

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة سعد دحلب البليدة (1)

Université Saad Dahlab-Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master 2

Filière : Sciences de la Nature et de la Vie

Option : Génétique

**Etude génétique de l'association entre le
cancer du sein et leucémie à propos de 4 cas**

Thème

Présenté par :

Soutenu le :10/07/2025

➤ **KERMOUCHE Samah**

➤ **SAIDANI Fatiha**

Devant le jury :

Nom

Mme SAYAD. M

Mme AMOKRANE. A

Mme CAID. N

Mme GUESSAIBIA. N

Grade/Lieu

MCB/USDB1

MCB/USDB1

PROFESSEUR/USDB1

MCA/USDB1

Qualité

Présidente

Examinatrice

Promotrice

Co-promotrice

Année universitaire :2024/2025

Remerciements

Nous souhaitons exprimer nos sincères remerciements à notre promotrice, **Professeur CAID**, pour son dévouement, sa vision éclairée et la qualité de ses conseils, qui ont été des repères essentiels tout au long de l'élaboration de ce mémoire. Sa disponibilité, sa rigueur scientifique et son engagement constant ont représenté pour nous une véritable source d'inspiration.

Nos remerciements vont également à notre co-promotrice, **Docteur GUESSAIBIA**, dont l'accompagnement attentif, les remarques pertinentes et l'expertise précieuse ont grandement contribué à enrichir notre réflexion et à améliorer la qualité de notre travail. Son soutien nous a été particulièrement précieux.

Nous adressons toute notre gratitude aux **membres du jury**, qui nous font l'honneur d'évaluer notre travail. Leurs remarques et suggestions seront, sans nul doute, d'une grande utilité pour la suite de notre parcours.

Nous tenons aussi à remercier **Professeur BOUCHAKOUR** pour son aide et ses contributions notables, qui ont facilité la progression de nos recherches.

Nos remerciements s'adressent également à **Docteur CHERFI**, pour son appui et ses interventions pertinentes.

Enfin, nous exprimons notre profonde reconnaissance à l'ensemble des enseignants et au personnel administratif de la **Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie (SNV)**, pour la qualité de la formation dispensée et pour les moyens mis à notre disposition tout au long de ce projet.

Dédicaces

Je dédie ce travail, avec tout mon amour et ma profonde gratitude,

À ma mère, ma source de force et de tendresse, pour son soutien inconditionnel et profond, pour ses prières, ses sacrifices silencieux et sa foi inébranlable en moi.

Tu as toujours été là, dans les moments de doute comme dans les moments d'espoir.

Merci du fond du cœur.

À mon père, pour sa présence discrète mais essentielle, son appui constant,

Ses encouragements et son dévouement à ma réussite.

À ma sœur FARAH, pour sa douceur, sa lumière et ses mots qui réconfortent.

À toute ma famille, pour leur amour, leurs encouragements et leur confiance tout au long de mon parcours.

Mes remerciements vont à tous ceux qui ont, de près ou de loin, participé à l'élaboration de ce mémoire.

Un merci tout particulier à ma binôme, pour son implication sincère, son sérieux et l'esprit d'équipe qu'elle a su maintenir jusqu'à la fin. Merci d'avoir partagé ce chemin avec moi.

À vous tous, merci d'avoir été là, chacun à votre manière. Ce travail est aussi le vôtre.

Samah

Je dédie ce travail avec tout mon amour et ma reconnaissance,
À mon mari, mon bras droit pour son soutien constant, sa patience et sa précieuse présence tout au long de ce parcours.
À ma famille, pilier de ma vie, en particulier :
Mon père, l'homme qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect,
Et ma mère, qui a souffert sans laisser souffrir, qui n'a jamais épargné aucun effort pour me rendre heureuse,
Pour leurs sacrifices, leurs prières et leur amour inconditionnel.
Mes chers frères : MOHAMED, AYOUB et ADEM, pour leur affection et leur encouragement.
Ma douce sœur RITADJ, source de joie et d'inspiration.
À ma belle-famille, pour leur bienveillance et leur soutien.
Et tout particulièrement à ma belle-sœur CHAFIA, pour son soutien sincère, sa douceur, et les liens précieux qui nous unissent. Merci d'avoir été là dans les moments clés
Et enfin, à ma binôme, pour son engagement, son esprit d'équipe et les moments partagés tout au long de ce projet.
Merci à vous tous d'avoir cru en moi

Fatiha

Résumé :

Notre étude a été menée dans le but d'approfondir la compréhension des mécanismes sous-jacents et des facteurs de risque de l'association rare mais complexe entre le cancer du sein (CS) et les leucémies. Notre investigation rétrospective a porté sur quatre patientes diagnostiquées simultanément d'un cancer du sein et d'une leucémie. Nous avons analysé leurs caractéristiques biologiques, cliniques, thérapeutiques et cytogénétiques.

Les résultats de notre cohorte montrent que les patientes étaient âgées de 30 à 60 ans, et que la majorité (3 sur 4) n'avait pas d'antécédents familiaux de cancer. La classification SBR (Scarff Bloom Richardson) était de Grade II pour trois des quatre patientes, et le type histologique majoritaire était le carcinome canalaire infiltrant (CCI). Toutes les patientes présentaient une leucémie myéloïde chronique (LMC), confirmée par la mise en évidence cytogénétique du chromosome Philadelphie. Concernant les traitements, deux patientes sur quatre avaient reçu une chimiothérapie, deux une radiothérapie, et toutes les quatre avaient bénéficié d'une hormonothérapie.

L'association entre le cancer du sein et les leucémies est une problématique clinique et biologique complexe, impliquant des facteurs génétiques, thérapeutiques et immunitaires. Il est établi par la littérature que certains traitements du cancer du sein, notamment la chimiothérapie alkylante et la radiothérapie, augmentent le risque de développer une leucémie secondaire.

L'exploration de cette association va au-delà de sa seule valeur académique. Elle est cruciale pour l'élaboration de prises en charge personnalisées, la mise en place d'une surveillance post-traitement à long terme, et l'optimisation du conseil génétique pour les familles à haut risque.

Mots-clés : Association de cancers – cancer du sein – leucémies – cytogénétique – chimiothérapie- chromosome Philadelphie.

Abstract:

Our study aimed to deepen the understanding of the underlying mechanisms and risk factors of the rare but complex association between breast cancer (BC) and leukemias. Our retrospective investigation focused on four patients simultaneously diagnosed with both breast cancer and leukemia. We analyzed their biological, clinical, therapeutic, and cytogenetic characteristics.

The results from our cohort show that the patients ranged in age from 30 to 60 years, and the majority (3 out of 4) had no family history of cancer. The SBR (Scarff Bloom Richardson) classification was Grade II for three of the four patients, and the predominant histological type was invasive ductal carcinoma (IDC). All patients presented with chronic myeloid leukemia (CML), confirmed by cytogenetic evidence of the Philadelphia chromosome. Regarding treatments, two out of four patients had received chemotherapy, two had received radiotherapy, and all four had benefited from hormone therapy.

The association between breast cancer and leukemias is a complex clinical and biological issue, involving genetic, therapeutic, and immune factors. It is established in the literature that certain breast cancer treatments, particularly alkylating chemotherapy and radiotherapy, increase the risk of developing secondary leukemia.

Exploring this association goes beyond its academic value alone. It is crucial for developing personalized management strategies, implementing long-term post-treatment surveillance, and optimizing genetic counseling for high-risk families.

Keywords: Cancer association – breast cancer – leukemias – cytogenetics – Philadelphia chromosome.

ملخص:

هدفت دراستنا إلى تعميق فهم الآليات الكامنة والعوامل الخطرة المرتبطة بالارتباط النادر والمعقد بين سرطان الثدي (CS) والوكيميا. ركز بحثنا الاستعادي على أربع مريضات تم تشخيصهن بسرطان الثدي والوكيميا في آن واحد. قمنا بتحليل خصائصهن البيولوجية والسريرية والعلاجية والوراثية الخلوية.

تُظهر نتائج مجموعتنا أن المريضات تراوحت أعمارهن بين 30 و60 عامًا، وأن غالبيةهن (3 من أصل 4) لم يكن لديهن تاريخ عائلي للإصابة بالسرطان. كان تصنيف (SBR) Scarff Bloom Richardson من الدرجة الثانية لثلاث من أصل أربع مريضات، وكان النوع النسيجي السائد هو الكارسينوما القنوية الغازية (CCI). جميع المريضات أظهرن لوكيميا نخاعية مزمنة (LMC)، تم تأكيدها عن طريق الدليل الوراثي الخلوي لوجود كروموسوم فيلادلفيا. فيما يتعلق بالعلاجات، تلقت اثنتان من أصل أربع مريضات علاجًا كيميائيًا، وتلقت اثنتان علاجًا إشعاعيًا، واستفادت جميع المريضات الأربع من العلاج الهرموني.

يُعد الارتباط بين سرطان الثدي والوكيميا مشكلة سريرية وبيولوجية معقدة، تشمل عوامل جينية وعلاجية ومناعية. ومن الثابت في الأدبيات أن بعض علاجات سرطان الثدي، ولا سيما العلاج الكيميائي المولكل والعلاج الإشعاعي، تزيد من خطر الإصابة بالوكيميا الثانوية.

إن استكشاف هذا الارتباط يتجاوز قيمته الأكاديمية فقط. فهو أمر بالغ الأهمية لوضع استراتيجيات رعاية شخصية، وتطبيق مراقبة طويلة الأمد بعد العلاج، وتحسين الاستشارة الوراثية للعائلات ذات الخطورة العالية.

الكلمات المفتاحية: ارتباط السرطانات – سرطان الثدي – لوكيميا – علم الوراثة الخلوية – كروموسوم فيلادلفيا.

Sommaire

Table des matières

Le Cancer	2
I.1. Le sein	2
I.1.1. Anatomie du sein	3
I.1.2. Cancer du sein	4
I.1.3. Epidémiologie	4
I.1.3.1. Dans le monde	4
I.1.3.2. En Algérie	5
I.1.4. Types de cancer du sein	6
I.1.4.1. Carcinomes in situ (non infiltrant)	6
I.1.4.2. Carcinomes invasifs (infiltrant)	6
I.1.5. Grade de cancer de sein	7
I.1.6. Récepteurs	7
I.1.7. Facteurs de risque	7
I.1.7.1. Âge et genre	8
I.1.7.2. Facteur de risques génétiques	9
I.2. Cancer du sang	12
I.2.1. Anatomie et physiologie du sang	12
I.2.1.1. Le sang	12
I.2.1.2. La moelle osseuse	12
I.2.1.3. L'hématopoïèse	12
I.2.1.4. La fabrique du sang	12
I.2.2. Cancer du sang (leucémie)	13
I.2.2.1. Classification des leucémies	14
I.2.3. Épidémiologie	15
I.2.3.1. Dans le monde	15
I.2.3.2. En Algérie	16
I.2.4. Les facteurs de risque de la leucémie	16
I.2.5. Le chromosome Philadelphie	17

I.2.6. Gènes associés à la leucémie.....	18
I.3. Association entre cancer du sein et leucémies	19
II.1. Matériel	20
II.2. Méthodes	20
II.3. Protocole de manipulation cytogénétique	20
II.3.1. Prélèvement pour la cytogénétique.....	20
III.1. Résultats	23
III.2. Discussion des paramètres précédents	23
III.2.1. Age.....	23
III.2.2. Antécédents familiaux	25
III.2.3. Grade SBR	25
III.2.4. Type histologique	26
III.2.5. IHC.....	27
III.2.6. Chimiothérapie, Radiothérapie, Hormonothérapie.....	29
III.2.7. Cytogénétique.....	31
Conclusion.....	34
Références bibliographiques.....	35

Liste des figures :

Figure 1 : Schéma d'une coupe sagittale représentant l'anatomie du sein normal.....	3
Figure 2 : Nombre de cas de cancer de sein dans le monde en 2022	4
Figure 3 : Nombre de cas de tous types de cancer en Algérie en 2022	5
Figure 4 : Les facteurs de risques du cancer du sein	8
Figure 5 : Localisation cytogénétique du gène BRCA1	9
Figure 6 : Localisation cytogénétique du gène BRCA2.....	10
Figure 7 : la synthèse des cellules sanguines.....	13
Figure 8 : Le taux d'incidence standardisé (ASR) de la leucémie par région	15
Figure 9 : Le chromosome Philadelphie.....	17
Figure 10 : Caryotype en Bande R (Chromosome Philadelphie)	31
Figure 11 : Signal BCR/ABL par FISH.....	32

Liste des tableaux :

Tableau I : Gènes associés au cancer de sein	11
Tableau II : Les principaux types de leucémies.....	14
Tableau III : Gènes associés aux leucémies	18
Tableau IV : Gènes communs entre le cancer du sein et les leucémies.....	19
Tableau V : Les principaux résultats obtenus après étude des dossiers de nos 4 patientes	23

Liste des abréviations :

ABL : Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1 (gène)

ACA : Anomalies Cytogénétiques Additionnelles.

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ATM : Ataxia Telangiectasia Mutated

BCR : Breakpoint Cluster Region

BCR-ABL1 : Breakpoint Cluster Region – Abelson Tyrosine Kinase

BRCA1, BRCA2 : BReast CAncer gene 1 et BReast CAncer gene 2

CCI : Carcinome Canalaire Infiltrant

CCIS : Carcinome Canalaire In Situ

CCND1 : Cycline D1

CDH1 : Cadherin 1

CEBPA : CCAAT Enhancer Binding Protein Alpha

CHEK2 : Checkpoint Kinase 2

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CLI : Carcinome Lobulaire Infiltrant

CLIS : Carcinome Lobulaire In Situ

CS : Cancer du Sein.

EBCTCG : Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.

ER : Estrogen Receptor

erbB2 : Aussi appelé HER-2/neu. C'est un autre nom pour le gène ou la protéine HER2 mentionnée plus haut

ESMO : European Society for Medical Oncology

FHIT : Fragile Histidine Triad

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization

Flt3 : Fms-Like Tyrosine Kinase 3

FNS : Formule Numération Sanguine

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor 2

HR : Homologous Recombination

IHC : Immunohistochimie

IKZF1 : IKAROS Family Zinc Finger 1

ITK : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase

Kb : Kilobase

KCl : Chlorure de Potassium

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde (also previously Leucémie Aiguë Lymphoblastique - *clarified as Myéloïde for consistency with new entries*)

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

MLL / KMT2A : lysine methyltransferase 2A

NaH₂PO₄ : Dihydrogénophosphate de Sodium

NME1 : Non-metastatic cells 1

Nmp1 : Nucleophomin1

NOS : Not Otherwise Specified

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PALB2 : Partenaire et localisateur de BRCA2

Pb : Paire de bases

Ph : Chromosome Philadelphie

PI3K/AKT/mTOR Pathway : Phosphoinositide 3-kinase/AKT/mammalian Target of Rapamycin Pathway

PIK3CA : Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha

PR : Progesterone Receptor

PTEN : Phosphatase and Tensin homolog

RB1 : Retinoblastoma 1

RE : Récepteurs aux Œstrogènes

RP : Récepteurs à la Progestérone

RPMI : Roswell Park Memorial Institute

RUNX1 : Runt-Related Transcription Factor 1

SBR : Grade Histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson

SMP : Syndrome Myéloprolifératif

TP53 : Tumor Protein 53 / Tumor Protein p53 (combined definition)

Introduction :

Le cancer du sein (CS) constitue un véritable problème de santé publique, il représente le cancer le plus fréquent chez la femme et il est le plus souvent de mauvais pronostic. Près d'une femme sur 12 développe un cancer du sein. Il est actuellement la première cause de décès féminin par cancer chez les femmes de 35 à 64 ans, environ 685 000 femmes sont mortes dû à cette maladie en 2020 Organisation Mondiale de la Santé (**OMS, 2020**).

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne appartenant au groupe des syndromes myélo-prolifératifs (SMP) ou néoplasies myélo-prolifératives selon la classification OMS 2008 et son actualisation de 2016. L'anomalie cytogénétique acquise définissant la LMC, nommée chromosome de Philadelphie (Ph), témoigne d'une translocation réciproque t (9q ; 22q) entre les bras longs des Chromosomes 9 et 22. Elle est retrouvée dans plus de 95% de cas de LMC en cytogénétique conventionnelle. Cette translocation entraîne la production d'un gène de fusion BCR-ABL (Break point Cluster Région-Abelson Murine Leukemia) qui est retrouvé dans 100% des cas (**Actualités pharmaceutiques, 2012**).

Bien que ces deux entités pathologiques semblent distinctes en termes de localisation et de présentation clinique, plusieurs données suggèrent une association entre elles, notamment dans des contextes particuliers tels que les secondes néoplasies induites par les traitements, les prédispositions génétiques communes, ou encore les altérations moléculaires partagées.

Le principal objectif de notre étude était d'analyser les caractéristiques cliniques et biologiques des LMC survenant dans un contexte de cancer du sein, notamment grâce au profil cytogénétique d'une part, ainsi que d'évaluer les implications cliniques pour le suivi et la prévention des patientes atteintes de cancer du sein d'autre part.

Chapitre I :

Synthèse bibliographique

I.1. Le Cancer :

Le cancer est défini comme étant un groupe de cellules indifférenciées qui, échappant au contrôle de l'organisme, se divisent sans fin, envahissent les tissus adjacents en les dévastant et se propagent dans le corps sous forme de métastases (tumeur maligne). Tous les tissus et tous les organes peuvent être touchés par le cancer. Peu importe son emplacement, la cellule cancéreuse présente des anomalies distinctives qui peuvent être identifiées au microscope. Le tissu tumoral présente une structure profondément altérée par rapport au tissu d'origine et il s'étend sur les tissus adjacents. Il se propage à distance par le biais du système sanguin et lymphatique (métastases). (**Witten, 2012**)

On peut caractériser le cancer comme un ou plusieurs clones de cellules qui se prolifèrent à l'intérieur d'un organe ou tissu en violation des règles normales de développement tissulaire. (**Banlard, 1987**).

La prolifération désordonnée des cellules engendre l'émergence d'un nouveau tissu néoplasique dépourvu d'architecture normale. Quand ce néoplasme est localisé et ne présente pas les signes d'invasivité ou de métastase, on le qualifie de bénin ; sinon, on l'évalue comme étant malin. (**Lechat, 2006**).

Cette maladie est « sauvage » parce qu'elle dégrade le tissu qu'elle colonise. Les métastases, à leur tour, causent la destruction des tissus distants. Le cancer perturbe les fonctions organiques et conduit finalement à la mort. (**Yaker, 1985**).

I.2. Le sein

Le sein, qui est une glande mammaire, se compose d'une vingtaine de sections distinctes séparées par du tissu adipeux. Chaque compartiment est constitué de lobules et de conduits, où les lobules produisent du lait lors de l'allaitement et les conduits l'acheminent vers le mamelon, cela étant régulé par des hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone). (**Scotte et al., 2008**)

I.2.1. Anatomie du sein :

Le sein est une structure conique avec une base thoracique où le sommet est le mamelon entouré de l'aréole. Il se trouve généralement entre la troisième et la cinquième côte. C'est une structure constituée d'un tissu adipeux variable qui lui confère sa forme et dans laquelle se situe la glande mammaire, faite d'une collection de lobules et de conduits. **(Figure 1)**

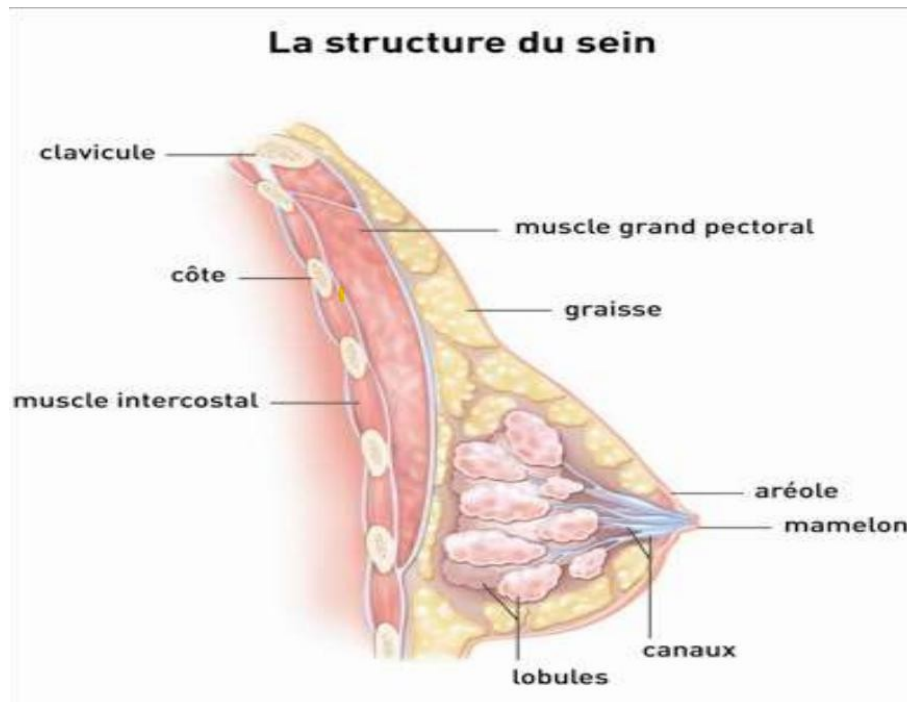


Figure 1 : Schéma d'une coupe sagittale représentant l'anatomie du sein normal **(Bissell et Steele, 2011)**

Les côtes et les muscles pectoraux, situés sous le sein, participent aux mouvements du bras. Durant l'allaitement, le lait qui se forme dans les lobules est acheminé jusqu'au mamelon via les canaux. La majorité des affections, qu'elles soient de nature bénigne ou maligne, trouvent leur origine dans les lobules et les canaux.

La majorité du drainage lymphatique du sein se dirige vers les ganglions axillaires, qui sont touchés en cas de diffusion du cancer. Pendant la puberté, le développement du sein est favorisé par les œstrogènes sécrétés par les ovaires. Les seins réagissent fortement aux fluctuations hormonales. L'équilibre hormonal entre les œstrogènes et la progestérone est essentiel pour le « fonctionnement » optimal de la glande mammaire.

Durant la phase folliculaire, l'œstradiol stimule la prolifération cellulaire épithéliale, entraînant ainsi le développement des canaux. Durant la phase lutéale, la progestérone stimule le développement des lobules avec la création de l'acinus correspondant à une différenciation sécrétoire, ce qui explique l'engorgement des seins juste avant les règles. **(Monge, 2006)**

I.2.2. Cancer du sein :

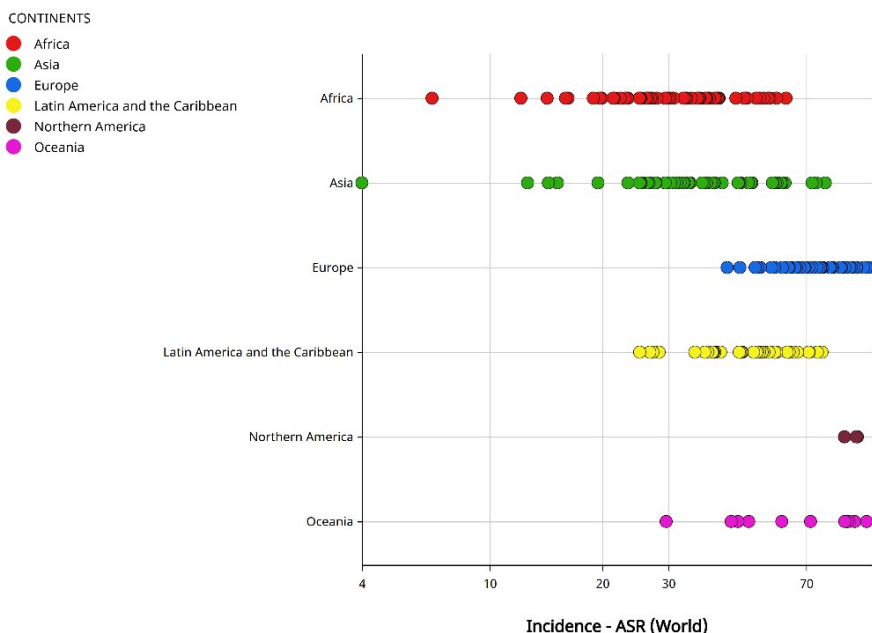
Ce type de cancer affecte la glande mammaire chez la femme, généralement sous l'aspect d'un adénocarcinome (cancer du tissu glandulaire), et parfois sous la forme d'un sarcome (cancer du tissu conjonctif). Les études sur les dynamiques cellulaires ont indiqué que des cellules métastatiques peuvent accéder au système circulatoire dès les premiers stades de la maladie, d'où l'idée que le cancer est une affection systématiquement diffuse qui nécessite une approche thérapeutique à l'échelle globale et non plus localisée. En d'autres termes, il serait judicieux de prévoir systématiquement un traitement global post-chirurgical lorsque des facteurs pronostiques défavorables sont présents. (Garnier, 2009)

I.2.3. Epidémiologie :

I.2.3.1. Dans le monde :

Un rapport de l'OMS publié en 2020 estime que près de 2,3 millions de femmes sont touchées par le cancer du sein (CS) et que 685 000 personnes en meurent dans le monde (Hammouda et Boutekdjiret, 2020).

Region grouping vs Incidence - ASR (World), Both sexes, in 2022
Breast



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022 (version 1.1)
© All Rights Reserved 2025

International Agency
for Research on Cancer
World Health
Organization

Figure 2 : Nombre de cas de cancer de sein dans le monde en 2022 (Globocan 2022)

I.2.3.2. En Algérie :

Selon le président de la Société algérienne d'oncologie médicale d'Alger, 65 000 nouveaux cas de cancer, tous types confondus, ont été enregistrés en 2021, dont 15 000 cas de CS. En épidémiologie du cancer, le CS domine, avec une incidence brute moyenne de 49,3 nouveaux cas pour 100 000 femmes, dépassant 60 pour 100 000 dans les provinces du Nord (Alger, Blida, Tizi-Ouzou, Tipaza). Dans l'ensemble des wilayas, plus de 40 % des cancers chez la femme sont des CS (Hammouda et Boutekdjiret, 2020).

Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022
Algeria

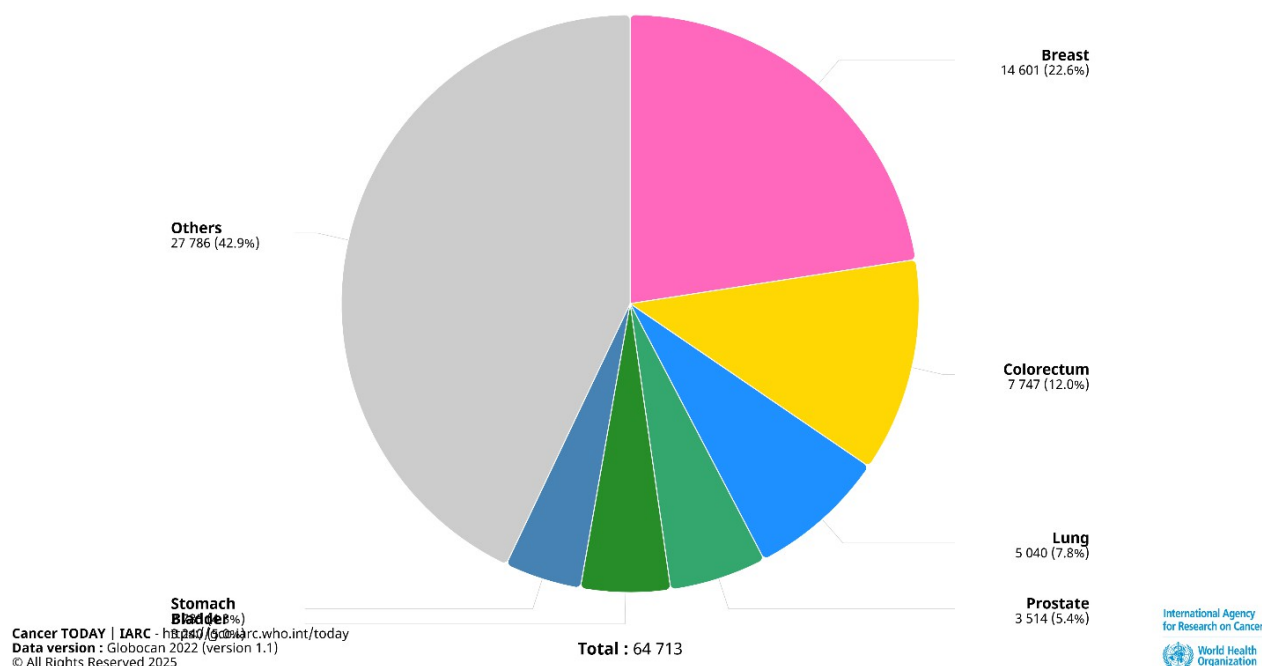


Figure 3 : Nombre de cas de tous types de cancer en Algérie en 2022 (Globocan 2022)

I.2.4. Types de cancer du sein

Les tumeurs de sein peuvent être bénignes, où elles sont bien limitées et encapsulées avec une croissance lente et locale. La tumeur bénigne la plus fréquente est l'adénofibrome.

Comme elles peuvent être malignes, où elles sont mal délimitées et non encapsulées avec une croissance rapide. Ces cellules sont capables d'infiltrer et détruire les tissus adjacents.

L'adénocarcinome est la tumeur maligne la plus fréquente, issu de la cancérisation de l'épithélium glandulaire à partir soit :

- Des cellules des canaux : cancer canalaire.
- Des cellules des lobes : cancer lobulaire.

Les adénocarcinomes peuvent être subdivisés en fonction de leurs caractéristiques d'infiltration des tissus environnants (**Benattia et Bouazza, 2017**) (**Verbeke., 2010**).

I.2.4.1. Carcinomes in situ (non infiltrant)

- **Carcinome canalaire in situ (CCIS)**

Les cellules cancéreuses sont observées dans la lumière du canal galactophorique, elles ne se propagent pas à l'extérieur des canaux et le tissu conjonctif n'est pas envahi (**Benattia et Bouazza, 2017**).

- **Carcinome lobulaire in situ (CLIS)**

Les cellules anormales s'accumulent dans les lobules du sein, mais elles ne se propagent pas hors des lobules jusqu'au tissu mammaire voisin. La membrane basale est respectée et le tissu conjonctif n'est pas envahi.

Ces carcinomes in situ peuvent évoluer vers une forme infiltrante (**Benattia et Bouazza, 2017**) (**Verbeke., 2010**)

I.2.4.2. Carcinomes invasifs (infiltrant)

- **Carcinome canalaire infiltrant (CCI)**

Il prend naissance dans les canaux mammaires, il traverse leurs parois et envahit le tissu mammaire voisin (**Benattia et Bouazza, 2017**).

- **Carcinome Lobulaire infiltrant (CLI)**

Le carcinome lobulaire infiltrant prend naissance dans les lobules du sein, il se propage au tissu mammaire voisin à travers la membrane basale (**Benattia et Bouazza, 2017**).

I.2.5. Grade de cancer de sein :

L'examen anatomopathologique de la tumeur permet d'estimer son agressivité et de lui attribuer un grade allant de I à III. Les cancers de grade III sont considérés comme les plus agressifs (Elston, Ellis, 1991).

I.2.6. Récepteurs :

- **Récepteur Œstrogénique (RE)**

Les récepteurs œstrogéniques (RE) sont des protéines nucléaires qui se lient aux œstrogènes. Ils jouent un rôle crucial dans la croissance des cellules mammaires. Leur présence dans un cancer du sein indique souvent une tumeur hormonodépendante, susceptible de répondre à une hormonothérapie (Hammond *et al.*, 2010).

- **Récepteur Progestatif (RP)**

Les récepteurs de la progestérone (RP) sont aussi des récepteurs nucléaires qui, en présence de progestérone, régulent l'expression de certains gènes. Comme les RE, leur présence suggère une sensibilité hormonale du cancer (Hammond *et al.*, 2010).

- **HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)**

HER2 est une protéine transmembranaire qui favorise la croissance cellulaire. La surexpression ou amplification du gène HER2 dans le cancer du sein est associée à un sous-type agressif, mais potentiellement traitable par des thérapies ciblées (ex. trastuzumab) (Wolff AC *et al.*, 2018).

- **Ki-67**

Ki-67 est un marqueur de prolifération cellulaire exprimé dans les cellules en division. Un pourcentage élevé de Ki-67 indique une tumeur à croissance rapide et peut influencer les décisions thérapeutiques (Dowsett *et al.*, 2011).

I.2.7. Facteurs de risque

On a pu identifier plusieurs éléments de risque dans le processus de carcinogenèse mammaire : facteurs environnementaux, histoire familiale, maladies bénignes du sein, éléments nutritionnels, métabolisme des lipides et hormones stéroïdiennes.

L'étude des causes du cancer du sein s'est tournée vers des éléments associés à la reproduction et à l'âge de la maturité sexuelle. L'apparition d'un cancer du sein peut être favorisée par l'arrivée précoce des premières règles (avant 12 ans), ou une ménopause survenant tardivement (après 55 ans), en raison d'une exposition prolongée aux œstrogènes. Par ailleurs, une première grossesse à un âge avancé augmenterait ce risque.

De plus, certains éléments environnementaux pourraient accroître le danger de cancer du sein, tels que l'exposition aux radiations ionisantes ou des facteurs associés au style de vie (alimentation riche en graisses, glucides et protéines animales, manque d'exercice physique). Néanmoins, tous ces facteurs de risque sont moins significatifs en comparaison à un antécédent familial, qui demeure le facteur de risque prépondérant dans le développement d'un cancer du sein. L'accroissement du risque est lié au nombre de membres de la famille touchés, au niveau de consanguinité et à l'âge lors du diagnostic. (Claus *et al.*, 1990)



Figure 4 : Les facteurs de risques du cancer du sein (SephireTN, 2021)

I.2.7.1. Âge et genre

Le facteur de risque le plus significatif pour le cancer du sein est l'âge. Au sein de la population générale, le cancer du sein est peu fréquent chez les femmes de moins de 30 ans. L'incidence de cette maladie s'accroît à partir de 30 ans et continue jusqu'à la ménopause (50 ans), avec une légère hausse jusqu'à l'âge de 70 ans. Le cancer du sein peut également affecter les hommes, bien qu'il ne représente pas plus de 1% des cas de ce type de cancer. (Le Corgne, 2016)

I.2.7.2. Facteur de risques génétiques :

Bien que la prédisposition familiale soit courante, seule une transmission génétique est confirmée dans 5% des cas de cancer. La compréhension des facteurs génétiques, que ce soit des gènes de susceptibilité avérés (par exemple : BARCA 1, BARCA 2 pour le cancer du sein) ou des polymorphismes génétiques, peut ouvrir la voie à un dépistage ciblé des populations à risque dans une perspective de prévention secondaire, voire même dans certains scénarios, à la mise en œuvre de mesures de prévention primaire (comme la chimio-prévention ou la chirurgie prophylactique). Les types de cancers héréditaires les plus courants incluent diverses formes de cancer du côlon, du cancer de l'ovaire, du cancer de la prostate, des cancers médullaires de la thyroïde ainsi que des rétinoblastomes. **(Delahaye, 1992)**

I.2.7.2.1. Gène BRCA1

Le gène BRCA1 (BREast CAncer 1) est un gène crucial dans la prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire. Il a été dupliqué et identifié chez l'être humain sur le chromosome 17 à la position 17q21.31 en 1994. Il englobe 81 kilobases (Kb) de l'ADN génomique et contient une séquence codante de 5,6 kb. Il est constitué de 24 exons, parmi lesquels 22 sont codants (les exons 1A et 1B ainsi que l'exon 4 de BRCA1 ne le sont pas) figure 4. L'exon 18 peut mesurer jusqu'à 40 paires de bases (pb), tandis que l'exon 11 peut atteindre 3425 pb. Ce dernier constitue à lui seul près de 60% de la séquence codante de BRCA1. Le gène BRCA1 contient une forte proportion de séquences répétées de type Alu, qui comptent pour 41,5% du gène. Par ailleurs, les autres types de séquences répétées constituent 4,8% du même gène. **(Berthel, 2018) (Takaoka, Miki, 2018)**

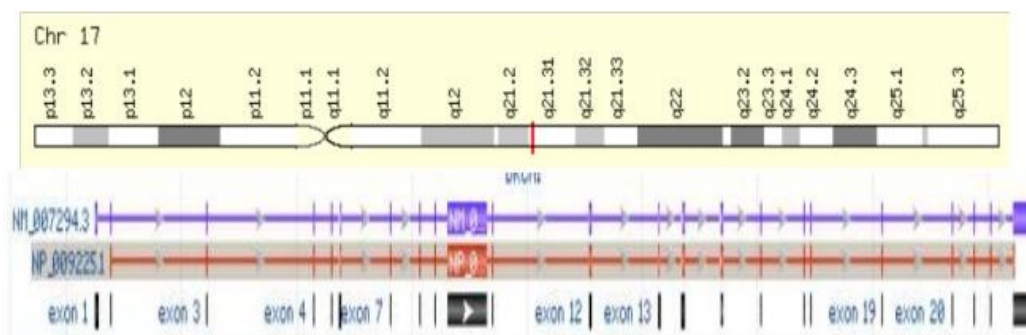


Figure 5 : Localisation cytogénétique du gène BRCA1 **(Ensembl.org)**

I.2.7.2.2. Gène BRCA2

Le gène BRCA2 se trouve sur le bras long du chromosome 13, précisément à la position 13q13.1. Il est supérieur à BRCA 1 et se compose de 27 exons multifonctionnels, codant pour une protéine de 380 kDa ; (la protéine de susceptibilité au cancer du sein de type 2). À l'inverse de la protéine BRCA1, celle-ci ne présente pas de motifs identifiables, cependant elle joue aussi un rôle dans les processus de réparation de l'ADN par recombinaison homologue en interagissant avec la protéine RAD51. (Petrucelli *et al.*, 2016)

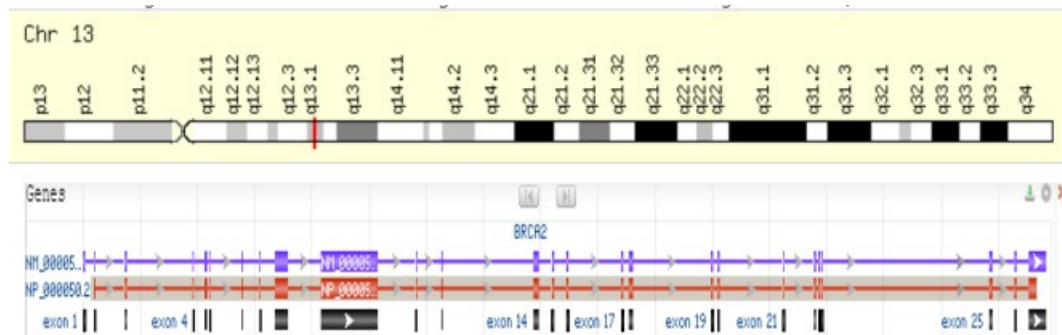


Figure 6 : Localisation cytogénétique du gène BRCA2 (Ensembl.org)

I.2.7.2.3. Les mutations au niveau de BRCA1 et BRCA2

La maladie du cancer du sein présente une hétérogénéité tant sur le plan génétique qu'histopathologique. On a relevé plus de 1800 mutations dans chacun des deux gènes, généralement des mutations qui provoquent un décalage du cadre de lecture, ce qui entraîne la synthèse d'une protéine erronée ou incomplète. Il y a un lien entre le génotype et le phénotype qui lui est associé. Effectivement, le genre de mutations présentes dans le gène peut affecter la probabilité de contracter un cancer du sein, de l'ovaire ou d'autres types de cancers ; pouvant soit l'accroître, soit le réduire (Petrucelli *et al.*, 2016).

D'autres gènes, peuvent être potentiellement impliqués dans le cancer du sein, nous en avons fait un inventaire résumé dans le tableau suivant (Tableau I) :

Tableau I : Gènes associés au cancer de sein

Gène	Locus	Fonction	Son rapport avec le CS	Références
BRCA1	17q21.31	Gène suppresseur de tumeur	Les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 développent des cancers du sein à un âge plus précoce que dans la population générale.	Antoniou <i>et al.</i>, 2005 Algebaly <i>et al.</i>, 2021 Walker-Smith et Peck., 2019.
BRCA2	13q13.1			
TP53	17p13.1	Gène suppresseur de tumeur	Des mutations dans 30% des CS	Varna <i>et al.</i>, 2011.
PTEN	10q23.3	Gène suppresseur de tumeur	Perte d'expression de la protéine PTEN dans jusqu'à 33 % des CS.	Loibl <i>et al.</i>, 2016.
ATM	11q22-q23	Gène suppresseur de tumeur	La mutation d'ATM augmente le risque de 2 à 3 fois en général et de 5 à 9 fois chez les femmes de moins de 50 ans.	Choi <i>et al.</i>, 2016.
PALB2 (Partner and localizer of BRCA2)	16p12.2	Gène suppresseur de tumeur	Une mutation entraînant un défaut de fonction concernant PALB2 est liée à des erreurs dans les réparations des cassures double brin et expose à un risque de développer un cancer.	Kurian <i>et al.</i>, 2018. Piffer <i>et al.</i>, 2019.
CDH1 (E-cadherin)	16q22.1	Gène suppresseur de tumeur	Le risque de CS chez les femmes porteuses de mutations de ce gène est très élevé, notamment de cancers lobulaires.	Cohen-Haguenauer, 2019.
CHEK2	22q12.1	Gène suppresseur de tumeur	Mutation dans l'allèle CHEK2*1100delC présente un risque élevé de CS.	Apostolou et Papatotiriou, 2017.
erbB2 appelé aussi HER-2/neu	17q12	Oncogène	Code pour des récepteurs membranaires à tyrosine kinase. Il est amplifié et/ou surexprimé dans 20 à 30 % des carcinomes mammaires invasifs.	Gene card., 2023.
RB1	13q14.2	Gène suppresseur de tumeur	Inactivation de RB1 dans 20 à 35 % des CS.	Lefebvre <i>et al.</i>, 2016 Cheng <i>et al.</i>, 2010.
NME1	17q21.3	Gène suppresseur de métastases	SNP du gène NME1 associé à une mortalité spécifique au CS plus élevée (HR = 1,4) et aux patientes atteintes d'un cancer à un stade précoce (HR = 1,7).	Qu., 2008.
FHIT	3p14.2	Gène suppresseur de tumeur	Le taux d'hyperméthylation FHIT dans le CS était 8,4 fois plus élevé que celui des tissus mammaires normaux.	Su <i>et al.</i>, 2015.
Maspin	18q21.33	Gène suppresseur de tumeur	Expression de Maspin dans 20 à 80 % des CS invasifs.	Berardi <i>et al.</i>, 2013. Dabiri <i>et al.</i>, 2016.
PIK3CA	3q26.3	Oncogène	Mutations dans 37 % des métastases HR+/HER2- et 40 % des CS précoces.	Lefebvre <i>et al.</i>, 2016.
CCND1 (Cycline D1)	11q13	Oncogène	Surexpression dans 50% des tumeurs mammaires	Inoue <i>et al.</i>, 2015.

I.3. Cancer du sang :

I.3.1. Anatomie et physiologie du sang :

I.3.1.1. Le sang :

Le sang est un tissu conjonctif liquide spécialisé, essentiel à la vie, présent chez les animaux vertébrés. Il s'agit d'un fluide corporel complexe composé de cellules (globules rouges, globules blancs et plaquettes) et de plasma, le liquide dans lequel ces cellules baignent. Le sang circule dans les vaisseaux sanguins (artères, veines et capillaires) pour assurer le transport de l'oxygène, des nutriments et des déchets dans tout le corps. Sa couleur rouge caractéristique est due à l'hémoglobine, une protéine contenue dans les globules rouges, qui permet le transport de l'oxygène. (Bessaguet et al., 2022)

I.3.1.2. La moelle osseuse :

La moelle osseuse est un tissu spongieux riche en nutriments situé à l'intérieur des os longs et plats, tels que le sternum et les os de la hanche. Elle se compose de deux types : la moelle rouge et la moelle jaune. La moelle jaune se distingue par sa forte concentration en cellules adipeuses. Les deux types de moelle osseuse sont vascularisés. (Yeloussi, 2024)

I.3.1.3. L'hématopoïèse :

L'hématopoïèse, c'est le processus vital par lequel notre corps fabrique sans cesse de nouvelles cellules sanguines. C'est grâce à elle que nous avons des globules rouges pour transporter l'oxygène, des globules blancs pour nous défendre, et des plaquettes pour arrêter les saignements) (Mann et al., 2022)

I.3.1.4. La fabrique du sang :

Cette production essentielle se déroule dans la **moelle osseuse**, où résident des cellules très spéciales : les **cellules souches hématopoïétiques**. Ces "maîtresses-cellules" ont la capacité unique de se renouveler et de se transformer en tous les types de cellules sanguines nécessaires à notre organisme, qu'il s'agisse des lignées érythroïdes, myéloïdes ou lymphoïdes. (Mann et al., 2022)

Chez l'adulte, les os plats comme le sternum ou le bassin sont de véritables centres de production. Chez le fœtus, l'hématopoïèse débute dans le sac vitellin, puis le foie, avant de s'établir définitivement dans la moelle osseuse avant la naissance. (Mann et al., 2022)

L'hématopoïèse est indispensable à l'équilibre de notre sang et de notre système immunitaire. Si ce processus est perturbé par des facteurs génétiques, environnementaux ou certains traitements (chimiothérapie, radiations), cela peut entraîner des maladies graves :

- Les **leucémies**, où des cellules sanguines immatures prolifèrent de manière incontrôlée.
- Les **syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs**, caractérisés par une production anormale de cellules sanguines.
- Les **insuffisances médullaires (aplasies)**, où la moelle osseuse ne produit plus assez de cellules. (Mann *et al.*, 2022)

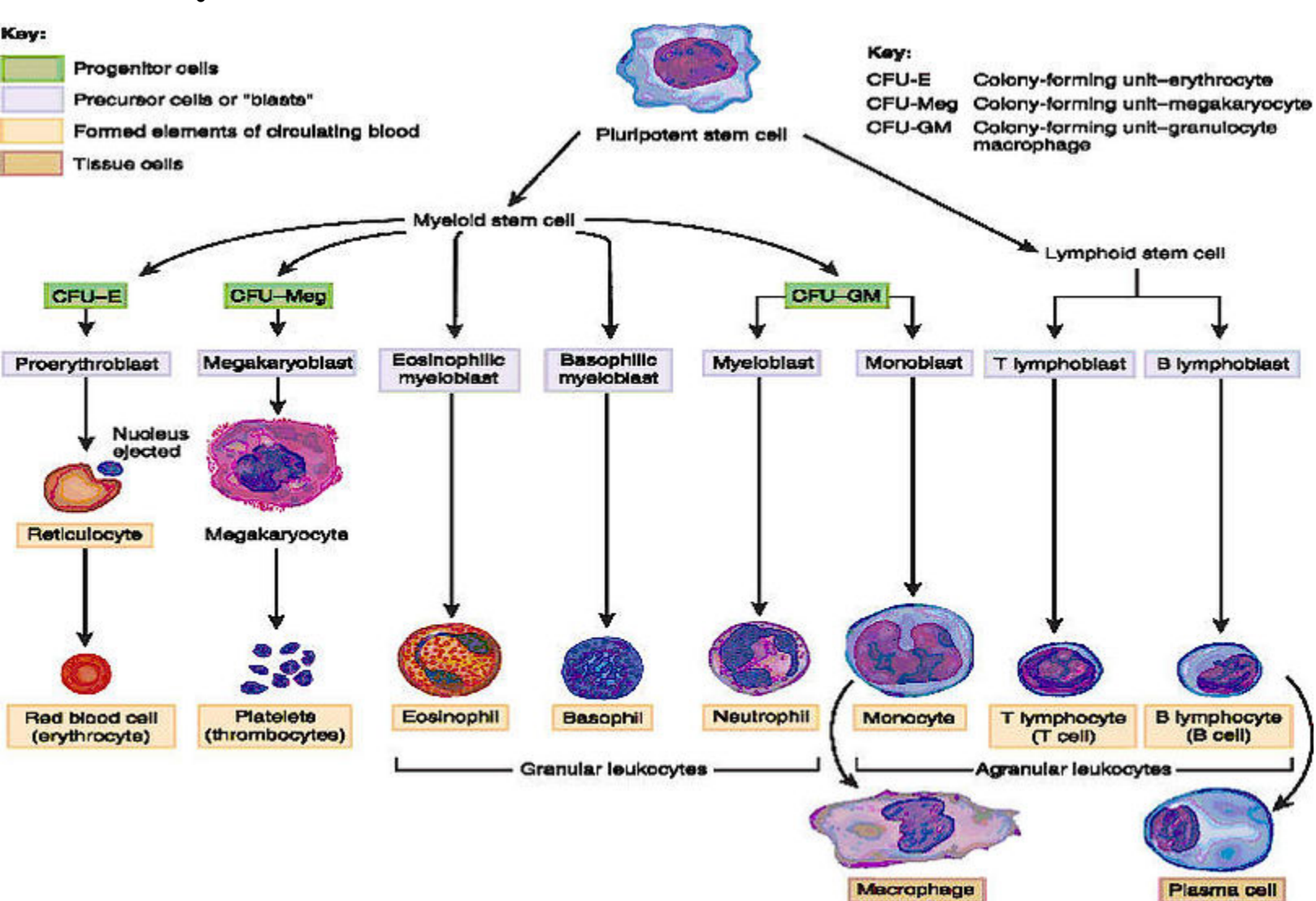


Figure 7 : la synthèse des cellules sanguines (Solórzano,2014)

I.3.2. Cancer du sang (leucémie) :

Il s'agit d'un ensemble diversifié de cancers du sang qui se développent lorsque les globules blancs immatures se multiplient de manière anormale. Il est classé selon deux critères : la

vitesse de développement (aiguë ou chronique) et le type de cellule affectée (myéloïde ou lymphoïde). Le traitement principal est la chimiothérapie, mais il varie selon le type de leucémie. De nombreux facteurs, à la fois génétiques et liés à l'environnement, peuvent contribuer à son apparition. (**Vakiti *et al.*, 2024**)

I.3.2.1. Classification des leucémies :

La leucémie est classée selon deux critères principaux : le type de cellule affectée (lymphoïde ou myéloïde), et la vitesse de progression (aiguë ou chronique).

Les leucémies aiguës se caractérisent par la présence de plus de 20 % de blastes (cellules immatures) dans le sang ou la moelle osseuse, entraînant une apparition rapide des symptômes.

En revanche, les formes chroniques évoluent lentement, avec moins de 20 % de blastes, et peuvent rester asymptomatiques pendant longtemps.

Tableau II : Les principaux types de leucémies

Type	Aiguë / Chronique	Cellule concernée	Tranche d'âge typique	Pourcentage de blastes	Évolution	Remarques	Références
Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)	Aiguë	Myéloblastes	Adultes	> 20 %	Très agressive, variable	Forme aiguë la plus fréquente chez l'adulte	Chennamadhavuni et al., 2023)
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	Chronique	Lymphocytes matures	Personnes âgées (60–70 ans)	< 20 %	Lente, souvent sans symptômes	Peut rester stable sans traitement immédiat	Chennamadhavuni et al., 2023)
Leucémie myéloïde chronique (LMC)	Chronique → Aiguë	Granulocytes (Ph+)	Adultes (40–60 ans)	< 20 % (↑ en phase blastique)	Peut évoluer vers une forme aiguë	Présence du chromosome Philadelphie	Chennamadhavuni et al., 2023)

I.3.3. Épidémiologie :

I.3.3.1. Dans le monde :

En 2022, la leucémie a eu un impact mondial considérable, avec près de 487 000 nouveaux cas et 305 000 décès recensés selon les chiffres de l'OMS (Globocan 2022). Cette pathologie représente 2,4 % de l'ensemble des diagnostics de cancer. La prévalence sur 5 ans s'élève à environ 1,45 million de personnes. Les régions d'Asie et d'Europe sont particulièrement affectées, cumulant respectivement 46 % et 22 % des cas. Il est à noter que malgré des taux d'incidence plus élevés dans les pays développés, les pays en développement sont confrontés à une mortalité importante due, en grande partie, à des lacunes dans l'accès aux outils de diagnostic et aux thérapies. (Globocan 2022)

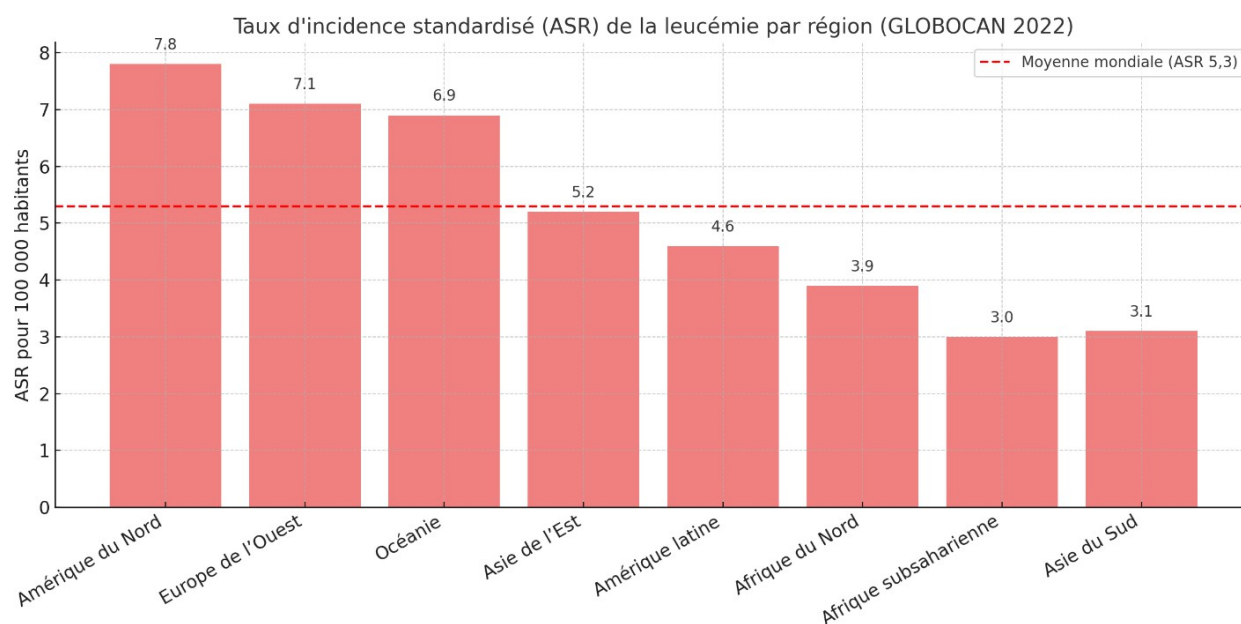


Figure 8 : Le taux d'incidence standardisé (ASR) de la leucémie par région (Globocan 2022).

I.3.3.2. En Algérie :

Les données disponibles concernant les cancers hématologiques en Algérie pour l'année 2021 sont limitées et ne sont pas spécifiquement détaillées dans les rapports consultés pour les wilayas d'Alger, Blida et Oran.

- **Alger (2021):** Le Registre des Tumeurs d'Alger a recensé 3 838 nouveaux cas de cancers masculins, avec une incidence brute de 196,1 pour 100 000 hommes. Cependant, le rapport ne fournit pas de détails spécifiques sur les cancers hématologiques. (**Insp.dz**)
- En Algérie, les leucémies représentent un problème de santé publique important chez les enfants.
- **Situation Nationale (2022) :** Selon le Registre National des Cancers de l'Enfant et de l'Adolescent (RNCEA), les leucémies sont le deuxième type de tumeur le plus courant chez les enfants, avec une incidence brute de 7,78 cas pour 100 000 enfants. (**Registre algérienne de cancer**) (**Insp.dz**)
- **Situation à Oran :** Une étude menée à Oran a spécifié que la leucémie lymphoïde est la forme la plus répandue de leucémie chez les enfants, représentant 70,4 % des cas. Concernant l'incidence standardisée selon l'âge pour la tranche des 10 à 14 ans, elle est de 2,8 pour 100 000 chez les garçons et de 1,4 pour 100 000 chez les filles. (**Insp.dz**)

I.3.4. Les facteurs de risque de la leucémie :

Le développement de la leucémie est lié à plusieurs facteurs de risque identifiés :

- **Expositions environnementales ou professionnelles :** Une forte exposition à des radiations ionisantes (comme lors d'un accident nucléaire) ou à certains produits chimiques (tels que le benzène et des pesticides) est connue pour augmenter le risque. (**Little et al., 2023**)

Historique médical : Avoir été traité par chimiothérapie pour une autre maladie cancéreuse constitue un facteur de risque accru, notamment pour les leucémies aiguës secondaires. (**Senapati et al., 2025**)

- **Prédispositions génétiques :** La présence de certaines anomalies chromosomiques (comme celles observées dans le syndrome de Down) ou de mutations génétiques spécifiques (par exemple, sur le gène *GATA2*, augmentant le risque de leucémie myéloblastique) peut prédisposer à la maladie. (**Roma, Danielle, 2023**)
- **Influence de l'âge :** Le risque de leucémie tend à augmenter avec l'avancée en âge, un phénomène qui pourrait être lié à l'accumulation progressive de mutations dans les cellules de la moelle osseuse. (**Petridou, 2018**)

I.3.5. Le chromosome Philadelphie :

Le chromosome Philadelphie (Ph), résultant d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 [t(9;22)(q34;q11)], représente une des anomalies cytogénétiques les plus étudiées dans le domaine de l'hématologie maligne. Cette translocation conduit à la juxtaposition du gène *BCR* (situé sur le chromosome 22) et du proto-oncogène *ABL* (localisé sur le chromosome 9), formant un gène de fusion chimérique, *BCR-ABL*. (Mobeen *et al.*, 2023)

La conséquence directe de cette fusion génique est la production d'une protéine de fusion BCR-ABL1, une tyrosine kinase dont l'activité est dérégulée et constitutivement activée. Contrairement à la protéine ABL1 normale, dont l'activité est étroitement contrôlée par des signaux cellulaires, la protéine BCR-ABL1 phosphoryle ses substrats de manière incontrôlée, entraînant une activation aberrante de voies de signalisation intracellulaires cruciales pour la prolifération, la survie et la différenciation des cellules hématopoïétiques. (Mobeen *et al.*, 2023)

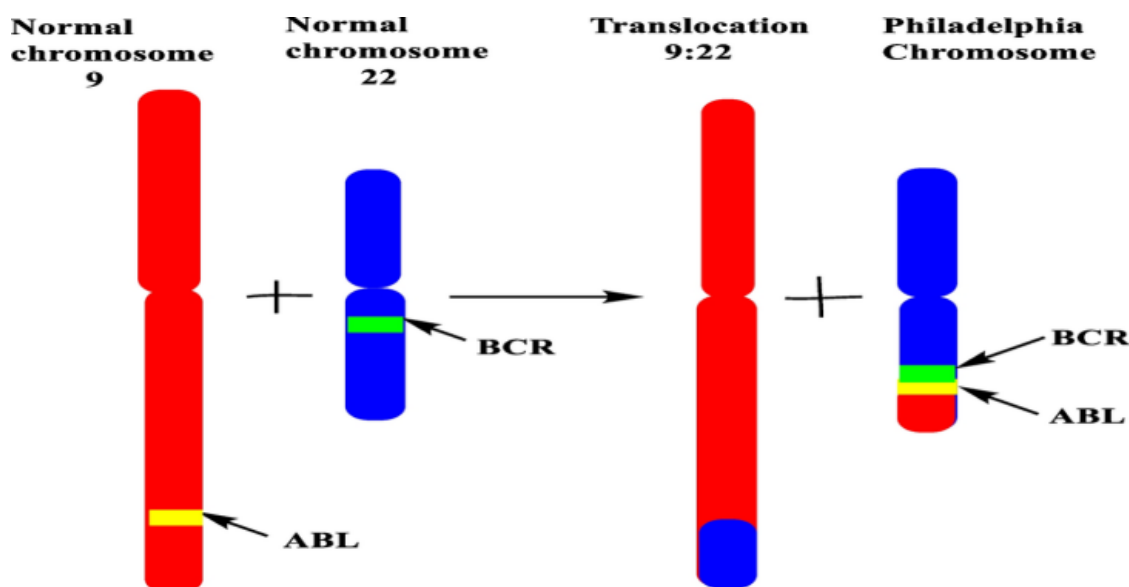


Figure 9 : Le chromosome Philadelphie (kavita *et al.*, 2023)

La présence du chromosome Philadelphie est un marqueur caractéristique de la leucémie myéloïde chronique (LMC), où il est retrouvé dans la grande majorité des cas. De plus, il est également détecté dans un sous-ensemble de leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA-Ph+). La découverte du chromosome Philadelphie par Nowell et Hungerford en 1960. Elle a non seulement permis de mieux caractériser la LMC et certaines LLA, mais a également ouvert la voie au développement de thérapies ciblées révolutionnaires, telles que les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), qui ont considérablement amélioré le pronostic des patients porteurs de cette anomalie chromosomique. L'étude du chromosome Philadelphie continue d'être un domaine de recherche actif, visant à optimiser les stratégies thérapeutiques et à mieux comprendre les mécanismes complexes de la leucémogénèse. (Mobeen *et al.*, 2023)

I.3.6. Gènes associés à la leucémie :

Les mutations génétiques les plus souvent retrouvées dans les leucémies concernant les gènes cités dans le tableau suivant :

Tableau III : Gènes associés aux leucémies

Gène	Locus	Fonction	Lien avec la leucémie	Référence
BCR-ABL1	t(9;22)(q34;q11)	Tyrosine kinase anormale	Fusion génétique causant une activation proliférative incontrôlée (Ph ⁺), surtout LMC	Padaro <i>et al.</i>,2018
TP53	17p13.1	Suppresseur de tumeur	Mutations associées à une leucémie agressive et résistante au traitement	Veronese <i>et al.</i>,2016
RUNX1	21q22	Régulateur de la transcription hématopoïétique	Muté ou transloqué dans LAM (ex: t(8;21))	Bellissimo et Speck, 2017
FLT3	13q12	Récepteur tyrosine kinase	Mutations ITD = prolifération cellulaire accrue, surtout dans LAM	Engen <i>et al.</i>,2021
NPM1	5q35	Protéine nucléolaire (transport protéique)	Mutations fréquentes dans LAM, souvent meilleur pronostic sans FLT3-ITD	Falini <i>et al.</i>,2020
MLL (KMT2A)	11q23	Régulation épigénétique (méthylation histones)	Réarrangements fréquents dans leucémies aiguës pédiatriques (LAL & LAM)	Meyer <i>et al.</i>,2017
IKZF1	7p12	Régulation du développement des lymphocytes B	Délétion/mutation fréquente dans LAL, mauvais pronostic	Stanulla <i>et al.</i>,2018
CEBPA	19q13.1	Régulateur de la différenciation myéloïde	Mutations bialléliques associées à meilleur pronostic dans LAM	Schmidt <i>et al.</i>,2019

I.4. Association entre cancer du sein et leucémies :

La survie à long terme étant de plus en plus observée chez les patients sous traitement anticancéreux, il n'est pas rare qu'un second cancer primitif se développe lors de la surveillance d'un premier cancer primitif. Le cancer du sein est le cancer le plus courant chez les femmes, représentant plus de 30 % de tous les cancers féminins.

Par contre, les leucémies sont un groupe hétérogène de cancer, qui dont la classification complexe combine les caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et génétiques ou cytogénétiques.

Les principaux gènes communs aux deux types de néoplasies sont répertoriés dans le tableau suivant (Tableau IV) :

Tableau IV : Gènes communs entre le cancer du sein et les leucémies

Gènes	Rôle	Implication		Références
		Cancer de sein	Leucémie	
TP53	Gène suppresseur de tumeurs, contrôle de l'apoptose, de la réparation de l'ADN et du cycle cellulaire	Mutations fréquentes, surtout dans les cancers triple négatifs	Mutations fréquentes dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et lymphoblastiques (LAL)	Olivier <i>et al.</i>, 2010
BRCA1/BRCA2	Réparation de l'ADN par recombinaison homologue	Mutations germinales → cancer héréditaire	Rôle indirect via instabilité génomique ou effets secondaires de chimiothérapies chez patientes BRCA	Thompson et Easton, 2002
ATM	Détection des dommages à l'ADN, activation de p53	Mutations hétérozygotes augmentent le risque	Mutations associées à certaines LAL	Shiloh, 2003
CHEK2	Surveillance du cycle cellulaire, activation après dommages à l'ADN	Mutation 1100delC fréquente en Europe	Mutation rare, mais voie CHK2 impliquée dans les réponses au stress génomique	Cybulski <i>et al.</i>, 2004
PI3K/AKT/mTOR Pathway	Voie de signalisation cellulaire impliquée dans la croissance, la survie, et la prolifération	Activée dans de nombreux cancers, y compris cancer du sein (surtout luminal A) et leucémies (comme LAL avec mutation PIK3CA)		Fruman <i>et al.</i>, 2017
RUNX1	Facteur de transcription clé dans l'hématopoïèse	Mutation dans certains sous-types luminal A ; rôle émergent	Mutations somatiques fréquentes dans LAM, syndrome de Down	Ferrari <i>et al.</i>, 2014

Chapitre II :

Matériels et méthodes

Cette étude a été réalisée au niveau de service d'oncologie médicale et du laboratoire de cytogénétique du service d'hématologie du centre anticancer du CHU Frantz Fanon à Blida sur une période de 3 mois (Avril, Mai et juin 2025).

L'objectif de notre travail était de réaliser une étude rétrospective sur étude de dossiers des patientes présentant à la fois un cancer du sein et un cancer du sang.

II.1. Matériel :

Etude des dossiers de 04 patientes présentant les 2 types de cancers réunis : cancer du sein et Leucémie.

II.2. Méthodes :

Mise en place d'une fiche technique pour chaque patiente, relevant les informations cliniques et diagnostiques les plus importantes pour chaque patiente, et ce pour les 2 types de cancers.

Nous avons également réalisé un stage d'observation au niveau du laboratoire de cytogénétique du service d'hématologie sus-cité à la recherche du chromosome Philadelphie qui est considéré comme un biomarqueur de la LMC.

II.3. Protocole de manipulation cytogénétique :

II.3.1. Prélèvement pour la cytogénétique :

- **A partir du sang :**

Prélèvement d'un échantillon sanguin en niveau du plé du coude dans un tube héparine.

- **La culture cellulaire (pour le diagnostic par caryotype ou par FISH de la LMC) :**

Après la réalisation d'un prélèvement de moelle (ponction) le sang est soumis dans un tube conique, ensuite il est envoyé à l'unité de cytogénétique, cet échantillon va passer en plusieurs étapes :

1. On filtre le sang dans un épindorf à l'aide d'un tamis pour éliminer tous les débris de l'os, ensuite le sang filtré est destiné au laboratoire de biochimie pour la réalisation du FNS.
2. On vérifie le taux des globules blancs sur la formule de numération sanguine s'il est riche on fait une dilution, et s'il est pauvre on met tout le contenu du sang de l'épindorf, compléter à 10 ml de RPMI. Les prélèvements effectués à partir de la moelle osseuse ont été mélangés : Avec 10cc de RPMI et mis dans des flasques en position horizontale, bouchon dévissé à 1/4 de tour puis placés dans une étuve à 37°C pendant 24 h.

Synchronisation : synchro A et B ainsi que la colchicine ont été ajoutés aux préparations des différents flasques, comme suit :

- 100 microlitres du synchro A ajoutés sous hotte le jour même à 16h.
- 100 microlitres du synchro B et 60 microlitres de colchicine ajoutés le lendemain à 8h. Une demi-heure après l'ajout de la colchicine, on a procédé à la sortie des différentes cultures.

Au bout de 24h de mis en culture, le contenu des différents flasques a été versé dans des tubes coniques après avoir inscrit les renseignements des patientes. Une centrifugation a été ensuite effectuée pendant 5 minutes à 1300 tours.

Après avoir éliminé le surnageant, 1cc de KCl a été ajouté aux contenus des tubes coniques.

Un choc hypotonique a été déclenché à deux reprises : au début avec un 1 cc de KCl puis par la complétion du volume avec le KCl jusqu'à 12 CC.

Après la mise en étuve sèche à 37°C pendant 25 minutes des contenus des différents tubes coniques, une préfixation a été entamée suivie de deux fixations successives.

La préfixation consiste en l'ajout de 01 cc de fixateur contenant 1/3 d'acide acétique et 2/3 de méthanol suivi d'une centrifugation à 1300 tours pendant 5 minutes avec élimination des 2/3 du surnageant et la préservation du 1/3 du culot.

Quant à la phase de fixation, elle comportait l'ajout de 01 cc en poursuivant l'écoulement jusqu'à atteindre un volume de 08 cc.

Ensuite, une centrifugation à 1300 tours pendant 5 minutes a été effectuée suivie de l'élimination de 2/3 du surnageant. Celui-ci est enfin conservé à +4°C à condition qu'il soit clair.

• Le caryotype :

En premier lieu, les tubes doivent être récupérés du frigo de + 4°C pour un étalement. Parallèlement, un tampon de phosphate mono basique (NaH_2PO_4) a été préparé puis chauffé à 87°C dans un bain marie réglé à 90°.

D'autre part, des lames portant l'identifiant du patient, le type et la date du prélèvement ont été exposées à la vapeur du bain marie avant l'étalement des prélèvements (2 gouttes/lame) puis séchés à température ambiante. Plonger les lames dans de l'eau distillée stérile pendant 05 minutes à température ambiante.

Cette phase a été relayée par une étape de dénaturation qui consistait à faire plonger les différentes lames dans le bain marie (temps variable en 12 à 13min 40).

Enfin, une coloration au Giemsa des lames a été réalisée pendant 5min. Ces lames seront prêtes pour une observation microscope après leur lavage et séchage à l'air libre.

- **Analyse du caryotype**

Les préparations ont été observées au microscope optique à immersion ($\times 1000$), et au moins **20 métaphases** ont été analysées à l'aide d'un logiciel d'analyse d'images cytogénétiques. La recherche spécifique de la **translocation t(9;22)(q34;q11)**, caractéristique du chromosome Philadelphie, a été réalisée.

- **Contrôle de qualité**

Des témoins sains et des doublons de culture ont été utilisés pour vérifier la fiabilité des résultats.

- **FISH (Fluorescence in Situ Hybridation):**

Recherche du gène de fusion BCR-ABL

L'hybridation In Situ n'est encore utilisée que si le chromosome Philadelphie n'a pas été retrouvé sur le caryotype. Elle peut être réalisée à partir du sang ou de la moelle osseuse. Cet examen permet de révéler le réarrangement BCR-ABL par le gène de fusion. Les cellules prélevées sont fixées sur une lame et plongées dans une solution contenant des marqueurs qui se lient spécifiquement aux gènes BCR et ABL. Les fixations sont révélées par des marqueurs fluorescents : rouge pour la sonde ABL et vert pour la sonde BCR.

La FISH permet d'analyser en moyenne 100 à 500 cellules et est plus sensible que le caryotype conventionnel. Les résultats sont obtenus en 1 à 2 jours. Dans une cellule, deux spots rouges et deux spots verts sont clairement visibles. En cas de réarrangement BCR-ABL, les deux spots se superposent et donnent un signal jaune. Même si ces examens sont indispensables, la présence de la translocation BCR-ABL dans les cellules souches hématopoïétiques n'est pas en soi suffisante à causer une LMC, car les transcrits de fusion BCR-ABL de type m-BCR et M-BCR peuvent être retrouvés en faible quantité dans le sang d'individus sains.

Chapitre III :

Résultats et discussions

III.1. Résultats :

Nous avons réalisé une étude rétrospective et descriptive de 4 patientes présentant une association entre le cancer du sein et une leucémie.

Pour cela, nous avons passé en revue les paramètres cliniques, biologiques, thérapeutiques, génétiques et cytogénétique de ces patientes, les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant (Tableau V) :

Tableau V : Les principaux résultats obtenus après étude des dossiers de nos 4 patientes

	Age	Antécédents familiaux	SBR	Type histologique	IHC				Chimio Thérapie	Radio Thérapie	Hormono Thérapie	Type de leucémie	Cytogénétique
					RE	RP	HER2	KI67					
Patiente 1	54	-	II	CCI	+8	+7	-	15%	-	+	+	LMC	+
Patiente 2	62	-	II	CCI	+7	+5	-	40%	+	+	+	LMC	+
Patiente 3	34	+	II	CCI	+8	+8	-	35%	+	-	+	LMC	+
Patiente 4	30	-	I	CCI	+	+	-	15%	-	-	+	LMC	+

III.2. Discussion des paramètres précédents :

III.2.1. Age :

Cancer du sein et leucémie chez les patientes âgées de 30 à 60 ans.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde, représentant environ 25 % de tous les cancers féminins. Il survient principalement entre 40 et 70 ans, mais il n'est pas rare chez les femmes plus jeunes, en particulier celles âgées de 30 à 60 ans. Par ailleurs, la leucémie, bien que beaucoup plus rare, peut coexister ou survenir secondairement chez ces patientes, soulevant la question d'un lien épidémiologique, thérapeutique ou génétique entre les deux pathologies.

1. Leucémie secondaire après un cancer du sein :

Plusieurs études ont rapporté une augmentation du risque de leucémie, après un traitement du cancer du sein, notamment chez les femmes plus jeunes. Ce phénomène est souvent associé à l'utilisation de certaines chimiothérapies (comme les anthracyclines et les alkylants) et/ou à la radiothérapie.

Selon André *et al.* (2019), les patientes traitées pour un cancer du sein avant 55 ans présentent un risque significativement accru de développer une leucémie secondaire dans les 5 à 10 ans après la fin du traitement, en particulier si elles ont reçu des schémas chimiothérapeutiques intensifs (André *et al.*, 2019).

Une étude de Morton *et al.* (2014) a également montré que la fréquence de leucémies post-thérapeutiques augmente chez les femmes âgées de moins de 55 ans, en raison de leur capacité à tolérer des traitements plus agressifs, qui peuvent altérer l'ADN des cellules hématopoïétiques (Morton *et al.*, 2014).

2. Facteurs de risque partagés et susceptibilité génétique :

Certaines mutations génétiques, telles que celles des gènes BRCA1 et BRCA2, connues pour leur rôle dans le cancer du sein, pourraient également être impliquées dans un risque accru de développer des hémopathies malignes. De plus, les syndromes de prédisposition au cancer (comme le syndrome de Li-Fraumeni) incluent des cancers du sein et des leucémies parmi leurs manifestations typiques.

Par exemple, Rosenberg *et al.* (2020) soulignent que certaines patientes jeunes atteintes d'un cancer du sein et d'une leucémie ont une mutation constitutionnelle dans des gènes de réparation de l'ADN, ce qui pourrait expliquer la co-occurrence des deux maladies (Rosenberg *et al.*, 2020).

3. Leucémie concomitante ou antérieure au cancer du sein :

Bien que plus rare, il est aussi possible que certaines patientes présentent une leucémie avant ou en même temps qu'un cancer du sein. Dans ces cas, l'immunosuppression, les traitements antérieurs, ou un terrain génétique favorisant les néoplasies multiples peuvent être impliqués.

4. Conséquences cliniques et pronostiques :

La survenue d'une leucémie chez une patiente ayant eu un cancer du sein complique la prise en charge et altère généralement le pronostic. Chez les patientes jeunes (30-60 ans), le défi est d'assurer une prise en charge curative tout en minimisant les risques de toxicité à long terme.

Churpek *et al.* (2016) insistent sur l'importance du suivi hématologique prolongé des femmes jeunes traitées pour un cancer du sein, surtout si elles ont reçu des traitements potentiellement leucémogènes (Churpek *et al.*, 2016).

5. Conclusion

Chez les femmes âgées de 30 à 60 ans, la coexistence d'un cancer du sein et d'une leucémie, bien que rare, est une entité clinique qui mérite une attention particulière. Le lien entre les deux peut être iatrogène, génétique ou multifactoriel. Il est donc crucial de renforcer les stratégies de prévention secondaire, de surveillance à long terme et d'évaluation génétique chez les patientes à haut risque.

III.2.2. Antécédents familiaux :

Une seule patiente (n°3) présente des antécédents familiaux de néoplasies.

La présence d'antécédents familiaux de cancer du sein (CS) ou de leucémie chez une patiente soulève des préoccupations significatives et nécessite une approche clinique et de suivi spécifique. Ces antécédents suggèrent une possible prédisposition génétique, ce qui peut influencer le risque personnel de la patiente et la stratégie de dépistage et de prévention.

1. Importance des Antécédents Familiaux

Les antécédents familiaux de cancer restent un facteur de risque majeur et bien établi pour de nombreuses néoplasies. Pour le cancer du sein, la proportion des cas héréditaires, bien que minoritaire, est cruciale à identifier, principalement due à des mutations germinales dans des gènes tels que *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *CHEK2*, et *ATM* (Tung *et al.*, 2021). Des données récentes continuent de souligner l'importance de ces gènes, ainsi que de panels de gènes plus larges, pour identifier les individus à risque élevé. Concernant les leucémies, la reconnaissance des syndromes de prédisposition génétique est en augmentation, avec des gènes comme *RUNX1*, *CEBPA*, *DDX41*, et *GATA2* étant associés à diverses formes de leucémies familiales (Chou *et al.*, 2020) (Godley *et al.*, 2022).

III.2.3. Grade SBR :

3 de nos patientes présentent un grade SBR II, et une seule est de grade SBR I.

Pour la patiente avec un Grade SBR I :

- **Pronostic :** Un cancer du sein de Grade SBR I est considéré comme **bien différencié**. Cela signifie que les cellules cancéreuses ressemblent davantage aux cellules normales, qu'elles ont tendance à se développer plus lentement et sont moins susceptibles de se propager. Le pronostic est généralement **favorable**, surtout si la tumeur est petite et qu'il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire.
- **Traitement :** Les tumeurs de Grade I, notamment si elles sont de petite taille (< 1 cm) et sans atteinte ganglionnaire, peuvent souvent ne pas nécessiter de chimiothérapie adjuvante. L'hormonothérapie est souvent proposée si la tumeur est hormono-dépendante (RE/RP+), et la radiothérapie peut être envisagée après chirurgie conservatrice (Goldhirsch *et al.*, 2013).

Pour les 3 patientes avec un Grade SBR II :

- **Pronostic :** Un cancer du sein de Grade SBR II est **modérément différencié**. Cela indique une agressivité intermédiaire. La croissance est plus rapide que pour un Grade I, et le risque de récurrence ou de propagation est plus élevé.
- **Traitement :** Le traitement pour les cancers de Grade II est plus souvent individualisé et peut inclure une combinaison de chirurgie (tumorectomie ou mastectomie), radiothérapie, chimiothérapie (notamment si la tumeur est > 1 cm, RH- ou si le Ki67 est élevé) et/ou hormonothérapie, en fonction d'autres facteurs pronostiques et prédictifs (taille de la tumeur, statut ganglionnaire, statut des récepteurs hormonaux ER/PR, statut HER2, score Ki67, âge de la patiente). La chimiothérapie adjuvante est souvent envisagée pour les tumeurs de Grade II ou III avec des facteurs de risque supplémentaires (**Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2007**).

En résumé, la présence d'une majorité de patientes avec un Grade SBR II indique des tumeurs d'agressivité modérée, ce qui est très courant dans le cancer du sein. La patiente avec un Grade SBR I a un pronostic initialement plus favorable. Cependant, pour chaque patiente, la décision thérapeutique doit être multidisciplinaire et prendre en compte l'ensemble des facteurs clinicopathologiques pour adapter au mieux la stratégie de traitement et de surveillance.

Il aide à guider l'intensité du traitement. Par exemple, les tumeurs de Grade III justifient souvent une thérapie systémique plus agressive.

III.2.4. Type histologique :

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI), parfois appelé carcinome invasif sans spécification particulière (NOS), est le type de cancer du sein le plus fréquemment diagnostiqué. Sa prédominance chez les quatre patientes de notre groupe est tout à fait cohérente avec les statistiques mondiales, où il représente environ 70 à 80% des cancers du sein invasifs. Ce type de cancer prend naissance dans les cellules qui tapissent les canaux lactifères (qui transportent le lait), puis les cellules cancéreuses franchissent la paroi du canal pour envahir le tissu mammaire environnant (**Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 2024**).

Le diagnostic de CCI est crucial et se fait généralement par une biopsie, où un petit échantillon de tissu est prélevé du sein et examiné au microscope par un anatomopathologiste. Cet examen confirme non seulement la présence du CCI, mais fournit aussi des informations essentielles pour la suite, comme le grade tumoral (qui indique à quel point les cellules cancéreuses sont différentes des cellules normales et à quelle vitesse elles semblent se développer) et le statut des récepteurs hormonaux (œstrogènes et progestérone) ainsi que du récepteur HER2. Ces marqueurs biologiques sont déterminants car ils guident le choix des traitements (**Collège Français de Pathologie Mammaire (CFPM), 2023**).

Le plan de traitement pour les patientes atteintes de CCI est élaboré de manière personnalisée, en tenant compte des caractéristiques spécifiques de leur tumeur et de leur état de santé général. Les options thérapeutiques sont diverses et peuvent inclure la chirurgie (pour retirer la tumeur), la radiothérapie (pour détruire les cellules cancéreuses restantes), la chimiothérapie (médicaments qui tuent les cellules cancéreuses), l'hormonothérapie (pour bloquer l'effet des hormones si la tumeur y est sensible) et les thérapies ciblées (médicaments qui agissent spécifiquement sur certaines caractéristiques des cellules cancéreuses, comme HER2). La combinaison de ces traitements vise à maximiser l'efficacité tout en minimisant les effets secondaires (**Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO), 2024**).

Le pronostic du CCI est variable et dépend de plusieurs facteurs clés. Les éléments qui influencent le plus le pronostic sont la taille de la tumeur, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques voisins, le grade histologique de la tumeur et, de manière très importante, le statut des récepteurs hormonaux et de HER2. Un suivi médical régulier est indispensable après le traitement pour surveiller la réponse à la thérapie et détecter toute éventuelle récurrence. Grâce aux progrès de la recherche et à la médecine personnalisée, les perspectives pour les patientes atteintes de CCI se sont considérablement améliorées ces dernières années (**American Society of Clinical Oncology (ASCO), 2023**).

III.2.5. IHC :

Patiente 1 : RE (+8), RP (+7), HER2 (-), Ki67 (15%)

- **Discussion :** Cette patiente présente un cancer du sein luminal A, le sous-type le plus courant et généralement associé à un bon pronostic. La forte positivité des récepteurs hormonaux (RE +8, RP +7) indique que les cellules tumorales sont dépendantes des œstrogènes et de la progestérone pour leur croissance. L'absence d'expression de HER2 (négatif) signifie que la thérapie ciblée anti-HER2 n'est pas indiquée. Le taux de prolifération Ki67 à 15% est considéré comme modéré à faible, suggérant une croissance tumorale relativement lente par rapport à des tumeurs avec un Ki67 plus élevé.
- **Implications Thérapeutiques :** En raison de la forte positivité des récepteurs hormonaux, cette patiente serait une excellente candidate pour l'hormonothérapie (par exemple, tamoxifène pour les femmes préménopausées ou inhibiteurs de l'aromatase pour les femmes ménopausées), qui sera probablement le pilier de son traitement systémique. La faible prolifération Ki67 et le statut HER2 négatif réduisent la probabilité qu'une chimiothérapie soit nécessaire, surtout si le stade tumoral est précoce et qu'il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire importante (**Goldhirsch, et al., 2015**)

Patiente 2 : RE (+7), RP (+5), HER2 (-), KI67 (40%)

- **Discussion :** Cette patiente présente également un cancer du sein luminal, mais potentiellement un luminal B en raison du Ki67 élevé (40%). Bien que les récepteurs hormonaux soient positifs (RE +7, RP +5), le taux de prolifération Ki67 est significativement plus élevé que celui de la patiente 1, suggérant une tumeur plus agressive et une croissance plus rapide. Comme pour la patiente 1, le statut HER2 est négatif.
- **Implications Thérapeutiques :** L'hormonothérapie restera une composante essentielle du traitement en raison de la positivité des récepteurs hormonaux. Cependant, le Ki67 élevé pourrait indiquer la nécessité d'une intensification du traitement. Une chimiothérapie adjuvante (après la chirurgie) sera plus fortement envisagée pour cette patiente, même pour un cancer à un stade précoce, afin de réduire le risque de récurrence. La décision finale dépendra également d'autres facteurs clinico-pathologiques comme la taille de la tumeur et l'envahissement ganglionnaire (**Cheang *et al.*, 2009**).

Patiente 3 : RE (+8), RP (+8), HER2 (-), KI67 (35%)

- **Discussion :** Similaire à la patiente 2, cette patiente présente un cancer du sein luminal B, caractérisé par une forte positivité des récepteurs hormonaux (RE +8, RP +8) combinée à un taux de prolifération Ki67 élevé (35%). Le fait que les deux récepteurs hormonaux soient fortement positifs est favorable pour la réponse à l'hormonothérapie, mais le Ki67 élevé indique une agressivité intrinsèque de la tumeur. Le statut HER2 est négatif.
- **Implications Thérapeutiques :** L'hormonothérapie sera un traitement fondamental. Cependant, comme pour la patiente 2, le Ki67 élevé rend la chimiothérapie adjuvante fortement probable. La forte expression des récepteurs hormonaux pourrait également rendre cette tumeur sensible à de nouvelles thérapies ciblées en combinaison avec l'hormonothérapie (par exemple, des inhibiteurs de CDK4/6 dans le cas de maladie avancée ou pour certaines indications en situation adjuvante pour les tumeurs à haut risque) (**Dowsett *et al.*, 2011**).

Patiente 4 : RE (+), RP (+), HER2 (-), KI67 (15%)

- **Discussion :** Cette patiente présente un profil très similaire à la patiente 1, indiquant un cancer du sein luminal A. La positivité des récepteurs hormonaux ("+" au lieu d'un score numérique, ce qui peut varier selon les laboratoires, mais indique une positivité) et l'absence de surexpression de HER2 définissent ce sous-type. Le Ki67 à 15% est à nouveau considéré comme modéré à faible, suggérant une tumeur à croissance relativement lente.

- **Implications Thérapeutiques :** Comme pour la patiente 1, l'hormonothérapie sera la pierre angulaire du traitement systémique pour cette patiente. En l'absence de HER2 positif et avec un Ki67 relativement bas, la chimiothérapie adjuvante est moins susceptible d'être nécessaire, surtout si le stade de la maladie est précoce et le risque de récurrence faible. Des tests génomiques sur la tumeur (comme Oncotype DX ou MammaPrint) pourraient être envisagés pour affiner la décision concernant la chimiothérapie, en particulier si le statut ganglionnaire est indéterminé ou à faible risque (Paik *et al.*, 2004)

Conclusion :

Ces quatre cas illustrent parfaitement la nécessité d'une caractérisation détaillée de chaque cancer du sein par IHC. Bien que le type histologique (carcinome canalaire infiltrant) puisse être le même, les différences dans l'expression des récepteurs hormonaux, de HER2 et du Ki67 permettent de classer les tumeurs en différents sous-types biologiques. Cette classification est fondamentale pour l'oncologue afin de proposer le traitement le plus adapté et le plus efficace pour chaque patiente, conformément aux principes de la médecine de précision en oncologie.

III.2.6. Chimiothérapie, Radiothérapie, Hormonothérapie :

La moitié de nos patientes (2/4) ont suivi une chimiothérapie.

La moitié d'autres elles (2/4) ont suivi une radiothérapie.

Toutes nos patientes (4/4) ont reçu une hormonothérapie.

Le traitement du cancer du sein est souvent complexe et personnalisé, combinant différentes modalités thérapeutiques pour maximiser l'efficacité et minimiser les risques de récurrence. Les décisions sont prises en fonction des caractéristiques de la tumeur (taille, extension, statut des récepteurs hormonaux, statut HER2) et de la patiente.

1. Chimiothérapie :

- **Rôle :** La chimiothérapie utilise des médicaments cytotoxiques qui agissent sur l'ensemble du corps (traitement systémique) pour détruire les cellules cancéreuses à division rapide.
- **Indications :** Elle est administrée soit **avant la chirurgie (néoadjuvante)** pour réduire la taille de la tumeur ou évaluer la réponse, soit **après la chirurgie (adjuvante)** pour éliminer les cellules cancéreuses résiduelles et réduire le risque de récurrence. Elle est particulièrement indiquée pour les cancers du sein agressifs (par exemple, triple négatifs, HER2-positifs) ou ceux avec atteinte ganglionnaire. Pour les cancers métastatiques, elle vise à contrôler la maladie et à soulager les symptômes (Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2024) (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2012) (Cardoso *et al.*, 2020).

- **Effets secondaires** : Fatigue, nausées, perte de cheveux, et baisse des numérations sanguines sont fréquents (**Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2024**).

2. Radiothérapie :

- **Rôle** : La radiothérapie est un traitement local qui utilise des rayons de haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses dans une zone spécifique en endommageant leur ADN.
- **Indications** : Elle est presque toujours administrée **après une chirurgie conservatrice du sein (tumorectomie)** pour réduire le risque de récurrence locale. Après une mastectomie, elle peut être indiquée si le risque de récurrence locale est élevé (par exemple, atteinte ganglionnaire significative, grande taille tumorale). Elle peut aussi être utilisée à des fins palliatives pour soulager la douleur due aux métastases (**National Cancer Institute, 2023**) (**Clarke et al., 2005**).
- **Effets secondaires** : Rougeur et irritation de la peau, fatigue, et parfois un gonflement du sein sont courants (**National Cancer Institute, 2023**).

3. Hormonothérapie :

- **Rôle** : L'hormonothérapie est un traitement systémique ciblant les cancers du sein dont la croissance est stimulée par les hormones (œstrogènes et/ou progestérone), dits "hormono-dépendants" (RH+). Elle vise à bloquer la production ou l'action des hormones (**National Cancer Institute, 2023**).
- **Indications** : Elle est un pilier du traitement **adjuvant** pour les cancers du sein RH+, généralement administrée pendant 5 à 10 ans pour réduire le risque de récurrence. Elle est également utilisée dans le traitement des cancers RH+ avancés ou métastatiques. Les médicaments courants incluent le **tamoxifène** (pour les femmes préménopausées et postménopausées) et les **inhibiteurs de l'aromatase** (pour les femmes postménopausées) (**Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), 2015**) (**National Cancer Institute, 2023**).
- **Effets secondaires** : Bouffées de chaleur, douleurs articulaires, sécheresse vaginale, et parfois un risque légèrement accru de caillots sanguins avec le tamoxifène ou d'ostéoporose avec les inhibiteurs de l'aromatase (**National Cancer Institute, 2023**).

En somme, ces trois modalités de traitement sont souvent utilisées de manière séquentielle ou combinée pour offrir la meilleure chance de guérison et de contrôle de la maladie, en s'adaptant précisément au profil de chaque cancer du sein.

III.2.7. Cytogénétique :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un modèle emblématique de l'impact de la cytogénétique sur la compréhension et le traitement des cancers. Au cœur de cette maladie se trouve une anomalie chromosomique spécifique : le **chromosome Philadelphie (Ph)**.

Le Chromosome Philadelphie : Une Translocation Clé

Le chromosome Philadelphie est le résultat d'une **translocation réciproque** entre le bras long du chromosome 9 et le bras long du chromosome 22. Plus précisément, il s'agit d'une translocation $t(9;22)(q34;q11)$.

- **Mécanisme Moléculaire :** Cette translocation entraîne la fusion de deux gènes : le gène *BCR* (Breakpoint Cluster Region) situé sur le chromosome 22 et le gène *ABL1* (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1) situé sur le chromosome 9. Le produit de cette fusion est un **gène chimérique appelé *BCR-ABL1***. Ce gène code pour une protéine de fusion BCR-ABL1, une tyrosine kinase dont l'activité est constitutivement activée (c'est-à-dire qu'elle est toujours "allumée") (Arcagy.org).
- **Conséquences Pathologiques :** L'activité tyrosine kinase anormale de la protéine BCR-ABL1 est le moteur principal de la LMC. Elle stimule la prolifération des cellules myéloïdes, inhibe leur apoptose (mort cellulaire programmée) et altère leur différenciation, conduisant à l'accumulation de cellules leucémiques dans la moelle osseuse et le sang périphérique. De plus, BCR-ABL1 peut induire une instabilité génomique, favorisant l'acquisition d'anomalies cytogénétiques additionnelles et la progression vers des phases plus agressives de la maladie (Arcagy.org).

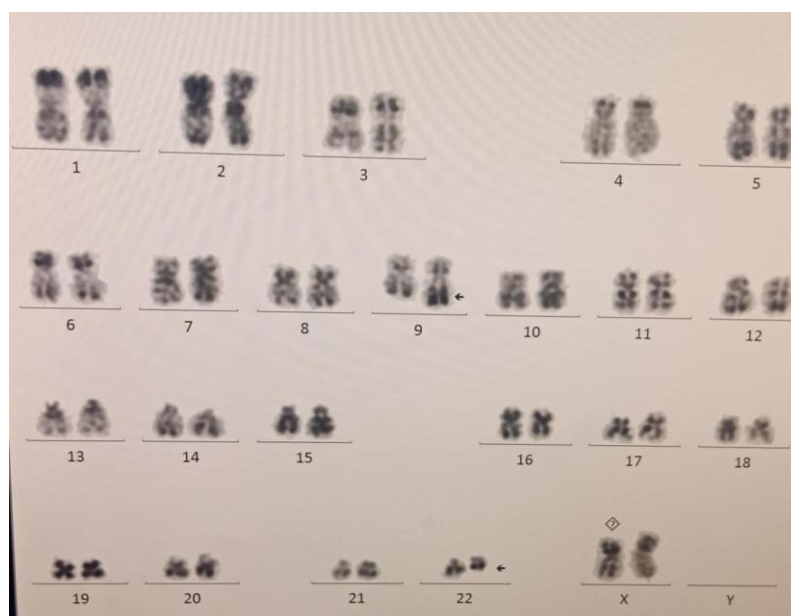


Figure 10 : Caryotype en Bande R (Chromosome Philadelphie)

Rôle de la Cytogénétique dans le Diagnostic et le Suivi de la LMC

La cytogénétique est indispensable à toutes les étapes de la prise en charge de la LMC :

1. **Diagnostic Initial** : La détection du chromosome Philadelphie par **caryotype conventionnel** est la méthode de référence pour confirmer le diagnostic de LMC. Le caryotype permet également de détecter d'éventuelles anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) qui peuvent influencer le pronostic (**Berrada, 2011**) (**Arcagy.org**).
2. **Confirmation et Sensibilité** : L'**hybridation in situ en fluorescence (FISH)**, utilisant des sondes spécifiques pour les gènes *BCR* et *ABL1*, permet de visualiser la translocation *t(9;22)* même lorsque le caryotype est difficile à interpréter ou que l'anomalie est cryptique (**Haute Autorité de Santé**).

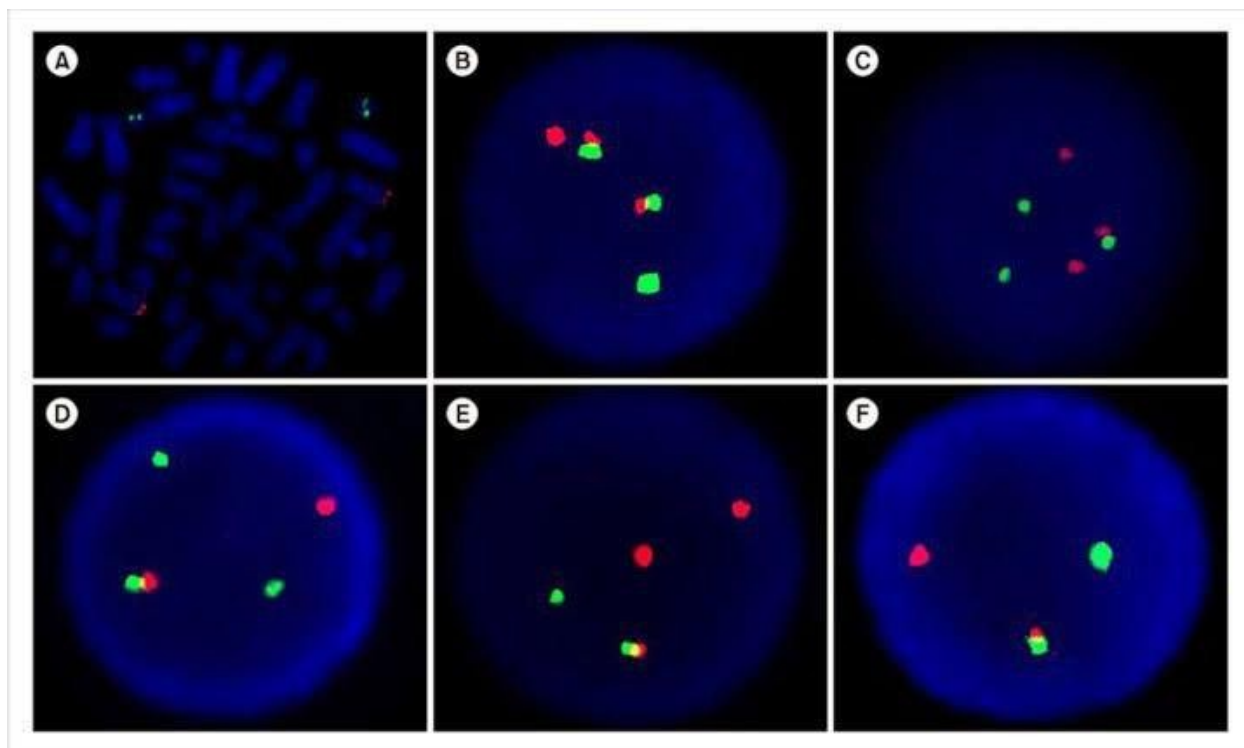


Figure 11 : Signal BCR/ABL par FISH

Rouge:
Jaune:
Vert:t2

Conclusion

La LMC est un exemple remarquable de la manière dont une compréhension approfondie des anomalies génétiques, facilitée par la cytogénétique, peut conduire à des thérapies ciblées révolutionnaires. Le chromosome Philadelphie, en tant que marqueur génétique et cible thérapeutique, a transformé la LMC d'une maladie mortelle en une condition chronique gérable pour de nombreux patients, soulignant l'importance continue de la cytogénétique et de la biologie moléculaire en onco-hématologie.

Un nombre croissant d'études rapporte l'émergence de leucémies secondaires chez des patientes traitées pour un cancer du sein, en raison de la toxicité génotoxique de certains agents chimiothérapeutiques (notamment les alkylants et les inhibiteurs de topoisomérase II) et de la radiothérapie (**Ng *et al.*, 2020**). Par ailleurs, certaines mutations germinales, comme celles affectant les gènes TP53 (syndrome de Li-Fraumeni), BRCA1/2 ou CHEK2, ont été impliquées dans une susceptibilité croisée aux cancers solides (comme le sein) et aux cancers hématologiques (**Kwan *et al.*, 2010**).

Sur le plan cellulaire et épigénétique, des altérations communes, telles que les dérégulations des voies p53, ATM/ATR, ou des modifications de la méthylation de l'ADN, semblent jouer un rôle dans la genèse des deux types de cancers (**Feng *et al.*, 2021**). Cette convergence moléculaire ouvre la voie à des approches de recherche intégrées en cancérologie.

Conclusion

Conclusion :

Afin de mieux comprendre les mécanismes de base et les facteurs de risque qui conduisent à l'association entre le CS et les leucémies, nous avons entrepris de réaliser une étude scientifique sur cette double pathologie.

Notre travail a porté sur l'étude rétrospective de 04 patientes, présentant en même temps un cancer du sein et une leucémie, en passant en revue les caractéristiques biologiques, cliniques, thérapeutique et cytogénétiques.

Les résultats montrent que nos patientes étaient âgées entre 30 et 60 ans, que la plupart d'entre elles (3/4) n'ont pas d'antécédents familiaux de cancer, leur classification SBR était de grade II (pour 3 patientes sur 4), leur type histologique était CCI. Elles présentent toutes une LMC avec confirmation cytogénétique par mise en évidence du chromosome Philadelphie pour chacune d'elles. D'autre part, en ce qui concerne le schéma thérapeutique, 2 patientes sur 4 ont suivi une chimiothérapie, 2 patientes sur 4 ont suivi une radiothérapie et enfin les 4 patientes ont suivi une hormonothérapie.

L'association entre le cancer du sein et les leucémies, bien que rare, représente une problématique clinique et biologique complexe, impliquant des facteurs génétiques, thérapeutiques et immunitaires. Les données de la littérature montrent que certaines patientes traitées pour un cancer du sein, notamment par chimiothérapie alkylante ou radiothérapie, présentent un risque accru de développer une leucémie secondaire.

L'exploration de cette association, au-delà de sa valeur académique, est cruciale pour la prise en charge personnalisée des patientes, la surveillance à long terme post-traitement, ainsi que pour le conseil génétique dans les familles à haut risque.

Références bibliographiques :

- **Actualités pharmaceutiques, carnet de formation pharmaceutique continue, 1er trimestre 2012.**
- **Algebaly, A. S., Suliman, R. S., & Al-Qahtani, W. S. (2021).** Comprehensive study for BRCA1 and BRCA2 entire coding regions in breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 23, 74-81.
- **American Society of Clinical Oncology (ASCO). (2023).** Mises à Jour sur le Cancer du Sein : Pronostic et Facteurs Prédicatifs. (Rapport annuel ASCO).
- **André F et al. (2019):** Risk of secondary leukemia in patients treated for early breast cancer. *The Oncologist*. 24(7):e500-e509.
- **Antoniou, A. C., Pharoah, P. D. P., Narod, S., Risch, H. A., Eyfjord, J. E., Hopper, J. L., ... & Easton, D. F. (2005).** Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: a combined analysis of 22 population-based studies. *Journal of medical genetics*, 42(7), 602-603.
- **Apostolou, P., & Papasotiriou, I. (2017).** Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 331-335.
- **Arcagy.org. (n.d.).** Qu'est-ce qu'une leucémie myéloïde chronique ? InfoCancer.
- **Banlard L. (1987),** Anatomie, physiologie, microbiologie, dunod, P : 320.
- **Bellissimo D.C., Speck N.A., 2017,** Front. Cell Dev. Biol., « RUNX1 Mutations in Inherited and Sporadic Leukemia ».
- **Benattia I, Bouazza N. (2017).** CANCER MAMMAIRE ET LA MUTATION BRCA1.
- **Berardi, R., Morgese, F., Onofri, A., Mazzanti, P., Pistelli, M., Ballatore, Z., ... & Cascini, S. (2013).** Role of maspin in cancer. *Clinical and translational medicine*, 2(1), 1-19.
- **Berrada Othmane, (2011).** PROFIL GÉNÉTIQUE DES PATIENTS ATTEINTS DE LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE. Consulté le 4 juillet 2025.
- **Berthel E. (2018),** Recherche des ARNm dont la traduction est régulée par la protéine BRCA1 : vers l'identification de nouveaux outils théranostiques des tumeurs du sein déficientes en Elise Berthel To cite this version : HAL Id : tel-01775171 Ecole Doctorale Spécialité de 2018.
- **Bessaguet Flavien, Henrion Daniel, décembre 2022.** Hémodynamique et pression Arielle hemodynamics and Blood pressure.

- **Bissell, T., & Steele, L. (2011).** Anatomy & Physiology: San Francisco: Pearson Education.
- **Cardoso, F., et al. (2020).** European Society for Medical Oncology (ESMO) consensus guidelines for the management of patients with metastatic breast cancer. *Annals of Oncology*, 31(12), 1624-1649.
- **Cheang, M. C. U., Chia, S. K., Voduc, D., Gao, B., Leung, S., Snider, J., ... & Nielsen, T. O. (2009).** Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(1), 736-750.
- **Cheng, L., Zhou, Z., Flesken-Nikitin, A., Toshkov, I. A., Wang, W., Camps, J. L., & Nikitin, A. Y. (2010).** Rb inactivation accelerates neoplastic growth and subverts for recurrent amplification of CIAP1, CIAP2 and Yap1 in sporadic mammary carcinoma associated with p53 deficiency. *Oncogene*, 29(42), 5700-5711.
- **Chou, W. C., Lin, L. I., Lu, S. Y., Kuo, Y. Y., Hou, H. A., Liu, C. Y., ... & Tien, H. F. (2020).** Genomic Landscape and Clinical Characteristics of Germline Mutations in Familial Myeloid Neoplasms. *Blood Advances*, 4(19), 4786-4801.
- **Churpek JE et al. (2016):** Inherited mutations in cancer susceptibility genes and therapy-related leukemia. *Blood*. 128(8):1006–1013.
- **Clarke, M., et al. (2005).** Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*, 366(9503), 2087-2106.
- **Claus E.B., Risch N.J., Thompson W.D, 1990.** Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer. *Am J Epidemiol*;131(6):961-72.
- **Cohen-Haguenauer, 2019:** Cohen-Haguenauer, O. (2019). Prédisposition héréditaire au cancer du sein (1)-Génétique. *médecine/sciences*, 35(2), 138-151.
- **Collège Français de Pathologie Mammaire (CFPM). (2023).** Guide de Pratique Clinique pour le Diagnostic des Carcinomes Mammaires. (Recommandations du CFPM).
- **Cybulski et al., Engl Med, 2004.** PMID : 14985485.
- **Dabiri, S., Aghtaei, M. M., Shahryari, J., Meymandi, M. S., Amirpour-Rostami, S., & Ardekani, R. F. (2016).** Maspin gene expression in invasive ductal carcinoma of breast. *Iranian journal of pathology*, 11(2), 104.
- **Delahaye M- C., (1992),** « le livre de bord de la femme », Alléur Belgique, édition Marabout, P. 288.289.
- **Dowsett, M., Nielsen, T. O., A'Hern, R., Bartlett, J., Cuzick, J., Ellis, M., ... & Hayes, D. F. (2011).** Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International

Ki67 in Breast Cancer Working Group. *Journal of the National Cancer Institute*, 103(21), 1656-1664.

- **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2007).** Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: a meta-analysis of the worldwide evidence. *Lancet*. Jan 20;369(9557):140-50.
- **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2012).** Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: a meta-analysis of the worldwide evidence. *The Lancet*, 379(9814), 432-444.
- **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). (2015).** Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of 10-year survival and recurrence. *The Lancet*, 386(10001), 1341-1352.
- **Elston CW, Ellis IO. (1991).** Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. Nov;19(5):403–10.
- **Engen Caroline, Monica Hellesøy, Tim Grob, Adil Al Hinai, Atle Brendehaug, Line Wergeland, Siv Lise Bedringaas, Randi Hovland, Peter J M Valk, Bjørn T Gjertsen, 2021.** FLT3-ITD mutations in acute myeloid leukaemia - molecular characteristics, distribution and numerical variation.
- **Falini B., Brunetti L., Sportoletti P., Martelli M. P. (2020).** NPM1 mutated acute myeloid leukemia: from bench to bedside. *Blood*. 136(15):1707–1721.
- **Feng, Y., et al. (2021).** Shared molecular pathways between breast cancer and hematologic malignancies: a review. *Cancer Medicine*, 10(15), 4992-5004.
<https://doi.org/10.1002/cam4.3941>
- **Ferrari et al., J Natl Cancer Inst, 2014.** PMID : 24305755.
- **Fruman et al., Nat Rev Drug Discov, 2017.** PMID : 28303041.
- **Garnier D. (2009),** « dictionnaire illustré des termes de médecine », éditionMalone, Paris, p .845.
- **Godley, L. A., Churpek, J. E., & Decker, B. (2022).** Inherited Predisposition to Myeloid Neoplasms. In UpToDate.
- **Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, et al. (2013).** Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. Sep;24(9):2206-23.

- **Goldhirsch, A., Winer, E. P., Asuncion, N., Coates, A. S., de Gramont, A., Di Leo, A., ... & Thürlimann, B. (2015).** A St. Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Annals of Oncology*, 26(8), 1533-1547.
- **Haute Autorité de Santé.** (n.d.). Évaluation de l'acte de recherche ou de quantification du gène de fusion BCR-ABL par RT-PCR dans le diagnostic et le suivi thérapeutique des leucémies myéloïdes chroniques et des leucémies lymphoblastiques aiguës : argumentaire.
- **Hammond ME et al.,** *J Clin Oncol.* **2010**;28(16):2784–2795.
doi:10.1200/JCO.2009.25.6529.
- **Inoue, K., & Fry, E. A. (2015).** Aberrant splicing of estrogen receptor, HER2, and CD44 genes in breast cancer. *Genetics & epigenetics*, 7, GEG-S35500.
- **J.SAGLIER, P. BEUZEBOC, A. POMMEYROL, A. TOLEDANO. (2003),** « cancer du sein, réponses au quotidien », 3 em édition, Paris, p. 5-6.
- **Kavita sangwan, suman khurana, Pratibha Dhakla. (avril 2023),** Imatinib Analogs in Chronic Myeloid Leukemia: a Systematic Qualitative Review.
- **Kwan, M. L., et al. (2010).** Germline BRCA1/2 mutations and risk of hematologic malignancies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19(5), 1400-1406.
<https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0590>
- **Kurian, A. W., Ward, K. C., Hamilton, A. S., Deapen, D. M., Abrahamsen, P., Bondarenko, I., ... & Latz, S. (2018).** Uptake, results, and outcomes of germline multiple-gene sequencing after diagnosis of breast cancer. *JAMA Oncology*, 4(8), 1066-1072.
- **Le Corgne A. (2016),** Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein après chirurgie mammaire.
- **Lechat P. (2006).** Pharmacologie DCEMI, Ed : CH4-PS. Paris. p : 353-354.
- **Lefebvre, C., Bachelot, T., Filleron, T., Pedrero, M., Campone, M., Soria, J. C., ... & André, F. (2016).** Mutational profile of metastatic breast cancers: a retrospective analysis. *PLoS medicine*, 13(12), e1002201.
- **Adithya Chennadhavani, Varun lyengar, Shira kummar r, Mukkamalla, Alex Shimanovsky 2023.** Leukemia
- **Loibl, S., Darb-Esfahani, S., Huober, J., Klimowicz, A., Furlanetto, J., Lederer, B., ... & Denkert, C. (2016).** Integrated analysis of PTEN and p4EBP1 protein expression as predictors for pCR in HER2-positive breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 22(11), 2675-2683.
- **Mahnane, M, M. HAMDI Cherif. (2012),** « épidémiologie du cancer du sein en Algérie », 9ème séminaire intensif en oncologie, Algérie, 18 Février, P 11-13.

- **Mann Zoya, Manisha sengar, Yogesh kumar venna , Raja Rjalingam, Pawan Kumar, mars 2022.** Hematopoietic stem cell factors : their functional role in self-renewal and clinical aspects.
- **Mark P Little, Richard Wakeford, David Borrego, Benjamin French, Lydia B Zablotska, M Jacob Adams, Rodrigue Allodji, Florent de Vathaire, Choonsik Lee, Alina V Brenner, Jeremy S Miller, David Campbell, Mark S Pearce , Michele M Doody, Erik Holmberg, Marie Lundell, Siegal Sadetzki, Martha S Linet, Amy Berrington de González. (AUG 2023),** Leukaemia and myeloid malignancy among people exposed to low doses (<100 mSv) of ionising radiation during childhood: a pooled analysis of nine historical cohort studies.
- **Meyer C., Burmeister T., Gröger D., Tsaur G., Fehina L., Renneville A., Sutton R., Venn N. C., Emerenciano M., Pombo-de-Oliveira M. S., Barbieri Blunck C., Almeida Lopes B., Zuna J., Trka J., Ballerini P., Lapillonne H., ... Marschalek R. (2018).** The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia.Feb*;32(2): 273–284. doi:10.1038/leu.2017.213.
- **Mobeen Z. Haider 1, Faiz Anwer, Genetics, 2023.** Philadelphia Chromosome.
- **Monge Marine, (2006),** « cancérologie et biologie, marqueurs tumoraux organe par organe », Elsevier Masson, p.29-30.
- **Morton LM et al. (2014):** Leukemia following breast cancer: Role of therapy and other risk factors. *Journal of Clinical Oncology*. 32(4):301-308.
- **National Cancer Institute. (2023).** Radiation Therapy for Breast Cancer. [Disponible sur cancer.gov].
- **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Breast Cancer.** Version 4.2024. [Disponible sur NCCN.org].
- **Ng, A. K., et al. (2020).** Therapy-Related Myeloid Neoplasms after Breast Cancer Treatment: Incidence, Risk Factors, and Outcomes. *J Clin Oncol*, 38(15), 1641-1650. [PMID: 32271390].
- **Olivier et al., Cancer Research, 2010.** PMID : 20484095.
- **Organisation Mondiale de la Santé (OMS). (2024).** Données sur le Cancer du Sein : Vue d'ensemble Globale. (Publication interne de l'OMS).
- **Padaro E., Magnang H., et al. (2018).** Types of bcrabl gene transcript variants and their correlation with blood count in chronic myeloid leukemia. *Pan African Medical Journal*. 30:221. doi:10.11604/pamj.2018.30.221.9821.

- **Paik, S., Shak, S., Tang, G., Kim, C., Baker, J., Cronin, M., ... & Wickerham, D. L. (2004).** A multigene assay to predict recurrence in node-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 351(27), 2817-2826.
- **Petridou E.Th., Georgakis M.K., Erdmann F., Ma X., Heck J.E., Auvinen A., Mueller B.A., Spector L.G., Roman E., Metayer C., Magnani C., PombodeOliveira M.S., Ezzat S., Scheurer M.E., Mora A.M., Dockerty J.D., Hansen J., Kang A.Y., Wang R., Doody D.R., Kane E., Rashed W.M., Dessypris N., Schüz J., InfanteRivard C., Skalkidou A. (2018).** Advanced parental age as risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia: results from studies of the Childhood Leukemia International Consortium. *European Journal of Epidemiology*. Oct;33(10):965–976. doi:10.1007/s10654-018-0402-z.
- **Petrucelli,N., Daly, M.B., Pal, T. (2016),** BRCA1- andBRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer, GeneReviews. University of Washington, Seattle (WA).
- **Piffer et al., 2018: Piffer, A., Luporsi, E., & Mathelin, C. (2018).** PALB2, gène majeur de susceptibilité au cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 46(10-11), 701-705.
- **Qu, S., Long, J., Cai, Q., Shu, X. O., Est, H., Gao, Y. T., & Zheng, W. (2008).** Genetic polymorphisms of metastasis suppressor gene NME1 and breast cancer survival. *Clinical Cancer Research*, 14(15), 4787-4793.
- **Rad A., Häggström M. (2009).** Hematopoiesis (human) diagram. Wikimedia Commons.
- **Roma V Rajput, Danielle E Arnold, 2023.** GATA2 Deficiency: Predisposition to Myeloid Malignancy and Hematopoietic Cell Transplantation.
- **Rosenberg PS et al. (2020):** Germline mutations and risk of therapy-related myeloid neoplasms. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 17(9):528–542.
- **Schmidt L., Heyes E., Scheiblecker L., Eder T., Volpe G., Frampton J., Nerlov C., Valent P., Grembecka J. & Grebien F. (2019).** CEBPAmutated leukemia is sensitive to genetic and pharmacological targeting of the MLL1 complex. *Leukemia*. Jul;33(7):1608–1619. doi:10.1038/s41375-019-0382-3.
- **Scotte F., Colonna P., Andrieu J-M., (2008),** « cancérologie », Nouvelle édition Masson, p .177.
- **Senapati Jayastu, Sanam Loghavi, Jennifer Marvin-Peek, Guillermo Garcia-Manero, Tapan M Kadia, Gautam Borthakur, Naval Daver, Nicholas J Short, Nitin Jain, Ghayas C Issa, Fadi Haddad, Danielle Hammond, Kelly Chien, Guillin Tang, Beenu Thakral, Guillermo Montalban-Bravo, Naveen Pemmaraju, Alexandre Bazinet, Mahesh Swaminathan, Sherry Pierce, Hussein A Abbas, Patrick Reville, Uday Popat, Elizabeth Shpall, Richard Champlin, Elias Jabbour, Farhad Ravandi, Hagop M Kantarjian,**

Courtney D DiNardo may 2025, Clinico-Genomic Interrogation of Secondary-Type Acute Myeloid Leukemia: Response and Outcomes to Contemporary Therapies.

- **SephireTN. (2021):**
<https://m.facebook.com/SephireTN/photos/a.2074244229536872/2673618599599429/?type=3>.
- **Shiloh, *Nat Rev Cancer*, 2003.** PMID: 12724731.
- **Société Européenne d'Oncologie Médicale (ESMO). (2024).** Lignes Directrices pour le Traitement du Cancer du Sein Précoce. (Consensus ESMO).
- **Stanulla M., Dagdan E., Zaliova M., et al. (2018).** IKZF1⁺ defines a new minimal residual disease-dependent very-poor prognostic profile in pediatric Bcell precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* Apr 20;36(12):1240–1249.
- **Su Y, Wang X, Yu J, Xu L, & Xu L. (2015).** The clinicopathological significance and drug target potential of FHL1 in breast cancer, a meta-analysis and literature review. *Drug design, development and therapy*, 5439-5445.
- **Takaoka M, Miki Y. (2018),** BRCA1 gene: function and deficiency. *Int J Clin Oncol*;23:36344. <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1182-2>.
- **Thompson & Easton, *Nat Rev Cancer*, 2002.** PMID: 12177699.
- **Tung, N., Boughey, J. C., & Arun, B. K. (2021).** Hereditary Breast Cancer: From Genetic Counseling to Treatment. *JAMA*, 325(2), 173-183.
- **Vakiti Anusha;Samuel b,Reymolds;Prerna Mewawalla 2024Apr 27.** Acute myeloid leukemia.
- **Varma M, Bousquet G, Plassa L.F. et al., 2011.** TP53 status and response to treatment in breast cancers. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:284584.
- **Verbeke S. (2010).** Etude des voies de signalisation du récepteur p75NTR impliquées dans la croissance des cellules de cancer du sein.
- **Veronese S., Moroni M., Stella M., Pedrazzoli P., Pirovano M. & Boveri E.(2016).** c.428T>C (p.V143A) homozygous mutation in TP53 gene as a possible mechanism of resistance to trastuzumab therapy in gastric cancer. *Acta Oncologica*, 55(11): 1373–1375.
- **Walker-Smith, T. L., & Peck, J. (2019).** Genetic and genomic advances in breast cancer diagnosis and treatment. *Nursing for Women's Health*, 23(6), 518-525.
- **WITTEN Jean- Pierre. (2012),** « la rousse médicale », 2^{ème} édition, Italie. p 155.
- **Wolff AC et al. (2018),** *Arch Pathol Lab Med.* 142(11):1364–1382.

- **Yaker. (1985).** Cancerologie generale, Ed : office des publications universitaire (Algerie). P : 20-40.
- **Yeloussi Estella,.mai,29,2024.** Information hospitaliere:moelle osseuse :definition,roles,maladie et traitements.

Annexes

Fiche de Patient

Néoplasie de sein

Non :

Prénom :

Date de naissance : Age :

Age de diagnostic :

Antécédent personnel :

.....

.....

.....

.....

.....

Antécédent familial :

.....

.....

.....

.....

Arbre génétique :

Leucémie

Non :

Prénom :

Date de naissance : Age :

Age de diagnostic :

Antécédent personnel :

.....

.....

.....

.....

.....

Antécédent familial :

.....

.....

.....

.....

Arbre génétique :

Fiche de Patient

Histoire de malade :

.....

.....

Délais de diagnostic :

.....

.....

Classifications cliniques :

CTNM :

.....

Pathologie TNM :

.....

Pièce opératoire :

.....

Type histologique :

.....

Grade SBR :

.....

Envole vasculaire :

.....

Carcinome in situ :

.....

Maladie fibrokystique :

.....

Infiltration membranaire :

.....

Suivie depuis :

Histoire de malade :

- CCD :

- Examen clinique :

- Outil de diagnostic:

○ FNS:

○ Frottis sanguin :

○ Myélogramme :

○ Cytogénétique :

.....

○ Caryotype :

.....

○ PCR :

Fiche de Patient

Immuno- histochimique :

- Récepteur estrogénique :

.....

- Récepteur progestatique :

.....

- HER2 :

.....

- KI67 :

.....

Type de traitement :

- Chirurgie :

.....

- Chimiothérapie :

.....

- Radiothérapie :

.....

- Hormonothérapie :

.....

Traitement

Thérapie ciblée :

Type de la thérapie :

Evolution :

.....

.....

.....

.....

Impact sur l'évolution de la maladie sur le plant
thérapeutique :

.....

.....

.....

.....

.....

Evolution :

.....

.....

.....

.....

.....

Matériels :

1. Matériels :

1.1. La salle de culture :

- La hotte à flux laminaire
- Centrifugeuse
- L'étuve à 37°
- Hotte chimique
- Distillateur
- Congélateur
- Balance
- Pipette de transfert
- Tube
- Gants
- Blouse
- Masque

1.2. La salle de lecture

- Microscope (Meta system)
- PC
- Imprimante

2. Produits préparés :

2.1. RPMI complet :

- RPMI 500ml – 100ml
- Sérum de veau fœtal 100ml
- Antibiotique 5ml
- 1cc d'héparine pure

2.2. KCL : 2.8g de KCL poudre dans 500ml de l'eau distillée

2.3. Fixateur : 3cc de méthanol + 1cc d'acide acétique

Matériels :

1. Prélèvement biologique :
 - Sang médullaire (moelle osseuse) ou sang périphérique
 - Tube hépariné
2. Milieu de culture :
 - Milieu RPMI complet :
 - RPMI 500 ml - 100 ml
 - Sérum de veau fœtal 100 ml
 - 1 cc d'héparine pure
 - Héparine :
 - 1/10 : 1 ml d'héparine pure
 - → Compléter à 10 ml d'eau phi
 - 2ssc :
 - 100 ml de 20 ssc
 - → Compléter à 500 ml d'eau distillée
 - 1,5 cc de l'IGPAL
 - Igpal 0,1 :
 - 100 ml de 20 ssc
 - → Compléter à 1000 ml d'eau distillée
 - 1 cc de l'igpal
 - Igpal 0,3 :
 - 10 ml de 20 ssc
 - → Compléter à 500 ml d'eau distillée
 - 1,5 cc de l'igpal
 - Tween :
 - 100 ml de 20Scc
 - → Compléter à 1000 ml de l'eau distillée
 - 500 ml de tween
3. Étape de culture :
 - Étuvage à 37°C pendant 24 à 72 h
 - Boîte à culture ou tube flacon



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة سعد دحلب (1)

Université Saad Dahlab-Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de Master 2

Filière : Sciences de la Nature et de la Vie

Option : Génétique

Thème

**Etude génétique de l'association entre le
cancer du sein et leucémie à propos de 4 cas**

Présenté par :

Soutenu le :10/07/2025

➤ KERMOUCHE Samah

➤ SAIDANI Fatiha

Devant le jury :

Nom

Mme SAYAD. M

Mme AMOKRANE. A

Mme CAID. N

Mme GUESSAIBIA. N

Grade/Lieu

MCB/USDB1

MCB/USDB1

PROFESSEUR/USDB1

MCA/USDB1

Qualité

Présidente

Examinatrice

Promotrice

Co-promotrice

Année universitaire :2024/2025