

RESUME

Les cancers les plus fréquemment rencontrés sont : les cancers du sein, du poumon, de la prostate et du côlon-rectum. D'ailleurs, avec presque 2 millions de nouveaux cas dans le monde tous les ans, le cancer du sein est le cancer « de la femme » le plus fréquemment rencontré et constitue clairement un problème de santé publique majeur. Pour étudier l'impact de deux facteurs (âge et nombre de gestation) dans la survenue du cancer du sein chez la femme sénégalaise, nous avons évalué la variation nucléotidique du cytochrome b sur 57 échantillons dont 22 tissus sains (témoins) et 35 tissus cancéreux. Les résultats montrent une grande variabilité du cytochrome b, plus accentuée au niveau des tissus cancéreux favorisant des changements et des différences de distribution d'acides aminés par rapport aux deux groupes (tissus sains et tissus cancéreux). L'analyse des résultats de la structure génétique des tissus cancéreux selon les facteurs (âge et nombre de gestation) montre qu'il n'y aurait pas d'impact de ces deux facteurs sur la survenue du cancer du sein chez les femmes sénégalaises.

Cette étude nous a permis d'apprécier la variation nucléotidique du *cyt b* dans les tissus cancéreux et d'évaluer un possible impact des facteurs âge et le nombre de gestations dans la survenue du cancer du sein.

ABSTRACT

The most frequently encountered cancers are: breast, lung, prostate and colon-rectal cancers. In fact, with almost 2 million new cases worldwide each year, breast cancer is the most frequently encountered "female" cancer and clearly constitutes a major public health problem. To study the impact of two factors (age and number of gestations) on the occurrence of breast cancer in Senegalese women, we evaluated the nucleotide variation of cytochrome b on 57 samples including 22 healthy tissues (controls) and 35 cancerous tissues. . The results show a great variability of cytochrome b, more accentuated at the level of cancerous tissues, favoring changes and differences in distribution of amino acids compared to the two groups (healthy tissues and cancerous tissues). The analysis of the results of the genetic structure of cancerous tissue according to the factors (age and number of gestations) shows that there would be no impact of these two factors on the occurrence of breast cancer in Senegalese women. This study allowed us to assess the nucleotide variation of *cyt b* in cancerous tissues and to assess a possible impact of age factors and the number of pregnancies in the occurrence of breast cancer.

INTRODUCTION

Le cancer désigne une prolifération anormale des cellules : normalement, les cellules se multiplient de façon contrôlée ; mais dans certains cas, le corps produit des cellules anormales qui se multiplient de façon anarchique et forment des amas de cellules nommés tumeurs. Les cellules cancéreuses peuvent demeurer dans l'organe d'origine, elles peuvent également se propager dans d'autres organes par les vaisseaux sanguins et lymphatiques, et perturber ainsi le fonctionnement normal de ces organes¹. On parle alors de métastases, celles-ci étant la principale cause de décès par cancer. Près d'un décès sur six dans le monde est dû au cancer, et environ 70% des cas surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Il représente donc un problème majeur de santé publique (OMS, 2018). Il existe plusieurs types de cancer, dont le cancer du sein qui est dans le monde la tumeur maligne la plus fréquente et provoque environ 30% des cancers, et environ 16% des décès par cancer chez les femmes. En Afrique sub-saharienne et au Sénégal en particulier, il est le deuxième cancer après celui du col de l'utérus chez la femme (Mbaye *et al.*, 2012).

Nous savons maintenant que le cancer est une maladie de l'ADN résultant de l'accumulation d'événements successifs mutationnel : les mutations acquises ou germinaux modifient la fonction normale de certains gènes du génome des tumeurs. Ainsi la plupart des mutations sont acquises (somatiques) dans la transformation tumorale (Mbaye *et al.*, 2012) ; Cependant, environ 5 à 10 % des cancers du sein sont héréditaires. La recherche a permis d'identifier un certain nombre de mutations génétiques favorisant la survenue de cancers du sein. Le plus souvent, celles-ci portent sur des gènes nucléaire appelés BRCA1 (pour BReast Cancer 1 : gène 1 du cancer du sein) et le BRCA2 (pour BReast Cancer 2 : gène 2 du cancer du sein)¹. Néanmoins, les données actuelles suggèrent que la fonction mitochondriale est gravement compromise dans divers cancers, dont le cancer du sein (Yadav et Chandra, 2013). Ainsi le rôle des mutations du cytochrome B mitochondriale a suscité un grand intérêt pour comprendre la fonction de ce gène dans cette pathologie (Sultana *et al.*, 2014). Toutefois, être porteur d'une mutation sur l'un de ces gènes ne se traduit pas systématiquement par l'apparition d'un cancer, mais augmente le risque d'en développer un. C'est ce que l'on appelle une prédisposition génétique¹. En effet plusieurs facteurs à risques interviennent lors de la survenue du cancer chez des femmes ayant une mutation constitutionnelle d'un gène de prédisposition, dont l'âge qui est le plus important (Espié et Sasco,

¹ <http://www.soscancerdusein.org/sos-cancer-du-sein-cancer-du-sein-32.html>

1998). Hormis l'âge, on peut noter la puberté précoce chez la jeune fille, la ménopause tardive, l'obésité, la mauvaise alimentation et surtout le fait d'avoir peu d'enfants (Mbaye, 2011).

L'objectif général de cette étude est de déterminer l'implication des mutations nucléotidiques du cytochrome B (*Cyt b*) dans la survenue du cancer du sein chez les sénégalaises, et en plus de ressortir les facteurs à risques les plus susceptibles d'influencer cette occurrence. De cet objectif général, il en découle comme objectifs spécifiques :

- D'évaluer la variabilité génétique du *Cyt b* entre tissus sains et cancéreux, afin de déterminer si le *Cyt b* présente des mutations sur la population étudiée ;
- D'essayer de dégager l'impact de l'âge et du nombre de gestation en étudiant la structure génétique, pour des recommandations ou des interventions ;
- D'étudier l'évolution démographique de la population cancéreuse ;

Pour ce faire, la présente étude comporte trois chapitres :

- Le premier chapitre, consistera à passer en revue les différentes caractéristiques du cancer du sein ;
- Dans le deuxième chapitre, nous parlerons de la méthodologie qui a été utilisée afin d'atteindre nos objectifs d'étude ;
- Un troisième chapitre où les résultats seront présentés, suivie d'une discussion.

Enfin nous pourrons terminer par une conclusion et ouvrir des perspectives.

CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. ANATOMIE DU SEIN

Chez la femme, les seins sont centrés par un mamelon, lui-même entouré d'une zone pigmentée, l'aréole. La peau de l'aréole, très fine, est légèrement déformée par les orifices des glandes sébacées, des glandes sudoripares et des follicules pileux. La glande mammaire est constituée d'une vingtaine de lobes glandulaires noyés dans du tissu grasseux. Les canaux excréteurs de ces lobes, appelés canaux galactophores, débouchent sur le mamelon. Les seins reposent en arrière sur le muscle pectoral (Keneme, 2016) (Figure 1).

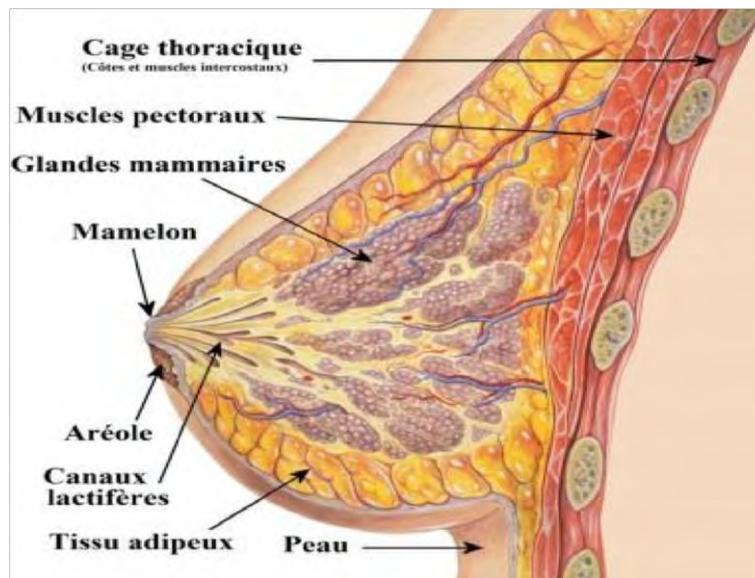


Figure 1 : Anatomie du sein (<http://athina-alice.over-blog.com/2015/02/i-l-anatomie-et-lefonctionnement-du-sein.html>)

I.2. BIOLOGIE DU CANCER DU SEIN

I.2.1. Types de cancer

On distingue trois groupes de cancers :

- Les carcinomes ou cancers des cellules épithéliales (cellules de revêtement, peau par exemple) qui représentent la majorité des cancers ;
- Les sarcomes ou cancers du tissu conjonctif (tissu de soutien présent dans l'organisme, os ou muscles par exemple) ;
- Les hématosarcomes ou cancers des cellules sanguines (leucémies, myélomes et lymphomes) (Mbaye, 2011).

I.2.2. Localisation de cancer du sein

> Le cancer non invasif (in situ)

Carcinome Canalaire In Situ / Intraconalaire (CCIS) : c'est le type le plus fréquent de cancer du sein non-invasif chez la femme. C'est une forme de cancer très précoce. Comme son nom l'indique, cette forme de cancer se développe à l'intérieur des canaux de lactation du sein. Les cellules anormales ne se sont pas dispersées à l'extérieur des canaux de lactation. Il est la plupart du temps non-palpable, d'où l'importance du dépistage par mammographie. Parfois, le cancer canalaire in situ se situe dans une minime portion du sein, parfois il implique tout un segment².

Ce type de cancer ne se dissémine pas aux ganglions ou à d'autres organes. Il n'a pas le potentiel de faire des métastases. Diagnostiquer à ce stade, il est guérissable dans plus de 98 % des cas. Par conséquent, on peut être très optimiste et il est primordial d'effectuer un bon traitement. S'il n'est pas traité, le cancer « in situ » poursuit son développement et peut alors devenir un cancer « infiltrant » qui peut se propager à l'extérieur des canaux et former une bosse².

> Le cancer invasif (infiltrant)

Les cellules cancéreuses ont traversé la paroi du canal de lactation (figure 2). Le cancer est souvent palpable et a la possibilité de se propager aux ganglions de l'aisselle. Dans la plupart des cas, le cancer invasif est encore bien guérissable ; cependant, si on néglige de le traiter il pourrait se propager dans diverses parties du corps (métastases)².

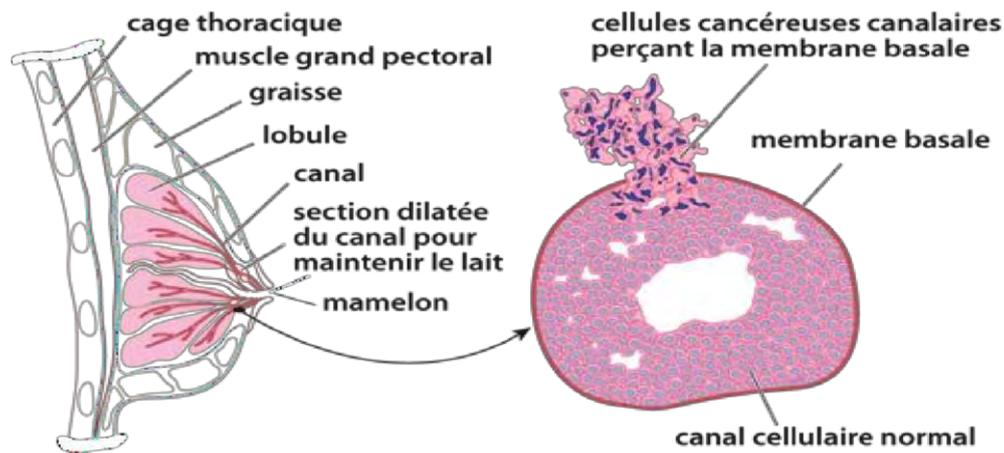


Figure 2 : Le cancer invasif (www.soscancerdusein.org)

² <http://www.soscancerdusein.org/sos-cancer-du-sein-cancer-du-sein-32.html>

I.2.3. Gènes et cancer du sein

I.2.3.1. Marqueurs biologiques

Les gènes sont impliqués dans la croissance, la division et la multiplication des cellules. Un de ces gènes est appelé le HER-2. Une cellule normale devrait contenir deux copies de ce gène. Lorsqu'une cellule contient plus de deux copies du HER2, on dit qu'elle « surexprime » ce gène. S'il y a surexpression du gène HER2, la cellule croît plus rapidement que la normale.

Ceci peut mener à une forme plus agressive de cancer du sein.

La surexpression du gène HER2 est mesurée exclusivement chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Cette mesure est effectuée en laboratoire sur un échantillon de la tumeur qui a été prélevé lors de la chirurgie ou sur un échantillon pris lors de la biopsie. Environ 15-18 % des femmes présentent une surexpression du gène HER2. Il est important de connaître le degré d'expression de ce gène puisqu'il existe un médicament qui bloque spécifiquement l'action du gène HER2 présent sur les cellules cancéreuses. Ainsi, il empêche la croissance des cellules cancéreuses et entraîne leur mort.

Le gène HER2 n'est pas le reflet d'un cancer familial ou génétique, donc il diffère du vrai cancer génétique comme le BRCA1 ou BRCA2³.

I.2.3.2. Cancer et hérédité (prédisposition génétique)

Les mutations constitutionnelles des deux gènes connus de prédisposition héréditaire au cancer du sein, BRCA1 et BRCA2, se transmettent sur un mode autosomique dominant et ne permettent d'expliquer qu'une partie des concentrations familiales du cancer du sein (Mbaye, 2011). On estime qu'environ 2 femmes sur 1000 sont porteuses d'une mutation du BRCA1 ou du BRCA2. Ces deux gènes participent à la réparation des lésions que l'ADN subit régulièrement. La présence de mutations dans l'un de ces deux gènes perturbe cette fonction et fait augmenter fortement le risque de cancer (cancer du sein à un âge jeune, habituellement avant la ménopause ; cancer dans les deux seins soit bilatéral ; cancer de l'ovaire, essentiellement à partir de 40 ans). Ce risque varie selon le gène et l'histoire familiale³.

Néanmoins, l'étude de familles évocatrices d'un risque héréditaire et non liées à BRCA1 ou

BRCA2 a rapidement suggéré l'implication d'autre(s) gène(s) et un troisième gène majeur de susceptibilité, communément appelé BRCA3, a été activement recherché mais sans succès.

³ <http://www.soscancerdusein.org/sos-cancer-du-sein-cancer-du-sein-32.html>

Le risque familial résiduel, non lié à BRCA1 ou à BRCA2, pourrait correspondre à un modèle polygénique combinant les effets multiplicatifs de plusieurs gènes, plus fréquents en populations mais conférant des risques plus modérés de cancer. Des études d'épidémiologie génétique et la découverte de nouveaux gènes de susceptibilité au cancer du sein de faible pénétrance, le gène CHEK2 (checkpoint kinases 2), ont permis de le confirmer récemment.

Les gènes responsables des formes héréditaires sont divisés en haut risque avec un risque relatif moyen de quatre : BRCA 1, BRCA 2, PTEN, TP53, LKB1/ STK11 et CDH 1, et en gène en risque modéré ou bas risque relatif : CHEK 2, TGFβ 1, CASP8 et ATM (Mbaye, 2011).

I.3. GENOME MITOCHONDRIALE ET CYTOCHROME B

La mitochondrie possède son propre génome sous forme d'un ADN bicaténaire et circulaire.

L'ADN mitochondrial représente environ 1 % de l'ADN cellulaire total (environ 1 000 à 10 000 copies par cellule). L'ADN mitochondrial contient 37 gènes qui codent pour 13 protéines, 22 ARN de transfert et les ARN ribosomaux 12S et 16S (figure 3). Seules 2 régions de l'ADNmt ne sont pas codantes : une séquence de 1122 paires de bases (pb), appelée D-Loop, qui contient l'origine de réplication du brin lourd et les promoteurs des brins lourds et légers, ainsi qu'une séquence de 30 pb contenant l'origine de réplication du brin léger.

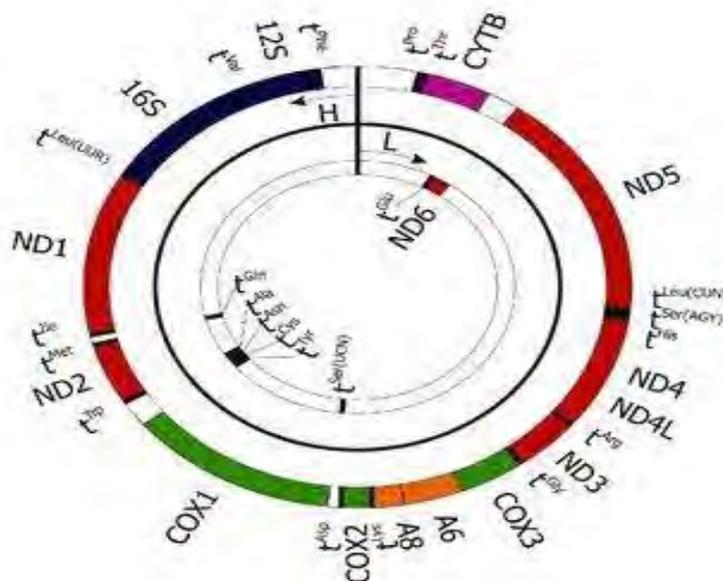


Figure 3 : Organisation du génome mitochondriale

(https://www.researchgate.net/figure/Kinetic-parameters-of-the-tyrosylation-reaction-of-human-mitochondrial-tRNA-Tyr_tbl2_30518642)

La mitochondrie joue un rôle vital pour la régulation du système de Phosphorylation oxydative (OXPHOS) produisant la monnaie cellulaire appelée ATP. Le système de OXPHOS est composé

de cinq complexes (IV) et certains d'entre eux sont codées par l'ADN mitochondrial (ADNmt) et d'autres par l'ADN nucléaire. Seul le Cyt b des mitochondries joue un rôle essentiel pour l'assemblage et la fonction du complexe III, et avec le Cytochrome c 1 et la protéine de fer-soufre, il forme le noyau catalytique des enzymes. En particulier, les mutations dans l'ADN mitochondrial du CYT b sont associées à combiner une déficience du complexe I + III ou avec seulement une déficience du complexe III. Par conséquent un défaut fonctionnel dans le système de OXPHOS peut forcer à empêcher l'écoulement vers le bas d'électrons dans la chaîne de transport d'électrons, et pourrait augmenter la production d'ERO et contribuer au cancer. Il a été montré dans d'autres études que la surexpression de *Cyt b* génère une augmentation de ROS accompagnée de la consommation d'oxygène et d'augmentation de la production de lactate. La surexpression de Cyt b est induit par la croissance tumorale significative in vitro et in vivo en déclenchant la progression du cycle cellulaire significative par régulation à la hausse de la voie de signalisation de facteur nucléaire NFκB2 et peut affecter des cellules pour de plus amples progression du cycle cellulaire, l'invasion et l'inhibition de l'apoptose (Sultana *et al.*, 2014).