



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département: Biologie appliquée

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière: Sciences biologiques

Option: Biologie moléculaire et cellulaire

Thème:

**Analyse de l'état pondérale, héréditaire, alimentaire et clinique
chez une population de femmes atteintes de cancer du sein
dans la région de Tébessa**

Présenté par:

MEZHOUD Sara

AOUNALLAH Amira

Devant le jury:

Dr. TOUMI Nassima MCB

Université de Tébessa

Présidente

Dr. TALEB Salima MCA

Université de Tébessa

Promotrice

Mme. ZIANI Sawssen MAA

Université de Tébessa

Examinatrice

Date de soutenance : 28/05/2018

A 11 :00 h



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département: Biologie appliquée

MEMOIRE

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière: Sciences biologiques

Option: Biologie moléculaire et cellulaire

Thème:

**Analyse de l'état pondérale, héréditaire, alimentaire et clinique
chez une population de femmes atteintes de cancer du sein
dans la région de Tébessa**

Présenté par:

MEZHOUD Sara

AOUNALLAH Amira

Devant le jury:

Dr.TOUMI Nassima MCB

Université de Tébessa

Présidente

Dr.TALEB Salima MCA

Université de Tébessa

Promotrice

Mme. ZIANI Sawssen MAA

Université de Tébessa

Examinatrice

Date de soutenance : 28/05/2018

A 11 :00 h

Note : 16

Mention : très bien



الملخص

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطان شيوعا عند النساء، حيث يوجد أكثر من 800000 حالة جديدة يتم تشخيصها كل عام في العالم، وهو السبب الرئيسي لوفاة الإناث في جميع أنحاء العالم، مما يشكل مشكلة خطيرة من مشاكل الصحة العامة.

الغرض من هذه الدراسة هو تقييم الوزن والحالة الوراثية والغذائية والسرييرية لعدد من النساء المصابات بسرطان الثدي.

شملت الاعمال الحالية 62 امرأة مصابة بسرطان الثدي متواجدة بقسم الأورام بالمستشفى العام 'Bouguerra Boulaares Bekarria ، Tebessa خلال فتره دراستنا فيفري-افريل 2018 و 60 من النساء شهود أصحاء.

وأظهرت الدراسة ان انتشار سرطان الثدي يزداد مع التقدم في السن. متوسط حجم الأورام هو 12.19 سم. وأظهرت SBR نسبة مرتفعة للصف الثاني (69.81 في المائة) ؛ 78.69 في المائة من المرضى في سن انقطاع الحيض ، وأظهرت دراسة عامل السمنة التي تم تقييمها بواسطة مؤشر كتله الجسم (IMC) ان النساء المصابات بالسرطان لديهن مؤشر كتلة يبلغ 25 كغ/م 2 منذ سن 20 عاما حتى اليوم الأخير للدراسة. وكشفت هذه الدراسة ان النساء المصابات بالسرطان أكثر تائرا بفقر الدم (52.38 في المائة مقابل 47.62 في المائة، $p= 0.148$). التاريخ العائلي لسرطان الثدي هو اعلي بكثير في المرضى. الجزيئات (ER ، PR ، Her2 ، Ki67 ، CA15-3) من سرطان الثدي يظهر ان المرضى في مرحله متقدمة من المرض .

وقد تمكنا من تشخيص بعض حالات السرطان الوراثي ولكن معظم الحالات لا تزال مجهولة او مكتسبة.

ويؤكد الموجز الغذائي للحالات نتائج عدة دراسات ويبين النتائج التالية:

-يبدو ان استهلاك بعض المنتجات الغذائية له تأثير حمائي علي سرطان الثدي: الخبز واللبن والسندويشات .

-ومن ناحية أخرى ، تشكل الأطعمة الأخرى خطرا علي الإصابة بسرطان الثدي: اللحوم الحمراء، واللحوم البيضاء ، والبيض ، والزبدة والسمن ، والخضروات الجافة ، والبن ، والمعجنات، شيبس والمشروبات الغازية .

وتبين النتائج العامة ان هناك عده عوامل خطر تتعلق بتطوير سرطان الثدي بدرجات مختلفة والتي تساعد معرفتها علي منع هذا المرض .

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، وراثه، النظام الغذائي، مؤشر كتله الجسم، علامات الورم.

ABSTRACT

Abstract

Breast cancer is the most common cancer in women, with over 800 000 new cases diagnosed every year in the world. It represents the leading cause of female mortality in the world, thus constituting a serious public health problem.

The purpose of this study is to assess the weight, hereditary, nutritional and clinical status of a population of women with breast cancer.

The present work covered 62 women with breast cancer coming to the oncology Department of the Public Hospital (EPH) Bouguerra Boulaares Bekarria, Tebessa during the period of our study February-April 2018 and 60 women Healthy witnesses.

The study showed that the prevalence of breast cancer increases with age. Among the patients (88.7%) had ductal carcinoma infiltrated and (11.3%) a ductal carcinoma with metastasis ganglion. The average size of tumors is 12.19 cm. The SBR grade showed a high rate for grade II (69.81%); 78.69% of patients are postmenopausal. The study of obesity factor evaluated by body mass index (BMI), showed that women with cancer had a BMI of 25 kg/m² since the age of 20 years until the day of the survey. This study revealed that women with cancer are more affected by anemia than controls (52.38% vs. 47.62%, $p = 0.148$). The family history of breast cancer is significantly higher in patients. The molecular phenotype (ER, PR, Her2, Ki67, CA15-3) of breast cancer shows that patients are in an advanced stage of the disease.

Statistical analysis of the comparison of biological parameters between patients and healthy women showed highly significant differences in bilanhématologique and hepatic.

We have been able to constaterquelques cases of hereditary cancer but the majority of cases remain more probablementsporadique.

The food profile of our population confirms the results of several studies and shows the following results:

-The consumption of certain food products seems to have a protective effect for breast cancer: bread, milk and sandwiches.

-On the other hand, other foods constitute a risk for the development of breast cancer: red meat, white meat, eggs, butter and margarine, dry vegetables, coffee, pastry, crisps and soft drinks.

The overall results show that several risk factors are involved in the development of breast cancer at different degrees and whose knowledge helps to prevent and better act against this disease.

Key words: Breast Cancer, heredity, diet, BMI. Tumor Markers

RESUME

Résumé

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, avec plus de 800 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans le monde. Il représente la première cause de mortalité féminine dans le monde, constituant ainsi un sérieux problème de santé publique.

Le but de cette étude est d'évaluer l'état pondéral, héréditaire, alimentaire et clinique chez une population de femmes atteintes du cancer du sein.

Le présent travail a porté sur 62 femmes atteintes d'un cancer du sein venant en consultation au service d'oncologie de l'établissement public hospitalier (EPH) Bouguerra Boulaares Bekarria, Tébessa durant la période de notre étude février-avril 2018 et 60 femmes témoins saines.

L'étude a montré que la prévalence du cancer du sein augmente avec l'âge. Parmi les patientes, (88,7%) ont un carcinome canalaire infiltrant et (11,3%) un carcinome canalaire avec métastases ganglionnaires. La taille moyenne des tumeurs est de 12.19 cm. Le grade SBR a montré un taux élevé pour le grade II (69,81%); 78.69% des patientes sont ménopausées. L'étude du facteur obésité évalué par l'indice de masse corporelle (IMC), a montré que les femmes cancéreuses avaient un $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$ depuis l'âge de 20 ans jusqu'au jour de l'enquête. Cette étude a dévoilé que les femmes cancéreuses sont plus touchées par l'anémie que les témoins (52,38% vs 47,62%, $p = 0,148$). Les antécédents familiaux du cancer du sein sont significativement plus élevés chez les patientes. Le phénotype moléculaire (ER, PR, Her2, Ki67, CA15-3) du cancer du sein montre que les patientes sont dans un stade avancé de la maladie.

L'analyse statistique de la comparaison des paramètres biologiques entre les patientes et les femmes saines a montré des différences hautement significatives du bilan hématologique et hépatique.

Nous avons pu constater quelques cas de cancer héréditaire mais la majorité des cas demeurent plus probablement sporadiques.

Le profil alimentaire de notre population confirme les résultats de plusieurs études et montre les résultats suivants :

RESUME

- La consommation de certains produits alimentaires semble avoir un effet protecteur pour le cancer du sein : le pain, le lait et les sandwiches.

-En revanche d'autres aliments constituent un risque pour le développement du cancer du sein : Viande rouge, viande blanche, les œufs, beurre et margarine, légumes sec, café, la pâtisserie, les chips et les boissons gazeuses.

L'ensemble des résultats montre que plusieurs facteurs de risque sont impliqués dans le développement du cancer du sein à différent degrés et dont la connaissance permet de prévenir et de mieux agir contre cette maladie.

Mots clés: Cancer du sein, Hérité, Alimentation, IMC. Marqueurs tumoraux

Remerciement

*Merci Allah de m'avoir donné la capacité d'écrire et
De réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller
Jusqu'au bout du rêve et le bonheur de lever mes
Mains vers le ciel et de dire " Ya Kayoum "*

*Nous adressons le grand remerciement à notre encadreur
Mme TALEB Salima qui a proposé le thème de ce mémoire, pour
Son assistance et son suivi tout au long de ce travail. Son expérience et
ses conseils m'ont été d'une grande utilité. Je lui suis particulièrement
reconnaissante pour la confiance qu'il m'a accordée.*

*Nous tenons également à remercier mes dames les membres
De jury pour l'honneur qu'elles nous ont fait en acceptant de
Siéger à notre soutenance, tout particulièrement :*

*Mme. TOUMI Nassima pour nous avoir fait l'honneur de
Présider le jury de ce mémoire.*

*Nous souhaitons exprimer notre gratitude à Mme.
ZIANI Sawssen en tant qu'examinatrice.*

*A la faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de vie,
département de biologie appliquée pour l'orientation, la confiance, la
patiente.*

Je remercie également pour leur collaboration :

NEGRICHI Samira.

*Nos remerciements vont aussi à l'ensemble du corps médical et
paramédical du service d'oncologie et de laboratoire a EPH Bouguerra
Boulaares Tébessa*

*Tout le personnel de laboratoire d'analyses médicales du Dr. Brahimí.
À mes collègues, mes enseignants à l'Université de Tébessa, à toutes les
personnes qui ont contribué à la réussite de ce travail.*

Dédicace

A mon Dieu grâce au leur réussite, renfort et faveurs.

Je dédie ce travail

À mes parents, les êtres les plus chers à mon cœur, qui

Sans leur encouragements et soutien je n'aurais pu

Être là ou j'en suis, Merci.

À mes sœurs, dounia et sakina

Spécial dédicace à mes chères amies: chouaib, hadil, nour, rihem, et à

leurs Familles

A mon binôme Amira qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce

travail et à sa famille.

A mes meilleurs amis: Zahra, Bouthaina, Selma, Rabab, Selma,

Djouhaina, Roukaia, Zahia,

A mes tantes et à mes oncles.

A chaque cousins et cousines.

A tout la famille Mezhoud et Abid

A mes camarades de la classe master 2 biologie moléculaire et cellulaire

et de la faculté des sciences exacte et de la science de la nature et de la

vie de l'université et à leurs Familles.

je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de

bonheur.

MEZHOUD Sara

Dédicace

*JE Dédie ce modeste travail a mon père ounis qui a déposé
tous ces efforts pour que je sois heureuse et satisfaite.*

*A La lumière de ma vie, a toi ma mère warda, cette bien
aimée personne a qui je dois la vie, celle qui n'a pas cessé de
me dorloter.*

A mon mari Issam

*A mes sœurs Chirine , Wided, et surtout Wafa avec ses filles
Raysen , Hiba*

A mon cœur Hamouda

*A mes frères : Ramzi , Nouh , Saif , Mounir , merci pour leur
ambiance fraternelle quand je suis stressé .*

A mes deuxième famille : mes parents Amar , Meriem

Mes frères : Zakaria , Mouataz, Abd Elbaset

Mes sœurs : Salma , Wided

*A mon binôme Sara qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce
travail et à sa famille.*

*A mes oncles et mes tantes, c'esta leur honneur, cette heureuse
réussite.*

A tous les membres de ma famille.

*A mes amies de la promotion Bouthaina
, Zahra, Sara, Nadia, Zahya, Roukaya, Selma,
Djouhaina , Selma, Hanen, hinda*

Aounallah amira

LISTE DES ABREVIATIONS

Liste des Abréviations

ACE:	Antigène Carcino-Embryonnaire
ADN:	Acide désoxyribonucléique
BRCA:	Breast (cancer de susceptibilité au cancer du sein)
BRCA1:	Breast cancer 1
BRCA2:	Breast cancer 2
CA 15-3:	Carbohydate Antigène 15-3
CCIS:	Carcinome canalaire in-situ
CCMH:	concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CLIS:	Carcinomes lobulaires <i>in situ</i>
CS:	Cancer du sein
cTNM:	Classification clinique
FNS:	Formule-Numération Sanguine
Hb:	hémoglobine.
HER2:	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
Hte:	Hématocrite
IMC:	Indice de masse corporelle
LIS:	Carcinome lobulaire in situ
PR:	Récepteur à la progestérone
PTNM:	Classification établie pendant ou après un traitement initial
RBP:	Protéine vectrice du rétinol
RH:	Récepteurs Hormonaux
RO:	Récepteurs aux Œstrogènes
RP:	Récepteurs aux Progestérone
SBR:	Scarff , Bloom et Richardson
TCMH:	corpusculaire moyenne en hémoglobine
TNM T:	(tumor-tumeur) ; N (nodes –ganglions) ; M (metastasis- Métastases)
VGM:	volume globulaire moyen

LISTE DES TABLEAUX

Liste des tableaux

N°	Tableau	Page
01	Stades UICC du cancer du sein	10
02	Méthode de calcul du grade SBR	19
03	Les tendances du cancer du sein dans l'Algérie	22
04	Etat nutritionnel en fonction de l'index de masse corporelle (IMC)	30
05	Facteurs de risque individuels et familiaux pris en compte dans les différents modèles étudiés	46
06	Valeurs de référence des différents paramètres hématologiques retenues dans cette étude	48
07	Répartition des femmes enquêtées par tranche d'âge	52
08	Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée	53
09	Lieu de résidence	53
10	Répartition de la population selon l'état pondéral	54
11	description générale de la population	55
12	Les antécédents familiaux chez la population étudiée	56
13	Facteurs environnementaux prédictifs au cancer du sein	63
14	Relation entre la durée moyenne de l'allaitement et le cancer du sein	63
15	Taux moyen de quelques indicateurs biologiques des femmes enquêtées	65
16	Répartition des cas et des témoins selon la consommation des différents groupes d'aliments	68
17	Classification TNM du cancer du sein (voir annexe)	
18	Grade des carcinomes mammaires d'après Eltson et Ellis (voir annexe)	

LISTE DES FIGURES

Liste des figures

N°	Figure	Page
01	Représentation schématique d'un sein en coupe	2
02	Anatomie du sein	4
03	Carcinome canalaire in situ	6
04	Coupe histologique d'un carcinome canalaire infiltrant (CCI)	7
05	Carcinome lobulaire infiltrant	7
06	Carcinome médullaire	8
07	Maladie de Paget du mamelon	9
08	Gènes impliqués dans l'augmentation du risque de cancer du sein dans des familles à haut risque de cancer du sein	15
09	Les gènes de prédisposition au cancer du sein	16
10	Représentation schématique du gène BRCA1, de ses domaines fonctionnels et de ses domaines de liaison protéique	17
11	Représentation schématique du gène BRCA2, de ses domaines fonctionnels et de ses domaines	18
12	Figure12: Représentation schématique du grade SBR	19
13	Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers du sein de la femme	22
14	Automate pour le dosage des paramètres biochimiques	48
15	la légende des arbres pédigrées	55
16	Les caractères cliniques de la population étudiée : Localisation (A), Grade de Scarff Bloom Richardson (B), Statut clinique (C) du cancer du sein (CS).	61

TABLE DES MATIERES

<i>Table des matières</i>	
ملخص	
Abstract	
Résumé	
Remerciements	
Dédicaces	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction	
Synthèse bibliographique	
CHAPITRE I : LE SEIN	
1- Le sein et cancer du sein	2
1-1- Anatomie et physiologie du sein	3
1-2- Aspects clinique du cancer du sein	5
1-2-1- histologie du cancer du sein	5
1-2-2- les stades et grades du cancer du sein	9
1-2-3- Les marqueurs biologique et moléculaire	11
CHAPITRE II : EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DU CANCER DU SEIN	21
CHAPITRE III : LES FACTEURS DE RISQUES DU CANCER DU SEIN	25
CHAPITRE IV : SURPOIDS ET OBESITE	30
4-1- description et physiopathologie de l'obésité	30
4-2- Etat des connaissances sur les facteurs anthropométriques et risque de cancer du sein chez la femme non ménopausée	32
Mécanismes biologique envisagés	32
4-3- Etat des connaissances sur les facteurs anthropométriques et risque de cancer du sein chez la femme ménopausée	33
Mécanismes biologique envisagés	34
METHODOLOGIE	
I-1-Objectif de l'étude	35
I-2-Présentation du site d'étude	38
I-3-Population d'étude	39
I-4-Définition du cas et du témoin	40
I-5-Déroulement de l'enquête	42

TABLE DES MATIERES

I-6-Questionnaire	43
I-7-Evaluation de l'état nutritionnel	44
I-8-Etude de l'aspect héréditaire ou familial	47
I-9-Les méthodes biologiques	48
I-10-Dosage des protéines sériques	50
II-Statistique	52
RESULTATS	
I- Caractéristiques de la population étudiée	52
I-1- Description de la population étudiée selon l'âge	52
I-2- Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée	52
I-2-1- Indice de masse corporelle	53
I-3- lieu de résidence	53
II- Evaluation de l'état pondéral de la population étudiée	53
II-1- Répartition de la population selon l'état pondéral	54
III- Aspect moléculaire et héréditaire chez les femmes cancéreuses	54
III-1- description générale de la population	55
III-2- Facteurs Héréditaires	56
III-3- Les arbres généalogiques	56
III-3-1- La légende	56
III-3-2 Analyse des pédigrées	61
IV- Evaluation de l'état clinique chez les femmes cancéreuses	61
IV-1- Les caractères cliniques	61
IV-1-1- Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée	62
IV-2- Autres Facteurs environnementaux prédictifs au cancer du sein	63
IV-2-1- Relation entre la durée moyenne de l'allaitement et le cancer du sein	63
IV-2-2- Evaluation biologique	63
V-Fréquence de consommation alimentaire	67
DISCUSSION	71
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	81
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE	
ANNEXE	

INTRODUCTION

Introduction

Le cancer du sein est une affection potentiellement curable, notamment lorsque les tumeurs sont peu évoluées au moment de leur découverte : la survie à 5 ans atteint 96,8 % (**Chaplain, 1999**). Chaque année, plus d'un million de nouveaux cas sont diagnostiqués avec quelque 580 000 cas dans les pays développés et le reste dans les pays en développement. La fréquence du cancer du sein reste toutefois extrêmement variable :

- Elevée aux Etats Unis et dans certains pays d'Europe occidentale : 100 / 100 000, modérée dans certains pays du Sud et de l'Est de l'Europe (10/ 100 000 dans certaines provinces chinoises).
- En France en 2005 Presque 50 000 cas par an, plus de 11 000 décès par an par cancer du sein.
- Une femme sur 8-10 aura au cours de sa vie un cancer du sein. En Algérie le cancer du sein, représente la première cause de mortalité chez la femme. Le taux d'incidence est de 14.5 cas pour 100.000 habitants par an. Selon ce taux ; il y'a 2.000 nouveaux cas chaque année les deux tiers survenant après l'âge de 45ans. (**Tabib, 2015**)
- A Tébessa, la prédominance du cancer du sein est passée de 39% en 2014 à 54 % en début 2017 (**Statistique du service d'oncologie ESPH Bekaria Tébessa**).

Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales menées à travers le monde ont mis en évidence des facteurs génétiques, environnementaux, et nutritionnels intervenant dans l'étiologie de ce cancer (**Andre, 2005**).

L'identification des gènes *BRCA1* et *BRCA2* a été une avancée majeure dans la compréhension des facteurs familiaux de cancer du sein. Néanmoins, si les tests génétiques commencent à entrer dans la pratique médicale, ils ne permettent pas d'identifier toutes les femmes qui ont un risque élevé de cancer du sein, car d'autres facteurs génétiques jouent un rôle dans le développement d'une tumeur mammaire et ne sont pas encore identifiés ().

La relation entre obésité et cancer du sein est complexe et paraît influencée par l'état ménopausique, même s'il existe certaines données contradictoires. Dans la grande méta-analyse de (**Renahan et al ;2008**), l'association entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le cancer du sein était significative après la ménopause sur l'ensemble des cohortes étudiées. Après la

INTRODUCTION

ménopause, l'obésité est responsable d'un climat d'hyperoestrogénémie et les tumeurs observées sont le plus souvent positives pour les récepteurs aux oestrogènes (**Rose, 2009**).

Dans ce contexte s'inscrivent nos objectifs qui sont:

- Evaluer l'état pondéral des femmes à travers l'IMC depuis l'âge de 20 ans.
- Etudier le profil alimentaire à travers un questionnaire de fréquence de consommation alimentaire.
- Etudier l'état clinique notamment en ce qui concerne certains marqueurs tumoraux.
- Evaluer le rôle du facteur héréditaire dans l'apparition du cancer du sein par la recherche de certains cas de cancer héréditaire dans la population étudiée et par la présence des antécédents familiaux du cancer du sein.



**SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE**



A decorative flourish with a central diamond-shaped motif and symmetrical scrollwork on either side, rendered in a light blue color with a subtle shadow.

CHAPITRE I:

LE SEIN

A decorative flourish with a central diamond-shaped motif and symmetrical scrollwork on either side, rendered in a light blue color with a subtle shadow.

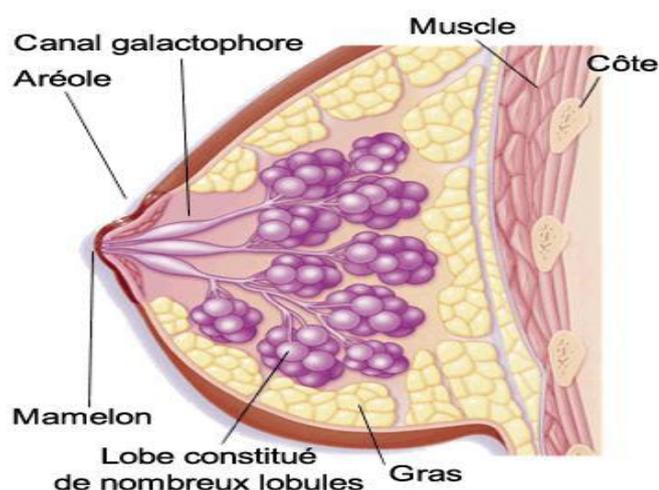
CHAPITRE I: LE SEIN

CHAPITRE I: LE SEIN

1-Sein et cancer du sein :

Introduction

Le sein est un organe qui représente le symbole de la féminité et de la Maternité, se compose de graisse, de glandes et de canaux. Les glandes agencées en lobules, produisent le lait et les canaux (canaux de lactation ou galactophores) servent à transporter le lait jusqu'au mamelon. Les tissus mammaires sont influencés par des hormones produites par les femmes en quantité variable tout au long de leur vie (puberté, grossesse, allaitement.....). Ces hormones sont l'œstrogène et la progestérone. Cette structure pourrait subir de multiples pathologies mammaires au cours de son évolution dans la vie (**figure 1**).



**Figure1:Représentation schématique d'un sein en coupe
(Mombelli ,2014)**

Qu'est-ce qu'un cancer ?

Le cancer est une maladie chronique qui peut être mortelle et qui apparait lorsque l'ADN des cellules est endommagé par des agents mutagènes. Normalement, notre système immunitaire empêche le développement du cancer en réparant l'ADN ou en tuant les cellules endommagées. La maladie apparait lorsque l'équilibre entre des cellules cancéreuses « dormantes » dans l'organisme et ses défenses naturelles se rompt et lorsque le terrain est propice. Chaque personne possède un terrain, c'est-à dire une hérédité, un vécu et une hygiène de vie, qui lui est propre.

CHAPITRE I: LE SEIN

Donc un cancer résulte d'une perturbation profonde et complexe du fonctionnement de certaines cellules, qui se multiplient de manière incontrôlée et anarchique, à tel point qu'elles finissent par envahir l'organe dans lequel elles se trouvent et par envoyer d'autres cellules malades à distance, vers d'autres organes.

Après un certain temps d'évolution, certaines cellules cancéreuses peuvent s'échapper de leur tumeur d'origine et aller s'installer dans d'autres parties du corps, via les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Ces colonies distantes portent le nom de métastases.

Un cancer peut tuer en quelques semaines, mais il évolue généralement lentement au cours de cinq, quinze, voire trente ans et davantage. La lenteur de ce développement nous donne la possibilité de prendre conscience de la maladie et d'intervenir sur elle, afin d'en bloquer l'évolution ou de la ralentir.

Un cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe au niveau du sein au cours de sa vie(**Parodi ,1998**)

Cancer du sein

Le cancer du sein est une maladie qui est causée par l'interaction entre les gènes et les facteurs de risques environnementaux qui conduit progressivement à l'accumulation de changements génétiques et épigénétiques dans les cellules cancéreuses du sein. (**Bouchardy ,2009**). Le cancer du sein est le cancer féminin le plus diagnostiqué chez les femmes à travers le monde, autant avant qu'après la ménopause.

Définition du carcinome mammaire:

L'adénocarcinome mammaire est une maladie diffuse de l'épithélium glandulaire avec passage de l'hyperplasie atypique au carcinome in situ puis à la tumeur invasive avec rupture de la membrane basale (**Bouchardy, 2009**).

1-1-Anatomie et physiologie du sein:

1-1-1-Anatomie du sein:

Les seins sont des glandes cutanées sudoripares modifiées situés sur la face latérale antérieure du thorax. Chaque sein s'étend verticalement de la 2^{ème} à la 3^{ème} côte et transversalement du bord latéral du sternum à la ligne axillaire (**figure 2**) (**Ismail et Manfred, 2006**). La glande mammaire est composée de 15 à 20 lobes (de tailles variables), ces derniers sont composés de lobules contenant entre 10 et 100 alvéoles (ou acini). Chaque acini mesure

CHAPITRE I: LE SEIN

0,12 mm de diamètre (Donna, 2007).

Les lobules sécrétoires divergent pour former 15 à 25 canaux (Ducts) qui se fondent en gros canaux (conduit lactifère), ceux-ci se dilatent en aval pour former le sinus lactifère et débouchent sur la surface du mamelon (Nipple). Le pore du mamelon est de 0,4 mm à 0,7 mm de diamètre et il est entouré par des fibres musculaires circulaires (Donna, 2007). Le mamelon est entouré d'une zone de peau pigmentée appelée l'aréole (Areola) (Richard et al ; 2006).

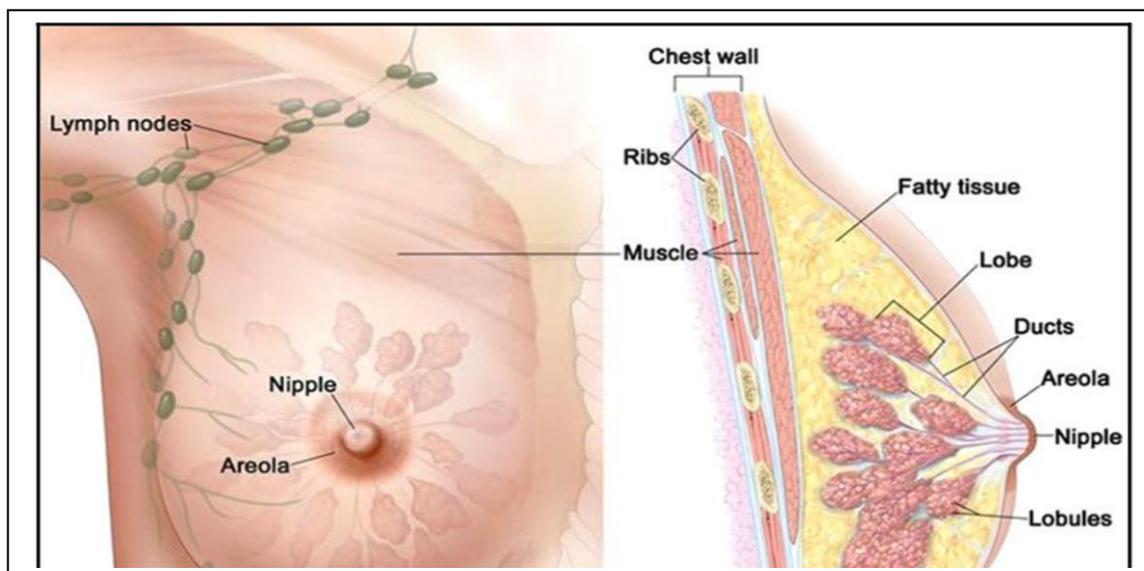


Figure 2. Anatomie du sein (Tiago et al ; 2013)

1-1-2- Physiologie de la glande mammaire

Le sein se développe tout au long de la vie de la femme, du stade fœtal à la ménopause, sous l'influence des hormones sexuelles (œstrogènes et progestérone) et de facteurs de croissance. C'est lors du 3^{ème} trimestre de la grossesse que les hormones maternelles provoquent une canalisation de l'épithélium mammaire, une différenciation du parenchyme, la formation des canaux galactophores ainsi que le développement du réseau lobulo-alvéolaire. Durant la puberté, les modifications sont importantes dues à une augmentation du tissu graisseux. Avec la mise en place des cycles menstruels, la glande mammaire est soumise à une alternance d'exposition aux œstrogènes et à la progestérone. Ce sont essentiellement les canaux qui vont se développer et se diviser pour former des bourgeons terminaux lesquels vont former ultérieurement des bourgeons alvéolaires (lobules de type 1). Au cours de la maturation sexuelle, ces lobules évolueront en lobules de type 2 puis de type 3, et ce lentement jusqu'à l'âge de 35ans. La différenciation totale de ces lobules ne pourra être atteinte si aucune gestation ne survient (Russo et al ; 2004). La gestation et la lactation entraînent des modifications importantes du sein. Il augmente de volume,

CHAPITRE I: LE SEIN

le mamelon devient saillant, l'aréole se pigmente comme le mamelon et prend un aspect grenu. Durant la grossesse, les ramifications terminales des canaux se multiplient et de nombreuses alvéoles se développent (jusqu'à 80 alvéoles par lobule) sous l'influence notamment des hormones œstrogènes/progestérone et de facteurs de croissance tels que le TGF- α (TumorGrowth Factor- α) (Lamote et al, 2004). Les cellules sécrétrices sont totalement différenciées et on parle alors de lobules de type 4. Après l'accouchement, durant 2 à 3 jours, la sécrétion mammaire est fluide et jaunâtre, c'est le colostrum. Au 3e jour, la sécrétion grasseuse augmente et le colostrum se transforme en lait. Ainsi la glande mammaire n'achève son développement qu'avec la première lactation. A la ménopause, le déclin des fonctions ovariennes provoque une régression des structures de la glande mammaire : les canaux galactophores sont maintenus, mais les alvéoles restantes ainsi que les lobules continuent de régresser avec l'âge.

1-2 Aspects cliniques du cancer du sein :

1-2-1- L'histologie du cancer du sein :

Un cancer est une maladie de la cellule. Un cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe au niveau du sein au cours de sa vie. Dans le cas du cancer du sein, les cellules peuvent rester dans le sein ou se répandre dans le corps par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques. Le cancer du sein est le cancer féminin le plus diagnostiqué chez les femmes à travers le monde, autant avant qu'après la ménopause. C'est le plus fréquent et deuxième cancer dans l'ensemble de la population après celui de la prostate, le cancer du sein est un problème majeur de santé publique. Il existe plusieurs types histologiques, on distingue :

1-2-1-1-Carcinome canalaire in situ (intra canalaire) (CCIS) :

C'est un carcinome des canaux galactophores n'infiltrant pas le tissu conjonctif voisin et caractérisé par quatre types architecturaux: massifs, comédons, papillaires, et structures polyadénoïdes.(**figure 3**)

L'aspect macroscopique du CCIS peut se traduire par une tumeur à contour irrégulier ou un placard tumoral mal individualisé. L'aspect très caractéristique est la présence de comédon. C'est une forme rare: 4% des cancers (Engl et Méd, 1998). L'extension du carcinome canalaire in situ peut se faire dans tout un lobe, un quadrant et même aux différents quadrants. Habituellement il n'y a pas de foyer invasif et on ne note généralement pas de métastases ganglionnaires (Contamin et al ;2001)

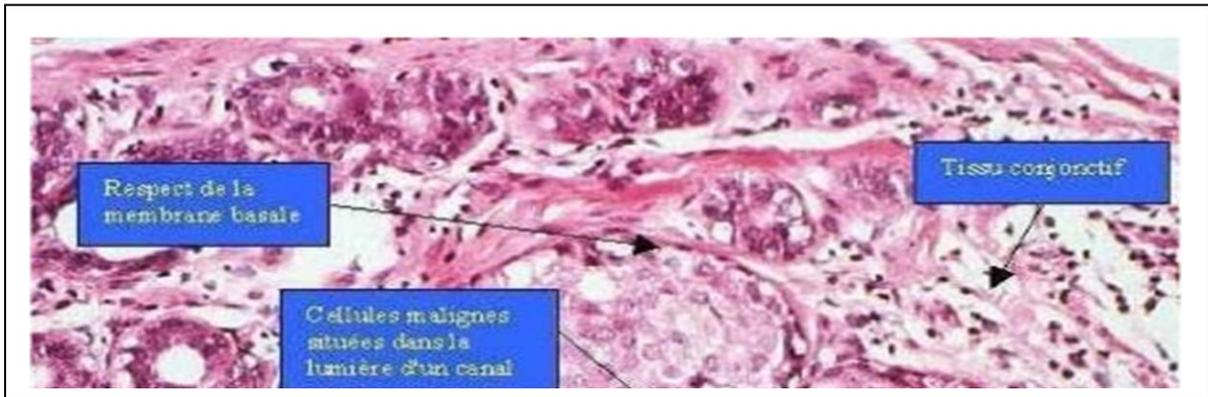


Figure. 3. Carcinome canalaire in situ (Kopans, 1998; Peltier et Guinebretière, 1998)

1-2-1-2 Carcinome lobulaire in situ (CLIS) :

Le CLIS est une lésion rare (1 à 3,8 % des cancers du sein), il est retrouvé dans 0,5 à 4 % des biopsies réalisées pour lésions bénignes. C'est une prolifération épithéliale développée à partir de l'épithélium des lobules. Les acini apparaissent comblés et distendus par des petites cellules rondes monotones et non cohésives. Le CLIS peut s'accompagner d'altérations épithéliales extralobulaires, en particulier sous la forme d'une infiltration dite pagétoïde de l'épithélium des canaux galactophores juxtalobulaires. Le diagnostic peut être difficile, notamment avec l'hyperplasie lobulaire atypique, ce qui justifie pour beaucoup leur regroupement sous le terme de néoplasie lobulaire. Des études de pièces de mastectomie faite après diagnostic de CLIS ont montré que la multicentricité de ces lésions était fréquente (jusque 90 %), ainsi que la bilatéralité (jusque 69 % des cas). Il existe une classification des néoplasies lobulaires (Grading de Tavassoli) qui distingue 3 grades : LIN 1, LIN 2 et LIN 3; mais qui n'est pas validé cliniquement (Tavassoéli et Devilee ,2003).

1-2-1-3-Carcinome canalaire infiltrant de type non spécifique :

Carcinome infiltrant n'entrant dans aucune autre catégorie et pouvant comporter des foyers de carcinome intra-canalaire. C'est la forme la plus fréquente des cancers du sein 70% (Contamin et al ; 1997)(figure 4). Il survient généralement en pré et post- ménopause. Le quadrant supéro-externe est la zone de prédilection. Les métastases ganglionnaires axillaires sont fréquentes 40 à 50%. A la macroscopie la tumeur est étoilée ou irrégulière, circonscrite ou lobulée. L'architecture peut être bien, moyennement différenciée ou indifférenciée. On distingue:

- ❖ Les carcinomes canalairesinfiltrants hautement différenciés qui comportent les formes tubuleuses et les formes papillaires infiltrantes.

CHAPITRE I: LE SEIN

- ❖ Les carcinomes polymorphes qui associent des plages glandulaires et des travées.
- ❖ Les carcinomes atypiques qui n'ont aucune structure glandulaire. Ils sont faits de massifs, de travées ou d'éléments isolés.

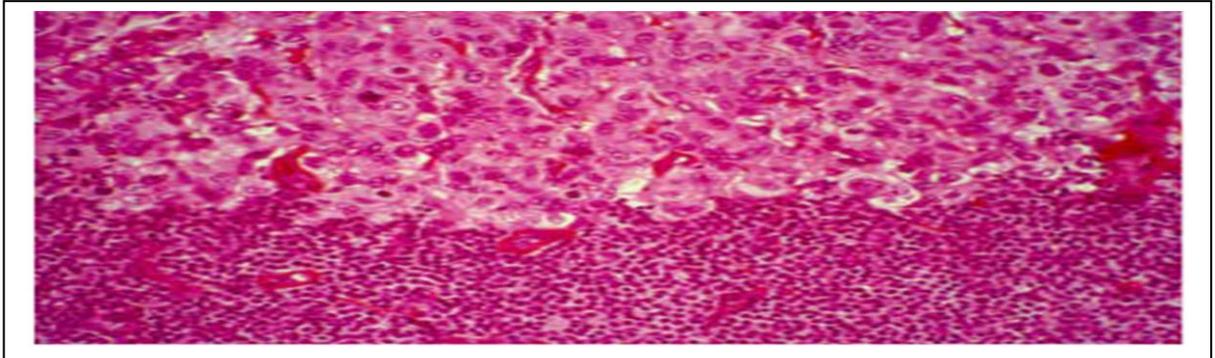


Figure 4. Coupe histologique d'un carcinome canalaire infiltrant (CCI).(Bamako, 2008).

1-2-1-4-Carcinome lobulaire infiltrant:

Le carcinome lobulaire infiltrant se compose de petites cellules régulières identiques à celles observées dans la forme lobulaire in situ, (**figure 5**). Classiquement les cellules sont dissociées Les unes des autres, ou agencées en fines travées avec des aspects en file indienne ou en cible autour des galactophores non atteints. L'identification de reliquats de carcinome lobulaire in situ aide au diagnostic, (**Guedouar , 2011**).

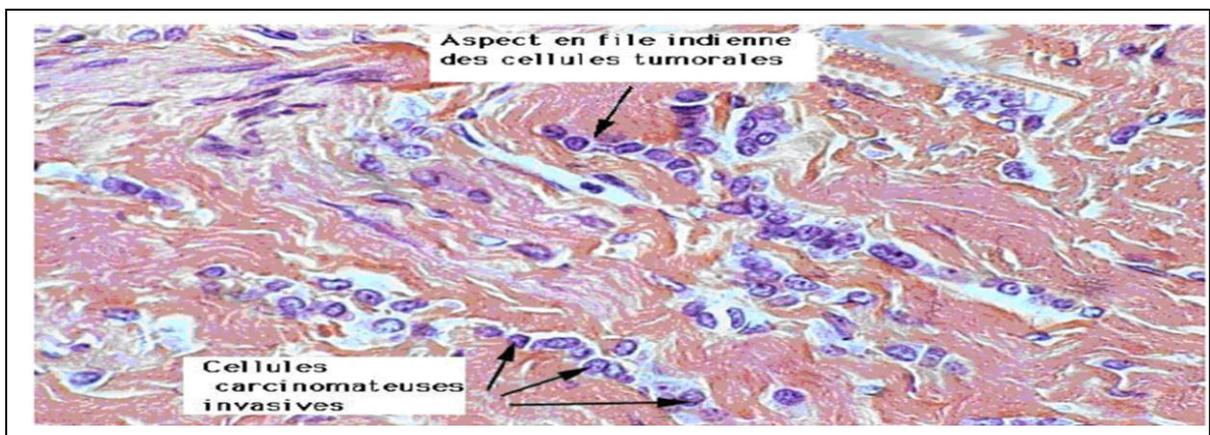


Figure 5.Carcinome lobulaire infiltrant (Sautière, 2006)

1-2-1-5-Carcinome tubuleux :

Les carcinomes tubuleux sont très bien différenciés. Les cellules sont régulières et disposées en tubules bien structurés, typiquement faits d'une seule couche cellulaire et entourées d'un abondant stroma fibreux. Le carcinome tubuleux est de pronostic favorable, (**Holland et al;1994**).

1-2-1-6-Carcinome médullaire :

C'est une variété rare de cancer du sein. L'aspect histologique montre des plages de cellules épithéliomateuses à cytoplasme basophile, polymorphes, avec mitoses, groupées en lobules de taille variable. Le stroma particulièrement abondant est fait de lymphocytes, se groupant parfois en îlots à centre clair (**Leclerc, 1982**), (**Figure 6**).

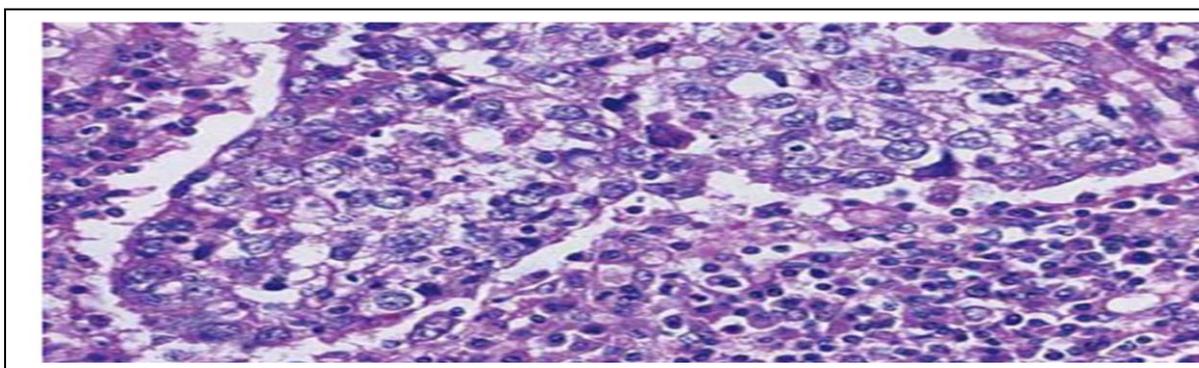


Figure 6. Carcinome médullaire (**Rosai, 2004**).

1-2-1-7-Carcinome mucineux:

Cette tumeur également nommée carcinome mucoïde ou colloïde, est un carcinome riche en mucus épithélial extra cellulaire en quantité suffisante pour être visible macroscopiquement. Elle se caractérise par de petits îlots de cellules uniformes noyées dans une grande quantité de mucus extra cellulaire, (**Guedouar , 2011**).

1-2-1-8-Maladie de Paget du mamelon:

Affection rare (1 à 4% des cancers mammaires), fréquemment associée à un comédocarcinome invasif ou à un cancer d'un autre type. Elle se caractérise par des lésions eczémateuses suintantes ou exulcérées avec une hyperkératose de la peau du mamelon. Histologiquement, des cellules particulières dites cellules de Paget sont dispersées dans la partie basale de l'épiderme. Ce sont des cellules à large cytoplasme clair finement granuleux, à noyau irrégulier, hyperchromatique, parfois en mitose. Elles peuvent former des groupes pseudo-acineux et restent toujours séparées du derme par la basale épidermique. Il est admis actuellement que cette lésion est le reflet d'un cancer mammaire profond sous-jacent, mais son histogénèse est encore à l'étude (**Leclerc, 1982**) (**figure7**).

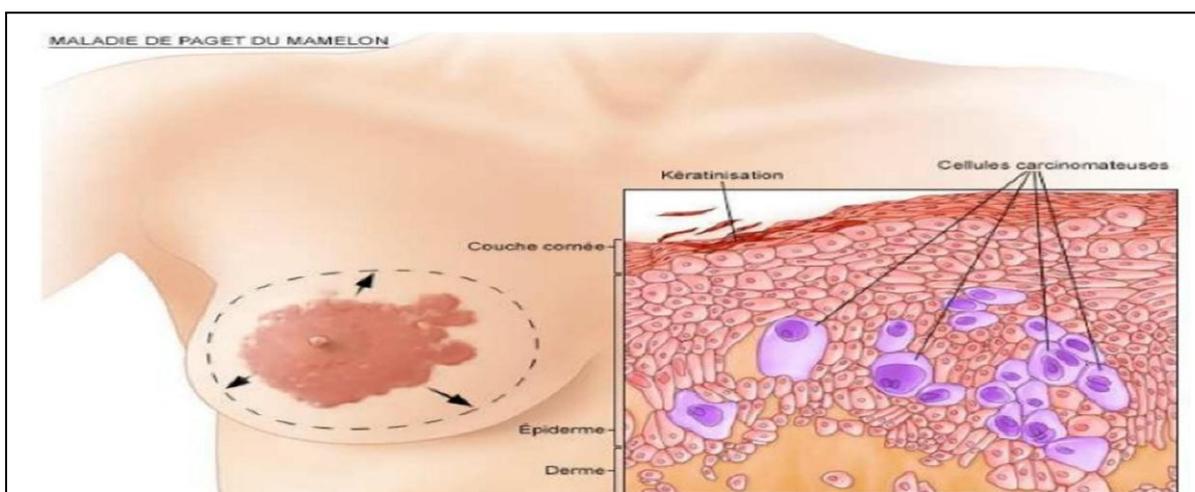


Fig.7.Maladie de Paget du mamelon(Sautière, 2006)

1-2-2 Stades et grades du cancer du sein:

1-2-2-1. Stades du cancer du sein:

La classification TNM est la classification clinique des cancers du sein de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer). Elle a pour but de stadifier les carcinomes selon leur extension clinique et histopathologique, ce qui contribue à déterminer le traitement et à évaluer le pronostic de la maladie tumorale (Mombellis ,2014).

Le système TNM est basé sur l'extension de la tumeur au niveau de son site primitif (Tumeur T), sur l'envahissement des ganglions régionaux (Nodes N) et sur la présence de métastases (M) (Basset,2014). Cette classification distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post chirurgical noté "pTNM".

L'évaluation du TNM est importante pour la prise de décision thérapeutique. En ce qui concerne l'envahissement des ganglions lymphatiques, il s'agit du facteur pronostique individuel le plus important. La métastase ganglionnaire est corrélée à la taille de la tumeur et au nombre de foyers de carcinomes invasifs. Le temps de rémission et la survie globale diminuent avec le nombre de ganglions atteints. La positivité des ganglions lymphatiques est un signe de dissémination de la maladie dans l'organisme bien au delà du sein et du creux axillaire. Le curage ganglionnaire n'est donc pas curatif et aura peu d'effet sur la survie (Lakhani et al ; 2012).

- **Les cancers du sein opérables** : les critères de non-opérabilité des cancers du sein ne sont pas des critères techniques rendant impossibles l'exérèse chirurgicale mais des critères évolutifs qui rendent le geste thérapeutique local provisoirement secondaire devant la gravité du risque général. Ils sont présents dans les tumeurs dont le pronostic à court terme est le plus

CHAPITRE I: LE SEIN

péjoratif. Ainsi les cancers du sein opérables correspondent aux cancers présentant un stade clinique ne dépassant pas le stade IIIA et excluent donc les cancers du sein localement avancés et/ou inflammatoires, décrits ci-dessous.

- **Les cancers du sein localement avancés (LABC)** regroupent des cancers du sein opérables d'une taille supérieure à 5 cm avec soit extension de la tumeur à la paroi thoracique ou envahissant directement la peau (causant ulcération, œdème en peau d'orange ou nodules satellites), soit des ganglions axillaires fixés, soit envahissement des ganglions de la chaîne 28 mammaire interne ipsilatérale ou des ganglions sus-claviculaires. Ils sont notés T3 et T4 a, b et c dans la classification TNM de 2010(Mombellis ,2014).

A partir de la classification TNM, l'American « **Joint Committee** » on Cancer (AJCC) a élaboré, en 1959, une classification simplifiée par stades, notée stades UICC (Tableau 2). Ces stades correspondent à un regroupement des TNM de l'UICC de pronostic identique. Cette classification permet de différencier d'une part, les stades précoces (stades I et II) des stades avancés (stades III et IV) et d'autre part, les cancers du sein opérables (stades I, II et IIIA) des cancers du sein inopérables (IIIB, IIIC et IV) (Mombellis ,2014).

Tableau 1: Stades UICC du cancer du sein (Mombellis,2014) ,(Breders *et al* ; 2000).

Sade	TNM
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0; T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 m
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Les principales règles de classification à respecter pour le cancer du sein sont :

- Classification applicable aux cancers uniquement
- Toujours confirmation histologique
- Plusieurs T dans le même sein : garder le T le plus élevé
- Bilatéraux: classification séparée pour chaque sein
- Pour T : examen clinique et imagerie

CHAPITRE I: LE SEIN

Des symboles supplémentaires d'utilisation courante sont :

cTNM : classification clinique

pTNM:en cas de classification histopathologies post- opératoire

yTNM : si classification établie pendant ou après un traitement initial

rTNM : pour la récurrence (**Broeders et al;2000**).

1-2-2-2-Les Grades:

Les carcinomes invasifs vont être gradés. Le grade se base sur 3 critères : la formation de glandes, le pléomorphisme nucléaire, et le compte mitotique. Un score numérique allant de 1 à 3 est utilisé pour chacun des critères. L'évaluation de la présence de glandes est établie sur l'ensemble de la tumeur analysée alors que l'évaluation du pléomorphisme nucléaire prend en compte la zone où les noyaux sont les plus irréguliers avec les nucléoles les plus proéminents. Pour le compte mitotique, c'est la zone où se trouve la plus forte prolifération qui est prise en compte. Le grade est déterminé par l'addition des trois facteurs les uns avec les autres (tableau3). Ainsi le grade I, avec un score allant de 3 à 5, correspond à des carcinomes bien différenciés. Le grade II, avec un score de 6 à 7, correspond aux carcinomes moyennement différenciés. Enfin le grade III, avec un score de 8 ou 9, correspond à des carcinomes peu différenciés. En conséquence, le grade I comprend les carcinomes les moins agressifs et de bon pronostic et le grade III comprend les carcinomes les plus agressifs et de mauvais pronostic. Le grade II comprend donc les carcinomes modérément agressifs. Les différents grades histologiques correspondent à des profils génomiques, transcriptomiques et protéomiques distincts. Il existe une corrélation inverse entre le grade des tumeurs et la survie des patients qui présentent un cancer du sein invasif. Le grade est un puissant facteur pronostique et un élément clé concernant les décisions cliniques (**Lakhani et al; 2012**).

1-2-3 Les marqueurs biologique et moléculaire:

Les hormones stéroïdiennes, en particulier les œstrogènes et la progestérone, jouent un rôle important dans le développement et la croissance des seins au moment de la puberté et dans la fonction de production du lait (**Gupta et Kuperwasser,2006**). Ces hormones constituent des voies de signalisation cellulaires et agissent essentiellement via leurs récepteurs nucléaires, créant ainsi un complexe capable d'avoir une action directe ou indirecte sur l'expression de certains gènes. Les protéines codées par ces gènes jouent un rôle inhibiteur de l'apoptose et promoteur de la prolifération cellulaire et induisent des modifications du contrôle du cycle cellulaire (**Yager et Davidson, 2006**). Certaines cellules cancéreuses présentent ces récepteurs

CHAPITRE I: LE SEIN

hormonaux qui leur permettent de réagir sous l'influence des œstrogènes et de la progestérone circulants .Elles sont dites hormonosensibles. Les tumeurs exprimant des récepteurs aux oestrogènes sont notées dans la suite ER+ (estrogenreceptor positive), et celles exprimant des récepteurs à la progestérone PR+ (progesteronereceptor positive). A l'inverse, on notera ER- et PR- les tumeurs n'exprimant aucun de ces récepteurs.

La présence de ces récepteurs hormonaux n'est pas systématique dans les tumeurs du sein, mais peut jouer un rôle déterminant dans les réponses à certains types de traitements. La présence de récepteurs aux œstrogènes et de récepteurs à la progestérone est donc évaluée de façon systématique pour les cancers mammaires invasifs (**Hammond et al; 2010**), et ce depuis plus de 30 ans.

1-2-3-1- HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2)

menant à l'activation de gènes intervenant dans la prolifération et la différenciation cellulaires, l'angiogenèse, l'invasion et la capacité à métastaser (**Gutierrez et Schiff , 2011**). Comme HER2 est une protéine membranaire exprimée à la surface des cellules saines, et surexprimée dans 20% des cancers du sein. Une fois activée, elle peut déclencher une cascade de signalisation pour les récepteurs hormonaux, le test de surexpression de la protéine HER2 est recommandé pour tous les cancers du sein invasifs, car les cancers HER2 positifs peuvent bénéficier de traitements ciblés (**Wolff et al; 2013**).

Classification moléculaire

Les apports récents de la génomique permettent aujourd'hui de proposer d'autres classifications à partir de l'expression des gènes dans les cellules tumorales et de faire le lien entre certains de ces sous-groupes historiques (**Perou et al ; 2000**). Au moins quatre classes moléculaires ont pu être distinguées par l'étude des profils d'expression génique: les cancers du sein basal-like, qui correspondent majoritairement aux cancers ER-, PR-, et HER2-(triples négatifs); les cancers du sein luminal A, qui sont majoritairement ER+ et de bas grade; les luminal B, qui sont majoritairement ER+, mais peuvent avoir un niveau d'expression des récepteurs aux œstrogènes faible, et sont souvent de grade élevé; les cancers du sein HER2+, qui présentent une expression importante du gène ERBB2 (**Sotiriou et Pusztai, 2009**) et (**Anderson, 2014**).

1-2-3-2-Ki67:

Le Ki67 est une protéine nucléaire exprimée durant les phases G1, S, G2 et M du cycle cellulaire mais pas durant la phase de quiescence G0 (**Lopez et al; 1991**) (**Starborg et al; 1996**).

CHAPITRE I: LE SEIN

Son niveau d'expression peut être évalué par le pourcentage de cellules tumorales marquées par un anticorps anti-Ki67 en IHC. En effet, son niveau d'expression est directement corrélé à l'index mitotique et la prolifération tumorale dans un CS.

Plusieurs études ont validé la valeur pronostique du Ki67 dans le CS avec un pronostic d'autant plus favorable que sa valeur est basse (**Stuart et al ; 2008**)(**Luporsiet al ; 2012**). Par ailleurs, le Ki67, en association avec l'analyse de l'expression des RE, des RP et de HER2, permet de proposer une classification moléculaire des CS en pratique clinique. En effet, Cheang et al. (**Cheang et al; 2009**) ont montré que le taux de Ki67 était corrélé avec la signature PAM50 et le sous-type moléculaire luminal A (Ki67 bas) ou B (Ki67 élevé) avec un seuil discriminant de 13,25% (**Cheang et al; 2009**). Toutefois, sa valeur prédictive de la réponse à la chimiothérapie (CT) n'est pour autant pas établie. En effet, si en situation néo adjuvante, le Ki67 est positivement corrélé à un taux de réponse clinique ou histologique complète (**Fasching et al ; 2011**) (**Yerushalmi et al;2010**), en situation adjuvant, sa valeur prédictive est plus floue (**Dumontet et al; 2010**) (**Polley,2013**). Il persiste toutefois des difficultés concernant la standardisation des techniques d'IHC, ainsi que la définition d'un seuil de Ki67 du fait de sa variabilité avec une hétérogénéité intra-tumorale spatiale et temporelle et une variabilité de son analyse IHC intra-et inter-observateur et inter-laboratoire (**Coates et al; 2015**). Dans ce contexte, des recommandations internationales (**Cheang et al; 2009**) ont été formulées en 2015 recommandant d'adapter le seuil de 20 % au niveau médian de Ki67 (**Zemmour et al;2016**).

1-2-3-3-Carbohydre Antigène 15-3 (CA15-3):

Le CA15-3 est une glycoprotéine circulante dans le sang, appartenant à la famille des mucines. Elle est surexprimée par les cellules tumorales. Ce marqueur apporte une aide dans le suivi thérapeutique des patientes atteintes d'un cancer du sein et dans la détection d'une récurrence après la rémission. La valeur moyenne du dosage supérieure à 30U/ml est liée au stade d'extension de la lésion.

Structure et fonction:

Le CA15-3 est une glycoprotéine circulante de type mucine définie par son immunoréactivité avec deux anticorps monoclonaux, l'AcM 115 D8 dirigé contre la membrane du globule graisseux du lait humain et il est obtenu par immunisation de souris à l'aide de glycoprotéines de cellules mammaires sécrétoires (**Riedinger, 2010**) (**Hilkens et al; 1984**) et l'AcM DF3 qui est dirigé contre des épitopes de membranes cellulaires (MCF7) issues d'une tumeur mammaire humaine (**Kufe et al;1984**). Il est le produit de gène MUC-1, localisé sur le

CHAPITRE I: LE SEIN

chromosome 1 (1q21-24), qui code une glycoprotéine de poids moléculaire d'environ 400kDa, la polymorphicepithelialmucin (PEM). Les produits d'expression du gène MUC-1 sont impliqués dans:

- l'activation du système d'oncogènes RAS (**Baruch et al; 1997**);
- l'adhésion des cellules tumorales à l'endothélium vasculaire (**Regimbald et al; 1996**);
- l'immunosuppression (**Pichon, 1998**);
- la chimiorésistance à certains médicaments cytotoxiques (**Ren et al ; 2004**).

1-2-3-4-Antigène carcino-embryonnaire (ACE):

L'antigène carcino-embryonnaire a été décrit pour la première fois en 1965 par Gold et Freedman. Il a été obtenu par immunisation d'un lapin contre une lignée cellulaire d'un carcinome colique humain (**Riedinger et gauche, 2002**). L'ACE est une glycoprotéine de surface membranaire, fortement glycosylée, qui appartient à la superfamille des immunoglobulines et dont la clairance est essentiellement hépatique. L'ACE joue un rôle dans les contacts cellulaires et pourrait être impliqué dans le processus de différenciation cellulaire (**Riedinger, 1999**) ainsi que dans la résistance aux chimiothérapies (**Riedinger, 2010**).

Structure et fonction:

Cet antigène est une glycoprotéine de masse relative d'environ 200 kDa, composée en moyenne de 45% de protéines et de 55% d'hydrates de carbone. Elle appartient à la superfamille des immunoglobulines. C'est une protéine onco-fœtale synthétisée essentiellement chez le fœtus (intestin, foie et pancréas) pendant les deux premiers mois de la gestation. Chez l'adulte, on le retrouve à la surface des cellules de l'intestin grêle, du colon, du rectum, du pancréas, du poumon et du sein. La quantité d'antigène mise en évidence dans les tissus normaux reste cependant beaucoup plus faible que dans les tissus néoplasiques (**Anaes, 1997**) (**Riedinger et al; 2005**). Physiologiquement, l'ACE est impliqué dans la différenciation cellulaire au cours de l'embryogenèse et dans la reconnaissance et la régulation de la flore bactérienne du colon normal. La participation active de l'ACE dans la cancérogenèse et la dissémination métastatique est clairement établie pour les cancers du colon dans plusieurs études (**Riedinger et gauche, 2002**).

1-2-3-5- Les gènes BRCA1 et BRCA2

En 1990, Hall et al (**Hall et al ; 1990**) localisent sur le chromosome 17 un premier gène de susceptibilité au cancer du sein, appelé BRCA1 (pour BReastCAncer1). En 1994, Wooster et al. (**Wooster et al; 1994**) entreprennent une analyse de liaison génétique sur génome entier sur 15

CHAPITRE I: LE SEIN

familles non liées au locus BRCA1 et présentant de nombreux antécédents de cancer du sein et aucun cancer de l'ovaire. L'identification de ces deux gènes a été le point de départ d'une recherche intensive de mutations de ces gènes dans différentes populations. Les porteuses de mutations sur les gènes BRCA1 ou BRCA2 ont un risque de cancer du sein 10 à 30 fois plus élevé que les femmes de la population générale (Antoniou et al ; 2003). Parallèlement, plusieurs gènes impliqués dans des syndromes particuliers ont également été trouvés comme étant associés à une augmentation élevée du risque de cancer du sein (RR5,0): les gènes TP53, CDH1, STK11/LKB1 et PTEN (Engl, 2008). Ces gènes mineurs de prédisposition sont à l'origine de moins de 1% du risque familial de cancer du sein tandis que les gènes BRCA1 et BRCA2 représentent à eux seuls environ 15% des formes familiales de cancer du sein. Cependant, il faut noter que l'héritabilité manquante concerne plus de 80% des formes familiales de cancer du sein (Figure 8). Il existe un second groupe de gènes augmentant plus modérément le risque de cancer du sein: les gènes CHECK2, ATM, BRIP1, et PALB2. Bien que ces gènes aient été pendant longtemps associés à une faible augmentation du risque de cancer du sein, ils sont aujourd'hui considérés comme augmentant modérément le risque de cancer du sein (RR compris entre 1,5 et 5,0) (Engl, 2008) (Figure 9).

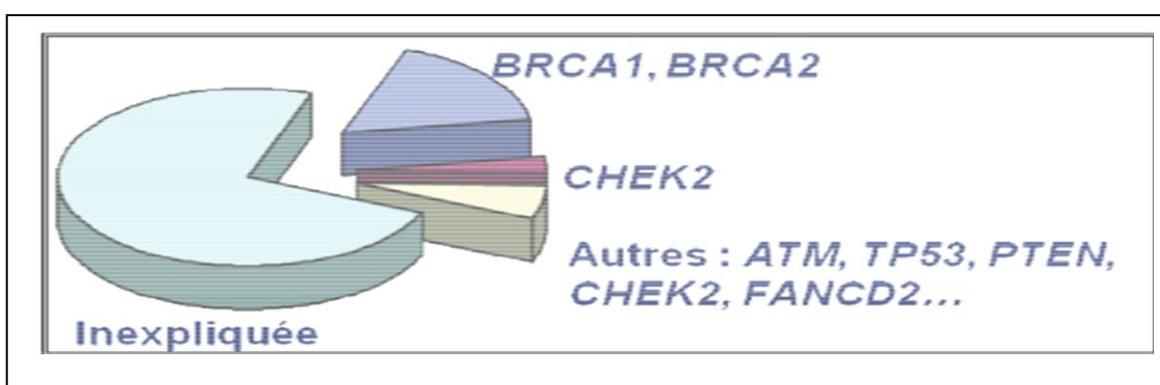


Figure 8. Gènes impliqués dans l'augmentation du risque de cancer du sein dans des familles à haut risque de cancer du sein

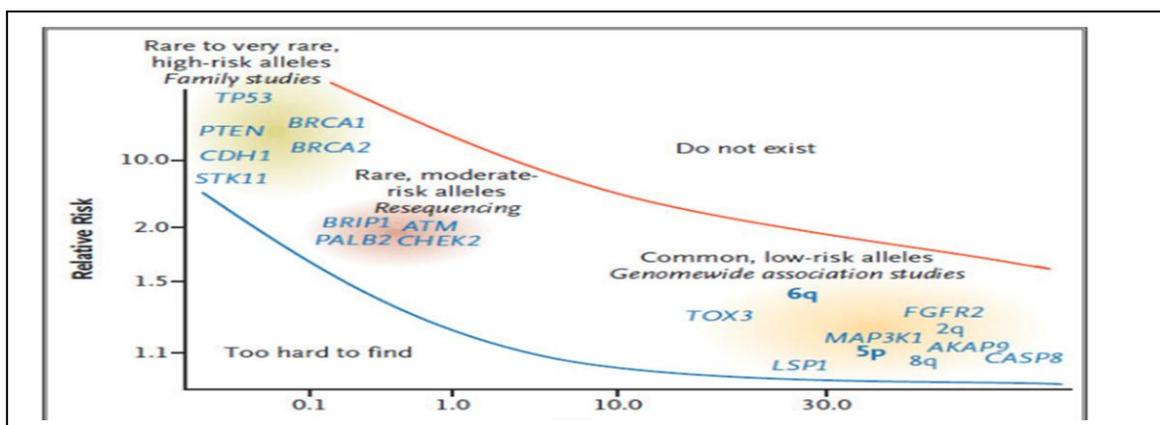


Figure 9. gènes de prédisposition au cancer du sein (Foulkes et al;2008)

a) Les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2

A ce jour, près de 1500 mutations des gènes BRCA1 (1440 mutations différentes) et BRCA2

(1796 mutations différentes) ont été décrites (<http://www.umd.be/>). Les mutations des gènes

BRCA1 et BRCA2 conduisent le plus souvent à la synthèse d'une protéine tronquée. On trouve de petites délétions ou insertions, des mutations faux-sens ou non-sens survenant dans des séquences codantes ou introniques, pouvant interférer avec l'épissage et rompant le cadre de lecture, mais on estime que des réarrangements de grande taille représentent 15% des mutations du gène BRCA1 (Mazoyer et al ; 2005) et 7% des mutations du gène BRCA2 (Casilli , 2006). Il existe très peu de hot-spots de mutation, la plupart des mutations différant d'une famille à l'autre, et étant réparties sur l'ensemble de la séquence codante des deux gènes particulièrement longs. Quelques mutations « fondatrices » ont été caractérisées, notamment dans la population d'origine juive d'Europe de l'Est (Ashkénazes : 185delAG et 5385insC de BRCA1; 6407delT de BRCA2), en Islande (999del5 de BRCA2), chez des Canadiens francophones (il existe 7 mutations fréquentes des deux gènes) dont près de 10 000 migrants, principalement d'origine française, se sont installés dans la région de Québec entre 1608 et 1760, ancêtres aujourd'hui de la majorité des 6 millions de Canadiens francophones, ou encore en Alsace (3600del11 de BRCA1) (Ferla et al ;2007)

b) Rôle du gène BRCA1:

La protéine produite par le gène BRCA1 (BRCA1) est composée de 1863 acides aminés (Figure 10) et comporte de nombreux domaines fonctionnels et de liaison protéique aujourd'hui

CHAPITRE I: LE SEIN

connus : un domaine Ring permettant la liaison avec un atome de Zinc, deux domaines BRTC (pour « BRCA1C_terminal ») permettant des liaisons protéiques, deux séquences NLS (pour « NuclearLocalizationSequences ») permettant l'adressage de la protéine au noyau, un domaine coiled-coil connu 52 pour interagir avec des domaines de même type, des domaines de liaison à l'ADN permettant l'activation de la transcription, et plusieurs autres domaines d'interaction protéique comme le domaine de liaison à la protéine BRCA2, le domaine de liaison à BRAD1 et le domaine de liaison au complexe SWI/SNF (Narod et Foulkes, 2004). Une phosphorylation différentielle de la protéine BRCA1 permet à cette dernière d'assurer diverses fonctions cellulaires

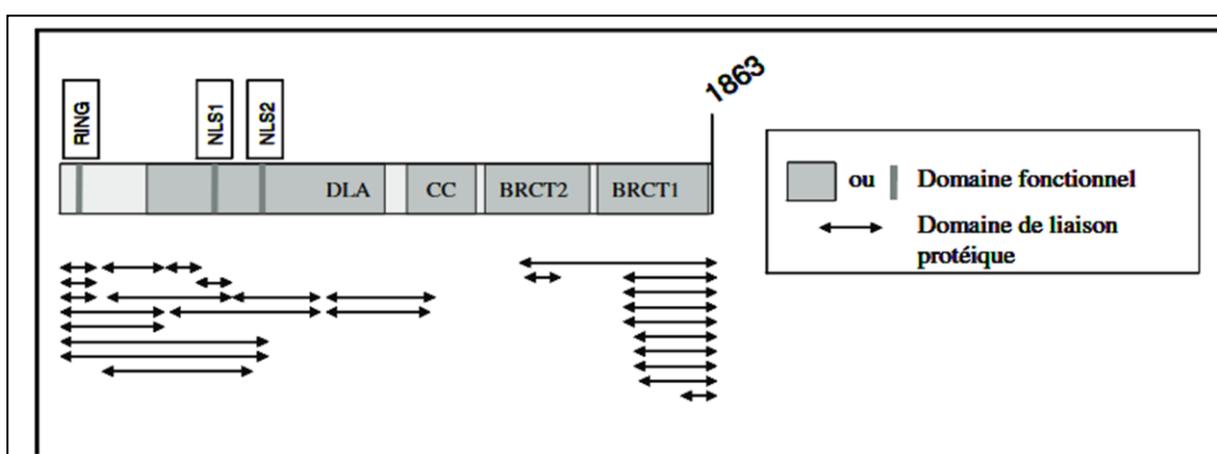


Figure 10. Représentation schématique du gène BRCA1, de ses domaines fonctionnels et de ses domaines de liaison protéique

c) Rôle du gène BRCA2

La protéine produite par le gène BRCA2 est deux fois plus grande que la protéine BRCA1 et est composée de 3720 acides aminés. Comme pour BRCA1, plusieurs domaines fonctionnels et d'interactions avec d'autres protéines ont été mis en évidence, mais ces fonctions sont moins connues que celles de BRCA1 (Figure 11). La protéine BRCA2 comporte plusieurs domaines : huit domaines BRC (pour « BRCA2 domain »), domaine d'activation de la transcription, trois domaines NLS, un domaine DBD (pour « BRCA2 DNA binding domain ») permettant une liaison avec l'ADN simple brin et plusieurs autres domaines de liaison protéique comme le domaine d'interaction avec la protéine RAD 51.

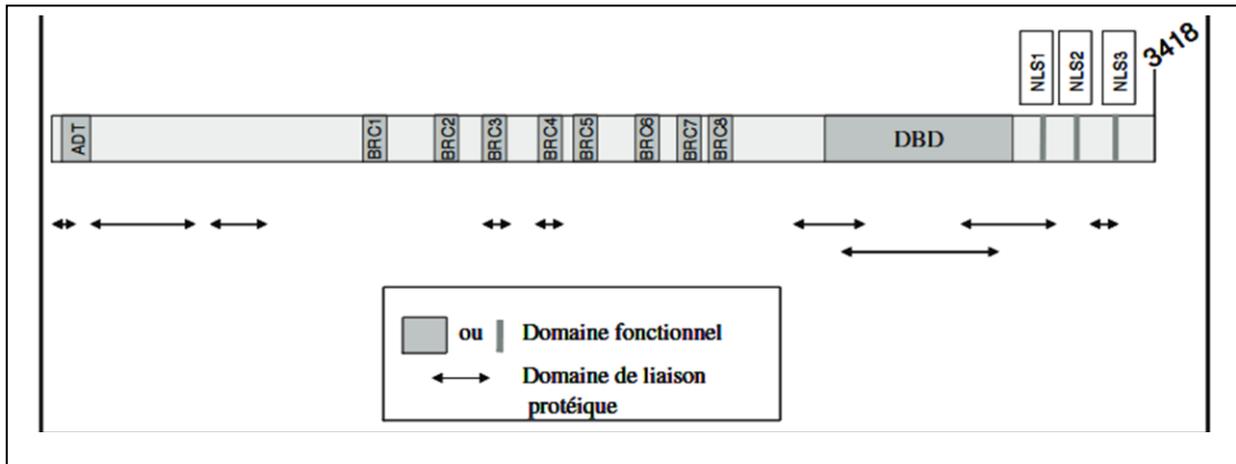


Figure 11. Représentation schématique du gène BRCA2, de ses domaines fonctionnels et De ses domaines de liaison protéique

1-2-3-6- Grade Scarff-Bloom-Richardson (SBR):

Le grade SBR est un facteur pronostic déterminé à partir du degré de différenciation cellulaire, du degré d'anisonucléose et de l'activité mitotique.

Classification SBR:

Le rôle du grade histopronostique est maintenant largement admis pour les tumeurs carcinomateuses infiltrantes, le système le plus utilisé étant le grade de Scarff Bloom Richardson (SBR). La méthode du grading SBR consiste à évaluer trois paramètres morphologiques : La formation de tubules, le pléomorphisme nucléaire, la fréquence des mitoses. Un score allant de 1 à 3 est attribué à chacun de ces paramètres. Le grade histologique résulte de l'addition de ces scores.

CHAPITRE I: LE SEIN

Tableau 2: Grade SBR modifié par Elston et Ellis ,1991

Paramètres	Score
Formation de tubes - >75% - 10-75% - <10%	1 2 3
Pléomorphisme nucléaire Cellules petites et régulières Augmentation de taille modérée Variation marquée	1 2 3
Index mitotique variable selon le diamètre du champ	1-3

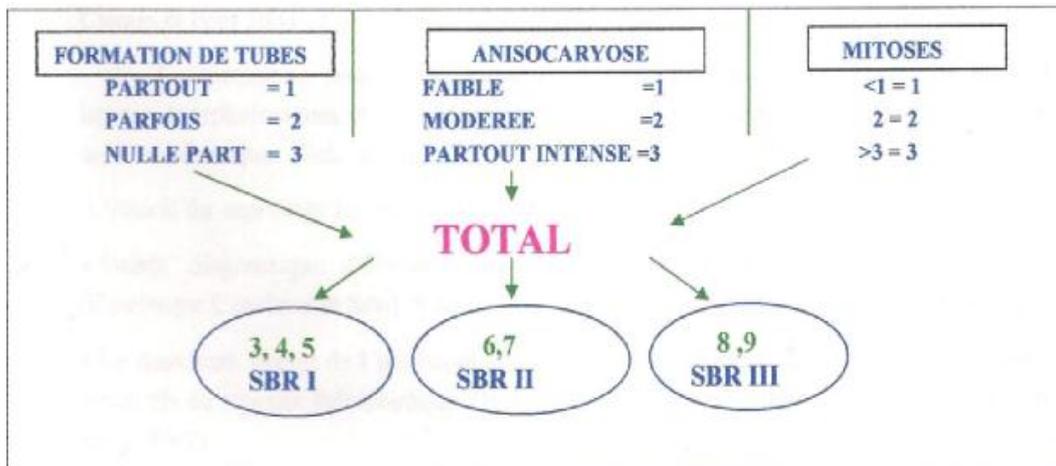


Figure12.Représentation schématique du grade SBR



CHAPITRE II:
EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE
DU CANCER DU SEIN



CHAPITRE II :EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DU CANCER DU SEIN

Le carcinome mammaire est de loin le cancer le plus fréquent chez la femme à travers le monde avec plus de 1,6 million de nouveaux cas en 2012 et plus de 500 000 décès (**Globocan, 2012**).

Chez la femme, le CS occupe la première place en termes d'incidence et de mortalité. Il représente 20% de tous les cancers féminins (**Higginsonetal ; 1992**).Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent en France, en Europe et en Amérique du Nord. Son incidence tend à diminuer depuis le début des années 2000 et cela est expliqué par une baisse des tumeurs hormono-dépendantes liées à une baisse de l'utilisation des traitements hormonaux substitutifs. Il reste tout de même la première cause de mortalité par cancers chez les femmes (**Dubard, 2013**), et la deuxième cause d'incidence (10.4%) après le cancer du poumon (12.3%) (**Guillouet ,2009**)(**Figure 13**).

Il existe une grande disparité selon les régions du monde, l'Europe et l'Amérique du Nord sont 4 à 5 fois plus touchées que l'Asie. La France est un des pays au monde à avoir le plus fort taux d'incidence de cancer du sein avec un taux standardisé de 105 pour 100 000 personnes-années (**Cordina , 2015**).La probabilité pour une femme française d'avoir un cancer du sein au cours de sa vie est de 11.1% (aujourd'hui près de 300000 personnes en France vivent avec un cancer).Le cancer du sein est rare avant 30 ans, il est en contrepartie extrêmement fréquent entre 60 et 64 ans(**Leberre ,2005**). Le risque augmente significativement avec l'âge :

- Moins de 7% de cancer diagnostiqués avant 40 ans
- 18% entre 40 et 50 ans
- 32% entre 50 et 60 ans
- 43% après 60 ans

Estimated Stomach Cancer Incidence Worldwide in 2012: Women

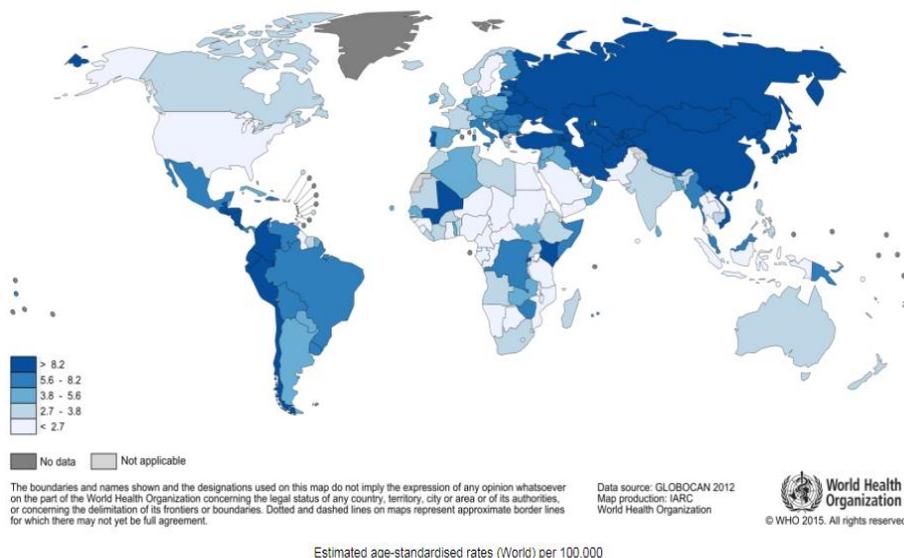


Figure 13. Taux d'incidence standardisés sur la population mondiale des cancers du sein de la femme en 2012 (pour 100 000)(Globocan ,2012)

En Algérie le cancer du sein occupe la première place en terme d'incidence, en comparaison aux autres types de cancers ; soit 29 par 100000 à raison de 4271 cas par an, (Badid, 2012).

Selon (Hamdi et al ;2015) en Algérie 7500 cas de cancer du sein sont enregistrés avec environ 3500 décès enregistrés chaque année.

La prévalence du cancer du sein sur 5ans est de 15160 de 2003 à 2008 avec un taux d'incidence de 28.8 pour 100000 femmes le nombre de nouveau cas a estimé à 4170.

Alors que l'enquête nationale du comité cancer 2005 a annoncée 6000 et 9000 cas du cancer du sein dont l'âge moyen est de 45 ans ont été détectés au courant de l'année 2009 .dans les 3 principaux registres algériens l'incidence standardisée selon l'âge est de 21.6 et 17.03 et 34.49 pour 105 femmes pour les registres d'Alger, Sétif et Oran respectivement (Sakhri, 2015).

Les tendances du cancer du sein années 2008 – 2014

années	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Sein	62,4	84,3	65,3	70,7	70,2	69	75,7

Tableau 3: les tendances du cancer du sein en Algérie (Registre des tumeurs d'Alger 2014) (Difi et Bouzid, 2017).

Mortalité :

Le nombre de décès par cancer du sein dans le monde est de 458000. Il est toujours la première cause de mortalité féminine que ce soit dans les pays développés (269000) ou en voie de développement (189000) avec un taux de mortalité compris entre 6-19 pour 100000 femmes (Sakhri ,2015). En Algérie le taux de mortalité est de 16 par 100000 à raison de 2197 décès par an (Badid, 2012).



CHAPITRE III :

FACTEURS DE RISQUE

LIES AU CANCER DU SEIN



CHAPITRE III : FACTEURS DE RISQUE LIES AU CANCER DU SEIN

Les facteurs de risque du cancer du sein sont de trois types : hormonaux, génétiques et environnementaux.

III-1-Facteurs de risques hormonaux

III-1-1-Facteurs hormonaux endogènes

➤ Age précoce des premières menstruations:

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires.

➤ Ménopause tardive:

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause.

III-1-2-Facteurs hormonaux exogènes

➤ Contraceptifs oraux:

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste.

➤ Traitement hormonal substitutif (THS):

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26% à 35 %. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement (Boukli et al ; 2014)

➤ Facteurs de risque génétiques

Une femme ayant un antécédent de cancer du sein chez un parent au premier degré a 80%

de risque en plus de développer un cancer du sein par rapport à une femme sans antécédent, et chez les femmes ayant 3 ou plus de 3 parents de premier degré avec un cancer du sein, ce risque est quasiment quadruplé (**Fournier et al ; 2008**).

Plus finement, le risque associé aux antécédents familiaux dépend du degré de parenté de l'individu concerné et de l'âge auquel le parent en question a été diagnostiqué (**Berrino et al ;2008**). Une partie du risque associé aux antécédents familiaux peut s'expliquer par des variants génétiques déjà identifiés(**Mavaddat et al ; 2010**), qui peuvent être classés selon leur degré de pénétrance. On distingue d'une part des mutations rares mais de pénétrance élevée, associées à un risque très élevé de cancer du sein, comme les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2, découvertes dans les années 1990. A 70 ans, les femmes porteuses d'une mutation BCRA1 ont un risque cumulé de 65% de développer un cancer du sein (45% pour une mutation du gène BRCA2) (**Antoniou , 2003**).Cependant, ce type de mutation ne participerait que pour 20 à 25% du risque familial (**Mavaddat et al ;2010**).D'autre part, il existe d'autres variants génétiques à pénétrance moyenne, qui ne contribuent qu'à hauteur de 3% au risque familial . Enfin, la majeure partie du risque familial serait expliquée par la combinaison d'un ensemble de variants génétiques à faible pénétrance, chacun faiblement associé au risque (**Mavaddat et al ; 2010**).Néanmoins, d'après une étude réalisée sur des jumeaux monozygotes au Danemark, en Suède et en Finlande (**Lichtenstein et al ; 2000**), ces facteurs génétiques ne rentreraient en compte, au maximum, que dans 27% (IC 95%= 4%-41%) des cas de cancers du sein, le reste étant dû à des facteurs environnementaux. Il existe des interactions entre les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux (**Nickels et al ; 2013**).

III-2-Facteurs de risques environnementaux

Le mode de vie fut mis en cause dans le cancer par Gilles Le Vacher dès 1740, ce dernier insistant sur l'effet carcinogène d'un mode de vie dérégulé et du moral : Une vie sédentaire, une suite d'afflictions de chagrins qui cause une tristesse profonde et permanente peuvent être de véritables causes du schirrhe des mamelles » (**Darmon ,1993**). La géographie et le climat ont également été soupçonnés d'être en lien avec le cancer. Ainsi, au milieu du XX^e siècle, les VI^e et VII^e arrondissements de Paris étaient plus cancérigènes que le XIII^e (**Rouesse ,2001**). Certains arbres fruitiers seront également suspectés par le Dr Julien Besançon (1862-1952) qui déclarait que toutes les « maisons à cancer » qu'en tant que médecin il avait dû visiter, étaient flanquées de jardins fruitiers (**Besançon ,1948**).

CHAPITRE III : FACTEURS DE RISQUE LIES AU CANCER DU SEIN

➤ **Indice de masse corporelle (IMC) :**

Le surpoids est un facteur associé au risque de cancer du sein de façon différente, en fonction du statut ménopausique : le surpoids diminue le risque de cancer du sein avant la ménopause (RR=0,98 [IC95%=0,97-0,99] par unité d'IMC additionnelle), mais l'augmente en post-ménopause (RR=1,02 [IC95%=1,02-1,03] par unité d'IMC additionnelle) (**Bergstrom al ; 2001**) (**Friedenreich , 2001**) . En effet, avant la ménopause, les femmes en surpoids ont un plus faible nombre d'ovulations et une diminution du taux d'hormones sanguin. A la ménopause, la production d'œstrogènes est stoppée dans les ovaires mais elle se poursuit dans les tissus adipeux. Une femme ménopausée avec un IMC élevé a donc une production accrue d'œstrogènes par rapport aux femmes ayant un IMC « normal» (**Carroll, 1998**).

➤ **Consommation de tabac :**

Bien que la fumée du tabac soit une importante source de substances carcinogènes, pendant longtemps la cigarette n'a pas été considérée comme un facteur de risque établi de cancer du sein en population générale. Certaines études ont même rapporté un effet protecteur du tabac vis-à-vis du cancer du sein. En effet, fumer pourrait réduire le risque par un effet anti-œstrogénique ou une altération du métabolisme hormonal (**Macmahon et al ;1980**). Des études plus récentes ont suggéré une augmentation du risque chez les fumeuses, en particulier si l'exposition est longue ou débute avant la première grossesse, laissant penser que l'effet du tabac pourrait varier au cours de la vie et selon le début de l'exposition. En 2005, une analyse poolée de 20 études ayant mesuré à la fois l'exposition au tabac actif et au tabac passif à été réalisée. Cette étude a pu mettre en évidence une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes ayant été exposées directement (RR=2,08 [IC95%=1,44-3,01]) ou indirectement à la fumée de cigarette (RR=1,90 [IC95%=1,53-2,37]) par rapport aux femmes n'ayant jamais été exposées (**Johnson , 2005**).

➤ **Consommation d'alcool :**

En population générale, l'alcool est le seul facteur de risque nutritionnel établi pour le cancer du sein. Ce risque relatif augmente d'environ 7% pour chaque 10 g additionnel d'alcool consommé par jour. En effet, comparativement aux femmes déclarant ne pas consommer d'alcool, les consommatrices de 35 à 44 g d'alcool par jour ont un risque relatif de 1,32 [IC95%=1,19–1,45], et celles consommant plus de 45 g d'alcool par jour ont un risque relatif de 1,46 [IC95%=1,33–1,61] (**Hamajima et al ; 2002**). Par ailleurs, Tjønneland et al. (**Tjønneland et al ; 2007**) montrent une association linéaire du risque de cancer du sein avec une

CHAPITRE III : FACTEURS DE RISQUE LIES AU CANCER DU SEIN

augmentation de la consommation d'alcool. Cette étude de la cohorte EPIC a trouvé une augmentation de 3% [IC95%=1%-5%] du risque de cancer du sein par verre d'alcool (10 g d'éthanol) par jour parmi 274 688 femmes dont 4 285 avaient développé un cancer du sein . L'alcool provoque une augmentation du niveau d'hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause (**Jama, 1998**).

➤ **Expositions aux radiations ionisantes :**

En population générale, les expositions aux radiations ionisantes ont été montrées comme étant associées avec une augmentation du risque de cancer du sein (**Ronckerset al ;2005**). Par ailleurs, plusieurs études ont été menées sur les survivantes à la bombe atomique d'Hiroshima ou sur une population ayant subi des irradiations dans un cadre médical (irradiation par imagerie médicale ou à visée thérapeutique). Ces études montrent une augmentation du risque estimée comprise entre 1,0 et 4,3 par (**Gray et al ,2002**) (**Doody et al ; 2000**) Par ailleurs, plusieurs de ces études ont montré que le risque de cancer du sein associé aux irradiations était plus important pour les femmes ayant été exposées durant l'enfance ou l'adolescence (**Van Leeuwen et al ;2003**)(**Boice et al ; 1991**).



CHAPITRE IV :
SURPOIDS ET OBESITE



CHAPITRE IV : SURPOIDS ET OBESITE

CHAPITRE IV : SURPOIDS ET OBESITE

L'obésité :

L'obésité correspond à une augmentation excessive de la masse grasse de l'organisme telle qu'elle peut avoir une influence sur l'état de santé de l'individu. La notion de risque pour la santé fait ainsi partie de la définition même de l'obésité au sens médical. La masse grasse représente habituellement environ 10 à 15 % du poids corporel chez l'homme et 20 à 25 % chez la femme, pour des adultes jeunes en bonne santé. L'augmentation de la prévalence et de l'incidence de l'obésité, en fonction du changement de mode de vie et de la modernisation, constitue à l'évidence un problème préoccupant de santé publique dans les pays industrialisés et dans beaucoup de pays en voies de développement (*Cheick, 2006*).

IV-1 : Description et physiopathologie de l'obésité :

IV-1-1 : Définition de l'obésité :

L'obésité est définie comme un excès de masse grasse entraînant des inconvénients pour la santé. En pratique clinique, on définit l'obésité par l'Indice de Masse Corporelle (IMC) qui correspond à la formule: poids(kg)/taille(m). L'IMC permet de définir plusieurs catégories de poids (*Elise Gallissot, 2013*)(tableau 6) :

Tableau 4:Etat nutritionnel en fonction de l'index de masse corporelle (IMC) (Elise Gallissot,2013)

Classification	IMC (kg/m ²)
• Maigreur	• <18,5
• Poids « normal »	• 18.5 - 24.9
• Surpoids	• 25 – 29,9
• Obésité (classe1)	• 30 – 34,9
• Obésité sévère (classe2 •)	• 35 – 39,9
• Obésité morbide (classe3)	• >40

IV-1-2 : l'obésité et cancer du sein

L'obésité est actuellement considérée, d'une part, comme un facteur de risque de développement du cancer du sein en post-ménopause et, d'autre part, comme un facteur de risque

CHAPITRE IV : SURPOIDS ET OBESITE

de mortalité faisant suite à cette pathologie(Dubois, 2012).

Elle est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre, car le tissu adipeux est une source importante d'œstrogènes(Key et al ; 2001) (Lahman et al ;2004) ont observé une augmentation significative du risque (30% supérieur) chez les femmes ménopausées obèses (IMC > 30).

Cependant, parce qu'elle donne souvent lieu à des cycles menstruels anovulatoires, l'obésité n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause. Elle serait même associée à un risque réduit chez ces femmes dans les pays économiquement développés. Toutefois, l'obésité apparaît comme un facteur de risque important après la ménopause. Par ailleurs, les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kg à partir de l'âge de 18 ans, présentent, après la ménopause, un risque de cancer du sein multiplié par deux.

L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes. Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatisation des androgènes dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'œstrogènes circulants. (Nkondjock et ghadrian ,2005). Dans une autre étude de cohorte, les chercheurs ont observé que les femmes avec un gain de poids important ayant un antécédent familial de CS présente un risque accru de développer ce cancer comparativement à celles qui ont un gain de poids important mais sans histoire familiale de CS (Friedenreich ,2001).

La relation entre obésité et cancer du sein est complexe et paraît influencée par l'état ménopausique, même s'il existe certaines données contradictoires. Dans la grande méta-analyse de (Renahan et al ,2008) , l'association entre l'indice de masse corporelle (IMC) et le cancer du sein était significative après la ménopause sur l'ensemble des cohortes étudiées. Cependant, dans la population d'Asie-Pacifique, la relation était plus forte et également présente chez les femmes avant la ménopause. Certaines études suggèrent que les femmes obèses ont un risque diminué de cancer du sein avant la ménopause (notamment chez les femmes jeunes avant l'âge de 35 ans) alors qu'après la ménopause, le risque est nettement accru (Rose .2010). Il a été montré récemment, dans la population européenne, que l'absence de traitement hormonal de remplacement est associée à une relation plus forte entre cancer du sein et IMC élevé chez les femmes post-ménopausiques (Renahan et al ;2010).

D'autres études ont montré que l'obésité peut négativement influencer la progression de la tumeur, la survenue de métastases et, *in fine*, le pronostic global de la patiente, que ce soit en post- ou en pré-ménopause (**Grossmann et al ;2010**). Les raisons pourraient être différentes selon la période considérée. Avant la ménopause, spécialement chez les femmes jeunes, l'obésité paraît être plus fréquemment associée à des tumeurs négatives pour les récepteurs aux œstrogènes, présentant une propension à donner des métastases à distance. Après la ménopause, l'obésité est responsable d'un climat d'hyperœstrogénémie (voir plus loin) et les tumeurs observées sont le plus souvent positives pour les récepteurs aux oestrogènes(**Rose et al ;2009**). L'association entre le gain de poids à l'âge adulte et le risque de cancer du sein après la ménopause apparaît hétérogène en fonction du statut des récepteurs aux oestrogènes (ER) et à la progestérone (PR) : ainsi, la relation est significativement plus robuste en cas de tumeur ER(+)**PR(+)** qu'en cas d'une tumeur ER(-)**PR(-)** (**Vrieling et al ;2010**).

En ce qui concerne le pronostic du cancer du sein, une méta-analyse récente ayant inclus 43 études portant sur des femmes avec un cancer du sein diagnostiqué entre 1963 et 2005 a montré une diminution de la survie globale (hasard ratio ou HR = 1,33; intervalle de confiance à 95% ou IC 95% : 1,21, 1,47) et de la survie spécifiquement en relation avec le cancer du sein (HR = 1,33; IC 95% : 1,19, 1,50) chez les femmes obèses par comparaison aux femmes non obèses (**Protani et al,2010**).

Enfin, une autre méta-analyse a montré une diminution progressive du dépistage du cancer du sein en fonction de l'IMC, avec une diminution significative chez les femmes avec une obésité morbide (IMC > 40 kg/m²) (9). Il est donc possible que le dépistage soit moins bien réalisé chez les femmes obèses et que le diagnostic de cancer du sein soit posé plus tardivement, avec donc un moins bon pronostic(**Scheen et al ; 2011**).

IV-2-Etat des connaissances sur les facteurs anthropométriques et risque de cancer du sein chez la femme non ménopausée

Le surpoids et l'obésité sont inversement associés au risque de cancer du sein survenant avant la ménopause. En 2000, une analyse poolée de 7 cohortes et rassemblant près de 340 000 femmes, a montré une association inverse entre IMC et cancer du sein en pré ménopause. Les analyses ont montré que comparé aux femmes avec un IMC inférieur à 21kg/m², celles avec un IMC actuel supérieur à 31kg/m² avaient un risque relatif de 0,54 [IC95% 0,34-0,85] (**Van den Brandt et al ; 2000**).

Une autre méta-analyse publiée en 2008 dans le Lancet a montré un risque relatif égal à

CHAPITRE IV : SURPOIDS ET OBESITE

0,92 [IC95%0,88-0,97] pour une augmentation de 5 points d'IMC (**Renahan et al ; 2008**).

Récemment, Amadou et collaborateurs ont réalisé une revue de la littérature qui montre globalement le rôle « protecteur » de l'obésité sur le risque de survenue du cancer du sein en préménopause(**Amadou et al ; 2013b**).

Des études montrant une augmentation du risque de cancer du sein préménopausique ont été réalisées à partir de populations particulières puisque essentiellement asiatiques ce qui suggère que d'autres composantes génétiques ou environnementales puissent jouer un rôle (**Kawai et al ;2010**)(**Wada et al ; 2014**).

D'autres facteurs anthropométriques ont aussi été étudiés comme l'IMC à différents âges, le gain de poids, les tours de taille et de hanches ainsi que leur rapport (tour de taille/ tour de hanches)ou encore l'analyse de silhouettes (Sorensen et al. 1983). Le rapport taille/hanches (RTH) qui est un bon indicateur de l'obésité abdominale est très étudié. Les résultats concernant l'association entre RTH et risque de cancer du sein pré ménopausique sont contrastés. Certaines études rapportent un sur-risque de cancer du sein associé à un RTH élevé (**Amadou et al ; 2013**)(**Harvie et al ;2003**)(**Huang et al ;1999**) alors que d'autres montrent une diminution du risque de cancer du sein (**John et al ; 2011**)(**Tehard et Clavel-Chapelon ,2006**). Un gain de poids élevé a été montré associé à une diminution du risque de cancer du sein pré ménopausique(**Huang et al ; 1997**)(**John et al ; 2011**)(**Michels et al ; 2012**)(**Weiderpass et al ; 2004**).

Un IMC élevé dans l'enfance, l'adolescence ou au début de l'âge adulte (18-20 ans) a été largement associé à une diminution du risque de cancer du sein pré ménopausique(**Baer et al ; 2005**)(**Baer et al ;2010**)(**Harris et al ; 2011**)(**Magnusson et Roddam,2005**)(**Magnusson et al ; 2005**)(**Sangaramoorthy et al ;2011**)(**Weiderpass et al ;2004**).

L'IMC au début de la vie adulte (18-20ans) a été proposé comme étant un fort déterminant du risque de cancer du sein pré ménopausique (**Michels et al ; 2006**).

De plus, il a été suggéré que l'association entre adiposité actuelle et cancer du sein chez la femme non ménopausée n'était observée que chez les femmes non minces au début de leur vie d'adulte (IMC à 20 ans>21) (**Michels et al ;2012**).

Mécanismes biologiques envisagés

Les premiers mécanismes biologiques envisagés pour expliquer la diminution du risque de cancer du sein préménopausique étaient une diminution des taux hormonaux endogènes (**Key et Pike ,1988**). Il a été suggéré que l'obésité serait liée à une augmentation du nombre de

cyclesanovulatoires(**Key et Pike ,1988**) mais des analyses réalisées afin d'étayer cette hypothèse ontconclu que la diminution du risque de cancer du sein préménopausique serait médiée par desfacteurs autres que les problèmes liés à l'anovulation (**Michels et al ;2006**). La densité mammaire estsoupçonnée de jouer un rôle dans l'association entre obésité et cancer du sein, mais cette hypothèseest toujours discutée et nécessite d'autres explorations (**Boyd et al ; 2006**)(**Conroy et al ; 2012**)(**Pettersson et al ; 2014**). Un possible biais de détection du cancer du sein chez les femmes obèses a été évoqué(**Michels et al ; 2006**). En effet, les femmes obèses seraient moins promptes à se faire diagnostiquerque les femmes de poids normal ce qui aurait pour conséquence de décaler la détection de leur cancer au moment de leur ménopause (au moment du dépistage organisé par exemple) ou juste après (**Amy et al ; 2006**)(**Wee et al ; 2000**)(**Wee et al ; 2004**).

IV-3-Etat des connaissances sur les facteurs anthropométriques et risque de cancer du sein chez la femme ménopausée

L'IMC est la variable la plus fréquemment utilisée dans la littérature pour analyser le lien entre l'anthropométrie et le risque de cancer. Une récente méta-analyse de 2008 a évalué l'influence de l'augmentation de 5 points d'IMC sur le risque de plusieurs localisations de cancer, et en a déduit que cette augmentation serait associée à un risque accru de cancer de l'endomètre, de la vésicule biliaire, de l'œsophage, du rein, de la thyroïde, du sein en post ménopause, du pancréas, du côlon et de certaines hémopathies malignes (leucémie, myélome multiple et lymphome malin non hodgkinien). Les risques relatifs associés ont été estimés entre 1,07 (lymphome malin non hodgkinien) et 1,59 (endomètre). Une augmentation de l'IMC serait associée, au contraire, à une diminution du risque de cancer du sein en pré ménopause (sauf chez les femmes asiatiques) et du poumon, avec des risques relatifs de 0,92 et 0,80, respectivement (**Renehan et al ;2008**).

L'association inverse observée entre le surpoids et le risque de cancer du sein selon le statut ménopausique serait due aux mécanismes hormonaux impliqués. Durant la ménopause, la production d'hormones ovariennes cesse et les tissus adipeux deviennent la source principale d'œstrogènesviaune réaction enzymatique Médiée par l'aromatase (permettant de transformer en œstrogènes les androgènes sécrétés par la surrénale et, de façon résiduelle, par les ovaires). Ainsi, les femmes ménopausées en surpoids ou obèses présentent des niveaux d'œstrogènes plus élevés que les femmes minces. En revanche, en pré ménopause, l'obésité induit des troubles de l'ovulation induisant une diminution de synthèse de l'œstradiol et de la progestérone ovariens (**Ziomkiewicz ,2008**). Enfin, selon une hypothèse ancienne, le tissu adipeux séquestrerait l'œstradiol. Ces mécanismes expliqueraient l'association inverse trouvée entre le surpoids et le

risque de cancer du sein avant la ménopause (**Kaidar-Person et al ; 2011**) (**Freeman et al ;2010**).

Mécanismes biologiques envisagés :

A la ménopause, après l'arrêt de la fonction ovarienne, le principal site de production des estrogènes est le tissu adipeux. La synthèse des estrogènes se fait par l'aromatation des androgènes dans les cellules adipeuses périphériques et est donc plus importante chez les personnes obèses. Cette augmentation des taux d'estrogène due à l'accroissement du tissu adipeux interviendrait dans l'augmentation du risque de cancer du sein (Siiteri ,1987). Les mécanismes sous-jacents de l'augmentation des taux d'estrogènes résultent de plusieurs facteurs:

-L'obésité abdominale a été associée à une insulino-résistance entraînant un hyperinsulinisme (**Evans et al ; 1983**). Sur le plan cellulaire, l'hyperinsulinisme est associé à une augmentation de l'aromatation des androgènes dans le tissu adipeux (production des estrogènes), à une diminution de la concentration de SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), qui entraîne une augmentation du taux d'estrogène libre, et à une stimulation de la croissance épithéliale via l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) (**Pichard et al ; 2008**). De plus, l'insuline active la transcription du récepteur à l'estradiol(**Jamin , 2010**).

-L'obésité entraîne également une augmentation des niveaux sanguins de facteurs pro-inflammatoires comme la leptine, la protéine C réactive, le Tumor Necrosis Factor (TNF) ou encore des interleukines. Ces substances induisent un état inflammatoire chronique favorable à la prolifération cellulaire.

-L'augmentation du taux d'acides gras libres (triglycérides) liée à l'obésité entraînerait une augmentation des estrogènes libres via la SHBG (**Key et al ; 2002**)

L'insulino-résistance est un phénomène lié aussi bien à l'obésité qu'au manque d'activité physique. De plus, on sait que l'activité physique diminue le taux d'IGF-1 et inhibe les facteurs liés à l'inflammation chronique comme TNF ou l'interleukine 6. Obésité et manque d'activité physique convergent donc vers une augmentation de la prolifération cellulaire

Globalement, la littérature sur ce sujet tend à montrer que l'adiposité est associée à la survenue de cancer du sein après la ménopause. Néanmoins, les mécanismes sous-jacents paraissent très complexes et restent encore pour la plupart à confirmer. Néanmoins, le rôle prépondérant de l'insuline ou de l'IGF-1 sur le métabolisme des estrogènes est aujourd'hui une piste majeure de recherche concernant l'étude de l'adiposité dans la survenue du cancer du sein en période post-ménopausique.

A decorative white scrollwork border with intricate floral and scroll patterns, framing the central text.

METHODOLOGIE

I- METHODOLOGIE

I-1-Objectifs de l'étude

Notre travail a pour objectifs de:

- ✚ Analyse de l'état pondérale, héréditaire, alimentaire et clinique chez les femmes atteintes de cancer du sein à Tébessa
- ✚ Identifier les facteurs de risque alimentaires et environnementaux liés au cancer du sein à Tébessa.

I-2-Présentation du site d'étude

L'enquête descriptive et analytique a été réalisée au niveau de deux structures hospitalières:

- ✚ L'établissement public hospitalier (EPH) Bouguerra Boulaares Bekarria, Tébessa.
- ✚ Les analyses ont été effectuées aux niveaux des **deux laboratoires** suivants:
 - ❖ *Laboratoire d'analyse médicales Dr. BRAHIMI*, (figure07) Tébessa pour le dosage de la Transferrine
 - ❖ *Laboratoire d'analyse EPH bouguerra Boulaares Bekarria*, Tébessa pour le FNS, l'Albumine et le Protéines totales.

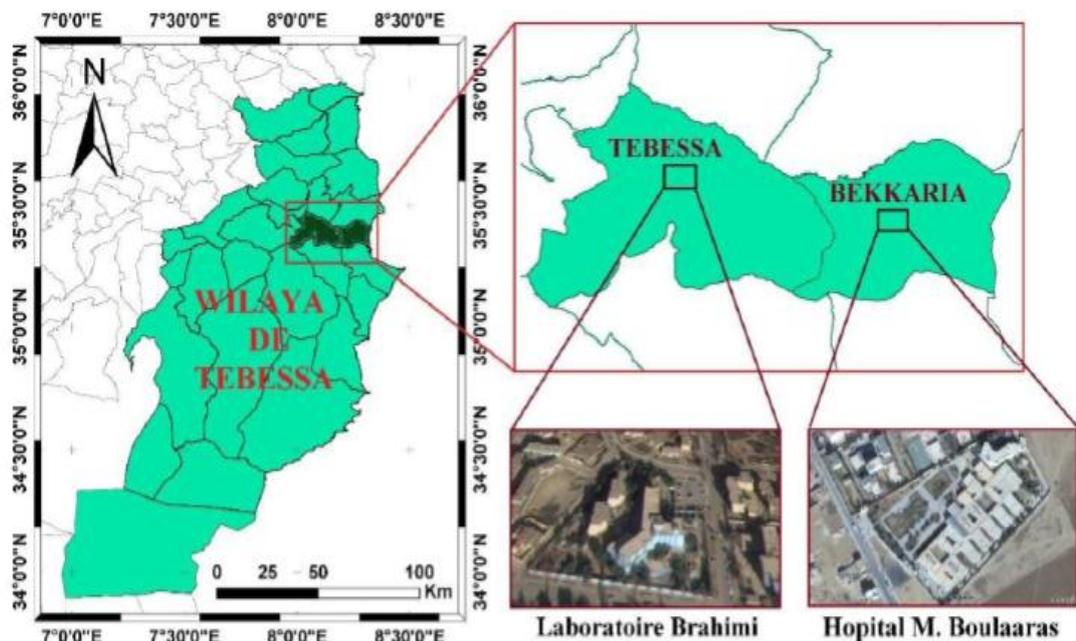


Figure. Lieux de la réalisation de l'enquête (EPH Bouguerra Boulaares Bekarria).

I-3- Population d'étude

L'étude descriptive et analytique a porté sur 122 femmes (62 patientes cancéreuses et 60 femmes témoins. Les femmes sont âgées de 18 à 84 ans. Elles ont été choisies selon des critères d'inclusion et des critères d'exclusion.

I-4-Définitions du cas et du témoin

Les malades: Critères d'inclusion et de non inclusion:

Les 122 femmes sont réparties en deux groupes:

cas → Le recrutement des cas de cancer du sein était basé sur un diagnostic du CS confirmé par la mammographie, la biopsie et/ou la chirurgie. Les femmes cancéreuses incluses sont celles qui venaient en consultation durant la période de la réalisation de notre étude elles devaient être de la région de Tébessa. Ce sont des patientes revues à la consultation au sein du service d'oncologie de l'établissement Public Bouguerra Boulaares Bekkaria, Tébessa.

- Ont été exclus de ce groupe, les malades qui étaient dans un état très grave.

Témoins → Les femmes témoins étaient sélectionnées au même temps que les cas. Les critères d'inclusion pour les témoins sont:

-Les femmes recrutées doivent être de la même région et de tous les âges;

-N'ayant eu aucun type de cancer ;

-Etre indemnes de toute pathologie.

I-5- Déroulement de l'enquête

I-5-1 Pré enquête

Dans le but de s'assurer que les questions sélectionnées soient pertinentes et pouvant apporter l'information recherchée en rapport avec notre problématique, le questionnaire élaboré a été testé en réalisant une pré-enquête (enquête test) auprès de 10 femmes de notre entourage (famille, voisins ...). Cette pré enquête nous a permis d'évaluer la pertinence des questions posées. Les observations et les remarques des femmes interrogées ont été prises en compte. Certaines questions ont été modifiées et d'autres ont été supprimées. Ainsi le questionnaire définitif est devenu plus clair, compréhensible et adapté au besoin de notre travail.

I-5-2 Déroulement de l'enquête

L'enquête s'est déroulée du 10/02/2018 au 30/04/2018. Après les démarches

METHODOLOGIE

administratives pour l'obtention de l'autorisation d'accès à l'établissement, nous nous sommes présentées et expliqué notre travail au directeur et au personnel de l'établissement concerné. Chaque femme a été interrogée durant 20 minutes. Les patientes qui ont accepté d'être enquêtées ont fait l'objet d'un prélèvement de sang veineux (sauf celles dont les médecins ne nous ont pas permis de faire un prélèvement pour des raisons de santé (en cas de chimiothérapie) et les femmes qui n'ont pas donné leur accord pour un prélèvement sanguin), des mesures anthropométriques (poids, taille, tour de taille, tour de hanche, circonférence brachiale et l'épaisseur cutanée tricipitale (ECT).

I-5-3- Difficultés rencontrés au cours de l'enquête

Durant la réalisation de notre travail, nous avons été confrontés à des difficultés inhérentes à toute enquête de ce type, surtout qu'il s'agit d'une première expérience pour nous.

- Certaines patientes refusaient d'être interrogées
- Les patientes âgées ne comprenaient pas facilement les questions;
- Certaines patientes ont refusé de faire un prélèvement sanguin;
- La non disponibilité de certains réactifs

I-6- Questionnaire

Les informations ont été colligées par un questionnaire de base (voir annexe). Avant chaque entretien, nous avons expliqué à chaque femme le but de notre étude. Une fois le consentement obtenu, les femmes sont interviewées. L'entretien se terminait par les mesures anthropométriques (poids, taille, tour de taille, tour de hanche, circonférence brachiale et ECT). Ainsi le questionnaire final nous a permis de recueillir les données suivantes :

- Identification de la personne enquêtée : Numéro du dossier de la patiente, date de naissance ,numéro d'entrée de la patiente ,base du diagnostic, confirmation du cancer, localisation du cancer, stade du cancer, classe du cancer, statut clinique du cancer, grade, taille de la tumeur(cm), aspect clinique de la tumeur (palpable ou non)(inflammatoire ou non)(métastatique ou non) ,localisation du métastase, âge de diagnostic du cancer et les récepteurs hormonaux. Ces informations sont mentionnées sur les dossiers des malades.

- Informations sociodémographiques

Cette rubrique est consacrée aux renseignements sur : l'âge, statut matrimonial, le lieu de la résidence, niveau d'étude l'état civil, le type de profession de la patiente et du conjoint, et le

type d'habitat. Ce volet en plus de fournir des informations importantes pour cette étude il nous a permis de se familiariser avec les patientes.

Histoire de fertilité, allaitement et prise d'hormones

L'histoire de fécondité (âge des premières menstruations, régularité et durée du cycle, arrêt du cycle, âge et type d'arrêt du cycle, et nombre de grossesses), difficultés rencontrées pendant la pratique de l'allaitement maternel, la prise d'hormones pour l'infertilité, contraceptif et la ménopause. Ces questions sont très importantes pour évaluer les déterminants du CS.

-L'âge de la ménarche a été divisé en deux groupes :

- ✓ Age normal de la ménarche \geq à 14 ans (**Thomaset al ; 2001**)
- ✓ Age de la ménarche $<$ à 14ans.

-L'âge de la ménopause a été divisé en deux groupes

- ✓ Age de la ménopause $<$ 50 ans
- ✓ Age de la ménopause \geq à 50 ans (**Thomaset al ; 2001**)

- Le tabagisme et l'activité physique :

Ces rubriques sont très importantes pour ce travail car chaque variable constitue un facteur de risque pour le cancer du sein. Les données recueillies vont nous permettre d'étudier de près la relation entre ces facteurs et l'atteinte par ce cancer.

-Mesures anthropométriques :

Dans ces rubriques nous questionnez chaque femmes sur leur poids avant les symptômes, à l'âge de 20, 30, 40 et 50 ans, après on mesurée le poids actuel, la taille, tour de taille, tour de hanche circonférence brachial(CB) et l'épaisseur cutanée tricipitale(ECT).

❖ Le poids :

La mesure du poids a été réalisée sur une pèse omron de mesure son capacité de 180 Kg, chaque sujet doit enlever les vêtements lourds et les chaussures, se tenir debout et droite sur la pèse.

❖ La taille :

La mesure de la taille a été faite à l'aide d'un mètre ruban de couturière, le sujet toujours pied nu et le long d'un mur plat, nous avons tracé la hauteur puis nous avons mesuré avec le mètre ruban (faute de la non disponibilité d'une toise).

❖ **Tour de taille et tour de hanche :**

Les mesures du tour de taille et du tour de hanche ont été réalisées dans les mêmes conditions pour toutes les femmes. La personne doit être debout et les muscles du ventre relâchés. Nous avons placé le mètre ruban de couturière autour de la taille juste au-dessus de l'ombilic, nous avons ajusté le mètre bien à plat, à horizontal et sans le serrer, et nous avons lu la mesure du tour de taille, puis nous avons fait la même chose mais pour le tour de hanche, juste à l'endroit le plus fort (Tessier, 2008).

-Comportement alimentaire :

Ce volet est très important pour la mise en évidence des facteurs de risque alimentaires qui sont liés au CS. Cette rubrique a été évaluée par la fréquence de consommation des différents groupes d'aliments avant l'apparition des symptômes de cancer du sein.

I-6-1 Niveau d'instruction

Suivant le niveau d'instruction, nous avons classé les patients en trois groupes: Le groupe de niveau élevé comprend les patientes ayant fait des études universitaires, le groupe de niveau moyen regroupe les patients ayant un niveau secondaire et le groupe de niveau bas regroupe les patients n'ayant aucun niveau, niveau moyen ou un niveau primaire.

I-6-2 Revenu

Le niveau économique de la famille a été évalué en fonction de la profession du chef de ménage et de son conjoint.

La nouvelle grille des salaires de la fonction publique comporte 17 catégories et 7 subdivisions annexes (Journal Officiel Algérien, 2007). Ces catégories sont classées en cinq groupes :

1-Groupe exécution : englobe les catégories de 1 à 6 et comptant les employés et agents de Basse qualification (chômeurs, travailleurs occasionnels, pensionnaires, travailleurs manuels, retraités, chauffeurs,).

2-Groupe maîtrise : renferme les catégories 7 et 8 englobant les enseignants, directeurs des écoles primaires et adjoints techniques....

3-Groupe d'application : renferme les catégories 9 et 10 est composé de techniciens supérieurs, enseignants techniques de lycée, techniciens supérieurs de l'APC...

4-Groupe conception : renferme les catégories de 11 à 17 et concerne les ingénieurs,

enseignants, militaires, vétérinaires...

5-Groupe des sections hors catégorie : qui concernent les maitres assistants, les chercheurs et les universitaires et les médecins ...

Selon une récente enquête décennale sur les dépenses de consommation et le niveau de vie des ménages, réalisée par l'Office National des Statistiques (ONS) s'étalant de 2000 à 2011 dont les conclusions ont été rendues publiques le 8 novembre 2013, les dépenses des ménages algériens ont triplé en une décennie. Ils déboursent ainsi en moyenne près de 50 000 DA mensuellement pour couvrir leurs besoins (ONS, 2013). Sur cette base, le revenu du ménage est classé en 3 niveaux selon les groupes des catégories de la nouvelle grille des salaires de la fonction publique comme suit :

□ **Niveau bas** : revenu \leq 50 000 DA, comprenant les groupes 1,2 et 3 (catégories de 1 à 10)

□ **Niveau moyen** : 50 000 DA < revenu \leq 80 000 DA, comprenant le groupe 4 (catégories de 11 à 17)

□ **Niveau élevé** : revenu > 80 000 DA, comprenant le groupe 5 (sections hors catégorie).

I-7 Evaluation de l'état nutritionnel

Pour évaluer l'état nutritionnel des femmes enquêtées, nous avons fait appel aux méthodes anthropométriques, à la biologie et aux index composites.

I-7.1 Les méthodes anthropométriques

-IMC (Index de Masse Corporelle)

Le calcul de l'IMC dont la normalité est comprise entre 18,5 et 25 Kg/m² chez l'adulte permet une première approximation de l'état nutritionnel :

Selon L'OMS (2003), il y a surpoids si L'IMC est entre 25 et 29,9 kg/ m² et il y a obésité

Si L'IMC \geq 30 kg/m². La personne est considérée normo pondérale si son IMC est compris

entre 18,5 et 24,29 kg/m², si L'IMC est < 18,5 kg/m² la personne est maigre ou dénutrit.

- Tour de taille (TT)

Selon l'US NCEP ATP III un tour de taille supérieur ou égal à 88 cm chez les femmes est signe d'obésité abdominale. Dans le présent travail la prévalence de l'obésité abdominale sera estimée selon l'USNCEP ATP III (**Ncepatp III, 2001**).

- Le rapport tour de taille/tour de hanche (RTH)

Un RTH supérieur ou égal à 1 chez les hommes et à 0.85 chez les femmes est un signe d'obésité abdominale (Minetti, 2011).

I-8 Etude de l'aspect héréditaire ou familial

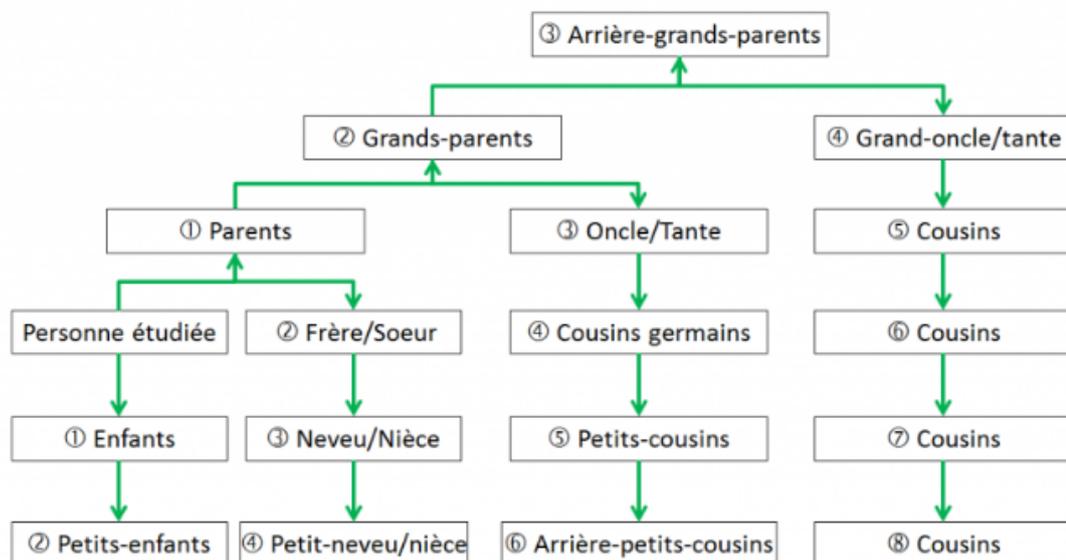
I-8-1 Antécédent personnel

Les antécédents personnels répertoriés chez les patientes sont : le cancer du sein

I-8-2 Antécédent familial de cancer

Les antécédents familiaux de cancer (tout type confondu) ont été recherchés chez toutes les patientes, Ils ont été ensuite classés en fonction des degrés de parenté par rapport à ces Dernières.

Le lien de parenté est classé en 4 degré en se basant sur la classification de degré de Parenté disponible sur le site <http://blog.dans-les-branches.fr/2014/05/52-ancestors-19-pierre-soulas.html>.



Degrés de parenté en droit civil

I-8-3 Les arbres généalogiques

L'estimation du risque de cancer du sein a reposé jusqu'au début des années quatrevingt-dix sur la présence d'une histoire familiale de cancer du sein, sur la présence de certaines mastopathies (hyperplasie atypique, carcinome lobulaire in situ) ou sur l'exposition aux

estrogènes, qu'ils soient d'origine endogène ou exogène. La présence d'antécédents familiaux de cancer du sein, surtout si plus de deux femmes apparentées sont atteintes et si les âges au diagnostic sont jeunes, est cependant le facteur qui augmente le plus le risque de cancer du sein. En effet, les facteurs hormonaux multiplient seulement par un facteur 1 à 2 le risque tumoral, le facteur histologique (mastopathies) multiplie le risque par 4 à 8, mais seulement pendant une période de dix ans après le diagnostic, alors que la présence d'antécédents familiaux de cancer du sein peut multiplier jusqu'à 10 le risque cumulé au cours de la vie. L'identification des gènes BRCA1 et BRCA2 (BR_east CAncer) a été une avancée majeure dans la compréhension des facteurs familiaux de cancer du sein (Stoppa et al ; 2006).

I-8-3-1 Pédigrées

A côté de l'âge, l'anamnèse familiale est un procédé qui permet de tracer un pedigree complet et informatif sur le patient et ses antécédents familiaux. Les informations collectées

Sur les patientes et leurs antécédents sont indispensables pour évaluer le concept de prédisposition au cancer du sein au niveau des familles concernées et ainsi suivre le parcours de la transmission du locus pathogénique. Une fois que l'histoire médicale est vérifiée, on trace un arbre généalogique pour chaque famille sélectionnée.

I-8-3-2 Analyses de la ségrégation familiale

L'analyse de ségrégation est la première étape nécessaire pour déterminer à partir de données familiales, le mode de transmission d'un phénotype. Le principe général de cette méthode est de déterminer, le mode de transmission expliquant le mieux les distributions familiales observées du phénotype étudié. Pour les cancers, l'analyse de ségrégation familiale étudie la distribution familiale dans des familles et cherche à déterminer le modèle qui explique le mieux les données observées, notamment à mettre en évidence un éventuel gène majeur parmi l'ensemble des facteurs intervenant dans le déterminisme d'une maladie.

Ces analyses ont été faites soit dans des familles clairement identifiées comme appartenant à des syndromes familiaux, soit dans des familles recensées par l'intermédiaire d'un cas non sélectionné pour ses antécédents familiaux. Dans le premier cas, ces analyses cherchent surtout à confirmer l'existence d'un gène dominant rare responsable de cette catégorie de familles et essaient d'estimer les risques des sujets susceptibles. Dans le second cas, elles visent à proposer un modèle général expliquant l'excès de risque familial.

METHODOLOGIE

Différents modèles ont été proposés, dont les plus anciens sont le modèle de Gail et le modèle de Claus, auxquels sont venus s'ajouter des modèles plus récents, comme le modèle BRCAPRO, le modèle BOADICEA et le modèle IBIS (**Pauw et al ; 2008**).

Chacun de ces modèles comporte ses propres critères d'estimation de risque d'avoir une mutation BRCA (**tableau 7**).

Les modèles IBIS et BOADICEA s'intéressent à l'état histopathologique de la patiente pour déterminer le risque d'avoir une mutation BRCA. Pour la réalisation de nos pédigrées nous avons choisi les modèles de **Claus** et **BRCAPRO** qui se basent sur les critères individuels et familiaux de la patiente.

Tableau 5: Facteurs de risque individuels et familiaux pris en compte dans les différents modèles étudiés (Chohen-Haguenaer et al ; 2009)

	Gail	Claus	BRCAPRO	BOADICEA	IBIS	IBIS mod BCPC G
Facteurs de risque individuels						
Age de la patiente	X	X	X	X	X	X
Age aux premières règles	X				X	X
Age à la ménopause					X	X
Parité	X				X	X
Age à la première naissance	X				X	X
Indice de masse corporelle					X	X
Biopsie mammaire	X					
Antécédent d'hyperplasie atypique	X				X	X
Antécédent de carcinome lobulaire <i>in situ</i>	X				X	X
Densité mammaire à la mammographie						X
Taux circulants d'estrogènes et d'androgènes						X
Antécédent de fracture						X
Diminution de la taille						X
Rapport entre le tour de taille et le tour de hanche						X
Densité de l'os de hanche [11]						
Facteurs de risque familiaux						
Cancer du sein, âge au diagnostic		X	X	X	X	X
Nombre d'apparentés atteints de cancer du sein	X	X	X	X	X	X
Premiers degrés atteints, âge au diagnostic		X	X	X	X	X
Deuxièmes degrés atteints, âge au diagnostic		X	X	X	X	X
Troisièmes degrés atteints, âge au diagnostic				X	X	X
Agés des apparentés indemnes			X	X	X	X
Cancer de l'ovaire, âge au diagnostic			X	X	X	X

METHODOLOGIE

Suite Tableau 5: Facteurs de risque individuels et familiaux pris en compte dans les différents modèles étudiés (Chohen-Haguenaer et al ; 2009)

Cancer du sein chez l'homme, âge au diagnostic	X		X	X		
Bilatéralité du cancer du sein, âge au diagnostic			X	X	X	X
Cancers multiples (sein et ovaire chez même cas index)			X	X	X	X
Cancer de la prostate, âge au diagnostic				X		
Cancer du pancréas, âge au diagnostic				X		
Effet cohorte (année de naissance)				X		
Origine ashkénaze			X	X	X	X
Présence/absence d'une mutation de BRCA1 ou de BRCA2				X	X	X

I-9 Les méthodes biologiques

I-9-1 Protocole des analyses

I-9-1-1 Le prélèvement sanguin:

Les prélèvements ont été réalisés classiquement sur des patientes entre 8h et 10h du matin, le sang veineux est récupéré sur deux tubes de prélèvement un tube contenant un anticoagulant et un tube sec, selon les exigences des fiches techniques des examens biochimiques et hématologiques à réaliser :

* Un tube à EDTA comme anticoagulant, pour l'hémogramme (FNS complète).

* Un tube sec pour le dosage des autres paramètres (protéines, albumine et transferrine ...).

I-9-1-2 Réalisation du dosage

Pour la réalisation des dosages deux méthodes ont été utilisées :

-Au niveau du laboratoire d'analyses médicales du Dr. BRAHIMI, les dosages de transferrine ont été effectués par un automate de type **ARCHITECTE plus 4000 Abbott** intégré à une imprimante. Le protocole est effectué comme suite:

Le sérum récupéré par centrifugation est déposé dans un analyseur automatique et le résultat est affiché sur l'écran, ensuite il est imprimé par une imprimante attachée à l'automate.

-Au niveau du laboratoire d'analyses médicales de l'établissement public hospitalier (EPH) Bouguerra Boulaares Tébessa, les dosages ont été effectués par deux appareils l'un de type automate compteur de type **mindray BC-5300** groupe pour le dosage des paramètres hématologiques de l' FNS, et l'autre automate type **mindray BS-200** pour le dosage de l'Albumine et les Protéines totales.

METHODOLOGIE

I-9-1-3 Dosage des paramètres hématologiques (FNS)

L'hémogramme a été déterminé le jour même du prélèvement à partir de sang total sur un automate compteur de type (**mindray BC-5300**) à 19 paramètres. Cet appareil, destiné à l'analyse hématologique de manière automatique, donne directement les valeurs des différents paramètres hématologiques (globules blancs, plaquettes, globules rouges, hématocrite(Hte), hémoglobine (Hb), volume globulaire moyen (VGM), concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine(TCMH), les lymphocytes et les monocytes.

- Valeurs de référence

Tableau6: Valeurs de référence des différents paramètres hématologiques retenues

(Réf 34001)

(Réf 34001)

Paramètres hématologiques	Valeurs de références
Hémoglobine	12 g/dl
Hématocrite Hte (Réf CMC 2012)	37 – 46 %
Volume globulaire moyen (VGM)	85-95fl
Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH)	32_36 g/dl
Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine(TCMH)	27-32 pg
Globules rouges	3.8_5.40*10 ⁶ /μl
Globules blancs	04-10*10 ³ /μl
Plaquettes	150-400*10 ³ /μl

Remarque :

Pour l'hémoglobine la même valeur de référence est retenue par l'OMS (2011).

-Selon l'OMS (2011), on distingue trois degrés d'anémie

-Anémie légère ((Hb = 11-11,9 g/dl)

-Anémie modérée (Hb = 8-10,9 g/dl) : polypnée et tachycardie à l'effort, asthénie, pâleur

-Anémie sévère (Hb<8 g/dl) : polypnée et tachycardie permanentes, souffle systolique, œdèmes, céphalées, vertiges

I-10 Dosage des protéines sériques

I-10-1 Séparation du sérum par centrifugation

METHODOLOGIE

Dans une centrifugeuse type nuve NF 800 » le sang prélevé a été centrifugé durant 5min à 5000 tours par minute, dans le même jour du prélèvement, pour séparer le sérum nécessaire pour le dosage des paramètres biochimiques.

I-10-2 Dosage des protéines totaux et de l'albumine

Les dosages ont été effectués par un automate type mindray BS-200 qui affiche directement les valeurs sur un écran. Les résultats d'analyse sont ensuite imprimés grâce à une imprimante connectée à l'ordinateur qui lui-même est connecté à l'automate.



Figure 14. automate pour dosage des paramètres biochimique (mindray BS-200)

I-10-3 Dosage de la transferrine = Capacité total de la fixation du fer

A – Principe

La capacité totale de fixation du fer est évaluée après saturation de la transferrine par une solution de fer et adsorption de l'excès de fer sur hydrox carbonate de magnésium. Après centrifugation le fer qui reste lié dans le surnageant est dosé par méthode directe à l'aide du coffret fer ferrozine (Réf. 20061) ou Fer SFBC (Réf 20063).

B- Réactifs

Réactif 1 Solution saturante de fer	Fer	5 mg/l 89,5 $\mu\text{mol/l}$
Réactif 2 Adsorbant	Hydroxycarbonate de magnésium	

METHODOLOGIE

C-Préparation et stabilité

Les réactifs sont prêts à l'emploi et stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette

D- échantillons

Sérum non hémolysé. Le prélèvement peut être conservé 7 jours entre 2 et 8°C ou plusieurs Semainescongelé à - 20°C.

E- Mode opératoire

Echantillon	1 ml
Mélanger, incubé 5 minutes puis ajouter:	
Réactif 2	2 mesures pleines environ 200 mg.
Attendre 20 minutes en agitant plusieurs fois. Centrifuger 10 minutes à environ 3000 tr/mn.	

F- valeurs usuelles

Transferrine: 2 - 3.6 g/

II -Statistique

La saisie et le traitement des données ont été réalisés à l'aide du logiciel Excel version 2007 et MINITAB version 13.

Les résultats sont exprimés en pourcentage lorsqu'il s'agit de variables qualitatives (, niveau socioéconomique, niveau d'instruction ...) et en moyenne \neq écart type lorsqu'il s'agit de variables quantitatives (âge, IMC ...).

La comparaison des pourcentages est réalisée par le test de (khi deux). La comparaison entre 2 moyennes est réalisée par le test de (student).

Le seuil de significativité est fixé à 0.05.

A decorative white scrollwork border with intricate floral and scroll patterns, framing the central text. The border is symmetrical and has a subtle shadow effect.

RESULTATS

RESULTAT

I- Caractéristiques de la population étudiée

I-1 Description de la population étudiée selon l'âge

Notre étude a porté sur des femmes âgées de 18 à 85 ans, les 122 femmes enquêtées (62 femmes atteintes d'un cancer du sein et 60 femmes témoins)

La fréquence des femmes enquêtées a été étudiée en fonction de l'âge qui a été subdivisé en tranches suivantes : <30, [30 à 40[, [41 à 50[, [51 à 60[et >60 ans.

L'âge moyen des patientes cancéreuses est de (50.39 ± 12.04ans) celui des témoins est de (33.16 ± 10.42ans), sans que la différence est significative (P = 0,000).

La répartition selon les classes d'âge montre que la tranche d'âge 41-50ans est la plus représentée avec (41.94%) chez les cancéreuses et la tranche d'âge < 30 ans (59.02 %) chez les témoins. Le tableau (7) présente le nombre et le pourcentage des sujets enquêtés par tranche d'âge. La différence est significative entre les patientes et témoins (P=0,000).

Tableau 7: Répartition des femmes enquêtées par tranche d'âge

Age (ans)	Patientes	Témoins	Total	p
< 30 ans	1,61%	59,02%	30,08%	0,000
31-40 ans	17,74%	19,67%	18,7%	
41-50 ans	41,94%	9,84%	26,02%	
51-60 ans	19,35%	9,84%	14,63%	
> 60 ans	19,35%	1,64%	10,57%	

I-2-Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée

I-2-1- Indice de masse corporelle

L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé selon l'indice de Quételet (poids/taill², Kg/m²), L'estimation de la corpulence des femmes est comparée entre les deux groupes (les femmes cancéreuses et les témoins) (**Tableau 8**).

L'analyse des caractéristiques anthropométriques de la population montre une différence significative entre les deux groupes de femmes étudiée concernant le poids actuel avec (p=0.035), indice de la masse corporelle actuel avec (p=0.001), tour de taille et tour de hanche avec (p=0.000). Concernant les femmes cancéreuses IMC à la première consultation (30.95±6.44) est élevé par rapport IMC actuel (28.79±6.01) ce qui montre que les patientes ont

RESULTAT

perdu du poids pendant la période de la maladie.

Les résultats montrent qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes de femmes concernant la taille et le rapport tour de taille et tour de hanche (RTH).

Le RTH moyen retrouvé dans notre échantillon est de (1.04±0.98) chez les malades cancéreux et (1.11±0.30) chez les témoins, la différence n'est pas significative (P=0.640).

Tableau 8: Caractéristiques anthropométriques de la population étudiée

Caractéristique	Patientes	Témoins	P
Poids actuel	71.7±15.3	66.70±9.92	0.035
Taille	1.59±0.065	1.59±0.073	0.945
IMC à la première consultation	30.95±6.44	/	/
IMC actuel	28.79±6.01	25.65±3.86	0.001
TT	97.2±15.0	85.1±11.1	0.000
TH	104.7±19.2	82.7±25.7	0.000
RTH	1.04±0.98	1.11±0.30	0.640

I-3 lieu de résidence

La comparaison des deux groupes de femmes, révèle qu'il y a une liaison entre le milieu de résidence ; urbain, rural ou suburbain et le cancer du sein avec un (P=0,001) (**Tableau 09**). Le nombre de patientes d'origine suburbaine (17%) était supérieur à celui des témoins (6%) alors que les femmes témoins d'origine rurale sont plus nombreuses que les malades (11% vs 1%).

Tableau 9: Lieu de résidence

	Patientes	Témoins	P
Urbain	44(50.57%)	43(49.43%)	0.001
Rurale	1(8.33%)	11(91.67%)	
Suburbain	17(73.91%)	6(26.09%)	

II-Evaluation de l'état pondéral de la population étudiée

II-1 Répartition de la population selon l'état pondéral

Dans cette étude, nous constatons que l'état pondéral des femmes a un effet sur l'apparition du cancer du sein puisqu'il y a une différence significative observée entre les patientes et les témoins concernant IMC à 40 ans, 50 ans, et actuel. Bien qu'à l'âge de 20 ans et

RESULTAT

30 ans l'IMC des patientes et des témoins ne montrent pas une différence significative ($p=0.210/p=0.094$), il est plus élevé chez les patientes.

Tableau 10: Répartition de la population selon l'état pondéral

	Patiente	Témoins	P
IMC avant les symptômes	30.95±6.44	/	/
IMC à 20 ans	25.40±5.40	24.34±3.82	0.210
IMC à 30 ans	27.78±5.24	26.06±3.62	0.094
IMC à 40 ans	29.95±4.61	26.87±3.58	0.016
IMC à 50 ans	33.68±6.10	26.26±4.16	0.001
IMC actuel	28.79±6.01	25.65±3.86	0.001

III- Aspect moléculaire et héréditaire chez les femmes cancéreuses

III-1 description générale de la population

L'étude a porté sur 62 patientes atteintes d'un carcinome mammaire invasif, recrutées au (EPH) **Bouguerra Boulaares Bekarria** de Tébessa. La population de cette région est caractérisée par un âge jeune, avec un âge médian de 48 ans, et des extrêmes allant de 18 à 82 ans. Parmi les patientes, 6.45% ont moins de 35 ans (Tableau 13).

L'étude clinico-pathologique a montré que le diagnostic du cancer du sein dans cette région est tardif, puisque la taille moyenne des tumeurs est de 12.19±17 cm avec 92.53% des cas qui ont une taille supérieure à 2 cm (T2, T3 et T4). Le nombre des tumeurs grade histologique II et III est élevé (69.81% et 28.3 %) respectivement (Tableau 13). Le type histologique prédominant des tumeurs est le carcinome canalaire infiltrant dans 89.09% des cas, suivi du carcinome canalaire infiltrant avec métastase ganglionnaire (10.91%), Les autres types histologiques sont plus rares.

Le statut métastatique n'est disponible que pour 18 patientes sur 62. Parmi ces patients, 15 (83.33%) ont développé des métastases à distance (os, foie, poumon.....). Pour les trois autres femmes la localisation n'est pas mentionnée dans le dossier.

Par ailleurs, l'étude immunohistochimique a révélé que 50 % des tumeurs sont RE positif, 50% sont RP positif et 38.71% sont Her2 positif.

D'un autre côté nos résultats ont révélé que 65,38% ont un taux de Ki67 >14%. Le dosage de l'antigène tumoral CA 15-3 chez les patientes a montré que 55,82% ont un taux supérieur à la valeur normale qui est de 25U/ml.

RESULTAT

Tableau 11 : description générale de la population

Caractéristiques	Nombre de cas (%)	
Age médian (ans)	48	
Moyenne d'âge	50,39 ± 12,04	
Age		
≤ 35 ans	6	9,68%
> 35 ans	56	90,32%
Taille tumorale ± ET (cm)	12,19 ± 17	
Taille tumorale	40	
< 2 cm	3	7,5%
≥ 2 cm	37	92,53%
Grade histologique SBR		
I	1	1,89%
II	37	69,81%
III	15	28,3%
Statu clinique (n=55)		
Carcinome canalaire infiltrant (CCI)	49	89,09%
Carcinome canalaire infiltrant avec métastase ganglionnaire (CCI+Met)	6	10,91%
Envahissement ganglionnaires (N) (n= 40)		
N0	7	17,5%
N+	33	82,5%
Statut métastatique (n = 40)		
M0	22	60,98%
M1	18	39,02%
Phénotype moléculaire (n= 60)		
ER positive	31	50%
PR positive	31	50%
Her2 positive	24	38,71%
Antigène Ki67 (n = 26)		
Ki67 ≤ 14%	9	34,62%
Ki67 >14%	17	65,38%
CA15-3 (n=43)		
CA15-3 < 25 U/ml	19	44,18%
CA15-3 ≥ 25 U/ml	24	55,82%

III-2 Facteurs Hérititaires

Cette étude montre que 71.87% des patientes présentent une histoire familiale du cancer du sein avec la présence des 76.6% chez les patientes présente d'autre type de cancer; alors que les témoins présentent seulement 28.13% des antécédents familiaux de cancer du sein et 23.4% pour les autre type de cancer la déférence n'est pas significative p=0.792.

RESULTAT

Tableau 12: Les antécédents familiaux chez la population étudiée

Facteurs	Patientes n=62	Témoins n=60	P
Antécédents familiaux du cancer du sein			
-1 ^{er} degré de parenté	2 (3,23%)	2(3,34%)	0,043
-2 ^{ème} degré de parenté	4 (6,45%)	2(3,34%)	
-3 ^{ème} degré de parenté	3 (4,84%)	1(1,66%)	
-4 ^{ème} degré de parenté	14 (22,58 %)	4(6,66%)	
-Absence de lien de parenté	39(62,90%)	51(85%)	
Antécédents familiaux du cancer			
-Cancer du sein	23(71,87%)	9(28,13%)	0,792
-Autres types de cancers	36(76,60%)	11(23,40%)	

III-3 Les arbres généalogiques

III-3-1 La légende

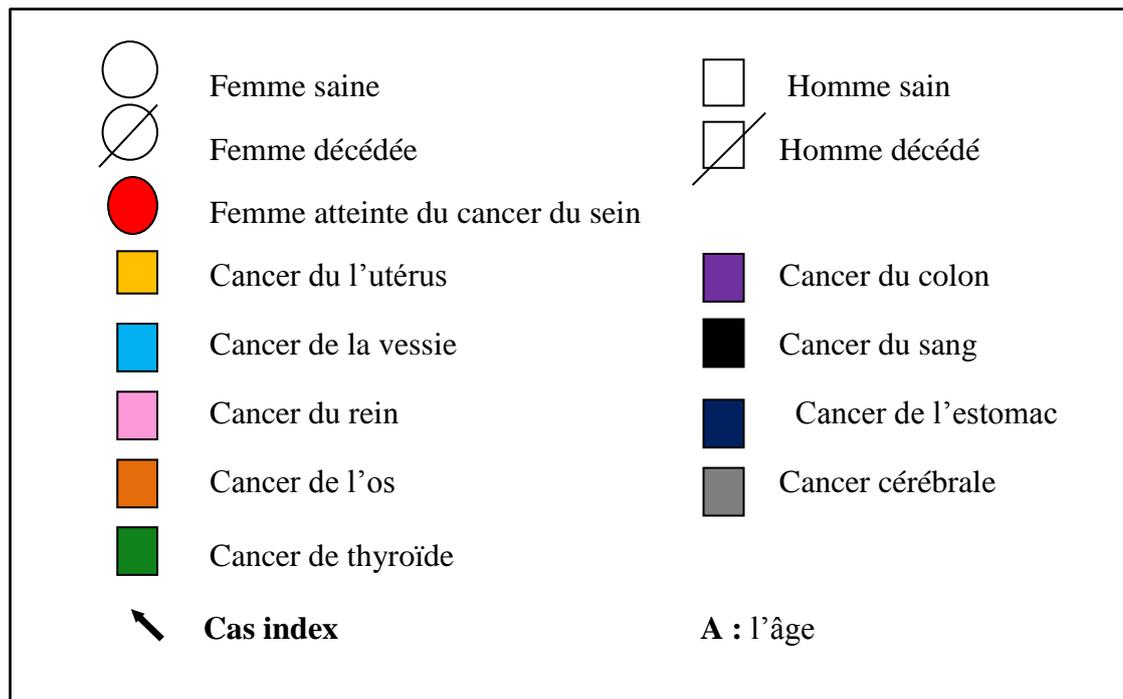


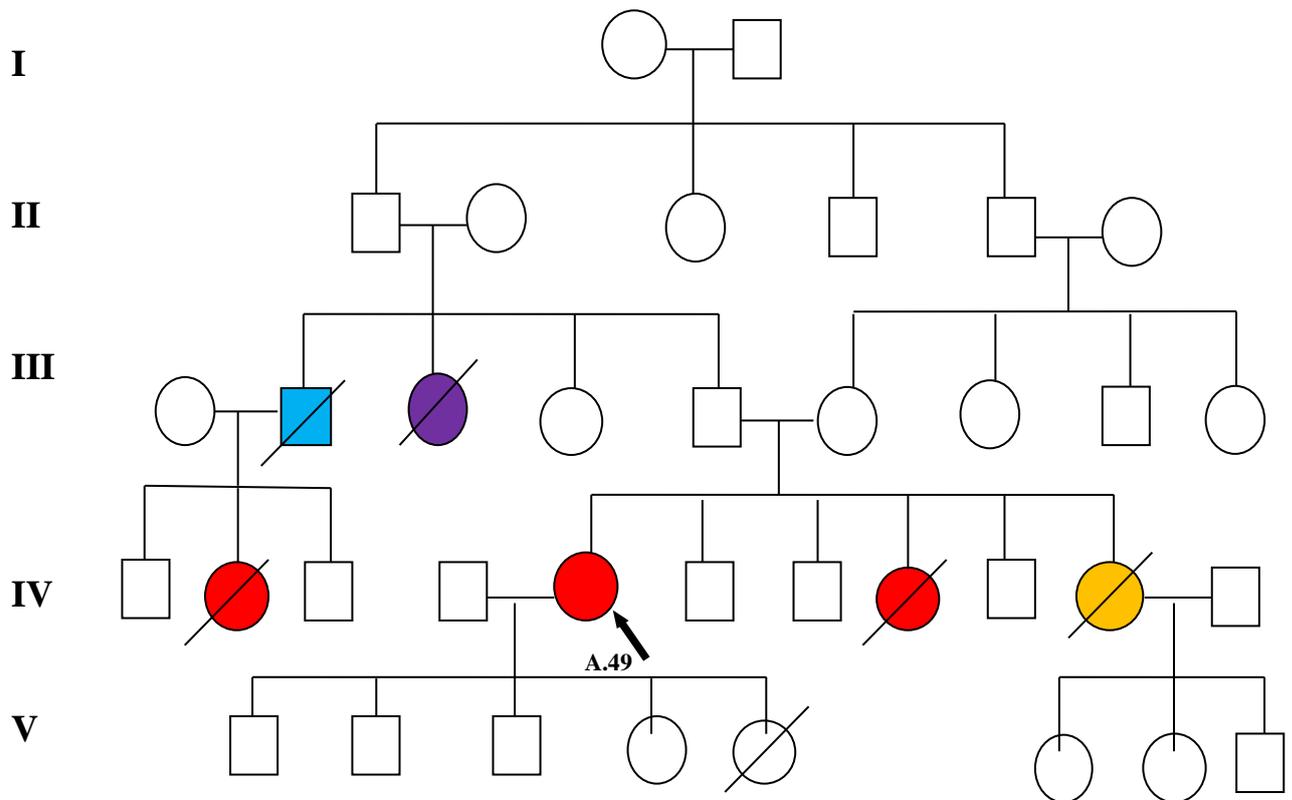
Figure 15. La légende des arbres pédigrées

III-3-2 Analyse des pédigrées

Pour l'analyse des pédigrées et selon la disponibilité des informations de chaque famille nous avons décidé d'appliquer le test adéquat, l'analyse est faite selon **CLAUS** et/ou **BRCAPRO**.

RESULTAT

La famille « 1 »

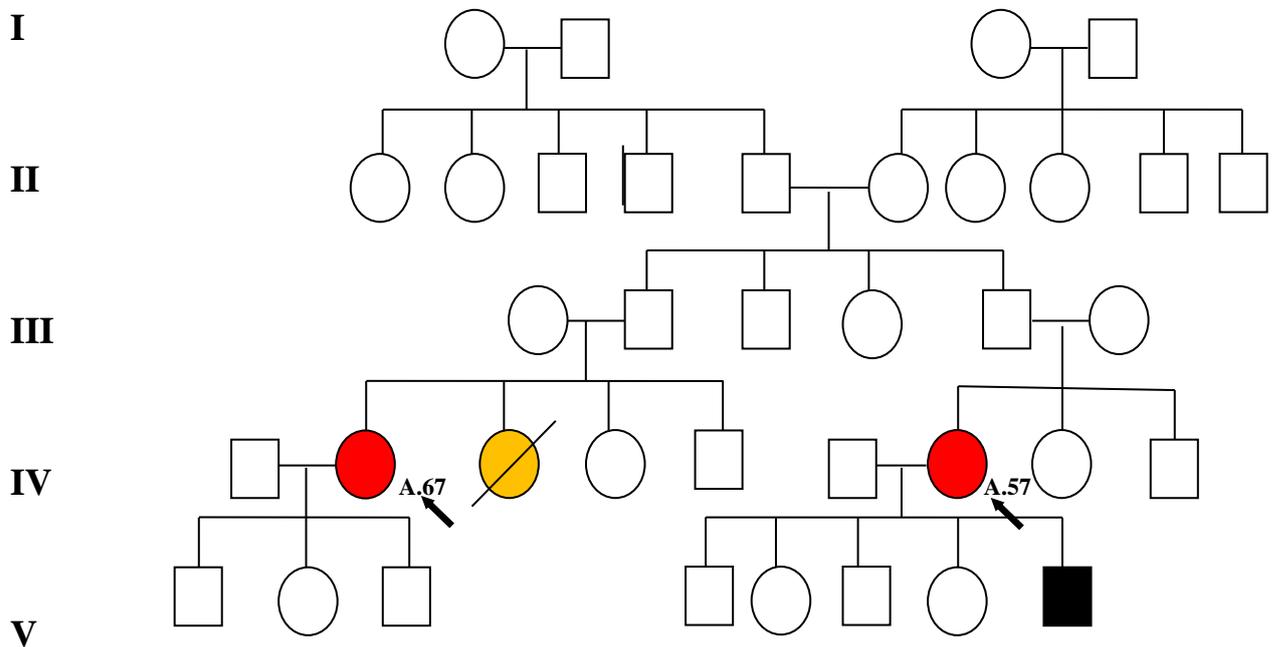


Le cas index présentait un cancer du sein à l'âge de 49 ans avec deux sœurs, une tante et une cousine paternelle décédées par le cancer du sein.

Dans ce pédigrée, on peut constater que le cancer du sein est héréditaire au sein de cette famille. D'après le modèle de Claus, dont l'âge 49 ans, 1 membres du deuxième degré (la sœur) est décédée à un cancer mammaire à un âge de 60 ans. Avec un autre membre du deuxième degré (autre sœurs) est décédée à un cancer de l'utérus. 2 membres du troisième degré (la tante et oncle) sont décédés par un cancer, la tante par un cancer du colon à l'âge de 85 ans et l'oncle par un cancer de la vessie à l'âge de 71 ans. La cousines qui est une apparenté de 4ème degré dont une est décédée par un cancer du sein à un âge jeune <50. Ainsi que le type de cancer est CCI grade II. Elle a développé une métastase dans l'os. On suppose que La transmission correspond transmission autosomique dominante, on ne peut pas évoquer une mutation de novo (peu probable d'avoir une mutation de Novo chez trois individus de la même génération mais plutôt un manque d'information sur la génération I et II.

RESULTAT

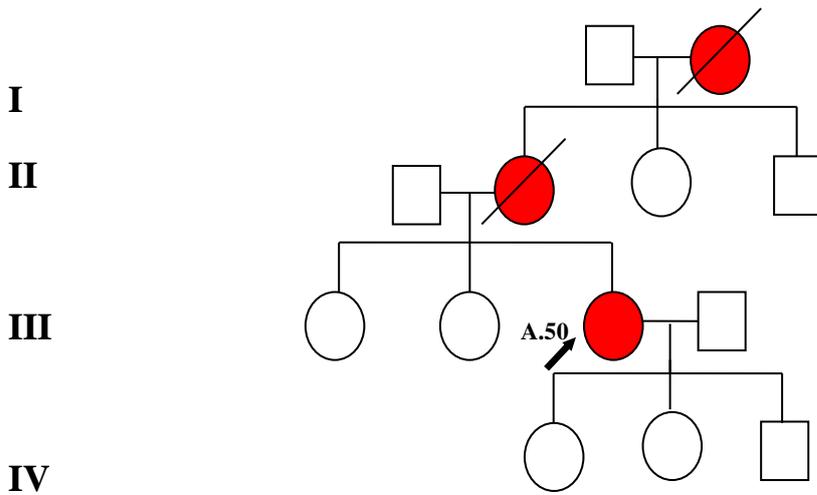
La famille « 2 »



Les cas index présentent deux cousines paternelles à un cancer du sein. L'une de cousine à un âge de 67 ans avec un sœur décédée du cancer de l'utérus, l'autre à un âge de 57 ans avec un antécédent personnel du cancer du sein à l'âge de 52, son fils avec un cancer du sang. Ce pedigree montre deux membres de la même génération (IV) atteints d'un carcinome mammaire dont l'âge est assez jeune. On observe absence des maladies dans les générations I, II, III et apparition des cancers dans la 4^{ème} génération ce qui évoque une mutation de novo.

RESULTAT

La famille « 3 »



Le cas index présente un cancer du sein à l'âge de 50 ans avec la mère et sa grande mère maternelle sont morte à cause de la même maladie. Il n'y a pas clairement un saut de génération, ceci est un caractère très spécifique à la transmission autosomique dominante.

Le cas index représente un cancer du sein avec l'histopathologie CCI grade II qui a une caractéristique des porteurs de mutation BRCA 1. Toutes ces données peuvent déplacer la probabilité vers un cancer héréditaire.

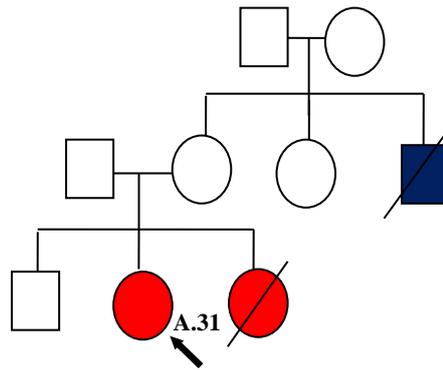
RESULTAT

La famille « 4 »

I

II

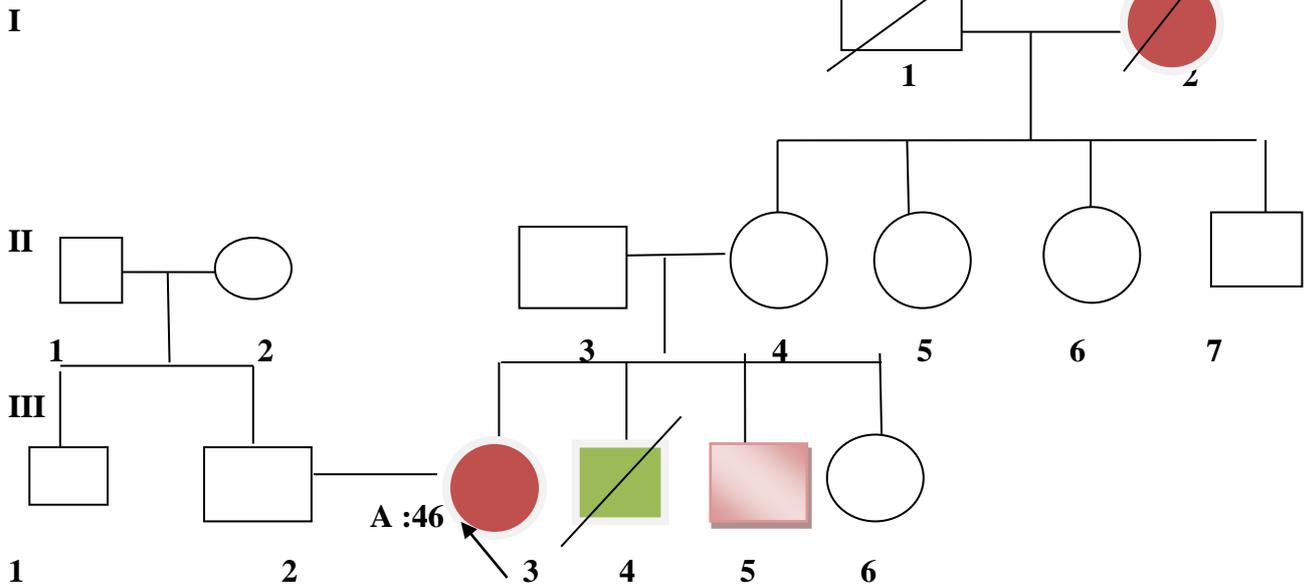
III



Le cas index présente un cancer du sein à un âge jeune de 31 ans. 1 membre du deuxième degré (la sœur) est décédée à un cancer mammaire à un âge jeune 32 ans et 1 membre du troisième degré (L'oncle maternelle) est décédé d'un cancer d'estomac à l'âge de 60 ans. Malgré l'âge très jeune du cas index, et son type de cancer qualifié CCI grade II, les modèles Claus et BRCAPRO sont inapplicables sur ce cas à cause de l'absence de plusieurs critères.

RESULTAT

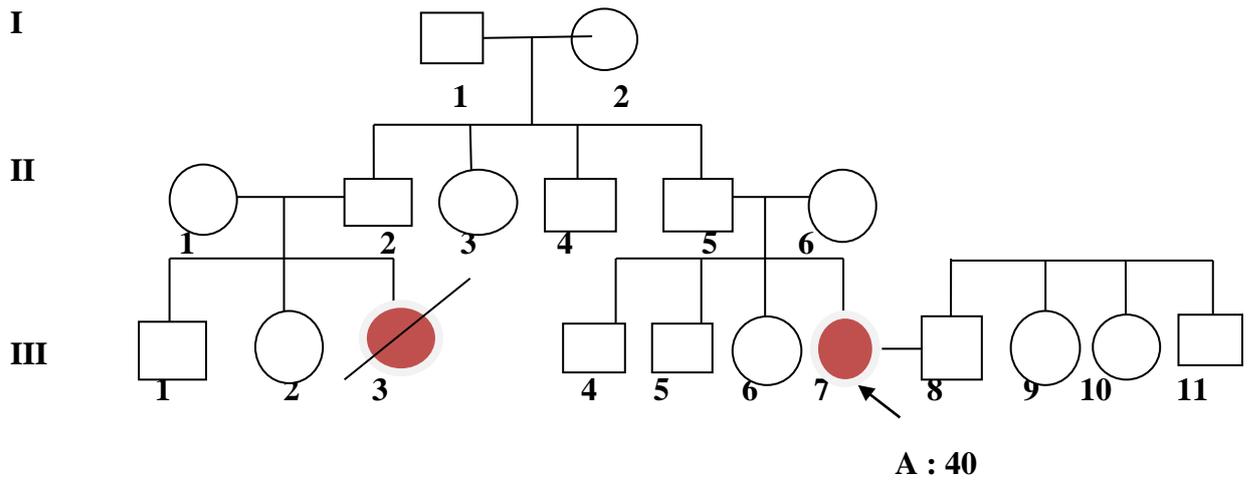
La famille « 5 »



Le cas index présente un cancer du sein à l'âge de 46 ans ainsi que sa grande mère. Deux frères l'un est atteint d'un cancer de la thyroïde et l'autre atteint d'un cancer du rein. Selon Claus, l'âge et l'apparenté de deuxième degré (grand-mère) sont disponible. Le cancer dans cette famille peut être héréditaire avec une pénétrance incomplète comme ca peut être sporadique. Ce pédigrée n'est pas informatif pour appliquer le modèle BRCA_{PRO}. La Patiente présente un CCI grade III. Elle a eu 4 enfants qu'elle n'a pas allaités. Elle a eu ses premières menstruations à l'âge de 12 ans.

RESULTAT

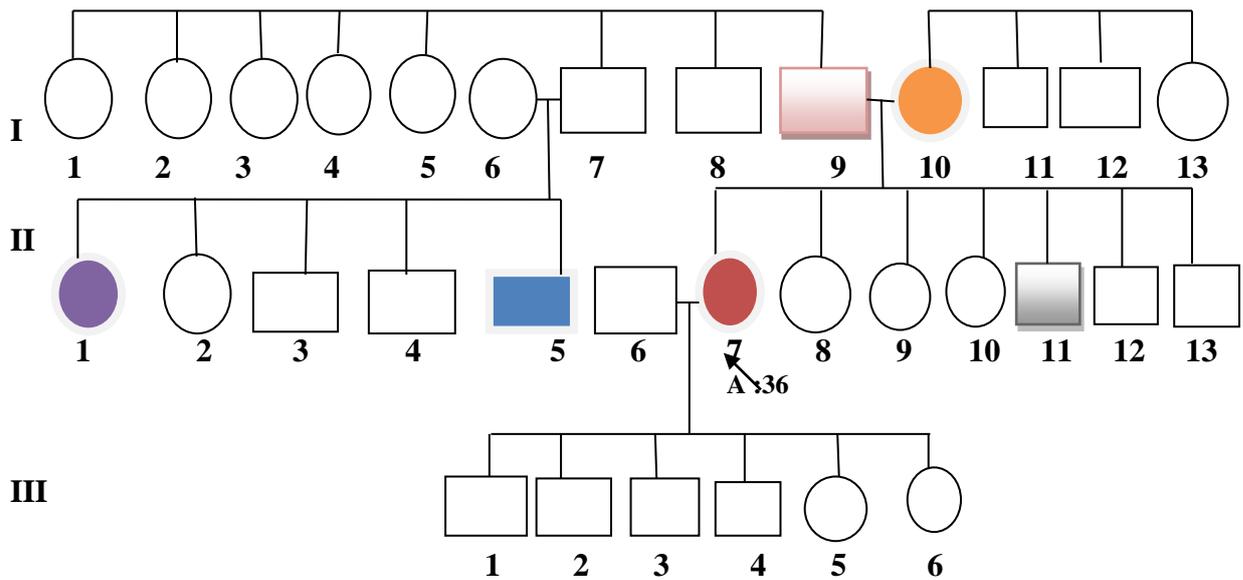
La famille « 6 »



Le cas index présente un cancer du sein à l'âge de 40 ans avec sa cousine qui atteint d'un cancer du sein .D'après ce qu'il a été représenté, on ne peut pas confirmer que le cancer du sein dans ce Pédigrée est héréditaire, l'âge est moins de 50 ans .L'arrêt des menstruations à l'âge de 40 ans. Cette patiente n'a pas eu d'enfants.

RESULTAT

La famille « 7 »



Le cas index présente un cancer du sein à l'âge de 36 ans avec un frère atteint de cancer cérébral et sa mère du cancer de l'os et son père a cancer du rein et aussi un cousin avec un cancer d'estomac et la cousine avec un cancer du colon.

A cause de l'absence des critères de l'hérédité et malgré l'épreuve de l'âge jeune, on ne peut pas dire que le cancer du sein dans ce pedigree est la conséquence d'une prédisposition Génétique. Ca peut être un cancer sporadique, et elle a un CCIS grade II. Elle a eu ses premières menstruations à l'âge de 12 ans.

RESULTAT

IV-Evaluation de l'état clinique chez les femmes cancéreuses

IV-1 Les caractères cliniques:

Les paramètres cliniques de la population étudiée sont donnés dans la (figure 16). La localisation du cancer (figure16-A) elle est de (45,16 %) pour le sein gauche et (54,84%) pour le sein droit. Le grade histologique Grade de Scarff Bloom Richardson (SBR) (figure16-B) montre un taux élevé pour le grade II (69.81%), (28.3%) pour le SRB III et (1.89%) pour le SRB I. Le statut clinique (figure 16-C) montre que le carcinome canalaire infiltrant (CCI) apparaît avec (88,7 %), le carcinome canalaire avec métastases ganglionnaires (CCI Met) avec (11,3%).

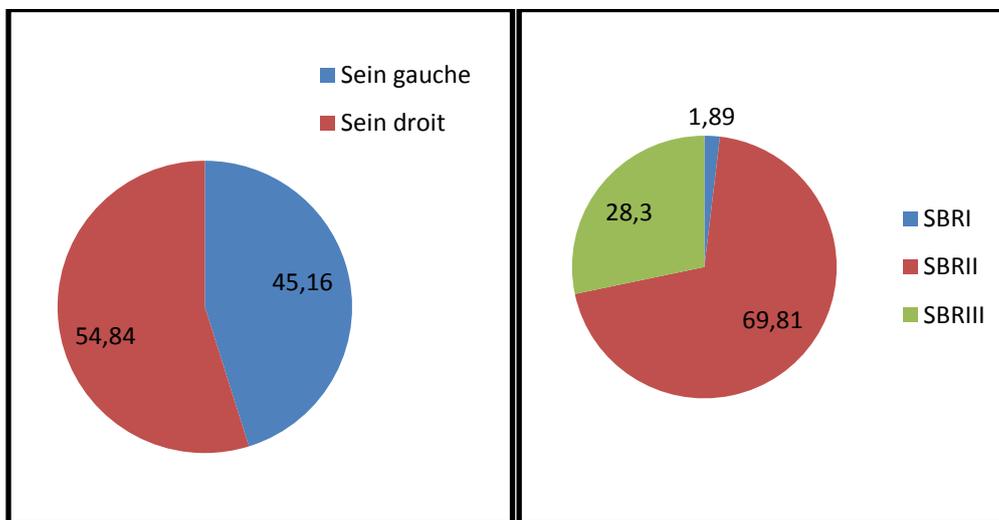


Figure 16-A

Figure 16-B

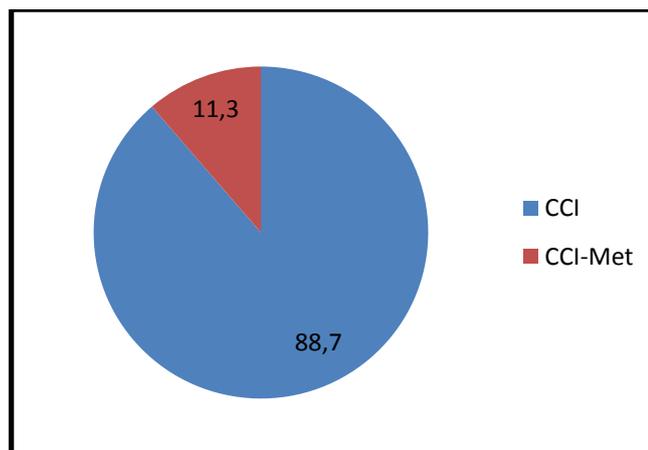


Figure 16-C

Figure 16. Les caractères cliniques de la population étudiée Localisation (A), Grade de Scarff Bloom Richardson (B), Statut clinique (C) du cancer du sein (CS).

RESULTAT

IV-2 Autres Facteurs environnementaux prédictifs au cancer du sein

Les femmes de notre population sont comparées selon qu'elles soient ménopausées ou non. La prévalence de la ménopause est significativement plus élevée chez femmes atteintes de cancer du sein (78.69 % vs 11,67%, $p=0,000$).

Nous avons observé une différence significative concernant l'âge moyen de la ménarche ($p=0,009$) et la pratique de l'allaitement ($p < 0,0001$) entre les femmes cancéreuses et les femmes témoins.

Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative concernant l'âge de la première grossesse, les patientes sont plus nombreuses à tomber enceinte après l'âge de 30ans. La contraception ne semble avoir de relation avec le cancer du sein dans cette étude.

Tableau 13: Facteurs environnementaux prédictifs au cancer du sein

	Patientes	Témoins	P
Ménopause			
Oui	48(78.69%)	7(11.67%)	0.000
Non	13(21.31 %)	53(88.33%)	
Allaitement			
Oui	47(77.05)	14(22.95)	0.000
Non	15(24.59)	46(75.41)	
Age de la première grossesse (ans)	26.67±6.94	25.76±5.33	
≤ 24 ans	21(42.86%)	6(35.29%)	0.630
25-29 ans	14(28.57%)	7(41.18%)	
≥ 30 ans	14(28.57%)	4(23.53%)	
Age moyen de la ménarche (ans)			
Avant 13 ans	22(35.48%)	9(15.00%)	0.009
≥13 ans	40(64.52%)	51(85.00%)	
Contraception			
Oui	6(9,67%)	10(16,66%)	0.253
Non	56(90,33%)	50(83,34%)	

IV-2-1 Relation entre la durée moyenne de l'allaitement et le cancer du sein

La différence entre les deux groupes au la durée moyenne de l'allaitement n'est pas significative ($P=0.670$) (**tableau 14**).

RESULTAT

Tableau 14: Relation entre la durée moyenne de l'allaitement et le cancer du sein

Durée moyenne de l'allaitement	Patientes n = 46	Témoins n = 15	P
0 - 6 mois	11(23.91)	2(13.33)	0.670
[6 – 12]	15(32.61)	6(40.00)	
≥ 12 mois	20(43.48)	7(46.67)	

IV-2-2 Evaluation biologique

Indicateurs biologiques de l'état nutritionnel

Le Tableau (15) présente les taux moyens de quelques indicateurs biologiques utilisés dans l'évaluation de l'état sanitaire et nutritionnel. Sur 62 femmes atteintes du cancer du sein, seulement 37 ont donné leur consentement pour le prélèvement sanguin. Les autres n'ont pas accepté. Les échantillons de sang prélevés ont servi au dosage de protéines totales, l'albumine, la transferrine, FNS. Les autres indicateurs biologiques ont été prélevés des dossiers des malades.

On a une différence significative pour ces paramètres :

Protéines total, albumine, globule blanc, hématocrite, TGO, TGP.

La valeur moyenne des globules blanc chez les femmes (cancéreuses et témoins) est dans les normes ($4-10 \times 10^3/\text{UI}$) sans différence significative. Mais, nous avons constaté que les patientes sont plus nombreuses à avoir un taux de globules blanc inférieur aux valeurs de références ($p = 0.001$). La valeur moyenne de l'Hb est inférieure aux valeurs de référence (12–16 g/l) chez les cancéreuses et aussi chez les témoins. Dans notre population l'anémie est plus présente chez les malades (52,38%) que chez les témoins (47,62%) la différence n'étant pas significative ($p=0,549$). Pour l'Ht,(44,83%) des cancéreuses vs (62,07%) des témoins ont un taux inférieur à la valeur de référence (hémodilution), La différence est significative ($p=0.041$).

Pour la valeur de VGM une microcytose a été retrouvée chez (24,59%) des témoins et (14,04%) des cancéreuses, tandis que une macrocytose a été retrouvée chez les cancéreuses (24,59%) des témoins et (21,31%) des cancéreuse ($p= 0, 351$).

Des taux élevés de CCMH (hyperchromie) sont retrouvés chez (60,34%) des cancéreuses et (60,66%) des témoins,sans que la différence ne soit significative entre les deux groupes ($p=0,202$).

La valeur normal des globules rouges est plus élevé chez les témoins (80%) que chez les cancéreuses (61,4%) tandis que l'hérythropénie est significativement élevée chez les femmes

RESULTAT

cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p=0.071$).

La valeur normal du TGO est plus élevé chez les témoins (43,3%) que chez les cancéreuse (56,7%), la différence est significative ($p= 0,008$).

La valeur normal du TGP est plus élevé chez les témoins (98,28%) que chez les cancéreuse (87,04%), avec une différence significative ($p= 0,021$).

La valeur normal de l'albumine est plus élevé chez les témoins (53,66%) que chez les cancéreuse (46,34%), avec une différence significative ($p= 0,002$).

La valeur moyenne des protéines est plus élevée chez les témoins (66,67%) que chez les cancéreuses (33,33%) ($p= 0,017$).

Les résultats concernant le nombre de plaquettes montrent une thrombocytose chez (62,5%) des cancéreuses et (37,5%) des témoins et une thrombopénie chez (80%) des cancéreuse et (20%) des témoins ($p=0.243$)

Tableau 15: Taux moyen de quelques indicateurs biologiques des femmes enquêtées

Indicateurs	Patientes	Témoins	P	Valeur de référence
Protéines (n= 32)	70,3±11	29,29±5,69	0,754	68-80g/l
Hyper	0	100	0,017	
Hypo	62,5	37,5		
Normal	33,33	66,67		
Albumine (n=47)	39,57±6,08	45,77±6,87	0,002	35-55g/l
Hyper	0	0		
Hypo	16,67	83,33	0,09	
Normal	46,34	53,66		
Transferrine (n=68)	2,745±0,594	2,6±0,512	0,285	2-3.6g/l
Hyper	/	/		
Hypo	50	50	0,759	
Normal	57,81	42,19		
Calcium (n=71)	87,21±9,25	91,54±9,76	0,059	88-103mg /l
Hyper	33,33	66,67	0,792	
Hypo	48,39	51,61		
Normal	47,06	52,94		

RESULTAT

Suite Tableau 15: Taux moyen de quelques indicateurs biologiques des femmes enquêtées

Hémoglobine (n=114)	12,33±1,85	11,81±1,94	0,148	12 g/d
Anémiques	52,38	47,62	0,549	
Non anémiques	46,58	53,42		
Hématocrite (n=115)	37,58±5,13	37,79±8,19	0,867	37 –46 %
Hyper	0	3,45		
Hypo	55,17	34,48	0,041	
Normal	44,83	62,07		
VGM (n=117)	87,9±16	87,9±14	0,986	85-95f
Hyper	24,56	21,31	0,351	
Hypo	14,04	24,59		
Normal	61,4	54,1		
CCMH (n=118)	33,25±2,92	32,6±2,54	0,202	32_36 g/dl
	10,34	3,28	0,269	
Hyper	29,31	36,07		
Hypo	60,34	60,66		
Normal				
TCMH (n=115)	30,63±3,61	31,06±7,94	0,705	27-32 pg
	30,36	35	0,539	
Hyper	12,5	6,67		
Hypo	57,14	58,33		
Normal				
Monocyte (n=27)	5,38±4,22	4±1,19	0,286	3-7%
	88,89	11,11	0,616	
Hyper	72,73	27,27		
Hypo	85,71	14,29		
Normal				
Globule Rouge (n=117)	4,1±0,914	3,84±1,06	0,164	3.8_5.40*106/μ
Hyper	3,51	3,33		
Hypo	35,09	16,67	0,071	
Normal	61,4	80		
Globules Blanc (n=118)	6±2,64	5,31±2,17	0,135	04-10*103/μl
Hyper	5,26	3,39		
Hypo	29,82	5,08	0,001	
Normal	64,91	91,53		
Plaquettes (n=118)	271±110	257,6±88,1	0,456	150-400*103/μ
Hyper	62,5	37,5		
Hypo	80	20	0,243	
Normal	46,23	53,77		

RESULTAT

Suite Tableau 15: Taux moyen de quelques indicateurs biologiques des femmes enquêtées

TGO (n=111)	24,2±14,7	24,9±14,5	0,809	0-40 UI
Hyper	80	20		
Hypo	/	/	0,008	
Normal	43,3	56,7		
TGP (n=101)	23,1±13,7	23,3±13,1	0,966	0-45UI
Hyper	12,96	1,72		
Hypo	/	/	0,021	
Normal	87,04	98,28		
Cholesterol total(n=40)	1,877±0,374	1,795±0,498	0,601	1,1-2 g /L
Hyper	27,27	72,73	0,656	
Hypo	/	/		
Normal	20,69	79,31		
LDL (n= 38)	0,988±0,493	1,35±1,11	0,185	0-1,55g /L
Hyper	12,5	12,9	0,976	
Hypo	/	/		
Normal	87,5	87,1		
Glycémie (n=113)	0,980±0,223	0,973±0,175	0,855	0,7-1,1g /l
Hyper	56,52	43,48		
Hypo	/	/	0,257	
Normal	43,33	56,67		

V-Fréquence de consommation alimentaire

Dans ce qui suit nous allons présenter la fréquence de consommation de certains aliments chez les femmes atteintes du cancer du sein avant la découverte du CS et celles des femmes témoins avant la réalisation de l'enquête.

Selon nos résultats, la consommation quotidienne des aliments suivants est significativement plus élevée chez les patientes que chez les malades: Viande rouge (p= 0,016), viande blanche (p = 0,001), les œufs (p= 0,034), beurre et margarine (p= 0,014), légumes sec (p = 0,049), café (p = 0,0001), la pâtisserie (0,008), les chips (p= 0,031) et les boissons gazeuses (p= 0,0001). En revanche, la consommation du pain (p= 0,009), du lait (p= 0, 004) et des sandwich (p = 0,0001) est significativement élevé chez les témoins que chez les patientes.

Concernant la consommation des poissons, Merguez, cachir, pâté, abats, lait, yaourt, fromage, pâtes alimentaires, fruits et légumes frais nous n'avons trouvé aucune différence

RESULTAT

significative entre les patientes et les témoins. Toutefois, la consommation du fromage est plus élevée chez les patientes. Inversement la consommation des pâtes alimentaires, du yaourt et des légumes frais est plus importante chez les témoins (Tableau 16).

Tableau 16 : Répartition des cas et des témoins selon la consommation des différents groupes d'aliments

	rarement (<1/Semaine)	1-2/ Semaine	3-4 fois /semaine	> 5fois / Semaine chaque jours	Chaque jours	P
Viande rouge(%)						
Cas	83,87	6,45	3,23	0	6,45	0,016
Témoins	65,57	22,95	4,92	4,92	1,64	
viande blanche(%)						
cas	25,81	32,26	8,06	6,45	27,42	0,001
Témoins	37,70	16,39	11,48	26,23	8,20	
Poisson(%)						
Cas	74,58	16,95	3,39	5,08	0	0 ,894
Témoins	79,37	12,70	3,17	3,17	1,59	
Merguez, cachir,paté(%)						
Cas	75,81	14,52	4,84	0	4,84	0,207
Témoins	68,85	19,67	1,64	6,56	3,28	
(Eufs(%)						
Cas	38,71	29,03	14,52	6,45	11,29	0,034
Témoins	47,54	19,67	11,48	19,67	1,64	
Abats(%)						
Cas	77,42	16,13	1,61	4,84	/	0,113
Témoins	57,38	31,15	4,92	6,56	/	
Beurre et margarine(%)						
Cas	59,68	16,13	6,45	1,61	16,13	0,014
Témoins	72,13	16,39	4,92	6,56	0	
Lait(%)						
Cas	29,03	8,06	1,61	1,61	59,68	0,004
Témoins	34,43	16,39	1,64	14,75	32,79	
Fromage(%)						
Cas	46,77	29,03	4,84	3,23	16,13	0,332
Témoins	57,38	19,67	8,20	6,56	8,20	
Yaourt(%)						
Cas	37,10	29,03	11,29	1,61	20,97	0,235
Témoins	34,43	18,03	13,11	9,84	24,59	
Pain(%)						
Cas	17,74	0	8,06	22,58	51,61	0,009
Témoins	3 ,33	8,33	10	13,33	65	
Pâtes alimentaires(%)						
Cas	30,65	20,97	12,09	20,97	14,52	0,115
Témoins	11,67	23,33	20	21,67	23,33	

RESULTAT

Suite Tableau 16 : Répartition des cas et des témoins selon la consommation des différents groupes d'aliments

Fruits (y compris jus naturel)(%)						
Cas	49,15	13,56	13,56	1,69	22,03	0,758
Témoins	52,38	19,05	9,52	0	19,05	
Légumes frais (cuits ou crus)(%)						
Cas	54,10	21,31	11,48	6,56	6,56	0,095
Témoins	45,90	16,39	4,92	13,11	19,67	
Légumes sec(%)						
Cas	40,32	38,71	11,29	1,61	8,06	0,049
Témoins	60,66	18,03	9,84	6,56	4,92	
Café(%)						
Cas	22,58	8,06	3,23	3,23	62,90	0,000
Témoins	50,82	8,20	8,20	9,84	22,95	1
Sucre(%)						
Cas	46,77	17,74	6,45	4,84	24,19	0,167
Témoins	54,10	11,48	11,48	11,48	11,48	
Pâtisserie, des gâteaux, des barres chocolatées(%)						
Cas	62,90	20,97	4,84	1,61	9,68	0,008
Témoins	72,13	3,28	9,84	9,84	4,92	
Chips ((%)						
Cas	89,83	0	1,69	3,39	5,08	0,031
Témoins	93,65	4,76	1,59	0	0	
Popcorn(%)						
Cas	84,75	6,78	6,78	1,69	0	0,11
Témoins	93,65	6,35	0	0	0	
Sandwich des fast food(%)						
Cas	90,32	9,68	0	0	0	0,000
Témoins	54,10	4,92	9,84	9,84	21,31	
Frites(%)						
Cas	37,11	24,19	14,52	19,35	4,84	0,09
Témoins	41,03	33,33	26,67	6,67	6,67	
Fritures(%)						
Cas	62,71	15,25	8,47	8,47	5,08	0,481
Témoins	57,14	14,29	9,52	4,76	14,29	
Chocolat(%)						
Cas	61,29	16,13	8,06	3,23	11,29	0,091
Témoins	47,54	22,95	9,84	14,75	4,92	
Jus de fruits (non naturel)(%)						
Cas	38,71	25,81	14,52	4,84	16,13	0,78
Témoins	52,46	13,11	9,84	14,75	9,84	

RESULTAT

Tableau 16 : Répartition des cas et des témoins selon la consommation des différents groupes d'aliments

Boisson gazeuse(%)						
Cas	40,32	12,90	6,45	0	40,32	0,000
Témoins	68,85	3,28	3,28	8,20	16,39	

A decorative white scrollwork border with intricate floral and scroll patterns, framing the central text. The border is symmetrical and features a central medallion-like shape at the top and bottom.

DISCUSSION

DISCUSSION

Discussion

Les causes de la survenue du cancer du sein sont multiples. Les causes les plus clairement identifiées sont représentées par les facteurs liés à la vie reproductive et hormonale, ou au mode de vie (alimentation, manque d'activité physique), ainsi que les facteurs génétiques. Les facteurs liés au mode de vie comme l'alimentation, le manque d'activité physique, la consommation d'alcool ou de tabac, ont l'avantage de pouvoir être pris en compte dans des démarches de prise en charge individuelle ou collective (**Emilie Cordina;2015**).

I. L'âge:

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans, on parle en général d'une forme héréditaire du cancer. Le risque augmente entre 50 et 75 ans près des deux tiers des cancers du sein (**Kondjock et al ; 2005**).

Dans notre étude, les résultats montrent que il y a une différence hautement significative entre les différentes tranches d'âge des patientes. L'enquête a porté sur 122 femmes âgées de 18 jusqu'à 85 ans, l'âge moyen chez les patientes cancéreuses est de (50.39 ± 12.04) ans celui des témoins est de (33.16 ± 10.42) ans. La tranche d'âge la plus touchée est celle des patientes âgées entre 41 et 50 ans, elle représente 41.94% des cas de notre échantillon, suivie de la tranche 51-60 ans. Les patientes jeunes d'un âge inférieur à 30 ans représentent seulement 1.61% de l'ensemble des cas inclus. Ce constat a également été retrouvé par l'étude de **Bissan en 2007** et **Lutul en 2008** dans son étude a noté que la tranche d'âge la plus représentée était de 41 à 50 ans avec l'âge moyen de 46,19 ans. L'âge de diagnostic du cancer du sein dans cette étude apparaît avec une très forte fréquence pour les patientes dont l'âge est supérieur à 40 ans avec une fréquence de 77,42%, alors que 22,58% des patientes sont âgées de moins de 40 ans. Il est clair que l'âge est le facteur de risque le plus important dans le développement du cancer du sein (**Nkondjock et Ghadirian; 2005**) en effet, dans cette étude la maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans (4,84%).

II- Caractéristiques anthropométriques

Notre étude, a montré une différence significative entre les deux groupes de femmes étudiées concernant le poids actuel et l'indice de la masse corporelle actuelle, avec une obésité légèrement plus élevée chez les patientes. Ce qui est dévoilé avec l'étude de (**Eliassen et al ; 2006**) qui a noté que la prise de poids à l'âge adulte est davantage un facteur de risque du cancer de sein après la ménopause que l'IMC à un âge plus jeune : un gain de 25 kg après l'âge de 18

DISCUSSION

ans augmente le risque de cancer du sein de 45 %.

D'après **Ouedraogo en 1992** l'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées. Toutefois, l'obésité apparaît comme un facteur de risque important après la ménopause. L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes. Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatation des androgènes dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'œstrogènes circulants.

Ainsi, dans une étude de cohorte portant sur plus d'un million de femmes, le risque relatif de cancer du sein augmente proportionnellement avec le degré d'excès pondéral, passant de 1 pour un IMC inférieur à 25 à 1,21 en cas de surpoids et à 1,29 en cas d'obésité (**Reeves et al; 2007**).

III- Lieu de résidence

Dans notre étude, les résultats montrent que la différence est significative concernant le lieu de résidence, Dans cette étude, le nombre des patientes d'origine urbaine est de (44%) contre (8.33%) d'origine rurale alors que les témoins d'origine rurale sont plus nombreuses que les malades (91.67%). Ce constat à également été retrouvé dans d'autres études **Maïga en 2005**, (**Drissi et al ; 2016**) (**Bako et al ; 1984**) (**Hall et al ; 2005**)(**Reynolds et al ; 2004**), qui ont mentionné dans leurs résultats que la majorité des femmes atteintes du cancer du sein résidaient dans un milieu urbain. Nous pensons que le milieu urbain se caractérise par un excès en alimentation industrielle, le stress, la pollution...

Selon **Dan et al., 2010**, les véhicules qui circulent sont les principales sources de pollution de l'air dans les zones urbaines. Les émissions des véhicules comprennent les gaz, les particules, les composés organiques volatils et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), dont beaucoup sont des cancérrogènes acceptés ou potentiels. Le benzène, par exemple, est présent dans l'essence, c'est un cancérogène reconnu pour les humains (Agence internationale de recherche sur le cancer, 1987) et il a causé des carcinomes mammaires chez les rongeurs (**Huff et al ; 1989**) (**Maltoni et al ; 1988**).

En revanche, **Bissan en 2007** a noté un résultat différent dont 55% des malades proviennent de la commune rurale. Le milieu rural se caractérise par un déficit en information, en éducation, et en communication.

DISCUSSION

IV- Etat pondéral

Notre étude a montré que quel que soit l'âge pris en charge, les femmes cancéreuses présentaient un IMC \geq à 25 kg/m². Elles ont donc un historique pondéral de femmes en surpoids ou obèses depuis leur jeune âge.

L'IMC des patientes a l'âge de 20 et 30 ans ne montrent aucune différence significative ($p=0.210 / 0.094$) entre les témoins et les patientes. Cependant, l'IMC des patientes à l'âge de 40 ans, 50 ans et actuel est significativement supérieur à celui des témoins ($p=0.016$, $p = 0.001$, $p = 0,001$) respectivement. Ce résultat est similaire à ce qui a été trouvé par **Bergström en 2001** qui suggère que l'augmentation du risque de cancer du sein avec l'augmentation de l'IMC chez les femmes ménopausées est en grande partie le résultat de l'augmentation associée des œstrogènes. Une augmentation du risque d'environ 18% par augmentation de 5 kg / m² de l'IMC. Plusieurs études montrent qu'une femme ménopausée en surpoids ou obèse présenterait un risque de 30 à 50% plus élevé qu'une femme de poids normal. Une accumulation excessive de graisse abdominale (obésité centrale) est associée à un risque (**épidémiologie du cancer du sein, 2014**). Des études de cohorte ont rapporté des résultats similaires (**Alsaker et al ; 2013**) (**Emaus et al ; 2014**).

V- Aspect moléculaire et héréditaire du cancer du sein

L'expression des récepteurs oestrogéniques (RE), progestéroniques (RP) et le facteur de croissance Her2 doit impérativement être déterminée pour chaque tumeur du sein pour une sélection des patientes en vue d'un bon choix thérapeutique et d'une meilleure prise en charge.

Notre population de femmes cancéreuse, est caractérisée par un âge jeune, avec un âge médian de 48 ans, seulement 6% des patientes ont moins de 35 ans, la taille moyenne des tumeurs est très élevée (12,19 \pm 17 cm), aussi le nombre des tumeurs grade histologique II et III est élevé (69.81% et 28.3 %), le carcinome canalaire infiltrant est prédominant (89.09%) suivi du carcinome canalaire infiltrant avec métastase ganglionnaire (10.91%), le statut ganglionnaire et métastatique est également élevé (82.5% et 39.02%) respectivement. L'expression des récepteurs oestrogéniques (RE), progestéroniques (RP) et le facteur de croissance Her2, elle est déterminée pour chaque tumeur du sein (50 %) des tumeurs sont RE positif, (50%) sont RP positif et (38.71%) sont Her2 positif. Ces valeurs statistiques ne sont pas en accord avec ce qui a été publié dans les pays occidentaux (**Carey et al; 2006**) et même en Afrique (Maroc), (**Abbass et al; 2012**) et par ailleurs, témoignent d'un diagnostic tardif du cancer du sein en Algérie d'où un dépistage programmé et précoce s'impose pour cette population.

DISCUSSION

L'immunohistochimie en pathologie mammaire a pris une place de plus en plus importante au cours des dernières années, elle apporte les paramètres indispensables de la définition du pronostic et fournit le statut de marqueurs prédictifs de réponse à des thérapeutiques ciblées ou cytotoxiques classiques (**Bellocq; 2007**). L'identification des sous-types moléculaires du cancer du sein met en lumière l'hétérogénéité de ces tumeurs, de leur pronostic et de leur réponse au traitement. La détermination immunohistochimique des marqueurs pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements adjuvants et aux thérapeutiques ciblées est indispensable. La détermination du statut des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et du statut de HER2 doit être faite au diagnostic initial.

V-1- Le CA 15-3:

Le CA15-3 est une glycoprotéine circulante dans le sang, Elle est surexprimée par les cellules tumorales. Dans notre étude, la surexpression du taux du CA 15-3 a été retrouvée chez (55,82%) ce résultat est en accord avec celui du **Vellefaux; 2016**.

La concentration de CA 15-3 est considérée comme normale lorsqu'elle est inférieure à 25 U/ml. Notons que ce seuil peut légèrement varier en fonction des laboratoires qui effectuent les analyses. A la suite d'un cancer du sein, la baisse du niveau de CA 15-3 signifie que le traitement a bien fonctionné. Au contraire, si le niveau de CA 15-3 augmente, cela signifie que le cancer du sein évolue toujours ou qu'il est réapparu (on parle de récurrence). A noter qu'une légère augmentation de niveau de CA 15-3 n'est pas forcément mauvais signe. Le médecin observe plutôt la tendance à la hausse au fil du temps. Une hausse de taux de CA 15-3 peut aussi signifier la présence d'affections non cancéreuses. Le suivi des concentrations de ce marqueur, nous renseigne sur l'évolution du cancer au cours du temps.

V-2- Antigène Ki 67:

Ki-67 est présent dans toutes les cellules proliférantes, et son rôle en tant que marqueur de prolifération **Gerdes en 1983** suscite un grand intérêt. L'anticorps Ki-67 réagit avec 395 kDa, qui est une protéine nucléaire non-histone présente dans toutes les phases actives du cycle cellulaire, à l'exception de la phase G0. Dans notre série, 65,38% des patientes ont un hyper taux du Ki 67 (>14%), Un indice de Ki-67 plus élevé est significativement corrélé avec un grade plus élevé de malignité. Ces résultats sont similaires avec ceux de **Reiki en 2010** et à celui de (**Schroeder et al ; 2015**) qui a montré que 74,5% des patientes ont un hyper taux du Ki67.

VI-Facteurs Héritaires

Notre étude a montré que 37,09% des patientes présentent une histoire familiale du cancer

DISCUSSION

du sein contre seulement 3,34% chez les femmes témoins ($p = 0,043$). Sur 62 patientes nous avons trouvé 23 cas d'antécédent familiaux de cancers du sein 2 cas du premier degré, 4 cas du deuxième degré, 3 cas du troisième degré et 14 cas du quatrième degré de parenté. L'absence de lien de parenté est élevée chez les témoins (85%) par rapport aux patientes (62,9%). Ce résultat est supérieur à celui trouvé par **Maiga en 2005** qui a trouvé que seulement 5 à 10% des cancers du sein sont familiaux. L'étude d'**Oubhha en 2010** a montré que seulement 4.3% des patientes avaient un risque familial du cancer du sein.

Les pédigrées

A partir de nos patientes, nous avons sélectionné 7 patientes suggérant une prédisposition

Héréditaire. D'après les tests génétiques de Claus et BRCA PRO, nous avons pensé que 5 familles sont très probablement héréditaires portant des mutations dans les gènes de prédisposition génétique BRCA1 et BRCA2. La transmission de ces gènes est autosomique

Dominante. Les deux gènes, BRCA1 et BRCA2, semblent les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes, lorsque le sujet porteur de ces gènes atteint l'âge de 70 ans (**Ford et al ; 1998, Wolpert, 2000**).

VII-Aspect clinique du cancer du sein

➤ Sein d'atteinte

Nos résultats montrent que chez (54,84%) des femmes cancéreuses, le cancer est localisé dans le sein droit et (45,16 %) pour le sein gauche. Nous avons remarqué que le développement de cancer du sein intéresse toujours les 2 cotés à savoir le droit et gauche avec une légère prédominance à droite. Ce résultat est en accord avec d'autres études (**Tabib et al ; 2015**), (**Ouedraogo ; 1992**). Des résultats différents de notre résultat avec une prédominance des tumeurs dans le sein gauche (**Luluta, 2008**) 53.13% de localisation mammaire gauche contre 33,33% pour le sein droit. Selon une étude réalisée en Tunisie auprès de 116 femmes, les tumeurs siégeaient au niveau du sein gauche dans 58% des cas et au niveau du sein droit dans 38% (**Sahroui et al ; 2017**).

➤ Le grade de la tumeur

En ce qui concerne la classification SBR. Dans notre série, la majorité des patientes représentent majoritairement le grade II avec 69.81%, suivi de 28.3 % de grade III et 1.89% pour

DISCUSSION

grade I. Ces résultats sont bien corrélés avec ceux du Maalej et al qui ont noté la même prédominance. (Maleej et al ; 1999). Cependant Tahari et al ont trouvé une prédominance du grade III suivi par le grade II puis le grade I. (Tahari et al ; 2009).

Abbass F et al ont constaté à partir de leur études, que les proportions des grades SBR II et III sont élevées quelle que soit la tranche d'âge (56% et 29% respectivement) et que l'élévation de ces grades histologiques est corrélée, d'une part avec la taille tumorale (T2 et T3) et d'autre part avec la baisse d'expression des RE (récepteurs oestrogéniques). (Abbass et al ; 2011).

➤ Ménopause :

Notre résultat montre que la fréquence de pourcentage entre les patientes ménopausées (78.69%) est supérieure que la fréquence des patientes non ménopausées (21.31 %) avec une différence significative ($p=0.000$). Ces résultats sont similaires avec (Ouedraogo, 1992) qui ont montré que le pourcentage des patientes non ménopausées (45.3%) inférieur à celles des patientes ménopausées (54.7%).

Des études différents ont noté que le risque de cancer du sein augmente de 2,8 % pour chaque année d'âge à la ménopause (Collaborative group on hormonal factors in Breast 1997) en augmentant la durée d'exposition hormonale. Une ménopause précoce induite (ovariectomie bilatérale) est associée avec une diminution du risque de cancer du sein (Brinton et al ; 1988).

➤ L'âge de la ménarche:

Dans notre série, le risque de la ménarche précoce [11-13 ans] a été retrouvé chez (35.48%) des patientes, tandis qu'il a été augmenté quand l'âge est supérieur ou égal 13 ans avec une différence significative ($p=0.009$) avec les témoins.

Cette résultats sont similaire avec (Badid, 2012) qui a noté que les femmes dont l'âge ménarchique est compris entre 14 et 15 ans, ont 54% de réduction du risque du cancer du sein, comparées à celles dont l'âge est inférieur ou égal à 11 ans.

D'autres résultats ont montré que le risque de cancer du sein est diminué de 5 à 20% pour chaque année supplémentaire d'âge aux 1ères règles (Kelsey et al. 1993) en diminuant la durée d'exposition hormonale. De la même façon, il a été montré que des cycles menstruels longs étaient associés à une diminution du risque de cancer du sein (Clavel-Chapelon et al. 2002; Kelsey et al. 1993).

DISCUSSION

➤ Age de la première grossesse :

Notre étude, a montré que (42.86%) des patientes ont un âge précoce de la première grossesse (≤ 24 ans). Ces résultats ne confirment pas la loi qui dit « Une première grossesse menée à terme à un âge précoce réduit le risque de cancer du sein, ce dernier diminue aussi avec le nombre de grossesses menées à terme. ».

➤ Allaitement :

Nos résultats ont montré que 78,69 % des femmes atteintes du CS allaitent leurs enfants contre 11,67% des femmes témoins. En revanche, **Freund en 2005** a noté un résultat différent il a mentionné que l'allaitement réduit le risque de cancer invasif du sein, particulièrement s'il est prolongé et même chez les patientes porteuses de la mutation *BRCA1*.

Dans notre étude, 72% des femmes témoins ne sont jamais tombées enceinte contre seulement 21% chez les patientes. Ceci explique le taux d'allaitement assez différent entre les deux groupes. Donc nous pensons que pour l'allaitement le résultat, ne peut pas être pris en considération.

➤ Contraception :

Concernant la prise des contraceptifs, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. La majorité des femmes ne prennent n'ont pris aucun contraceptif (90,33% chez les patientes vs 83,34% chez les témoins. Cette étude vient de confirmer que la prise chronique de contraceptifs oraux augmente faiblement le risque de survenue du cancer du sein.(**Tabib et al ;2015**).

VIII- Cancer du sein et anémie

Dans cette étude, la prévalence de l'anémie est de (52,28%) chez les cancéreuses vs (47,62%) chez les témoins, la différence n'est pas significative ($p = 0,148$). Parmi les femmes cancéreuses qui sont anémiques, 15 femmes sont en métastase. L'éthiologies de l'anémie chez les patientes atteintes d'un cancer mammaire est souvent multifactorielle, tel que l'inflammation, perturbation métabolique et les dérivés de la progestérone. Ce résultat est similaire à ce qui a été trouvé par **Mitry en 2010**. En revanche **Xavier en 2010**a noté un résultat différent de nos résultats il a noté que le cancer du sein est la pathologie pour laquelle la prévalence de l'anémie est la plus faible (44,1 %). Certaines études ont montré que les métastases et les traitements par chimiothérapie sont à l'origine de l'anémie chez la femme atteinte d'un cancer du sein (**Denison et al ; 2003**).

DISCUSSION

➤ **Autres perturbations métaboliques**

Dans cette étude, une diminution des taux des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes est plus observée chez les femmes atteintes du cancer du sein que chez les témoins. Ce constat est tout à fait normal, puisque la plupart des chimiothérapies ont pour effet de ralentir la production des composants du sang dans la moelle osseuse. La chimiothérapie, limitant la multiplication des cellules, freine la production de globules blancs (**Erick Chirat et al ; 2018**).

➤ **Bilan hépatique :**

Nos résultats ont montré un taux significativement élevé des enzymes hépatiques, les transaminases (TGO et TGP) chez les patientes que chez les témoins ($p = 0,008$ et $p = 0,021$) respectivement. Un taux élevé de transaminases est le reflet d'une lésion cellulaire généralement au niveau du foie. Les TGO et TGP sont des enzymes qui témoignent de l'activité hépatique. D'après (**Jean-Pierre et al ; 2002**), des transaminases élevées sont le signe d'une cytolyse hépatique qui traduit une atteinte de la membrane hépatocytaire.

IX- Habitudes alimentaires et cancer du sein :

Cette étude a mis en évidence un lien significatif entre la consommation de certains groupes d'aliments et le cancer du sein

Dans notre étude la consommation de certains produits alimentaires semble avoir un effet protecteur dans le cancer du sein : le pain, le lait et les sandwiches.

Nous pensons que cet effet protecteur du pain est dû à sa richesse en fibres alimentaires. Les mécanismes par lesquels les fibres ont un rôle protecteur contre le cancer du sein sont nombreuses. Ce constat est en accord avec l'Institut National du Cancer (2015)

La consommation du lait et des produits laitiers a été largement documentée et certains auteurs ont montré que l'acide linoléique conjugué (CLA), une famille de plus de 28 isomères de l'acide linoléique, est naturellement produit chez les ruminants, par les bactéries du rumen qui isomérisent l'acide linoléique en CLA. Les CLA, présents dans les produits laitiers, ont des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires. On a montré, sur des modèles de rongeurs, qu'ils ont des effets anti-cancer et diminuent la croissance des tumeurs du sein, du côlon et de la peau. Peu de travaux ont été faits chez l'homme ; une étude a montré que l'apport de CLA (total et isomère 9c,11t-18 :2) n'était pas associé au risque global de cancer du sein mais que l'isomère 9c,11t-18 :2 était associé à une plus forte probabilité de tumeur du sein sans récepteur aux œstrogènes (ER-négative) chez des femmes avant la ménopause (**Mc Cann et al ;2004**).

Nos résultats, ont montré que la consommation quotidienne des aliments suivants est

DISCUSSION

significativement plus élevée chez les patientes que chez les malades : Viande rouge ($p = 0,016$), viande blanche ($p = 0,001$), les œufs ($p = 0,034$), beurre et margarine ($p = 0,014$), légumes sec ($p = 0,049$), café ($p = 0,0001$), la pâtisserie ($0,008$), les chips ($p = 0,031$) et les boissons gazeuses ($p = 0,0001$).

Comme pour la plupart des facteurs alimentaires, l'association entre la consommation de viande et le cancer du sein a été équivoque (**Morimoto et al; 2009**). La relation entre la consommation de viande rouge ou de viande transformée et le cancer du sein chez la femme a été évaluée dans de nombreuses études. Certaines études écologiques américaines et internationales ont rapporté des corrélations positives entre les taux de cancer du sein et la consommation de viande par habitant (**Armstrong et Doll 1975**) (**Gray et al ; 1979**) (**Hems ,1970**); Cependant, les données individuelles n'ont pas été analysées dans ces études. En effet, les études épidémiologiques analytiques qui ont évalué l'apport alimentaire individuel n'ont pas corroboré ces résultats, car les associations entre les études de cohorte et de cas-témoins ont été variables. D'autres études ont trouvé un lien significatif entre la consommation de la viande rouge pendant l'adolescence et l'augmentation du risque du cancer du sein (**Maryam ,2015**).

Le lien entre la consommation du beurre et le cancer du sein est dû à sa richesse en acide gras saturé. Nos résultats ne sont pas en accord avec ceux de **Lê (1986)** qui n'a pas trouvé de lien entre la consommation du beurre et le cancer du sein.

La relation entre le cancer du sein et la consommation des œufs a été rapportée par plusieurs études. Dans cette étude, 11,29% des patientes consommaient quotidiennement des œufs vs 1,64% chez les témoins ($p = 0,034$). Selon **Si, (2014)**, la consommation d'œufs était associée à une augmentation du risque de cancer du sein parmi la population européenne, asiatique et post-ménopausée et ceux qui en consommaient ≥ 2 , ≤ 5 / semaine. **Keum en 2015a** trouvé lui aussi un lien significative entre la consommation de 5 œufs/semaine et le cancer du sein dans une étude cas-témoins.

Concernant la relation entre la consommation des aliments sucrés particulièrement les sodas (boissons sucrées) nos résultats sont en accord avec **Caroline en 2014** qui suggère que l'augmentation de la consommation des boissons sucrées et des aliments sucrés est associée à la densité mammographique.

La consommation du café est significativement élevée chez les femmes cancéreuses dans cette étude. Ce résultat n'est pas en accord avec **Ishitani en 2008** qui n'a pas trouvé de lien entre la consommation de caféine et le cancer du sein.



CONCLUSION

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Conclusions et perspectives

Le cancer du sein est le cancer le plus répandu chez la femme dans le monde. Il représente aussi un important problème de santé publique et constitue l'une des principales causes de mortalité par cancer chez les femmes dans le monde.

Dans cette étude, nous avons répertorié certains facteurs qui semblent contribuer au développement du cancer mammaire.

Nos résultats ont dévoilé l'implication dans la carcinogénèse mammaire de chacun des facteurs étudiés que ce soit, l'état pondéral, héréditaire, alimentaire ou clinique chez une population de femmes atteintes de cancer du sein à Tébessa.

Notre analyse de l'historique du poids au cours de la vie a confirmé l'existence d'associations entre l'IMC et le cancer du sein. Nos résultats, indiquent que le gain de poids constitue un déterminant du cancer du sein qu'il faut surveiller. Une différence significative a été observée entre patientes et témoins en ce qui concerne l'IMC depuis l'âge de 20ans.

Aussi nous pouvons mentionner une identification de certains facteurs de risque de cancer du sein trouvés dans notre population (La ménopause, les antécédents familiaux, l'âge, le lieu de résidence, l'allaitement).

Dans notre population l'anémie est plus présente chez les malades (52,38%) que chez les témoins. La consommation de certains aliments (Viande rouge, viande blanche, les œufs, beurre et margarine, légumes sec, café, la pâtisserie, les chips et les boissons gazeuses) est significativement plus élevée chez les patientes cancéreuses que chez les témoins.

Alors que les témoins sont significativement plus nombreux à consommer le lait, le pain et les sandwiches.

Le phénotype moléculaire du cancer du sein dans cette étude nous incite à dépister précocement cette maladie pour diminuer le taux de mortalité qui ne cesse d'augmenter d'une année à l'autre.

Cette étude, à confirmer que le cancer du sein est une maladie complexe et hétérogène, associée à des facteurs cliniques, pathologiques et biologiques largement variables d'une population à une autre qu'il faut prendre en compte pour prévenir la maladie.

Les femmes jeunes à risque doivent se faire diagnostiquer périodiquement pour une prise en charge rapide et efficace.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUE



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

A

- **Anaes** (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé). (1997). Marqueurs sériques dans les cancers du sein et les cancers colorectaux. Recommandations et Références médicales.
- **A.J. Scheen , E. Beck , J. De Flines, M. Rorive**(2011). obésité, insulino-résistance et diabète de type 2 : facteurs de risque du cancer du sein *Rev Med Liège* 2011; 66 : 5-6 : 238-244.
- **Abbass Fouad¹, Akasbi Yousra², Znati Kaoutar³, El Mesbahi Omar², Amarti Afaf³, Bennis Sanae** 2012 ; Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc.
- **Abbass,F., Bennis,S., et al.** (2011). Le profile épidémiologique et biologique du cancer du sein à Fès-Boulemane (Maroc). *EasternMediterraneanHealth Journal*;17(12): 930-6
- **Alsaker MD, Janszky I, Opdahl S, Vatten LJ, and Romundstad PR.** (2013). Weight change in adulthood and risk of postmenopausal breast cancer: the HUNT study of Norway. *British journal of cancer* 109(5):1310-1317.
- **Amadou A, Hainaut P, and Romieu I.** (2013). Role of obesity in the risk of breast cancer: lessons from anthropometry. *Journal of oncology* 2013:906495.
- **Amat S, Penault-Ilorca F, Cure H, le bouedec G, Achard, Vanpi** (2002). Scarff-bloom Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol*,2002 ; 20(4) : 791-796.
- **Amy NK, Aalborg A, Lyons P, and Keranen L** (2006). Barriers to routine gynecological cancer screening for White and African-American obese women. *International journal of obesity* 30(1):147-155.
- **Anderson WF, Rosenberg PS, Prat A, Perou CM, Sherman ME**(2014). How many etiological subtypes of breast cancer: two, three, four, or more? *J Natl Cancer Inst* 2014; 106
- **Andre Nkondjock, Parviz Ghadirian**(2005) Facteurs de risque du cancer du sein *medecine/sciences* 2005 ; 21 : 175-80
- **Ann Pathol** (1996). Rapport des anatomopathologistes du groupe de travail "dépistage du cancer du sein" de l'union européenne, 1996 ; 16 : 315-333.
- **Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg A, Pasini B, Radice P**(2003). Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117-30.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

-**Antoniou AC, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL (2003)**.Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003, 72:1117-1130.

-**Armand Molinier(2007)**.pathologie médicale et pratique infirmière, Volume 2,Lamar,France (2007),169-170.

Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 13(7):1121-1127.

B

- **Boice JD, Jr., Preston D, Davis FG, Monson RR (1991)**. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts.*Radiat Res* 1991, 125:214-222.

- **Boukli-Hacene A ;Abdel W ;Djaffari A ;YahiaouiM;Shetaya M (2014)** :Etude Descriptive Rétrospective Des cas de cancer du sein pris en charge au niveau du service de gynéco-obstétrique 2014 ,9-10

-**Badid N(2010)**. Oxidant/antioxydant statuts, lipids and hormone profile in overweight women with breast cancer .*Pathol.oncol.Res.*..6pp.

-**Badid N, (2012)**. Stress oxydatif et profil nutritionnel chez une population de femmes atteintes de cancer du sein dans la région de Tlemcen.

-**Baer HJ, Colditz GA, Rosner B, Michels KB, Rich-Edwards JW, Hunter DJ, and Willett WC(2005)**. Body fatness during childhood and adolescence and incidence of breast cancer in premenopausal women: a prospective cohort study. *Breast cancer research: BCR* 7(3):R314-325.

-**Baer HJ, Tworoger SS, Hankinson SE, and Willett WC (2010)**. Body fatness at young ages and risk of breast cancer throughout life. *American journal of epidemiology* 171(11):1183-1194.

-**Balkau, B(2007)**. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA):a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation*, 2007. 116(17): p. 1942-51.

-**Baruch A, Hartmann M, Zrihan-Licht S, Greenstein S,Burstein M, Keydar I. (1997)**.Preferential expression of novel MUC1 tumor antigen isoforms in human epithelial tumors and their tumor-potentiating function.*Int J Cancer*, 71:741-9.

-**Belabid Zakaria, (2015)** : Etude descriptive et rétrospective des cas de cancer du sein Prise en charge au niveau du service de gynéco-obstétrique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- Bellocq JP (2007)**. Les pratiques ACP en cancérologie mammaire : quels moyens pour quels besoins ? *Ann Pathol* 2007; 27 : 1S64-1S68
- Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO (2001)**. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001 ;91 :421–30. Google Scholar
- Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, AdamiHO (2001)**. Overweight as an avoidable
- Besançon J. Ma medecine. 87. 1948.**
- Bissan M, (2007)**. Cancer du sein : aspects cliniques et thérapeutiques dans le service
- Boyd NF, Martin LJ, Sun L, Guo H, Chiarelli A, Hislop G, Yaffe M, and Minkin S. (2006)**. Body size, mammographic density, and breast cancer risk. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 15(11):2086-2092.
- Breast cancer risk. JAMA : the journal of the American Medical Association** 278(17):1407-1411.
- Brinton LA, Schairer C, Hoover RN, and Fraumeni JF, Jr. (1988)**. Menstrual factors and risk of breast cancer. *Cancer investigation* 6(3):245-254.

C

- **Chaplain G, Colonna M, Buémi A et al (1995)**.. *Estimation de l'incidence du cancer du sein en France en 1995. Le Sein* 1999;9:126-30.
- **Chohen-Haguenauer O, Espie M(2009)**.Les scores du cancer du sein, le dossier :
- **Chouit Khoulood et Rached Soulef (2017)**. L'obésité et l'athérosclérose 2016-2017
- **Contamin R, Vernard P, FerrieuJ (1997)**.Gynécologie générale, partie Paris ; Im\$P Vigot ; 1997. 736p.
- Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al. Race (2006)**, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Jama*. 2006; 295:2492-2502. This article on PubMed
- Caroline S Duchaine, Isabelle Dumas, and Caroline Diorio (2014)**.Consumption of sweet foods and mammographic breast density: a cross-sectional study. **BMC Public Health. 2014; 14: 554**
- Cause of cancer in Europe.Int J Cancer 2001, 91:421-430.**
- Céline Basset (2014)**.Un nouveau cofacteur du récepteur aux œstrogènes ER α impliqué dans la

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

progression tumorale des carcinomes mammaires.

-**Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J(2009)**. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:736–50.

-**Cheick Oumae (2005)**. Particularité de l'obésité en médecine interne de l'hôpital du point g.

-**Christine Bouchardy (2009)**. Implication des patientes dans la recherche sur le cancer pronostiques du cancer de sein et étude rétrospective sur une durée de 3 années.

Clavel-Chapelon F, Orsi L, Paoletti X, Rosé M, and al. (2002). Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control* 13(9):831-838.

-**Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M(2015)**. Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2015. *Ann Oncol* 2015;26:1533–46.

Collaborative group on hormonal factors in Breast C. (1997). Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 350:1047-1059.

-**Conroy SM, Woolcott CG, Koga KR, Byrne C, Nagata C, Ursin G, Vachon CM, Yaffe MJ, Pagano I, and Maskarinec G.(2012)**. Mammographic density and risk of breast cancer by adiposity: an analysis of four case-control studies. *International journal of cancer Journal international ducancer* 130(8):1915-1924.

-**Cordina-Duverger ,E (2015)** . Facteurs de risques hormonaux et anthropométriques dans le cancer du sein de la femme: Etude Cécile. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01207495> Submitted on 1 Oct 2015.

D

- **Doody MM, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N (2000)**. Land CE: Breast cancer mortality after diagnostic radiography: findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000, 25:2052-2063.

-**Dan L. Crouse, Mark S. Goldberg, Nancy A. Ross, Hong Chen, and France Labrèche (2010)**. Postmenopausal Breast Cancer Is Associated with Exposure to Traffic-Related Air Pollution in Montreal, Canada: A Case–Control Study. *Environmental Health Perspectives* ?volume 118 | number 11 | November 2010 ;

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- De, Giovannucci EL, Egg (2015)**;intake and cancers of the breast, ovary and prostate: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *Br J Nutr.* 2015 Oct 14;114(7):1099-107
- Denison U, Baumann J, Christian Peters-Engl C.P, Samonigg H, Krippel P, Lang A, Obermair A, Wagner H, and Sevelde P(2003)**. Incidence of Anaemia in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy. *Breast Cancer Research and Treatment* 79: 347–353, 2003.
- Dimassi K, Gharsa A, Mohammed Badis Chanoufi M.B, Sfar E et Chelli D.(2014)**. Le traitement conservateur du cancer du sein: expérience d'une équipe tunisienne. *Pan Afr Med J*
- Donna T.G(2007)**. Inside the lacting breast: the latest anatomy research. *Midwifery & Women's Health.* 2007: 52(6), 556563.
- Dr S.Difi .Pr K.Bouزيد (2017)**. **Epidémiologie du cancer du sein en Algérie, VII e Agora Cancer du sein RH+, 04 septembre 2017, Centre Pierre et Marie Curie –CPMC clinique debussy.**
- Drissi H, Imad F,E, Bendahhou K, Radallah D, Benider A.** **Cancer du sein et ses facteurs de risque (étude cas-témoin).** *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* du sein chez la femmes au Burkina Faso, étude rétrospective portant sur huit ans.
- Dubois V(2012)**. Obésité et cancer mammaire: implication du micro environnement adipocytaire et des adipokines ?.
- Dumontet C, Krajewska M, Treilleux I, Mackey JR, Martin M, Rupin M(2010)**. BCIRG 001 molecular analysis: prognostic factors in node-positive breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2010;16: 3988–97.

E

- Eliassen AH, Colditz GA, Rosner B, Willett WC, Hankinson SE (2006)**. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *Jama.* 2006 Jul 12;296(2):193-201.
- Elise Gallissot(2013)**. **Pratique d'une activité physique et ses facteurs limitant dans une population d'adultes obèses: Diminution des affects dépressifs et possibilités d'action par le médecin généraliste, Le 21 Novembre 2013.**
- Emaus MJ, van Gils CH, Bakker MF, Steins Bisschop CN, Monninkhof EM, Bueno-de-Mesquita HB, Travier N, Landsvig Berentzen T, Overvad K, Tjønneland A et al. .(2014)**. Weight change in middle adulthood and breast cancer risk in the EPIC-PANACEA study.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

International journal of cancer Journal international du cancer 135(12):2887-2899.

-Emilie Cordina-Duverger. Facteurs de risques hormonaux et anthropométriques dans le cancer du sein de la femme : etude CECILE. Sante publique et _epidemiologie. Universite Paris Sud - Paris XI, 2015. Fran_cais. < NNT : 2015PA11T015 >.

-Erick Chirat, Laurence Vitu-Loas et Anne Thiellet (2018). Cancer et conséquences possibles sur mes globules ou mes plaquettes.crtt.net/cancerologie/faq/cancer-et-consequences/

F

-Ford D, Easton DF, Stratton M, et al (1998). Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet ; 62 : 676-89.

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

G

-Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H (1983). Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. Int J Cancer. 1983;31:13–20. [PubMed]

-Gouadfel K, Badis K, (2013). contribution à l'évaluation des nouveaux facteurs

-Grossmann ME, Ray A, Nkhata KJ (2010). Obesity and breast cancer: status of leptin and adiponectin in pathological processes. *Cancer Metastasis Rev*, 2010, **29**, 641-653.

-Guillouet A(2009). Le cancer du sein : Traitement par les substances naturelles, thèse de doctorat en pharmacie. Université henri Poincaré Nancy, faculté de pharmacie ,177pp.

H

-Hamdi Cherif M (2015). J Cancer Res Ther 2015, 3(9):100-104.

-Harris HR, Tamimi RM, Willett WC, Hankinson SE, and Michels KB (2011). Body size across the life course, mammographic density, and risk of breast cancer. American journal of epidemiology 174(8):909-918.

-Harvie M, Hooper L, and Howell AH (2003). Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity 4(3):157-173.

-Higginson J, Muir CS, Munos N (1992).Cambridge Monographs on Cancer Research,

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

Human Cancer: Epidemiology and Environmental Causes. Cambridge

-Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, and Willett WC (1997). Dual effects of weight and weight gain on

-Huang Z, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, and Hankinson SE (1999). Waist circumference, waist: hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *American journal of epidemiology* 150(12):1316-1324.

-Huff JE, Haseman JK, DeMarini DM, Eustis S, Maronpot RR, Peters AC, et al. (1989). Multiple-site carcinogenicity of benzene in Fischer 344 rats and B6C3F1 mice. *Environ Health Perspect* 82:125–163.

I

-Infiltrant du sein. Université du Bamako. Pp

-Institut National du Cancer (2015). Nutrition et cancers Alimentation, consommation d'alcool, activité physique et poids. www.cancer.lu/sites/cancer/files/files/Nutrition-et-cancers-grand-public_2015.pdf

-International Agency for Research on Cancer. 1987. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl* 7:1–440.

-Ishitani, K, Lin, J, ., Manson, JE, Buring J.E, and Zhang S.M, (2008). Caffeine Consumption and Risk of Breast Cancer in a Large Prospective Cohort of Women. *Arch Intern Med.* 2008 Oct 13; 168(18): 2022–2031.

J

-Jean-Pierre B, Johannes B, Neil M, Mario R, Juan R. (2002). Hépatologie clinique. 2^{ème} édition. Médecine-Sciences Flammarion (Ed). Paris, 2148p

-Jerusalem G, (2015). Cancer du sein : intérêt du bilan d'extension par imagerie lors du

-John EM, Sangaramoorthy M, Phipps AI, Koo J, and Horn-Ross PL (2011). Adult body size, hormone receptor status, and premenopausal breast cancer risk in a multiethnic population: the San Francisco Bay Area breast cancer study. *American journal of epidemiology* 173(2):201-216.

K

-Kawai M, Minami Y, Kuriyama S, Kakizaki M, Kakugawa Y, Nishino Y, Ishida T, Fukao A, Tsuji I, and Ohuchi N (2010). Adiposity, adult weight change and breast cancer risk in

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- postmenopausal Japanese women: the Miyagi Cohort Study. *Br J Cancer* 103(9):1443-1447.
- Kelsey JL, Gammon MD, and John EM. (1993).** Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 15(1):36-47.
- Key T.J, Verkasalop K, et Banks E (2001).** Epidemiology of breast cancer. *Lancet oncol.* 2: 133-140.
- Key TJ, and Pike MC(1988).** The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *European journal of cancer & clinical oncology* 24(1):29-43.
- Kondjock A, Ghadirian P, (2005).** Facteurs de risque du cancer du sein, médecine/

L

- Lakhani,S.R,Ellis.I.O,Schnitt, S.J, Tan, P.H, van de Vijier, M.J. (2012).**WHO Classification of tumors, volume 4.
- Lê MG, Moulton LH, Hill C, Kramar A.(1986);** Consumption of dairy produce and alcohol in a case-control study of breast cancer.*J Natl Cancer Inst.* 1986 Sep;77(3):633-6.
- liège, N° 3 : 140-147pp.
- Lucie LE BERRE, (2005).**le cancer du sein : hormonothérapie et essais thérapeutiques, 07 juin 2005.
- Lutula S, (2008).** Etude épidémiologique, clinique et morphologique des tumeurs du sein au mali .thèse de doctorat en médecine, Faculté de Médecine, de Pharmacie Et D'odontostomatologie, Université de Bamako.120pp.

M

- Maalej,M.,Frikha,H.,et al (1999).**Le cancer du sein en Tunisie: Etude Clinique et épidémiologique *Bulletin du Cancer;*86(3) 302-6 mammographic screening in the Florence area, Italy. *Cancer cause and control;*10:313-7
- Magnusson CM, and Roddam AW (2005).** Breast cancer and childhood anthropometry: emerging hypotheses? *Breast cancer research: BCR* 7(3):83.
- Magnusson CM, Roddam AW, Pike MC, Chilvers C, Crossley B, Hermon C, McPherson K, Peto J, Vessey M, and Beral V (2005).** Body fatness and physical activity at young ages and the risk of breast cancer in premenopausal women. *British journal of cancer* 93(7):817-824.
- Maiga A, 2005.** Etude des lésions facteurs de risque du développement d'un cancer.
- Maltoni C, Conti B, Perino G, Di Maio V. (1988).** Further evidence of benzene

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

carcinogenicity. Results on Wistar rats and Swiss mice treated by ingestion. *Ann NY AcadSci* 534:412–426

mammaires : A propos de 50 cas. Université d'Oran Es-Senta.

Marrakech. pp.

-Maryam S. Farvid, Eunyoung Cho., Wendy Y. Chen, A.Heather Eliassen, and Walter C.(2015) Willett. Adolescent meat intake and breast cancer risk. *Int. J. Cancer*: 136, 1909–1920 (2015)

-McCann SE, Ip C, Ip MM, McGuire MK, Muti P, Edge SB, Trevisan M, Freudenheim JL.(2004) Dietary intake of conjugated linoleic acids and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer, Western New York Exposures and Breast Cancer Study (WEB Study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1480–4.

-Michels KB, Terry KL, and Willett WC(2006). Longitudinal study on the role of body size in Premenopausal breast cancer. *Archives of internal medicine* 166(21):2395-2402.

-Michels KB, Terry KL, Eliassen AH, Hankinson SE, and Willett WC (2012). Adult weight change and incidence of premenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 130(4):902-909.

N

-Nkondjock A, Robidoux A, Paredes Y, Narod SA, Ghadirian P.(2006). Diet, lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadians. *Breast Cancer Res Treat.* 2006 Aug;98(3):285-94. Epub 2006 Mar 16.

-Nkondjock A. & Ghadirian P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. *Erudit.Médecine/Sciences.* 21(2): 175-180.

O

-Ooubahha I, Belaabidia B, (2010). Cancer inflammatoire du sein : aspects

-Ouedraogo H,(1992). Aspects épidémio-cliniques et Anatomopathologique du cancer pathogénique, anatomo-cliniques et évolutifs. Facultés de médecine et pharmacie-

P

- Protani M, Coory M, Martin JH(2010). Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 123, 627-635

-Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Andrieu N, Asselain B (2008). Quels risques, pour quelles femmes ? Estimation du risque individuel de cancer du sein : quel avenir pour les modèles de calcul de risque en pratique clinique ? 30es journées de la SFSPM, La Baule, novembre 2008

-Pettersson A, Graff RE, Ursin G, Santos Silva ID, McCormack V, Baglietto L, Vachon C, Bakker MF, Giles GG, Chia KS (2014). Mammographic Density Phenotypes and Risk of

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

Breast Cancer: A Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 106(5).

R

-Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D (2007). Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* (Clinical research ed. 2007 Dec 1;335(7630):1134.

-Reiki Nishimura, Tomofumi, Osako, Yasuhiro Okumura, Mitsuhiro Hayashi, Yasuo –

Toyozumi, and Nobuyuki Arima (2010) ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer subtype and a predictor of recurrence time in primary breast cancer. 2010

-Renehan AG, Soerjomataram I, Leitzmann MF (2010). Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: A framework for population-attributable risk estimations in Europe. *Eur J Cancer*, 2010, **46**, 2581-2592.

-Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. 2008 : Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 2008, **37**, 569-578.

-Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. (2008). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 2008, **37**, 569-578.

-Rose DP, Vona-Davis L (2009) Influence of obesity on breast cancer receptor status and prognosis. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, **9**, 1091-1101.

-Rose DP, Vona-Davis L (2009). Influence of obesity on breast cancer receptor status and prognosis. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, **9**, 1091-1101.

-Rose DP, Vona-Davis L (2010). Interaction between menopausal status and obesity in affecting breast cancer risk. *Maturitas*, 2010, **66**, 33-38.

S

- Sarah Mombelli (2014). *Cancers du sein et Immunologie anti-tumorale*, Le 22 décembre 2014

-Sahraoui, G, Khanchel F, et Chelbi E (2017). Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon tunisien. *Pan Afr Med J*. 2017; 26: 11.

-Sakhri S (2015). chimiothérapie neo adjuvante associée à l'acide zoledronique dans le cancer du sein localement avancée. Université Mouloud Mammeri, Faculté de médecine Tizi Ouzou, pp 14 .

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

- Sangaramoorthy M, Phipps AI, Horn-Ross PL, Koo J, and John EM (2011)**. Early-life factors and breast cancer risk in Hispanic women: the role of adolescent body size. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 20(12):2572-2582.
- Schroeder H, Hanocq F, Collignon J, Colin P-E, Depuis Z, Triffaux F, Rorive A**, sciences, N° 21 : 80-178 pp.
- Si R, Qu K, Jiang Z, Yang X, Gao P(2014)**. Egg consumption and breast cancer risk: a meta-analysis. *Breast Cancer*. 2014 May; 21(3):251-61.
- Singletary K.W. et Gapstur S.M. (2001)**. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *Jama*. 286: 2143-2151
- Stoppa-Lyonnet D .Gauthier-Villars M., Coupier I., This P., Andrieu N. (2006)** Diagnostic des patientes à risque de cancer du sein. In: *Cancer du sein*. Springer, Paris. DOIhttps://doi.org/10.1007/2-287-31109-2_2

T

- **Tabib Ibrahim el khalil, Mlle. Belbachir Safia, Mr. Hadou Mohammed El Amine, Mr. Keum N, Lee DH, Marchand N, Oh H, Liu H, Aune D,**
cancer du sein ; Réalités en Gynécologie-Obstétrique, N° 141 : 12pp.
de chirurgie « A » du CHU du point G. université du Bamako. Pp.
- Tahari,Z.,Medjdoub,A., et al. (2009)**.Etude histopathologique des cancers mammaires dans l'ouest algérien : à propos de 81cas. *Afr. Cancer* ;1:196-9
- Tehard B, and Clavel-Chapelon F(2006)**. Several anthropometric measurements and breast cancer risk: results of the E3N cohort study. *International journal of obesity* 30(1):156-163.
Université du Ouagadougou. Pp.

V

- Van Den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L (2000)**. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American journal of epidemiology* 152(6):514-527.
- Vellefaux A**, les marqueurs tumoraux dans le cancer du sein, lettre du réseau : saintlouis réseau sein, N° 12 : 3pp.volume 64, Supplement 3, May 2016, Pages S144-S145
- Vrieling A, Buck K, Kaaks R, Chang-Claude J (2010)**. Adult weight gain in relation to breast

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE

cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, **123**, 641-649.

W

-**Wada K, Nagata C, Tamakoshi A, Matsuo K, Oze I, Wakai K, Tsuji I, Sugawara Y, Mizoue T, Tanaka K (2014)**. Body mass index and breast cancer risk in Japan: a pooled analysis of eight population-based cohort studies. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 25(2):519-524.

-**Wee CC, McCarthy EP, Davis RB, and Phillips RS(2000)**. Screening for cervical and breast cancer: is obesity an unrecognized barrier to preventive care? *Annals of internal medicine* 132(9):697-704.

-**Wee CC, McCarthy EP, Davis RB, and Phillips RS(2004)**. Obesity and breast cancer screening. *Journal of general internal medicine* 19(4):324-331.

-**Weiderpass E, Braaten T, Magnusson C, Kumle M, Vainio H, Lund E, and Adami HO. (2004)**. A prospective study of body size in different periods of life and risk of premenopausal breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American*

Z

-**Zineb T, (2008)**. Etude histopathologique et immunohistochimique des cancers



ANNEXE

ANNEXES

FICHE DE RECUEIL D'INFORMATION

Numéro dossier|_|_|_|_| Date d'Enquête |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

Date de naissance |_|_|/|_|_|/|_|_|_|_|

N°d'Entrée de la patiente:.....

Sur quel base le diagnostic a-t-il été fait ?

Clinique Radiologique Cytoponction Biopsie

Localisation du cancer : Sein gauche Sein droit bilatérale Date /___/___/_____/

Stade : PTis Stade I Stade IIStade III Stade IV

Classificationducancer (TNM).....

Absence d'autres types de cancers : Oui Non Si oui, précisez

Patiente opérée :Oui Non Si oui, Type d'intervention

Date de l'intervention chirurgicale /___/___/_____/

Statut clinique du cancer :

Carcinome canalaire in situ (CC in situ)

Carcinome canalaire Infiltrant (CCI)

CCI avec métastase ganglionnaire (CCI Met)

Grade de Scarff Bloom Richardson du CS : Grade I Grade II Grade III

Description de la tumeur :

Taille de la tumeur.....cm

Aspect clinique de la tumeur : Tumeur palpable Oui Non ,Lésion non palpable Oui Non

Tumeur inflammatoire :Oui Non , Tumeur métastatique :Oui Non

Si présence de métastase, Localisation.....

Age de diagnostic du cancer.....ans

Récepteur hormonaux

RO ou RE Oui Non Si oui , précisez pourcentage..... %

RP Oui Non Si oui , précisez pourcentage.....%

HER2 Oui Non Si oui

Ki67 Oui Non

Mutation du BRCA1 Oui Non

Mutation du BRCA2 Oui Non

CA15-3(UI/ml).....Si présent date de dosage.....

Si témoin : Absence de cancer en cours (du sein ou autres)

Absence de toute autre pathologie

Informations sociodémographiques

1. Age (En années)

2. Statut matrimonial : Célibataire Marié(e) Divorcé(e) Veuve

3. Résidence : Urbain Rural Suburbain

4. Niveau d'étude : Analphabète Primaire Moyen Secondaire Supérieur

5. Profession Active Retraitée Femme au foyer Etudiante

Si active ou retraitée, précisez l'activité principale:

6. Profession du mari :

7. Type d'habitat :

Habitats luxueux Maison ordinaireAppartement Habitat précaire ou bidonville

ANNEXES

Histoire de fertilité

À quel âge avez-vous eu vos premières menstruations? (si jamais menstruée, inscrire 00)-----

Au cours de votre vie adulte, votre cycle était-il:

1: toujours régulier 2: parfois régulier 3: jamais régulier

En moyenne, quelle était la durée de votre cycle (en jours)?.....

Vos menstruations ont-elles cessé? Oui Non

Si oui, quel âge aviez-vous à l'arrêt des menstruations?.....

Vos menstruations ont-elles cessé?

Naturellement chirurgicalement par chimiothérapie autre

- Grossesses

Avez-vous déjà été enceinte? oui : non

Si oui, pour chaque grossesse, de la 1ère à la dernière, dites-nous à quelle date et comment elle s'est terminée. Pour chaque enfant, dites-nous si vous l'avez allaité, et si oui, pendant combien de temps vous l'avez allaité.

	Date de la fin de grossesse Mois Année	Fin de la grossesse 1: enfant vivant 2 : mort-né ou à la naissance 3: fausse couche 4: avortement	Durée en semaine de la grossesse	Césarienne 1 : Oui 2 : Non	Poids à la naissance	Allaitement 1: oui Nombre de mois 2 :non	Sexe de L'enfant 1:Masculin 2 :Féminin
01							
02							
03							
04							
05							
06							
07							
08							
09							
10							

(Naissance de jumeaux: inscrire un J à la ligne correspondante)

Allaitement

Avez-vous eu des difficultés à allaiter par manque de lait?

Oui Non

Si oui Pour quel enfant (encerclez chacun des enfants)?

1 2 3 4 5 6

Avez-vous déjà reçu une médication pour arrêter la montée de lait?

Oui Non

Si oui Nom du produit (si connu).....

Hormones

Avez-vous pris des hormones

ANNEXES

Oui Non

Si oui pour quelle raison

Infertilité Age..... Durée..... Nom.....

Contraceptif Age..... Durée..... Nom.....

Ménopause Age..... Durée..... Nom.....

Consommation du tabac

Pendant vos grossesses étiez -vous une fumeuse passive ?

Oui Non

Lorsque votre mère était enceinte de vous était-elle une fumeuse passive ?

Oui Non

Activité physique de loisir

A) Fréquence attribuée, par semaine,

	Jamais	1 à 2 jours/semaine	3 à 4 jours/semaine	5 à 7 jours/semaine
Marche (loisir et transport)	1	2	3	4
Exercices légers (loisir)	1	2	3	4
Exercices d'intensité modérée	1	2	3	4
Exercices d'intensité élevée	1	2	3	4
Exercices musculaires	1	2	3	4

B) Durée attribuée, par jour, selon le choix de réponse

	Moins de 30 minutes	30 à 59 minutes	1 h à 1 h 59 min	2 h à 3 h 59 min ou 4 h et plus
Marche (loisir et transport)	1	2	3	4
Exercices légers (loisir)	1	2	3	4
Exercices d'intensité modérée	1	2	3	4
Exercices d'intensité élevée	1	2	3	4
Exercices musculaires	1	2	3	4

Mesures anthropométriques

ANNEXES

Quel était votre poids avant le début des symptômes.....kg

Quel était votre poids à 20 ans.....kg

Quel était votre poids à 30 ans.....kg

Quel était votre poids à 40 ans.....kg

Quel était votre poids à 50 ans.....kg

Poids actuel.....kg

Taille|_|_|_|_| , |_|_| cm

Tour de la taille|_|_|_|_| , |_|_| cm

Tour de hanches|_|_|_|_| , |_|_| cm

Circonférence brachial (CB) |_|_|_|_|_| , |_|_| cm

L'épaisseur cutanée tricipitale (ECT) |_|_|_|_|_| , |_|_| cm

Autres renseignements cliniques

Avez-vous des ATCD personnels du cancer du sein ? Oui Non

Si oui, en quelle année aviez vous le cancer du sien ?

Est-ce que vous êtes diabétique ? Oui Non Si oui Type 1 2

Diabétique avant diagnostic du cancer Diabétique après diagnostic du cancer

Avez-vous des ATCD familiaux de cancer ? Oui Non

Si oui précisez :

Remplissez le tableau suivant

	Type de cancer	Age de diagnostic	Lieu de parenté	Décédé(e) 1 : Oui, 2 : Non
ATCD familiaux de cancer				

Traitement :

Est-ce que vous suivez un traitement de chimiothérapie ? Oui Non

ANNEXES

Si oui précisez depuis quand(Mois ou année)

Est-ce que vous suivez un traitement de radiothérapie ? Oui Non

Si oui précisez depuis quand.....(Mois ou année)

Mesures biologiques

Protéines plasmatiques-----

Albumine -----

Créatinine -----

Rétinol Binding Protéine(RBP)-----

CRP-----

Transferrine-----

Fer sérique-----

Calcium-----

Hb-----

Ht-----

VGM-----

CCMH-----

TCMH-----

Polynucléaire-----

Monocytes-----

Lymphocytes-----

GR-----

GB-----

Pltte-----

Mg-----

Phosphore-----

Potassium-----

TGO.....

TGP.....

Cholestérol Total.....

LDL.....

ANNEXES

HDL chol.....

Glycémie.....

Comportement alimentaire (avant l'apparition des symptômes)

Fréquence de consommation des aliments

Aliments	Rarement (< 1 / Semaine)	1-2/ Semaine	3-4 fois/ semaine	≥ 5 fois/ semaine	Chaque jour
Viande rouge					
Viande blanche					
Poissons					
Merguez, Cachir , pâté...					
Œufs					
Abats					
Beurre et margarine					
Lait					
Formage					
Yaourt					
Pain					
Pates Alimentaires					
Fruits (y Compris jus naturel)					
Légumes frais (cuits ou crus)					
Légumes secs					
Café					
Sucre					
Pâtisserie, des gâteaux , des barres					

ANNEXES

Tableau 17 : Classification TNM du cancer du sein, 7^o édition 2010

(Mombelli ,2014) (Singletartet *al* ;2002).

Tumeur primaire T
Tx : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0 : La tumeur primitive n'est pas palpable
• Tis : Carcinome in situ
• Tis (DCIS) : Cancer intra-canaliare in situ
• Tis (LCIS) : Cancer lobulaire in situ
• Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
T1 : Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mic : Micro-invasion ≤ 1 mm dans son plus grand diamètre
• T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
• T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
• T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2 : 2 cm < Tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3 : Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4 : Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)
• T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
• T4b : OEdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
• T4c : T4a + T4b
• T4d : carcinome inflammatoire
Ganglions lymphatiques régionaux pN
Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
N0 : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
• N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
• N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
• N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerasechainreaction)
• N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

ANNEXES

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et/ou envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
• N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
• N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
• N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)
N2 : Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
• N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
• N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3 : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
• N3a : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
• N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
• N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
Métastases à distance (M)
Mx : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0 : Absence de métastases à distance
M1 : Présence de métastase(s) à distance

ANNEXES

Tableau 18: Grade des carcinomes mammaires d'après Eltson et Ellis, 1991(Basset,2014)

Morphologie	score
Formation de glandes et de tubules concerne > 75% de la tumeur	1
concerne 10 - 75% de la tumeur	2
concerne < 10 % de la tumeur	3
Pléomorphisme nucléaire	
Noyau petit, uniforme et régulier	1
Augmentation modérée de la taille et variabilité de leur aspect	2
Variations marquées	3
Compte des mitoses	dépend du diamètre du champ
Pour un champ de 0,60 mm	
≤ 10	1
11 et 20	2
≥ 20	3
Grade final	
Grade I	score total entre 3 et 5
Grade II	score total de 6 ou de 7
Grade III	score total de 8 ou de 9