



République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et des Sciences de la Terre
et de l'Univers
Département de Biologie



Mémoire

Présenté par :

Bensalah Riham Malek & Bensabri Manel

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie Moléculaire et Cellulaire

Thème

**De l'épidémiologie à la génétique moléculaire :
Etude descriptive du cancer dans la région de Remchi et conception d'amorces
pour l'analyse de quatre polymorphismes du gène TP53 associés à la
susceptibilité aux cancers**

Soutenu .../06/2026, devant le jury composé de :

Présidente : Pr Dali Majda

Examinatrice : Dr Berrahoui Samira

Encadrante : Pr Medjati Nouria

Invitée : Dr Chebieb Ikram

Année universitaire 2025-2026

Résumé :

Le cancer constitue aujourd'hui un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale en raison de son incidence croissante et de sa forte mortalité. Parmi les facteurs génétiques impliqués dans la carcinogenèse, le gène TP53 occupe une place centrale grâce à son rôle essentiel dans la régulation du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, la sénescence et l'apoptose. Les altérations de ce gène figurent parmi les anomalies génétiques les plus fréquemment observées dans les cancers humains et sont souvent associées à un pronostic défavorable.

L'objectif principal de ce travail était de caractériser le profil épidémiologique, clinique et biologique des patients atteints de cancer dans la région de Remchi. Le second objectif consistait à identifier les polymorphismes mononucléotidiques (SNPs) les plus étudiés du gène TP53, susceptibles d'influencer le risque de cancer ou son évolution, et à concevoir des amorces spécifiques en vue d'un futur génotypage par PCR-RFLP permettant d'évaluer leur impact dans la population de la wilaya de Tlemcen.

Pour atteindre ces objectifs, une étude rétrospective a été menée auprès de 31 patients atteints de différents types de cancer. Les données démographiques, cliniques et biologiques ont été collectées puis analysées à l'aide du logiciel SPSS afin d'étudier les associations entre les différents paramètres.

Les résultats ont montré que le cancer du sein était prédominant chez les femmes (56 %), tandis que la leucémie et le cancer de la prostate étaient les plus fréquents chez les hommes (33,3 % chacun), avec une différence hautement significative selon le sexe ($p = 0,000$). Les antécédents familiaux de cancer étaient significativement plus fréquents chez les femmes que chez les hommes ($p = 0,004$), suggérant une contribution génétique importante, notamment dans le cancer du sein. En revanche, les paramètres biochimiques étudiés n'ont pas montré de différences significatives entre les différents types de cancer. Une forte corrélation positive a toutefois été observée entre la créatinine et le ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR) ($r = 0,822$; $p = 0,007$), indiquant un possible lien entre dysfonction rénale et inflammation systémique.

Par ailleurs, l'étude bio-informatique a permis de concevoir et de valider quatre paires d'amorces PCR spécifiques ciblant les polymorphismes rs1042522, rs1800371, rs1800372 et rs1625895 du gène TP53.

En conclusion, cette étude apporte des données préliminaires sur les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des cancers dans la région de Remchi. Elle met également en évidence l'intérêt de l'étude des polymorphismes du gène TP53 dans la

compréhension des mécanismes de la carcinogenèse et fournit des outils moléculaires utiles pour de futurs travaux de génotypage dans la population de la wilaya de Tlemcen.

Mots clés

Le cancer, approche épidémiologique, région de Remchi, le gène TP53, SNPs, amorces.

الملخص

يُعدّ السرطان مشكلة صحية عامة رئيسية على مستوى العالم نظراً لتزايد انتشاره وارتفاع معدل الوفيات الناجمة عنه. دوراً محورياً نظراً لدوره الأساسي في تنظيم TP53 ومن بين العوامل الوراثية المتورطة في التسرطن، يلعب جين دورة الخلية، وإصلاح الحمض النووي، والشيخوخة الخلوية، والاستماتة الخلوية. وتُعدّ الطفرات في هذا الجين من أكثر التشوهات الجينية شيوعاً في سرطانات الإنسان، وغالباً ما ترتبط بتوقعات سيئة للمرض.

كان الهدف الرئيسي لهذه الدراسة هو توصيف الخصائص الوبائية والسريية والبيولوجية لمرضى السرطان في منطقة TP53 دراسةً في جين (SNPs) الرمشي. أما الهدف الثانوي فكان تحديد أكثر تعددات أشكال النوكليوتيدات المفردة لتحديد النمط PCR-RFLP والتي قد تؤثر على خطر الإصابة بالسرطان أو تطوره، وتصميم بادئات نوعية لتقنية الجيني مستقبلاً لتقييم تأثيرها على سكان محافظة تلمسان. ولتحقيق هذه الأهداف، أُجريت دراسة استرجاعية على 31 مريضاً مصاباً بأنواع مختلفة من السرطان. جُمعت البيانات الديموغرافية والسريية والبيولوجية، ثم حُللت باستخدام لدراسة العلاقات بين مختلف المتغيرات SPSS برنامج.

أظهرت النتائج أن سرطان الثدي كان أكثر شيوعاً بين النساء (56%)، بينما كان سرطان الدم وسرطان البروستاتا أكثر وكان وجود تاريخ (p = 0.000) شيوعاً بين الرجال (33.3% لكل منهما)، مع وجود فرق دال إحصائياً بين الجنسين مما يشير إلى وجود (p = 0.004) عائلي للإصابة بالسرطان أكثر شيوعاً بشكل ملحوظ لدى النساء مقارنةً بالرجال عامل وراثي مهم، لا سيما في سرطان الثدي. في المقابل، لم تُظهر المتغيرات البيوكيميائية المدروسة فروقاً دالة إحصائياً بين أنواع السرطان المختلفة. ولوحظ ارتباط إيجابي قوي بين الكرياتينين ونسبة العدلات إلى اللمفاويات مما يشير إلى وجود صلة محتملة بين خلل وظائف الكلى والالتهاب الجهازية (NLR) (r = 0.822؛ p = 0.007).

علاوة على ذلك، مكّنت دراسة المعلوماتية الحيوية من تصميم والتحقق من صحة أربعة أزواج من بادئات تفاعل rs1800371 و rs1042522 ، وهي TP53 النوعية التي تستهدف تعدد أشكال جين (PCR) البوليميراز المتسلسل rs1800372 و rs1625895.

في الختام، تُقدّم هذه الدراسة بيانات أولية حول الخصائص الوبائية والسريية والبيولوجية للسرطانات في منطقة في فهم آليات التسرطن، وتوفّر أدوات جزيئية TP53 الرمشي. كما تُسلّط الضوء على أهمية دراسة تعدد أشكال جين مفيدة لدراسات التنميط الجيني المستقبلية في سكان محافظة تلمسان.

الكلمات المفتاحية

الطفرات، المنهج الوبائي، تطور TP53 ،السرطان، العوامل الوراثية.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

À mes très chers parents,

Ces deux êtres exceptionnels qui ont tout sacrifié pour me voir réussir. Vos prières, votre amour inconditionnel et vos encouragements sans faille ont été le souffle qui m'a portée jusqu'à ce jour. Aucun mot, aucune page, aucun diplôme ne saurait exprimer ce que je vous dois. Que Allah vous accorde santé, bonheur et longue vie.

À mes chers frères, grands et petits, Nadjib, Wassim,

Vous qui avez grandi à mes côtés, qui avez partagé mes joies et mes peines avec une tendresse sincère. Votre présence dans ma vie est une bénédiction que je chéris chaque jour davantage.

À toute ma famille,

À chaque membre qui de près ou de loin, m'a entourée de chaleur et d'affection. Votre soutien moral a été un pilier solide sur lequel je me suis toujours appuyée.

À mes amis proches Hadjer, Marwa, Ahlem, Nihel, Rania, Ghizlene, Meriem,

Pour leur présence indéfectible et leurs encouragements constants, pour tous les souvenirs précieux que nous avons construits ensemble et qui resteront gravés dans ma mémoire. merci à tout .

À mes chères amies et camarades,

Compagnes de route, complices des longues nuits d'études et des moments de doute comme de bonheur. Vous avez rendu ce chemin plus beau et plus léger. Que notre amitié traverse le temps et les distances.

À mon binôme,

Je remercie chaleureusement mon binôme pour ça patience infinie et la confiance inébranlable tout au long de ce parcours, qui ont fait de cette collaboration une véritable réussite.

À tous ceux qui croient que la science est un chemin vers la lumière.

Ce travail est le vôtre autant que le mien.

Bensalah riham malek

Dédicace

Je dédie ce travail :

À moi-même, pour ma force face aux épreuves.

À mes chers parents,

Pour leur amour inconditionnel, leurs sacrifices et leur soutien indéfectible tout au long de mon parcours. Merci d'avoir toujours cru en moi.

À mes frères ilyes, Marwa, Riyad et wissem,

Pour leur présence, leurs encouragements et les moments de complicité qui m'ont permis de garder l'équilibre.

À mon binôme,

Ma partenaire de galère et de réussite. Ce travail est le fruit de notre complicité, de nos débats et de notre persévérance. Merci pour cette collaboration inoubliable.

À tous mes amis et plus précisément sihem et douaa,

Pour leur écoute, leurs rires et leur soutien qui ont rendu ces années d'études tellement plus belles.

Et enfin, à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à mon parcours et à la réalisation de ce mémoire, j'adresse mes plus sincères remerciements

Bensabri manel

Remerciement

Avant toute chose, j'adresse mes remerciements les plus sincères et ma profonde gratitude à Allah le Tout-Puissant, qui m'a accordé la force, la patience et la détermination nécessaires à l'accomplissement de ce modeste travail.

C'est avec une immense fierté je tiens à exprimer ma plus vive gratitude à notre encadreur Mme Medjati Noria, Maître de conférences au département de Biologie de l'Université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail. Sa rigueur scientifique, sa bienveillance, sa précieuse disponibilité et ses remarques éclairées ont été une source d'inspiration tout au long de cette aventure intellectuelle. Veuillez trouver ici Madame l'expression de notre profond respect et de sincère admiration.

J'adresse mes remerciements les plus respectueux aux honorables membres du jury qui ont accepté d'évaluer ce travail :

À Mme Dali Youcef majda, Professeur au département de Biologie de l'Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen, pour l'immense honneur qu'elle me fait en acceptant de présider le jury de cette soutenance. Veuillez recevoir Madame l'expression de ma haute considération et de mon profond respect.

À Mme Berrahoui Samira, pour l'intérêt qu'elle a bien voulu porter à ce travail et pour avoir accepté de l'examiner avec attention. Je lui adresse mes remerciements les plus chaleureux et ma sincère reconnaissance.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Chebieb Ikram doctorante en Biologie moléculaire et cellulaire, pour son aide précieuse, sa générosité intellectuelle, ses conseils avisés et sa patience exemplaire tout au long de la rédaction de ce mémoire. Sa présence a été un soutien inestimable.

J'exprime toute ma gratitude et ma sympathie au centre hospitalo-universitaire de remchi pour les facilités nécessaires au bon déroulement de ce travail.

Je remercie chaleureusement l'ensemble du personnel du laboratoire « EPSP a remchi » pour leur aide tout au long de ce parcours.

Enfin, j'adresse mes remerciements les plus sincères à tous les enseignants qui ont jalonné mon parcours académique et qui, par leur savoir et leur dévouement ont forgé en moi la passion de la science et l'amour du savoir.

Merci infiniment à tous.

Liste des figures

Figure 01 : Distribution des mutations de TP53 et leurs impacts sur différents types de cancers	11
Figure 02 : Localisation de la zone d'étude	13
Figure 03 : Identification de la séquence du gène à l'aide de la base de données NCBI	16
Figure 04 : Les étapes de génération des amorces via Primer-BLAST	17
Figure 05 : Les étapes de la vérification via la plateforme UCSC in silico PCR.....	19
Figure 06 : Localisation exacte du SNP(rs1042522) obtenue via la plateforme NCBI.....	20
Figure 07 : Procédure d'utilisation de SpliceAI pour la prédiction des sites d'épissage.....	21
Figure08 : Corrélation linéaire entre la créatinine sérique et le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) chez les femmes.....	29
Figure 09 : : Corrélation linéaire entre les taux plasmatiques de triglycérides et de créatinine chez les hommes	31
Figure 10 : Recherche de la séquence du polymorphisme (rs 1042522) dans la base de donnée SNP du NCBI.....	34
Figure 11 : La séquence d'intérêt du polymorphisme rs 1042522.....	34
Figure 12 : Conception des amorces spécifiques par Primer-BLAST (NCBI)	35
Figure13 : Représentation graphique des paires d'amorces conçues par Primer-BLAST (NCBI).....	35
Figure14 : Validation in silico des amorces par alignement sur UCSC Génome Browser.....	37
Figure15 : Analyse des caractéristiques des amorces forward et reverse via UCSC	37
Figure 16 : Vérification de l'amplification de la 1ère paire d'amorce à l'aide de l'outil UCSC.....	37

Liste des tableaux

Tableau 01 : Données descriptives de la population étudiée	22
Tableau 02 : Paramètres biologiques de la population étudiée selon le sexe	24
Tableau 03 : Comparaison des paramètres selon le type de cancer (sein, leucémie, prostate)..	25
Tableau 04 : Bilan biochimique et hématologique selon le type de cancer.....	27
Tableau 05 : Les associations significatives entre les paramètres cliniques et biologiques chez les patients.....	28
Tableau 06 : Les associations significatives entre les paramètres cliniques et biologiques chez les patients	30
Tableau 07 : Les associations entre les paramètres cliniques, biologiques et inflammatoires chez les patientes en surpoids.....	32
Tableau 08 : Associations entre les paramètres cliniques, biologiques et inflammatoires chez les patientes obèses.....	33
Tableau 09 : Les amorces des SNP exoniques et introniques identifiés pour la PCR	36
Tableau 10 : Prédiction des effets des SNP sur l'épissage via Splice AI	38

Listes d'abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique
ARN : Acide ribonucléique
SNP : Single Nucléotide Polymorphisme
SNV : Variation mononucléotidique
TP53 : Gène de la protéine tumorale p53
p53 : Protéine suppresseur de tumeur p53
PI3K: Phosphatidylinositol 3-kinase
Akt: Protéine kinase
GST: Glutathione S-Transferase
KRAS: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
DMBA : 7,12-Diméthylbenz[a]anthracène
TPA : 12-O-Tétradécanoylphorbol-13-acétate
PKC: Protéine Kinase C
MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase
STAT3: Mitogen-Activated Protein Kinase
NF- κ B: Nuclear Factor Kappa B
AP-1: Activator Protein 1
ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinase
Ras: Rat Sarcoma
JAK: Janus Kinase
mTOR: Mammalian Target Of Rapamycin
DAG: Diacylglycérol
MEK: MAPK/ERK Kinase
GSK: Glycogen Synthase Kinase
VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor
Bcl-XL: B-cell Lymphoma-extra Large
c-Myc: Cellular Myelocytomatosis Oncogene
ROS : Reactive Oxygen Species (Espèces Réactives de l'Oxygène)
MDMX : Mouse Double Minute X (aussi appelé MDM4)
pRb: Protéine du Rétinoblastome
PIG3: p53-Inducible Gene 3

SASP: Senescence-Associated Secretory Phenotype

PIP2: Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

CDK : Kinase dépendante des cyclines

MDM2 : Mouse double minute 2

UTR : Région non traduite (5'UTR / 3'UTR)

CpG: Cytosine-phosphate-Guanine

CSC : Cellules souches cancéreuses

TEM : Transition épithélio-mésenchymateuse

WTp53 : Wild Type p53

MTp53 : Mutant p53

BAX : BCL_2 associated x protein

Table des matières

RESUME	I
DEDICACES	III
REMERCIEMENTS	V
LISTE DES FIGURES	VI
LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTE DES ABREVEATIONS	VIII
INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	
1. Mécanismes moléculaires de la cancérogénèse	3
1.1. Le cycle cellulaire	4
1.2. Les voies de signalisation impliquées	5
1.3. Instabilité génomique	6
2. La protéine p53	6
2.1. Rôle de p53 en tant que suppresseur de tumeurs	7
2.2. MDM2	8
2.3. Le gène TP53	8
2.3.1. Les différents SNP en relation avec le cancer	9
3. Importance clinique et objectifs de l'étude	12
CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODE	
1. Enquête épidémiologique	13
1.1. Présentation de la zone d'étude	13
1.2. Population d'étude	13
1.3. Recueil d'informations	14
1.4. Prélèvements sanguins	14
1.5. Paramètres analysés et appareillage	14
1.6. Analyse statistique	14
2. Etude Bio-informatique	15
2.1. Elaboration des amorces	15
2.1.1. Recherche de la séquence du gène TP53	15
2.1.2. Méthode appliquée	16
2.2. Les critères de conception et de validation des amorces spécifiques	17
2.3. Vérification in silico de la qualité et de la performance des amorces	19
2.4. Etude de l'effet des SNP sur l'expression génétique	20
CHAPITRE III : RESULTATS ET INTERPRETATIONS	
1. Enquête épidémiologique	22
1.1. Caractéristiques de la population étudiée selon le sexe	22
1.2. Caractéristiques de la population étudiée selon type de cancer	25
1.3. Etude d'association entre les paramètres étudiées	28
2. Etude bio-informatique	33
2.1. Les différents SNP du gène TP 53 sur NCBI	33
2.2. Obtention des amorces	34
DISCUSSION	40
CONCLUSION	45
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	46
ANNEXES	51

Introduction générale

Le cancer figure parmi les principales causes de mortalité à l'échelle mondiale, regroupant plus de 200 maladies spécifiques, toutes unies par la caractéristique commune d'une multiplication cellulaire incontrôlée et d'un potentiel de métastase (Hyndman, 2016). On peut noter son apparence, sa rapidité de propagation et son comportement souvent perçu comme une « morsure » sur le corps (J. S. Brown et al., 2023).

Près de 20 millions de nouveaux cas de cancer et environ 9,7 millions de décès ont été enregistrés à l'échelle mondiale. En Afrique, plus de 1,15 million de nouveaux cas et 754 574 décès ont été enregistrés. Tandis qu'en Algérie, 64 713 nouveaux cas de cancer et 35 778 décès ont été estimés en 2022. Ces données illustrent l'importance croissante de cette maladie et mettent en évidence la nécessité de renforcer la recherche, le dépistage précoce ainsi que les stratégies de prévention (Filho et al., 2025).

Les cancers diffèrent considérablement par leur étiologie. L'éventail diversifié des causes du cancer pose des défis. Il partage des mutations et des facteurs de risque communs tels que les modifications de l'ADN. L'exposition aux cancérigènes environnementaux entraînent généralement l'apparition et l'accumulation fréquentes de mutations sporadiques. Certaines modifications somatiques donnent à une cellule des propriétés qui lui autorisent à déjouer les processus de régulation qui supervisent la croissance et la division cellulaires normales. Les « caractéristiques du cancer » permettent à une cellule de se diviser de manière anormale et lui confèrent la capacité de croître dans des lieux distants de la tumeur d'origine. Les caractéristiques clés comprennent : une prolifération continue et une immortalité ; l'évasion de l'apoptose et la répression de la croissance ; une instabilité génomique ; la stimulation de l'angiogenèse et de l'inflammation ; ainsi que l'invasion et les métastases (Hyndman, 2016).

L'avancement en la biologie moléculaire a permis de réaliser que les cellules cancéreuses traversent une série de mutations motrices, ou « événements déclencheurs », conduisant à une multiplication incontrôlée, à l'impossibilité de se différencier et à la pénétration réussie des tissus sains. Ainsi, le cancer a été envisagé comme une « maladie des gènes » (J. S. Brown et al., 2023).

Parmi les gènes impliqués dans ce processus, TP53 occupe une place centrale en raison de son rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité du génome. La protéine p53 intervient en réponse aux dommages de l'ADN en induisant l'arrêt du cycle cellulaire, la réparation des lésions ou l'apoptose des cellules irrémédiablement altérées (H. Zhang et al., 2024). Lorsque ces

mécanismes de surveillance sont compromis, les cellules porteuses d'anomalies génétiques peuvent survivre, proliférer et accumuler de nouvelles mutations favorisant le développement tumoral(Bruzzese et al., 2025). Certains polymorphismes nucléotidiques (SNPs) du gène TP53 peuvent également influencer l'efficacité fonctionnelle de la protéine p53. Ces variations génétiques sont susceptibles de modifier la réponse cellulaire aux dommages de l'ADN, la capacité apoptotique ou encore l'expression du gène(Sasaki et al., 2023). Ainsi, plusieurs SNPs de TP53 ont été associés à une susceptibilité accrue à différents types de cancers, faisant de ces variantes des biomarqueurs potentiels du risque carcinologique(Antolino et al., 2025). Leur étude contribue à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires de la cancérogenèse et de la variabilité individuelle face au risque de cancer(Baliakas & Soussi, 2025).

Chapitre I :
Synthèse
bibliographique

1. Mécanismes moléculaires principaux de la cancérogénèse :

L'évolution du cancer est un processus graduel et étalé dans le temps, généralement sur plusieurs années. Il commence par une mutation initiale dans un gène régulateur d'une cellule souche adulte (Compton, 2020).

Les phases initiales du processus tumoral sont l'initiation et la promotion. L'initiation peut survivre de manière spontanée ou être induite par un mutagène interne ou externe (tels que les espèces réactives de l'oxygène ou de la fumée de cigarette, respectivement)(Hyndman, 2016). Les agents déclencheurs altèrent l'ADN et sont ainsi susceptibles de stimuler des proto-oncogènes (tels que KRAS) et d'inhiber des gènes suppresseurs de tumeur (GST) comme TP53 (Kim et al., 2023a) . Le matériel génétique des cellules subit des dommages, et si ces derniers ne sont pas identifiés par les mécanismes de réparation avant la prochaine division, la mutation est transférée aux cellules filles, sous l'effet de facteurs de croissance. Un promoteur est une substance qui a peu ou pas de potentiel cancérogène, mais qui peut stimuler la croissance des tumeurs lorsqu'elle est appliquée après un facteur initiateur(Kim et al., 2023b) .Lorsque la peau est fréquemment exposée à un agent promoteur (comme les rayons UV ou certains produits chimiques), ces agents provoquent une prolifération clonale des cellules initiées sans impacter les cellules voisines qui ne sont pas initiées (Rundhaug & Fischer, 2010).

Le modèle traditionnel utilisé pour étudier le rôle des initiateurs et des promoteurs tumoraux est celui de la cancérogénèse chimique cutanée chez la souris. Ce modèle a montré que l'application d'une faible dose de 7,12-diméthylbenz[a]anthracène (DMBA), un composé du goudron, suivie d'un traitement par le promoteur tumoral 12-O-phorbol-12-myristate-13-acétate (TPA), induit la formation de carcinomes cutanés. Le TPA agit par interaction avec la protéine kinase C (PKC), laquelle active ensuite la voie des kinases activées par les mitogènes (MAPK). L'activation de cette voie entraîne une stimulation de la prolifération cellulaire.

Par la suite, le modèle cutané murin a été largement utilisé pour étudier les anomalies génétiques ainsi que les voies de signalisation impliquées aux différentes étapes du développement tumoral (Hyndman, 2016). Au cours de la seconde phase, les cellules mutées connaissent de nombreuses divisions et leur développement n'est plus entravé, puisqu'elles deviennent imperméables aux signaux d'apoptose. Ainsi , la tumeur se développe en taille, mais les cellules restent limitées à un seul organe (Compton, 2020). Les cytokines inflammatoires contribuent également à la promotion tumorale. Ce processus a été initialement prouvé grâce à des modèles muraux du

côlon, de la peau et du foie. Les cytokines stimulent des facteurs de transcription comme STAT3, NF- κ B et AP-1, qui ensuite, encouragent la transcription des gènes essentiels à la prolifération et à la survie (Hyndman, 2016).

La progression tumorale et la métastase se produisent suite à des altérations génétiques additionnelles, comme des modifications dans l'expression des gènes (Hyndman, 2016).

Les cellules tumorales sécrètent des métalloprotéinases qui sont destructrices de la matrice extracellulaire. Cela leur offre la possibilité d'entrer dans le système circulatoire et de toucher un autre organe, généralement éloigné de la lésion initiale, par l'intermédiaire du courant sanguin. La phase cruciale pour la survie des cellules migrantes est leur attachement à l'organe touché et la création de nouveaux vaisseaux sanguins qui fourniront les ressources indispensables à leur croissance (Compton, 2020). La « cascade métastatique » désigne le mécanisme par lequel les cellules cancéreuses migrent de leur lieu initial vers une localisation éloignée. Ces phases comprennent : la multiplication cellulaire, l'angiogenèse, le décollement/l'invasion locale, l'entrée et la sortie du sang (extravasation et extravasation respectivement) ainsi que la prolifération à un emplacement éloigné (Hyndman, 2016). Quand le cancer se propage à distance, il présente une grande hétérogénéité, et devient résistant aux thérapies (Compton, 2020).

1.1. Le cycle cellulaire :

Le cycle cellulaire désigne l'ensemble des phases que traverse une cellule pour se multiplier. Il est rigoureusement supervisé par plusieurs points clés. Ces vérifications examinent les dommages de l'ADN, la dimension des cellules et les signaux de croissance en dehors de la cellule, et s'assurent que l'ADN abîmé n'est pas transmis à d'éventuelles cellules filles (Hyndman, 2016). Des voies comme Akt-PI3K, Ras/MAPK/ERK, Wnt/ β -caténine et JAK-STAT ont un rôle déterminant dans la régulation de la multiplication cellulaire, de l'apoptose, de la différenciation, de l'angiogenèse, du déplacement et de l'invasion des cellules, ainsi que dans les fonctions immunologiques et l'inflammation (Lopez et al., 2021). En cas de détection d'une anomalie, la cellule suspendra son cycle au point de contrôle G1 ou G2, jusqu'à ce que les dommages soient corrigés. Les cyclines et les kinases à dépendance de cyclines (CDK) sont des régulateurs majeurs qui orchestrent l'évolution du cycle cellulaire. Des modifications au niveau des cyclines ou des CDK peuvent autoriser une cellule altérée (qui aurait dû être arrêtée à un point de contrôle) à poursuivre le niveau cellulaire, ce qui conduit à la création de deux

cellules filles portant également l'ADN détérioré. C'est une phase cruciale dans le développement des tumeurs solides (Hyndman, 2016).

1.2. Les voies de signalisation impliquées :

La PI3K, également connue sous le nom de phosphatidylinositol 3-kinase, est un groupe d'enzymes qui, suite à leur activation par des facteurs de croissance, des cytokines et des hormones, facilitent la transformation du PIP2 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate) en PIP3 (phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate). Ce dernier joue un rôle dans l'intégration d'Akt à la membrane cellulaire, où il est phosphorylé et stimule d'autres éléments tels que mTOR, NF- κ B et Wnt, ou inhibe des facteurs tels que Bad et p27, contribuant ainsi à la cancérogénèse. On observe une altération de cette voie de signalisation dans les cancers de l'endomètre, de la vessie et de l'estomac. La phospholipase C peut également convertir le PIP2 en DAG et IP3, qui à leur tour activent la protéine kinase C (PKC). La kinase Raf, un composant de la voie Ras/MAPK/ERK, est l'un des substrats de la PKC. Cette voie joue un rôle dans la pathogenèse du cancer de l'ovaire et du cancer à petites cellules du poumon. Les protéines Ras stimulent Raf, qui à son tour phosphoryle les kinases MEK1/2. La kinase ERK1/2 constitue le substrat final qui, une fois transporté dans le noyau, contrôle des facteurs de transcription indispensables à la synthèse de l'ADN et à la progression du cycle cellulaire.

La voie de signalisation Wnt/ β -caténine est un acteur crucial dans le processus de cancérogénèse. L'activation de la voie Wnt canonique provoque l'inhibition de la kinase GSK-3 β , la séparation des protéines β -caténine et leur acheminement vers le noyau. Dans le noyau, elles contrôlent un grand nombre de gènes cibles, comme c-Myc et la cycline D. On observe, entre autres, une activation anormale de la voie Wnt/ β -caténine dans les cancers de l'estomac, du côlon et du rectum, du sein et des corticosurrénaux. Une autre voie de signalisation est celle de la famille STAT, composée de sept protéines, qui joue un rôle dans le développement, l'avancement, les métastases, la survie et la résistance des cellules cancéreuses aux traitements. Il semble que les facteurs STAT3 et STAT5 ont une influence majeure sur l'évolution de la tumeur. Ils influencent la protéine p53, altérant ainsi la régulation du cycle cellulaire et provoquant l'apoptose, tout en favorisant la multiplication cellulaire par le biais de l'augmentation de l'expression de c-Myc et de la cycline D. En stimulant l'expression du gène VEGF, ils contribuent à l'angiogenèse et à la stimulation de gènes tels que survivine, Bcl-2 et BCL-XL, ce qui favorise la pérennité des cellules tumorales (Lopez et al., 2021).

1.3. Instabilité génomique :

La prédisposition des cellules à subir des mutations ou d'autres types de dommages à l'ADN est caractéristique de l'instabilité génomique. Les cellules avec une instabilité génomique sont fréquemment affectées par des modifications génétiques comme des mutations dans un seul gène, des duplications, des amplifications, des délétions ou encore des insertions. Ces modifications génétiques représentent une caractéristique primordiale du cancer, ce qui pousse à l'élaboration de traitements visant la réaction aux lésions de l'ADN (Gujar et al., 2025).

L'instabilité génomique peut déclencher un cancer, accélérer l'évolution et affecter le pronostic global du patient. Cela découle de plusieurs processus distincts, tels que les dommages aux télomères, la multiplication des centrosomes et les altérations épigénétiques. Elle peut servir à la fois de mécanisme de perpétuation ou de restriction en induisant des mutations ou une aneuploïdie ce qui peut favoriser ou aggraver la maladie (Ferguson et al., 2015).

La préservation de la stabilité génomique est cruciale pour l'intégrité cellulaire afin d'éviter les fautes lors de la réplication de l'ADN, le stress génotoxique intérieur (comme les espèces réactives de l'oxygène [ROS] produites par la cellule bactérienne) et les attaques cancérigènes extérieures (les rayons UV, les radiations ionisantes ou les substances chimiques qui détériorent l'ADN).

On suppose que l'apparition et l'évolution des tumeurs découlent de modifications génomiques acquises au sein des cellules normales d'origine, qui sont ensuite suivies par la sélection de sous-clones plus agressifs. Il semble que les cellules tumorales possèdent une instabilité génétique plus importante que les cellules normales. Cette instabilité génomique accorde aux cellules un cycle cellulaire réduit et/ou la capacité d'éluder les mécanismes de contrôle internes et immunitaires, ce qui leur procure un avantage en matière de croissance et favorise leur sélection comme cellules cancéreuses transformées (Wei Dai, 2014).

2. La protéine p53 :

La protéine p53 est une phosphoprotéine nucléaire codée par le gène TP53 et exprimée dans la majorité des cellules de l'organisme. Elle est considérée comme l'une des protéines les plus étudiées, en raison de son implication majeure dans le développement tumoral (Tuval et al., 2024). Elle est organisée en cinq domaines fonctionnels distincts : un domaine de transactivation (divisé en deux régions) chargé d'activer l'expression de gènes cibles, un domaine riche en proline impliqué dans la régulation de l'apoptose, un domaine de liaison à

l'ADN de 200 acides aminés, un domaine de tétramérisation permettant l'assemblage des monomères, et enfin un domaine régulateur négatif portant plusieurs sites de modifications post-traductionnelles qui influencent la stabilité de la protéine (A. L. Brown et al., 2026).

Dans les cellules normales, le taux de p53 reste très faible car la protéine est continuellement ciblée par la ligase MDM2, assistée de MDMX, pour une dégradation par le protéasome. En conditions basales, p53 existe principalement sous forme dimérique cytoplasmique avec une faible affinité pour l'ADN. En revanche, lors d'un stress cellulaire (lésions de l'ADN, hypoxie ou activation d'oncogènes) l'interaction entre MDM2 et p53 est inhibée, entraînant l'accumulation de p53. La protéine adopte alors une conformation tétramérique à forte activité de liaison à l'ADN et se transloque dans le noyau, où elle active des programmes transcriptionnels coordonnant la réponse cellulaire au stress. Contrairement à la protéine p53 sauvage qui reste instable en raison de sa dégradation par MDM2, les variants faux-sens détectés dans les tumeurs sont particulièrement stables et s'accumulent dans le noyau cellulaire. Cette accumulation ne représente pas seulement une perte de fonction, mais peut aussi conférer à la protéine mutée un rôle oncogénique dominant, constituant ainsi un double mécanisme de promotion tumorale (Baliakas & Soussi, 2025).

2.1 Rôle de p53 en tant que suppresseur de tumeurs :

La p53 exerce son rôle de gardien du génome à travers plusieurs mécanismes coordonnés et complémentaires. En premier lieu, elle assure les points de contrôle du cycle cellulaire G1 et G2/M via sa cible principale p21, qui bloque la progression en G1 en inhibant les complexes cycline/CDK et en empêchant la phosphorylation de pRb. Elle active également la voie p53–DREAM, un complexe répresseur qui inhibe les gènes clés de la progression cellulaire tels que les cyclines A, B1 et CDK1. En cas de dysfonctionnement de ces mécanismes, la cellule entre dans un état de prolifération incontrôlée favorable à l'accumulation de mutations (Capuozzo et al., 2022).

Parallèlement à ce contrôle du cycle, p53 orchestre la réparation des lésions génomiques dès leur détection par les kinases ATM/ATR, en stimulant deux voies complémentaires : le NER pour les lésions majeures induites par les UV et les agents chimiques, et le BER pour les lésions oxydatives mineures. Lorsque les dommages s'avèrent irréparables, p53 bascule vers un programme apoptotique mobilisant trois voies distinctes : la voie extrinsèque via l'activation de Fas/DR5 et la cascade des caspases, la voie intrinsèque mitochondriale via l'activation de Bax et l'inhibition de Bcl-2 entraînant la libération du cytochrome C, et la voie oxydative via la

transcription de PIG3 générant un stress oxydatif létal. Ces voies agissent de manière coordonnée pour éliminer les cellules à risque avant toute transformation maligne (Capuozzo et al., 2022 ; Chen, 2016).

Enfin, lorsque le stress cellulaire est persistant sans atteindre le seuil apoptotique, p53 peut induire la sénescence, un arrêt irréversible du cycle cellulaire constituant une barrière naturelle supplémentaire contre la cancérogenèse. Ce processus emprunte deux voies principales, ATM/ATR→p53/p21 et p16INK4A/Rb, aboutissant toutes deux à un blocage en G1. Toutefois, les cellules sénescents, bien que non proliférantes, sécrètent des facteurs pro-inflammatoires regroupés sous le phénotype SASP, susceptibles à terme de dégrader le microenvironnement tissulaire et de favoriser indirectement la progression tumorale (Capuozzo et al., 2022 ; Mijit et al., 2020).

2.2. MDM2 :

MDM2 est un oncogène principalement une ubiquitine ligase, agissant comme principal régulateur négatif de p53, en ciblant cette dernière pour ubiquitination et dégradation par le protéasome. Sa surexpression, observée dans de nombreuses tumeurs à p53 de type sauvage, constitue l'un des mécanismes majeurs d'inactivation fonctionnelle de p53 en l'absence de mutation de TP53. De plus, MDM2 exerce une activité oncogénique indépendante de p53, faisant de son inhibition une approche thérapeutique prometteuse pour restaurer la fonction suppresseur de tumeurs de p53 (Chen, 2016).

2.3. Le gène TP53 :

Le gène TP53, surnommé le « gardien du génome », est localisé sur le bras court du chromosome 17 (Canson et al., 2025). C'est le gène suppresseur de tumeur le plus souvent muté dans les cancers humains, touchant près de la moitié des cas. Il s'étend sur environ 20 kilobases et code une protéine riche en zinc composée de 393 acides aminés, avec un poids moléculaire de 53 kDas. Il comprend onze exons ainsi que deux exons cachés (9β et 9γ) situés dans l'intron 9 (Tornesello, 2024).

Son rôle est central dans la cellule : il intervient dans le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, l'apoptose, le métabolisme et la réponse immunitaire. Grâce à l'épissage alternatif, l'utilisation de promoteurs alternatifs et l'initiation variable de la traduction, le gène produit au moins 16 isoformes protéiques distinctes, dont certaines sont anormalement exprimées dans plusieurs types de cancers (Canson et al., 2025).

Sur le plan génétique, les altérations de TP53 favorisent l'accumulation de mutations, l'instabilité génomique ainsi que la prolifération incontrôlée des cellules, contribuant ainsi au processus de cancérogenèse, parmi ces mutations : mutations faux-sens, mutations tronquantes, anomalies d'épissage et insertions/délétions. Dans plus de 90 % des tumeurs mutées, l'autre allèle est également perdu, confirmant le rôle suppresseur de tumeur du gène (Tornesello, 2024).

Au-delà des mutations somatiques classiques, le gène TP53 présente des variations naturelles de séquence, appelées polymorphismes nucléotidiques simples ou SNPs, qui jouent un rôle non négligeable dans la susceptibilité individuelle au cancer. Parmi ces variations, le polymorphisme du codon 72 situé dans l'exon 4, connu sous la référence rs1042522, est le plus documenté dans la littérature scientifique. Il engendre une substitution entre deux acides aminés, l'arginine et la proline, qui confèrent à la protéine p53 des capacités fonctionnelles distinctes. Ces mutations confèrent aux cellules des capacités d'invasion, de résistance aux traitements et de modification du microenvironnement tumoral (Antolino et al., 2025).

2.3.1. Les différents SNP en relation avec le cancer :

Les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) se trouvent à divers endroits dans les gènes, comme les promoteurs, les exons, les introns, et aussi dans les régions non traduites 5' et 3' (UTR).

- **SNP de la région promotrice :**

Les SNP de la région promotrice influencent l'expression génique en perturbant la liaison des facteurs de transcription, l'activité du promoteur et la stabilité de l'ARNm. Ils agissent également sur des mécanismes épigénétiques, notamment en modulant la méthylation des îlots CpG et les modifications des histones (acétylation, phosphorylation et ubiquitination) altérant ainsi la structure de la chromatine et réprimant la transcription. Ces effets combinés font des SNP promoteurs des déterminants importants de la susceptibilité au cancer (Deng et al., 2017).

- **SNP exoniques :**

Les SNP exoniques se subdivisent en variantes synonymes et non synonymes, chacun influençant la susceptibilité au cancer par des mécanismes distincts. Les SNP non synonymes induisent des substitutions d'acides aminés qui altèrent la structure secondaire des protéines, perturbent les interactions protéine-protéine et les modifications post-traductionnelles, désorganisant ainsi les voies de signalisation cellulaire. Les SNP synonymes, bien que n'affectant pas la séquence protéique, exercent néanmoins un impact fonctionnel en modifiant

la structure secondaire de l'ARNm, la dynamique de traduction ribosomale et l'expression des gènes adjacents (Deng et al., 2017).

- **SNP introniques :**

Les SNP introniques influencent la susceptibilité au cancer par des mécanismes génétiques et épigénétiques. En perturbant les éléments cis-régulateurs introniques (facteurs de transcription, activateurs et répresseurs) ils altèrent l'épissage alternatif, la stabilité des ARNm et la liaison des ARN non codants, entraînant des modifications fonctionnelles des protéines matures. Par ailleurs, ces variants peuvent affecter l'empreinte génomique en modulant la méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones, perturbant ainsi l'expression différentielle des allèles parentaux et la régulation de gènes soumis à empreinte, tel que H19 (Deng et al., 2017).

- **SNP liées à l'UTR :**

Les SNP des régions UTR influencent l'expression génique en perturbant la régulation post-transcriptionnelle. Les variants en 5'UTR affectent l'initiation de la traduction, tandis que ceux en 3'UTR altèrent la stabilité de l'ARNm et les sites cibles des microARN, modifiant ainsi la structure secondaire des transcrits. Ces modifications impactent la stabilité, la maturation et la traduction des ARNm de gènes impliqués dans des voies de signalisation associées au cancer (Deng et al., 2017).

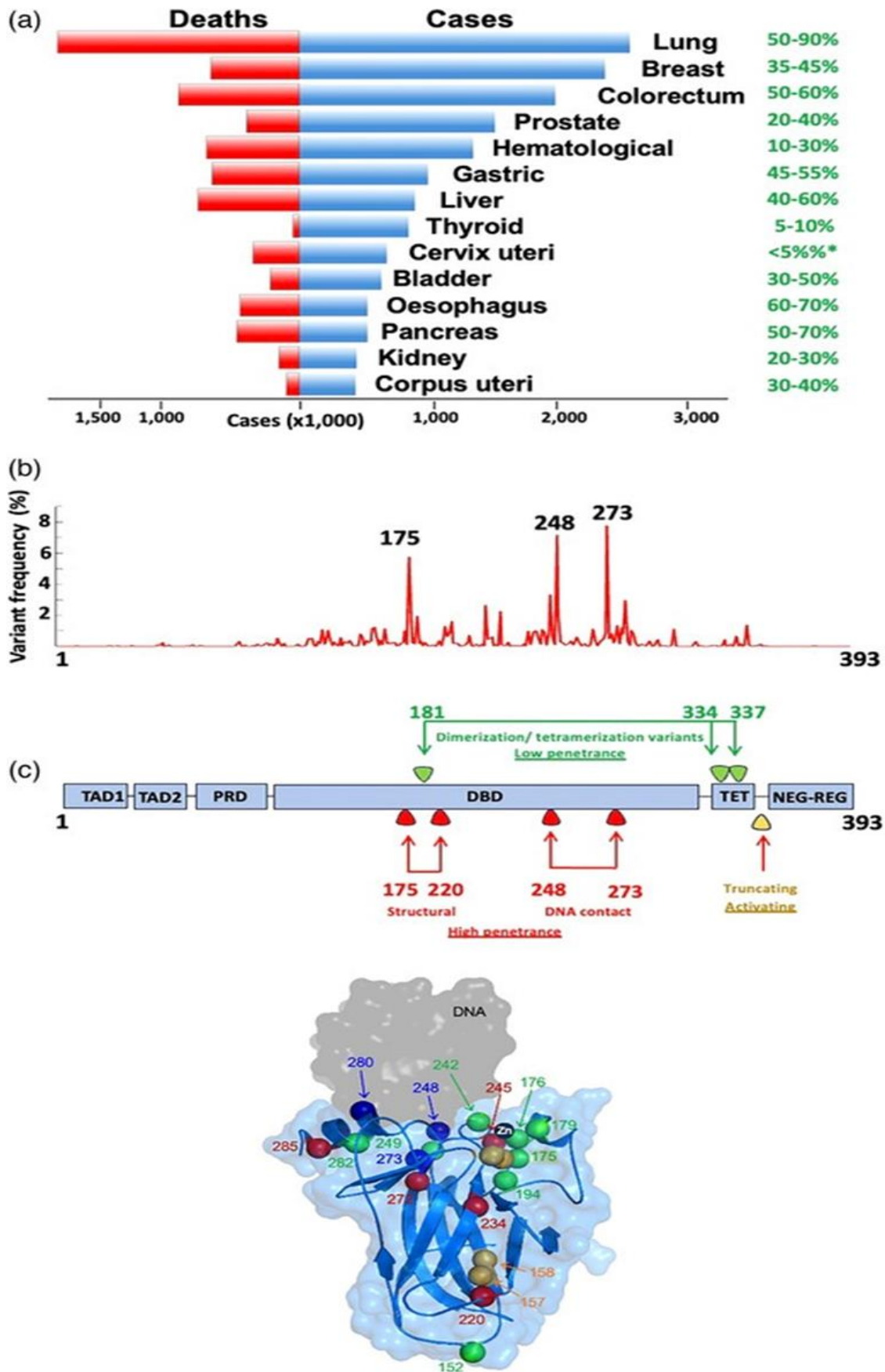
- **Des exemples de SNP :**

rs78378222 :

Il s'agit d'un SNP associé au risque de cancer (rs78378222) connu pour son influence directe sur l'activité de p53, ainsi que sur la fusion de jeux de données germinales liées à la prédisposition au cancer avec des données tumorales reflétant les variations génétiques somatiquement acquises (P. Zhang et al., 2021).

rs1042522 :

La plupart des recherches se sont penchées sur rs1042522, qui induit une modification de l'acide aminé 72 de p53, passant de l'arginine à la proline (TP53 Arg72Pro). l'allèle TP53 Pro72 pourrait générer la valeur pronostique des mutations TP53 dans le cadre de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) (Bilous et al., 2017).



3. Importance clinique et objectifs de l'étude :

L'objectif de ce travail est d'étudier le profil épidémiologique des cancers prédominants dans la région de Remchi (wilaya de Tlemcen) et de mettre en place une approche bioinformatique destinée à la conception d'amorces spécifiques ciblant plusieurs polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs) du gène TP53 impliqués dans la susceptibilité au cancer.

L'étude repose sur une double approche complémentaire. La première consiste en une enquête épidémiologique descriptive visant à caractériser la répartition des cancers selon les variables démographiques, cliniques et biochimiques de la population étudiée. La seconde repose sur une analyse bioinformatique *in silico* permettant la sélection de SNPs du gène TP53 rapportés dans la littérature comme associés à la cancérogenèse, ainsi que la conception et la validation théorique d'amorces destinées à leur amplification.

Les polymorphismes du gène TP53, notamment rs1042522, rs1800371, rs1800372 et rs1625895, sont susceptibles d'altérer la structure ou la fonction de la protéine p53, perturbant ainsi le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN et l'apoptose. Ces variations génétiques peuvent non seulement contribuer à la susceptibilité individuelle au cancer, à l'agressivité tumorale mais aussi à la réponse aux traitements anticancéreux.

Ainsi, ce travail vise non seulement à fournir un aperçu épidémiologique des cancers dans la région de Remchi, mais également à établir les bases méthodologiques nécessaires à une future étude de génotypage des SNPs du gène TP53 par PCR/RFLP. Une telle démarche permettra, à terme, d'évaluer la fréquence de ces variants génétiques dans la population locale et d'explorer leur implication potentielle dans le risque de développement des cancers.

Chapitre II :

Matériel et méthode

1. Enquête épidémiologique :

1.1 Présentation de la zone d'étude :

L'étude a été réalisée dans la wilaya de Tlemcen, située au nord-ouest de l'Algérie. Cette région se caractérise par une diversité géographique et climatique importante, offrant un cadre propice à la réalisation de différentes investigations. La wilaya est limitée au nord par la mer Méditerranée, à l'est par la wilaya d'Aïn Témouchent, au sud-est par la wilaya de Sidi Bel Abbès, au sud par la wilaya de Naâma, et à l'ouest par le Maroc.

Plusieurs localités représentatives de cette wilaya ont été sélectionnées pour cette étude, notamment : Remchi, Henaya, Bensekrane.

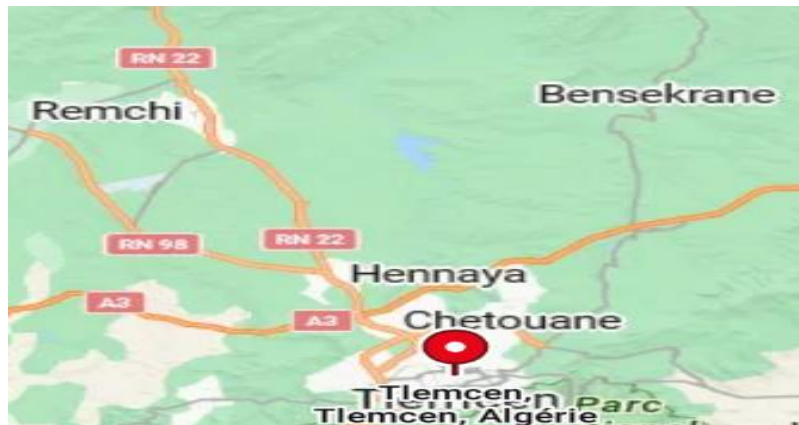


Figure 02 : Localisation de zone d'étude

1. 2 Population d'étude :

Il s'agit d'une enquête épidémiologique descriptive, observationnelle réalisée au niveau du laboratoire d'analyse médicale de l'Établissement Public de Santé de Proximité (EPSP) de Remchi, wilaya de Tlemcen. L'étude s'est déroulée du 1er au 20 février 2026. Elle a porté sur des patients atteints de cancer, se présentant au laboratoire d'analyses médicales pour des bilans de contrôle. Le recrutement a été réalisé de manière exhaustive, en incluant tout patient se présentant au centre durant la période d'étude. Ainsi, 31 sujets âgés de plus de 40 ans ont été inclus. Les prélèvements sanguins ont été effectués chez les patients des deux sexes, comprenant 12 hommes et 19 femmes.

1.3 Recueil d'informations :

La collecte des données avait été effectuée grâce à un questionnaire comprenant des informations relatives à l'identification des patients (nom, prénom, âge, sexe...) (en annexe). Ce questionnaire a permis de recueillir des données sociodémographiques, biologiques et cliniques, en vue de leur exploitation dans l'enquête épidémiologique.

1.4 Prélèvements sanguins :

Les prélèvements ont été réalisés par le personnel de santé, le matin à jeun, à l'aide d'une seringue stérile, au niveau de la veine du pli du coude. Un volume de 2 à 4 mL de sang a été collecté dans des tubes secs, héparinés, EDTA et citratés. Les échantillons ont ensuite été centrifugés après chaque prélèvement à 3000 tours/min pendant 10 minutes.

1.5 Paramètres analysés et appareillage :

Les données biologiques des patients ont été regroupées en deux principales catégories d'analyse :

- Biochimie : urée, créatinine, bilirubine totale et directe, albumine, phosphatases alcalines, calcémie, triglycérides, glycémie, cholestérol, aspartate aminotransférase (ASAT) et alanine aminotransférase (ALAT).
- Hématologie : groupage sanguin, formule de numération sanguine (FNS : globules blancs, globules rouges, lymphocytes, plaquettes, hémoglobine), vitesse de sédimentation (VS), temps de prothrombine (TP) et protéine C-réactive (CRP).

Les analyses biologiques ont été réalisées à l'aide de différents appareils de laboratoire, adaptés à chaque type de paramètre mesuré, afin de garantir des résultats précis et fiables.

Les équipements utilisés comprenaient un automate de biochimie, un compteur hématologique pour la FNS, ainsi qu'un appareil d'hémostase pour les analyses du TP et du fibrinogène. Des réactifs spécifiques ont également été employés, notamment pour le groupage sanguin.

1.6 Analyse statistique :

L'analyse statistique des données a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistiques. Les paramètres quantitatifs ont été exprimés sous forme de moyenne $\pm$ écart-type, lorsque la distribution était normale, tandis que les variables qui ne suivaient pas une distribution normale ont été présentées sous forme de médiane ainsi que de quartiles (Q1-Q3).

La comparaison des paramètres quantitatifs entre deux groupes a été effectuée à l'aide du test de Student pour les distributions normales et du test de Mann-Whitney pour les distributions

non normales. Pour la comparaison entre trois groupes de population, les tests ANOVA et Kruskal-Wallis ont été utilisés selon la normalité des données.

Les paramètres qualitatifs ont été analysés à l'aide du test du khi-deux (χ^2) et présentés en pourcentage.

Une étude de corrélation entre les différents paramètres étudiés a été réalisée en utilisant les coefficients de corrélation r de Pearson ou de Spearman, selon la distribution des variables étudiées. Le seuil de significativité statistique a été fixé à $p < 0,05$.

2. Etude bio-informatique :

2.1 Élaboration des amorces :

2.1.1 Recherche de la séquence du gène TP53 :

L'élaboration des amorces constitue une étape essentielle pour l'amplification spécifique des régions ciblées d'un gène (exons, introns ou séquences contenant un polymorphisme mononucléotidique). Elle permet de sélectionner des séquences adaptées, garantissant la spécificité, la sensibilité et l'efficacité de la PCR.

Dans le cadre de ce travail, nous avons choisi de cibler des régions exoniques et introniques du gène TP53, qui contient plusieurs polymorphismes (rs1042522, rs1800371, rs1800372, rs1625895).

Cette démarche vise à assurer une amplification fiable afin d'étudier les variations génétiques impliquées dans l'évolution du cancer, les modifications de la fonction de la protéine P53 ainsi que la régulation de l'expression des gènes.

Afin de mener à bien cette étude, différents outils et bases de données bio-informatiques gratuits ont été exploités pour l'analyse et la validation des séquences nucléotidiques.

Le site NCBI (National Center for Biotechnology Information) est une plateforme bio-informatique essentielle regroupant de nombreuses bases de données et outils d'analyse des séquences génétiques. Parmi ces ressources, la base de données GenBank, centre américain de référence, contient des millions de séquences nucléotidiques et a été utilisée pour la sélection des SNP.

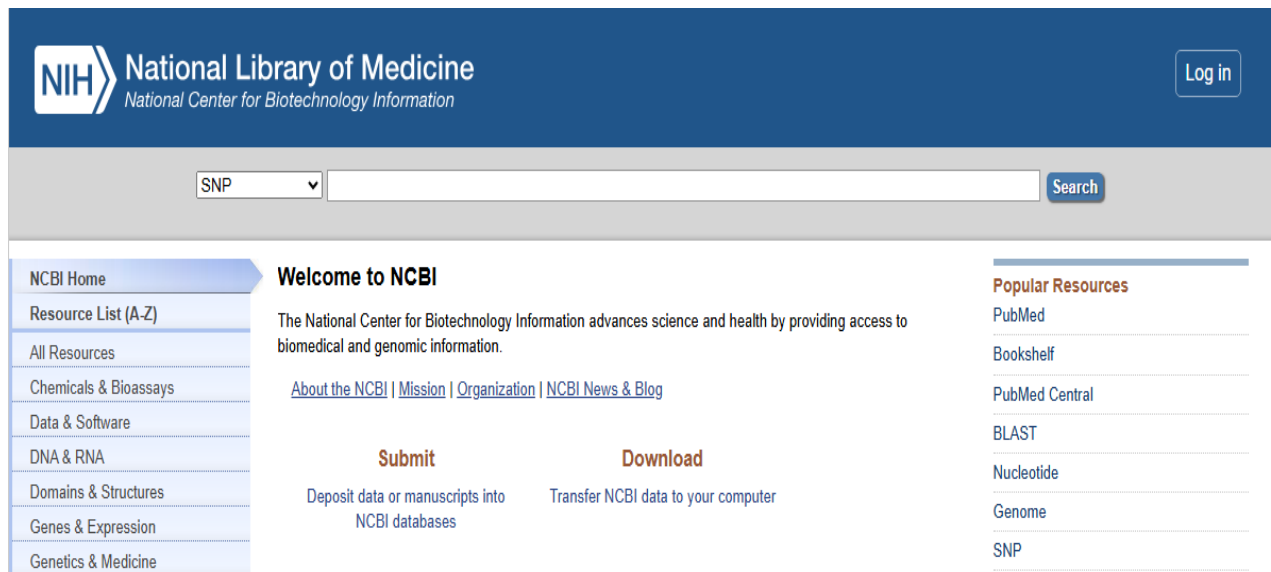


Figure 03 : Identification de la séquence du gène à l'aide de la base de données NCBI

2.1.2 Méthode appliquée :

Plusieurs outils en ligne permettent de concevoir des amorces, parmi lesquels Primer-BLAST. Ce site génère automatiquement des amorces forward et reverse adaptées à une séquence cible (ADN, ARN). Il prend en compte plusieurs paramètres comme la longueur des amorces, la température de fusion (T_m) et le pourcentage de GC.

Elle consiste à récupérer la séquence cible à partir de la base de données NCBI. Ensuite, celle-ci est insérée dans l'outil Primer-BLAST. Les régions non désirées sont exclues manuellement, puis la génération des amorces est lancée à l'aide de l'option « Get Primers ».

Figure 04 : Les étapes de génération des amorces via Primer-BLAST

2.2 Les critères de conception et de validation des amorces spécifiques :

Pour assurer une amplification PCR efficace et spécifique de la région contenant les polymorphismes étudiés dans le gène TP53, plusieurs critères ont été pris en compte lors de la conception des amorces. Ces critères concernent la performance, la spécificité et la stabilité des amorces pendant les cycles thermiques de la PCR.

2.2.1 Longueur optimale des amorces :

La longueur idéale se situe entre 18 et 25 nucléotides pour assurer une hybridation spécifique et une bonne efficacité d'amplification. Une longueur inférieure augmente le risque d'hybridation non spécifique, tandis qu'une longueur excessive peut réduire l'efficacité de la PCR.

2.2.2 Température de fusion (T_m) adaptée :

Une température de fusion (T_m) comprise entre 55 °C et 65 °C est généralement recommandée afin d'assurer une bonne spécificité. Les amorces forward et reverse doivent présenter des T_m

très proches (± 2 °C) pour garantir une hybridation et une amplification spécifiques, sans perturber l'élongation enzymatique lors de la PCR.

En pratique, la température d'hybridation utilisée en PCR est ajustée à environ 3 à 5 °C en dessous de la T_m des amorces.

2.2.3 La spécificité vis-à-vis de la séquence cible :

Les paramètres de spécificité par défaut sont qu'au moins une amorce doit avoir deux ou plusieurs mésappariements, en particulier dans les cinq dernières bases de l'extrémité 3'

2.2.4 Évaluation des interactions intra- et inter-amorces :

Il est essentiel d'éviter la complémentarité entre amorces, en particulier aux extrémités 3', afin de prévenir la formation de dimères d'amorces. Ces structures peuvent diminuer l'efficacité de la réaction et entraîner la production de produits d'amplification non spécifiques. Les logiciels de conception doivent systématiquement vérifier l'absence de complémentarité interne ainsi que celle entre amorces.

2.2.5 Teneur en bases (G/C) et distribution des motifs riches :

L'analyse des teneurs en bases GC et la distribution des régions riches en GC a été réalisée afin d'optimiser la conception des amorces et d'identifier les régions génomiques stables. La proportion de guanine et de cytosine dans une séquence influence la stabilité thermique de l'ADN, car les paires G-C forment trois liaisons hydrogène, contrairement aux deux liaisons A-T. Les régions riches en GC, environ 50% sont souvent associées aux promoteurs de gènes et aux régions régulatrices.

Un déséquilibre dans les pourcentages de G/C entre les deux amorces peut entraîner une perte de spécificité et d'efficacité.

2.2.6 Composition de l'extrémité 3' :

C'est le point de départ du processus, La composition en bases de cette extrémité influence directement la spécificité et l'efficacité de l'amplification : une extrémité 3' riche en guanine ou cytosine favorise la stabilité de l'appariement grâce à sa liaison, ce qui réduit les risques de dissociation pendant la réaction. À l'inverse, des bases moins stables (A ou T) à cette position peuvent entraîner des amorces qui se détachent plus facilement.

Les mésappariements localisés à cette extrémité ont un effet bien plus grave que ceux situés dans les sections précédentes de la séquence, plus loin dans la chaîne.

2.3 Vérification in silico de la qualité et de la performance des amorces :

Après la conception des amorces ciblant les régions introniques et exoniques du gène TP53 contenant les polymorphismes (tableau 1), il est nécessaire de confirmer leur efficacité et valider leur spécificité avant la synthèse. Pour cela, nous proposons la plateforme UCSC In-Silico PCR (GENOME BROWSER) qui permet de vérifier la fiabilité des amorces que nous avons élaborées.

Voici les étapes de l'outil UCSC In silico PCR :

1. Accéder au site UCSC In-silico PCR.
2. Dans le menu déroulant <Génome> choisir l'organisme (ex : humain).
3. Choisir in silico PCR
4. Coller la séquence forward (au moins 15 bases).
5. Coller la séquence reverse (au moins 15 bases).
6. On peut aussi ajuster les paramètres de la taille maximale du produit ou bien le nombre de bases identiques, etc.
7. Cliquer sur < Submit > pour commencer la recherche.
8. Enfin, lire les résultats : la taille de la séquence amplifiée et sa localisation génomique.

The screenshot shows the UCSC In-Silico PCR web interface. At the top, there are input fields for 'Genome' (a dropdown menu), 'Assembly' (set to 'Dec. 2013 (GRCh38/hg38)'), 'Target' (a dropdown menu), 'Forward primer' (a text input), and 'Reverse primer' (a text input). Below these are fields for 'Max product size' (4000), 'Min perfect match' (15), and 'Min good match' (15). There are checkboxes for 'Flip reverse primer' and 'Append to existing PCR result'. A 'Submit' button is on the right. Three orange callout boxes with white arrows point to the 'Forward primer' field (labeled 'Coller seq forward'), the 'Reverse primer' field (labeled 'Coller seq reverse'), and the 'Submit' button (labeled 'Cliquer ici pour commencer la vérification'). Below the input fields is an 'About In-Silico PCR' section with a brief description and a list of notes. At the bottom, there is a 'Configuration Options' section with detailed instructions for each parameter.

UCSC In-Silico PCR

Genome: Search any species, genome or asse... search Assembly: Dec. 2013 (GRCh38/hg38) Target: genome assembly Forward primer: Reverse primer:

Max product size: 4000 Min perfect match: 15 Min good match: 15 Flip reverse primer: ☐ Append to existing PCR result: ☐

About In-Silico PCR

In-Silico PCR V39x1 searches a sequence database with a pair of PCR primers, using the BLAT index for fast performance. See an example [video](#) on our YouTube channel.

- This tool is not guaranteed to find absolutely all off-target locations, it is optimized for targets with high specificity. Additional validation with tools such as [primer blast](#).
- If you are looking for matches to RT-PCR primers, where primers often straddle intron-exon boundaries, this tool is only available for human and mouse assemblies.

Configuration Options

Genome and Assembly - The sequence database to search.
Target - If available, choose to query transcribed sequences.
Forward Primer - Must be at least 15 bases in length.
Reverse Primer - On the opposite strand from the forward primer. Minimum length of 15 bases.
Max Product Size - Maximum size of amplified region.
Min Perfect Match - Number of bases that match exactly on 3' end of primers. Minimum match size is 15.
Min Good Match - Number of bases on 3' end of primers where at least 2 out of 3 bases match.
Flip Reverse Primer - Invert the sequence order of the reverse primer and complement it.
Append to existing PCR result - Add this PCR result list to the currently existing track of PCR results.

Figure 05 : Les étapes de la vérification via la plateforme UCSC in silico PCR

2.4 Étude de l'effet des SNP sur l'expression génique :

2.4.1 Utilisation de SpliceAI :

Cette étude souligne l'importance de considérer l'épissage comme un mécanisme majeur de régulation post-transcriptionnelle, potentiellement influencé par des SNP introniques et exoniques comme les rs1042522, rs1800371, rs1800372, rs1625895. Grâce à l'outil SpliceAI (<https://spliceailookup.broadinstitute.org/>), il est possible de prédire avec une grande précision les gains ou pertes de sites d'épissage causés par des variantes au niveau des quatre SNP étudiés.

The screenshot shows the NCBI dbSNP website interface. At the top, the NIH logo and 'National Library of Medicine' are displayed. Below this, the search bar contains 'rs1042522'. The search results section shows 'Items: 8' and lists the variant 'rs1042522 [Homo sapiens]'. The variant details include: Variant type: SNV, Alleles: G>A,C,T, Chromosome: 17:7676154 (GRCh38), Canonical SPDI: NC_000017.11:7676153:G:A,NC_000017.11:7676153:G:C,NC_000017.11:7676153:G:T, Gene: TP53 (Varview), and Functional Consequence: TP53 (Varview). A black box highlights the coordinates '17:7676154:G:A'.

Figure 06 : Localisation exacte du SNP (rs1042522) obtenue via la plateforme NCBI

Chapitre II : Matériel et méthode

Enter a variant below to see its [SpliceAI](#), [Pangolin](#), [PromoterAI](#), [PrimateAI-3D](#), [AlphaMissense](#) and other scores: [\[more details\]](#)

Examples (on hg38):

NM_001089.3(ABCA3):c.875A>T (p.Glu292Val)
chr8-140300616-T-G
6 3740453 G T [\[show more examples\]](#)

17 7676154 G A

Genome version: ☐ hg19 ☒ hg38 Gencode: ☒ basic ☐ comprehensive ⓘ

Max distance: ⓘ ☐ masked scores ⓘ ☐ REF & ALT scores ⓘ

[SpliceAI-lookup/issues](#): issues or feature requests for this website

December 14, 2025

- In the 'Other scores' section, only populate the 'Points' column for missense variants since the calibration was only done for missense

September 22, 2025

- updated to Gencode v49 (was previously on v47)
- added a new optional visualization track called **"genes used for precomputed scores"**. It shows the Gencode v24 transcript models originally used by the SpliceAI authors to generate the precomputed SpliceAI score tables available from Illumina. This track can help explain some of the differences in scores between SpliceAI-lookup and these precomputed tables.

[\[show older updates\]](#)

Related web tools:

[liftover](#): for variants/positions/intervals (hg19 <=> hg38 <=> T2T)

[TGG Viewer](#): igv.js-based web viewer for public reference tracks and private data in Google Storage buckets. Has custom track types for RNA-seq [splice junctions](#) and [gCNV](#) variants.

Figure 07 : Procédure d'utilisation de SpliceAI pour la prédiction des sites d'épissage

Chapitre III :
Résultats
et interprétations

1. Enquête épidémiologique :

1.1 Caractéristiques de la population étudiée selon le sexe :

Le tableau 1 présente les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et thérapeutiques des 31 patients selon le sexe (19 femmes et 12 hommes). L'âge moyen de la population est de 59,03 $\pm$ 10,69 ans, sans différence significative entre les femmes et les hommes ($p = 0,350$). De même, l'IMC moyen ne diffère pas significativement entre les deux sexes ($p = 0,823$), bien qu'une tendance au surpoids soit observée chez les femmes et à l'obésité chez les hommes. La majorité des patients est mariée (90,3%). En revanche, les antécédents familiaux de cancer sont significatifs ; les femmes avaient un pourcentage plus élevé de cancers familiaux que les hommes ($p = 0,004$). Concernant les types de cancer, le cancer du sein prédomine et concerne exclusivement les femmes, tandis que la leucémie et le cancer de la prostate sont plus fréquents chez les hommes, avec une différence hautement significative ($p = 0,000$). Sur le plan des habitudes de vie, l'activité physique est globalement faible, en particulier chez les femmes, alors que la consommation de tabac et d'alcool est exclusivement rapportée chez les hommes ($p = 0,002$). Enfin, la chimiothérapie constitue le traitement le plus utilisé, sans différence significative entre les sexes ($p = 0,092$), tout comme la répartition des groupes sanguins et du facteur Rhésus ($p = 0,944$), dominée par le groupe A et le phénotype Rh positif.

Tableau 01 : Données descriptives de la population étudiée

Paramètres	L'ensemble de La population	Femmes	Hommes	p-value
Age (ans)^a	59,0 $\pm$ 10,6	57,6 $\pm$ 11,1	61,3 $\pm$ 9,9	0,350
IMC (kg/m²)^{a,b}	2,2 $\pm$ 0,7	29,0 $\pm$ 3,9	28,7 $\pm$ 4,0	0,823
Classes d'IMC (%)				
Normale	16,1	10,6	25,0	0,448
Surpoids	45,2	52,6	33,3	
Obésité	38,7	36,8	41,7	
Situation familiale (%)				
Marié	90,3	89,5	91,7	0,240
Divorcé	6,4	10,5	0	
Célibataire	3,3	0	8,3	
ATCD familiaux (%)				
Oui	70,9	89,5	41,6	0,004
Non	29,1	10,5	58,4	
Consanguinité (%)				
Oui	22,6	26,3	16,7	0,531
Non	77,4	73,7	83,3	

Chapitre III : Résultats et interprétations

Activité physique (%)				
Oui	25,8	10,5	41,6	0,109
Non	74,2	89,5	58,4	
Type de cancer (%)				
Sein	51,6	51,6	0	0,000
Leucémie	16,1	5,2	33,3	
Prostate	12,9	0	33,3	
Foie	6,6	0	16,8	
Colon	3,2	0	8,3	
Estomac	3,2	5,3	0	
Utérus	3,2	5,3	0	
Cerveau	3,2	0	8,3	
Comorbidités (%)				
Diabète	25,8	15,8	41,7	0,094
Hypertension	16,1	10,5	25,0	
Dysthyroïdie	6,5	10,5	0,00	
Aucune	48,4	63,2	25,0	
Nombre d'enfant				
< 3	52,2	66,7	0	0,008
> 3	47,8	33,3	100	
Durée de traitement (mois)	5,8±4,3	4,6±1,8	8,0±6,4	0,054
Facteur de risque (%)				
Tabac /alcool	6,5	0,0	16,7	0,002
Types de traitement (%)				
Chimiothérapie	100	78,9	21,1	0,092
Pré-chimiothérapie	100	33,3	66,7	
Post-chimiothérapie	100	33,3	66,7	
Groupes sanguins (%)				
O	42,9	42,1	44,4	0,445
A	50,7	52,6	44,4	
B	3,22	0	11,2	
AB	3,22	5,3	0	
Rhésus (%)				
Positif	78,6	78,9	77,8	0,944
Négatif	21,4	21,1	22,2	

^a : moyenne ± écart-type ^b;IMC : Indice de la masse corporelle.

• Bilan sanguin :

Le tableau 2 présente une comparaison des paramètres biologiques sanguins entre les femmes et les hommes atteints de cancer. Concernant le bilan biochimique, seule la créatinine montre une différence significative entre les deux sexes ($p = 0,000$), avec des valeurs plus élevées chez les hommes que chez les femmes. En revanche, les autres paramètres biochimiques, notamment

Chapitre III : Résultats et interprétations

l'urée, la bilirubine totale et directe, ainsi que les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT et phosphatase alcaline), ne présentent pas de différences significatives.

Sur le plan hématologique, plusieurs paramètres diffèrent significativement selon le sexe : l'hémoglobine est plus élevée chez les hommes ($p=0,018$), tandis que les globules blancs sont également plus élevés chez ces derniers ($p=0,002$). De plus, les lymphocytes et les neutrophiles montrent des différences significatives entre les sexes ($p=0,008$; $p=0,035$). En revanche, les indices inflammatoires tels que le NLR, le PLR, le MLR, le SII et le SIRI ne diffèrent pas significativement, indiquant un profil inflammatoire systémique similaire entre les femmes et les hommes de l'étude.

Tableau 02 : Paramètres biologiques de la population étudiée selon le sexe

Variables	Ensemble de la population	Femmes	Hommes	p-value
Triglycéride ^a (g/l)	1,1±0,3	-	1,2±0,3	-
Créatinine ^a (mg/l)	9,31±7,4	8,1±5,2	11,0±9,7	0,000
Urée ^b (g/l)	0,3(0,2 ;0,4)	0,3(0,2 ;0,4)	0,3(0,2 ;0,4)	0,965
Bilirubine T (dl/l)	7,0±4,7	5,3±2,3	8,3 ±5,8	0,189
Bilirubine D (mg/l)	2,3±1,2	1,9±0,9	2,6±1,4	0,286
ASAT (UI/l)	25,5(19,7 ;33,0)	28,0(19,0 ;38,0)	25,0(21,0 ;27,0)	0,751
ALAT (UI/l)	15,0(13,0 ;18,0)	15,0(13,0 ;19,5)	15,0(13,5 ;16,0)	1,000
Phosphate (UI /L)	190,0(163,0 ;359,5)		242,5(163,0 ;359,5)	-
Bilan hématologique				
HGB (g/dl)	12,7±2,1	12,1±1,6	13,9±2,4	0,018
GR (mm/l)	4,7±0,7	4,6±0,7	4,9±0,5	0,255
GB (mm/l)	6,4±2,2	5,5±1,2	8,0±2,6	0,002
Lymphocytes (g/dl)	13,1±1,8	12,5±1,5	14,3±1,9	0,008
Neutrophiles(10 ⁹ g/l)	4,4±1,7	3,6±0,7	5,3±2,1	0,035
Monocytes(10 ⁹ g/l)	0,2±0,1	0,3±0,1	0,2±0,1	0,400
NLR	0,3±0,05	0,3±0,06	0,3±0,1	0,269
PLR	17,0(13,5 ;18,1)	16,8(13,8 ;18,1)	14,3(12 ;1 ;17,8)	0,254
MLR	0,02±0,01	0,02±0,01	0,01±0,0	0,158

Chapitre III : Résultats et interprétations

SII	70,9±28,8	65,8±27,9	77,2±32,0	0,430
SIRI	0,1±0,04	0,1±0,04	0,1±0,05	0,912
PLT (g/l)	211,0(172,0 ;240,0)	197,0(171,0 ;235,5)	211,0(182,5 ;241,5)	0,990

^b: Les valeurs sont présentées en médiane (Q1- Q3)

^a: les valeurs sont présentes en moyenne ±écarte type

ASAT : aspartate aminotransférase, **ALAT** : alanine aminotransférase, **HGB** : hémoglobine, **GR** : globule rouge, **GB** : globule blanc, **NLR** : rapport neutrophiles/lymphocytes, **PLR** : rapport plaquette/lymphocytes, **MLR** : rapport monocytes/lymphocytes, **SII** : indice systémique immuno-inflammatoire, **SIRI** : indice de réponse inflammatoire systémique, **PLT** : plaquette.

1.2 Caractéristiques de la population étudiée selon le type de cancer :

Le tableau 3 compare les caractéristiques des patients selon les trois types de cancers les plus fréquents dans la population étudiée. Le cancer du sein concerne exclusivement les femmes, tandis que le cancer le plus fréquent chez les hommes est le cancer de la prostate suivi de la leucémie. L'âge moyen varie selon les groupes, de 51,4±16,4 ans pour la leucémie à 66,2±8,6 ans pour le cancer de la prostate ($p = 0,152$). De même, l'IMC moyen est légèrement plus élevé chez les patientes atteintes de cancer du sein, mais cette différence demeure non significative ($p = 0,346$). En revanche, la durée de traitement diffère significativement selon le type de cancer ($p = 0,003$), étant nettement plus longue dans le cancer de la prostate. Par ailleurs, des différences significatives sont également observées concernant les facteurs comportementaux : la consommation de tabac et d'alcool est plus fréquente chez les patients atteints de leucémie et de cancer de la prostate, alors qu'elle est absente chez les patientes atteintes de cancer du sein ($p = 0,016$). Enfin, l'activité physique varie également selon le type de cancer ($p = 0,013$), avec une pratique plus élevée chez les patients atteints de cancer de la prostate.

Tableau 03 : Comparaison des paramètres selon le type de cancer (sein, leucémie, prostate)

Paramètres	Cancer du sein	Cancer de la prostate	Leucémie	p-value
Sexe (%)				
Homme	0	33,3	33,3	0,000
Femme	51,6	0	5,2	
Age (ans)	58,0±9,3	66,2±8,6	51,4±16,4	0,152
IMC (kg/m²)	29,6±3,8	28,3±4,8	26,7±3,1	0,346
Nombre d'enfant				0,024
< 3	75,0	0,0	0,0	
> 3	25,0	100,0	100,0	
Durée de traitement (mois)	4,5±1,9	13,67±9,0	4,0±2,7	0,003

Chapitre III : Résultats et interprétations

Situation Familiale %				
Marié	93,75	100	60	0,894
Divorcé	6,25	0	20	
Célibataire	0	0	20	
ATCD familiaux (%)				
Oui	93,75	50	60	0,068
Non	6,25	50	40	
Consanguinité (%)				
Oui	16,7	50	40	0,706
Non	83,3	50	60	
Tabac /alcool (%)	0	50	60	0,016
Activité physique (%)				
Oui	12,5	50	25	0,013
Non	87,5	50	20	
Types de traitement (%)				
Chimiothérapie	63,2	0	10,5	0,001
Pré-chimiothérapie	33,3	0	33,3	
Post-chimiothérapie	33,3	0	66,7	
Comorbidités (%)				
Diabète	13,5	50	25	0,107
Hypertension	3,9	25	0	
Dysthyroïdie	19,1	10	0	
Aucune	62,5	15	75	
Groupes sanguins (%)				
O	43,8	20	20,7	0,107
A	50	50	60	
B	0	25	19,3	
AB	6,2	5	0	
Rhésus (%)				
Positif	75	66,7	100,0	0,571
Négatif	25	33,3	0	

- **Bilan sanguin selon le type du cancer :**

L'analyse comparative des paramètres biologiques entre les trois types de cancers les plus représentés (sein, leucémie, prostate) ne révèle aucune différence statistiquement significative sur le plan biochimique. En effet, les paramètres rénaux (urée et créatinine) ainsi que les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) et les bilirubines (totale et directe) présentent des valeurs similaires entre les groupes ($p > 0,05$).

Sur le plan hématologique, la grande majorité des paramètres, d'hémoglobine, de globules blancs, de globules rouges, de lymphocytes, de neutrophiles, de monocytes et de plaquettes ne diffèrent pas significativement entre les trois groupes. Toutefois, le ratio

Chapitre III : Résultats et interprétations

plaquettes/lymphocytes (PLR) constitue une exception avec une différence statistiquement significative ($p = 0,011$). Les patients atteints de leucémie affichent des valeurs de PLR plus élevées. Les indices inflammatoires composites (NLR, MLR, SII, SIRI) restent similaires entre les groupes.

Tableau 04 : Bilan biochimique et hématologique selon le type de cancer

Variantes	Cancer du sein	Leucémie	Prostate	p-value
Urée (g/l)	0,3±0,1	0,2±0,1	0,3±0,1	0,259
Créatinine (mg/l)	7,0(6,0 ;7,0)	7,0(7,0 ;8,0)	8,0(8,0 ;8,5)	0,121
ASAT (UI/l)	26,0(18,0;44,0)	26,5(22,5;32,0)	22,5(16,0 ;6,0)	0,591
ALAT (UI/l)	14,0(13,0;22,0)	14,5(13,5 ;15,5)	16,0(14,5;18,5)	0,726
Bilirubine T (dl/l)	5,4±2,5	5,2±3,0	9,3±5,5	0,235
Bilirubine D (mg/l)	2,0±1,0	2,5±1,2	2,5±2,1	0,788
Bilan Hématologique				
HGB (g/dl)	12,306±1,398	12,5±1,9	15,3±4,1	0,066
GB (mm/l)	5,419±0,923	6,3±2,1	8,4±3,1	0,596
GR (mm/l)	4,722±0,610	4,8±0,5	5,0±0,7	0,733
Lymphocytes (g/dl)	12,732±1,170	13,2±1,0	14,9±3,7	0,118
Neutrophiles (10^9 /l)	3,813±0,769	4,6±1,6	5,9±2,9	0,170
Monocytes (10^9 /l)	0,35(0,25 ;0,45)	0,2(0,1;0,3)	0,3(0,2;0,3)	0,442
PLT (g/l)	208,5(178,0;235,5)	211,0(163,0;144,0)	216,0(188,0;227,5)	0,976
NLR	0,3(0,3;0,3)	0,4(0,3;0,4)	0,4(0,2;0,5)	0,501
PLR	16,8±4,3	15,4±3,9	14,2±4,1	0,702
MLR	0,02(0,01;0,03)	0,01(0,01;0,02)	0,01(0,01;0,01)	0,262
SII	61,7(55,0;86,7)	93,4(65,1 ;98,4)	76,9(37,5;116,3)	0,908
SIRI	0,1(0,07;0,14)	0,08(0,05;0,12)	0,09(0,04;0,1)	0,909

ASAT : aspartate aminotransférase, ALAT : alanine aminotransférase, HGB : hémoglobine, GB : globule blanc GR : globule rouge, PLT : plaquette, NLR : rapport neutrophiles/lymphocytes, PLR : rapport plaquette/lymphocytes, MLR : rapport monocytes/lymphocytes, SII : indice systémique immuno-inflammatoire, SIRI : indice de réponse inflammatoire systémique.

1.3 Etude d'association entre les paramètres étudiés :

Dans cette partie, nous avons analysé les associations entre les différents paramètres étudiés en calculant le coefficient r de Pearson ou de Spearman. Le tableau 05 met en évidence l'analyse des corrélations clinico-biologiques chez toutes les patientes atteintes du cancer qui révèle plusieurs associations significatives traduisant des interactions métaboliques, hématologiques et gynécologiques importantes. Sur le plan métabolique, une corrélation positive et significative est observée entre l'âge et l'IMC ($r = 0,520$; $p = 0,023$), suggérant qu'avec l'avancée en âge, les femmes présentent une tendance au surpoids. Au niveau hématologique, l'IMC est positivement corrélé à l'hémoglobine ($r = 0,480$; $p = 0,038$), indiquant qu'un IMC plus élevé est associé à de meilleures réserves en hémoglobine. Par ailleurs, la créatinine est fortement corrélée au rapport NLR ($r = 0,822$; $p = 0,007$), suggérant un lien entre la fonction rénale et l'état inflammatoire systémique. Sur le plan gynécologique, l'âge de la ménopause est positivement corrélé au nombre d'enfants ($r = 0,604$; $p = 0,017$), tandis qu'il est négativement corrélé aux plaquettes ($r = -0,542$; $p = 0,037$) ce qui confirme l'influence du statut hormonal sur la lignée plaquettaire. De plus, une corrélation négative très significative est mise en évidence entre le nombre d'enfants et l'âge à la première grossesse ($r = -0,781$; $p = 0,000$). Concernant l'immunité, les corrélations positives entre les lymphocytes et les globules rouges ($r = 0,567$; $p = 0,011$), entre les lymphocytes et l'hémoglobine ($r = 0,637$; $p = 0,003$), ainsi qu'entre l'hémoglobine et les globules rouges ($r = 0,642$; $p = 0,003$) témoignent d'une interdépendance entre la lignée immunitaire et la lignée érythrocytaire.

Tableau 05 : Les associations significatives entre les paramètres cliniques et biologiques chez les patientes

Paramètres de corrélation	Femme	
	r	P
Age/IMC	0,520 *	0,023
IMC/HGB	0,480*	0,038
Age de ménopause / nombre d'enfant	0,604*	0,017
Age de ménopause /PLT	-0,542*	0,037
Nombre d'enfant /Age de 1 ^{ER} grossesse	-0,781**	0,000

PLT/Age de ménopause	-0,542*	0,037
Créatinine/NLR	0,822**	0,007
GR/lymphocytes	0,567*	0,011
Lymphocytes/HGB	0,637**	0,003
HGB/GR	0,642**	0,003

*. corrélation significative au seuil de 0,05

**. Corrélation significative au seuil de 0,01

- Ce premier graphe de corrélation souligne la forte association observée chez les femmes, entre la créatininémie et le NLR.

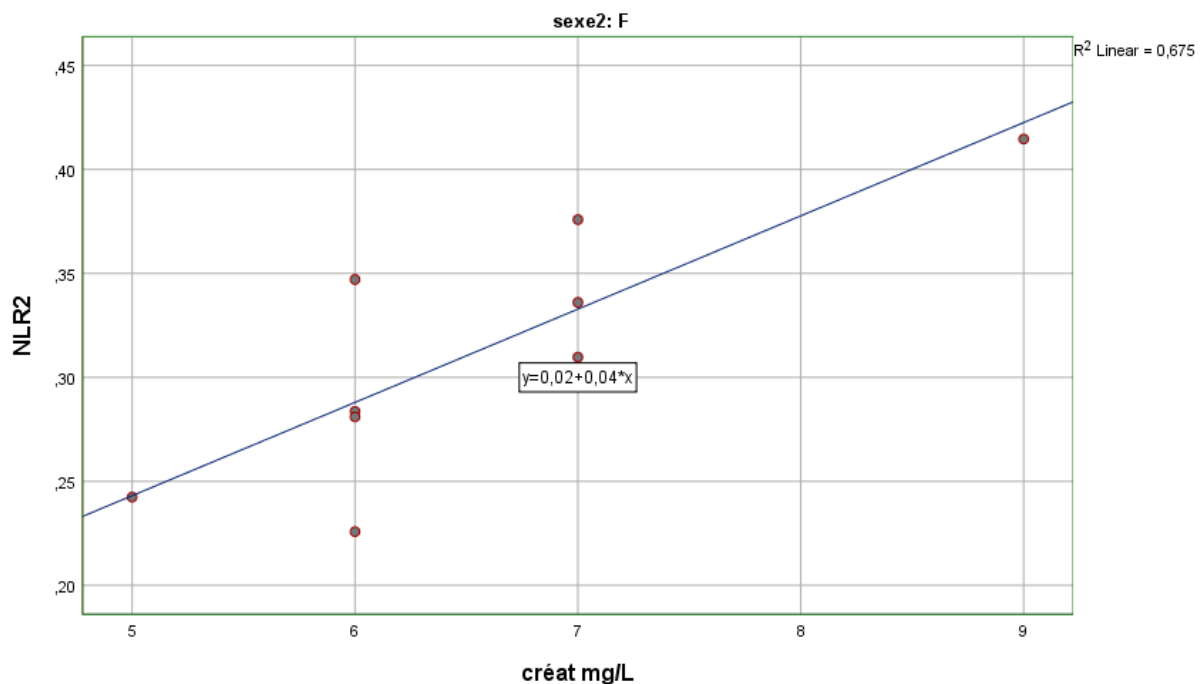


Figure 08 : Corrélation linéaire entre la créatinine sérique et le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) chez les femmes

Chez l'homme, l'étude des corrélations clinico-biologiques et inflammatoires souligne l'existence d'interactions fortement significatives touchant plusieurs axes physiopathologiques essentiels. Sous l'aspect métabolique et immuno-inflammatoire, une corrélation négative marquée est observée entre l'IMC et les neutrophiles ($r = -0,670$; $p = 0,048$), ainsi qu'entre l'IMC et le NLR ($r = -0,865$; $p = 0,005$).

Concernant la bilirubine et les marqueurs inflammatoires, des corrélations positives significatives sont retrouvées entre la bilirubine totale et les lymphocytes ($r = 0,685$; $p = 0,042$), les monocytes ($r = 0,774$; $p = 0,041$), le SIRI ($r = 0,833$; $p = 0,040$), les neutrophiles ($r = 0,948$

; $p = 0,004$) et le NLR ($r = 0,977$; $p = 0,004$). Ces résultats témoignent d'un lien étroit entre l'élévation de la bilirubine et l'activation de la réponse inflammatoire systémique.

Sur le plan lipidique et métabolique, une corrélation positive très forte est mise en évidence entre les triglycérides et la créatinine ($r = 0,963$; $p = 0,037$). À l'inverse, une corrélation négative significative est observée entre les triglycérides et le SII ($r = -0,981$; $p = 0,019$), ainsi qu'entre les globules rouges et le MLR ($r = -0,727$; $p = 0,041$). En outre, la corrélation négative entre l'IMC et le SII ($r = -0,733$; $p = 0,038$) confirme que l'excès pondéral chez l'homme est associé à une perturbation de l'équilibre immunitaire systémique, avec une tendance à la suppression des index inflammatoires composites.

Tableau 06 : Les associations significatives entre les paramètres cliniques et biologiques chez les patients

Paramètres de corrélation	Patients	
	r	P
IMC/neutrophiles	-0,670*	0,048
IMC/NLR	-0,865**	0,005
IMC/SII	-0,733*	0,038
BILT/lymphocytes	0,685*	0,042
BILT/monocytes	0,774*	0,041
BILT/ SIRI	0,833*	0,040
BIL D/neutrophiles	0,948**	0,004
BIL D/NLR	0,977**	0,004
BIL D/SIRI	0,948**	0,014
Triglycérides/créatinine	0,963*	0,037
Triglycérides/SII	-0,981*	0,019
GR/MLR	-0,727*	0,041

- La figure 13 représente la forte corrélation observée entre les triglycérides et la créatinine chez les patients.

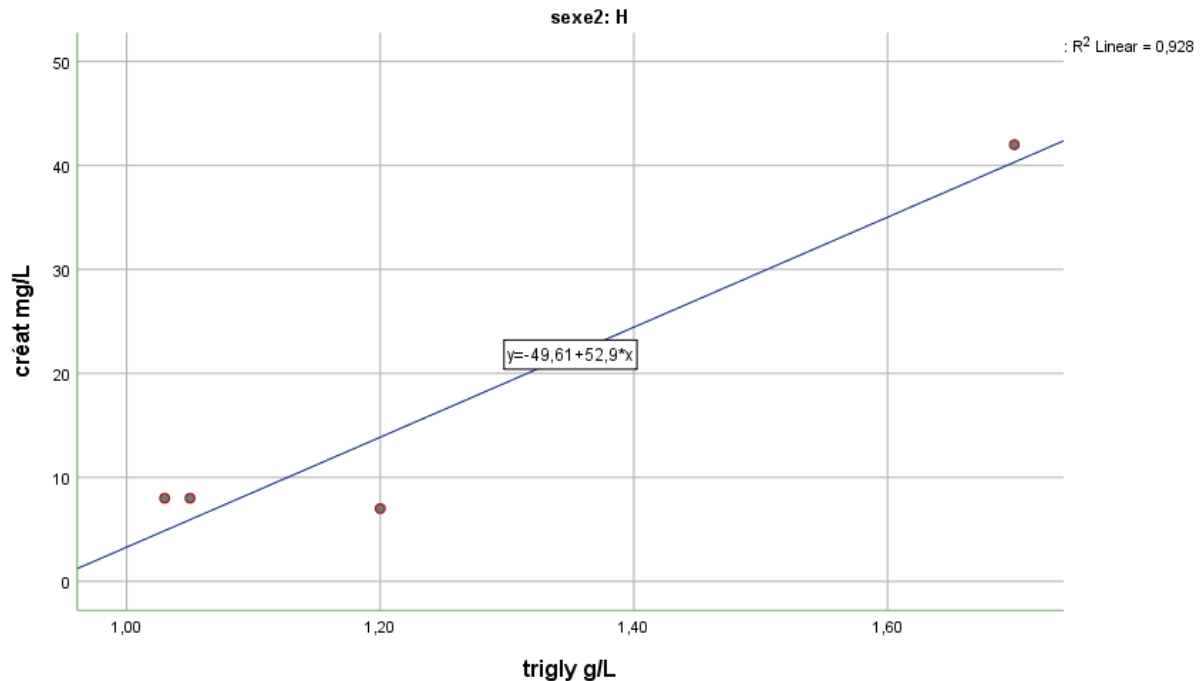


Figure09 : Corrélation linéaire entre les taux plasmatiques de triglycérides et de créatinine chez les hommes

L'analyse des corrélations clinico-biologiques et inflammatoires chez les patientes en surpoids atteintes de cancer du sein met en évidence des associations significatives qui soulignent la relation complexe entre le poids corporel, les indicateurs gynécologiques et la réaction immuno-inflammatoire. Sur le plan gynécologique et hormonal, une corrélation négative est observée entre l'âge de la ménopause et le SIRI ($r = -0,999$; $p = 0,025$), suggérant que plus la ménopause survient tardivement, plus l'index inflammatoire SIRI est faible. De même, une corrélation négative, significative est observée entre le nombre d'enfants et l'âge à la première grossesse ($r = -0,834$; $p = 0,010$). Sur le plan thérapeutique, le nombre d'enfants est positivement corrélé à la durée de traitement ($r = 0,813$; $p = 0,049$), indiquant que les femmes avec de nombreux enfants pourraient nécessiter une prise en charge thérapeutique plus prolongée. À l'inverse, la durée de traitement est négativement corrélée au NLR ($r = -0,799$; $p = 0,046$), suggérant qu'une durée de traitement plus longue s'accompagne d'une diminution du rapport neutrophiles/lymphocytes. Au niveau immuno-hématologique, le nombre d'enfants est fortement et positivement corrélé aux monocytes ($r = 1,000$; $p = 0,000$), témoignant d'un lien

étroit entre la parité et l'activation monocytaire, pouvant refléter un état pro-inflammatoire chronique. Par ailleurs, l'âge à la première grossesse est négativement corrélé aux lymphocytes ($r = -0,754$; $p = 0,031$), indiquant qu'une première grossesse tardive est associée à une réponse lymphocytaire plus faible. Une corrélation négative entre les globules blancs et le SIRI ($r = -0,999$; $p = 0,025$) souligne une relation inverse entre la leucocytose globale et cet indice inflammatoire.

Tableau07 : Corrélation entre les paramètres cliniques, biologiques et inflammatoires chez les patientes en surpoids

Paramètres de corrélation	Patientes en surpoids	
	r	p
Age de ménopause/SIRI	-0,999*	0,025
Nombre d'enfant /Age de 1 ^{ère} grossesse	-0,834*	0,010
Nombre d'enfant/Durée de traitement	0,813*	0,049
Nombre d'enfant /monocytes	1,000**	0,000
Age de 1 ^{ère} grossesse/lymphocytes	-0,754*	0,031
Durée de traitement/ NLR	-0,799*	0,046
GB/SIRI	-0,999*	0,025

L'étude des corrélations chez les femmes obèses diagnostiquées avec un cancer du sein révèle de profondes perturbations métaboliques et immunitaires, étroitement associées à l'excès de poids. D'un point de vue métabolique, une corrélation positive significative est retrouvée entre l'âge et l'IMC ($r = 0,841$; $p = 0,036$), confirmant que l'obésité s'aggrave avec l'avancée en âge chez ces patientes, probablement en lien avec les modifications hormonales et métaboliques post-ménopausiques. Sur le plan hématologique, on observe une corrélation positive entre l'âge et le taux de globules blancs ($r = 0,898$; $p = 0,015$), suggérant une hyperleucocytose progressive avec le vieillissement. En revanche, l'âge est négativement corrélé aux neutrophiles ($r = -0,960$; $p = 0,040$) et les granulocytes neutrophiles montrent également une corrélation négative ($r = -0,967$; $p = 0,033$), indiquant paradoxalement une neutropénie relative avec l'âge dans ce

groupe. Sur le plan immuno-inflammatoire, l'IMC est négativement et fortement corrélé au NLR ($r = -0,985$; $p = 0,015$), confirmant que l'obésité sévère chez les patientes est associée à une diminution du rapport neutrophiles/lymphocytes. Enfin, une corrélation positive et significative entre les lymphocytes et les monocytes ($r = 0,963$; $p = 0,037$) indique une activation simultanée de ces deux types de cellules, suggérant une stimulation immunitaire cellulaire persistante dans le contexte du cancer du sein associé à l'obésité.

Tableau08 : Associations entre les paramètres cliniques, biologiques et inflammatoires chez les patientes obèses

Paramètres de corrélation	Patientes obèses	
	r	p
Age / IMC	0,841*	0,036
Age/GB	0,898*	0,015
Age/neutrophiles	-0 ,960*	0,040
IMC/NLR	-0,985*	0,015
GR/neutrophiles	-0,967*	0,033
Lymphocytes/monocytes	0,963*	0,037

2. Partie Bio-informatique :

2.1 Les différents SNP du gène TP 53 sur NCBI :

Nous avons ciblé plusieurs polymorphismes (rs1042522, rs1800371, rs1800372, rs1625895) du gène TP53. Nous avons choisi de présenter le polymorphisme le plus étudié dans la survenue du cancer, le rs1042522 (les autres SNP sont étudiés et analysés de la même manière). La première étape consiste à rechercher sa localisation précise ainsi que sa séquence nucléotidique au sein du gène TP53, via la base de données dbSNP de la plateforme NCBI.

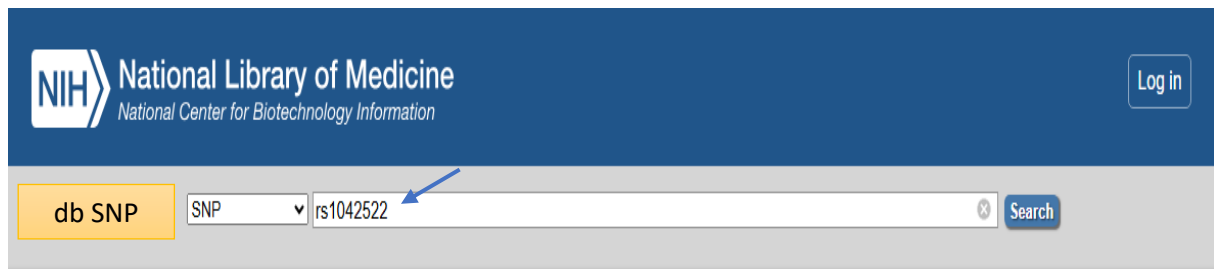


Figure 10 : Recherche de la séquence du polymorphisme (rs 1042522) dans la base de donnée SNP du NCBI

☐ [rs1042522](#) [*Homo sapiens*]
 1.
 Variant type: SNV
 Alleles: G>A,C,T [Hide Flanks]
 GCCCTGGTAGGTTTTCTGGGAAGGGACAGAAGATGACAGGGGCCAGGAGG
 GGGCTGGTGCAGGGGCCGCCGGTGTAGGAGCTGCTGGTGCAGGGGCCACG
 [G/A/C/T]
 GGGGAGCAGCCTCTGGCATTCTGGGAGCTTCATCTGGACCTGGGTCTTCA
 GTGAACCATTGTTCAATATCGTCCGGGGACAGCATCAAATCATCCATTGC

Figure11 : La séquence d'intérêt du polymorphisme rs 1042522

5. Obtention des amorces :

Après avoir identifié la séquence contenant le polymorphisme rs1042522, nous avons utilisé l'outil en ligne Primer-BLAST pour concevoir les amorces spécifiques nécessaires à une amplification ciblée. La séquence d'intérêt (présentée en Figure 10) a été insérée dans le champ prévu à cet effet sur la plateforme (voir Figure 11). Le logiciel a ensuite généré automatiquement les paires d'amorces.

Primer-BLAST
A tool for finding specific primers

Finding primers specific to your PCR template (using Primer3 and BLAST)

Primers for target on one template | Primers common for a group of sequences

Retrieve recent results | Publication | Tips for finding specific primers

PCR Template

Enter accession, gi, or FASTA sequence (A refseq record is preferred) ? Clear

GCCTGGTAGGTTTCTGGGAAGGGACAGAAGATGACAGGGGCCAGGAGGGGGCTGGTGCAGG
GGCCGCCGGTGTAGGAGCTGCTGGTGCAGGGGCCACGGGGGGAGCAGCCTCTGGCATTCTGGG
AGCTTCATCTGGACCGGGTCTTCAGTGAACCATTTGTTCAATATCGTCCGGGGACAGCATCAAATC
ATCCATTGC

Or, upload FASTA file

Range ? Clear

Forward primer From To

Reverse primer

Primer Parameters

Use my own forward primer (5'->3' on plus strand) ? Clear

Use my own reverse primer (5'->3' on minus strand) ? Clear

Le polymorphisme rs1042522 est localisé au nucléotide 215 (G → C)

Figure12 : Conception des amorces spécifiques par Primer-BLAST (NCBI)

La vue graphique obtenue montre plusieurs paires d'amorces positionnées le long de la séquence cible. Parmi celles-ci, les paires 2, 3 et 6 ont été sélectionnées à partir de la barre horizontale qui représente la position indiquée (101), permettant une amplification spécifique et efficace du fragment d'intérêt.

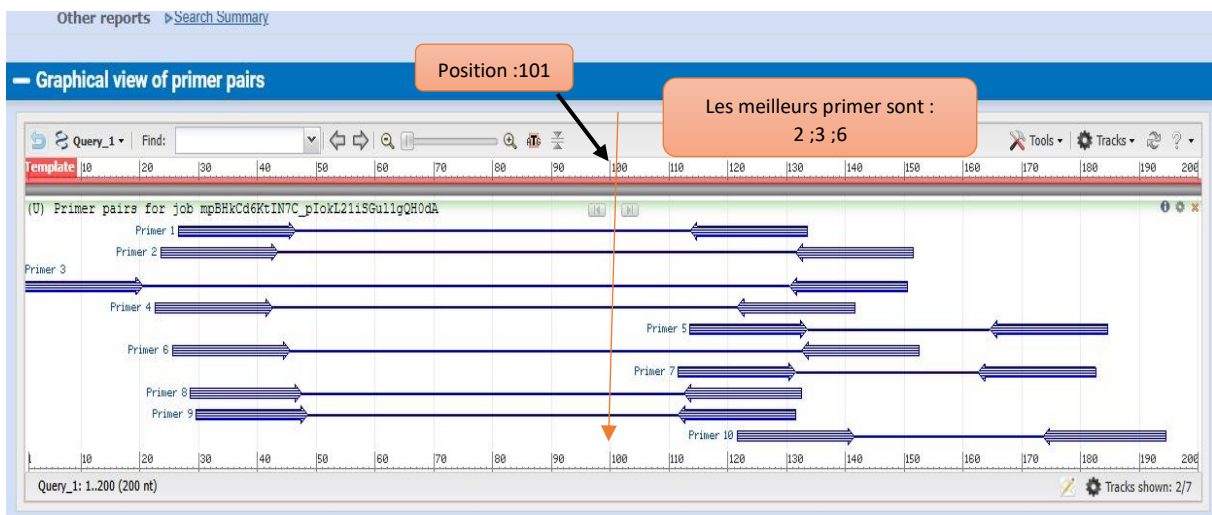


Figure13 : Représentation graphique des paires d'amorces conçues par Primer-BLAST (NCBI)

- **Les amorces :**

Le tableau 09 regroupe les caractéristiques des paires d'amorces PCR conçues pour cibler les polymorphismes mononucléotidiques (SNPs) sélectionnés dans le gène TP53 : rs1042522, rs1800371, rs1800372 et rs1625895.

Chapitre III : Résultats et interprétations

Toutes les amorces présentent des caractéristiques optimales pour une amplification PCR efficace et spécifique : La teneur en GC varie entre 55 % et 65 %, ce qui assure une stabilité thermique satisfaisante et réduit le risque d'hybridations non spécifiques. Les températures de fusion (T_m) sont comprises entre 60,03 °C et 61,33 °C, avec une différence inférieure à 2 °C entre les amorces forward et reverse de chaque paire, garantissant une hybridation synchronisée lors des cycles thermiques. Les SNPs ciblés sont localisés sur le chromosome 17, au sein des exons 4 (rs1042522, rs1800371, rs1800372) et de l'intron 6 (rs1625895), des régions connues pour leur rôle dans la régulation et la fonctionnalité de la protéine P53.

Le tableau 9 résume les différents SNPs ciblés ainsi que leurs localisations

Tableau 09 : Les amorces des SNP exoniques et introniques identifiés par PCR

Type de SNP	Position chromosomique	SNP identifié	Exon/ Intron	Les séquences forward /reverse	CG%	T_m°
Rs1042522	17 :7676154	G/A	Exon 4	F : CAGAAGATGACAGGGGCCAG R : TGAAGCTCCCAGAATGCCAG	60,00 55,00	60,11 60,03
Rs1800371	17 :7676230	G/A	Exon 4	F : TCCGGGGACAGCATCAAATC R : CCTGGTCCTCTGACTGCTCT	55,00 60,00	60,11 60,61
Rs1800372	17 :7674892	T/A	Exon 4	F : AGAGACCCCAGTTGCAAACC R : GCCCCTCCTCAGCATCTTATC	55,00 57,14	60,18 60,00
Rs1625895	17 :7674797	T/A	Intron 6	F : CCCCTACTGCTCACCTGGAG R : TCTGGTTTGCAACTGGGGTC	65,00 55,00	61,33 60,47

- ❖ Une validation in silico des amorces PCR a été effectuée afin de vérifier leurs spécificités et leurs caractéristiques. Cette analyse a été réalisée via l'outil UCSC Génome Browser, dont les résultats sont illustrés ci- dessous :

UCSC In-Silico PCR

Genome:
 Assembly: Dec. 2013 (GRCh38/hg38) Target:
 Forward primer: Reverse primer:
 Max product size: Min perfect match: Min good match: Flip reverse primer: ☐ Append to existing PCR result: ☒

About In-Silico PCR

In-Silico PCR V39x1 searches a sequence database with a pair of PCR primers, using the BLAT index for fast performance. See an example [video](#) on our YouTube channel.

- This tool is not guaranteed to find absolutely all off-target locations, it is optimized for targets with higher identities. For use in primer design, especially in repetitive regions, consider additional validation with tools such as [primer blast](#).
- If you are looking for matches to RT-PCR primers, where primers often straddle intron-exon boundaries, change the **Target** option and select a gene transcript set. This feature is only available for human and mouse assemblies.

Configuration Options

Genome and Assembly - The sequence database to search.
Target - If available, choose to query transcribed sequences.
Forward Primer - Must be at least 15 bases in length

Figure 14 : Validation in silico des amorces par alignement sur UCSC Génome Browser

UCSC In-Silico PCR

No matches to gcagggggccacgggggagcagcct cgtccccggtgccccctcgtcgga in Human Dec. 2013 (GRCh38/hg38).
 To find RT-PCR primers that straddle intron splice sites, go back and change the **Target** option to a gene transcript set.

Primer Melting Temperatures

Forward: 83.4 C gcagggggccacgggggagcagcct
 Reverse: 85.0 C cgtccccggtgccccctcgtcgga
 The temperature calculations are done assuming 50 mM salt and 50 nM annealing oligo concentration. The code to calculate the melting temp comes from [Primer3](#), the formula by Rychlik W, Spencer WJ and Rhoads RE NAR 1990, which can be activated in Primer3 with PRIMER_TM_FORMULA=0.

Help

[What is chr_alt & chr_fix?](#)
[Replicating in-Silico PCR results on local machine](#)

Figure15 : Analyse des caractéristiques des amorces forward et reverse via UCSC

UCSC In-Silico PCR

>chr22:31000551+31001000 TAACAGATTGATGATGCATGAAATGGG CCCATGAGTGCGCTCCTAAAGCAGCTGC
 TtACAGATTGATGATGCATGAAATGGGgggtggccaggggtggggggtga
 gactgcagagaaaggcagggtggttcataacaagctttgtgcgtcccaa
 tatgacagctgaagttttccaggggctgatggtgagccagtgaggtaag
 tacacagaacatcctagagaaacctcattccttaagattaaaaataaa
 gacttgctgtctgtaagggttggattatcctatttgagaaattctgtta
 tccagaatggcttacccacaatgctgaaaagtgtgtaccgtaatctcaa
 agcaagctcctcctcagacagagaaacaccagccgtcacaggaagcaaa
 gaattggcttcacttttaagggtgaatccagaacccagatgtcagagctcc
 aagcactttgctctcagctccacGCAGCTGCTTTAGGAGCCACTCATGaG

Figure16 : Vérification de l'amplification de la 1ère paire d'amorce à l'aide de l'outil UCSC

Les résultats ont confirmé que les amorces permettent d'amplifier une seule région spécifique du génome, correspondant au gène TP53. L'analyse a montré que le produit d'amplification inclut bien la position du SNP (17 :7676154 (GRCh38) sur le chromosome 17 de ce rs(1042522).

- **L'épissage des SNP :**

Ce tableau présente les scores de prédiction obtenus via l'outil SpliceAI pour les quatre SNP étudiés, évaluant leur impact potentiel sur les sites d'épissage du gène TP53 (gain ou perte de sites accepteurs et donneurs). L'ensemble des scores obtenus est très faible ($\leq 0,06$), ce qui, selon les seuils habituellement retenus en bio-informatique (score $\geq 0,2$ considéré comme potentiellement pathogène), indique que ces polymorphismes n'induisent vraisemblablement pas d'altération significative de l'épissage dans les conditions analysées. Plus précisément, rs1042522 présente un score de Donor Loss de 0,05 à la position +40 pb, suggérant un effet marginal sur l'épissage ; rs1800371 montre un Donor Gain de 0,02 à -36 pb, sans impact sur l'épissage préoccupant ; rs1800372 et rs1625895 affichent également des scores nuls ou quasi-nuls, confirmant l'absence d'effet majeur prédit sur la machinerie d'épissage. Ces résultats in silico permettent de conclure, pour cette étude, que les SNP ciblés n'altèrent pas de manière notable les processus post-transcriptionnels de maturation de l'ARN messager du gène TP53.

Tableau10 : Prédiction des effets des SNP sur l'épissage via Splice AI

Les RS	TYPES	SCORE	POSITION
rs1042522	Acceptor Loss	0,01	-86db
	Donor Loss	0,05	40bp
	Acceptor Gain	0,00	465bp
	Donor Gain	0,00	-160bp
rs1800371	Acceptor Loss	0,02	23bp
	Donor Loss	0,00	
	Acceptor Gain	0,00	42bp
	Donor Gain	0,02	-36bp

Chapitre III : Résultats et interprétations

rs1800372	Acceptor Loss	0,01	79bp
	Donor Loss	0,00	-33bp
	Acceptor Gain	0,01	-6bp
	Donor Gain	0,00	-96bp
rs1625895	Acceptor Loss	0,00	-94bp
	Donor Loss	0,01	-1bp
	Acceptor Gain	0,01	157bp
	Donor Gain	0,06	57bp

Discussion générale

La présente étude s'inscrit dans une démarche double, à la fois épidémiologique et bio-informatique, visant à caractériser le profil clinique, biologique et génétique de patients atteints de cancer. Dans l'Afrique, spécifiquement en Algérie, l'information sur la répartition des SNP du gène TP53 demeure restreinte. Néanmoins, divers facteurs aident à comprendre leur importance au sein de ces groupes.

La diversité génétique de la population algérienne, particulièrement dans l'ouest (dans les régions de Tlemcen plus précisément Remchi, Hennaya, Bensekrane), est notable et provient des mélanges entre les éléments berbères, arabes et subsahariens. Cette variété peut avoir un effet sur la fréquence des polymorphismes du gène TP53 et leur incidence sur l'évolution des cancers.

Des recherches réalisées en Afrique du Nord, notamment au Maroc, en Algérie et en Tunisie indiquent que la distribution de certains SNP, comme rs1042522, peut varier selon les populations. Par exemple, l'allèle Pro (Pro72) est parfois lié à un risque augmenté de certains cancers tels que le cancer du sein ou de la prostate, dû à sa capacité diminuée à provoquer l'apoptose (Grover & Khurana, 2012).

Les mutations somatiques de TP53, plus fréquentes que les mutations germinales, sont retrouvées dans environ 40 % des cancers du sein et constituent un marqueur de mauvais pronostic, particulièrement associées aux sous-types agressifs tels que le triple négatif et le HER2 positif, ainsi qu'à une résistance à la chimiothérapie.

Sur le plan épidémiologique et clinique, la population étudiée se compose de 31 patients (12 hommes et 19 femmes), d'un âge moyen de $59,03 \pm 10,69$ ans, ce qui concorde avec les données nationales et internationales indiquant que la prévalence des cancers augmente significativement après 40 ans (Prathap et al., 2024). La prédominance féminine dans l'échantillon est en partie expliquée par la forte représentation du cancer du sein, qui constitue le type le plus fréquent (51,6 %), touchant exclusivement les femmes de la cohorte. Ce résultat est en accord avec les registres algériens du cancer, qui classent le cancer du sein en tête des cancers féminins (Sassi et al., 2023). La leucémie et le cancer de la prostate dominent quant à eux chez les hommes, avec une différence hautement significative ($p = 0,000$), reflétant des déterminismes biologiques et environnementaux bien établis selon le sexe.

L'analyse des facteurs de risque comportementaux révèle une consommation de tabac et d'alcool exclusivement masculine ($p = 0,002$), ce qui est cohérent avec les habitudes socioculturelles de la région et confirme le rôle reconnu de ces substances dans la carcinogenèse (Jun et al., 2024). Par ailleurs, la faible pratique d'activité physique observée, particulièrement

chez les femmes, constitue un facteur de vulnérabilité supplémentaire méritant d'être intégré dans les programmes de prévention locaux. La forte prévalence des antécédents familiaux de cancer (70,9 %), nettement plus élevée chez les femmes (89,4 % contre 41,6 % chez les hommes, $p = 0,004$), plaide en faveur d'une composante héréditaire non négligeable dans cette cohorte et justifie d'autant plus l'intérêt d'explorer les variantes génétiques comme le gène TP53.

Sur le plan biologique, les résultats montrent que la créatinine est le seul paramètre biochimique présentant une différence significative selon le sexe ($p = 0,000$), avec des valeurs plus élevées chez les hommes, ce qui s'explique en grande partie par des différences physiologiques de masse musculaire (Kast et al., 2024). Les paramètres hépatiques (ASAT et ALAT), ainsi que les taux de bilirubine, n'ont montré aucune différence significative entre les hommes et les femmes. Bien que ces paramètres soient comparables entre les deux sexes, leur élévation par rapport aux valeurs de référence pourrait témoigner d'une altération hépatique associée au contexte pathologique des patients étudiés (Yim et al., 2023). Sur le plan hématologique, les hommes présentent des taux d'hémoglobine, de globules blancs, de lymphocytes et de neutrophiles significativement plus élevés soulignant des différences d'ordre physiologique bien documentées. En revanche, les indices d'inflammation systémique dérivés (NLR, PLR, MLR, SII, SIRI) sont similaires entre les groupes, traduisant un état inflammatoire chronique basal comparable entre femmes et hommes cancéreux dans cette cohorte. Ce résultat est important car ces indices sont de plus en plus reconnus comme des biomarqueurs pronostiques en oncologie (Menyhart et al., 2024).

La comparaison selon le type de cancer ne révèle pas de différences biologiques majeures, à l'exception du PLR qui est significativement plus élevé chez les patients leucémiques ($p = 0,011$), ce qui est biologiquement cohérent avec l'atteinte directe des lignées cellulaires hématopoïétiques caractéristique de cette pathologie. La leucémie est caractérisée par une prolifération clonale maligne des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse. Cette expansion anarchique des blastes leucémiques perturbe l'hématopoïèse normale de manière directe : d'une part, l'infiltration médullaire massive par les cellules leucémiques provoque une thrombocytopénie par compétition avec les mégacaryocytes (précurseurs des plaquettes), entraînant une baisse du dénominateur du PLR ; d'autre part, la leucémie s'accompagne d'une lymphocytose tumorale marquée (surtout dans la LLC), augmentant le numérateur (Bakouny et al., 2018). Ces deux mécanismes concomitants expliquent que le PLR soit significativement altéré dans cette pathologie comparativement aux tumeurs solides (sein, prostate) qui n'affectent pas primitivement les lignées cellulaires sanguines (Bakouny et al.,

2018). La similarité des autres paramètres entre les trois groupes (sein, prostate, leucémie) pourrait s'expliquer par la taille réduite de l'échantillon limitant la puissance statistique, mais suggère également que, sous traitement actif, certains paramètres biologiques tendent à s'homogénéiser entre les différents types tumoraux. L'homogénéisation des paramètres biologiques entre les différents groupes de cancer sous traitement s'explique par plusieurs mécanismes convergents. Les protocoles de chimiothérapie (qu'il s'agisse d'anthracyclines pour le sein, de cyclophosphamide pour la leucémie ou de schémas analogues pour d'autres tumeurs) partagent des mécanismes d'action myélosuppresseurs communs qui induisent des cytopénies similaires (anémie, neutropénie, lymphopénie) indépendamment du site primitif tumoral. De ce fait, les bilans biologiques réalisés en cours de traitement reflètent davantage la toxicité iatrogène de la chimiothérapie que les caractéristiques intrinsèques de chaque néoplasie (Kassie et al., 2025). L'analyse spécifique des femmes atteintes d'un cancer du sein selon l'IMC n'a pas mis en évidence de différences significatives, ni sur le plan clinique ni sur le plan biologique. Toutefois, la tendance à une bilirubine totale plus élevée chez les femmes obèses et à un recours plus fréquent aux contraceptifs hormonaux chez les patientes en surpoids mérite d'être examinées dans des cohortes plus larges, ces facteurs étant reconnus comme potentiellement modulateurs du risque et de l'évolution du cancer du sein (Barańska et al., 2021).

Les résultats de notre étude révèlent des perturbations clinico-biologiques et immuno-inflammatoires significatives, modulées par le sexe et le statut pondéral. Chez la femme, la corrélation positive entre l'âge et l'IMC ($r = 0,520$; $p = 0,023$) confirme la prise de poids progressive liée à la ménopause, tandis que la forte corrélation entre la créatinine et le NLR ($r = 0,822$; $p = 0,007$) (dont la valeur normale est inférieure à 3,5) témoigne d'un lien entre dysfonction rénale et inflammation systémique (Busund et al., 2023).

Chez l'homme, la corrélation négative très significative entre l'IMC et le NLR ($r = -0,865$; $p = 0,005$) traduit une dysrégulation immunitaire liée à l'excès pondéral, avec une suppression paradoxale de cet index inflammatoire, phénomène attribué dans la littérature à la séquestration leucocytaire dans le tissu adipeux viscéral (Y. Zhang et al., 2024).

Ce même phénomène se retrouve de façon encore plus marquée chez les sujets obèses, où la corrélation IMC-NLR atteint $r = -0,985$ ($p = 0,015$), ainsi que par la corrélation positive entre lymphocytes et monocytes ($r = 0,963$; $p = 0,037$) (Proskuriakova et al., 2024).

Chez les sujets en surpoids, la corrélation est parfaite entre l'âge de la ménopause et le SIRI ($r = -0,999$; $p = 0,025$) (dont la valeur normale est inférieure à 1,8). Ce qui illustre le rôle protecteur des estrogènes endogènes sur l'inflammation systémique (Li et al., 2025).

Le lien entre les quatre groupes est donc cohérent : l'excès pondéral, qu'il soit modéré ou sévère, aggrave progressivement la dysimmunité, altère les paramètres NLR, SIRI et SII au-delà de leurs seuils normaux, et interagit avec les paramètres gynécologiques et métaboliques pour créer un environnement pro-inflammatoire chronique favorisant la progression tumorale dans le cancer du sein (Wen et al., 2025).

Ce modeste travail a souligné la distribution hétérogène des cancers au sein des populations. Ceci suggère l'intervention de facteurs susceptibles de moduler le risque individuel. Parmi ceux-ci, les polymorphismes nucléotidiques simples (SNPs) des gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose ont suscité un intérêt particulier. Le gène TP53, souvent qualifié de « gardien du génome », constitue l'un des principaux candidats étudiés dans ce contexte. C'est pourquoi dans ce travail, nous avons mené une partie de bio-informatique visant à concevoir et valider quatre paires d'amorces PCR fiables ciblant les polymorphismes rs1042522, rs1800371, rs1800372 et rs1625895 du gène TP53. Ces SNP ont été sélectionnés pour leur implication documentée dans la carcinogenèse, en particulier le rs1042522 (codon 72, Pro/Arg), le polymorphisme de TP53 le plus étudié au monde (perspective en Algérie), connu pour moduler l'activité apoptotique de la protéine p53 (Kung et al., 2017) . Les amorces conçues via Primer-BLAST respectent tous les critères de qualité requis : longueur optimale, teneur en GC entre 55 % et 65 %, températures de fusion homogènes (60,03 °C – 61,33 °C) et absence de dimères ou d'hybridations non spécifiques. La validation via UCSC In-Silico PCR a confirmé la spécificité de chaque paire pour la région cible du chromosome 17, ce qui garantit la fiabilité de leur utilisation dans une future expérimentation sur des échantillons biologiques réels par PCR RFLP.

L'analyse prédictive des effets de ces SNP sur l'épissage via l'outil SpliceAI a montré des scores très faibles ($\leq 0,06$ pour tous les variantes), en deçà du seuil pathogène habituellement retenu de 0,2. Ces résultats indiquent que les quatre polymorphismes étudiés n'altèrent vraisemblablement pas de manière significative les mécanismes d'épissage de l'ARN messenger de TP53, du moins dans les conditions in silico analysées. Cela ne préjuge pas de leur impact fonctionnel par d'autres voies moléculaires, notamment sur la conformation et la stabilité de la protéine p53, qui nécessiteront une investigation expérimentale complémentaire.

En conclusion, cette étude fournit une caractérisation préliminaire mais précieuse du profil clinico-biologique des patients cancéreux dans la région de Remchi, tout en posant les bases méthodologiques rigoureuses pour une étude génotypique future des polymorphismes de TP53. Les résultats obtenus, bien que limités par la taille de l'échantillon, ouvrent des perspectives

prometteuses pour mieux comprendre l'interaction entre les facteurs de risque environnementaux, le profil biologique et la susceptibilité génétique au cancer dans la population algérienne.

Conclusion

Le cancer demeure un enjeu majeur de santé publique en raison de sa fréquence croissante et de sa complexité biologique. Dans ce contexte, la compréhension des facteurs épidémiologiques et génétiques impliqués dans la carcinogenèse constitue une étape essentielle pour améliorer les stratégies de prévention, de diagnostic et de prise en charge des patients.

Le présent travail avait pour objectif d'étudier le profil épidémiologique des cancers dans la région de Remchi (wilaya de Tlemcen) et de mettre en œuvre une approche bio-informatique dédiée à la conception d'amorces spécifiques ciblant certains polymorphismes du gène TP53 impliqués dans la susceptibilité au cancer.

Le cancer du sein s'est révélé être le type de cancer le plus représenté au sein de la population étudiée, en accord avec les données épidémiologiques nationales et internationales. Les analyses statistiques ont également mis en évidence des associations significatives entre le sexe et certains types de cancers, ainsi qu'entre le sexe et certains facteurs comportementaux tels que la consommation de tabac et d'alcool. Ces observations soulignent l'importance de l'interaction entre les facteurs biologiques, environnementaux et comportementaux dans le développement des pathologies cancéreuses.

Sur le plan bio-informatique, l'étude a permis la sélection de quatre polymorphismes du gène TP53 (rs1042522, rs1800371, rs1800372 et rs1625895) reconnus pour leur implication potentielle dans la carcinogenèse. La conception et la validation théorique de quatre paires d'amorces spécifiques ont montré des caractéristiques satisfaisantes en termes de spécificité, de température d'hybridation et de qualité d'amplification, confirmant leur aptitude à être utilisées dans de futures analyses expérimentales. Par ailleurs, les prédictions réalisées n'ont pas mis en évidence d'effet significatif de ces polymorphismes sur les mécanismes d'épissage du gène TP53 dans les conditions analysées *in silico*.

Dans l'ensemble, ce travail met en évidence l'intérêt d'une approche multidisciplinaire combinant l'épidémiologie et la bio-informatique pour mieux comprendre les mécanismes associés au développement du cancer. Il constitue également une base méthodologique solide pour de futures études moléculaires visant le génotypage des polymorphismes du gène TP53 dans la population locale et l'évaluation de leur contribution réelle à la susceptibilité et à l'évolution des cancers.

Enfin, l'élargissement de l'effectif étudié et l'intégration d'analyses génétiques expérimentales permettront de confirmer ces résultats et d'approfondir les connaissances sur le rôle des variations génétiques du gène TP53 dans la carcinogenèse, ouvrant ainsi la voie à des approches plus personnalisées en oncologie.

Références bibliographiques

A

Antolino, L., Nucci, G. D., Scarpino, S., Bianco, G., Lopez, G., Aurello, P., Petrucciani, N., Santoro, R., Nigri, G., Agnes, S., Manes, G., & D'Angelo, F. A. (2025). Association of TP53 Arg72Pro (rs1042522) Polymorphism with Pancreatic Cancer Risk in a Patient Cohort. *Onco*, 5(4), 44. <https://doi.org/10.3390/onco5040044>

B

Bakouny, Z., Rassy, E. E., Yared, F., Lutfallah, A. A., Ghosn, M., Farhat, F., & Kattan, J. (2018). Is There a Role for the Platelet-To-Lymphocyte Ratio in Chronic Lymphocytic Leukemia? *Future Science OA*, 4(10), FSO344. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2018-0061>

Baliakas, P., & Soussi, T. (2025). The TP53 tumor suppressor gene : From molecular biology to clinical investigations. *Journal of Internal Medicine*, 298(2), 78-96. <https://doi.org/10.1111/joim.20106>

Barańska, A., Błaszczuk, A., Kanadys, W., Malm, M., Drop, K., & Polz-Dacewicz, M. (2021). Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk Assessment : A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies, 2009–2020. *Cancers*, 13(22), 5654. <https://doi.org/10.3390/cancers13225654>

Bilous, N., Abramenko, I., Saenko, V., Chumak, A., Dyagil, I., Martina, Z., & Kryachok, I. (2017). Clinical relevance of TP53 polymorphic genetic variations in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia Research*, 58, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.03.009>

Brown, A. L., Lian, X., & Wang, Q. (2026). The Structure, Pathogenesis, and Inhibition of the p53-MDM2 Pathway. *Cancers*, 18(4), 546. <https://doi.org/10.3390/cancers18040546>

Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142-1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0411>

Bruzzese, A., Vigna, E., Martino, E. A., Labanca, C., Caridà, G., Mendicino, F., Lucia, E., Olivito, V., Puccio, N., Neri, A., Morabito, F., & Gentile, M. (2025). TP53 -Mutated Acute Myeloid Leukemia : Unanswered Questions. *Hematological Oncology*, 43(4), e70106. <https://doi.org/10.1002/hon.70106>

Busund, M., Ursin, G., Lund, E., Wilsgaard, T., & Rylander, C. (2023). Trajectories of body mass index in adulthood and risk of subtypes of postmenopausal breast cancer. *Breast Cancer Research*, 25(1), 130. <https://doi.org/10.1186/s13058-023-01729-x>

C

- Canson, D. M., Llinares-Burguet, I., Fortuno, C., Sanoguera-Miralles, L., Bueno-Martínez, E., De La Hoya, M., Spurdle, A. B., & Velasco-Sampedro, E. A. (2025). TP53 minigene analysis of 161 sequence changes provides evidence for role of spatial constraint and regulatory elements on variant-induced splicing impact. *Npj Genomic Medicine*, 10(1), 37. <https://doi.org/10.1038/s41525-025-00498-0>
- Compton, C. (2020). Cancer Initiation, Promotion, and Progression and the Acquisition of Key Behavioral Traits. In C. Compton, *Cancer : The Enemy from Within* (p. 25-48). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-40651-6_2

F

- Ferguson, L. R., Chen, H., Collins, A. R., Connell, M., Damia, G., Dasgupta, S., Malhotra, M., Meeker, A. K., Amedei, A., Amin, A., Ashraf, S. S., Aquilano, K., Azmi, A. S., Bhakta, D., Bilsland, A., Boosani, C. S., Chen, S., Ciriolo, M. R., Fujii, H., ... Maxwell, C. A. (2015). Genomic instability in human cancer : Molecular insights and opportunities for therapeutic attack and prevention through diet and nutrition. *Seminars in Cancer Biology*, 35, S5-S24. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2015.03.005>
- Filho, A. M., Laversanne, M., Ferlay, J., Colombet, M., Piñeros, M., Znaor, A., Parkin, D. M., Soerjomataram, I., & Bray, F. (2025). The GLOBOCAN 2022 cancer estimates : Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. *International Journal of Cancer*, 156(7), 1336-1346. <https://doi.org/10.1002/ijc.35278>

G

- Grover, C., & Khurana, A. (2012). An update on treatment of onychomycosis. *Mycoses*, 55(6), 541-551. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2012.02199.x>
- Gujar, V., Li, H., Paull, T. T., Neumann, C. A., & Weyemi, U. (2025). Unraveling the nexus : Genomic instability and metabolism in cancer. *Cell Reports*, 44(4), 115540. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2025.115540>

H

- Hyndman, I. J. (2016). Review : The Contribution of both Nature and Nurture to Carcinogenesis and Progression in Solid Tumours. *Cancer Microenvironment*, 9(1), 63-69. <https://doi.org/10.1007/s12307-016-0183-4>

J

Jun, S., Park, H., Kim, U.-J., Lee, H. A., Park, B., Lee, S. Y., Jee, S. H., & Park, H. (2024). The Combined Effects of Alcohol Consumption and Smoking on Cancer Risk by Exposure Level : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Korean Medical Science*, 39(22), e185. <https://doi.org/10.3346/jkms.2024.39.e185>

K

Kassie, T. D., Yimenu, B. W., Baye Temesgen, G., Shimelash, R. A., & Abneh, A. A. (2025). Differences in the count of blood cells pre-and post-chemotherapy in patients with cancer : A retrospective study (2022). *Frontiers in Medicine*, 12, 1485676. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1485676>

Kast, K., Rhiem, K., Larsen, M., Wappenschmidt, B., & Schmutzler, R. (2024). Phenotype analysis of families with *TP53* germline variants at the Center for Familial Breast and Ovarian Cancer, Cologne. *Cancer Medicine*, 13(3), e6920. <https://doi.org/10.1002/cam4.6920>

Kim, M. M., Steffensen, I., Miguel, R. T. D., Babic, T., Johnson, A. D., Potts, R., & Junker, C. S. (2023a). A systematic review of preclinical studies evaluating the association between nicotine and the initiation and progression of cancer. *Annals of Translational Medicine*, 11(12), 410-410. <https://doi.org/10.21037/atm-23-1710>

Kim, M. M., Steffensen, I., Miguel, R. T. D., Babic, T., Johnson, A. D., Potts, R., & Junker, C. S. (2023b). A systematic review of preclinical studies evaluating the association between nicotine and the initiation and progression of cancer. *Annals of Translational Medicine*, 11(12), 410-410. <https://doi.org/10.21037/atm-23-1710>

Kung, C.-P., Liu, Q., & Murphy, M. E. (2017). The codon 72 polymorphism of p53 influences cell fate following nutrient deprivation. *Cancer Biology & Therapy*, 18(7), 484-491. <https://doi.org/10.1080/15384047.2017.1323595>

L

Li, B., Che, L., Li, H., Min, F., Ai, B., Wu, L., Wang, T., Tan, P., Fu, B., Yang, J., Fang, Y., Zheng, H., & Yan, T. (2025). Peripheral blood immunoinflammatory biomarkers : Prospective predictors of postoperative long-term survival and chronic postsurgical pain in breast cancer. *Frontiers in Immunology*, 16, 1531639. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1531639>

Lopez, L. R., Bleich, R. M., & Arthur, J. C. (2021). Microbiota Effects on Carcinogenesis : Initiation, Promotion, and Progression. *Annual Review of Medicine*, 72(1), 243-261. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-080719-091604>

M

Menyhart, O., Fekete, J. T., & Györffy, B. (2024). Inflammation and Colorectal Cancer : A Meta-Analysis of the Prognostic Significance of the Systemic Immune–Inflammation Index (SII) and the Systemic Inflammation Response Index (SIRI). *International Journal of Molecular Sciences*, 25(15), 8441. <https://doi.org/10.3390/ijms25158441>

P

Prathap, R., Kirubha, S., Rajan, A. T., Manoharan, S., & Elumalai, K. (2024). The increasing prevalence of cancer in the elderly : An investigation of epidemiological trends. *AGING MEDICINE*, 7(4), 516-527. <https://doi.org/10.1002/agm2.12347>

Proskuriakova, E., Aryal, B. B., Shrestha, D. B., Valencia, S., Kovalenko, I., Adams, M., Boxwala, M., Verda, L., & Khosla, P. G. (2024). Impact of Obesity on Breast Cancer Clinicopathological Characteristics in Underserved US Community Safety-Net Hospital: A Retrospective Single-Center Study. *Clinical Breast Cancer*, 24(8), e714-e722. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2024.08.008>

R

Rundhaug, J. E., & Fischer, S. M. (2010). Molecular Mechanisms of Mouse Skin Tumor Promotion. *Cancers*, 2(2), 436-482. <https://doi.org/10.3390/cancers2020436>

S

Sasaki, K., Takahashi, S., Ouchi, K., Otsuki, Y., Wakayama, S., & Ishioka, C. (2023). Different impacts of TP53 mutations on cell cycle-related gene expression among cancer types. *Scientific Reports*, 13(1), 4868. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32092-8>

Sassi, F., Rekaya, M. B., Belarbi, A., Chilla, D., Mansouri, N., Achouri, L., Saied, E., Kassa, R., Kacem, L. B., Ouezani, M., Debabeche, N., Rebhi, F., & Rammeh, S. (2023). Pathologically confirmed women's breast cancer : A descriptive study of TUNISIAN and ALGERIAN series. *Cancer Reports*, 6(S1), e1818. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1818>

T

Tornesello, M. (2024). TP53 mutations in cancer: Molecular features and therapeutic opportunities (Review). *International Journal of Molecular Medicine*, 55(1), 7. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2024.5448>

Tuval, A., Strandgren, C., Heldin, A., Palomar-Siles, M., & Wiman, K. G. (2024). Pharmacological reactivation of p53 in the era of precision anticancer medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 21(2), 106-120. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00842-2>

W

Wei Dai, Y. Y. (2014). Genomic Instability and Cancer. *Ayadi M, Mezlini A, et al*, 05(02). <https://doi.org/10.4172/2157-2518.1000165>

Wen, Y., Tang, Y., & Zou, Q. (2025). Association between systemic immune-inflammatory biomarkers (SII, NLR, PLR, LMR) and breast cancer. *Critical Public Health*, 35(1), 2535091. <https://doi.org/10.1080/09581596.2025.2535091>

Y

Yim, J., Son, N.-H., Kyong, T., Park, Y., & Kim, J.-H. (2023). Muscle mass has a greater impact on serum creatinine levels in older males than in females. *Heliyon*, 9(11), e21866. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21866>

Z

Zhang, H., Xu, J., Long, Y., Maimaitijiang, A., Su, Z., Li, W., & Li, J. (2024). Unraveling the Guardian: P53's Multifaceted Role in the DNA Damage Response and Tumor Treatment Strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(23), 12928. <https://doi.org/10.3390/ijms252312928>

Zhang, P., Kitchen-Smith, I., Xiong, L., Stracquadanio, G., Brown, K., Richter, P. H., Wallace, M. D., Bond, E., Sahgal, N., Moore, S., Nornes, S., De Val, S., Surakhy, M., Sims, D., Wang, X., Bell, D. A., Zeron-Medina, J., Jiang, Y., Ryan, A. J., ... Bond, G. L. (2021). Germline and Somatic Genetic Variants in the p53 Pathway Interact to Affect Cancer Risk, Progression, and Drug Response. *Cancer Research*, 81(7), 1667-1680. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-20-0177>

Zhang, Y., Wu, J., Chen, W., & Liang, X. (2024). Pretreatment System Inflammation Response Index (SIRI) is a Valuable Marker for Evaluating the Efficacy of Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer Patients. *International Journal of General Medicine*, Volume 17, 4359-4368. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S478000>

Annexes

Questionnaire

- **Paramètres anthropométriques :**

Date de recueil Service :

Sexe Age..... Poids(kg).....

Taille(cm):..... IMC..... groupe sanguin :.....

- **ATCD Familiaux :**

Cancer du sein : ☐Oui ☐Non ☐ mère ☐ sœur ☐ tante ☐ grand-mère

Autres types de cancer

- **ATCD personnelles :**

Pathologies associées : ☐Oui ☐Non

Types de traitement :

- **Paramètres anthropométriques :**

Cycle menstruel régulier : ☐Oui ☐Non

L'âge de ménopause : <50ans ☐ >50ans ☐

L'âge de premier grossesse

- **Paramètres reproductifs :**

Nombre d'enfant

Contraceptif : ☐Oui ☐Non durée : injection pendant la grossesse

- **Paramètres anthro-po-sociologiques :**

Situation familiale : mariée ☐ divorcé ☐ célibataire ☐

Activité physique : absente☐ modérer☐ intense ☐

Facteurs de risques : tabac☐ alcool ☐ obésité ☐

- **Paramètres thérapeutiques :**

Type de traitement : chimiothérapie ☐ médicament ☐ pas de traitement ☐

