qui entraine un décalage du cadre de lecture et la synthèse d'une protéine comportant une extension de 21 acides aminés dont l'activité catalytique est diminuée. Plusieurs mutations responsables du phénotype O ont été identifiées. L'allèle O1 (56% des sujets O) résulte de la délétion d'un nucléotide (G261). Ce qui entraine un décalage du cadre de lecture du transcrit et la production d'une protéine tronquée dépourvue d'activité catalytique [16].

NUCLEOTIDES	261	297	467	526	657	703	796	802	803	930	1059	1096
--------------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	-------------	-------------

A1	G	A	C	C	C	G	C	G	G	G	C	G
A2			T								-	
B		G		G	T	A	A		C	A		A
O1	-											
O2		G		G				A				A

A : Adénine, C : Cytosine, T : Thymine, G : Guanine (-) délétion

Tableau 4 : Mutations ponctuelles différenciant entre les séquences des allèles du système ABO[16].

I.2.5. Variantes du système :

I.2.5.1. Variantes A1 et A2 :

Von Dungern mettant en évidence des 1911 des différences individuelles de l'antigène A, a subdivisé le groupe A en deux sous-groupes A1 et A2 (et par conséquence le groupe AB en A1B et A2B) .ces hématies sont agglutinées par les réactifs anti-A mais seules les hématies A1 et AB1 sont agglutinées par l'anticorps anti-A1 poly clonal. Chez les personne porteurs de l'antigène A, environ 80% des sujets sont A1 et 20% sont A2 les différences caractérisant ces hématies sont de deux ordres.la première est d'ordre quantitatif puisque les hématies de sujet A1 expriment environ 1 à 2 millions de copies de l'antigène A alors que celles de groupe A2 n'en portent que 500.000 copies[17].

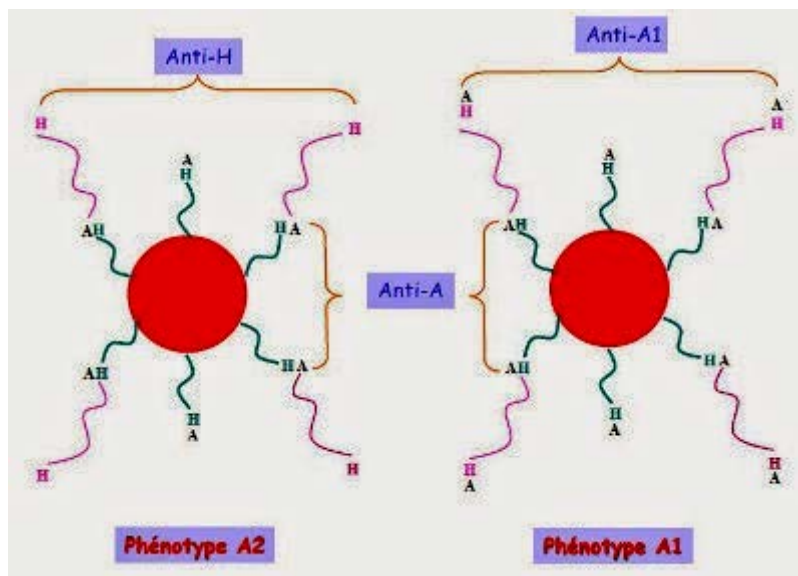


Figure 2: Phénotypes A1 et A2[17].

I .2.5.2. Phénotype cis-AB :

Les sujets présentant un phénotype cis-AB sont caractérisés par un mode de transmission non habituel des caractères A et B exprimés sur la membrane des globules rouges. En effet, ceux-ci sont transmis par un seul allèle dénommé « cis-AB ». L'absence de séparation de deux activités transférasiques lors des expériences d'adsorption différentielle, évoque l'existence d'une seule enzyme hybride. Un anti-B faible dans le plasma, et la présence dans la salive des sujets sécréteurs de substance A et H, en quantité normale, et de substance B mise en évidence seulement en utilisant les propres hématies du sujet. La disparition de cet anti-B après absorption sur des hématies B classiques et sa persistance après absorption sur des hématies cis-AB font évoquer un caractère « partiel » de l'antigène B. Ce phénotype se différencie du phénotype B acquis par l'excès d'expression de l'antigène H et par le caractère faible de l'anti-B dans le plasma[17] .

I .2.5.3.Le phénotype rares acquis :**I .2.5.3.1.Phénotype B acquis :**

Il s'observe chez des sujets de groupe A1, le plus souvent dans un contexte d'infection digestive associée à un cancer colique. Le germe responsable de l'infection produit une désacétylase qui transforme le sucre immunodominant de l'antigène A, la N-acétylgalactosamine, en galactosamine, très proche du galactose, sucre immunodominant de l'antigène B. Ce phénomène est transitoire et ne dure que le temps de la vie des hématies ayant subi l'action de cette enzyme bactérienne. Il était classiquement observé avec les réactifs anti-B polyclonaux et certains anti-B monoclonaux. Il n'est, aujourd'hui, pratiquement plus détecté en France puisque, réglementairement, les clones d'anti-B monoclonaux sélectionnés pour le groupage sanguin ABO ne doivent pas reconnaître ce phénotype[6] .

I .2.5.3.2.Les phénotypes A acquis :

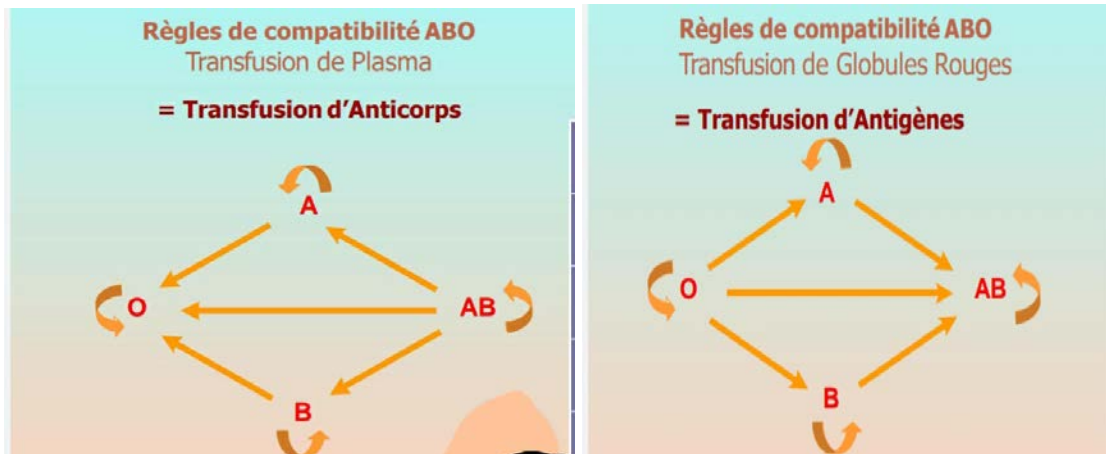
Berman a montré en 1992, que des hématies polyagglutinables de type Tn se comportent comme ayant un antigène A en effet le sucre immunodominant de phénomène Tn est une N-acétyl-galactosamine[18].

I .2.5.4.Le phénotype Bombay:

Le terme Bombay correspond à un phénotype dans lequel les hématies n'expriment pas d'antigène H, et donc pas non plus d'antigène A ou B. Ce phénotype extrêmement rare et extrêmement dangereux en transfusion, a été décrit pour la première fois en Inde. Il correspond à un gène H non fonctionnel à l'état homozygote dans des familles consanguines. Le groupage sanguin donne apparemment un groupe O, mais ces individus possèdent, en plus

des anti-A et anti-B, un anticorps naturel anti -H et agglutinent donc toutes les hématies à l'exception des hématies Bombay elles-mêmes. Ils ne peuvent donc être transfusés qu'avec des hématies Bombay [13].

I .2.6.Règles de compatibilité ABO :



A. transfusion anti corps

B. transfusion d'antigène

Figure 3 : A et B règle de compatibilité[19] .

I .2.7.Les modifications antigéniques au cours de pathologie malignes :

Antigènes ABH et cancer Des modifications des groupes sanguins ABH ont d'abord été constatées au niveau des globules rouges de patients atteints d'hémopathies malignes puis dans le cadre de tumeurs solides. Les modifications antigéniques ABH observées dans les hémopathies malignes comme sur les tumeurs solides correspondent le plus souvent à une diminution, voire une disparition de l'expression antigénique A1, A, B ou H. L'anticorps correspondant à l'antigène disparu n'est jamais mis en évidence dans le plasma de ces patients. Une surexpression des antigènes ABH peut aussi être observée dans certaines tumeurs solides. Ainsi, dans le cancer du côlon distal une néoexpression des antigènes ABH identique à la vie embryonnaire a été observée (normalement seul l'antigène Lea s'exprime sur la totalité du côlon). De même, certains auteurs ont rapporté l'apparition au cours de processus malins, de « néoantigènes » A ou B incompatibles avec le groupe du patient (cancer du sein, de l'ovaire, de l'estomac, du côlon, du pancréas, du foie et du poumon). Une valeur pronostique des modifications de l'expression des antigènes ABH est souvent évoquée mais les données sont fréquemment contradictoires[6].

I.3 .Le système rhésus :

Ce système se classe parmi les systèmes immunogènes. C’est l’un des plus importants systèmes de groupes sanguins après le système ABO. Il est d’un intérêt considérable en transfusion sanguine et en obstétrique. La découverte du système rhésus est historiquement associée à la première description de la maladie hémolytique du nouveau-né. Le système a été découvert en 1940 par Landsteiner et Wiener[20].

I.3 .1. Les gènes de RH :

Ce système est constitué de deux gènes contigus RHD et RHCE, situés au niveau du chromosome 1p34-p36, correspondant à trois marqueurs membranaires : D ou rien (noté d), C ou c, E ou e figure 3. Ces 2 gènes RHD et RHCE sont des gènes homologues, c'est-à-dire présentant 96 % d'identité. L'organisation très particulière de ces 2 gènes avec une orientation opposée "tête bêche" facilite les réarrangements géniques entre RHD et RHCE et l'apparition de gènes hybrides. Ces gènes hybrides codent pour des protéines appelées variantes RH qui sont à l'origine d'une modification de l'expression antigénique, sur lesquels nous reviendrons plus loin. Le gène RHD code pour la protéine D [Rh] qui confère le rhésus positif lorsqu'elle est présente. A l'inverse, les sujets ne la possédant pas sont rhésus négatif [Rh:-]. Le second gène RHCE porte les antigènes C, E, c, e en formant 4 combinaisons DCE : DCE, DcE, et Dce.. Ces couples d'antigènes sont antithétiques : un sujet C- sera c+ est inversement. Par la suite, nous n'utiliserons que la nouvelle nomenclature alphanumérique internationale du système rhésus[21].

	Ancienne	Nouvelle
Rhésus	D	RH1
	C	RH2
	E	RH3
	c	RH4
	e	RH5

Tableau 5 : Nouvelle nomenclature rhésus internationale[21].

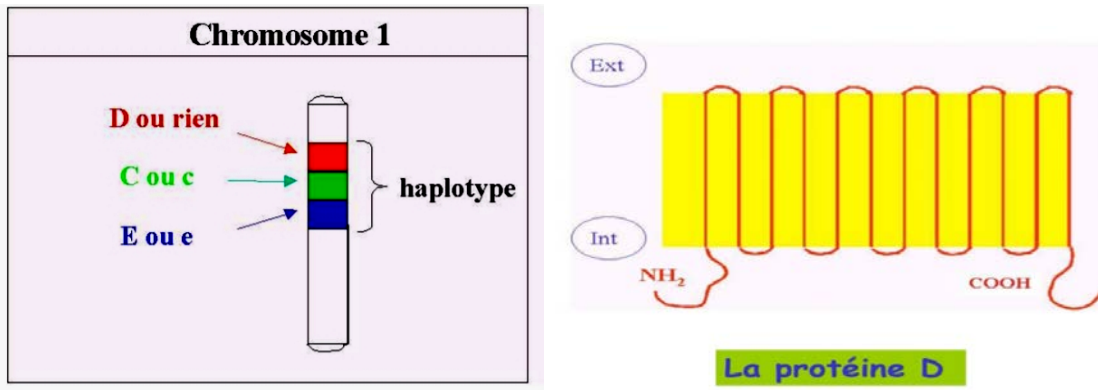


Figure 4 : Antigènes C, c, E, e : allèles codominants figure 5 : Protéine D [22].

I.3.2. Les anticorps :

Les anticorps du système RH sont pratiquement toujours de nature immune l'immunisation transfusionnelle est pratiquement souvent en cause ainsi que l'immunisation foeto maternelle des anticorps IgG de spécificité Rh actif sur les propres GR du sujet immunisé. Les anti Rh n'agglutinent que très rarement les GR Rh+ en suspension saline mais nécessitent des techniques plus sensibles [23].

I.3.3. Les anti gènes : L'antigène D Si un sujet possède des antigènes D il est dit rhésus positif sinon il est dit rhésus négatif. Si un patient est Rh+ on peut lui transfuser du Rh+ ou du Rh-. Si un patient est Rh- ; il est fortement conseillé de lui transfuser du Rh-. Si ce n'est pas possible on lui transfuse du Rh+ mais dans ce cas on l'immunise contre l'antigène D. En effet un Rh- ne possède pas d'antigène D, si on lui en transfuse il va fabriquer des anticorps anti-D (dans 50-70 % des cas) ce qui créera un haut risque d'hémolyse lors d'une deuxième transfusion de sang Rh+. L'antigène D est très immunogène. Immunogénicité d'un antigène = capacité à induire la formation d'un anticorps [24].

I.3.4. Génétique moléculaire

Les bases moléculaires du polymorphisme des gènes et des protéines Rh ont été établies par l'analyse de nombreux variants communs et rares : Le polymorphisme E/e résulte d'une substitution (pro → ala) en position 226 causée par une mutation C-G du nucléotide 676 du gène CE. Le polymorphisme C/c résulte d'une substitution (ser → pro) en position 103 causée par une mutation T-C du nucléotide 307 du gène CE. Les autres polymorphismes résultent essentiellement d'événements de conversion entre les gènes Rh ou bien de mutations ponctuelles. DcE Recombinaison R Mutation Conversion Recombinaison dce DCE DceDCedcEdCedCE Ces remaniements du gène CE conduisent chez certains variants à des gènes hybrides (codant pour des protéines hybrides ayant perdu tout ou une partie des

antigènes CE). Les analyses comparées des anomalies immunologiques et moléculaires observées chez les gens de phénotype « D partiel » ont également permis d'établir une cartographie préliminaire des épitopes D sur la protéine D, au moins neuf épitopes ont été définis. Les sujets de phénotypes «D partiel» peuvent produire un allo-anticorps anti-D dirigé contre un ou plusieurs épitopes manquants. Le mécanisme du crossing-over ou de conversion génique représente la base moléculaire essentielle du polymorphisme des variant «Du» et autres variantes génétiques du locus Rh [16].

I.3.5.Règles transfusionnelles au niveau du système rhésus :

A) Transfusion d'un concentré globulaire : On tient compte des antigènes C, E, c et e pour une demande de sang phénotypé. Il ne faut jamais apporter d'antigènes que le receveur ne possède pas déjà.

b) Transfusion de plaquettes : Les antigènes rhésus ne sont présents que sur les globules rouges mais dans une poche de plaquettes il y a quelques GR \Rightarrow on doit tenir compte de l'antigène D.

c) Transfusion de plasma : Si on considère qu'il n'y a pas de GR dans le plasma on ne tient pas compte de D sinon on en tient compte[24].

INTRODUCTION 2 : le cancer du sein

Le cancer est un véritable fléau mondial qui présente des chiffres qui font peur ; il est devenu un phénomène mondial lié à la mortalité, malgré la disponibilité des moyens pour un diagnostic précoce et aussi pour le traitement. Le cancer présente un phénomène tout à fait particulier dans le domaine de la santé[25]. Cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme ; cancer de sein se développe au niveau du sein. Une femme sur onze développe un cancer du sein au cours de sa vie. Il représente un groupe très hétérogène de proliférations cellulaires dites néoplasiques de la glande mammaire qui diffèrent tant du point de vue histologique (morphologie et architecture tissulaire microscopique) que de leur potentialité évolutive. Toute prolifération cellulaire n'est cependant pas maligne, et certaines masses ou « boules » mammaires peuvent très bien correspondre à des tumeurs bénignes telles les fréquents fibroadénomes et kystes[26]. La plupart des cas des tumeurs malignes du sein sont sporadiques mais environ 5 à 10 % résultent de la prédisposition héréditaire. Des études de liaison génétique et le clonage positionnel ont identifiés les deux gènes majeurs associés à la susceptibilité au cancer du sein héréditaire: BRCA1 et BRCA2 qui sont impliqués dans le maintien de l'intégrité du génome[27].

II.1. Définition :

Le cancer de sein En effet, une maladie génétique de la cellule , ils résultent de l'accumulation de mutations et de dérèglements de l'expression de certains gènes impliqués dans des processus essentiels à la carcinogenèse : contrôle de la prolifération et de la différenciation, acquisition de l'immortalité cellulaire et d'un potentiel métastatique, propriété d'invasion du tissu de voisinage et d'échappement à la réaction immunitaire[28]. Ces étapes sont acquises par des altérations très variées du génome (mutations ponctuelles, délétions, translocations, gains ou pertes de chromosomes, modifications épi génétiques). Ces altérations génétiques ont deux conséquences bien différentes. Elles peuvent conduire à l'augmentation de l'activité de certains gènes favorisant au sens large la croissance tumorale ; ces gènes sont appelé des proto-oncogènes. A l'inverse, elles peuvent inactiver d'autres gènes dont l'activité physiologique s'oppose à la transformation tumorale, d'où leur nom de gènes suppresseurs de tumeurs[3] ; et des gènes assurant le maintien de l'intégrité du génome ils permettent de réparer les altérations génétiques induites par les agents mutagènes environnementaux ou apparaissant lors de la réplication de l'ADN[28] .

II.2.Le sein :**II.2.1. Définition :**

Le sein est un organe glandulaire constitué d'un tissu graisseux qui repose sur les muscles pectoraux. Il a un rôle important dans l'image corporelle de la femme . La principale fonction naturelle du sein (ou glande mammaire) est la production de lait . Le sein est soutenu par la peau et un tissu fibreux qui pénètrent à l'intérieur de la glande mammaire, participant ainsi à leur maintien[29].

II.2.2.L'anatomie de sein :**II.2.2. 1. Situation du sein :**

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 2ème et la 6ème côte, le mamelon se situant au niveau de la 9ème vertèbre dorsale. [30] ; En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax.[31] Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants : supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe et inféro-interne. Ceci ne correspond à aucune réalité anatomique, il s'agit d'une convention de « repérage »[30] .

II.2.2. 2.Structure du sein :

Le sein est composé de la glande mammaire proprement dite, de tissu conjonctif, de tissu adipeux, de vaisseaux sanguins et lymphatiques, de nerfs et des ligaments suspenseurs du sein. L'intérieur de chaque glande mammaire se compose de 15 à 20 lobes disposés en cercles et séparés par du tissu adipeux et des bandes de tissu conjonctif appelées ligaments suspenseurs du sein qui servent de soutien à ce dernier Chaque lobe se subdivise en compartiment plus petits, appelés lobules, c'est là que se trouvent les alvéoles de la glande mammaire, qui abritent les glandes sécrétrices du lait. Le lait sécrété passe des alvéoles de la glande mammaire à une série de tubules qui s'ouvrent dans le mamelon (figure6). À la naissance, les glandes mammaires sont sous-développées et forment de légères élévations sur la poitrine. À la puberté, sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone, les seins de la femme commencent à grossir. Le système de conduit atteint sa maturité et de la graisse s'accumule, ce qui accroît la taille des seins. La fonction de la glande mammaire, qui consiste à synthétiser, sécréter et éjaculer le lait, constituent la lactation, un phénomène associé à la grossesse et à l'accouchement [25].



Figure 6 : anatomie de sein humaine normale [25].

II.3. Cancer du sein chez l'homme :

Il est rare puisqu'il représente moins de 1% de l'ensemble des cancers du sein. On peut cependant retrouver chez certaines familles des cancers du sein chez l'homme associés aux tumeurs gynécologiques et principalement dans le cancer du sein seul et le syndrome sein-ovaire. Par contre, les familles où seuls les hommes sont atteints sont exceptionnelles. C'est le cas du syndrome de Reifenstein, affection récessive liée au chromosome X, où les sujets présentent des signes de résistance aux androgènes. Dans la littérature, on ne retrouve que deux familles présentant ce syndrome associé au cancer du sein chez l'homme. correspondent à des mutations dans le gène codant le récepteur aux androgènes et se traduit phénotypiquement par une ambiguïté sexuelle chez un homme 46,XY avec un hypospadias périnéoscrotal, une pilosité pubienne et axillaire normales, une barbe rare, une gynécomastie, des testicules souvent cryptorchides, aucun dérivé mullérien et un développement des structures wolffiennes variable selon le degré de masculinisation. Biologiquement, on note un taux de LH plasmatique élevé, un taux de testostérone plasmatique normal ou élevé, un taux plasmatique et une production d'œstrogènes plus élevés que chez des hommes normaux[27].

II.4. Maladie par aberration chromosomique :

Bien qu'il ne s'agisse pas à proprement parler de maladies héréditaires, citons le syndrome de Klinefelter et le syndrome de Turner pour lesquelles des associations respectivement avec le cancer du sein et de "ovaire ont été rapportées[27].

II.5. Notion d'hérédité :

L'accumulation de certains types de cancers à l'intérieur de certaines familles a apporté un intérêt particulier à comprendre la place de la susceptibilité héréditaire de l'individu dans les carcinogènes. En effet, le cancer du sein tend à se présenter en regroupement à l'intérieur de certaines familles et plus de 12% des femmes atteintes d'un cancer du sein ont une parente au premier ou au deuxième degré aussi atteinte. Bien que cette susceptibilité accrue puisse être le fruit du partage d'un même environnement ou d'habitudes de vie semblables, des études chez des jumeaux mono et di zygotes indiquent que la majeure partie de cette agrégation familiale est le résultat d'une susceptibilité transmise de façon héréditaire ; Parmi ces cancers survenant à l'intérieur d'une même famille, on considère comme héréditaire ceux pour lesquels une mutation d'un gène de susceptibilité est connue, ou qu'une telle mutation est suspectée sur la base du risque élevé retrouvé dans la famille. Le terme « familial » est quant à lui utilisé lorsque le cancer est retrouvé chez au moins deux parents au premier et ou second degré ; sans que la transmission mendélienne d'une susceptibilité soit apparente. Le reste des cas de cancers apparaît en l'absence d'une histoire familiale de cancer du sein et sont habituellement appelés des cas « sporadiques ». Cependant la découverte de nouveaux allèles de susceptibilité et l'étude exhaustive des antécédents familiaux liés à certains cas pourraient permettre de reclasser une partie des cancers familiaux (et même certains cancers sporadiques) en tant que cancers héréditaires[27].

II.5.1. Cancers sporadiques non liés à une prédisposition génétique :

Un cancer sera qualifié de sporadique dès lors qu'aucun contexte héréditaire n'est suspecté. Généralement, la transformation du tissu normal en cancer fait suite dans ce cas à l'accumulation de modifications génétiques acquises par certaines cellules au cours de la vie d'un individu (on parle alors de variantes somatiques et de variantes tumorales lorsque la transformation maligne est aboutie). Les cancers sporadiques sont caractérisés par un âge d'apparition plus tardif au cours de la vie de l'individu et favorisée par deux types de facteurs dans le contexte du cancer du sein:

II.5.1.1 Les facteurs intrinsèques:

- une densité plus élevée du tissu mammaire (proportion de tissu fibreux et glandulaire plus importante).
- L'existence de lésions bénignes (hyperplasie lobulaire ou canalaire atypique, carcinome lobulaire ou canalaire in situ).
- Un âge précoce d'apparition des premières menstruations (avant 12 ans).
- Un âge tardif de ménopause (après 55 ans).

II.5.1.2. Environnementaux :

- L'obésité, particulièrement après la ménopause.
- L'âge de la femme à la naissance du premier enfant : un âge tardif d'obtention du premier enfant (> 30 ans) est associé à une augmentation du risque d'apparition d'un cancer du sein
- Les hormonothérapies substitutives pour lutter contre les effets de la ménopause, particulièrement les associations œstrogène-progestérone.
- L'allaitement, en tant que facteur protecteur cette fois-ci, particulièrement lorsque celui-ci est prolong.
- Sex, Le fait d'être une femme est un facteur de risque principal d'apparition d'un cancer du sein. Il est évident que le cancer du sein est également observé chez des hommes mais cela reste à un pourcentage faible (environ 1%) par rapport aux femmes[32].

II.5.2. Les cancers Héritaire et liée à la prédisposition génétique

Un cancer apparaissant dans un contexte de prédisposition génétique trouve son origine dans la préexistence dans l'ensemble des cellules de l'organisme de l'individu d'un variant génétique pathogène du trait transmis par ses parents (variant prézygotique), ou apparaissant précocement lors du processus embryologique. On parle alors de variant constitutionnels.[33], quatre à 5 % surviennent dans le contexte d'un syndrome de « prédisposition héréditaire » liée à la transmission mendélienne d'une mutation[27] ; de certaines variantes génétiques augmentent donc le risque de développer un cancer chez les personnes porteuses par rapport à la population générale, conduisant à une agrégation des cas de cancers chez les familles où ceux-ci sont transmis entre les générations[33]. Historiquement, l'idée de l'existence d'une composante héréditaire dans le cancer du sein remonte à 1757 où un chirurgien français,

nommé Le Dran, raconte l'histoire d'une collègue ayant présenté un cancer du sein à l'âge de 19 ans et dont la grand-mère et un grand-oncle maternels étaient tous deux décédés de l'évolution de cette pathologie. Un siècle plus tard, en 1866, Paul Broca décrit un regroupement anormal de cancers du sein au sein d'une famille, cette pathologie ayant touché sur quatre générations 10 femmes sur 24. Les données médicales et familiales récupérées par Paul Broca étaient alors suffisantes pour dresser un arbre généalogique et montrer la nature héréditaire de la maladie. En 1971, Knudson propose un modèle de prédisposition génétique au cancer postulant que deux événements mutationnels sont nécessaires au développement tumoral avec pour les formes héréditaires, une première mutation constitutionnelle héritée ou de novo sur un allèle, suivie d'une seconde mutation somatique sur l'autre allèle, dans une même cellule. Ce modèle découvert initialement dans le cas du rétinoblastome, s'applique depuis aux syndromes de prédisposition héréditaire au cancer en général, par la mutation constitutionnelle d'un gène de prédisposition au cancer.

Des études de ségrégation réalisées à partir des années 1980 ont cherché à définir le meilleur modèle génétique permettant d'expliquer les formes familiales de cancer du sein . En 1991, l'une d'elles, portant sur 4730 cas de cancers du sein diagnostiqués chez des femmes de 20 à 54 ans et sur 4688 cas contrôles de même âge et localisation géographique, a permis de conclure à l'existence de deux populations parmi les personnes atteintes de cancer du sein : l'une sans évidence de déterminisme héréditaire correspondant à 95% des cas et l'autre minoritaire, constituée des 5% restants, en rapport avec la transmission d'un allèle de prédisposition de transmission autosomique dominante, de pénétrance élevée (avec un risque tumoral mammaire de l'ordre de 70% à 70 ans) et de faible fréquence [34] .

II.6.La tumorigénèse mammaire

Le cancer du sein se développe majoritairement à partir des cellules épithéliales du sein ou des cellules souches mammaires. Comme tout autre cancer, le cancer du sein est lui aussi un processus multi-étapes qui résulte d'une accumulation de mutations génétiques au sein d'une cellule. Les trois grandes étapes de la cancérisation sont : l'initiation, la promotion et la progression.

II.6. 1 .Les étapes de la tumorigénèse mammaire :

II.6.1.1.La phase d'initiation :

Se caractérise par la transformation de la cellule normale à la cellule cancéreuse. Cette étape est induite par de multiples altérations du génome qui échappent aux processus de réparation

de l'ADN affectant, par conséquent, le contrôle du cycle cellulaire. L'activation des oncogènes (gènes favorisant la tumorigenèse) et/ou à l'inverse l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs font partie des points clés de cette étape[35].

II.6.1.2.La phase de promotion : se caractérise par une prolifération anarchique qui va donner à partir de cette cellule cancéreuse un ensemble de clones et ainsi former une tumeur.

II.6.1.3.La phase de progression : Est l'étape où la tumeur grossit et peut éventuellement se disséminer, via la circulation sanguine pour donner des métastases.La cellule cancéreuse acquiert des propriétés bien spécifiques qui lui permettent d'assurer chacune des étapes précédentes [35].

Insensibilité aux signaux extérieurs: perte de l'inhibition de contact :

- Formation anormale de vaisseaux : néoangiogénèse.
- Échappement aux défenses immunitaires
- Potentiel de prolifération illimité « immortalisation ».
- Échappement à la mort cellulaire programmée.
- Prolifération incontrôlée: processus autocrine
- Invasion des tissus et création de métastases[36].

II.6.2.Origines moléculaires : oncogènes et suppresseurs de tumeur :

L'oncogenèse est un phénomène multi étape, qui résulte de l'accumulation dans une seule cellule d'événements génétiques et épi génétiques. Ces événements portent sur des proto-oncogènes qui subissent des gains de fonction et sur des gènes suppresseurs de tumeur avec perte de fonction . L'existence de mécanismes cellulaires (par exemple apoptose) qui protègent les tissus contre la transformation d'une cellule maligne limite pour chaque tissu les combinaisons d'altérations géniques efficaces. Le nombre des événements génétiques requis est toujours en question, ce qui présuppose qu'une instabilité génétique apparaisse au cours de la progression tumorale. Dans la plupart des tumeurs, la probabilité d'apparition d'événements génétiques oncogènes est fortement augmentée par des facteurs comportementaux ou environnementaux. Juste après la fécondation, l'œuf (monocellulaire) disposant d'une capacité proliférative très importante, ne tardera pas à donner deux blastomères tout à fait identiques. Cette division comme tout autre mitose met en jeu de nombreuses protéines codées par des proto-oncogènes et des anti-oncogènes entre autres. A l'état normal ces deux catégories de gènes se trouvent en parfait équilibre : un signal mitotique met à profit les proto-oncogènes, alors que le ralentissement ou l'arrêt des divisions

suscite l'entrée en action des anti-oncogènes. Les gènes touchés par les altérations génétiques observées pendant les différents stades de la carcinogenèse sont de 3 types [37] :

II.6.2.1. Oncogènes :

Un oncogène est un gène dont la fonction est activée dans le cancer. Un certain nombre de mécanismes cellulaires simples aboutissent à cette activation, dont les mutations ponctuelles qui activent une enzyme de manière constitutive, les délétions qui suppriment les régions régulatrices négatives des protéines, ou l'augmentation de l'expression qui résulte de la dérégulation du promoteur ou de la multiplication du nombre de copies du gène (phénomène dénommé 'amplification'). L'activation d'un oncogène est un mécanisme dominant, étant donné que la modification d'un seul allèle est suffisante pour conférer un gain de fonction pour l'initiation ou la progression d'un cancer. L'homologue non activé d'un oncogène est parfois appelé 'protooncogène'. Un proto-oncogène est en fait un gène 'normal à tous égards, ayant souvent d'importantes fonctions dans le contrôle de la signalisation de la prolifération, de la différenciation, de la motilité et de la survie cellulaires[38].

Plusieurs proto-oncogènes courants codent pour des composants des cascades moléculaires qui régulent la réponse cellulaire aux signaux mitogènes , à savoir les facteurs de croissance , les récepteurs des facteurs de croissance .

Le gène suppresseur de tumeur	La description de gène
ERBB2	<p>Dans le cas de ERBB2, l'activation oncogène est pratiquement toujours le résultat de l'amplification du gène normal ; Ce gène se situe à l'intérieur d'une région du génome qui est amplifiée dans environ 27 % des cancers du sein avancés, conduisant à une augmentation spectaculaire de la densité de la molécule à la surface cellulaire. ERBB2 code pour une protéine transmembranaire ayant la structure d'un récepteur de la surface cellulaire, dont la partie intracellulaire a une activité tyrosine kinas. La surexpression de ERBB2 entraîne l'activation constitutive du signal de phosphorylation de la tyrosine favorisant la croissance. L'élucidation de ce mécanisme a conduit à la mise au point d'anticorps neutralisants et d'inhibiteurs chimiques spécifiques de l'activité tyrosine kinase pour bloquer l'action de</p>

	ERBB2 dans un cadre thérapeutique[38].
c-myc	MYC L'oncogène MYC peut être considéré comme un prototype de la famille de molécules qui se trouve à l'extrémité réceptrice des cascades de transduction du signal. MYC code pour un facteur de transduction qui est rapidement activé après la stimulation de la croissance et qui est nécessaire pour que la cellule entre dans le cycle ; Myc transactive un certain nombre d'autres gènes cellulaires et a une large gamme d'effets moléculaires ; L'activation de Myc passe souvent par l'amplification de la région contenant le gène sur le chromosome 8, mais Myc est aussi couramment activé par translocation chromosomique dans certaines formes de leucémie B[38].
Cycline D1	La cycline D1 est un régulateur majeur de la transition G1/S et G2/M du cycle cellulaire et est surexprimée dans 50% des cancers du sein. Cette surexpression est due dans 15% des cas à une amplification de son gène localisé en 11q13 . La majeure partie de sa surexpression est liée à l'activité de régulateurs transcriptionnels tels que le récepteur aux œstrogènes[39].

Tableau 6 : la description des protooncogène

II.6.2 .2 .Un gène suppresseur de tumeur

Est un gène dont la modification au cours de la cancérogenèse se traduit par la perte d'une propriété fonctionnelle essentielle pour le maintien de la prolifération cellulaire normale. La perte de fonction d'un gène suppresseur de tumeur est le plus souvent un mécanisme récessif. La combinaison de l'activation d'oncogènes et de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur régit l'évolution du cancer. Les conséquences biologiques les plus évidentes de ces altérations sont la prolifération cellulaire autonome, l'augmentation de la capacité à acquérir des modifications génétiques dues à une dérégulation de la réparation de l'ADN, la capacité de croissance dans des conditions hostiles en raison d'une diminution de l'apoptose, la capacité d'invasion locale des tissus et de formation de métastases à distance, la capacité d'activer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse). Ensemble, ces cinq

phénomènes biologiques peuvent être caricaturés comme des pièces du ‘puzzle du cancer’. Aucun n'est suffisant à lui seul, mais le cancer survient lorsqu'ils interagissent dans une chaîne d'événements coordonnés, qui modifie profondément le schéma cellulaire normal de croissance et de développement[38].

Les gènes suppresseurs de tumeur	La description
p53	Egalement appelée « gardienne du génome», p53 est une protéine suppresseur de tumeur régulant de manière temporaire le cycle cellulaire en réponse aux stress oncogéniques et aux cassures de l'ADN. Elle permet d'orienter la cellule vers la mise en place du processus de sénescence ou d'apoptose , son gène situé en 17p13 est le gène le plus fréquemment muté et inactivé (35%) [39].
x Rb	La protéine Rb est un régulateur de la transition G1/S du cycle cellulaire. La perte d'expression ou d'hétérozygotie de Rb conduit à une activation incontrôlée du cycle cellulaire dans 30% des cancers du sein. L'inactivation par mutations somatiques de PTEN est fréquemment observée dans le cancer du sein et au final on estime à 50 % les cancers du sein[39].
Les gènes BRCA1 et BRCA2	codent pour des protéines impliquées notamment dans la transcription, la régulation du cycle et la réparation d'ADN, lors de cassures double brin, par le mécanisme de la réparation par recombinaison homologue. Lorsqu'il survient un événement qui s'ajoute à la mutation constitutionnelle d'un gène BRCA, la protéine est soit non fonctionnelle, soit non produite, entraînant un déficit du système de réparation homologue. Le relais est alors pris par des voies alternatives de réparation de l'ADN beaucoup moins stables sur le plan génomique et considérées comme mutagènes par rapport à la voie par recombinaison homologue. Cela peut entraîner l'activation d'oncogènes ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur, ce qui explique le potentiel carcinogène accru de ces mutations[40].

Tableau7 : la description des gènes suppresseurs de tumeur

II.6.2.3 des gènes assurant le maintien de l'intégrité du génome :

ils permettent de réparer les altérations génétiques induites par les agents mutagènes environnementaux ou apparaissant lors de la réplication de l'ADN[28].

II.7. Facteurs de risque génétique :

Cinq à dix pour cent des cancers du sein surviennent dans un contexte fortement évocateur d'une transmission héréditaire d'une mutation d'un gène de prédisposition au développement d'un cancer. Mais seulement 20 à 25 % des cancers héréditaires sont dus à des mutations des gènes BRCA1 ou BRCA2. BRCA1 et BRCA2 ont été les premiers gènes identifiés en 1994 comme responsables d'une transmission héréditaire autosomique dominante du risque de développer un cancer du sein [1]. D'autres gènes tels que TP53, PTEN, et CDH1 sont responsables d'environ 5 % des cancers héréditaires du sein. D'autres gènes de prédisposition ont ensuite été découverts comme ATM, PALB2, CHECK2, avec une pénétrance plus modérée. Ces gènes sont, pour la plupart, des gènes impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN indispensable au maintien de l'intégrité du génome [41].

II.7. 1 structure de gène BRCA1 :

Le gène BRCA1 est localisé sur le bras long du chromosome 17 dans la région q21 . Il recouvre plus de 80 kb (kilobase) d'ADN génomique

Smith et al en 1996, ont séquencé 117 143 pb (paire de base) du chromosome 17, englobant BRCA1, qui est constitué de 24 exons dont 22 codent pour un ARNm de 7.8 kb

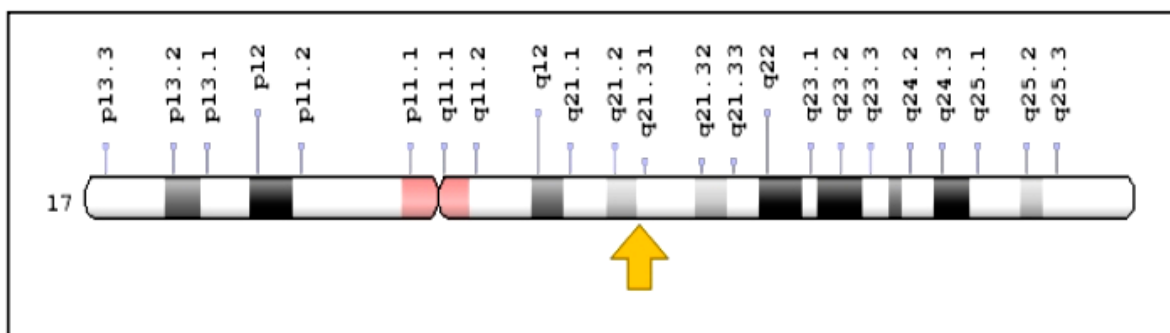


Figure 7:Localisation du gène BRCA1 sur le chromosome 17 .

Deux exons ne sont pas codants , l'exon 1, qui se trouve en amont du codon d'initiation AUG de la traduction situé dans l'exon 2, correspond à la majeure partie de l'extrémité 5' UTR (UnTranslatedRegion). L'exon 4, qui est composé entièrement de séquences Alu.

L'exon 11 représente 3 426 pb (60%) de la séquence codante de BRCA1. Les séquences introniques sont de tailles variables allant de 403 pb à 9.2 kb, avec une prédominance de séquences répétées de type séquence Alu. Elles représentent 91% de la séquence génomique. Le site d'initiation de la traduction est situé sur l'exon 2 ; le site de terminaison de la traduction est situé sur l'exon 24 du gène BRCA1[42] .

II.7.2.Structure de gène BRCA2 :

Se trouve sur le chromosome 13q12-13. Il est constitué de 27 exons, dont 26 sont codants, répartis sur 84 kb d'ADN. Deux exons centraux de grande taille (les exons 10 de 1 116 pb et 11 de 4 932 pb) représentent 59% de la séquence codante. Les introns représentent 86% de la séquence génomique. Les éléments répétés occupent 47% de la séquence génomique de BRCA2. Ce sont des éléments de type Alu (20%) . Le transcrit principal de BRCA2 de 11 kb code pour une phosphoprotéine de 3 418 acides aminés. Comme pour BRCA1, il existe différents transcrits BRCA2 résultant d'un épissage alternatif [43].

Deux domaines fonctionnels ont été 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 composent 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 ;
- 2 sites impliqués dans le signal de localisation nucléaire NLS à l'extrémité carboxy terminal[43] .

II.7.3.Fonctions biologiques des protéines BRCA1 et BRCA2 :

La protéine BRCA1 est impliquée dans plusieurs voies biologiques permettant de maintenir l'intégrité du génome en contrôlant par exemple la prolifération cellulaire ou en intervenant dans la réparation de l'ADN. BRCA1 contrôle la prolifération cellulaire des tissus hormono-dépendants en se liant au récepteur de l'œstrogène RE α pour inhiber, Une autre fonction de BRCA1 est de contrôler le point de passage du cycle cellulaire, notamment des phases G2 à M. En cas de dommage à l'ADN, BRCA1 s'associe à CHEK1 pour inhiber l'action de cycline B afin de bloquer le passage des cellules en phase de mitose et enclencher la réparation des dommages. BRCA1 joue également un rôle essentiel dans la réparation des cassures doubles brins de l'ADN ou des liaisons inter-brins par recombinaison homologue (RH). Grâce à son

domaine de liaison à l'ADN et aux domaines BRCT, BRCA1 peut détecter les cassures doubles-brins de l'ADN et recruter les protéines nécessaires à la réparation par RH . BRCA1 a également une fonction d'ubiquitine-ligase via son domaine BRCT qui facilite le transfert des ubiquitines aux protéines cibles. L'interaction de BARD1 avec BRCA1 stimule l'activité d'ubiquitine-ligase de BRCA1 pendant la réparation des dommages à l'ADN et pendant la réplication de l'ADN . La protéine BRCA2 est également impliquée dans la réparation des cassures doubles-brin de l'ADN en maintenant la protéine RAD51 inactivée. L'interaction du domaine BRC de BRCA2 avec RAD51 maintient inactive cette dernière et régule sa fixation avec BRCA. Les gènes BRCA1 et BRCA2, de par leur rôle dans la maintenance de l'intégrité du génome sont considérés comme des gènes suppresseurs de tumeur. Une perte d'expression de ces gènes conduit au développement tumoral[44] .

II.7.4.: Mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 :

De par leurs fonctions dans les systèmes de réparation de l'ADN, les gènes BRCA1 et BRCA2 sont considérés comme des gardiens de l'intégrité du génome : leur mutation n'entraîne pas directement la multiplication cellulaire ou d'autres mécanismes impliqués dans la cancérogenèse, mais favorise l'altération d'autres gènes. Les doubles mutants BRCA1 ou BRCA2 ne pouvant franchir l'étape de l'embryogenèse Les personnes portant une mutation pour l'un de ces gènes sont hétérozygotes, le gène reste donc fonctionnel de par la présence d'un allèle sauvage. Ces gènes sont dits de forte pénétrance pour le cancer du sein, puisque environ 80% des femmes portant une mutation dans l'un de ces gènes est susceptible de développer un cancer du sein avant l'âge de 70 ans .Le risque de cancer du sein est fortement augmenté chez les personnes porteuses d'une mutation BRCA1 ou BRCA2 car il ne reste qu'une copie du gène à inactiver pour que le gène ne soit plus fonctionnel. Le second coup semble rarement porté par mutation somatique localisée et il semble qu'il soit plus fréquemment dû à une perte d'hétérozygotie, c'est-à-dire une délétion, ou un remaniement chromosomique touchant l'allèle sauvage du gène qui n'est, dès lors, plus fonctionnel[45].

II.7.5. Autre gène de prédisposition au cancer du sein

Le gène	La description de gène
Gène PTEN	C'est un gène implique dans le contrôle tumorale il participe a la régulation du cycle de division cellulaire en empêche les cellule de se diviser trop rapidement et de façon incontrôlé les mutations du ce gène peuvent entrainer un syndrome des hamartomes et le cancer du sein [46] .
TP53	TP53 ont été reliées à l'apparition du syndrome de LiFraumeni, un syndrome rare, associé dans 30 % des cas au développement d'un cancer du sein avant 30 ans . Ainsi, une mutation sur TP53 confère une augmentation de risque de développer un cancer du sein de 18 à 60 fois avant 45 ans. Cependant, les mutations sur TP53 sont rarement retrouvées chez des familles de cancers du sein non associés au syndrome de Li-Fraumeni[47].
CHEK2	CHEK2 est un gène suppresseur de tumeur. Il code pour une protéine jouant un rôle au niveau de la régulation du cycle cellulaire ; il est impliqué dans la même voie de signalisation que
	TP53 et BRCA1. Des mutations constitutionnelles (et somatiques) ont été identifiées, en particulier une mutation hot-spot. Cette mutation est associée à un risque relatif de cancer du sein de deux à trois fois[28].
PALB2	Le gène PALB2 (Partner and localiser of BRCA2), de transmission autosomique. Il s'agit également d'un gène suppresseur de tumeur impliqué dans la réparation de l'ADN. Il est maintenant reconnu comme un gène majeur prédisposant au cancer du sein. octobre 2019 Mise au point sur le gène PALB2 aura un risque cumulé de 40 % sur la vie de développer un cancer du sein[48].
ATM	ATM est une protéine kinase impliquée dans la réponse aux ruptures d'ADN bi caténaire dans une voie qui comprend TP53, BRCA1 et CHEK2. Toujours de controverse entre l'association des mutations d'ATM et l'augmentation du risque de cancer du sein, mais elle a été rapportée dans plusieurs publications avec un risque relatif un peu supérieur à deux fois[49].

Tableau 8 : les gènes de prédisposition génétique de cancer du sein

Résultats et discussion

Discussion

**Association of ABO Blood Group and Risk of Breast Cancer**Rabab Aly^{1*}, Ansaf Yousef² and Omer Elbably³¹Department of Clinical Pathology, Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt²Internal Medicine Department, Mansoura University, Mansoura, Egypt³Faculty of Medicine, Mansoura University, Mansoura, Egypt**Abstract**

ABO blood type has been observed in previous studies to be associated with the risk of certain malignancies, including pancreatic and gastric cancer. Our aim is to explore the possible relationships between blood groups and characteristics of patients and whether it is associated with the risk of breast cancer. Our study consisted of 160 breast cancer patients with serologically confirmed ABO blood group. A group of 92 healthy blood donors was identified as a control group. Overall distribution of ABO blood groups was comparable between patients (53.1% A, 21.8% O, 17.5% B and 7.5% AB) and controls (39.1% A, 32.6% O, 18.4% B and 9.7% AB). There were no significant differences in clinicopathologic characteristics among patients with different ABO blood groups. We found that patients with A blood group was positively associated with the risk of breast cancer (adjusted Odds Ratio=2.13, 95% Confidence Interval=1.04-2.96, P=0.03). We conclude that A blood type was associated with increased the risk of breast cancer and it might increase the probability to generate high-risk individuals if further studies confirm the present preliminary findings.

Dans l'article qui que nous avons analysé (**Association of ABO Blood Group and Risk of Breast Cancer**), les auteurs ont traité 160 patientes atteintes d'un cancer du sein, avec groupe sanguin ABO confirmé. Un groupe de 92 donneurs de sang en bonne santé a été identifié comme groupe témoin. L'étude a été faite en Egypte et les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de SPSS (progiciel de statistiques pour les sciences) (SPSS, Inc, Chicago, IL) version 16. Les fréquences ou les valeurs médianes ont été données à titre de statistiques descriptives.

Test du Khi-deux a été utilisé pour déterminer les différences de proportions. Un autre test de Mann-Whitney U a été utilisé pour comparer deux groupes indépendants en termes de variables. Les rapports de cotes (OR) ont été calculés à l'aide de variables inconditionnelles régression logistique, et ont été donnés avec un intervalle de confiance de 95%.

Les résultats trouvés dans l'article ils ont trouvé dans le groupe atteints du cancer du sein la Fréquence du groupe sanguin A (53,1%) suivi de O(21,8%), B (17,5%) et AB (7,5%), dans le groupe témoin A (39,1%) ont suivipar O (32,6 %), B (18,4%) et AB (9,7%) .

Blood group	A	B	O	AB	P
NO.	85	28	35	12	
Age					
>60	44(51.7%)	15(53.5%)	19(54.2%)	7(58.3%)	0.24
<60	41(48.2%)	13(46.4%)	16(45.7%)	5(41.6%)	
Family history					
Yes	20(23.5%)	6(21.4%)	9(25.7%)	3(25.0%)	0.45
No	70(76.4%)	22(78.5%)	26(74.2%)	9(75.0%)	
Menopausal status					
Premenopausal	36(42.3%)	13(46.4%)	17(48.5%)	5(41.6%)	0.16
Postmenopausal	49(57.6%)	15(53.5%)	18(51.4%)	7(58.3%)	
Lymph node involvement					
Yes	52(61.1%)	17(60.7%)	22(62.8%)	8(66.6%)	0.37
No	33(38.8%)	11(39.2%)	13(37.1%)	2(33.3%)	
Tumor size					
>3	47(55.2%)	15(53.5%)	18(51.4%)	7(58.3%)	0.30
<3	38(44.7%)	13(46.4%)	17(48.5%)	5(41.6%)	
Tumor stage					
I&II	42(49.4%)	13(53.5%)	17(48.5%)	5(41.6%)	0.19
III	43(50.5%)	15(46.4%)	18(51.4%)	7(58.3%)	
ER status					
Positive	45(52.9%)	17(60.7%)	21(60.0%)	7(58.3%)	0.32
Negative	40(47.0%)	11(39.2%)	14(40.0%)	5(41.6%)	
PR status					
Positive	62(72.9)	21(75.0%)	28(80.0%)	9(75.0%)	0.28
Negative	23(27.0%)	7(25.2%)	7(20.0%)	3(25.0%)	

Table 2: Characterization of breast cancer patients by blood group.

	Patients (n=160)		Control (n=92)		95% CI	Odds Ratio	P
	NO.	(%)	NO.	%			
A	85	(53.1)	36	(39.1)	1.04-2.96	2.13	0.03
B	28	(17.5)	17	(18.4)	0.48-1.82	0.93	0.84
O	35	(21.8)	30	(32.6)	0.32-1.02	0.57	0.06
AB	12	(7.5)	9	(9.7)	0.30-1.84	0.74	0.52

Table 3: Association of ABO blood group with breast cancer risk.

Conclusion

Il y avait une forte relation entre le seinle cancer et le groupe sanguin ABO. Le pourcentage le plus élevé de patients atteints du cancer du sein était dans le groupe sanguin (A) etsuivi du groupe sanguin (O), Le groupe sanguin peut être considéré comme un risque facteur de pronostic et de développement de cancer du sein.

Conclusion

GENERALE

Conclusion Générale

Il y'a une grande importance de corrélation entre certains marqueurs génétiques comme les groupes sanguins et des maladies humaines, pour pouvoir utiliser ces marqueurs génétiques comme éléments dans la prévention et prise en charge de ces maladies, nous avons cherché une possible corrélation entre les groupes sanguins ABO de patientes de cancer du sein. La revue bibliographique que nous avons effectuée montre qu'il y a une forte prévalence du cancer du sein chez des patientes de groupe sanguin A, suivie du groupe sanguin O avec une moindre prévalence. Nous pouvons alors dire qu'il existe un fort risque de cancer du sein chez la population féminine de groupe sanguin A, ce qui signifie que la prévention de cette pathologie sera mieux orientée vers ce groupe, sans pour autant négliger les autres. En conclusion, le groupe sanguin peut être utilisé comme facteur génétique dans la prévention du cancer du sein.

Références

Bibliographiques

Références Bibliographiques

Références bibliographique

- [2] G. Thomas, “Dix ans de recherche sur les prédispositions génétiques au développement des tumeurs,” *Médecine/Sciences*, vol. 11, no. 3, p. 336, 1995.
- [3] D. Stoppa-Lyonnet, M. H. Stern, N. Soufir, and G. Lenoir, “Prédispositions génétiques aux cancers: Actualités et perspectives en 2010,” *Pathol. Biol.*, vol. 58, no. 5, pp. 324–330, 2010 .
- [4] S. Mohammed, Z. Mbchb, M. Sc, and M. Biophysics, “The Association and Relation of ABO Blood Group with the Breast Cancer in Kirkuk Governorate,” vol. 5, no. 1, pp. 108–113, 2013.
- [5] J.J. LefrèreP. Berche.Karl Landsteiner découvre les groupes sanguins Karl.sciencedirecte . Karl Landsteiner discovers the blood groups.30 décembre 2009 ;P-8 .
- [6] J. Chiaroni, V. Ferrera, I. Dettori, and F. Roubinet, “Groupes sanguins érythrocytaires,” *EMC - Hématologie*, vol. 1, no. 1. pp. 1–41, 2006 .
- [7] Thierry , PEYRARD , “diagnostic et modalités de prise en charge au niveaux transfusionnelle .” N°1495 ,23-24 septembre2015 ;p75
- [8] Sofiane, Taleb, Markus, Jutzi, Dagmar, Kessler, Les systèmes ABO et Rhésus .Novembre 2017.
- [9]Laouamri ,Okba . GROUPES SANGUINS.Setife : Université Ferhat Abbas Sétif Faculté de médecine, 1ere année chirurgie dentaire, 2010,7p .
- [10] “Groupes sanguins ABO et Rhésus.”
- [11] Nissrine ,AYAD, “Prévalence des groupes sanguins au centre de transfusion sanguine à l’HMA Marrakech (à propos de 10 000 cas) ..[en ligne] , thèse de DOCTORAT EN MÉDECINE.MARRAKECH :faculté de médecine et de pharmacie - MARRAKECH ,2019 ,p116 . Format PDF.Disponible sur : <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2019/these87-19.pdf>
- [12] M. BESSIS, “Les groupes sanguins.,” *Sem. Hop.*, vol. 22, no. 32, pp. 1534–1544, 1946.
- [13] D. Mahdi, T. – Madame, and Y. Galinier, “Coordination Régionale d’Hémovigilance Direction Régionale des Affaires Sanitaires et Sociales Midi-Pyrénées LES GROUPES

Références bibliographiques

- SANGUINS Les Groupes Sanguins.” [Online]. Available: http://www.hemovigilance-cnrh.fr/www2/evaluation_et_formation/
- [14] S. Mansuet-lupo, “2- Polymorphisme des groupes sanguins :,” . Tableau 01, 2007.
- [15] OTMANI ;H ;le_systeme_abo.”
- [16] OTMANI Salima, “ Caractérisation Anthropogénétique de la population de Honaïne dans l’Ouest Algérien. Analyse comparative du polymorphisme des groupes sanguins (ABO, Rh, MNSs, Duffy) et des dermatoglyphes à l’échelle de la Méditerranée.. [en ligne] diplôme de Magister Anthropologie Biologique . Tlemcen : Université Abou BekrBelkaïd Tlemcen,2008 ,p144 . Format PDF. Disponible sur : <<http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/3003/1/OTMANI-Salima.pdf> f>
- [17] RIDA , ELYAMANI .Approche au mécanisme moléculaires de polymorphisme de groupes sanguin .. [en ligne] thèse de doctorat en pharmacie .RABAT :université Mohammed ,2012,179p. Format PDF. Disponible sur : <<file:///D:/Users/Desktop/import/P0162012.pdf>>
- [18] C. Janot, L. Mannessier, J. Chiaroni, A. Lejealle, S. Mathieu-Nafissi, and F. Roubinet, “Immuno-hématologie et groupes sanguins,” *Cah. Form. Bioforma*, vol. 26,179p. 2002.
- [19] René, Caquet, “Groupes sanguins,” *250 Examens Lab.*, pp. 169–171, 2010, 37p.
- [20] Adema, TRAORE, “Connaissance et pratiques des étudiants sur le groupe sanguin ABO et Rhésus à la FMOS/FAPH et à la FST de Bamako ,Thèse de médecine ADAMA TENEMA TRAORE 1 MINISTERE DE L’ENSEIGNEMENT REPUBLIQUE DU MALI,” pp. 1–67, 2018.76p,Format PDF. Disponible sur : <<http://www.keneya.net/fmpos/theses/2018/med/pdf/18M132.pdf>>
- [21] “Université Henri Poincaré , Nancy I École de Sages-femmes Albert Fruhinsholz 1 ’ allo-immunisation foeto-maternelle [RH : -1].”
- [22] A. Ab, “Qu ’ est- groupe sanguin ?”
- [23] OTMANI ;H ; “hemobiologie_30_le_systeme_rhésus.”p5 .
- [24] Deschamps.“Groupes_Sanguins_Can_Fr,” vol. 1, 1900.

Références bibliographiques

- [25] M. Puddu and J. Tafforeau, “Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans,” *Nr*, vol. 1, pp. 1–267, 2005, [Online]. Available: https://www.wivisp.be/Epidemio/morbidat/fr/Zie/..%5C..%5C..%5Cepifr%5Ccrospfr%5Csein_fr.pdf.
- [26] V. Viassolo, A. Ayme, and P. O. Chappuis, “Breast cancer: Genetic risk,” *Imag. la Femme*, vol. 26, no. 2, pp. 95–104, 2016.
- [27] ص. ف. سعيد, “No Title,” p. 368, 1390.
- [28] M. Roux, Fibroadénome géant chez l’adolescente et influence hormonale : analyse d’une série de 90 cas , [en ligne] “THÈSE POUR LE DIPLÔME D EN MÉDECINE,” paris : Université Paris 7 - Paris Diderot Année, 2013. 69p, Format PDF. Disponible sur : http://www.bichat-larib.com/publications.documents/4286_ROUX_THESE.pdf
- [29] “Anatomie De La Glande Mammaire,” *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.*, vol. 79, no. 3, pp. 163–169, 1984. Disponible sur : <
- [30] A. Houari, “La génétique du cancer du sein chez la femme jeune , étude familiale et prédisposition génétique : Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen par le cancer du sein chez la femme jeune,” vol. 23, no. 4, pp. 390–404, 2018.
- [31] EL RHOUIZI, NARJISSE, “PRÉDISPOSITION HÉRÉDITAIRE AU CANCER DU SEIN ET /OU DE L’OVAIRE (a propos de 40 cas),” [en ligne] thèse DOCTORAT EN MEDECINE, Maroc , UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH, 2016. p142. Format PDF. Disponible sur : <pre-disposition-hereditaire-au-cancer-du-sein-et-ou-de-lovaire-a-propos-de-40-ca />
- [32] F. De Pharmacie, Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge. [en ligne] “Thèse docteur en Pharmacie, Université of limogése” 2018. 154p . Format PDF. Disponible sur : <[file:///C:/P20183322%20\(1\).pdf](file:///C:/P20183322%20(1).pdf)>
- [33] Etienne MULLER , “Les défis du séquençage à haut- débit dans l ’ exploration des prédispositions génétiques aux cancers du sein et / ou de l ’ ovaire , [en ligne] Thèse de doctorat en génétique du cancer ,” pp. 45–46, 2017. Format PDF. Disponible sur : <<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01738488/document>>

Références bibliographiques

- [34] Virginie, BUBIEN, “Identification de nouveaux gènes de prédisposition héréditaire au cancer du sein par génotypage tumoral et séquençage de nouvelle génération .. [en ligne] Thèse de doctorat en génétique,2016.p235, Format PDF. Disponible sur : <<https://hal.archives-ouvertes.fr/tel-01505203>>
- [35] Judith, PASSILDAS, JAHANMOHAN . Les cancers du sein agressifs : conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d’un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatifs.. [en ligne] Thèse de doctorat DES SCIENCES DE LA VIE, SANTÉ, 2019. p177, Format PDF. Disponible sur : <<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02292709/document>>
- [36] D. Epidemiologie, “Cancerogenese et notion d’epidemiologie.”
- [37] J. Lecarpentier and N. Andrieu, “Étude Des Facteurs Modificateurs Du Risque De Cancer Du Sein Des Femmes À Risque Génétique, [en ligne] Thèse de doctorat en Santé PubliqueÉlevé, 2012.p278, Format PDF. Disponible sur : <<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00910388/document>>
- [38] “Mécanismes du développement tumoral,” *Int. Agency Reseach cancer*, pp. 85–127, 2015,[Online].Available:<https://www.iarc.fr/fr/publications/pdfs-online/wcr/2003/wcrf-3.pdf>.
- [39] Clément ,CHEVALIER, “ REGULATION DE L’INVASION CELLULAIRE INDUITE PAR LES TYROSINE KINASES DANS LE CANCER DU SEIN,” , [en ligne] Thèse de doctorat Biologie cellulaire et biochimie ,UNIVERSITE MONTPELLIER II,2014.p195. Format PDF. Disponible sur : <[file:///D:/Users/wadoud/AppData/Local/Temp/Rar\\$DI06.969/REGULATION%20DE%20L%E2%80%99INVASION%20CELLULAIRE%20INDUITE%20PAR%20LES%20TYROSINE%20KINASES%20DANS%20LE%20CANCER%20DU%20SEIN.pdf](file:///D:/Users/wadoud/AppData/Local/Temp/Rar$DI06.969/REGULATION%20DE%20L%E2%80%99INVASION%20CELLULAIRE%20INDUITE%20PAR%20LES%20TYROSINE%20KINASES%20DANS%20LE%20CANCER%20DU%20SEIN.pdf)>
- [40] M. Koualet *al.*, “Hereditary breast and ovarian cancer syndrome: Diagnosis and therapeutic implications,” *Ann. Pathol.*, vol. 40, no. 2, pp. 70–77, 2020, doi: 10.1016/j.annpat.2020.01.04.
- [41] A. Vincent-Salomon, G. Bataillon, and L. Djerroudi, “Hereditary breast carcinomas pathologist’s perspective,” *Ann. Pathol.*, vol. 40, no. 2, pp. 78–84, 2020, doi: 10.1016/j.annpat.2020.02.23.

Références bibliographiques

- [42] HABAK .Nawal ,“Etude des gènes BRCA1 / BRCA2 dans les suspicions de cancers familiaux du sein et / ou de l ’ ovaire dans une population algérienne . , [en ligne] Thèse de doctorat en science médicale , Alger ; UNIVERSITE D’ALGER 1 BENYOUCEF BENKHEDDA, 2019.p284. Format PDF. Disponible sur : <http://biblio.univ-alger.dz/jspui/bitstream/1635/14986/1/HABAK_NAWAL.pdf.pdf>
- [43] J. L. PETITCLERC, “Le cancer du sein.,” *Laval médical*, vol. 12, no. 5, pp. 494–508, 1947, doi: 10.1016/j.aidsoi.2014.12.01.
- [44] A. Renault, “Identification de facteurs génétiques modifiant le risque de cancer chez les porteuses d’ une mutation constitutionnelle d ’ ATM & profil tumoral des tumeurs du sein associées à une perte de fonction d ’ ATM . To cite this version : HAL Id : tel-01721322,” 2018.
- [45] Rémy .Bosviel , Méthylation de l’ADN, Phyto-œstrogènes et Cancer du Sein et de l’Ovaire, [en ligne] Thèse de doctorat Sciences de la Vie, Santé, Agronomie, Environnement , Présentée à l’Université d’Auvergne,2011 .p138 . Format PDF. Disponible sur : <<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02062618/document>>
- [46] D. E. D. En and S. Medicales, “BENYOUCEF BENKHEDDA THESE POUR L ’ OBTENTION D U DIPLOME APPLICATION DE LA REACTION DE POLYMERISATION EN CHAINE DANS L ’ ETUDE DE LA RELATION ENTRE L ’ INACTIVATION BIAISEE DU CHROMOSOME X ET LA SURVENUE DU CANCER DU.”
- [47] L. U. Claude and B. Lyon, “etique au cancer du sein To cite this version: Le Macrosatellite RNU2 : Caractérisation , Evolution et Lien avec la Prédisposition Génétique au Cancer du Sein,” 2014.
- [48] D. Livon, J. Moretta, and C. Noguès, “What attitude to women at high risk of breast cancer?,” *Press. Medicale*, vol. 48, no. 10, pp. 1092–1100, 2019, doi: 10.1016/j.lpm.2019.07.14.
- [49] Abdou Azaque .ZOURE, Etude de facteurs de risques génétiques du cancer du sein chez des femmes Burkinabè,” [en ligne] Thèse de doctorat en Génétique, Maroc , UNIVERSITE MOHAMMEDV,Rabat et UNIVERSITE OUAGA I Pr Joseph KI-ZERBO,2017 ,p156 . Format PDF. Disponible sur : <[file:///D:/Users/wadoud/AppData/Local/Temp/Rar\\$DI65.422/Etude%20de%20facteur](file:///D:/Users/wadoud/AppData/Local/Temp/Rar$DI65.422/Etude%20de%20facteur)>

Références bibliographiques

[s%20de%20risques%20g%C3%A9n%C3%A9tiques%20du%20cancer%20du%20sein%20chez%20des%20femmes%20Burkinab%C3%A8.pdf>](#)

