



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 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

*Thème :*

*Cancer du sein: Aspects épidémiologique,  
clinique et héréditaire dans la wilaya de Tébessa*

**Présenté par :**

*Amara Hadda*

*Khelili Mouna*

**Devant le jury:**

*Dr. TALEB Salima*

*MCA*

*Université de Tébessa*

*Présidente*

*Mme. BENHADJ Mabrouka*

*MAA*

*Université de Tébessa*

*Examinatrice*

*Dr. TOUMI Nassima*

*MCB*

*Université de Tébessa*

*Promotrice*

**Date de soutenance : 27/05/2017**

**A 9:30h**

**Note :**

**Mention :**



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université 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

*Thème :*

*Cancer du sein: Aspects épidémiologique,  
clinique et héréditaire dans la wilaya de Tébessa*

**Présenté par :**

*Amara Hadda*

*Khelili Mouna*

**Devant le jury:**

*Dr. TALEB Salima*

*MCA*

*Université de Tébessa*

*Présidente*

*Mme. BENHADJ Mabrouka*

*MMA*

*Université de Tébessa*

*Examinatrice*

*Dr. TOUMI Nassima*

*MCB*

*Université de Tébessa*

*Promotrice*

**Date de soutenance : 27/05/2017**

**A 9:30h**

**Note :**

**Mention :**

## ملخص

سرطان الثدي ذلك المرض غير المتجانس و الذي يحتل المرتبة الأولى في مجموعة السرطانات التي تصيب النساء في جميع أنحاء العالم. و الغرض من عملنا هذا هو وضع الاعتبار للجوانب الوبائية، السريرية و الوراثة. لأجل توضيح أسباب و متطلبات السرطان في ولاية تبسة.

لأجل هذا قمنا بمتابعة 80 مريضة بقاء السرطان مقارنة ب 80 شاهدة، و قد وجد أن الفئة الأكثر تعرضا لهذا المرض تتراوح أعمارهن بين 40 و 50 سنة، و التي منها أولئك اللواتي هن من ربات البيوت، و المتزوجات هن أكثر تعرضا و بنسب على التوالي 78.75% و 73.75%، ولإشارة فان أكثر المريضات كن من الحضر و ليست الريفية في منى عن ذلك فالخطر يلاحقهن بمعدل نسبي 2.1 على الحضرية، دون أن ننسى أن نسبة 52.5% من الإصابات في سن اليأس. و اعتقادا منا أن لزيادة الوزن و السمنة دورا محرضا في ظهور المرض بنسبة 42.5% و 35.5% على التوالي و بعد التحقيق و البحث وجد أن المستوى المعيشي-الاجتماعي المتدني له كذلك الأثر الكبير و المساهمة المتلى في هذه الإصابات، و معظم النساء كن من مرضعات من كلا الثديين.

على مستوى الخلل النسيجي، القيم المتحصل عليها تفودنا إلى أن السرطانات النافذة أكثر رجوحا. التحليل الإحصائي في المقارنة بين معطيات المرضى من اللواتي هن سليمات، بين أن هناك فرق شاسع و ساطع في نسبة التحاليل الدموية و الكلوية.

مرض السرطان مرض جيني إذ انه ينتقل بصفة سائدة، و قد يكون وراثي حينها تكون الإصابة مبكرة نسبيا (40-50 سنة) تبعا لخلل في الجينات BRCA1 و BRCA2. رغما من أننا أحصينا عدة حالات من السرطان وراثية، ألا انه تبقى معظم الحالات متفردة.

**كلمات البحث:** سرطان الثدي، وراثي، متفرد، سائدة، الجينات BRCA1 / 2 ،

## *Abstract*

Breast cancer, a heterogeneous breast disease, is the number one cancer among women all over the world.

Our work consists of highlighting the epidemiological, clinical and hereditary aspects, the purpose of which is to clarify the etiology of this cancer in the wilaya of Tebessa.

We recruited 80 patients with breast cancer and 80 controls. It has been observed that the most affected age group is between 50 and 60 years of age. Women in households as well as married women are the most affected with 78.75% and 73.75%, respectively. Although, the majority of our patients are of urban origin, rural women run a 2.1 risk of being sick. 52.5% of the patients are menopausal. The body mass index has overweight and obese cases in the order of 42.5% and 35%. The survey reveals that the socio-economic level is low. Most of our patients breastfed with both breasts (83.58%).

Histopathologically, the values show that the incidence of infiltrating carcinomas is the most prevalent with 89%.

The statistical analysis of the comparison of the biological parameters between the patients and the healthy showed highly significant differences in haematological and renal assessment.

Breast cancer is a genetic disease that can be hereditary with autosomal dominant transmission, characterized by a relatively early onset (between 40 and 50 years) following abnormalities in the BRCA1 and BRCA2 genes. We have seen some cases of hereditary cancer, but the majority of cases are more likely to be sporadic.

**Keywords:** breast cancer, hereditary, sporadic, autosomal dominant, BRCA1 / 2 genes

## Résumé

Le cancer du sein, s'agit d'une pathologie mammaire hétérogène, occupe le premier rang des cancers chez la femme à travers le monde entier.

Notre travail consiste à mettre en évidence les aspects épidémiologiques, cliniques et héréditaires, dont le but est d'éclaircir l'étiologie de ce cancer dans la wilaya de Tébessa.

Nous avons recruté 80 patientes atteintes du cancer du sein et 80 témoins. Il a été observé que la tranche d'âge la plus touchée oscille entre 50 et 60 ans. Les femmes aux foyers ainsi que les femmes mariées sont les plus atteintes avec respectivement 78.75% et 73.75%. Bien que, la majorité de nos patientes sont d'origine urbaine, les femmes rurales courraient un risque de 2.1 d'être malades. 52.5% des patientes sont ménopausées. L'indice de masse corporelle arbore des cas de surpoids et obèses de l'ordre de 42.5% et 35%. L'enquête dévoile que le niveau socio-économique est bas. La plupart de nos patientes ont allaité avec les deux seins (83.58%).

Sur le plan histo-pathologique, les valeurs révèlent que la fréquence des carcinomes infiltrants est la plus prépondérante avec 89%.

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

Le cancer du sein est une maladie génétique qui peut être héréditaire à transmission autosomique dominante, il est caractérisé par une apparition relativement précoce (entre 40 et 50 ans) suite à des anomalies dans les gènes BRCA1 et BRCA2. Nous avons pu constater quelques cas de cancer héréditaire mais la majorité des cas demeurent plus probablement sporadique.

**Mots clés :** cancer du sein, héréditaire, sporadique, autosomique dominante, gènes BRCA1/2

# Remerciement

*Au Nom de Dieu, le Tout Miséricordieux, le Très  
Miséricordieux*

*Merci dieu tout puissant, qui nous a honoré d'être parmi ceux qui savent, lient et écrivent, et  
qui a guidé nos pas sur le chemin de la science.*

*Nous tenons à remercier tout d'abord les membres de jury pour avoir accepté d'évaluer ce  
travail*

*Pour commencer, nos gratitudes allaient infiniment et chaleureusement et tout particulièrement  
à notre promotrice **Dr TOUMI N**, tout les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense  
amour que nous vous portons, ni la profonde gratitude que nous vous témoignons pour tout les  
efforts et les sacrifices que vous n'avez cessé de consentir pour nos instruction et bien être.*

*Merci de nous avoir prodigué leurs aides, pour sa présence réconfortante  
et surtout pour son agréable générosité.*

*Nous tenons à remercier Mme **TALEB S**, d'être la présidente du jury, pour ses soutiens  
et ses encouragements.*

*Merci à l'examinatrice de notre jury Mme **BENHADJ M**, pour nous avoir accordé  
cette chance.*

*Nos remerciements vont également vers Mlle **ZIANI. S** qui nous l'aimons et respectons  
beaucoup pour votre patience, votre gentillesse, vos efforts et vos conseils précieux.*

*Nous adressons nos vifs remerciements à Mme **BENHAMLAWI K**, merci pour tout ce  
que vous nous avez apporté comme formation dans la foi et dans la vie. Aussi Mme **DRIS  
J**, merci pour tout ce que nous avons pu apprendre à vos côtés*

*C'est à travers vos encouragements que nous avons opté pour ce modeste travail.*

## Dédicace

*Aujourd'hui et après toutes ces années, j'ai l'honneur, mais surtout le plaisir de dédier ce travail à toutes les personnes qui m'aiment, qui croient en moi et me donne des raisons de devenir meilleure :*

*A MAMAN, puisse dieu tout puissant, assurer le repos de votre âme par sa sainte miséricorde, accorder sa clémence, accueillir dans son saint paradis. Le destin ne nous a pas laissé le temps pour jouir ce bonheur ensemble et de t'exprimer tout mon respect.*

*A la source de mes joies, secrets de ma force. Vous serez toujours le modèle PAPA dans la détermination, ta force, et ton honnêteté, ta patience. Merci de trimer sans relâche, malgré les péripéties de la vie. Que dieu vous garde et vous procure longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant le chemin.*

*C'est à vous que je dois cette réussite et je suis fière de vous t'offrir.*

*A mes grand-mères « Fama Hadra » et « Jida Jamra » Mes deux trésors qu'Allah vous accepte dans Sa Miséricorde*

*A Foufou (Badana), merci pour leur soutien et la chaleur familiale, ses conseils, sa disponibilité et surtout sa patience.*

*A mes chers frères : Rizk, mon feu et leur épouse (Sabrina), Shawki, Mayssa, Mohamed (Nouha), Monim (Nouha).  
Merci pour vos aides inestimables*

*A mes chères sœurs : Hwiva, Lafdil, Louette, Swilih, Lamloum. Difficile pour moi d'exprimer toute ma gratitude et ma très grande admiration*

*A qui sait comment me remonter le moral. Un immense merci pour ta présence.*

*A mes cousins: Fathi, Adel, Kamel, Mesaoud, Remiz, Amin, Raafet, Ismail, Tarek, Hsine*

*A mes amis d'enfances: Wafa, Marwa, Oumayma, Lou, Hadrich vous partager  
toujours une partie de ma vie et de mon cœur. Que dieu vous procure tout  
le bonheur que vous méritez, merci de votre serviabilité.*

*A Phéry, Siwar (loufi) et Sabrina (den), je vous remercie vivement d'être mes amies et  
sœurs, qu'Allah vous garde toujours mes amis surtout  
Sabrina qui me partage le fou rire.*

*A qui font partie de ses personnes rares par leur tendresse, leur inlassable soutien, je vous  
souhaite une vie pleine de réussite et de santé Hiba.  
N'oublie pas sa famille sans exception.*

*A mon amie et binôme Hada, qui m'aide à finir ce travail. Merci de toujours avoir cru  
en mon potentiel et de m'avoir accompagné et encouragé*

*Spécial dédicace à mes chères amies : Lamia, Meryouma, Miki, Mery, Sara,  
Imen, Sana, Kouki, Biba, Takwa, Sana S, Assia, Maya,  
Amira, Nassima, Naymouza, Ines*

*A mes adorables nièces et neveux : Ladwitti, Boutti, Raupi, Oumar, Daghdough,  
Talyouni, Phimvi, Maroum, Wilwil, Sirine, Kati, Bassoutta,  
Fahkachi, Snoupi, Niznami, Tlon*

*A mes oncles : Salah, Bachir, Ahmed, Sedik et leurs épouses*

*A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer*

*A tous mes enseignants tout au long de mes études*

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail*

*A tous ce qui a cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances*

*A la faculté de Biologie que je l'adore beaucoup*

*A toute la promotion 2017*

*Zhelili Mouna*



# Dédicaces

*Que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de ce travail trouvent ici mes sincères remerciements.*

*Je ne remercierai jamais assez mes chers et adorables parents qui m'ont toujours soutenue et encouragée durant toute ma scolarité sans oublier mes frères et sœurs.*

*Quant à ma chère TAKOUA DJOUDI CHETOUHE, je la remercie pour son aide précieuse dans toute ma vie et qui été toujours à mes cotés et m'a soutenu psychologiquement, notre amitié est une histoire sacrée.*

*Je remercie ma binôme MOUNA l'exception du CHOCHO, que j'ai eu l'honneur de faire leur connaissance avec tous ses amies.*

*Je remercie mon trésor AB qui m'a comblé de son soutien et m'a avoué un amour inconditionnel.*

*Amara Hadda*



## *Liste des Abréviations*

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique  
**ARN** : Acide Ribonucléique  
**ATR** : kinase Activity  
**BRCA** : Breast Cancer Gene  
**BRCA1** : Breast Cancer 1  
**BRCA2** : Breast Cancer 2  
**CA 15-3** : Carbohydrate Antigène 15-3  
**CCIS** : Carcinome Canalaire *in situ*  
**CLIS** : Carcinome Lobulaire *in situ*  
**DIN** : Ductal Intra-epithelial Neoplasia  
**EDTA**: Ethylène Diamine Tétra Acétate  
**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor  
**ERE** : Estrogens Responsive Elements  
**FNS**: Formule-Numération Sanguine  
**HER2** : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2  
**IHC** : Immunohistochimie  
**IMC** : Indice de masse corporelle  
**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique  
**EPSP** : L'établissement Public Sanitaire de Proximité  
**EPSH** : L'établissement Public Sanitaire Hospitalier  
**ATM** : protéine en anglais Ataxia Telangiectasia Mutated  
**RR** : Risque Relatif  
**LIN** : Lobural Intra-Epithelial Neoplasia  
**RH** : Récepteurs Hormonaux  
**RO** : Récepteurs aux Oestrogènes  
**RP** : Récepteurs aux Progestérone  
**SBR** : Scarff, Bloom et Richardson  
**PTEN** : Phosphatase and TENsin homolog  
**TNM** : Tumeur, Nodule, Métastase  
**TP53** : Tumor Protein p53  
**UTDL** : Unité Fonctionnelle de la Glande Mammaire  
**VEGF** : Vascular Epithelial Growth Factor

## *Liste des figures*

N°	Figure	Page
<b>Chapitre I : Synthèse Bibliographique</b>		
<b>Partie 1 : sein et cancer du sein</b>		
I.1	Anatomie de sein.	4
I.2	Une représentation des étapes de développement du cancer du sein.	6
I.3	Les carcinomes <i>in-situ</i> ou non infiltrant.	8
I.4	Les carcinomes infiltrants ou invasif	8
I.5	La classification clinique du cancer de sein.	9
<b>Partie II : l'aspect génétique du cancer du sein</b>		
I.6	Mode de transmission du cancer du sein (autosomique dominant)	14
I.7	Les gènes BRCA1 et BRCA2	15
I.8	Eléments structuraux des protéines BRCA1 et BRCA2	16
I.9	L'implication de BRCA1 et BRCA2 dans la réparation de l'ADN	18
I.10	L'interaction directe de BRCA2 et RAD51 dans la recombinaison homologue	
I.11	Interaction de BRCA 1 avec les complexes protéiques	19
I.12	Rôle de BRCA1 dans la régulation du contrôle du cycle cellulaire	21
I.13	L'activation de l'hétérodimère BRCA1-BARD1 par les dommages à l'ADN	22
I.14	Mutations germinales identifiées dans les gènes BRCA1 et BRCA2	23
<b>Partie III : Epidémiologie, facteurs de risque, diagnostic et Traitement</b>		
I.15	Composante génétique du cancer du sein	28
I.16	Procédure de macrobiopsie	34
<b>Chapitre III: Résultats</b>		
III.1	Répartition de l'échantillon par tranche d'âge	54
III.2	Répartition des deux groupes des femmes selon l'âge de la ménarche	58
III.3	Répartition des femmes selon le nombre des grossesses	59
III.4	Répartition des femmes selon le nombre d'allaitement	60
III.5	Répartition des cas selon l'expression des RH et HER2	63
III.6	Répartition des patientes selon la documentation du marqueur CA15-3	63

III.7	Répartition des patientes selon le dosage du Ki67	64
III.8	Répartition des patientes selon leur localisation d'atteintes	64
III.9	Répartition des patientes selon le grade de la tumeur	65
III.10	Répartition des patientes selon le stade T de TNM	66
III.11	Répartition des patientes selon le stade N du TNM	66
III.12	Répartition des patientes selon le stade M du TNM	67
III.13	Répartition des patientes selon le type histologique	67
III.14	Présentation des patientes ont une métastase ou pas	68
III.15	Répartition des patientes selon la localisation de métastase	68
III.16	Répartition des patientes selon leur antécédent personnel	69
III.17	Répartition des antécédentes familiales selon la degré de parenté	69
III.18	Répartition des antécédentes familiales selon la localisation d'atteinte	70
III.19	Répartition des patientes selon la mastectomie	70
III.20	Répartition des patientes ménopausées en fonction de l'IMC	71
III.21	Répartition des patientes métastatique selon leur statut hormonal	71
III.22	la légende des pédigrées	72

## *Liste des tableaux*

N°	Tableau	Page
<b>Chapitre I : synthèse bibliographique</b>		
<b>Partie I : sein et cancer du sein</b>		
I.1	Cascade de développement du cancer.	6
I.2	Les différents stades de cancer du sein.	10
I.3	Grade SBR du cancer du sein	10
<b>Partie II : L'aspect génétique du cancer sein</b>		
I.4	Les différents gènes de prédisposition au cancer du sein	15
<b>Chapitre II : Matériels et Méthodes</b>		
II.1	La classification de l'IMC selon l'Organisation mondiale de la santé OMS	44
II.2	Facteurs de risque individuels et familiaux pris en compte dans les différents modèles étudiés.	51
<b>Chapitre III : Résultats</b>		
III.1	Répartition des femmes selon leur Statut matrimonial	55
III.2	Répartition des femmes selon leur profession	55
III.3	Répartition des femmes selon leur niveau socioéconomique	56
III.4	Répartition des femmes selon leur niveau d'étude	56
III.5	Répartition des femmes selon leur résidence	57
III.6	Répartition des femmes selon l' indice de masse corporelle	57
III.7	Répartition des femmes selon leur statut hormonal	58
III.8	Répartition des femmes selon le sein d'allaitement	60
III.9	Répartition des femmes selon quelque paramètre hématologique	61
III.10	Répartition des femmes selon le dosage de l'urée	61
III.11	Répartition des femmes selon le dosage de la créatinine	61
III.12	Répartition des femmes selon le dosage de la transaminase	62
III.13	Subdivisée la taille de la tumeur en groupe des intervalles en millimètre	65

# Table des matières

ملخص

Abstract

Résumé

Remerciements

Dédicaces

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction

N°	Titre	Page
<b>Chapitre I : Synthèse Bibliographique</b>		
<b>Partie I : Sein et Cancer du sein</b>		
I.1.	Anatomie et physiologie du sein	4
I.2.	Cancer du sein	5
I.2.1.	Stades de développement	5
I.2.2.	Type du cancer du sein	6
I.2.2.1.	Cancers <i>in-situ</i> ou non infiltrant	6
a	Carcinomes canauxiers	7
b	Carcinomes lobulaires	7
I.2.2.2.	Carcinomes invasifs ou infiltrants	8
I.2.3.	Classification du cancer du sein	8
I.2.3.1.	Classification TNM	9
I.2.3.2.	Classification par stade	9
I.2.3.3.	Classification selon le grade histologique SBR	10
I.2.3.4.	Classification histopronostique	10
I.2.3.5.	Classification moléculaire	10
I.2.3.5.1.	Luminal A	11
I.2.3.5.2.	Luminal B/C	11
I.2.3.5.3.	HER2	11

I.2.3.5.4.	Basal-like (triples négatives)	11
I.2.3.5.5.	Normal_like	11
I.2.3.6.	Classification selon le statut des récepteurs hormonaux	12
I.2.3.7.	Classification de Tavassoli	12
<b>Partie II : Aspect génétique du cancer du sein</b>		
II.1.	Mode de transmission	14
II.2.	Gènes en cause	14
II.2.1.	BRCA1 /2	15
II.2.1.1.	Structure de BRCA1 et BRCA2	16
II.2.1.2.	Fonction de BRCA1 et BRCA2	17
II.2.1.2.1.	Réparation de l'ADN	17
II.2.1.2.2.	Remodelage de la chromatine et de la structure de l'ADN	19
II.2.1.2.3.	Contrôle du cycle cellulaire	20
II.2.1.2.4.	Régulation de la transcription	21
II.2.1.2.5.	Ubiquitination	22
II.2.1.3.	Mutation de BRCA1 et BRCA2	23
II.2.1.4.	Hétérogénéité phénotypique de BRCA1 et BRCA2	23
II.2.2.	Autres gènes	24
II.2.2.1.	Gène BRCA3	24
II.2.2.2.	Gène p53	24
II.2.2.3.	Gène PTEN	24
II.2.2.4.	Gène ATM	25
II.2.2.5.	Gène <i>CDH1</i>	25
<b>Partie III : Epidémiologie, facteurs de risque, diagnostic et traitement</b>		
III.1.	Épidémiologie descriptive	27
III.2.	Épidémiologie analytique	27
III.2.1.	Les facteurs de risque	27
III.2.1.1.	Les facteurs de risque génétiques	27
III.2.1.1.1.	Simple susceptibilité familiale	27

III.2.1.1.2.	Prédisposition génétique	27
III.2.1.2.	Les facteurs de risque hormonaux	28
III.2.1.2.1.	Age des premières règles	28
III.2.1.2.2.	Age de la ménopause	29
III.2.1.2.3.	Age de la femme à la première grossesse	29
III.2.1.2.4.	Parité	29
III.2.1.2.5.	Allaitement	29
III.2.1.3.	Les facteurs environnementaux et socioéconomiques	29
III.2.1.3.1.	L'âge	30
III.2.1.3.2.	Le sexe	30
III.2.1.3.3.	L'obésité	30
III.2.1.3.4.	Consommation d'alcool	30
III.2.1.3.5.	Tabac	30
III.2.1.3.6.	L'alimentation	30
III.2.1.3.7.	Exercice physique	30
III.3.	Prévention	30
III.4.	Le dépistage	31
III.4.1.	Mammographie	31
III.4.2.	Échographie mammaire	31
III.4.3.	Imagerie par résonance magnétique (IRM)	32
III.5.	Diagnostic	32
III.5.1.	Diagnostic cytologique ou histologique	32
III.5.1.1.	La lésion est palpable	32
III.5.1.2.	La lésion de boule (Nodule non palpable)	32
III.5.1.3.	Des microcalcifications	32
III.5.2.	La biopsie chirurgicale	33
III.6.	Bilan d'extension	33
III.7.	Les Facteurs Pronostiques	34
III.7.1.	L'envahissement ganglionnaire histologique	34



III.7.2.	La taille et le grade de la tumeur	34
III.7.3.	la présence d'embolies vasculaires péri-tumoraux	34
III.7.4.	Les récepteurs hormonaux	34
III.7.4.1.	La surexpression de HER2	35
III.7.4.2.	Les marqueurs de prolifération	35
III.8.	Traitement	35
III.8.1.	Chirurgie	35
III.8.1.1.	Mastectomie partielle ou tumorectomie	35
III.8.1.2.	Mastectomie totale Le sein est entièrement retiré	36
III.8.1.3.	Chirurgie aux ganglions lymphatiques	36
III.8.2.	Radiothérapie	36
III.8.3.	Chimiothérapie	37
III.8.4.	Hormonothérapie	37
III.8.5.	Thérapie ciblée	37
III.8.5.2.	Traitement anti-angiogénique	38
III.8.5.3.	Les thérapies à base d'anticorps	38
<b>Chapitre II : matériels et méthodes</b>		
1.	L'objectif de l'étude	40
2.	Lieu et période de l'étude	40
3.	Population cible	40
3.1.	Critères d'inclusion	40
3.2.	Critères d'exclusion	40
4	Population témoin	40
4.1.	Critères d'inclusion	40
4.2.	Critères d'exclusion	41
5.	Déroulement de l'enquête	41
6.	Questionnaire	41
7.	Les données sociodémographiques	41
7.1.	Age	41

7.2.	Statut matrimonial	41
7.3.	Profession	41
7.4.	Niveau socioéconomique	42
7.5.	Niveau d'instruction	42
7.6.	Résidence	42
8	Les données anthropométriques et gynéco-obstétrique	42
8.1.	Indice de masse corporelle (IMC)	42
8.2.	Age de la ménarche	43
8.3.	Ménopause	43
8.4.	Nombre de grossesses	43
8.5.	Nombre d'allaitements	43
8.6.	Allaitement bilatéral et unilatéral	43
9	Prélèvements sanguins	43
9.1.	Numération de la formule sanguine (FNS)	44
9.2.	Urée	44
9.3.	Créatinine	45
9.4.	Transaminases	45
9.4.1.	Dosage de l'aspartate- amino- transférase ASAT ou TGO	45
9.4.2.	Dosage de l'alanine- amino-transférase (ALAT ou TGP)	46
10	Paramètres spécifiques aux femmes cancéreuses	46
10.1.	Récepteurs hormonaux	46
10.2.	Marqueur CA 15-3	46
10.3.	Indice de prolifération Ki67	47
11.	Analyse des paramètres de l'examen clinique des femmes cancéreuses	47
11.1.	Sein d'atteintes	47
11.2.	Taille de la tumeur	47
11.3.	Classification en grade SBR	47
11.4.	Classification TNM	47
11.5.	Type histologique	47

11.6.	Métastase et localisation des lésions métastatique	47
11.7.	Antécédent personnel	48
11.8.	Antécédent familial de cancer	48
11.9.	Mastectomie	48
12	Les arbres généalogiques	48
12.1.	Pédigrées	48
12.2.	Analyses de la ségrégation familiale	48
13	Traitements des données	51
<b>Chapitre III : Résultats</b>		
	Comparaison des caractéristiques des femmes cancéreuses et des femmes saines	53
I.	Comparaison des caractéristiques sociodémographiques	53
I.1.	L'âge	53
I.2.	Statut matrimonial	53
I.3.	Profession	54
I.4.	L'état socioéconomique	55
I.5.	Niveau d'instruction	55
I.6.	La résidence	55
II	Comparaison des caractéristiques anthropométriques et gynéco-obstétriques	56
II.1.	Indice de masse corporelle	56
II.2.	Age de la ménarche	56
II.3.	Ménopause	57
II.4.	Nombre des grossesses	58
II.5.	Nombre d'allaitement	58
II.6.	Allaitement bilatéral et unilatéral	59
III	Comparaison des femmes selon le bilan biochimique	59
III.1.	Formule Numération Sanguine (FNS)	59
III.2.	L'urée	60
III.3.	La créatinine	60

III.4.	Les Transaminases	61
IV.	Analyse des paramètres spécifiques aux femmes cancéreuses	61
IV.1.	Récepteurs RO, RP et HER2	61
IV.2.	Marqueur tumoral CA15-3	62
IV.3.	Le Marqueur K i67	63
V.	L'examen clinique	63
V.1.	Sein d'atteinte	63
V.2.	Taille de la tumeur	64
V.3.	Classification en grade (SBR)	64
V.4.	La classification TNM	64
V.4.1.	Stade T du TNM	64
V.4.2.	Stade N du TNM	65
V.4.3.	Stade M du TNM	65
V.5.	Type histologique	66
V.6.	La métastase	66
V.6.1.	Localisation des lésions métastatiques	67
V.7.	Antécédent personnel	67
V.8.	Antécédent familial du cancer	68
V.9.	Mastectomie	69
VI.	Répartition des patientes selon la corrélation entre la ménopause et l'IMC	70
VII.	Corrélation entre métastase et ménopause	70
IIIX.	Les arbres généalogiques	70
IIIX. 1.	La légende	70
IIIX.2.	Analyse des pédigrées	71
IIIX.2.1.	La famille « 1 »	71
IIIX.2.2.	La famille « 2 »	72
IIIX.2.3.	La famille « 3 »	73
IIIX.2.4.	La famille «4»	73
IIIX.2.5.	La famille « 5 »	74

IIX.2.6.	La famille « 6 »	74
IIX.2.7.	La famille « 7 »	75
IIX.2.8.	La famille « 8 »	75
IIX.2.9.	La famille « 9 »	76
VI.2.10.	La famille « 10»	77
<b>Chapitre IV : Discussion</b>		
I.	Discussion des caractéristiques sociodémographiques des femmes cancéreuses	79
I.1.	L'âge	79
I.2.	Le statut matrimonial	79
I.3.	La profession	80
I.4.	L'état socioéconomique	80
I.5.	Le niveau d'instruction	80
I.6.	La résidence	80
II.	Discussion des caractéristiques anthropométriques et gynéco-obstétriques de l'échantillon	80
II.1.	Indice de masse corporelle	80
II.2.	Age de la ménarche	81
II.3.	La ménopause	81
II.4.	La parité	82
II.5.	L'allaitement	82
II.6.	Sein d'allaitement	82
III	Discussion du bilan biochimique	83
III.1.	FNS	83
III.2.	Le bilan hépatique	83
III.3.	Le bilan rénal	83
IV	Discussion des paramètres spécifiques aux femmes cancéreuses	83
IV.1.	Les récepteurs hormonaux	83
IV.2.	Le CA 15-3	84
IV.3.	Ki67	84

V	Discussion d'examen clinique	84
V.1.	Sein d'atteinte	84
V.2.	Taille de tumeur	85
V.3.	Le grade de la tumeur	85
V.4.	Classification TNM	85
V.5.	Type histologique	86
V.6.	La métastase détectée par radiologie n'appartenant pas à la classification TNM	86
V.7.	Antécédents personnels	87
V.8.	Antécédent familial du cancer de sein	87
VI.	Discussion des paramètres corrélés	87
VI.1.	La ménopause corrélée avec IMC	87
VII.	Les pédigrées	88

### **Conclusion**

### **Références bibliographiques**

### **Annexe**

## *Introduction*

Il suffit d'une rencontre d'un gamète male et d'un gamète femelle pour former la première cellule qui nous constitue. Elle seule donnera naissance aux milliards de cellules par des procédés finement régulés. En effet, elles naissent et meurent de façon à maintenir notre homéostasie. Cependant, cette harmonie est brisée par le cancer qui est basé sur la cellule cancéreuse, celle-ci naît suite à l'accumulation de mutations. Dotée d'un pouvoir de multiplication indéfinie et illimité, la cellule cancéreuse ne répond plus aux lois de l'homéostasie tissulaire conduisant à la formation d'une masse ou tumeur [1].

Le cancer est une maladie des gènes qui, s'ils sont altérés, dérèglent le fonctionnement des cellules et permettent leur transformation en cellules malignes. Dans la plupart des cas, ceci ne survient que dans quelques cellules du corps, comme celles du sein [2].

La recherche sur le génome humain a permis de mettre en évidence des gènes du groupe BRCA qui sont les principaux coupables dans ces prédispositions génétiques, impliqués dans 5-10% des cas de cancer du sein. Leurs pénétrances incomplètes et leurs expressivités variables compliquent la prédiction du risque de cancers chez les porteuses de la mutation. D'autres gènes, connus ou inconnus, sont très certainement impliqués, mais leurs altérations pourraient être associées à un risque tumoral plus faible [3].

En Algérie, Le cancer du sein occupe la première place en termes d'incidence et de mortalité, en comparaison aux autres types de cancers, soit 28,6 pour 100000 à raison de 4271 cas par an. Le taux de mortalité est de 15,6 pour 100000 à raison de 2177 décès par an [4].

C'est le premier cancer de la femme et prend des proportions épidémiques renseignant sur les obligations en matière de prise en charge tant sur le plan préventif que curatif [1].

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail était fixé à l'étude de :

- 1/ Aspects épidémiologiques et cliniques en comparant quelques paramètres sociodémographique, anthropométrique et biochimique entre un groupe de femmes malades et un groupe de femmes saines.
- 2/ Aspect héréditaire en isolant du groupe des femmes malades quelques cas susceptibles d'être porteurs de mutation de prédisposition au cancer dans la wilaya de Tébessa.

*Chapitre I :*  
*Synthèse*  
*Bibliographique*



*Partie I :*

*« Sein et Cancer*

*du sein »*

## I. Sein et cancer du sein

### I.1. Anatomie et physiologie du sein

Le sein est un organe qui contribue à l'intégrité de l'image corporel de la femme. Il revêt une importance cruciale en représentant à la fois le symbole de la féminité et de la maternité [5].

Il est un cône à base thoracique dont le sommet est le mamelon entouré de l'aréole, permet la lubrification lors de l'allaitement [6,7]. Le sein, est une glande exocrine, constituée de deux grands types tissulaires : le tissu mésenchymateux (l'adipocytes, fibroblastes, vaisseaux sanguins, cellules immunitaires) et le tissu épithélial, formé par un réseau de lobules et de 15 à 25 canaux galactophores débouchant à la surface du mamelon par des sinus, où se trouve l'unité fonctionnelle de la glande mammaire UTDL à l'extrémité de chaque canal qui est constitué de canaux terminaux et d'acini regroupés en lobules. Il est présent à l'état rudimentaire dans les deux sexes, de l'âge embryonnaire à l'âge adulte [7, 8,9].

Le système des canaux lactifères de la glande mammaire est entièrement tapissé par une couche continue de cellules luminales. Ces cellules forment une monocouche d'épithélium autour du lumen des canaux. Cette couche luminale est entourée par les cellules basales, ce qui inclut les cellules progénitrices et myoépithéliales. Les tissus graisseux et conjonctifs (le stroma) sont principalement importants pour supporter et nourrir les cellules épithéliales [7].

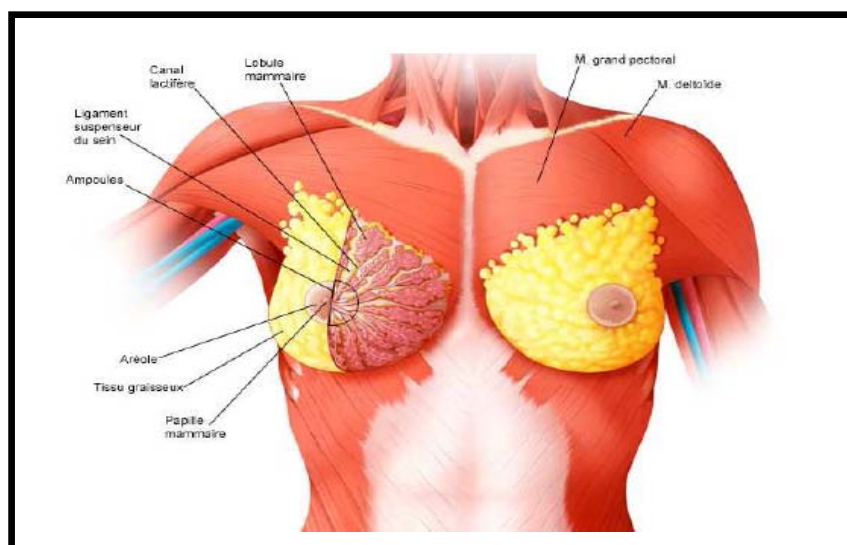


Figure I.1 : Anatomie de sein [10]

Le tissu épithélial des glandes mammaires est hormono-dépendant, Les œstrogènes provoquent la prolifération du système galactophorique. La progestérone agit sur la différenciation sécrétoire[9].

## **I.2. Cancer du sein**

Le sein est un tissu de structure hétérogène de nature glandulaire, fibro-conjonctive et adipeuse très enchevêtrée qui pourrait subir de multiples pathologies mammaires au cours de son évolution dans la vie. Ces pathologies dépendent de plusieurs facteurs notamment l'hérédité, facteurs génétiques, l'activité hormonale et l'âge [11,12]. J'aborderai dans ce mémoire uniquement le cancer du sein

La notion de « cancer du sein » relève d'une nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de proliférations néoplasiques de la glande mammaire qui diffèrent tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif [13].

Le cancer du sein est une pathologie à évolution lente, il faut compter environ 6 à 8 ans pour qu'à partir d'une seule cellule apparaisse une tumeur d'un volume de 1cm<sup>3</sup>[14]. Cette cellule initialement normale est transformée par mutation ou instabilité génétique qui se traduit par une perte de contrôle de cycle cellulaire, une insensibilité à l'apoptose, des anomalies de la réparation de l'ADN [15].

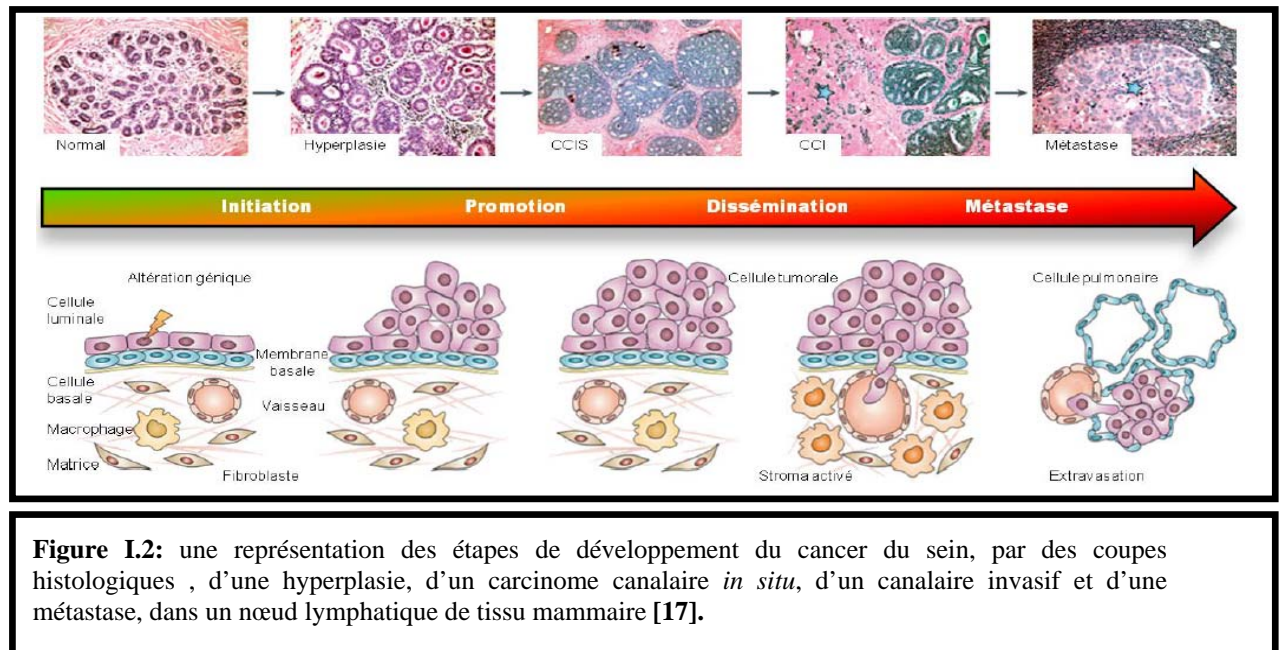
Le cancer du sein occupe le premier rang des cancers chez la femme à travers le monde entier. Son incidence ne cesse d'augmenter malgré les multiples progrès de la science en matière de diagnostic et de traitements [16]. Il faut noter que le cancer du sein peut survenir aussi chez l'homme, mais il est rare et environ 200 fois moins fréquent que chez la femme [14].

### **I.2.1. Stades de développement**

Plusieurs étapes jalonnent la progression tumorale de la glande mammaire, de la transformation d'une cellule à sa prolifération clonale puis à l'apparition de métastases (figure 2) [14].

Tout d'abord, l'initiation est une altération génétique des cellules qui pourront alors proliférer de façon anarchique pour former hyperplasie [17]. Cette hyperprolifération pourra alors se poursuivre lors de l'étape de promotion, aboutissant à la prolifération intracanalair de cellule épithéliales de sous-type luminal et basal, c'est l'apparition d'un carcinome canalaire *in-situ* [14]. Ce qui leur conférera de nouvelles propriétés biologiques, rendant la tumeur plus agressive. C'est alors l'étape de dissémination qui consiste en un envahissement du tissu conjonctif adjacent suite à la

rupture de la lame basale. En fin, le dernier stade est celui de la métastase, où les cellules pourront quitter le sein, via les réseaux lymphatiques ou sanguins, pour envahir des organes comme le poumon, le foie, le cerveau et l'os [17].



**Figure I.2:** une représentation des étapes de développement du cancer du sein, par des coupes histologiques , d'une hyperplasie, d'un carcinome canalaire *in situ*, d'un canalaire invasif et d'une métastase, dans un nœud lymphatique de tissu mammaire [17].

La cancérogénèse est un ensemble de phénomènes ou d'évènements qui conduisent à la transformation d'un tissu physiologique en tissu cancéreux.

**Tableau I.1 :** cascade de développement du cancer [18].

Étapes	Mécanismes possibles
1. Initiation tumorale	Atteinte par un carcinogène - Activation ou dérépression d'un oncogène - Réarrangement chromosomique.
2. Promotion et progression	Instabilité génétique - Amplification des gènes - Perte ou mutation de gènes suppresseurs
3. Prolifération incontrôlée	Synthèse autocrine de facteurs de croissance - Mauvaise régulation des récepteurs altérés - Transmission anarchique du signal
4. Angiogen.se	Fabrication de facteurs de croissance angiogènes
5. Invasion locale	Facteurs chimiotactiques - Facteurs autocrines de motricité - Récepteurs d'adhésion - Augmentation de l'activité des enzymes lytiques - Perte d'expression des inhibiteurs des protéases
6. Circulation des cellules tumorales et arrêt dans les microvaisseaux	Agrégation des cellules tumorales - Interaction avec fibrine, plaquettes, facteurs de coagulation - Interaction avec les récepteurs laminine et collagène - Enzymes lytiques
7. Formation de colonies métastatiques	Récepteurs de facteurs de croissance - Facteurs angiogénique - Mutation ou perte de g.nes suppresseurs de métastase
8. Evasion des défenses de l'organisme	Résistance aux cellules destructrices (Natural killer, lymphocytes activés)
9. Résistance au traitement	Acquisition de la résistance aux drogues (g.nes spécifiques)

### I.2.2. Type du cancer du sein

Il existe deux types de cancer du sein :

#### I.2.2.1. Cancers *in-situ* ou non infiltrant

Se définissent comme une prolifération épithéliale maligne à l'intérieure d'une structure délimitée du tissu conjonctivo-vasculaire par une membrane basale sous-jacente. Ils correspondent à l'évolution d'une dysplasie, une multiplication cellulaire spécifique des épithéliums, suite à des altérations génétiques qui vont donner des critères morphologiques : augmentation des mitoses, augmentation du rapport nucléocytoplasmiques, anisocytose (hétérogénéité de la taille des cellules), anisocaryose (hétérogénéité de la taille des noyaux des cellules), trouble de la polarité cellulaires, et désorganisation de l'épithélium [19]. En fonction de l'origine des cellules cancéreuses on distingue :

**a. Carcinomes canauxiaux**

Les carcinomes canauxiaux sont défini par une prolifération cellulaires, confinées à l'intérieur des structures canauxiaux et pouvant s'étendre aux lobules et à l'épiderme mamelonnaire.

Ce cancer possède différents aspects morphologiques qui sont classifiés selon l'architecture des lésions: massives, papillaires, micropapillaires, cribriformes et comédocarcinome. L'hétérogénéité architecturale de ces lésions intracanauxiaux aboutit fréquemment à un type mixte pour la même lésion [20].

**b. Carcinomes lobulaires**

La définition de ce cancer correspond à une lésion d'acini distendus, comblés par une prolifération de petites cellules arrondies, relativement régulières et peu cohésives. Il est plutôt considéré comme un facteur de risque de développer un cancer du sein que comme un cancer en lui-même. Le cancer lobulaire constitue une lésion pré-ménopausique, de découverte fortuite, souvent multicentrique (50 à 70%) et bilatérale (30%). Il est histologiquement plus homogène que le carcinome canauxial, mais certaines variations morphologiques existent telles que la présence de cellules pléomorphes [20]. Dans les deux cas, le tissu conjonctif n'est pas envahi. On les appelle des adénocarcinomes qui sont rares (2 à 3% des cas) mais peuvent toutefois évoluer vers une forme infiltrante (20% des cas)[14].

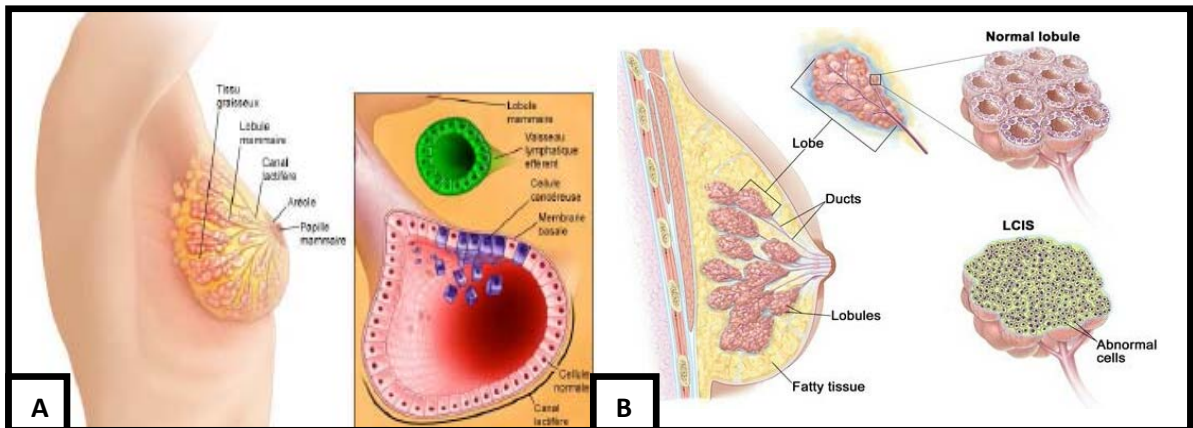


Figure I.3 : les carcinomes *in-situ* ou non infiltrant, A: canaux, B : lobulaires [10, 21].

### I.2.2.2. Carcinomes invasifs ou infiltrants

Se distinguent des carcinomes *in situ* par la rupture de la membrane basale au niveau du quelle le tissu conjonctif est modifié et appelé stroma tumoral. Les cellules tumorales sont après avoir acquis des caractéristiques invasives et migratoires envahissent le tissu environnant et entrent dans les circuits lymphatiques et systémiques pour aller coloniser d'autres tissus[19].

Ils représentent une très large majorité des cancers du sein (98%) et sont le plus souvent canaux (75%) ou lobulaire (4 à 11%) [14].

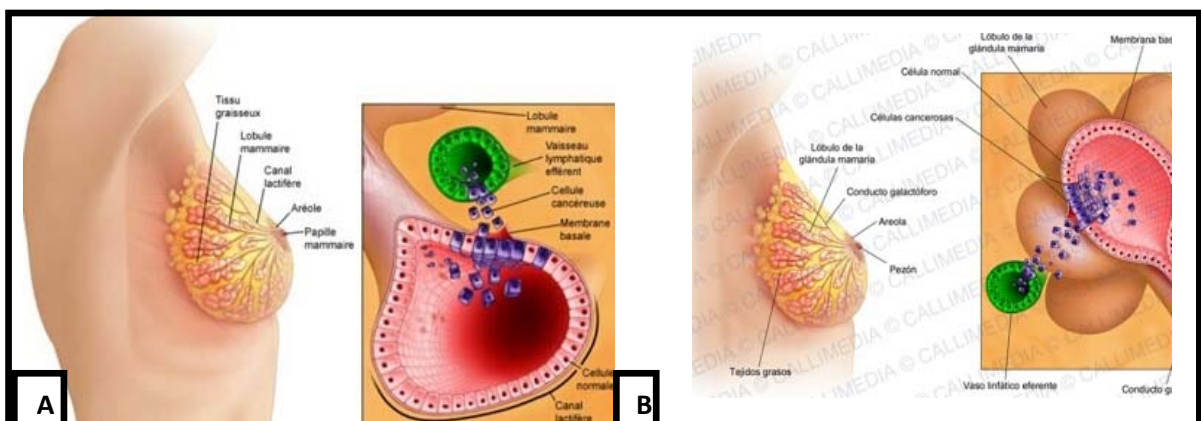


Figure I.4 : les carcinomes infiltrants ou invasifs, A: canaux ; B: lobulaires [10]

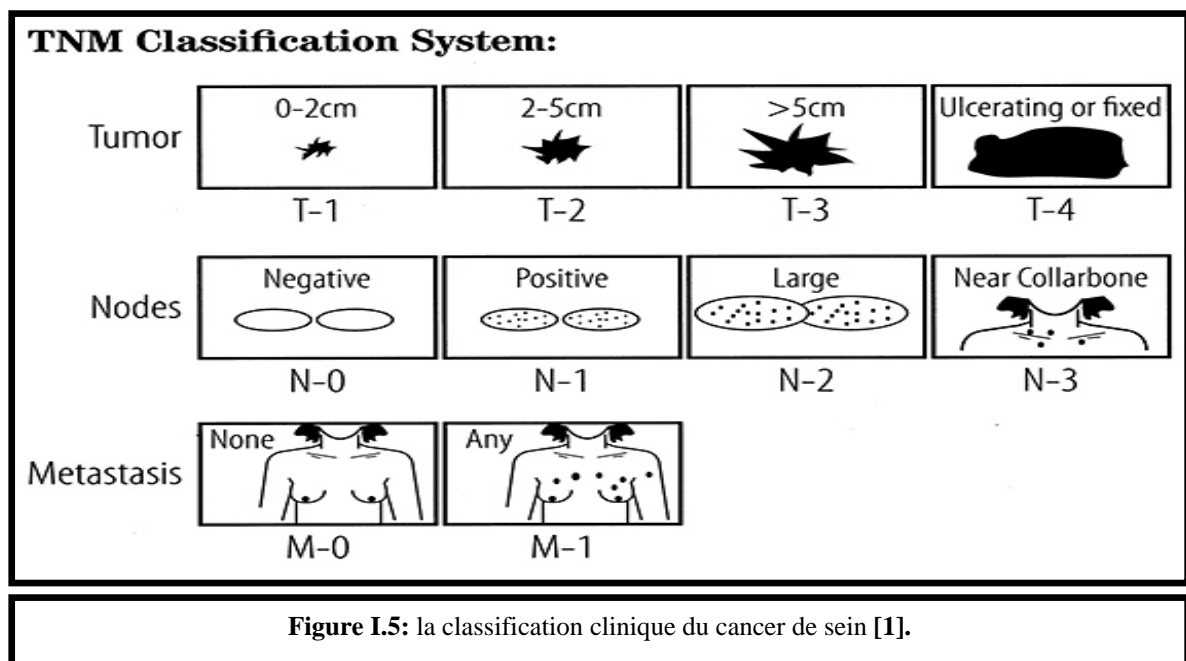
### I.2.3. Classification du cancer du sein

La classification des carcinomes mammaires doit permettre la définition du pronostic des tumeurs du sein de la façon la plus exacte possible. Elle repose actuellement sur des critères morphologiques, type histologique, taille de la tumeur, taux de prolifération cellulaire, éventuel envahissement ganglionnaire, analyse de la présence de récepteurs hormonaux (œstrogènes et/ou progestérone), surexpression de la protéine HER2,

cliniques et phénotypiques. Grâce à l'émergence des analyses génomiques et de leur application en clinique, elle permet progressivement d'intégrer les données moléculaires. Cette classification tend à devenir plus exacte d'un point de vue biologique et plus fine, pour prédire le pronostic [3, 22].

### I.2.3.1. Classification TNM

Les carcinomes mammaires sont classés selon la nomenclature clinique TNM [22], (T, N et M correspondent aux termes anglais : Tumor (Tumeur), Node (ganglion lymphatique) et Metastase (Métastase). Ce système de classement reposant sur la taille de la tumeur, le degré d'envahissement des ganglions, la présence ou non de métastase à distance (figure 5)[2].



### I.2.3.2. Classification par stade

Le stade de la tumeur est déterminé par sa taille, la présence ou non de ganglions envahis, et de métastases[24]. Pour les comparaisons, on peut regrouper dans le tableau suivant les cas en stades selon Les classifications des tumeurs représenté dans le **tableau** ci-dessus:

**Tableau I.2 : les différents stades de cancer du sein [15].**

Stade	Description
0	Il existe deux types de cancer du sein de stade 0. Carcinome canalaire <i>in situ</i> (CCIS) : les cellules anormales sont localisées dans la membrane d'un canal galactophore et n'ont pas migré à l'extérieur. Carcinome lobulaire <i>in situ</i> (CLIS) : les cellules anormales sont localisées dans la membrane d'un lobule.
1	La tumeur mesure 2 centimètres ou moins et le cancer ne s'est pas propagé à l'extérieur du sein.
2	La tumeur mesure de 2 à 5 centimètres, ou le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques voisins, ou les deux.
3	Le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques et possiblement aux tissus voisins, comme le muscle ou la peau.
4	Le cancer s'est propagé à d'autres parties du corps.

### I.2.3.3. Classification selon le grade histologique SBR

La classification histologique de SBR (Scarff, Bloom et Richardson) est basée sur le degré de différenciation des tumeurs, Un grade allant de I à III [24]:

**Tableau I.3 : grades SBR du cancer du sein [15]**

Grade	Description
I	Bas grade- croissance lente- risque de propagation moins élevé
II	Grade modéré
III	Haut grade- croissance plutôt rapide, risque de propagation plus élevé

### I.2.3.4. Classification histopronostique

Le grade histopronostique d'Elston et Ellis prend en compte trois paramètres morphologiques de la tumeur: la différenciation (formation des glandes), le nombre de mitoses et le pléomorphisme nucléaire : hétérogénéité de la taille des noyaux, du contour nucléaire, de la taille et du nombre de nucléoles [22].

Si la somme des cotes des trois critères est : inférieure ou égale à 4, la tumeur est qualifiée de grade I, de 6 à 7 elle est de grade II et de 8 à 9 elle est de grade III [19].

### I.2.3.5. Classification moléculaire

les nouvelles techniques d'analyse de plusieurs milliers de gènes et de leur expression en ARN messagers ont permis de proposer une classification moléculaire des cancers du sein. Cette dernière a été validée dans les carcinomes *in situ*. Ces études ont



contribué à la compréhension de l'hétérogénéité moléculaire, de l'initiation, la progression et la récurrence, et ont permis de proposer cinq sous-classes moléculaires de cancers du sein infiltrants [23] :

#### **I.2.3.5.1. Luminal A**

Cancer de bas grade, représentant une réceptivité hormonale importante (RO++) et une faible prolifération[18], et les gènes impliqués dans leur voie de signalisation tels *GATA3*, *FOXA1*, *XBPI*, *LIV1d*, qui sont des gènes des cellules luminales de l'épithélium mammaire normal, comme les cytokératines 8, 18, 19 ou le CD24. Ces tumeurs expriment également GATA-3 [17], qui est impliqué dans le contrôle de la croissance et le maintien de la différenciation de cette tumeur[18], Généralement traitée par hormonothérapie et bon pronostic P53 muté dans moins de 15% des cas [17].

#### **I.2.3.5.2. Luminal B/C**

Expression du RO moins importante et prolifération plus forte que les cancers de type « luminal A ». De pronostic moins bon et donc généralement traité par hormonothérapie +chimiothérapie. P53 muté dans 40 à 80% des cas [17].

#### **I.2.3.5.3. HER2**

Ce groupe inclus toutes les tumeurs qui ont une surexpression de HER2 mais également d'autre gène situés dans l'amplicon ERbb2 comme GRB7 [23]. Tumeurs négatives pour les récepteurs hormonaux et généralement de grade III. Associé à une surexpression de c-myc et à une forte prolifération. Pronostic défavorable mais bonne réponse aux traitements de type anthracycline, taxane et trastuzumab (Herceptin).P53 muté dans environ 70% de cas [17].

#### **I.2.3.5.4. Basal-like (triples négatives)**

Sous-type de tumeurs n'exprimant pas les récepteurs hormonaux (RO et RP) et ne surexprimant pas le récepteur HER2. Expression des cytokératines basales 5, 6, 14 et 17, des caveolines 1 et 2, de l'EGFR2 et de c-kit. P53 muté Dans 80% des cas et tumeur souvent associées à une mutation de BRCA1. Pronostic le plus défavorable, les chimiothérapies classiques peuvent aider[17].

#### **I.2.3.5.5. Normal\_like**

C'est un sous-type assez mal défini, car l'expression génique est proche de celle du tissu mammaire normal. Le phénotype des tumeurs de ce sous-type n'est pas décrit. Leur pronostic est intermédiaire. Exprime des gènes connus pour être exprimé dans les cellules non-épithéliales et le tissu adipeux. Pronostic intermédiaire [17, 22].

### I.2.3.6. Classification selon le statut des récepteurs hormonaux

La détermination du statut des récepteurs aux œstrogènes (RO) et à la progestérone (RP) est un des éléments clé de la description des carcinomes mammaires infiltrants, puisqu'elle détermine l'hormono-dépendance de la tumeur, c'est à dire sa capacité à répondre ou non à une thérapeutique anti-oestrogénique, Les récepteurs aux œstrogènes sont des facteurs de transcription nucléaire impliqués dans le développement de la glande mammaire, sa croissance et sa différenciation. Ils participent aussi à la tumorigenèse mammaire. Ils se fixent sur leurs ligands, les ERE (*estrogens responsive elements*), puis se transloquent dans le noyau pour activer la transcription de nombreux gènes cibles[22].

### I.2.3.7. Classification de Tavassoli

L'entité LIN proposée par Tavassoli, il y a maintenant près de 10 ans, inclut tout l'éventail des proliférations épithéliales lobulaires *in situ*, allant de l'HLA jusqu'au CLIS classique. Leur point commun est la perte d'expression de l'E-cadhérine, molécule d'adhésion dont la perte est responsable sur le plan morphologique du manque de cohésion intercellulaire [25].

La classification LIN (Lobular Intra-Epithelial Neoplasia) ou DIN (Ductal Intra-epithelial Neoplasia) n'implique pas une progression en continu d'un faible grade à un haut grade, mais plutôt une progression dans le niveau de risque de développer un carcinome infiltrant[24].

Tavassoli a proposé une classification LIN divisée en trois grades :

- LIN 1 : correspond aux lésions HLA sans distension des acini ;
- LIN 2 : correspond aux lésions HLA avec distension des acini ou aux lésions CLIS ;
- LIN 3 : correspond à des entités particulières comme le type pléomorphe, les lésions faites de cellules en bague à chaton et celles avec une nécrose. Pour Tavassoli, le risque de survenue de cancer invasif augmente avec le grade ainsi, LIN 3 sont les plus agressifs et souvent déjà associés à un carcinome [26].

*Partie II :*

*« L'aspect*

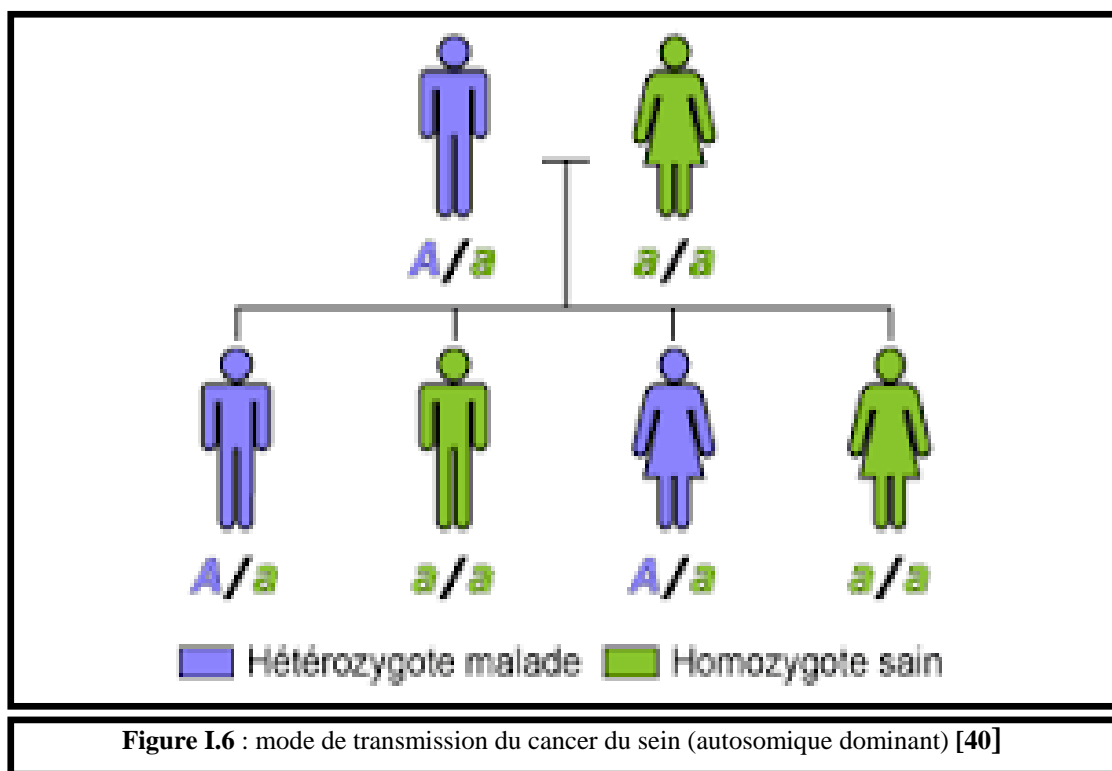
*généétique du*

*cancer de sein »*

## II. Aspect génétique du cancer du sein

### II.1. Mode de transmission

L'hérédité du cancer du sein est connue depuis très longtemps bien avant la découverte des gènes responsables. La transmission se fait selon un mode autosomique dominant dont la pénétrance est variable en fonction de l'âge (**figure 1**). Elle peut se faire aussi bien par la branche maternelle que paternelle avec une distribution aléatoire du gène muté. Il existe donc des porteurs de la mutation qui sont asymptomatiques. Toute personne atteinte a donc au moins un de ses parents qui est porteur d'un gène muté et elle a un risque de 1/2 de transmettre la maladie à chaque conception. La maladie atteint aussi bien les hommes que les femmes. Une personne indemne de mutation ne peut transmettre la maladie [27].



### II.2. Gènes en cause

Parmi les 30 à 40 000 gènes qui constituent le patrimoine génétique de chaque individu, un certain nombre d'entre eux, lorsqu'ils sont altérés, ont un rôle important dans l'apparition et le développement du cancer du sein [28].

Deux gènes majeurs de prédisposition au cancer du sein ont été identifiés, soit les gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Les mutations dans ces gènes sont responsables de la majorité des cas de cancer de sein héréditaire [29].

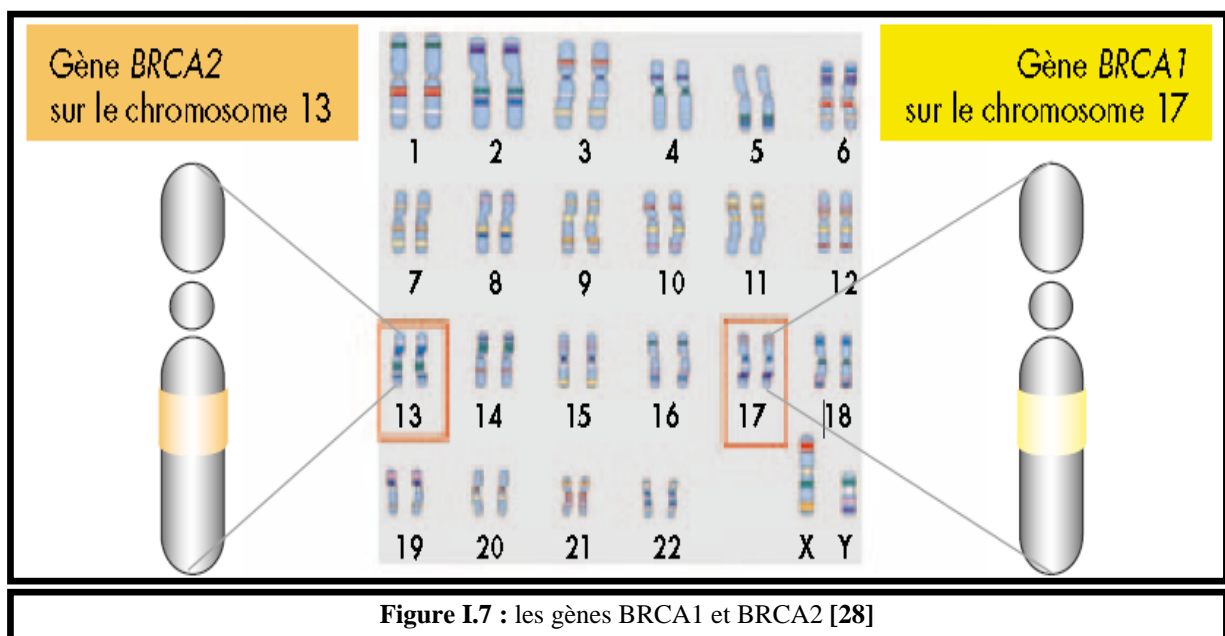
Parallèlement, des gènes mineurs impliqués dans des syndromes particuliers ont également été trouvés comme étant associés à une augmentation du risque de cancer du sein: les gènes *TP53*, *CDH1*, *PTEN*, *ATM*, *BRCA3*... [30].

**Tableau I.4** : Les différents gènes de prédisposition au cancer du sein

Gènes	Localisation
BRCA1	17(q21)
BRCA2	13(q12- 13)
BRCA3	8 (p12-21)
TP53	17(p13-1)
PTEN	10(q23-31)
ATM	11(q22-23)
CDH1	16p

### II.2.1. BRCA1 /2

Les études de liaison génétique entreprises dans des familles présentant de multiples cas de cancers du sein ont permis de localiser, puis d'identifier deux gènes « majeurs » de prédisposition, BRCA1 et BRCA2, respectivement situés sur les chromosomes 17(q21) et 13(q12- 13)(figure 2) [31].

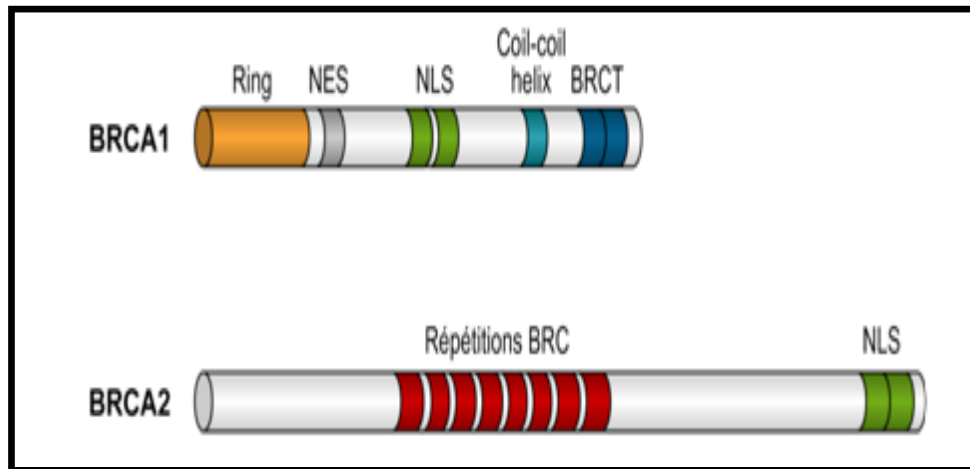


**Figure I.7** : les gènes BRCA1 et BRCA2 [28]

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont très larges, s'étendant sur environ 80 kb d'ADN génomique; tous les deux possèdent des exons centraux extrêmement longs codant pour plus de 50% de la protéine, formées respectivement de 1863 et de 3418 acides aminés [32].

Bien que BRCA1 et BRCA2 aient une expression ubiquitaire, le risque tumoral, secondaire à l'inactivation complète de l'une ou l'autre de ces protéines, est principalement mammaire 40-80% et dans une moindre mesure ovarien 15-25% [33].

### II.2.1.1. Structure de BRCA1 et BRCA2



**Figure I.8:** Éléments structuraux des protéines BRCA1 et BRCA2 [34]

Ces deux protéines structurellement différentes de BRCA1 et BRCA2 sont localisées au noyau dans les cellules normales et sont principalement exprimées dans différents tissus pendant les phases de réplication (phase S) et de réparation de l'ADN (phase G2) lors du cycle cellulaire, en réponse à différents stress [34]. Elles suggèrent toutefois que ces protéines puissent jouer un rôle dans l'organisation des corps nucléaires [35].

Dans l'extrémité N-terminale de la protéine BRCA1, se situe le domaine en doigt de zinc « ring » [34]. Ce domaine est composé d'une séquence conservée riche en cystéines, qui suppose une fonction de régulation d'expression d'autres gènes (activation de la transcription) ou d'interactions protéine-protéine [36]. Mais la protéine BRCA2 comporte un domaine N-terminal ayant une activité transcriptionnelle putative [37].

On outre, les deux séquences BRCT répétées fortement conservées en C-terminal du BRCA1 [34], permettent à BRCA1 de jouer le rôle d'un adaptateur moléculaire ou d'un médiateur assurant le recrutement des protéines ATM, ART, sont des kinases phosphorylant les régions riche en sérine et glutamine de BRCA 1 lorsque elles même activées par des radiations ionisantes et des radiations UV en réponse au dommage à l'ADN.

Comparativement aux huit domaines BRC répétés distribués sur différents sites de la région centrale du BRCA2 [37] capable de séquestrer RAD51 pareil et d'empêcher son interaction avec l'ADN [35]. Les domaines BRCT du BRCA1 et BRC du BRCA2 participent à la réparation de l'ADN et au contrôle du cycle cellulaire [37].

Finalement, les signaux de localisation nucléaire NLS dans les deux protéines: BRCA1 dans la région centrale et BRCA2 en C-terminal, et un signal d'exportation nucléaire NES uniquement dans la protéine BRCA1 près du domaine RING [34], déterminent la localisation cellulaire et représentent un moyen par lequel la cellule régule sa réponse aux lésions de l'ADN [37].

### **II.2.1.2. Fonction de BRCA1 et BRCA2**

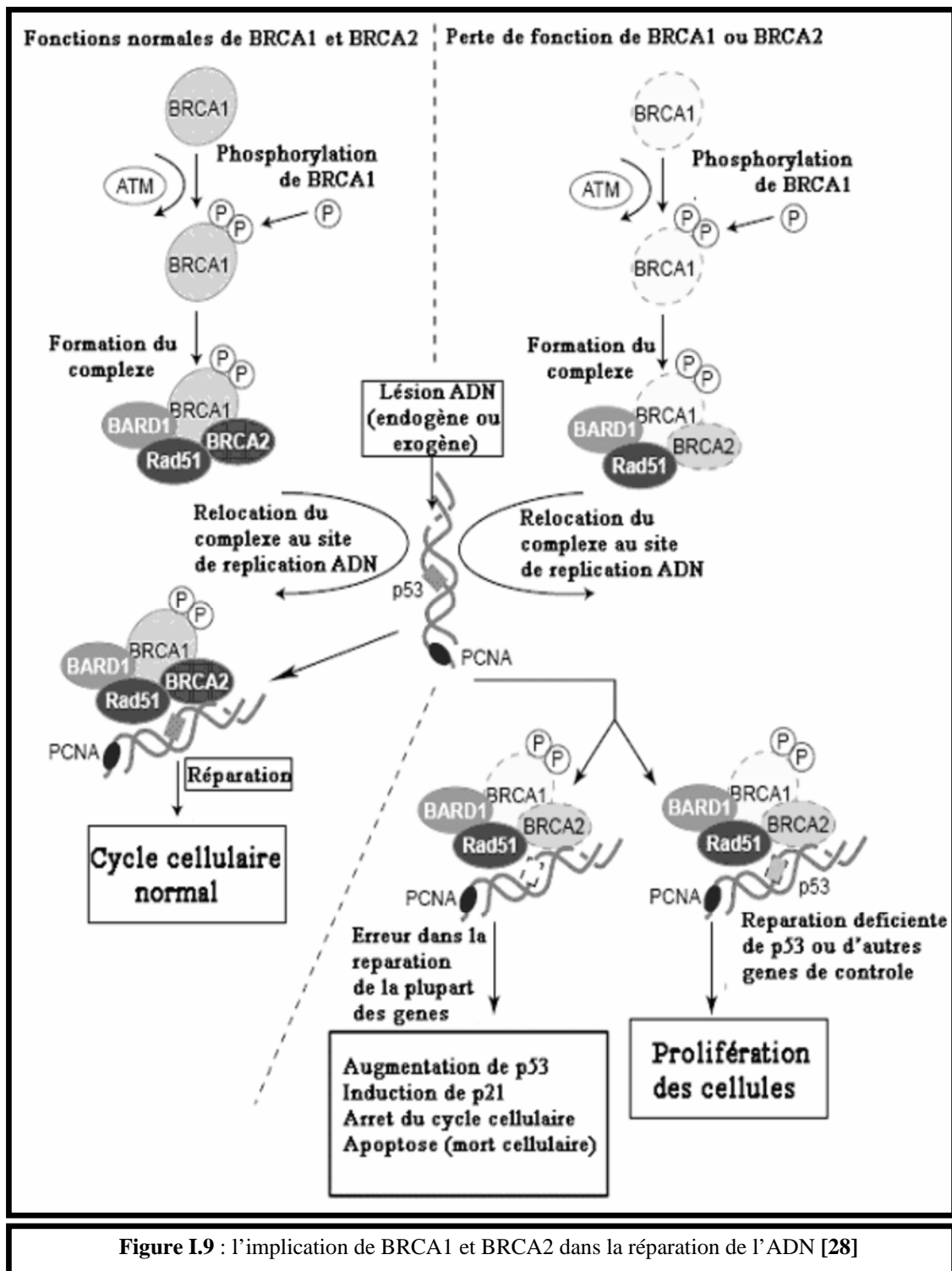
BRCA1 et BRCA2 sont des suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes, agissant en tant que « caretakers » en maintenant la stabilité génomique par opposition à des « gatekeepers » à travers leurs implication dans la recombinaison homologue et dans la réparation des lésions double brin couplée à la transcription [32, 33, 34].

Les mutations provoquant un dysfonctionnement de BRCA1 ou de BRCA2 pourraient conduire à une diminution générale de la capacité cellulaire à réparer son ADN endommagé, ce qui provoquerait l'augmentation des mutations somatiques, la ségrégation chromosomique anormale et l'aneuploïdie [32].

BRCA 1 et BRCA 2 interviennent dans un certain nombre de fonctions et notamment grâce à des interactions physiques avec d'autres protéines: dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN par recombinaison homologue, la régulation de la transcription, le remodelage de la chromatine, le contrôle cellulaire, et enfin l'ubiquitination [34].

#### **II.2.1.2.1. Réparation de l'ADN**

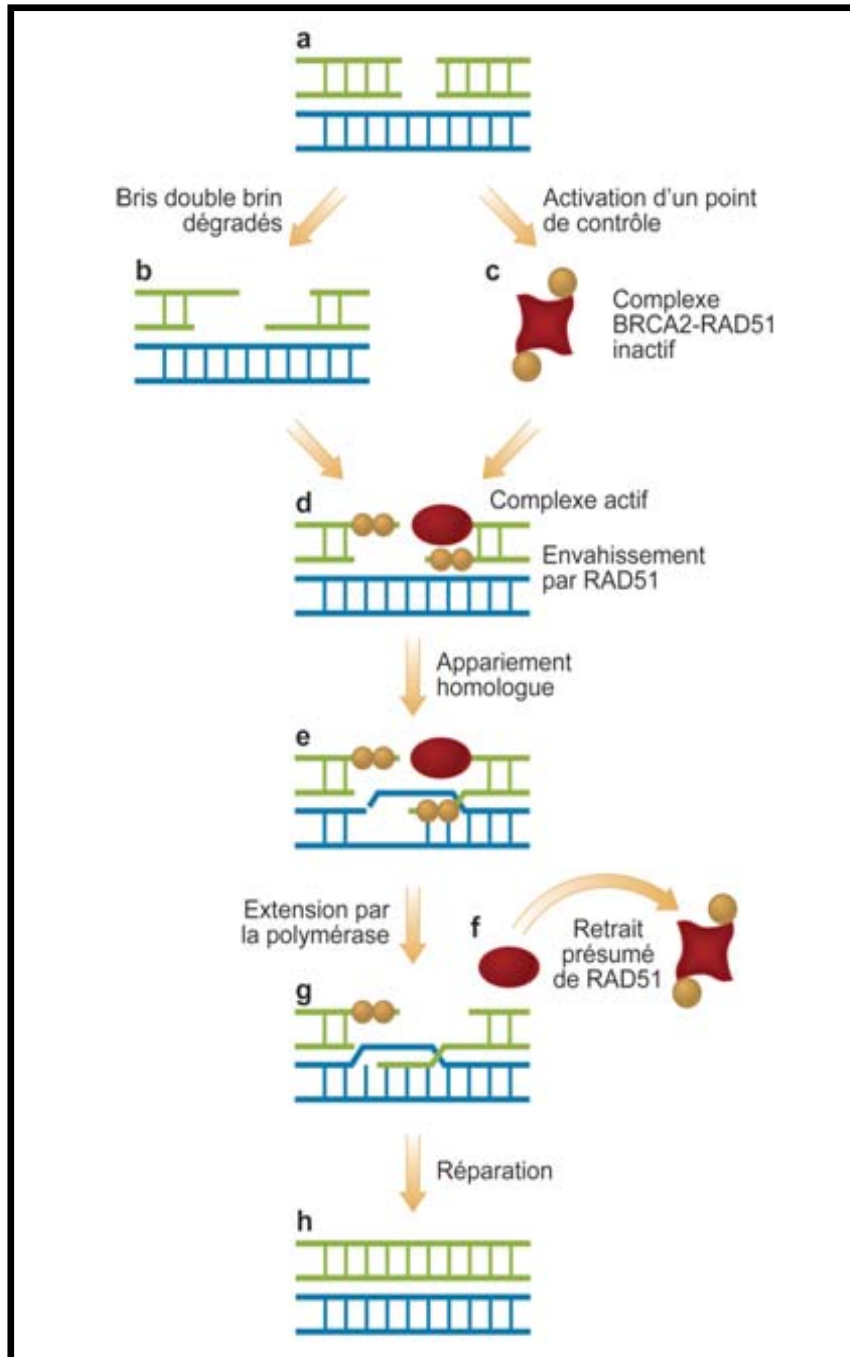
*BRCA1* et *BRCA2* ont un grand nombre de fonctions dans la réparation de l'ADN grâce à ses domaines de liaison BRCT et BRC, elles participent à la réparation des lésions de type cassure double brin (CDBs) et de type liaison inter brins ou «crosslink» de l'ADN par recombinaison homologue (figure 4) en s'associant avec une autre protéine RAD 51, qui est nécessaire à la recombinaison durant la mitose et la méiose, ou par réparation couplée à la transcription qui se produit en même temps que la transcription, qui se fait par l'intermédiaire d'un hétérodimère BRCA1-BARD1.



En revanche BRCA2 semble également jouer un rôle direct dans la recombinaison homologue (figure 5), et ce, grâce à son domaine DBD permettant d'orchestrer des interactions entre protéines nucléaires [30].

L'incapacité de la réparation des CDBs par recombinaison homologue entrainerait une instabilité du génome pouvant permettre l'initiation de la cancérogenèse [37].





**Figure I.10:** l'interaction directe de BRCA2 et RAD51 dans la recombinaison homologue [34].

#### II.2.1.2.2. Remodelage de la chromatine et de la structure de l'ADN

Plusieurs complexes multimériques sont impliqués dans ce processus, dont la protéine BRCA1 apparaît comme interagissant directement avec le complexe SW1-SNF [30] remodelant la chromatine, les hélicases BACH1 et BLM ainsi que p300/CBP et HDAC1/2 (**figure 6**) qui procèdent respectivement à l'acétylation et à la désacétylation des histones. Des variants alléliques de BACH1 pourraient être associés à des cas de cancers du sein familiaux tandis qu'un dysfonctionnement de BLM est à l'origine du syndrome de Bloom caractérisé notamment par un taux élevé d'échanges entre chromatides sœurs et donc une

instabilité génétique causant une prédisposition à tous les types de cancers. De plus, des mutations somatiques dans les gènes p300 et CBP sont retrouvées dans un bon nombre de malignités [34].

BRCA2 interagit avec la protéine BRAF35 « *BRCA2-associated factor 35* »: une protéine se liant à la structure de l'ADN. Le complexe BRCA2/BRAF35 s'associe à la chromatine condensée pendant la mitose, suggérant un rôle dans la progression de la mitose et le remodelage de la chromatine [37].

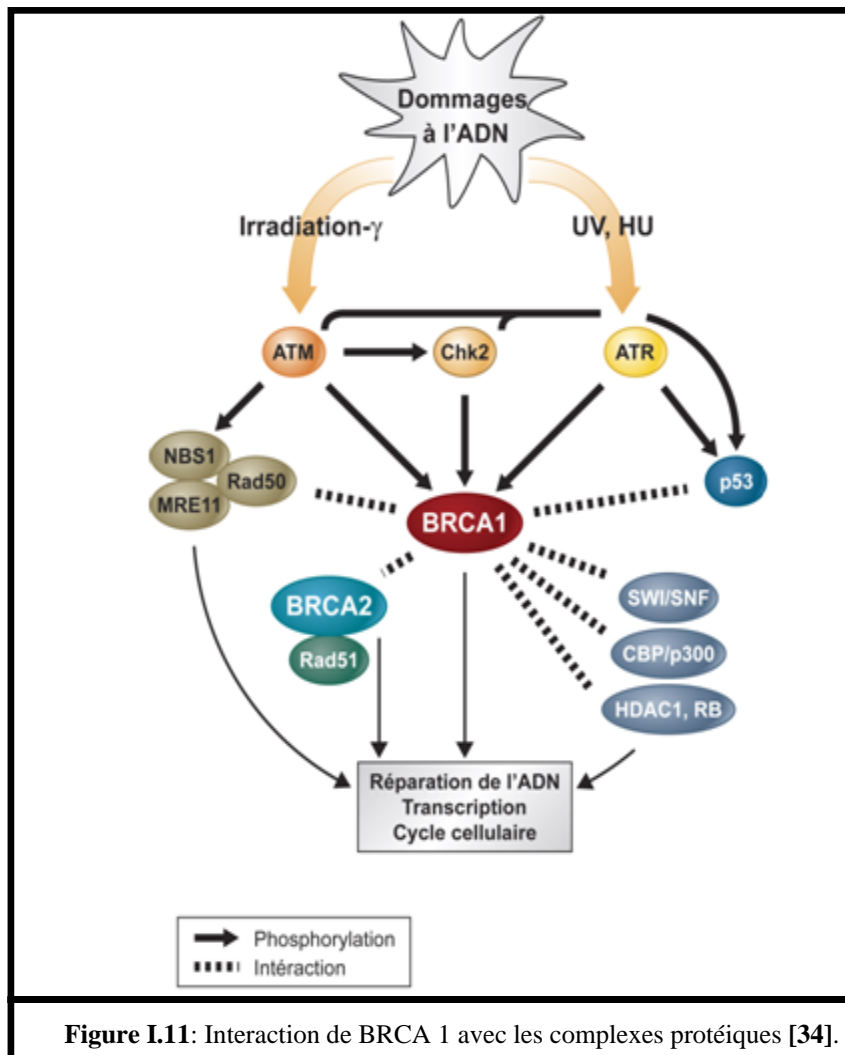


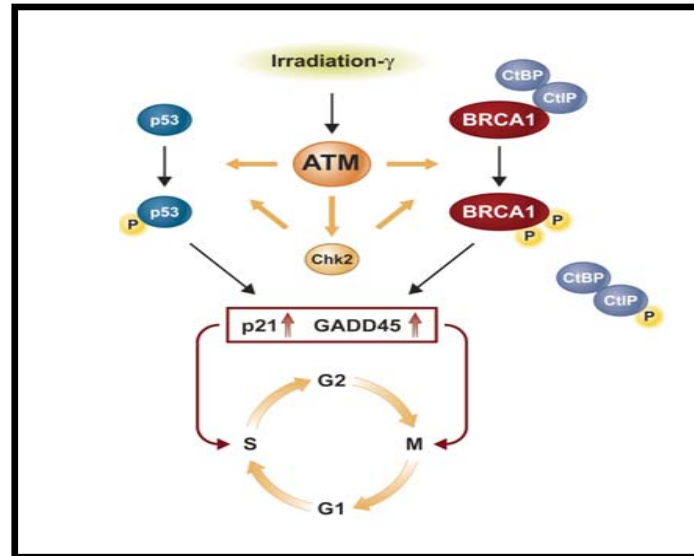
Figure I.11: Interaction de BRCA 1 avec les complexes protéiques [34].

### II.2.1.2.3. Contrôle du cycle cellulaire

Les points de contrôle du cycle cellulaire jouent un rôle essentiel dans la survie d'une cellule en empêchant la propagation des lésions de l'ADN au cours du cycle cellulaire avant leur réparation [37].

BRCA1 peut diriger la cellule vers l'apoptose d'une part en activant la transcription de TNF-alpha, un signal extracellulaire majeur dans la mort cellulaire programmée, et d'autre part en abolissant l'inhibition transcriptionnelle de GADD45, protéine active les points de

contrôle induisant l'arrêt de la réplication pour permettre la réparation de l'ADN (figure 7) [34].



**Figure I.12** : rôle de BRCA1 dans la régulation du contrôle du cycle cellulaire [34].

Le complexe BRCA1-BARD1 est nécessaire pour l'accumulation de TPX2, un facteur principal dans la stabilisation des microtubules et l'attachement amphitelic des microtubules aux chromatides sœurs [37]. Ainsi, *BRCA1* a une fonction centrale, celle de coordination du complexe de surveillance du génome nommé BASC (pour « *BRCA1*-associated genome surveillance complex »). Cette fonction à lieu par l'intermédiaire du motif BRTC est impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire [30].

Ensuite, BRCA2 inhibe la transcription de p53, ce qui permettrait de réguler la durée de l'arrêt du cycle cellulaire pour réparer les lésions de l'ADN. De plus. La coexpression et la co-localisation de BRCA2 et hBUBR1, une protéine impliquée dans le point de contrôle de la phase M (la mitose) ont été observées au noyau des cellules ayant un fuseau mitotique endommagé, mais pas dans les cellules ayant des fuseaux intacts, proposant un rôle de BRCA2 au niveau du point de contrôle mitotique [37].

#### II.2.1.2.4. Régulation de la transcription

BRCA1 et BRCA2 contrôlent naturellement la transcription de certains gènes. Elles sembleraient également capables d'activer ou inhiber la transcription de certains facteurs de transcription [30].

La protéine BRCA1 interagit avec l'ARN hélicase A et l'ARN polymérase II qui sont des composants de l'holoenzyme ARN polymérase II [34]. BRCA1 se lierait à la polymérase RNAPII de transcription processive dans les cellules non endommagées pour participer à la surveillance du génome. De plus, COBRA1, cofacteur de BRCA1, semblerait être impliquée

dans la suppression de tumeurs par des voies de régulation de transcription communes avec BRCA1 [37].

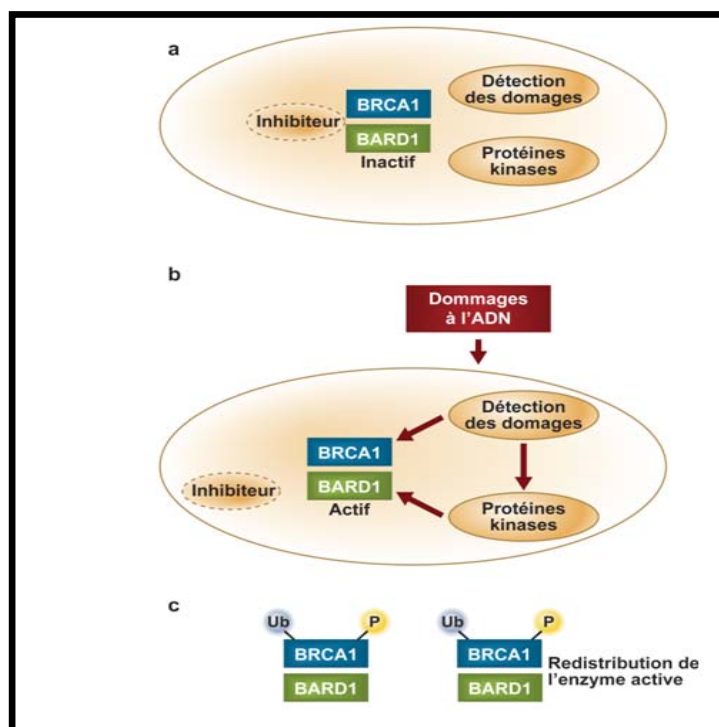
BRCA2 est impliquée dans la transcription à travers des mécanismes de contrôle du cycle cellulaire et de réparation de l'ADN.

La région encodant l'exon 3 de BRCA2 est capable d'activer la transcription. Une nouvelle protéine, EMSY, se liant aux acides aminés provenant de l'exon 3, réprimant alors la fonction d'activation de la transcription de cette région de BRCA2 et de se localiser aux sites de réparation après une lésion de l'ADN [34].

BRCA2 pourrait avoir une activité transcriptionnelle via P/CAF, protéine co-activatrice de transcription ayant une activité d'acétylation des histones [37].

### II.2.1.2.5. Ubiquitination

L'Ubiquitination est un processus qui permet de cibler les protéines destinées à la dégradation par le protéasome. Cette fonction se fait grâce au domaine Ring [30], qui est le site d'hétérodimérisation de BRCA1 avec BARD1 [34], une autre protéine possédant un doigt RING du côté N-terminal, pourrait fonctionner avec, ou même comme une ligase ubiquitine-protéine, afin de diriger les protéines à dégrader (figure 8). Le domaine RING fixe également BAP1 (BRCA1-associated protein 1), une enzyme de déubiquitination. Il serait tentant d'imaginer que BAP puisse moduler en même temps l'Ubiquitination d'autres protéines par BRCA1 et la dégradation ubiquitine-dépendante de BRCA1 elle-même [32].



**Figure I.13:** l'activation de l'hétérodimère BRCA1-BARD1 par les dommages à l'ADN [34].

### II.2.1.3. Mutation de BRCA1 et BRCA2

A ce jour, près de 1500 mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* 1796 mutations différentes ont été décrites.

La majorité des mutations de ces gènes conduisent à une protéine tronquée ayant perdu sa fonction biologique : mutations stop, délétions ou insertions de quelques nucléotides rompant le cadre de lecture, anomalies d'épissage ou réarrangements de grande taille. Des mutations faux-sens, substituant un acide aminé à un autre, et des variations introniques affectant potentiellement l'épissage des gènes sont régulièrement rapportées.

Hormis les mutations siégeant dans des domaines fonctionnels très particuliers (cystéines du domaine RING de *BRCA1*, domaines BRCT de *BRCA1*) qui sont plus souvent délétères, la conséquence de ces faux-sens sur la fonction de la protéine reste inconnue [38].

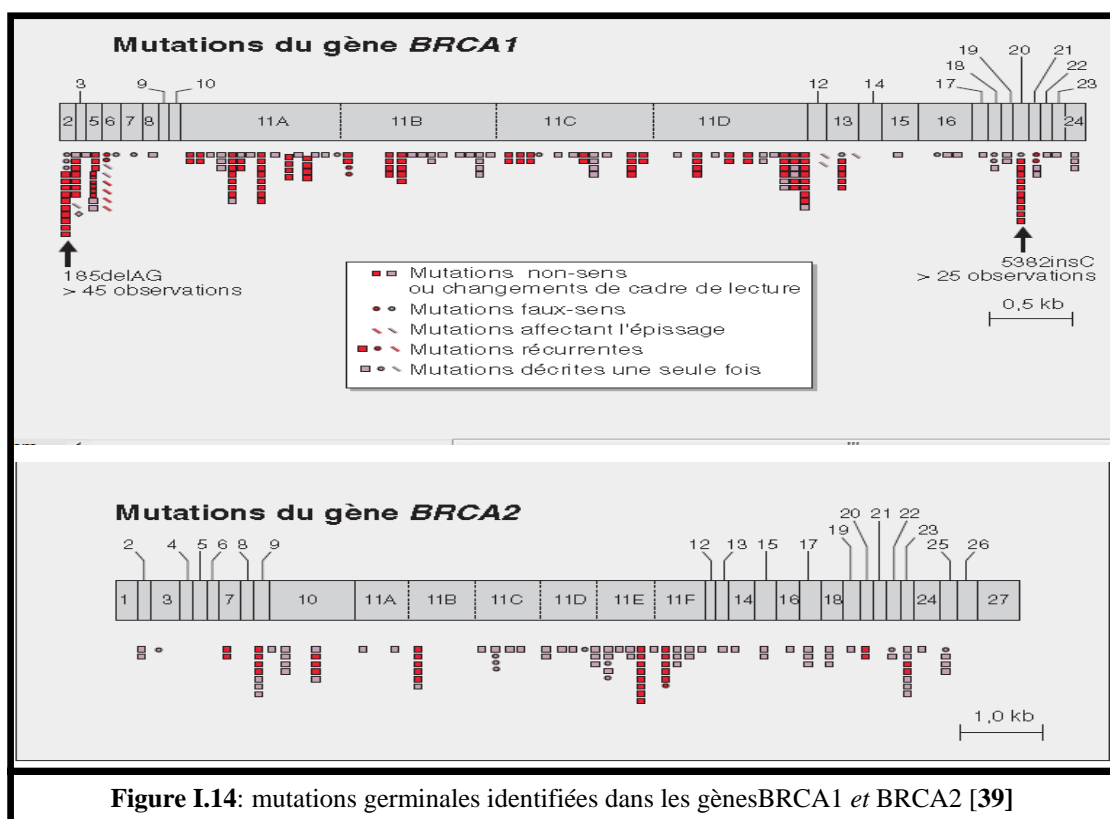


Figure I.14: mutations germinales identifiées dans les gènes *BRCA1* et *BRCA2* [39]

### II.2.1.4. Hétérogénéité phénotypique de BRCA1 et BRCA2

Les cancers liés à des mutations de *BRCA1* ou de *BRCA2* présentent des caractéristiques tumorales sensiblement différentes de celles des tumeurs sporadiques.

Ainsi les cancers *BRCA1* présentent plus souvent un index mitotique élevé, et un grade SBR III. Les cancers *BRCA2* sont également plus souvent de grades SBR II et III que les cancers sporadiques.

Dans une analyse récente regroupant 10 études, la positivité des récepteurs aux œstrogènes (RE) était de 17% dans les tumeurs associées à une mutation de *BRCA1* et de 63% dans les tumeurs liées à une mutation de *BRCA2*. Plus de 70% des tumeurs du sein

survenant chez des femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 n'expriment pas les RE. Rappelons que le taux de positivité des RE dans les cas sporadiques est de l'ordre de 70%. Cette expressivité tumorale moindre des RE dans les cancers du sein liés à BRCA1 par rapport aux cancers sporadiques serait surtout présente avant l'âge de 50 ans [35].

## II.2.2. Autres gènes

### II.2.2.1. Gène BRCA3

Les agrégations familiales de cancers du sein ne relèvent pas toutes de BRCA1 et BRCA2. Une étude récente va dans ce sens et invoquerait un effet géographique dans la fréquence respective des différents gènes de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire.

Les analyses de liaison génétique sont en faveur d'une localisation de BRCA3 sur le bras court du chromosome 8 dans la région p12-21. Pour l'heure, les familles associées au locus 8p12-21 sont principalement de type cancer du sein seul, sans cancer du sein chez l'homme.

Des arguments supplémentaires, soulignant l'importance de ce locus, ont été apportés par l'analyse de l'ADN d'une série de cancers du sein sporadiques. Près de 50 % des tumeurs présentent une délétion de la région 8p12-21 [36].

### II.2.2.2. Gène p53

Le syndrome de Li et Fraumeni est une forme héréditaire de cancers touchant l'enfant et l'adulte jeune, dont les formes sont liées, pour la plupart, aux mutations du gène *TP53*, qui est un gène clé de l'apoptose situé sur le bras court du chromosome 17, il semble contrôler le cycle cellulaire de telle façon que la progression dans le cycle qui amène à la division cellulaire n'est possible que si l'intégrité du génome est respectée. En cas de défaut, la protéine p53 arrêterait le cycle permettant une réparation, ou induirait la mort cellulaire. Un dysfonctionnement de p53 permettrait notamment à une cellule anormale de se diviser [30,33,36].

Les mutations germinales sont impliquées dans l'augmentation du risque de cancer du sein dont les diagnostics surviennent à un âge précoce, mais également dans l'augmentation du risque de sarcome des tissus mous, d'ostéosarcome, de tumeur cérébrale, de corticosurréalome, de tumeur des plexus choroïdes, de leucémie et de cancer du poumon broncho-alvéolaire. Le risque cumulé de cancer du sein au cours de la vie est de l'ordre de 49% à l'âge de 60 ans [30].

### II.2.2.3. Gène PTEN

La maladie de Cowden est une maladie génétique rare, caractérisée par une macrocéphalie, une ataxie cérébelleuse progressive, des tumeurs bénignes et une augmentation du risque de cancer du sein, de la thyroïde et de l'endomètre [30]. Le gène

responsable de la maladie est localisé sur le chromosome 10, il s'agit du gène *PTEN*, qui code pour une protéine impliquée dans le contrôle négatif du signal mitotique et dans la cohésion intracellulaire [33]. L'estimation du risque de cancer du sein dans ce syndrome indiquait un risque cumulé sur la vie de 50% mais deux études récentes menées à partir de séries importantes de patients montrent que ce risque pourrait atteindre 85%, c'est-à-dire du même ordre que celui associé à une mutation du gène *BRCA1* ou *BRCA2* [30].

#### **II.2.2.4. Gène ATM**

L'ataxie-télangiectasie (A-T) est une maladie génétique rare à transmission autosomique récessive qui confère une dégénérescence neurologique progressive, une immunodéficiences et une hypersensibilité aux rayonnements ionisants. L'état hétérozygote pour une mutation du gène *ATM* [30], localisé sur le chromosome 11 [36], code pour une protéine kinase, impliquée dans la détection des cassures double-brin de l'ADN, dans le contrôle du cycle cellulaire et dans la mobilisation de protéines de réparation [33], prédispose au cancer du sein.

L'augmentation du risque de cancer du sein particulièrement élevé chez les porteuses d'une mutation dans la région N-terminale du gène *ATM* comparativement aux autres régions [30].

#### **II.2.2.5. Gène CDH1**

Certaines formes familiales de cancers gastriques de type diffus sont dues à des mutations constitutionnelles du gène *CDH1*, localisé sur le long bras du chromosome 16, codant la E-Cadherine, les mutations de ce gène donnant des risques absolus de cancer de l'estomac de l'ordre de 80%. Dans ce contexte génétique, il a également été identifié un sur-risque de cancer du sein et particulièrement de carcinome lobulaire infiltrant [30].

# *Partie III :*

*« Épidémiologie, facteurs  
de risque, diagnostic et  
traitement »*



### III.1. Épidémiologie descriptive

Le cancer du sein représente la première cause de mortalité féminine dans le monde. En effet, tous les registres du cancer du sein dans le monde ont noté une augmentation de l'incidence de ce dernier au cours de ces 20 dernières années [4].

En Algérie, le cancer du sein est également devenu un véritable problème de santé publique et vient en première position des cancers les plus fréquents chez la femme avec 9000 nouveaux cas enregistrés chaque année [40].

Dans la Wilaya de Tébessa, le service d'oncologie de l'hôpital Bouguerra Boulaares de Bakkaria quant à lui, a enregistré 282 cas du cancer du sein sur un ensemble de 719 malades cancéreux du 2014 au 2017 soit 50% en 2014, 34% en 2015, 39.5% en 2016 et 46% dans les 4 mois de cette année; 2017(**figure 1**) [41]

### III.2. Épidémiologie analytique

#### III.2.1. Facteurs de risque

Le cancer est une maladie multi-étape et multi-factorielle, il n'y a donc jamais de cause unique du développement d'un cancer. Les facteurs de risque varient considérablement d'une population à une autre, on distingue des grands types de facteurs de risque : génétiques ou héréditaires, hormonaux et environnementaux [42, 4].

##### III.2.1.1. Facteurs de risque génétiques

###### III.2.1.1.1. Susceptibilité familiale

On retrouve plusieurs cas dans la famille, mais sans transmission systématique. Il s'agit plutôt de transmission de certains facteurs de risque : hypof-écondité, tendance à avoir une mastopathie bénigne, obésité... Dans ces familles, les risques sont multipliés par 2 à 3 [42].

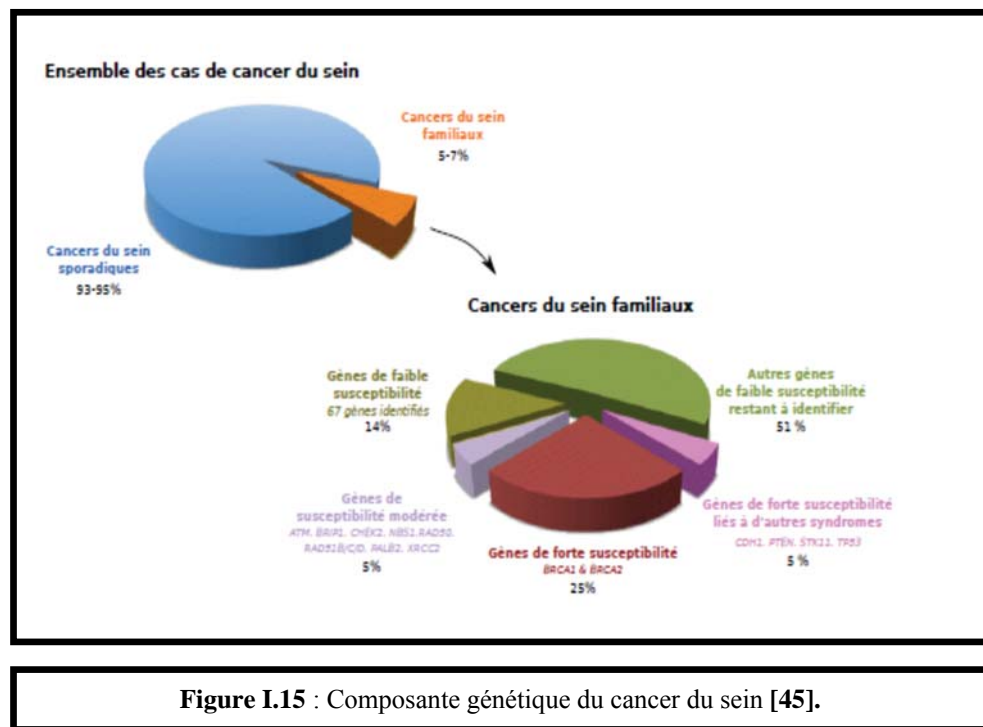
###### III.2.1.1.2. Prédisposition génétique

Les facteurs génétiques sont responsables de 5 à 10 % des cancers du sein. Il existe une prédisposition héréditaire ; la d'entre eux sont liés à une transmission héréditaires d'une anomalie génétique impliquée dans les processus de cancérisation. Comme par exemple une forme altérée de gènes tels que BRCA1, BRCA2 (de l'anglais Breast-Cancer) et P53 [24]. L'existence d'une telle mutation ne peut être établie qu'au moyen d'un test génétique. Il ne faut pas confondre cancer du sein héréditaire et accumulation de cancers dans une même famille. Dans le cas du cancer du sein héréditaire, une modification génétique (mutation des gènes BRCA) est héritée du père ou de la mère et peut être transmise aux enfants [43].

Le risque de survenue de cancer du sein en cas de mutation BRCA1 et/ou BRCA2 est supérieur à celui de la population générale. Il est estimé avant l'âge de 45 ans est de 25 % en

cas de mutation BRCA1 et de 7 % en cas de mutation BRCA2, et à 65 % pour BRCA1 et 45 % pour BRCA2 à 70 ans [44].

Les femmes porteuses de la mutation sont souvent atteintes d'un cancer dans les deux seins avant la ménopause déjà. Dans les familles touchées, les hommes ont eux aussi un risque accru de cancer, surtout du sein, de la prostate et de l'intestin. Le cancer du sein lié à une mutation des gènes BRCA est souvent invasif et se montre relativement agressif [43].



### III.2.1.2. Facteurs de risque hormonaux

Cela correspond à l'ensemble des facteurs de risque liés à la vie hormonale, conditionnant la durée d'exposition du tissu mammaire aux œstrogènes [46], ce risque augmente en fonction de la durée de stimulation oestrogénique du sein. Cela explique sa fréquence élevée en cas de menarche (début des premières règles) précoce, de ménopause tardive, de multiparité, ou une grossesse tardive. En revanche, le nombre de grossesses et l'allaitement prolongé pourraient diminuer le risque de développer un cancer du sein [24].

#### III.2.1.2.1. Age des premières règles

A la puberté, de 11 à 14 ans en moyenne, les premières règles symbolisent le début de la vie reproductive. Elles sont associées à des modifications du cycle hormonal, et une prolifération des cellules mammaires. Ces changements hormonaux reflètent une augmentation du taux sanguin d'hormones sexuelles, dont les œstrogènes [9]. Chaque année de retard dans l'installation des premières règles s'associe à une réduction de 5 % du risque.

Une longue vie génitale accroît (puberté précoce avant 12 ans, ménopause tardive après 55 ans) [47].

#### **III.2.1.2.2. Age de la ménopause**

Le risque augmente avec l'âge de survenue de la ménopause. Chaque année de retard dans l'installation de la ménopause s'associe à une augmentation de 3 à 4 % du risque [42].

#### **III.2.1.2.3. Age de la femme à la première grossesse**

Les femmes n'ayant pas d'enfant ou âgées de plus de 30 ans au moment de leur première maternité, sont exposées à un risque de cancer du sein légèrement plus élevé que les femmes ayant un premier enfant avant l'âge de 25 ans [23]. Il a été démontré que la grossesse protège le sein du développement de tumeurs par la modification des cellules mammaires dans le sens d'une plus grande différenciation. Or, les cellules différenciées sont moins sensibles aux carcinogènes, en particulier hormonaux [23].

#### **III.2.1.2.4. Parité**

La parité plutôt à un âge jeune, semble avoir un effet protecteur. Chaque naissance réduit le risque de cancer du sein d'environ 7 % [44]. D'une part, le nombre de grossesses à terme a un effet dual sur le risque de cancer du sein. Il a été montré une augmentation du risque pendant ou juste après la grossesse. Cette augmentation refléterait l'effet proliférateur sur les cellules tumorales de hauts niveaux d'estrogènes produits pendant la grossesse. D'autre part, un effet protecteur à long terme est communément observé. Cet effet est d'autant plus marqué que le nombre d'enfants est élevé [48].

#### **III.2.1.2.5. Allaitement**

L'effet protecteur de l'allaitement peut être expliqué par un accroissement du degré de différenciation cellulaire chez les femmes ayant allaité. L'allaitement prolonge également la période sans ovulation et retarde le rétablissement des cycles menstruels et de production d'hormones ovariennes [9]. La différenciation complète de la glande mammaire induite par la lactation la mettrait à l'abri des carcinogènes. Au niveau hormonal, il existe une élévation de la prolactine et une diminution de la production en estrogènes, ce qui diminue la durée d'exposition globale aux estrogènes et donc leur effet promoteur au niveau de la carcinogenèse mammaire. L'allaitement diffère également la reprise de cycles ovulatoires [44].

#### **III.2.1.3. Facteurs environnementaux et socioéconomiques**

Ceci suggère le rôle de facteurs environnementaux dans la genèse du cancer du sein. Par ailleurs, les cancers du sein sont plus fréquents chez les femmes célibataires ou à haut niveau socioéconomique [44].

**III.2.1.3.1. Age**

Comme la plupart des cancers, le risque d'avoir un cancer du sein augmente avec l'âge, Le cancer du sein est rare avant 30 ans et son incidence augmente ensuite jusqu'à l'âge de 75 ans. 5% des cancers du sein surviennent après 40 ans [24]. car, le vieillissement cellulaire et les moindres capacités des cellules à réparer les dommages de l'ADN ou à détruire les cellules anormales, facilitant ainsi l'émergence de cellules cancéreuses [46].

**III.2.1.3.2. Sexe**

Le cancer de sein présente une prédominance féminine, il est quasi exclusif aux femmes, car chez l'homme, seulement 1/100 en est atteint [44].

**III.2.1.3.3. Obésité**

L'obésité aggrave le risque de cancer du sein, et en particulier de prolifération rapide de cancer. L'excès de tissus adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes, de plus, après la ménopause, l'aromatation des androgènes dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'oestrogènes circulants [23, 42].

**III.2.1.3.4. Consommation d'alcool**

Augmentation en moyenne de 30% du risque de cancer du sein. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 7 % par absorption de 10 g d'alcool par jour [23].

**III.2.1.3.5. Tabac**

Il existe peu d'études sur le sujet. Quelques équipes ont montré un plus grand risque de cancer du sein chez les fumeuses, d'autres une implication du tabagisme passif [47].

**III.2.1.3.6. Alimentation**

Une ration calorique quotidienne élevée et une surconsommation de graisse d'origine animale sont de véritables facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein [46].

**III.2.1.3.7. Exercice physique**

La plupart des études retrouvent une diminution du risque chez les femmes ayant eu une activité physique même après la ménopause, sans tenir compte du type d'activité ou de son intensité [44].

**III.3. Prévention**

Prévenir un cancer du sein n'est malheureusement pas possible, mais les femmes peuvent faire en sorte de maintenir le risque de contracter la maladie au plus bas de la manière suivante:

- Eviter le surpoids;

- Ne pas fumer; Ne consommer pas l'alcool;
- Veiller à une alimentation saine et équilibrée;
- Avoir une activité physique suffisante;
- Allaiter le plus longtemps possible;
- S'abstenir de prendre des produits à base d'hormones de synthèse et se laisser conseiller par le médecin.

Pour le dépistage précoce du cancer du sein, il convient de recourir à deux procédés: l'auto-examen régulier et mensuel des seins et des examens de mammographie réguliers aux femmes à partir de 50 ans. Chez les femmes qui présentent un risque familial ou un terrain héréditaire particulier [48].

### **III.4. Dépistage**

On appelle dépistage le fait de mettre en évidence, par la mammographie, un cancer encore "muet", c'est-à-dire sans signe extérieur de sa présence. Le symptôme le plus évident pour dépister un cancer du sein est la présence d'une masse solide de la peau dans le sein. Celle-ci est généralement détectable par le médecin lors d'une palpation [8]. Des symptômes annexes du cancer du sein sont parfois observés : rougeur, lésion du mamelon,... Une douleur peut être ressentie mais ce n'est pas un symptôme pour diagnostiquer un cancer du sein puisque beaucoup de femmes ressentent une douleur à l'approche de leurs règles [48].

#### **III.4.1. Mammographie**

La mammographie a pour but de déceler au plus tôt des anomalies avant même qu'elles n'aient provoqué des symptômes cliniques. Elle peut permettre, ainsi, de détecter des cancers bien avant qu'ils ne soient palpables [8]. Dans la mammographie ou mastographie, les appareils utilisés sont les mammographies ; ils utilisent des doses faibles de rayons-X spécialement conçus pour visualiser la structure mammaire [24].

#### **III.4.2. Échographie mammaire**

L'échographie est complémentaire, mais ne peut jamais remplacer la mammographie. Elle peut aider à localiser l'anomalie pour faciliter un prélèvement [46]. Cet examen est pratiqué par un radiologue. Une échographie est très utile pour voir la nature, liquide ou solide, des nodules palpés ou découverts sur une mammographie [8].

### **III.4.3. Imagerie par résonnance magnétique (IRM)**

L'IRM mammaire est un examen de seconde intention qui permet de préciser la taille et les rapports des lésions volumineuses et de détecter les récidives à un stade plus précoce [47]. Il permet de différencier les tissus pathologiques des tissus sains et de réaliser une "cartographie" très précise et en trois dimensions des tumeurs [8]. Il permet aussi d'orienter la décision de chirurgie initiale en statuant sur la présence de lésions multifocales ou multicentriques, la présence de lésions controlatérales ou d'atteintes ganglionnaires diffuses[47].

## **III.5. Diagnostic**

La découverte de la tumeur, ou autre anomalie, peut être faite par la patiente elle-même ou par le médecin examinant les seins d'une façon systématique à l'occasion d'une consultation pour un autre problème, soit à l'occasion d'une opération de dépistage [49]. Grace aux méthodes de diagnostic actuelles, le cancer mammaire peut être découvert a temps et a un stade précoce [24], Le diagnostic de certitude de cancer du sein est obligatoirement cytologique ou histologique, lorsqu'une anomalie mammaire a été dépistée, une ponction ou biopsie doit être réalisée. Même si la lésion est très suspecte en mammographie ou échographie [8].

### **III.5.1. Diagnostic cytologique ou histologique**

#### **III.5.1.1. Lésion palpable**

Ce type de biopsie est le plus souvent utilisé et constitue donc la méthode standard. Une ponction cytologique consiste à prélever des cellules au niveau d'une anomalie du sein. à l'aide d'une seringue et d'une aiguille fine. Les cellules sont analysées au microscope afin d'identifier la nature de la lésion [43, 8].

#### **III.5.1.2. Lésion de boule (Nodule non palpable)**

la ponction ou biopsie percutanée consiste à prélever des fragments de tissus au niveau d'une anomalie du sein, à l'aide d'une aiguille, à travers la peau, qui sera faite sous repérage soit par échographie, soit par mammographie [8].

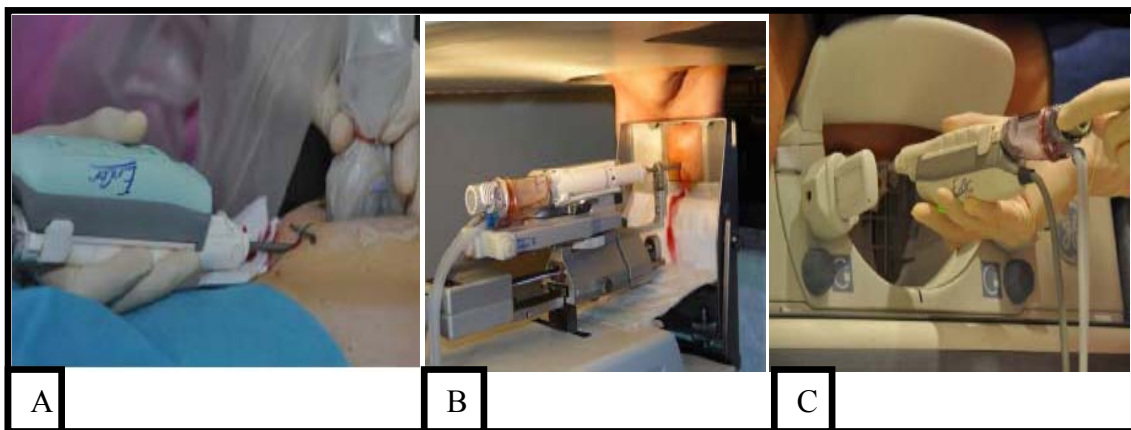
#### **III.5.1.3. Microcalcifications**

Il peut s'agir d'une biopsie stéréotaxique ambulatoire sous anesthésie locale ou d'une biopsie diagnostique sous anesthésie générale permettant l'exérèse en monobloc de la lésion.

Selon le diamètre de l'aiguille utilisée, on parle de microbiopsie (3 à 5 millimètres) ou de macrobiopsie (5 à 10 millimètres). Lorsque le guidage est réalisé par une mammographie, Les microbiopsie et macrobiopsie sont des techniques de diagnostic : ce ne sont pas des traitements. Elles ne remplacent donc pas la chirurgie en cas de cancer. Une biopsie n'aggrave pas le cancer [16, 8].

### III.5.2. Biopsie chirurgicale

Une biopsie chirurgicale consiste à enlever, par chirurgie, une partie ou la totalité d'une anomalie au niveau du sein, identifiée au préalable par des examens d'imagerie . Elle est rarement effectuée et uniquement nécessaire dans le cas où une biopsie percutanée n'a pas permis de faire le diagnostic de cancer, Ce type de prélèvement est réalisé par un chirurgien, sous anesthésie générale[8].



**Figure I.16:** procédure de macrobiopsie A :sous échographie B : sous stéréotaxie C : sous IRM [16].

### III.6. Bilan d'extension

On dispose également d'un certain nombre d'examens pour savoir si la maladie s'est étendue à d'autres parties de l'organisme, stade de la maladie, On évalue la taille de la tumeur, l'existence clinique d'un envahissement ganglionnaire, puis la présence de métastases à distance du sein [49]. Ils constituent le "bilan d'extension". Seront pratiqués analyses de sang, radiographie thoracique, scintigraphie osseuse et bilan biologique, avec notamment dosage des marqueurs tumoraux (CA15-3). Le cancer du sein pouvant essaimer dans les poumons, le foie, les os ou le cerveau, Il s'agit de la "classification T.N.M" [8], de l'UICC de 1997, révisée en 2002, à l'issue de l'examen Cette classification évalue la taille de la tumeur (T), recherche la présence d'un ganglion suspect ou envahi (N) et des signes cliniques en faveur

d'une atteinte métastatique (M) [46]. Un bilan d'imagerie d'extension est recommandé pour les tumeurs cT3-T4 ou N+. En raison des particularités du cancer du sein en Algérie, à savoir l'âge jeune de survenue et l'agressivité, un bilan d'extension sera demandé pour toutes les patientes :

- **T1N0M0** : échographie abdominale et telethorax.
- **T2, T3, T4 N1,N2,N3** : une scintigraphie osseuse à la recherche de métastases osseuses ; et une TDM thoracoabdominale à la recherche de métastases viscérales [48].

### **III.7. Facteurs Pronostiques**

les facteurs pronostiques, qui influencent l'évolution de la tumeur et permettant de prédire l'évolution clinique de la maladie, c'est-à-dire le risque de récurrence, d'apparition de métastases ou de mortalité qui permettent de prévoir la réponse à un traitement spécifique [46, 42].

#### **III.7.1. Envahissement ganglionnaire histologique**

Le risque d'atteinte ganglionnaire est directement corrélé à la taille de la tumeur en cas de lésion invasive. L'atteinte ganglionnaire axillaire est le principal facteur de risque de récurrence locorégionale [46].

#### **III.7.2. Taille et le grade de la tumeur**

Plusieurs études rapportent que la taille tumorale clinique et le stade ont une valeur pronostique. La taille est mesurée sur la pièce anatomique ou sur coupe histologique pour les tumeurs de moins de cinq millimètres . Le grade histo-pronostique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR), Il s'applique à tous les carcinomes infiltrants [42, 46].

#### **III.7.3. Présence d'embolies vasculaires péri-tumorales**

La présence d'embolies tumorales dans les lymphatiques situés en périphérie de la tumeur est associée à un risque de rechute locale et de survenue de métastases [46].

#### **III.7.4. Récepteurs hormonaux**

les récepteurs hormonaux sont également des facteurs de bon pronostic [46]. Les récepteurs d'œstrogènes et de progestérones (RE, RP) recherchés par immunohistochimie(IHC) sur des coupes histologiques C'est le cas d'une petite tumeur de découverte microscopique ou d'une tumeur ancienne avec diffusion métastatique [24].



### III.7.4.1. Surexpression de HER2

La détermination du statut de HER2 (human epidermal growth factor Receptor 2, her2/neu, ErbB2), il s'agit essentiellement d'un facteur prédictif depuis la découverte du trastuzumab. dans le cancer du sein est devenue un enjeu important avec la mise au point du médicament Herceptin ciblant spécifiquement les cellules surexprimant HER2. La technique IHC peut visualiser et quantifier la molécule cible sur une coupe de tissu [46, 24].

### III.7.4.2. Marqueurs de prolifération

Le Ki 67 évalue le nombre de cellules engagées dans le cycle de division cellulaire pour établir le grade SBR [44], c'est un marqueurs de prolifération peuvent être utilisés, l'expression de Ki67 par immunohistochimie ou la détermination du pourcentage de cellules en phase S (synthétisant l'ADN) par cytométrie en flux ou en analyse d'image. Il a été démontré que l'expression de Ki67 dans les carcinomes mammaires est associée à un mauvais pronostic, mais les seuils de positivité varient dans la littérature de 1 à 20 % [13].

## III.8. Traitement

Depuis plusieurs années, les femmes atteintes de cancer du sein bénéficient de traitements de plus en plus efficaces. De plus en plus personnalisée, la prise en charge dépend du stade d'évolution de la tumeur, de ses caractéristiques, de l'âge et de l'état de santé de la patiente [8]. En plus du traitement chirurgical local s'ajoutent des traitements néo-adjuvants(pré-opératoire) ou adjuvants (post-opératoire) que sont la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie, la thérapie ciblée ou encore à une association d'une ou de plusieurs de ces modalités thérapeutiques [1].

### III.8.1. Chirurgie

La chirurgie est en général la première ligne de prise en charge thérapeutique.il varie en fonction du stade et de potentiel évolutif de la tumeur. Elle se nomme mastectomie. La mastectomie est partielle ou totale. On y ajoute presque toujours une chirurgie aux ganglions lymphatiques de l'aisselle [1, 8].

#### III.8.1.1. Mastectomie partielle ou tumorectomie

Le chirurgien enlève le tissu cancéreux (tumeur) ainsi qu'un peu de tissu sain autour de la tumeur. On la nomme aussi chirurgie conservatrice du sein [1].

### III.8.1.2. Mastectomie totale Le sein est entièrement retiré

Les glandes mammaires, le tissu gras, le mamelon et de la peau. Cela se fait dans environ 20 % à 25 % des cas de cancer du sein [1].

### III.8.1.3. Chirurgie aux ganglions lymphatiques

Le cancer du sein est un cancer très lymphophile, les ganglions axillaires étant atteints dans près de 50 % des cas au moment du diagnostic [46].

Le statut ganglionnaire étant par ailleurs considéré comme le paramètre pronostique le plus important, l'exploration axillaire, par curage ou par la technique du ganglion sentinelle, est donc systématiquement réalisée pour tous les cancers infiltrants du sein [8, 46].

## III.8.2. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement locorégional utilisant des rayons à haute énergie pour détruire les cellules tumorales et les empêcher de se multiplier [48].

La mastectomie partielle doit généralement être suivie de radiothérapie afin de détruire les cellules cancéreuses. Elle réduit le risque qu'une tumeur réapparaisse. En cas de mastectomie totale, la radiothérapie n'est pas toujours nécessaire [8].

La radiothérapie agit par l'intermédiaire de radiations ionisantes (rayons X, rayons  $\gamma$ ) la création d'ions et de radicaux libres a une action sur le cytoplasme, la membrane et surtout l'ADN avec rupture de brins, altération des bases, destruction d'ADN par des cassures chromosomiques, la cellule altérée avec 3 conséquences :

- la mort instantanée,
- la mort différée de type cellulaire reproductive,
- des lésions sublétales qui peuvent être réparé [5],

Dans le cadre de cancer du sein utilisée te technique d'irradiation externe, qui il est effectués sur 5à7 fois par semaine, Il existe un risque un de repopulation tumorale par réparation sublétales et reproductif, si l'étalement est trop court, l'irradiation peut entraîner des accidents(nécrose) [6].

### III.8.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie utilise une classe de médicaments, appelés antinéoplasiques. Pour le cancer du sein, elle est habituellement administrée après la chirurgie. Qui sert d'empêcher les cellules dans le cycle cellulaire de se diviser [5, 8].

### III.8.4. Hormonothérapie

L'hormonothérapie ne sera pas administrée en même temps que la chimiothérapie. L'hormonothérapie est administrée après la radiothérapie. Le cancer du sein ont pour caractéristique d'être hormonosensible, ce qui signifie que les hormones féminines (œstrogènes, progestérone), L'hormonothérapie est un traitement qui consiste à empêcher l'action stimulante des hormones féminines sur les cellules cancéreuses, et La définition de la positivité est la présence de RE et/ou de RP dans au moins 1% des cellules [48, 49, 50].

On distingue deux types d'hormonothérapie :

- les traitements médicamenteux, qui agissent par voie générale, c'est-à-dire dans l'ensemble du corps, sur toutes les cellules sensibles aux hormones. On parle de traitement systémique ;
- les traitements non médicamenteux, qui consistent à stopper la production d'œstrogènes par les ovaires en les retirant par une intervention chirurgicale (ovariectomie) ou en les irradiant (radiothérapie) [49].

Il existe 2 types de médicaments anti-hormonaux.

- Les anti-œstrogènes, comme le tamoxifène (Nolvadex-D®) qui se fixe à la surface des cellules cancéreuses, sur les récepteurs normalement occupés par les œstrogènes. Ce médicament est administré par voie orale sous forme de comprimés.
- Les inhibiteurs de l'aromatase : l'anastrozole (Arimidex®), le letrozole (Femara®) et l'exémestane (Aromasin®). Ils empêchent la production d'œstrogènes par les tissus gras et les glandes surrénales. On utilise ces médicaments seulement chez les femmes ménopausées. Il s'agit également de comprimés administrés par voie orale [8].

### III.8.5. Thérapie ciblée

Les thérapies ciblées agissent comme leur nom l'indique, contre une molécule bien identifiée et connue pour être impliquée dans le développement et la prolifération du cancer. Cette molécule cible n'est pas forcément le point de départ de la cancérogénèse mais elle peut être impliquée plus en aval dans la prolifération tumorale [51].

### **III.8.5.1. Traitement du récepteur HER2**

Chez les femmes atteintes d'un cancer du sein infiltrant, les cellules cancéreuses surexpriment le gène HER2. On dispose aujourd'hui de deux traitements ciblés sur ce récepteur HER2 : le trastuzumab(Herceptin®), et le lapatinib, qui sont capables de bloquer les récepteurs HER2. Ces traitements sont le plus souvent associés à une chimiothérapie [8, 49].

### **III.8.5.2. Traitement anti-angiogénique**

La cellule tumorale secrète des facteurs stimulant la vascularisation de la tumeur et favorisant ainsi sa croissance. Le facteur principal est dénommé VEGF (Vascular Epithelial Growth Factor). Un médicament peut bloquer ce facteur et inhiber la vascularisation de la tumeur : il s'agit du (Bevacizumab). Des études récentes ont montré l'intérêt d'associer ce médicament à des chimiothérapies à base de taxanes [48].

### **III.8.5.3. Thérapies à base d'anticorps**

Les anticorps font partie de notre système immunitaire. Ils sont automatiquement activés par l'organisme pour combattre les intrus (agents pathogènes, bactéries, virus, etc.) et peuvent, jusqu'à un certain point, lutter contre les cellules cancéreuses. Ces anticorps peuvent se fixer sur ces cellules, qui présentent à leur surface des récepteurs spécifiques et la privent ainsi d'une des bases nécessaires à sa survie ou à sa division. Le système immunitaire identifie la cellule ainsi marquée comme étrangère et se met lui aussi à la combattre [43].

*Chapitre II:*

*Matériels et*

*Méthodes*

## **1. L'objectif de l'étude**

Notre Étude comporte deux parties distinctes ; la première consistait à comparer une population de femmes atteintes d'un cancer du sein (n=80) avec une population témoin comportant 80 femmes saines. La deuxième partie s'orientait vers une étude génétique de quelques cas de femmes malades susceptibles d'avoir une prédisposition héréditaire au cancer du sein (10 cas).

## **2. Lieu et période de l'étude**

Notre enquête, qui s'est étalée du 01 février 2017 jusqu'au 30 avril 2017, a été réalisée au sein des établissements de santé publique suivants :

- L'établissement public sanitaire hospitalier (EPSH) Bouguerra Boulaares situé à Bakkaria (wilaya de Tébessa) plus précisément au niveau du service d'oncologie et au sein du laboratoire d'analyses médicales.
- L'établissement public sanitaire de proximité (EPSP) situé à Bir-El-Ater, un dispositif permettant à certaines personnes d'avoir un accès gratuit aux soins médicaux.

## **3. Population cible**

Notre population cible est constituée d'un groupe de femme atteintes d'un cancer du sein (sporadique ou héréditaire) venant en consultation au service d'oncologie à l'ESPH de Bakkaria (80 cas).

### **3.1. Critères d'inclusion**

Nous avons admis dans notre échantillon des femmes atteintes du cancer de sein venues de différentes régions de la wilaya de Tébessa pour consultation médicale et/ou une séance de chimiothérapie au niveau de service d'oncologie de l' EPSH-Bakkaria.

### **3.2. Critères d'exclusion**

Nous avons exclu de cette étude les patientes ayant des carcinomes mammaires diagnostiqués par les médecins d'anatomopathologie au service. Ainsi que, les femmes présentant seulement des nodules. Toute femme n'ayant pas un cancer de sein diagnostiqué a été également exclue,

## **4. Population témoin**

### **4.1. Critères d'inclusion**

Nous avons inclus des femmes saines qui ne souffrent pas de cancer du sein ou un autre type du cancer.

## 4.2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu de notre population témoin les sujets, ayant une pathologie concomitante pouvant influencer leurs paramètres hépatiques, hématologiques ou rénal (néphropathie, anémie, thrombopénie, déficience immunitaire, hépatite... ). Ainsi que toute personne étant sous traitement pouvant modifier la prolifération cellulaire.

## 5. Déroulement de l'enquête

Notre enquête portait sur un échantillon de 160 femmes, répartis sur une période de trois mois ; de 01 février jusqu'à 30 avril 2017, nous avons utilisé un questionnaire de renseignements comportant différentes rubriques concernant les données, anthropométriques, socioéconomiques, cliniques des femmes atteintes. Toutes les femmes qui ont répondu aux questions, ont fait l'objet d'un prélèvement du sang veineux (**voire annexe**).

## 6. Questionnaire

Dans un premier temps, nous avons réalisé un pré-questionnaire, qui a subi des modifications sur certaines questions tandis que d'autres questions ont été supprimées, selon la richesse des dossiers médicaux par les informations sur l'aspect clinique et thérapeutique des patientes.

L'homogénéité de l'interrogatoire est assurée pour les deux groupes de femmes et les mêmes bilans sanguins ont été effectués.

Les accords suivants ont été recueillies : âge ; poids; taille ; tour de taille ; profession ; niveau socioéconomique ; états matrimoniales ; nombre des enfants ; nombre de grossesse ; nombre d'allaitement ; l'âge de la puberté ; antécédents personnels ou familiaux du cancer ; sein d'atteintes ; taille ; grade et classification de la tumeur

## 7. Les données sociodémographiques

**7.1. Age :** la distribution de la population a été réalisée en fonction des tranches d'âge suivantes :

<30, [30 à 40[, [40 à 50[, [50 à 60[et >60 ans

### 7.2. Statut matrimonial

Les patientes sont subdivisées en 4 groupes selon leur état personnel.

- **Groupe 1 :** Célibataire
- **Groupe 2 :** Marié
- **Groupe 3 :** Divorcé
- **Groupe 4 :** Veuve

### 7.3. Profession

Les femmes de notre population sont classées selon quelles soient actives, retraitées ou femmes au foyer.

### 7.4. Niveau socioéconomique

La nouvelle grille des salaires de la fonction publique comporte 17 catégories et 7 subdivisions [50]. Ces catégories sont classées en cinq groupes :

**1. Groupe exécution :** comporte 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 comportant les enseignants, directeurs des écoles primaires et adjoints techniques... ;

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

**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 l'ONS 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. 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, et selon l'états des patientes comme suit :

- **Niveau bas :** revenu < 50 000 DA ; comprenant les groupes 1,2 et 3
- **Niveau moyen :** 50 000 DA ≤ revenu < 80 000 DA ; comprenant le groupe 4
- **Niveau élevé :** revenu ≥ 80 000 DA ; englobant le groupe 5

### 7.5. Niveau d'instruction

Selon les données de l'ONS et suivant le niveau d'étude des femmes atteintes, elles sont classées en 3 groupes :

- **Niveau bas** (analphabète, primaire)
- **Niveau moyen** (moyen et secondaire)
- **Niveau supérieur** (universitaire)



## 7.6. Résidence

Le milieu original des patientes a été noté, selon qu'il soit rural ou urbain.

## 8. Les données anthropométriques et gynéco-obstétriques

### 8.1. Indice de masse corporelle (IMC)

Il permet d'évaluer la corpulence d'un individu. Il est calculé à partir de la formule suivante :

$$\text{IMC} = \text{poids (kg)} / [\text{taille (m)}]^2$$

Les mesures du poids a été faite à l'aide d'une pèse personne utilisée au niveau de service d'oncologie.

La mesure de la taille a été faite à l'aide d'un mètre-ruban de couturière

La classification de l'IMC selon l'OMS est représentée dans le **Tableau 1** :

**Tableau II.1** : La classification de l'IMC selon l'Organisation mondiale de la santé OMS en 2007

(IMC en kg. m <sup>-2</sup> )	Interprétation
IMC < 17.9	Maigreur
18 ≤ IMC ≤ 24.9	Corpulence normale
25 ≤ IMC ≤ 29.9	Surpoids
IMC ≥ 30	Obésité

### 8.2. Age de la ménarche

L'âge de la ménarche a été subdivisé en tranche d'âge suivante : [11-13], [14-16], [17-19] et enfin [20-25].

### 8.3. Ménopause

Les femmes de notre population sont comparées selon qu'elles soient ménopausées ou non.

### 8.4. Nombre de grossesses

Le nombre de grossesses des deux groupes sain et atteint a été subdivisé en groupe suivant : 0, [1-3],[3-6] et >6.

### 8.5. Nombre d'allaitements

Le nombre d'allaitement des deux groupes sain et atteint a été subdivisé en groupe suivant : 0, [1-3],[3-6] et >6.

### 8.6. Allaitement bilatéral et unilatéral

Les femmes allaitantes des deux groupes sont comparées dans selon qu'elles aient allaité avec 1 sein ou des deus sein.

## 9. Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins sont faits le matin à jeun, sur la veine du pli du coude, dans les tubes secs qui ont été centrifugés par la suite, afin de récupérer le sérum à partir duquel des dosages sériques des paramètres biochimiques ont été effectués, ainsi dans les tubes avec anticoagulant (EDTA) pour l'hémogramme (FNS). Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise. Aussi, nous avons consulté les dossiers des patientes au sein des archives pour récupérer les résultats d'analyse hormonale, le marqueur tumoral (CA-15-3) et l'indice de prolifération (Ki67).

Les paramètres concernés sont les paramètres hématologiques (FNS) et biochimiques (urée, créatinine, transaminases). Les analyses ont été effectuées au sein du laboratoire central des analyses médicales du L'EPSH-Bakkaria. Leur détermination est faite grâce aux kits de dosage BIOMAGREB.

### 9.1. Numération de la formule sanguine (FNS)

L'analyse hématologique est aussi appelée numération formule sanguine (FNS), qui permet de mesurer le nombre absolu de cellules contenues par unité de volume de sang. L'hémogramme est effectué par le Coulter en utilisant des tubes complexant (EDTA).

- **Analyses quantitatives de globules rouges**

Le nombre des globules rouges présents dans un échantillon de sang peut être apprécié par trois mesures; celle du nombre de globules rouges, et celle du taux d'hémoglobine.

- **Numération quantitative des globules blancs**

Les globules blancs sont des cellules mobiles possédant tous des organites fondamentaux de défense de l'organisme.

- **Numération quantitative des plaquettes**

Les plaquettes sont les principaux acteurs de l'hémostase primaire.

- **Hémoglobine**

L'hémoglobine assure le transport du *fer*, la carence en hémoglobine est la principale cause de l'anémie chez les cancéreux.

Les valeurs normales des paramètres hématologiques sont :

**Globules blancs : 4-10.103/mm<sup>3</sup>**

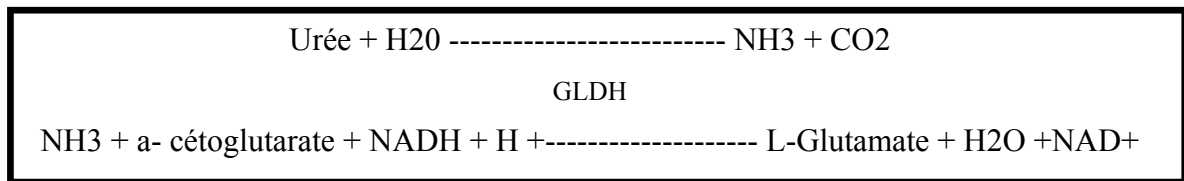
**Globules rouges : 3.8-5.106/mm<sup>3</sup>**

**Plaquettes : 150-450.103/mm<sup>3</sup>**

**Hémoglobines : 11.0-17.5. 103/mm<sup>3</sup>**

## 9.2. Urée

L'urée est dosée selon la méthode colorimétrique enzymatique de Berthelot. L'uréase catalyse l'hémoxyde de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH<sub>3</sub>) et en anhydride carbonique (CO<sub>2</sub>). L'ammoniac formé est incorporé à l' $\alpha$  cétooglutarate par l'action du glutamate déshydrogénase (GLDH) avec oxydation parallèle de la NADH à la NAD<sup>+</sup> :

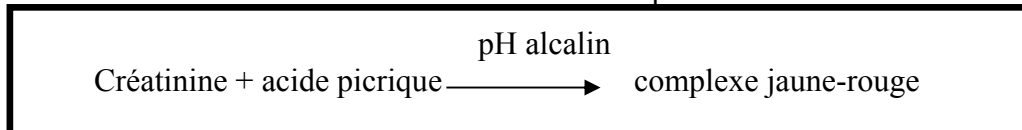


La diminution de la concentration de NAD<sup>+</sup> dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé.

**Valeurs usuelles : 0.10 \_ 0.50g/l.**

## 9.3. Créatinine

La créatinine est dosée selon la méthode colorimétrique cinétique de Jaffé. Le test de la créatinine est basé sur la réaction de cette dernière avec le picrate sodium.



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine présente dans l'échantillon testé.

**Valeurs usuelles : 5-11mg/l.**

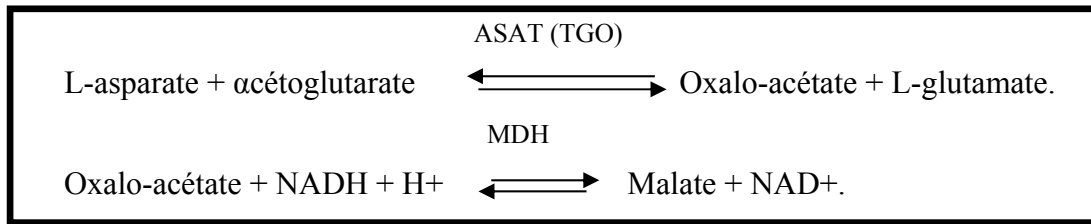
## 9.4. Transaminases

Les transaminases permettent le transfert du groupement aminé d'un acide aminé sur un acide  $\alpha$ -cétonique. Qui est alors transformé en acide cétonique correspondant et l'acide acétonique en acide aminé. Les deux principales réactions de transamination sont catalysées par les (TGO) et (TGP). La détermination des activités enzymatiques des transaminases se fait au niveau sérique.

L'enzyme transaminase catalyse le transfert du groupe amine de l'aspartate (pour la TGO) ou de l'alanine (pour la TGP) vers l'oxaloglutarate avec formation de glutamate et d'oxaloacétate (pour la TGO) ou du pyruvate (pour la TGP).

### 9.4.1. Dosage de l'aspartate- amino- transférase ASAT ou TGO

L'aspartate- amino- transférase est dosée par méthode cinétique. Le principe de dosage repose sur la réaction suivante:



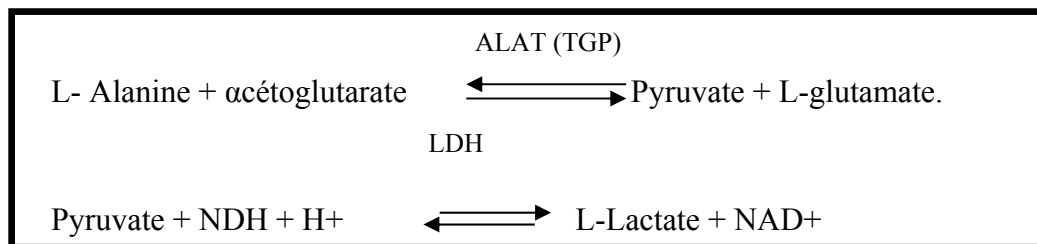
### **MDH : Malate déshydrogénase**

Le taux de variation de la différence d'absorbance à 405 nm est causé par la conversion de NADH en NAD<sup>+</sup> et est directement proportionnel à la quantité d'ALAT présente dans l'échantillon.

*Valeurs usuelles : 0 - 40 U/L.*

#### **9.4.2. Dosage de l'alanine- amino-transférase (ALAT ou TGP)**

L'alanine amino-transférase est dosée par méthode cinétique. Le principe de dosage repose sur la réaction suivante:



### **LDH : Lactate déshydrogénase**

Le taux de variation de la différence d'absorbance à 405 nm est causé par la conversion de NADH en NAD<sup>+</sup> et est directement proportionnel à la quantité d'ALAT présente dans l'échantillon.

**Valeurs usuelles : 0 - 40 U/L**

## **10. Paramètres spécifiques aux femmes cancéreuses**

### **10.1. Récepteurs hormonaux RO, RP, et HER2**

Les récepteurs d'œstrogènes et de progestérones (RE, RP) sont le plus souvent recherchés par technique immunohistochimique (IHC) sur des coupes histologiques de tumeurs fixées. La technique IHC permet de localiser précisément les récepteurs hormonaux dans les différents contingents cellulaires [25].

### **10.2. Marqueur CA 15-3**

Le **CA15-3** est un glycoprotéine idéalement mesuré au moment du diagnostic avant d'initier le traitement, et dans la recherche de métastases asymptomatiques au moment du diagnostic d'un cancer du sein [52]. Une absence de baisse du marqueur sous traitement est un signe d'échec thérapeutique et pourra motiver un changement d'option thérapeutique [53].

**Valeur seuil : 30 UI/ml.**

### **10.3. Indice de prolifération Ki67**

Le marqueur Ki67 permet de repérer les cellules non quiescentes inscrites dans le cycle de prolifération. Les techniques immunohistochimique (IHC) de révélation du signal demandent à être régulièrement évaluées par des contrôles qualité internes et externes. Le résultat du dénombrement des mitoses en (score) est exprimé en pourcentage de cellules infiltrantes marquées [51].

Le score du Ki67, un taux inférieur à 10% est considéré comme faible, un taux supérieur à 30% est considéré comme élevé [47].

## **11. Analyse des paramètres de l'examen clinique des femmes cancéreuses**

### **11.1. Sein d'atteinte**

Les femmes malades sont réparties selon la localisation du cancer : les deux seins, sein gauche ou sein droit.

### **11.2. Taille de la tumeur**

La taille de la tumeur qui est en millimètre a été subdivisée en : [1-20[, [20-40[, [40-60[ et [60-80[.

### **11.3. Classification en grade SBR**

La classification histologique de SBR (Scarff, Bloom et Richardson) est basée sur le degré de différenciation des tumeurs, Un grade allant de I à III.

### **11.4. Classification TNM**

Les carcinomes mammaires sont classés selon la nomenclature clinique TNM: Tumor (Tumeur), Node (ganglion lymphatique) et Metastase (Métastase). Ce système de classement reposant sur la taille de la tumeur, le degré d'envahissement des ganglions, la présence ou non de métastase à distance. Pour cette classification nous avons analysé chaque paramètre d'une façon indépendante.

### **11.5. Type histologique**

Les patientes sont classées selon qu'elles aient un carcinome canalaire infiltrant, carcinome lobulaire infiltrant, carcinome canalaire *in situ* et carcinome lobulaire *in situ*.

### **11.6. Métastase et localisation des lésions métastatiques**

Les patientes sont classées selon qu'elles aient un cancer métastatique ou non, les cas métastatiques sont ensuite organisés selon la localisation de la métastase.

### **11.7. Antécédent personnel**

Les antécédents personnels répertoriés chez les patientes sont : valvulo-pathie, césarienne, goitre, appendicite, diabétique, vésicule et anémie.

### **11.8. Antécédent familial de cancer**

L'antécédent familial de cancer (tout type confondu) a été recherché chez toutes les patientes, Ils ont été ensuite classés en fonction des degrés de parenté par rapport à ces dernières. Ce 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>.

Les antécédents sont ensuite classés selon le type de cancer trouvé.

### **11.9. Mastectomie**

Les patientes ont été classé selon qu'elles aient subi ou non une mastectomie total ou partielle

## **12. Les arbres généalogiques**

### **12.1. 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.

### **12.2. Analyses de la ségrégation familiale**

Les analyses de ségrégation familiale étudient la distribution familiale des cancers dans des familles et cherchent 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 essayent d'estimer les risques des sujets susceptibles. Dans le second cas, elles visent à proposer un modèle général expliquant l'excès de risque familial. C'est pour ça différents modèles ont été proposés. Les modèles les plus récents sont le modèle de Gail, de Claus, BRCAPRO, IBIS et IBIS modifié selon SANTEN le BCPCG. Où chacun comporte ces propres critères d'estimation de risque d'avoir une mutation BRCA (**tableau 2**).

Ces modèles permettent d'estimer un risque, c'est-à-dire une probabilité d'être atteint d'un cancer du sein au cours de la vie. Ces modèles intègrent les connaissances sur la transmission des facteurs génétique et demandent de déterminer au préalable : un mode de transmission génétique autosomique dominant [56].

Les modèles IBIS et BOADICEA s'intéressent à l'état histopathologique de la patiente pour déterminer le risque d'avoir une mutation BRCA. Contrairement aux **Claus** et **BRCAPRO** qui se basent sur les critères individuels et familiaux de la patiente. C'est pour quoi. Nous les avons choisis pour interpréter nos pédigrées.

Tableau II.2 : Facteurs de risque individuels et familiaux pris en compte dans les différents modèles étudiés [56].

	Gail	Claus	BRCAPRO	BOADICEA	IBIS	IBIS mod BCPCG
<b>Facteur de risque individuel</b>						
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						
<b>Facteurs de risque familiaux</b>						
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
Âges des apparentés indemnes			x	x	x	x
Cancer de l'ovaire, âge au diagnostic			x	x	x	x
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



### 13. Traitements des données

La collection des informations et leurs traitements ont été faits à l'aide d'un ordinateur pour la saisie et d'un logiciel Excel 2007. Ensuite, l'analyse des résultats a été effectuée à l'aide du logiciel MINITAB dans sa version française 13.0.

La comparaison de certaines variables quantitatives a été faite au moyen du test T de Student. L'analyse des variables qualitatives a été fait au moyen du test de  $\chi^2$ , avec un seuil de signification  $p$  inférieur à 0.05.

Le calcul du risque relatif qui est une mesure statistique souvent utilisée en épidémiologie, mesurant le risque de survenue d'un événement dans un groupe par rapport à l'autre a été réalisé à l'aide d'un logiciel en ligne dont le lien est le suivant :

***[http://www.aly-abbara.com/utilitaires/statistiques/khi\\_carre\\_rr\\_odds\\_ratio\\_ic.html](http://www.aly-abbara.com/utilitaires/statistiques/khi_carre_rr_odds_ratio_ic.html)***

Les résultats sont représentés sous forme des tableaux et des figures.

*Chapitre III :*  
*Résultats*

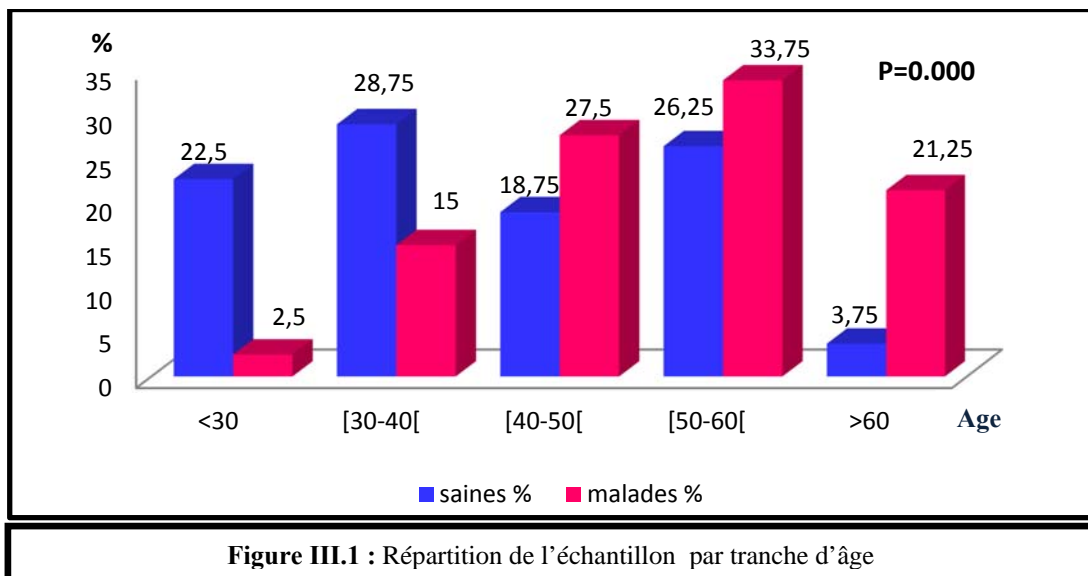
## Comparaison des caractéristiques des femmes cancéreuses et des femmes saines

### I. Comparaison des caractéristiques sociodémographiques

#### I.1. L'âge

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

D'après le test T de Student, l'âge moyen pour le groupe des femmes cancéreuses est de  $50.3 \pm 6.39$  ans, et l'âge moyen pour le groupe des femmes saines est de  $40.4 \pm 13.36$  ans. La différence entre les deux groupes est significative ( $P = 0,000$ ).



Nos résultats montrent que, pour le groupe des femmes malades, les fréquences les plus élevées concernent les tranches d'âge situées après 40 ans (82%). En revanche seulement 17.5% des femmes malades ont moins de 40 ans. Pour le groupe sain les tranches d'âge les plus représentées sont : <30, [30-40[, [40-50[et [50-60[avec respectivement les pourcentages suivants : 22.5%, 28.75%, 18.75% et 26.25%. Seulement 3.75% des femmes saines ont un âge supérieur à 60 ans (**Figure 1**).

#### I.2. Statut matrimonial

La comparaison du statut matrimonial entre les deux groupes sain et atteint montre qu'il y a une différence significative ( $P=0,005$ )

**Tableau III.1** : la répartition des femmes selon leur Statut matrimonial

Statut matrimonial	Saine	%	Malade	%
Célibataire	6	7,5	7	8,75
Marié	<b>73</b>	<b>91,25</b>	<b>59</b>	<b>73,75</b>
Divorcé	0	0	6	7,5
Veuve	1	1,25	8	10
$\chi^2$	13,006			
p	0,005			

On observe que le pourcentage des femmes mariées chez le groupe sain est supérieur par rapport à celui du groupe malade (91.25% vs 73.75%). Le pourcentage des femmes célibataires est très proche entre les deux groupes. En revanche, les fréquences des statuts divorcé et veuf sont supérieurs chez le groupe malade par rapport au groupe sain avec respectivement les pourcentages suivants : (7.5 vs 0 et 10% vs 1.25%)(**Tableau1**).

Le risque relatif RR pour les statuts veuf et divorcé est de 2.05 ce qui signifie que ces femmes courent un risque de 2.05 fois de plus d'être malades par rapport aux autres femmes de notre échantillon

### I.3. Profession

La fréquence majeure pour les deux groupes est celle des femmes au foyer avec 93.75% du groupe sain vs 78.75% du groupe malade.

Les femmes actives atteintes représentent 20% vs 6.25% des femmes saines. 2.5% de femmes retraitées malades vs 0% de femmes saines.

La différence entre le groupe sain et le groupe malade est statistiquement significative (P=0,012), (**Tableau 2**).

Le risque relatif RR pour le statut actif est de 1.65 ce qui signifie que ces femmes dans notre échantillon couraient un risque de 1.65 fois de plus d'être malades par rapport aux autres femmes au foyer et retraitées

**Tableau III.2** : la répartition des femmes selon leur profession

profession	Saine	%	Malade	%
Actif	5	6,25	16	20
Retraité	0	0	2	2,5
Femme au foyer	<b>75</b>	<b>93,75</b>	<b>63</b>	<b>78,75</b>
$\chi^2$	8,8			
p	0,012			

#### I.4. L'état socioéconomique

La comparaison des femmes des deux groupes selon leur niveau socioéconomique montre que la différence n'est pas significative ( $p= 0.250$ ) (**Tableau 3**).

Socioéconomique	Saine	%	Malade	%
<b>bas</b>	<b>78</b>	<b>97,5</b>	<b>74</b>	<b>92,5</b>
<b>moyenne</b>	2	2,5	4	5
<b>haut</b>	0	0	2	2,5
$\chi^2$	2.772			
<b>p</b>	0.250			

Les niveaux socioéconomiques moyen et haut de notre population présentent des pourcentages les moins élevés par rapport à ceux du niveau bas qui est de 92.5% pour les malades et de 97.5% témoin.

#### I.5. Niveau d'instruction

La comparaison des femmes saines et malades selon le niveau d'instruction est représentée dans le **tableau 4**. Les résultats ne révèlent pas une différence significative.

Niveau d'instruction	Saine	%	Malade	%
<b>bas</b>	34	42,5	45	56,25
<b>Moyen</b>	33	41,25	28	35
<b>élevé</b>	13	16,25	7	8,75
$\chi^2$	3,741			
<b>p</b>	0,154			

Pour le niveau d'instruction bas, les femmes malades représentent 56.25% vs 42.5 des femmes saines. Pour le niveau moyen, 35% de femmes malades versus 41.25% des femmes saines. Enfin pour le niveau élevé (niveau universitaire), le pourcentage des femmes saines est supérieur à celui des femmes malades (16.25 vs 8.75).

#### I.6. La résidence

La comparaison des deux groupes de femmes, révèle qu'il y a une liaison entre le milieu de résidence ; urbain ou rural et la maladie avec un ( $P=0,000$ ) **Tableau 5**.

**Tableau III.5 : la répartition des femmes selon leur résidence**

L'origine	Saine	%	Malade	%
Urbain	79	98,75	64	80
Rural	1	1,25	16	20
$\chi^2$	14,809			
p	0.000			

La fréquence des femmes malades d'origine rurale est supérieure à celle des femmes saines de la même origine 20% vs 1.25%. Le risque relatif RR pour le statut rural, est de 2.1 ce qui signifie que ces femmes courent un risque de 2.1 fois de plus d'être malades par rapport aux autres femmes d'origine urbaine.

## II. Comparaison des caractéristiques anthropométriques et gynéco-obstétriques

### II.1. Indice de masse corporelle

L'estimation de la corpulence des femmes est comparée entre les deux groupes (**Tableau 6**). Bien que la différence ne soit pas significative, on observe que pour le statut IMC normal, le groupe malade représente 17.5% vs 21.25% représenté par le groupe sain. Ainsi que les femmes appartenant au groupe atteint ayant un statut surpoids d'IMC sont plus nombreuses avec un pourcentage de 42.5% vs 32.5% pour le groupe sain. Le statut obèse d'IMC est du 35% de groupe malade vs 50% du groupe sain. Et enfin le statut maigre est de 1.25% de groupe malade vs 0% du groupe sain. Le test statistique ne montre pas une différence significative ( $P = 0,158$ ).

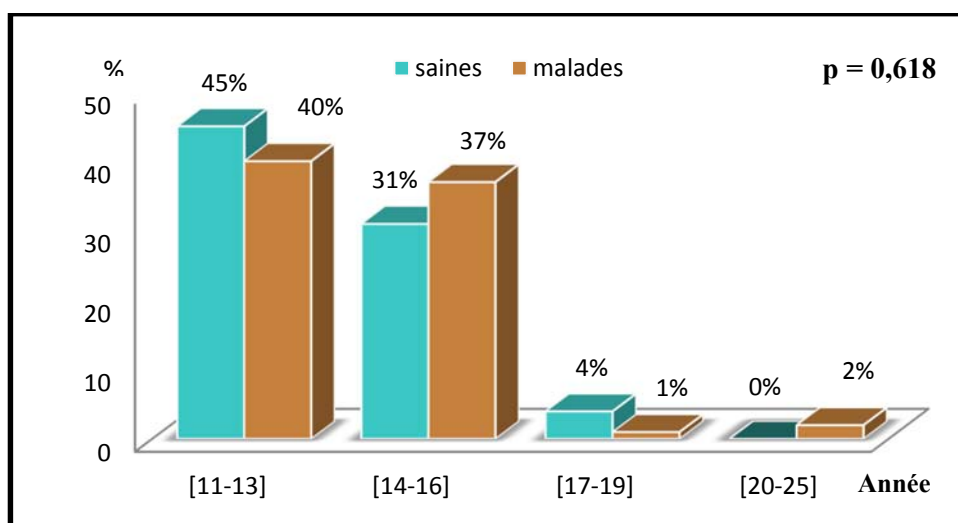
**Tableau III.6: Répartition des femmes selon l'indice de masse**

	saine	malade	Statut
<17,9	0%	1,25%	Maigre
18<IMC<24,9	17,5%	21,25%	Normal
25<IMC<29,9	32,5%	42,5%	Surpoids
$\geq 30$	50%	35%	Obèse
$\chi^2$	4.475		
P	0.158		

### II.2. Age de la ménarche

Dans notre série les deux groupes de femmes ont été comparées selon l'âge de la ménarche (**Figure 2**). Ce dernier est subdivisé en tranches de : [11-13], [14-16], [17-19] et enfin [20-25].

D'après le test de Student, l'âge moyen de la ménarche des femmes saines 13,56( $\pm$ 1,71) ans versus un âge moyen des femmes atteintes 13,71 ( $\pm$  2,07).



**Figure III.2** : Répartition des deux groupes des femmes selon l'âge de la ménarche

Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, 40% de femmes cancéreuses avaient un âge précoce de ménarche (>14) versus 45% de femmes saines. Pour la tranche [14-16], les malades représentent 37% versus 31% des femmes saines. En revanche pour la tranche [20-25], 2% des femmes malades avaient un âge de ménarche très tardive. On observe que 40% des femmes malades ont un âge de ménarche de 14 ans et plus vs 35% de femmes saines.

### II.3. Ménopause

Les femmes de notre population sont comparées selon qu'elles soient ménopausées ou non. Il y a une différence significative entre les deux groupes ( $p=0,015$ ) (tableau 7).

**Tableau III.7** : Répartition des femmes selon leur statut hormonal

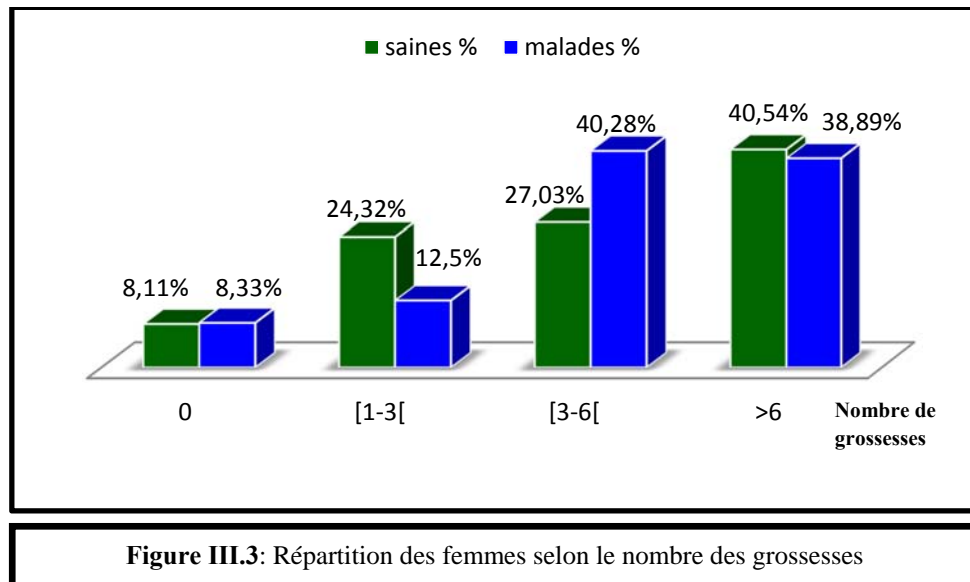
	saines	%	malades	%
<b>Ménopausée</b>	23	28,75	38	47,5
<b>Non ménopausée</b>	57	71,25	42	52,5
<b><math>\chi^2</math></b>	<b>5,961</b>			
<b>p</b>	<b>0,015</b>			

Le pourcentage des femmes ménopausées pour les deux groupes: malade 47.5 % et sain 28.75% inférieur à celui des femmes non ménopausées: 52.5% malades et 71.25% saines. Le risque relatif RR pour les statuts ménopause, est de 1.44 ce qui signifie que ces femmes ont un risque de 1.44 fois de plus d'être malades par rapport aux autres femmes non ménopausées.

#### II.4. Nombre des grossesses

Le nombre des grossesses des deux groupes sain et atteint a été subdivisé en intervalle de 3 grossesses.

D'après le test de Student, le nombre moyen des grossesses du groupe sain est 4.53 ( $\pm$  3.72) grossesse, et du groupe atteint est 4.51 ( $\pm$  3.62). La différence entre les deux groupes n'est pas significative ( $P=0.983$ ) (**figure 3**).

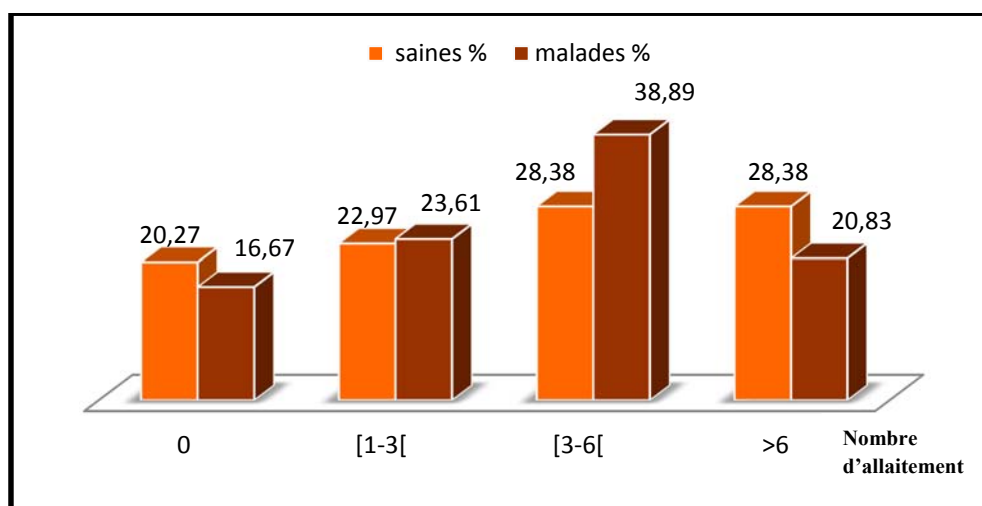


La comparaison entre le nombre des grossesses des deux groupes ne révèle pas une différence significative. Néanmoins, le pourcentage des femmes malades ayant un nombre de grossesse égal ou supérieur à 3 est supérieur à celui des femmes saines avec les valeurs respectives : 79,17% vs 67,57.

#### II.5. Nombre d'allaitement

Le nombre moyen d'allaitement des sains est 3.40 ( $\pm$  3.07) allaitement avec un nombre moyen de 3.04 ( $\pm$ 2.78) des patientes. Bien que la différence entre les deux groupes au nombre d'allaitement n'est pas significative ( $P=0.434$ ) (**figure 4**).





**Figure III.4:** répartition des femmes selon le nombre d'allaitement

Bien que la comparaison entre le nombre des allaitements des deux groupes ne révèle pas une différence significative, le pourcentage des femmes malades ayant un nombre d'allaitement égal ou supérieur à 3 est supérieur à celui des femmes saines avec les valeurs respectives : 59,72% vs 43,24.

## II.6. Allaitement bilatéral et unilatéral

Les femmes allaitantes des deux groupes sont comparées dans le **tableau 8** selon qu'elles aient allaité avec 1 sein ou des deux seins.

.	saine	%	malade	%
<b>bilatéral</b>	64	100%	56	83,58
<b>unilatéral</b>	0	0	11	16,42
<b><math>\chi^2</math></b>	<b>11,471</b>			
<b>p</b>	<b>0,001</b>			

Nos résultats montrent que la fréquence des femmes malades ayant allaité avec un seul sein est largement supérieure par rapport à celle des femmes saines 16,42% vs 0%. Il y a une différence hautement significative entre les deux groupes ( $p = 0,001$ ).

## III. Comparaison des femmes selon le bilan biochimique

### III.1. Formule Numération Sanguine (FNS)

Quelques paramètres hématologiques ont été comparés entre les deux groupes de femmes. Les résultats de comparaison sont présentés dans le **tableau 9** :

**Tableau III.9 : Répartition des femmes selon quelques paramètres hématologiques**

FNS	PLT		HB		GB		GR	
	Saine %	Malade %	Saine %	Malade %	Saine %	Malade %	Saine %	Malade %
<b>Bas</b>	0%	20	3,75	41,25	0%	40	0%	32,5
<b>Normal</b>	100%	63,75	96,25	58,75	100%	53,75	100%	60
<b>Élevé</b>	0%	16,25	0	0	0%	6,25	0%	7,5
$\chi^2$	35.420		30.551		48.130		40.00	
<b>P</b>	<b>0.000</b>		<b>0.000</b>		<b>0.000</b>		<b>0.000</b>	

La comparaison de l'ensemble de ces paramètres hématologiques a révélé une différence hautement significative entre le groupe malade et le group sain. Plusieurs femmes malades (entre 37 et 47%) ont des taux élevés ou bas de ces paramètres.

### III.2. L'urée

Les résultats de comparaison du taux de l'urée chez les femmes saines et malades montrent différence hautement significative ( $p= 0.002$ ) **tableau 10**.

**Tableau III.10 : Répartition des femmes selon le dosage de l'urée**

	Saines	%	Malade	%
<b>Bas</b>	0	0	7	8,75
<b>Normal</b>	79	98,75	66	82,5
<b>Élevé</b>	1	1,25	7	8,75
$\chi^2$	12.666			
<b>P</b>	<b>0.002</b>			

La grande majorité des femmes saines (98.75) ont un taux d'urée normal comparé avec les femmes malades (82.5%). 8.75% des femmes malades ont un taux d'urée bas versus 0% des femmes saines. Enfin 8.75% des femmes malades souffrent d'un taux d'urée élevé versus seulement 1.25% de femmes saines.

### III.3. La créatinine

Le dosage de la créatinine a été comparé entre les deux groupes sain et atteint, d'après les tests statistiques la différence est hautement significative ( $p= 0.000$ )

**tableau 11.**

**Tableau III.11 : répartition des femmes selon le dosage de la créatinine**

	Saine	%	Malade	%
<b>Bas</b>	2	2,5	23	28,75
<b>Normal</b>	75	93,8	57	71,25
<b>Elevé</b>	3	3,75	3	3,75
$\chi^2$	20.046			
<b>p</b>	<b>0.000</b>			

Nos résultats montrent que la plupart des femmes saines ont un taux normal (93.8% vs 71.25% de femmes malades. Alors que 28.75% des patientes ont un taux bas et 3.75% ont un taux élevé.

### III.4. Les Transaminases

Les résultats de comparaison des transaminases (TGO, TGP) sont présentés dans le **tableau 12**. Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes (P = 0.209 pour le TGO; P = 0,173 pour le TGP).

**Tableau III.12 : répartition des femmes selon le dosage de la transaminase**

	TGO				TGP			
	Saine	%	Malade	%	Saine	%	Malade	%
<b>Bas</b>	1	1,25	5	6,25	1	1,25	5	6,25
<b>Normal</b>	70	87,5	64	80	71	88,75	64	80
<b>Elevé</b>	9	11,25	11	13,75	8	10	11	13,75
$\chi^2$	3.135				3.503			
<b>p</b>	0.209				0.173			

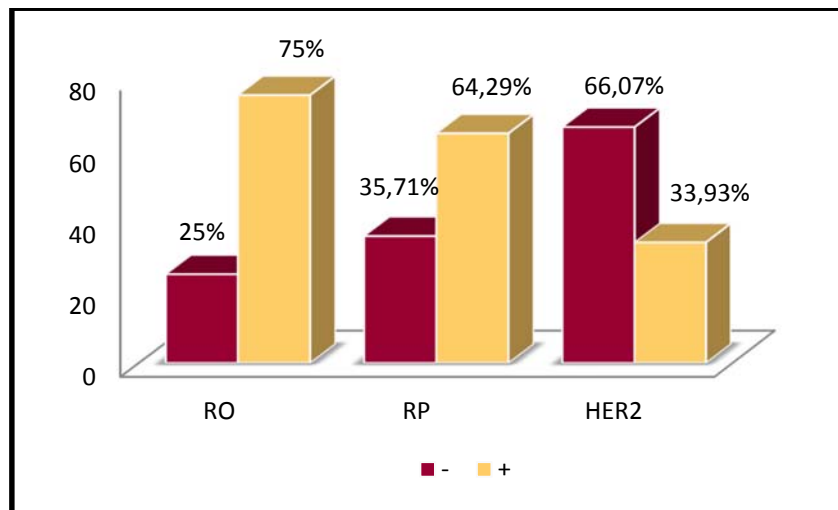
Bien que la différence ne soit pas statistiquement significative, on observe que le nombre des malades ayant des taux bas et élevés des transaminases est supérieur au nombre des femmes saines représentant la même catégorie.

## IV. Analyse des paramètres spécifiques aux femmes cancéreuses

Pendant notre étude nous n'avons pas parvenue à réaliser quelques analyses très spécifiques aux femmes cancéreuses chez les femmes saines. Elles étaient donc extraites du dossier des malades. De ce fait nous analysons ces résultats chez les femmes cancéreuses seulement.

### IV.1. Récepteurs RO, RP et HER2

Dans notre série, pour les récepteurs hormonaux et l'oncogène HER2, les analyses hormonales sont documentées chez 70% des patientes.

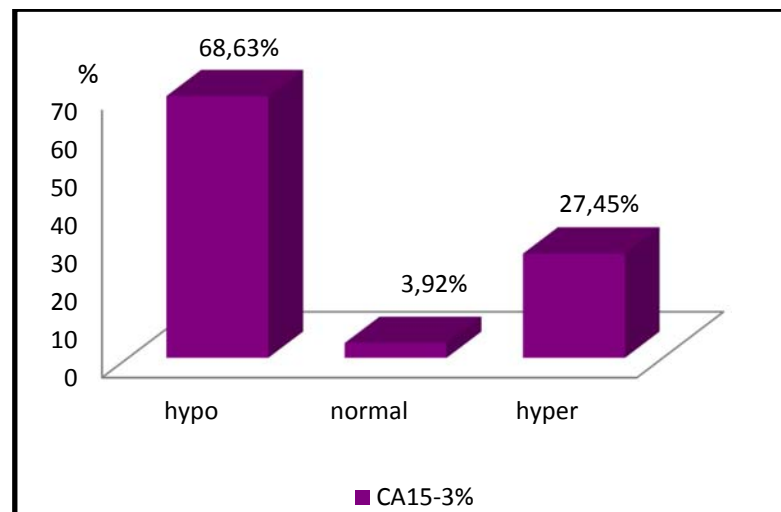


**Figure III.5:** répartition des cas selon l'expression des RH et HER2

Nos résultats montrent que 75% et 64.29 des femmes sur-expriment respectivement les récepteurs RO et RP. En revanche seulement 33.93% des femmes cancéreuses sur-expriment l'oncogène HER2.

#### IV.2. Marqueur tumoral CA15-3

Concernant le bilan d'extension après chirurgie, plus de la moitié de notre patientes (64%) a bénéficié d'un dosage de CA 15-3. Le tableau ci-dessous montre les résultats de dosage de ce marqueur chez les femmes.



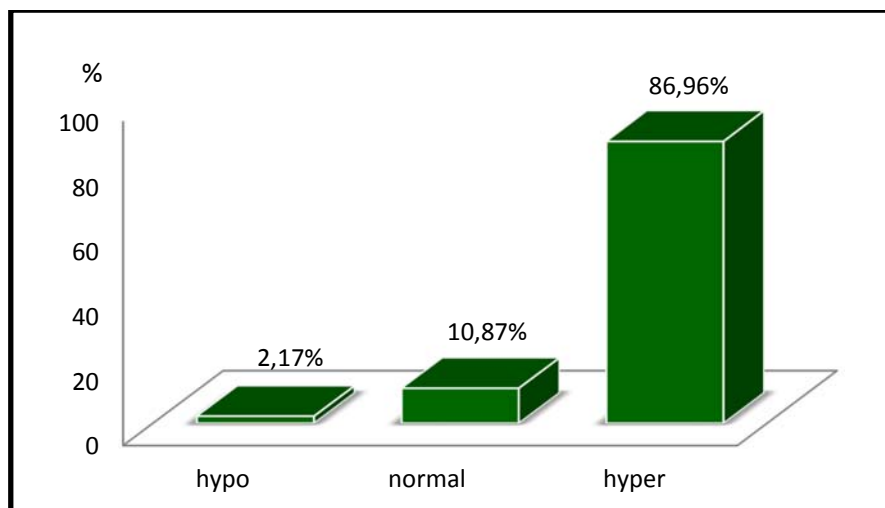
**Figure III.6 :** Répartition des patientes selon le dosage du marqueur tumoral CA-

68.63% des malades ont un taux faible de CA15-3. En revanche, 27.45% ont un taux élevé. Seulement 3.92% qui ont un taux de CA15-3 normal (**Figure 6**).

### IV.3. Le Marqueur Ki 67

L'index de prolifération Ki 67 a été recherché par technique immunohistochimique. Il est documenté chez seulement 43% des patientes.

Dans notre série, 86.96% ayant un hyper Ki 67, alors que 10.87% ayant un taux normal et seulement 2.17% ont un taux faible (**Figure 7**).

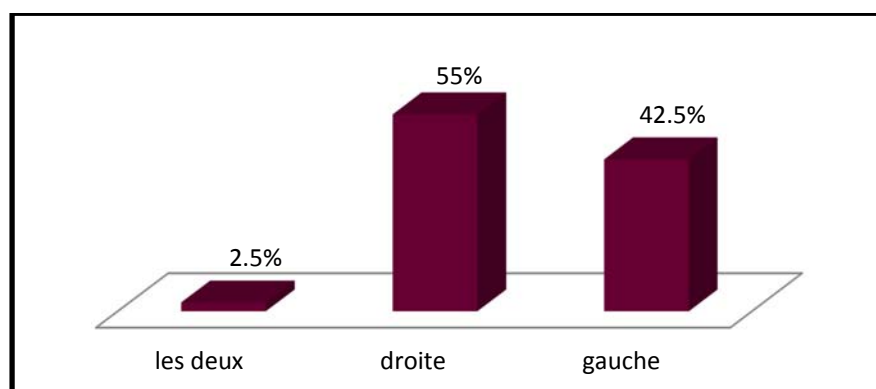


**Figure III.7 :** Répartition des patientes selon le dosage du Ki-67

## V. L'examen clinique

### V.1. Sein d'atteinte

L'examen clinique des cas a permis de déterminer si l'atteinte est bilatérale ou unilatérale **figure 8**.



**Figure III.8:** Répartition des patientes selon leur localisation d'atteintes

Dans notre série, 55% des femmes ont un cancer unilatéral du sein droit, 42.5% un cancer du sein gauche. Seulement 2.5% des femmes cancéreuses présentent un cancer du sein bilatéral.

## V.2. Taille de la tumeur

La taille de la tumeur a été documentée chez 49 cas, soit 61.25% de notre groupe malade. La moyenne de la taille des tumeurs des patientes est de 23mm. La distribution des malades en fonction de la taille de la tumeur est reportée dans le **tableau 13**.

**Tableau III.13:** subdivisée la taille de la tumeur en groupe des intervalles en millimètre

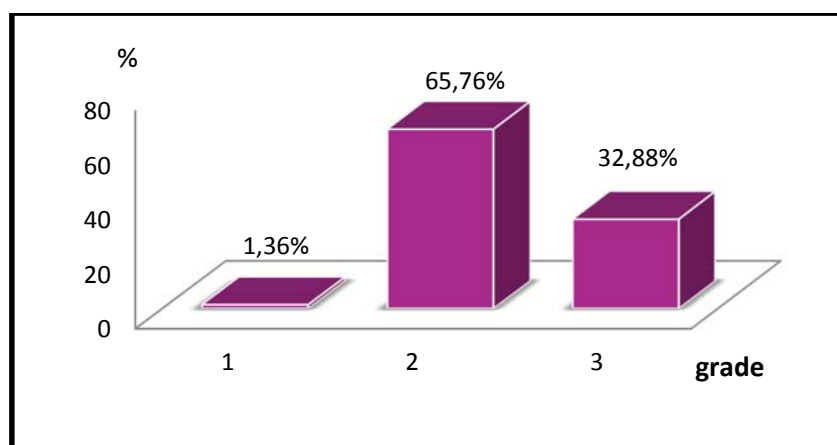
Taille de la tumeur (mm)	nombre	%
[1-20[	13	26.53
[20-40[	29	59.19
[40-60[	4	8.16
[60-80[	3	6,12

Nos résultats montrent que 59.19% des cas ont des tumeurs d'une taille comprise entre 20 et 40. 26.53% des malades ont des tumeurs de 1 à 20 mm. Et enfin, 14.28% des malades ont des tumeurs d'une taille comprise entre 40 et 80mm.

## V.3. Classification en grade (SBR)

La majorité des patientes (91%) ont un grade documenté et 9% ont un grade non documenté.

La classification histopronostique en grade, a révélé que 1.36% des malades sont en grade 1, 65.76% ont un grade 2 et 32.88% sont en grade 3 (**Figure 9**).

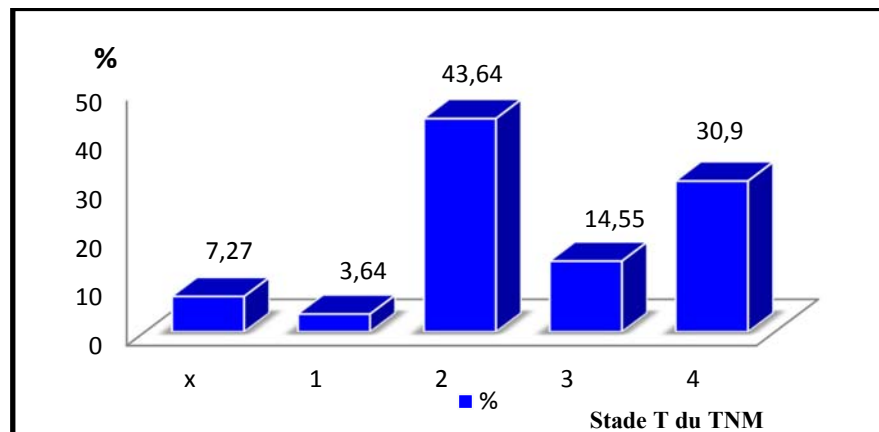


**Figure III.9:** Répartition des patientes selon le grade de la tumeur

## V.4. La classification TNM

### V.4.1. Stade T du TNM

La taille tumorale constitue un facteur pronostique important. Cette dernière est évaluée chez 55 patientes avec une classification TNM documentée (**Figure 10**).

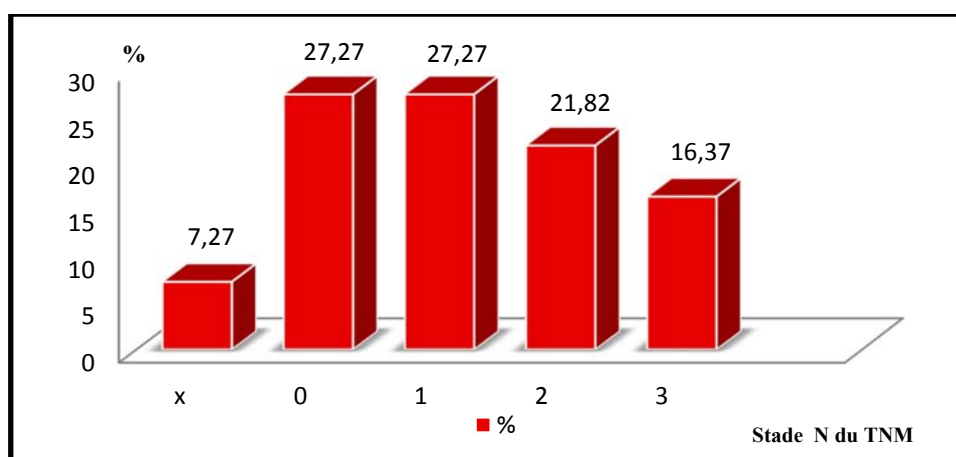


**Figure III.10:** Répartition des patientes selon le stade T de TNM

En effet, le stade de la tumeur n'a pas été précisé chez 7.27% des malades. 43.64% de nos patientes présentent des tumeurs de stade T2, enfin 30.9% de stade T4.

#### V.4.2. Stade N du TNM

Le caractère pris en compte pour prédire l'agressivité et l'évolution d'un cancer est l'atteinte ganglionnaire locorégionale qui constitue le mode métastatique le plus fréquent. Nos résultats montrent que les stades N0 et N1 ont été représentés chacun chez 15 patientes (27.27%). 21.82% des patientes sont au stade N2, 16.37% au stade N3. Nous avons également quatre cas dont le stade n'a pas été précisé (Nx), soit un pourcentage de 7.27% (**Figure 11**).

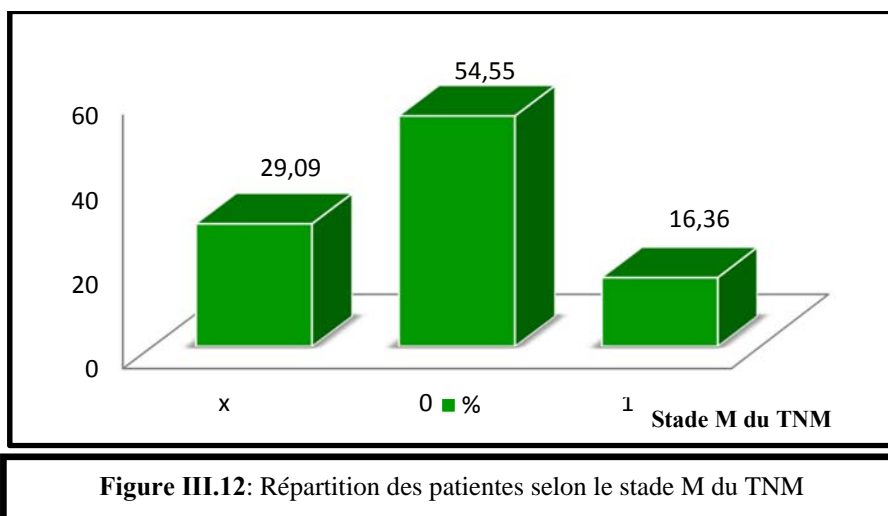


**Figure III.11:** Répartition des patientes selon le stade N du TNM

#### V.4.3. Stade M du TNM

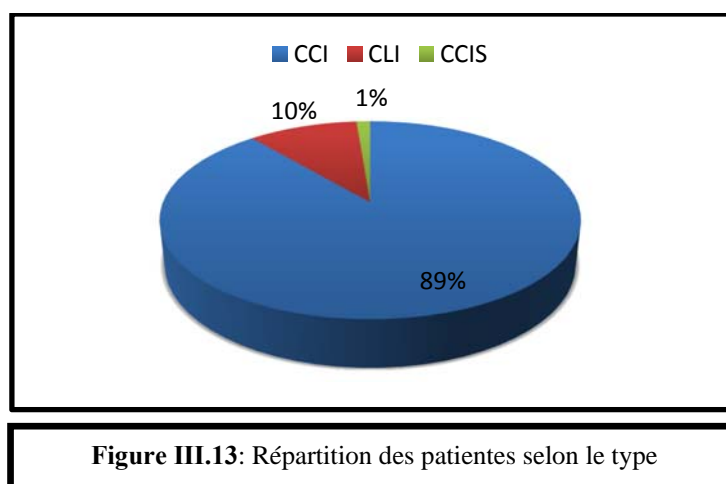
La grande majorité des patientes formant notre échantillon ne présentent pas de métastase M0, 30 cas sur 55, soit un pourcentage de 54.55%. Nous avons 16 cas en stade Mx, présence

ou non de métastase non précisée (29.09%). En revanche, 9 cas (16.36%) ont atteint le stade métastatique M1 (**Figure 12**).



### V.5. Type histologique

Le type histologique est documenté chez les 80 femmes cancéreuses prises comme groupe malade. Les résultats montrent que 89% des patientes présentent un carcinome canalaire infiltrant (CCI), 10% présentent un carcinome lobulaire infiltrant (CLI) et 1% présente un carcinome canalaire *in situ* (CCIS) (**Figure 13**).

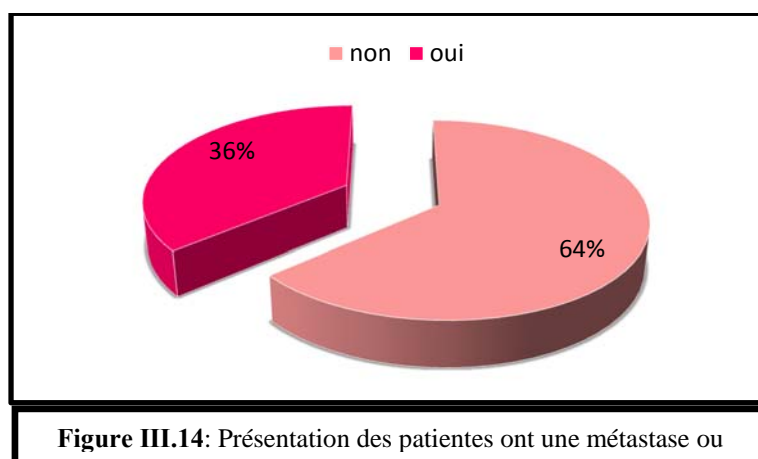


### V.6. La métastase

Bien que le stade métastatique n'ait pas été documenté via la classification TNM que chez 55 patientes, il a été documenté d'une façon indépendante chez toutes les patientes.

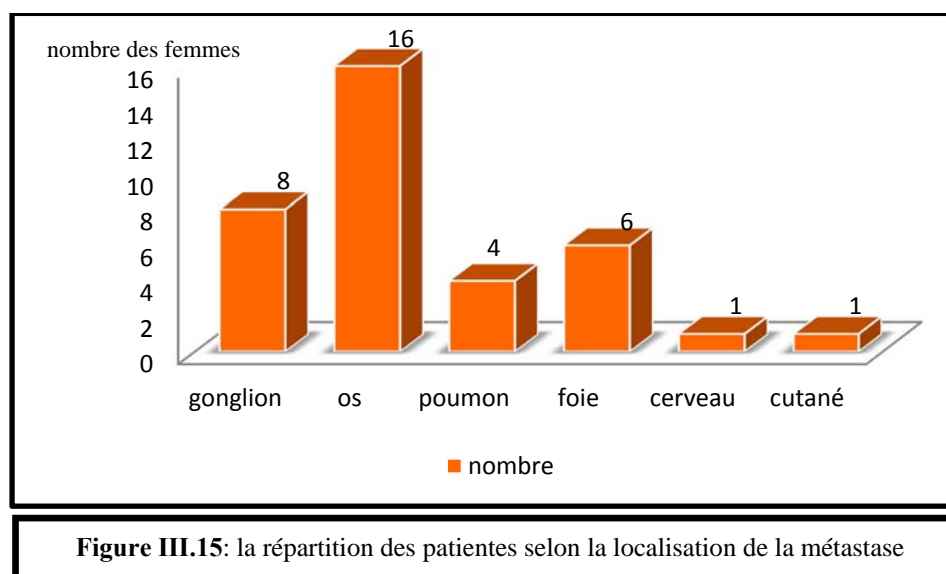
De ce fait, nos résultats révèlent que 36% des patientes représentent un cancer métastatique versus 64% patientes qui ne l'ont pas atteint (**Figure 14**).





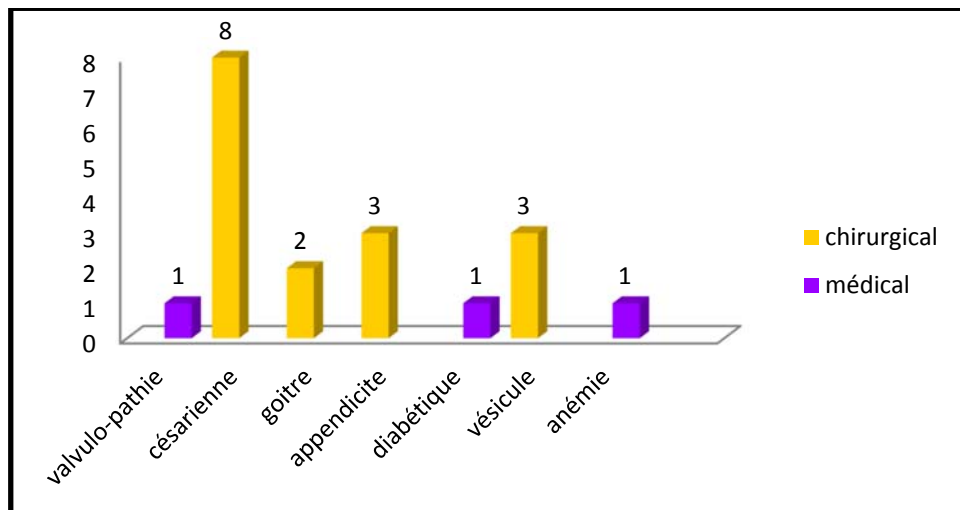
### V.6.1. Localisation des lésions métastatiques

Dans notre série les femmes ayant une métastase sont réparties selon la localisation métastatique. Nos résultats montrent que la majorité des femmes ont une métastase osseuse d'un effectif de 16 femmes, 8 femmes ont une métastase ganglionnaire, 6 femmes ont une métastase hépatique et enfin 4 femmes ont une métastase pulmonaire. La métastase cutanée et céphalique sont représentées chacune par une seule femme (**figure 15**).



### V.7. Antécédent personnel

La distribution des malades en fonction des antécédents personnels est représentée dans la figure 16.

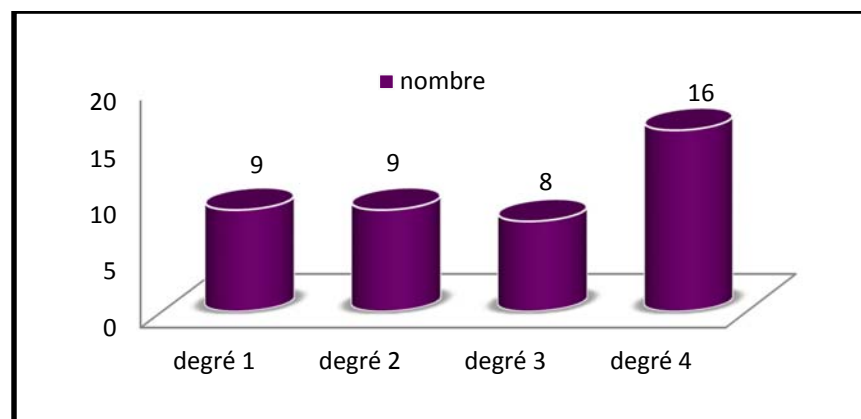


**Figure III.16:** Répartition des patientes selon leur antécédent personnel

Dans nos résultats seulement 23.75% des patientes présentent un antécédent personnel qui est l'anamnèse soit médicale ou chirurgicale, 8 patientes ayant une antécédente chirurgicale (césarienne), 8 patientes ont fait l'exérèse : 3 de la vésicule biliaire, 3 de l'appendicite et 2 sur le goitre. 3 patientes ont chacune un antécédent personnel médical: une valvulo-pathie, diabète et anémie.

### V.8. Antécédent familial du cancer

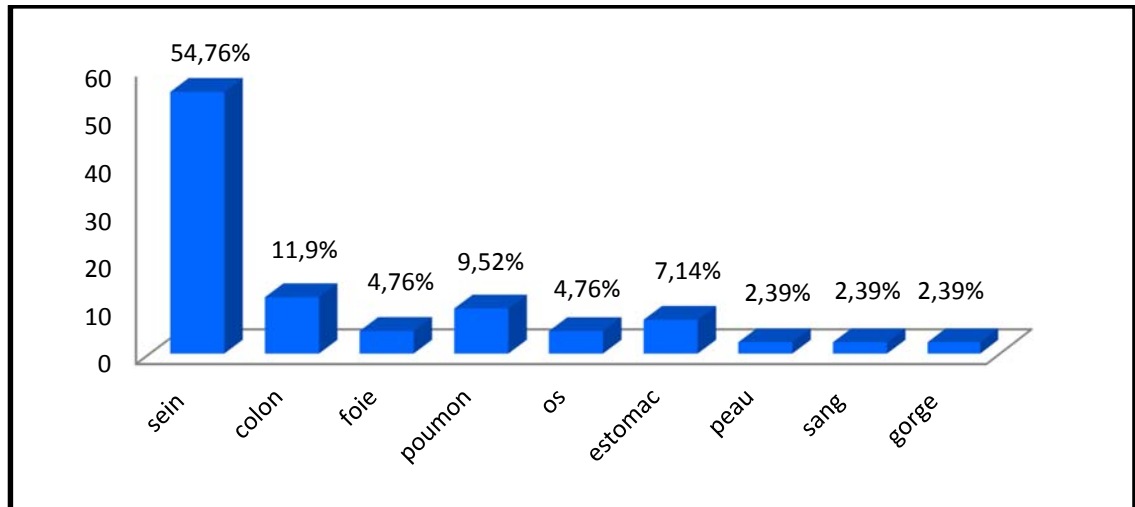
Un antécédent de cancer dans la famille a été rapporté par 31 patientes, soit un pourcentage de 38.75%. Le lien de parenté chez ces patientes est classé en 4 degré dont le quatrième (cousins et cousines) renferme 16 cas, 9 cas au première et deuxième degré (pères, mères, sœurs, frères, grand-père et grand-mère) et 8 cas au troisième degré (oncles et tantes) (Figure 17).



**Figure III.17:** Répartition des antécédentes familiales selon le degré de

Ensuite, les antécédentes familiaux des patientes sont répartis selon leur localisation d'atteinte par le cancer, les résultats montrent que l'atteinte par un cancer de sein présente un

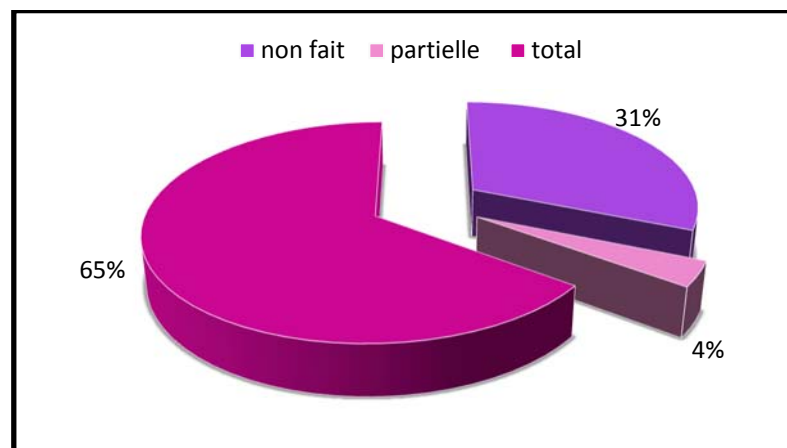
fréquence majeure 54.76%, 11.9% par un cancer du colon, 9.52% des antécédentes ayant un cancer du poumon, 4.76% ayant un cancer du foie et d'os, et d'un moindres pourcentage 2.39% ayant un cancer du peau, sang et gorge (**Figure 18**).



**Figure III.18:** Répartition des antécédentes familiales selon la localisation d'atteinte par le cancer

### V.9. Mastectomie

Un traitement par la chirurgie a été réalisé par 69% des cas, par une mastectomie totale ou partielle. Dans notre série, 65% des patientes ont subi une mastectomie totale, alors que seulement 4% ont subi une mastectomie partielle (**Figure 19**).



**Figure III.19:** répartition des patientes selon la mastectomie

## VI. Répartition des patientes selon la corrélation entre la ménopause et l'IMC

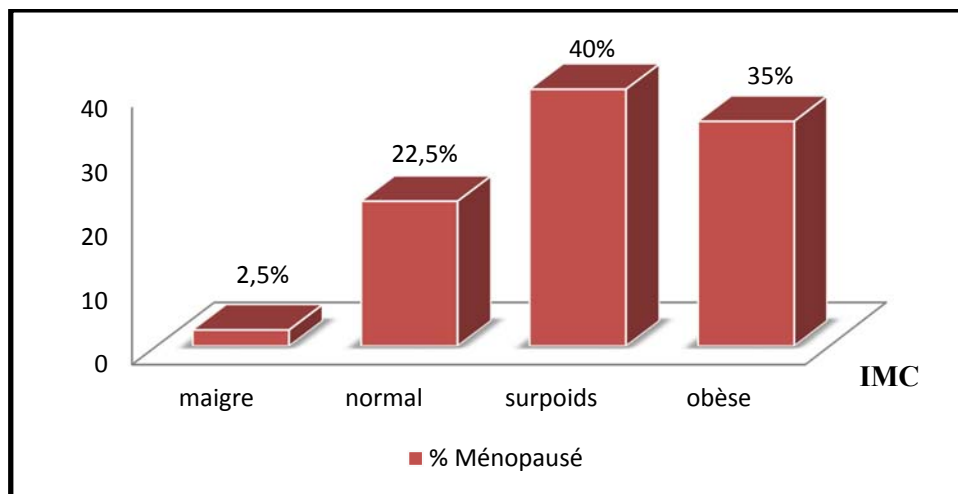


Figure III.20: Répartition des patientes ménopausées en fonction de l'IMC

40% des cas ménopausées présentent un surpoids comme pourcentage majeur, ainsi que 35% ménopausées sont obèses, 22.5% ont présenté un statut normal d'IMC et seulement 2.5% sont maigres (figure 20).

## VII. Les arbres généalogiques

### VII .1. La légende

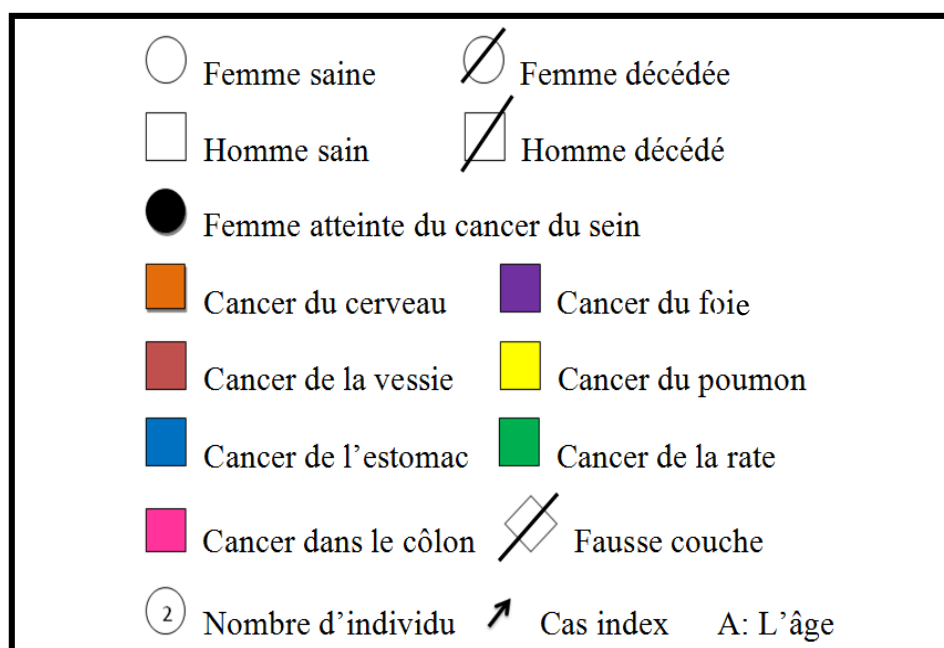
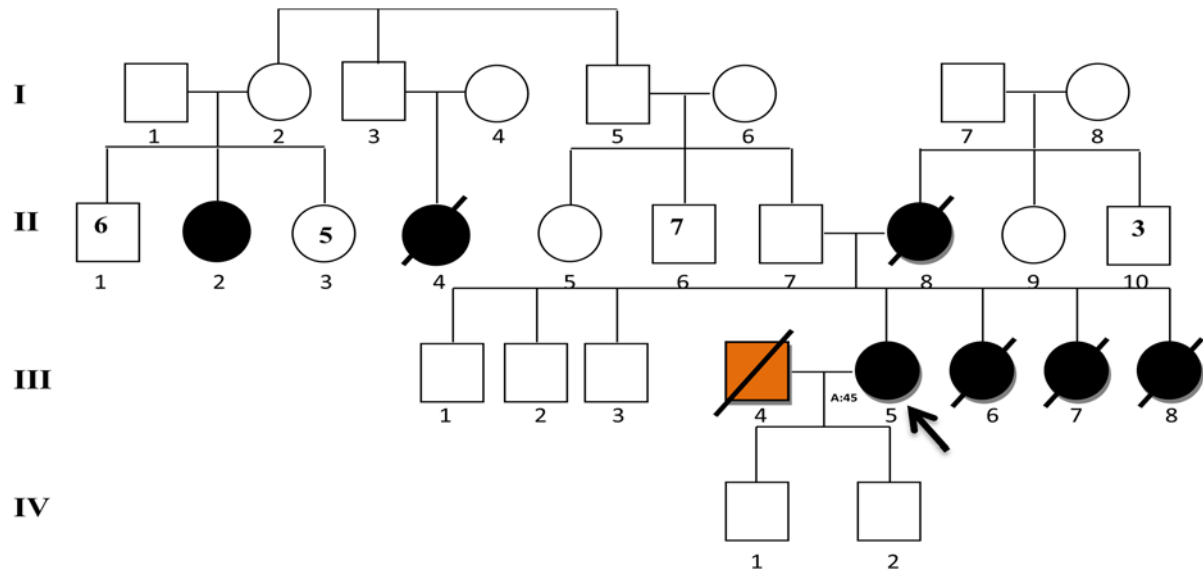


Figure III.21 : la légende des arbres pédigrées

## VII.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.

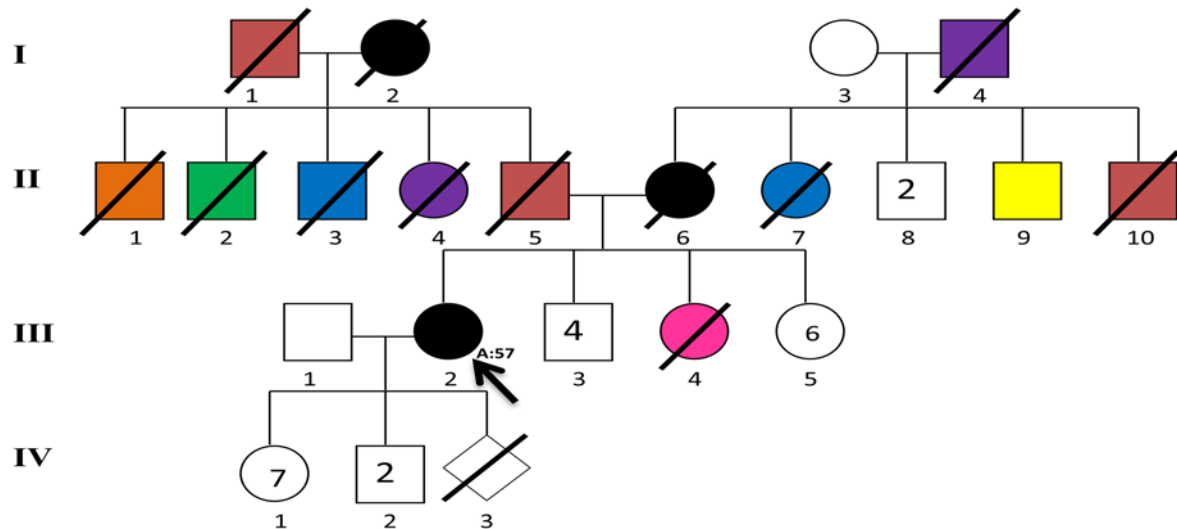
### VII.2.1. La famille « 1 »



Le cas index présentait un cancer du sein à l'âge de 45 ans avec trois sœurs, une mère et une cousine paternelle décédées par le cancer du sein. Une autre cousine paternelle est atteinte mais non décédée. Le mari est mort d'un cancer du cerveau

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 45ans, 1 membre du premier degré (la mère) et 3 membres du deuxième degré (les sœurs) sont décédées suite à un cancer mammaire à un âge jeune <50. Les deux cousines qui ont une apparenté de 4<sup>ème</sup> degré dont une est décédée par un cancer du sein et l'autre a développé le cancer à un âge 39 ans. Aussi la patiente a un âge ménarchique précoce (11 ans) qui est un facteur de risque, ainsi que le type de cancer est CCI grade III. Elle a développé une métastase dans l'os, foie et cerveau. La transmission correspond bien à une 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.

## VII.2.2. La famille « 2 »

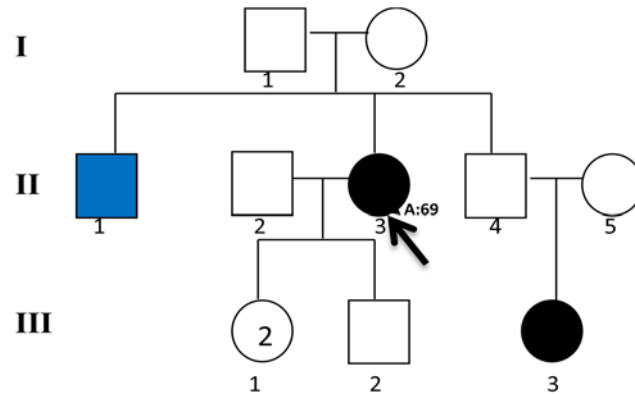


Le cas index présente un cancer du sein à l'âge 57 tandis que les membres de sa grande famille ont été décédés de divers cancers sauf un oncle maternel:

Une sœur morte d'un cancer du côlon, la mère décédée d'un cancer du sein, le père décédé d'un cancer de la vessie, une tante paternelle décédée d'un cancer du foie, le grand père paternel décédé d'un cancer de la vessie, la grande mère paternelle décédée d'un cancer du sein, une tante maternelle morte d'un cancer de l'estomac, un oncle maternel atteint d'un cancer du poumon, un oncle maternel décédé d'un cancer de la vessie, et enfin le grand père maternel décédé d'un cancer du foie.

Selon Claus, deux apparentés proches (mère et grand-mère) sont décédées à cause d'un cancer du sein dont l'âge est inconnu. Ainsi que la présence des divers cancers (côlon, foie, cerveau, poumon, vessie,...) dans les deux côtés soit maternelle ou bien paternelle. Ces données familiales peuvent argumenter la possibilité que le cas index soit porteur d'une mutation BRCA, mais la particularité de l'âge jeune est absente.

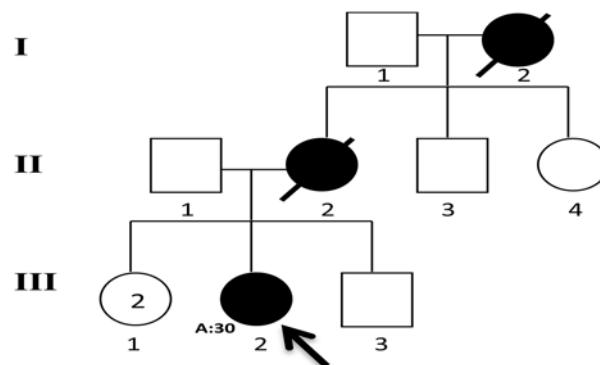
### VII.2.3. La famille « 3 »



Le cas index présente un cancer du sein à l'âge de 69 ans avec son frère et sa nièce qui sont atteints respectivement d'un cancer d'estomac, et l'autre 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 pedigree est héréditaire, car l'âge est plus de 50 ans et les autres critères des tests sont absents. Probablement, c'est un cancer sporadique.

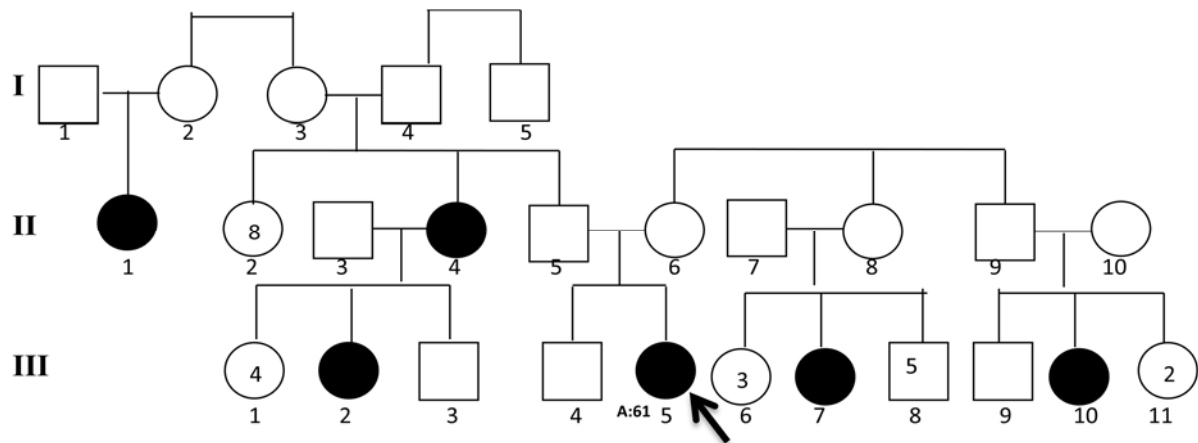
### VII.2.4. La famille «4»



Le cas index présente un cancer du sein à l'âge de 30 ans avec la mère et sa grand-mère maternelle sont mortes 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.

Selon le modèle Claus, deux apparentés proches (mère et grand-mère) sont décédées à cause d'un cancer du sein dont l'âge est inconnu. Le caractère individuel, le jeune âge (30 ans) est présent. Ainsi que, 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.

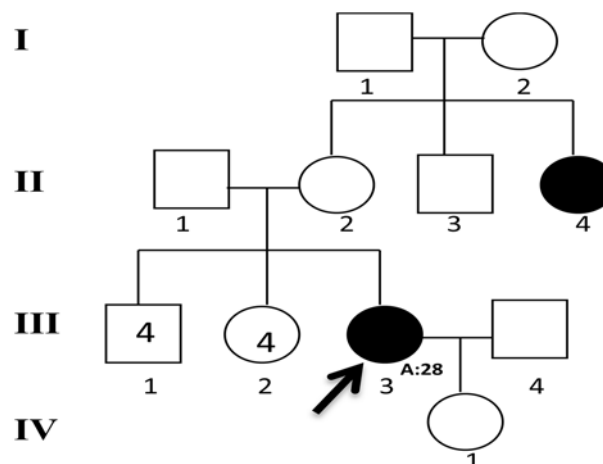
### VII.2.5. La famille « 5 »



Le cas index présente un cancer du sein à l'âge de 61 ans avec une tante paternelle et sa fille, ses deux cousines maternelles qui ne sont pas des sœurs, ainsi que leur cousine paternelle lointaine sont affectées de la même maladie.

La famille 5 représente 6 cas de cancer du sein, 2 dans la deuxième génération et 4 dans la troisième génération, le type du cancer du cas index est CLI grade II. Ce qui laisse suggérer une pénétrance incomplète qui a écarté d'une façon provisoire quelques femmes de la génération II.

### VII.2.6. La famille « 6 »

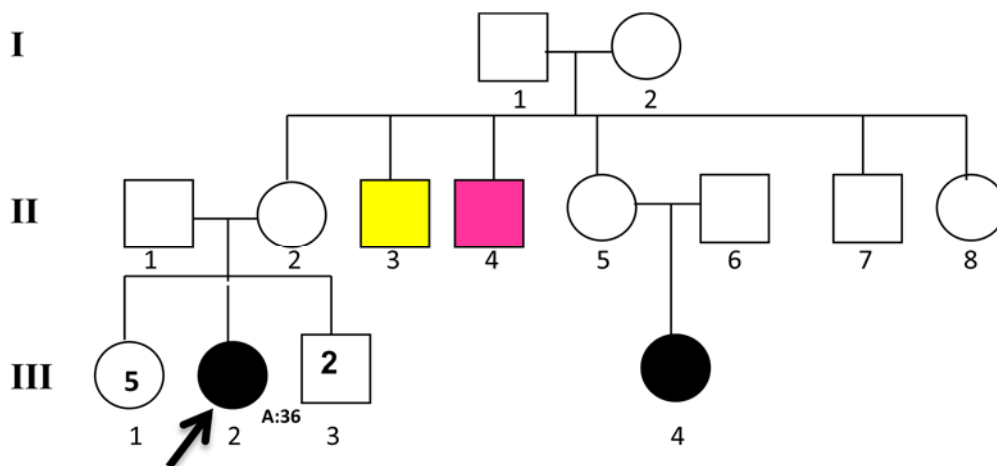


Le cas index présente un cancer du sein à un âge très jeune de 28 ans. La tante maternelle est aussi atteinte.

Malgré l'âge très jeune du cas index, et son type de cancer qualifié CCI grade II, les modèles Claus et BRCA PRO sont inapplicables sur ce cas à cause de l'absence de plusieurs critères.



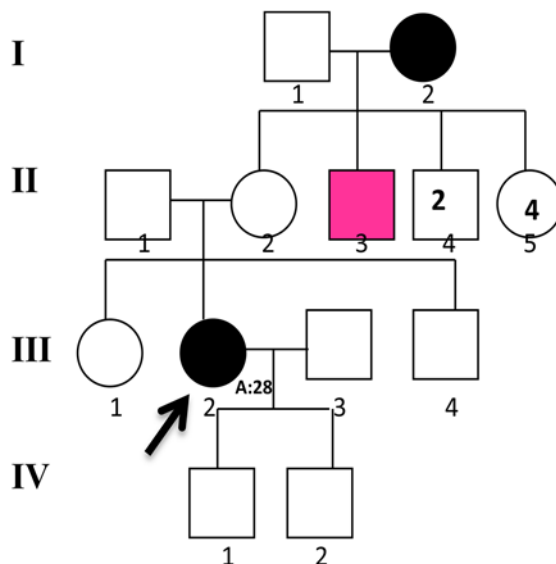
## VII.2.7. La famille « 7 »



Le cas index présente un cancer du sein à l'âge de 36 ans avec deux oncles maternels l'un avec un cancer du colon et l'autre atteint d'un cancer du poumon et une cousine maternelle atteinte d'un cancer du sein.

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 pédigrée est la conséquence d'une prédisposition génétique. Ca peut être un cancer sporadique, rappelant que la patiente n'allaitait jamais ses enfants (facteur de risque) et elle a un CCIS grade II.

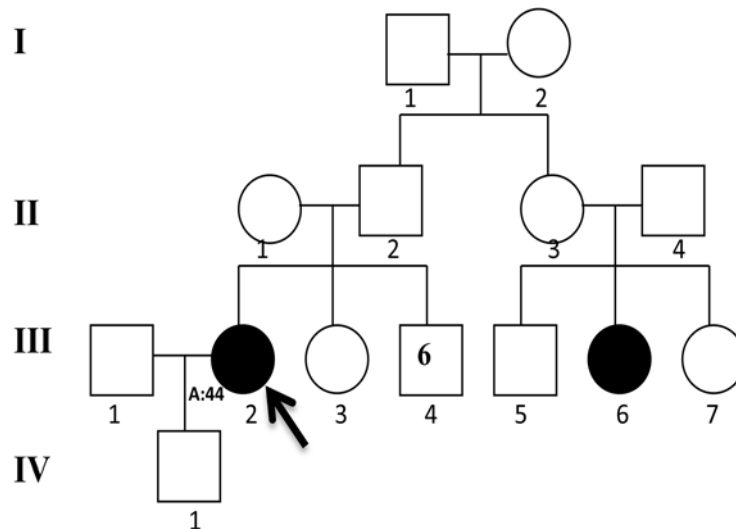
## VII.2.8. La famille « 8 »



Le cas index présente un cancer du sein à l'âge de 28 ans ainsi que sa grande mère. Un oncle maternel est atteint d'un cancer du colon.

Selon Claus, le jeune âge et l'apparenté de deuxième degré (grand-mère) sont disponibles. Le cancer dans cette famille peut être héréditaire avec une pénétrance incomplète comme ça peut être sporadique. Ce pedigree n'est pas informatif pour appliquer le modèle BRCAPRO. La patiente présente un CCI grade III.

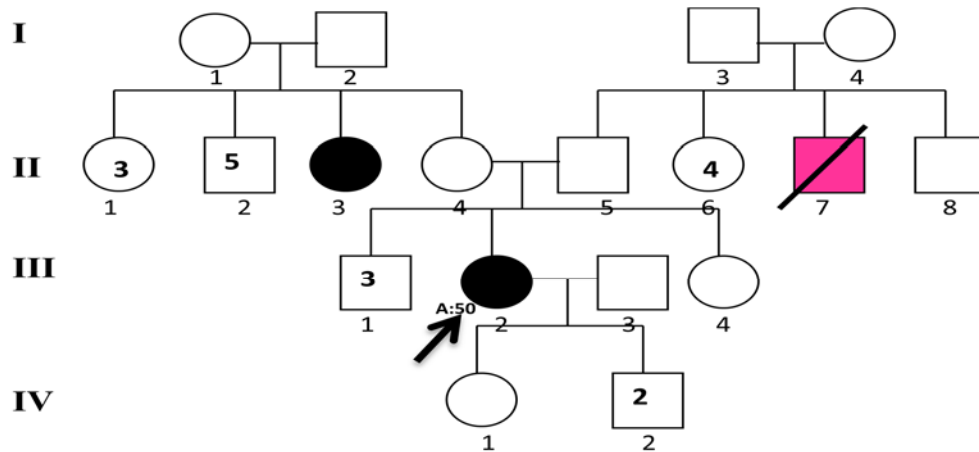
### VII.2.9. La famille « 9 »



Le cas index présente un cancer du sein à l'âge de 44 ans ainsi que sa cousine paternelle.

Ce pedigree montre deux membres de la même génération atteints d'un carcinome mammaire dont l'âge est assez jeune. Le manque de la plupart des critères familiaux sur lesquels sont basés les modèles Claus et BRCAPRO, rend cette famille loin d'être soumise à un risque de porter une mutation BRCA. Le type de cancer du cas index est CCI grade II.

## VII.2.10. La famille « 10 »



Le cas index présente un cancer du sein à l'âge de 50 ans avec sa tante maternelle qui est atteinte aussi par la même maladie et un oncle paternel décédé à cause d'un cancer du colon.

D'après le pédigrée et selon Claus, il apparaît que le cancer du sein dans cette famille n'est pas héréditaire. Ainsi que la patiente a un âge ménarchique tardif 25 ans et n'allaitait pas ses enfants.

*Chapitre IV :*  
*Discussion*

## I. Discussion des caractéristiques sociodémographiques des femmes cancéreuses

### I.1. L'âge

L'âge est un facteur de risque majeur du cancer du sein, très rare avant 25 ans, peut fréquent avant 30 ans, son indice augmente de façon exceptionnelle jusqu'à l'âge de 45-50 ans ou elle ralentit pour continuer d'augmenter de manière sensible surtout dans les pays à risque. L'incidence maximale est observée entre 60 et 69 ans [15].

La tranche d'âge la plus touchée est celle des patientes âgées entre 50 et 60 ans, elle représente 33.75% des cas de notre échantillon, suivie de la tranche 40-50 ans. Ce résultat discordé avec celui d'une étude réalisée par **Goudfel et Badis** [1] dont le risque est élevé pour la tranche d'âge 40-49 ans suivi de la tranche 50-59 ans, ainsi que dans l'étude de **Lutula** [57].

En effet, les tranches d'âges les moins représentés sont celles des patientes âgées < 30, entre 30-40 et >60, le risque est moindre par rapport à celles âgées entre 50-60 et 40-50 ans. Ce constat a également été retrouvé par l'étude de **Bissan** [58]. Donc, 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 [59].

### I.2. Le statut matrimonial

Notre résultat montre une différence significative ( $P=0.005$ ). En effet, le cancer du sein touche beaucoup plus les femmes mariées soit un pourcentage de 73.75 %, suivi de 10% de femmes veuves. Ce constat a également été retrouvé par les études de **Bissan** [58] et **Ouedraogo** [60] avec respectivement les pourcentages de 87.5% et 92.5% des patientes mariées. Dans l'étude de **Seyba** [61], 50% sont des femmes mariées suivies de 48.2% célibataires. Ceci peut être expliqué par l'âge avancé de nos patientes. Selon la littérature ; même après avoir contrôlé le stade et la taille du cancer au moment du diagnostic et du traitement reçu, les femmes non mariées présentaient un risque accru de décès par le cancer du sein. Ainsi que, les femmes mariées plus âgées avaient un risque diminué de mortalité après un diagnostic de cancer du sein. Beaucoup des avantages pour la santé dont jouissent les femmes mariées sont probablement tirés d'un soutien social important [62]. Le mari est un pilier important dans la prise en charge médico-psychologique de sa femme [58].

### I.3. La profession

L'activité physique s'avère l'un des quelques facteurs de risque modifiable reconnu comme ayant un rôle dans le développement du cancer du sein [4].

Dans notre étude, on note que le cancer du sein touche beaucoup plus les femmes aux foyers 78.75% que les femmes actives 20% avec un  $p= 0.012$ . Cela s'expliquerait par le fait que dans la population féminine de notre pays, les femmes au foyer sont plus nombreuses que les femmes fonctionnaires. Il est similaire à celui trouvé dans une étude de **Benbakhta** et **Khattabi**<sup>[63]</sup> en 2013, la part des femmes au foyer (78,5%) qui était prédominante, suivie par celle des actives (10%). Une étude par **Sounle**<sup>[64]</sup> a été trouvée 90% des patientes étaient sans profession ainsi que dans l'étude de **Keita**<sup>[65]</sup> en 2014 (74.4%). Ce qui explique une diminution de risque du cancer du sein 20% avec l'augmentation des niveaux d'activité physique [66].

### I.4. L'état socioéconomique

On constate qu'il y a une relation entre le cancer du sein et le niveau socioéconomique, 92.5% de nos patientes ont un niveau classé bas. Ceci peut être expliqué par des mauvaises habitudes alimentaires et une inégalité d'accès aux soins. Un résultat de recherche similaire réalisé par **BADID**<sup>[4]</sup> a montré que 76.62% des cas ont un niveau socioéconomique bas.

### I.5. Le niveau d'instruction

Le niveau d'instruction bas des femmes cancéreuses, exprimé comme facteur de risque, témoigne d'un taux très important 56.25% d'analphabétisation. Ce résultat se concorde avec ceux d'autres études telles que **Badid**<sup>[4]</sup> qui a noté 57.14%, ainsi que **Fomba**<sup>[67]</sup> qui a trouvé que 86.32% des patientes sont analphabètes ce qui souligne l'insuffisance d'information, d'éducation et de la communication en santé.

### I.6. La résidence

Dans notre étude, une différence hautement significative a été notée, on a trouvé que la majorité de nos patientes sont d'origine urbaine avec 80% contre 20% d'origine rurale. Ce qui a été montré par **Maïga**<sup>[68]</sup>, 75.14% des patientes résidaient dans l'urbain contre 24.86% dans le rural, aussi **Seyba**<sup>[61]</sup> qui trouve 87.7% contre 12.3%. En revanche, **Bissan**<sup>[58]</sup> 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.

## II. Discussion des caractéristiques anthropométriques et gynéco-obstétriques de l'échantillon

### II.1. Indice de masse corporelle

Bien que la différence entre l'IMC du groupe témoin et celui du groupe sain ne soit pas statistiquement significative, les résultats obtenus montrent que le cancer du sein touche en premier lieu les femmes en surpoids 42.5%, classées selon leur indice de masse corporelle de 25-29.9, ensuite les femmes obèses avec un pourcentage de 35%. Ce résultat est similaire à ce qui a été trouvé par **Madjboube**<sup>[69]</sup>, 42% femmes en surpoids et 31% sont obèses. **Seyba**<sup>[61]</sup> a noté dans son étude, 45.45% femmes en surpoids suivies de 36.36% femmes qui ont un poids souhaitable. Il est à noter qu'un excès pondéral semble être corrélé avec une augmentation du risque de cancer du sein (principalement chez les femmes ménopausées). 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. Paradoxalement, le surpoids et l'obésité sont associés à un moindre risque de développer un cancer du sein durant la pré-ménopause. Une accumulation excessive de graisse abdominale (obésité centrale) est associée à un risque [70].

## II.2. Age de la ménarche

Un âge plus précoce lors des premières règles est associé à un risque accru de développer un cancer du sein. Selon **Kotsopoulos**<sup>[71]</sup>, 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 [4].

Une méta-analyse compilant 117 études épidémiologiques portant sur 118 964 femmes ayant présenté un cancer du sein et 306 091 femmes témoins, met en évidence que le cancer du sein augmente par un facteur 1.05 pour chaque année de puberté plus précoce [16].

Dans notre série, le risque de la ménarche précoce [11-13 ans] a été retrouvé chez 40% des patientes, tandis qu'il a été diminué quand l'âge est supérieur ou égal 14 ans.

## II.3. La ménopause

Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3%, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes [66].

Une étude de **Ouedraogo**<sup>[60]</sup> a montré que le pourcentage des patientes non ménopausées (45.3%) inférieur à celles des patientes ménopausées (54.7%).

Notre résultat montre que la fréquence de pourcentage entre les patientes non ménopausées (52.5%) est légèrement supérieure que la fréquence des patientes ménopausées

(47.5%) avec une différence significative ( $p=0.015$ ). Cette légère prédominance des premières par rapport aux secondes peut être expliquée que lorsque la glande mammaire est exposée pendant longtemps à la sécrétion d'œstrogènes, la femme est exposée.

#### II.4. La parité

L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchement. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchement présentent des risques réduits d'environ 30%, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements [66].

Dans notre étude, il ressort que les multipares sont les plus touchées par le cancer du sein avec 40.28% suivie par les grandes multipares 38.89%. Nos résultats rejoignent les travaux d'Ouedraogo<sup>[60]</sup> qui a trouvé aussi que le cancer du sein est l'apanage des multipares avec 49.1% et 35.8% grande multipares. Fomba<sup>[67]</sup> montre une fréquence un peu plus élevé par rapport à notre résultat dont 66.32% multipares. Cependant, Sayba<sup>[61]</sup> a noté 53.3% des patientes étaient nullipares suivis de 38.3% multipares.

#### II.5. L'allaitement

Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4% a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois. D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein [66], mais aux vues de nos résultats nous avons obtenu une prédominance de 38.89% des patientes allaitent de 3 à 6 fois, ce qui explique que nos patientes allaitent peut être avec une moindre période.

#### II.6. Sein d'allaitement

Dans notre étude, nous avons noté 83.58% des patientes allaitent avec les deux seins contre 16.42% qui allaitent par un seul ( $p=0.001$ ). Ce résultat concorde avec les résultats de Badid<sup>[4]</sup> qui note 91.17% cas d'allaitement bilatéral versus 8.83% cas d'allaitement unilatéral. Par manque d'information dans la littérature et avec une différence statistiquement significative, on suppose que l'allaitement avec un seul sein exerce une certaine pression sur l'autre sein induisant à des anomalies.



### III. Discussion du bilan biochimique

#### III.1. FNS

Dans notre étude les valeurs des globules blancs, plaquettes, hématicrite, chez les patientes sont réduites comparées à celle des témoins. Ce résultat concorde avec ceux du **Bouamra**<sup>[72]</sup> et **Badid**<sup>[4]</sup>.

**Avenin**<sup>[73]</sup> et son équipe, dans leurs recommandations publiées, affirment qu'une baisse du nombre de globules blancs rend l'organisme sensible aux infections. De nombreux protocoles de chimiothérapie peuvent induire une neutropénie [72].

Une réduction du nombre de globule rouges et d'hémoglobine est le principal résultat hématologique. Cette diminution peut être attribuée à une lyse des érythrocytes provoquant ainsi une anémie consécutive à une chimiothérapie [74]. Cet examen permet d'évaluer le bon fonctionnement de la moelle osseuse et de vérifier s'il y a ou non une anomalie causée par la chimiothérapie qui peut être contre-indiquée jusqu'à ce que ces anomalies soient corrigées [75].

#### III.2. Le bilan hépatique

L'analyse de la composition biochimique du sang permet de vérifier le fonctionnement de certains organes et de détecter des anomalies [75]. Concernant la fonction hépatique, les résultats biochimiques enzymatiques ont montré une altération fonctionnelle du foie chez 6.25% des patientes [72], ces résultats signifient que le cancer s'est propagé au foie (métastases hépatiques). Ceci peut être du aussi aux traitements (chimiothérapie, hépatectomie) et/ou d'une hépatopathie. Notre résultat est en accord avec l'étude du **Badid**<sup>[4]</sup>.

#### III.3. Le bilan rénal

De même, la fonction rénale a subi des altérations fonctionnelles de type insuffisance rénale [76]. Cela a été déterminé par une augmentation du taux de la créatinine et de l'urée dans le sang chez 8.75% des patientes qui indique une différence significative. Ces résultats sont en accord avec l'étude du **Dalenc**<sup>[76]</sup>, ces effets pourraient conduire à des changements dans le seuil de la réabsorption tubulaire [72].

### IV. Discussion des paramètres spécifiques aux femmes cancéreuses

#### IV.1. Les récepteurs hormonaux

L'état des récepteurs hormonaux est à la fois un facteur pronostique et un élément prédictif de la réponse au traitement [4].

75% de nos patientes expriment le RO, ce qui est corrélé avec l'étude réalisée par **Goudfel** et **Badis**<sup>[1]</sup> qui notent un pourcentage de positivité des RO égal à 73.34%. En revanche, **Jedidi**<sup>[83]</sup> a trouvé un pourcentage de 64.7%. Rappelons que la valeur des RO est plus un marqueur de vitesse de la croissance de la tumeur que du risque métastatique[1].

Ensuite 64.29% des patientes ont exprimé le RP, ce résultat se concorde avec l'étude de **Goudfel et Badis**<sup>[1]</sup> et **Jedidi**<sup>[83]</sup> qui constatent respectivement des fréquences de 63.33%, 52.9%.

La surexpression de l'oncogène HER2 a été retrouvée dans 33.93 % des cas, elle varie de 24.3% selon **Guendouz**<sup>[82]</sup> et 16.67% selon **Goudfel et Badis**<sup>[1]</sup>, mais reste quand même supérieur à ces derniers. Il est important de connaître le statut HER2 du fait que la surexpression est associée à une mauvaise réponse de certaines molécules de chimiothérapie telles que les Doxorubicines, le fluorouracil ... etc[1].

#### IV.2. Le CA 15-3

Le dosage du CA 15-3 est indiqué dans le cadre du suivi thérapeutique du cancer du sein où le risque métastatique immédiat est élevé [75]. L'hyper taux du CA 15-3 est chez 27.45%, ce résultat est en accord avec celui du **Vellefaux**<sup>[77]</sup> réalisé au niveau de l'hôpital St Louis en France en 2014, 40% de leurs patientes ont un hyper taux du CA 15-3, cette élévation signifie une diffusion métastatique. Ainsi que, dans une autre étude réalisée par **Dalenc**<sup>[76]</sup>; le CA 15-3 est également augmenté dans d'autres types de cancers (pancréas, endomètre, col utérin, ovaire) [77].

#### IV.3. Ki67

L'évaluation de la cinétique de prolifération peut être abordée grâce au Ki 67 : ce marqueur est très reproductible, facile à doser en immunohistochimie [24]. Dans notre série, 86.96 % des patientes ont un hyper taux du Ki 67, ce résultat est similaire à celui de **Schroeder et al**<sup>[78]</sup>, qui montre que 74.5% des patientes ont un hyper taux du Ki67.

### V. Discussion d'examen clinique

#### V.1. Sein d'atteinte

Nos résultats montrent que chez 55% des femmes cancéreuses, le cancer est localisé dans le sein droit. Un résultat similaire a été détecté dans plusieurs autres études telle que l'étude de **Maïga**<sup>[68]</sup> qui a trouvé un pourcentage de 58.4%, ainsi que **Ouedraogo**<sup>[60]</sup> qui a trouvé 53.3%. Cependant, les études de **Goudfel et Badis**<sup>[1]</sup>, **Bissan**<sup>[55]</sup> et **Lutula**<sup>[57]</sup> présentent des résultats différents de notre résultat avec une prédominance des tumeurs dans le sein gauche respectivement 61.25% 53% et 53.13%. En revanche, **Seyba**<sup>[61]</sup> montre que les deux seins sont atteints avec la même proportion soit 47.2% autant que nous avons obtenu seulement 2.5%.

## V.2. Taille de tumeur

Dans notre étude la taille moyenne de tumeur est de 23 mm, 38.78% des patientes ont une taille de tumeur entre 20 et 30 mm. Une étude faite par le ministère de la santé au **Maroc** [84], qui a trouvé une taille moyenne de tumeur de 36mm. Ainsi qu'avec un travail réalisé par **Spielmann**[85] avec une taille de tumeur moyenne de 40mm.

## V.3. 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 65,76%, suivi de 30,14% de grade III. L'enchaînement de nos résultats (II III) concorde avec ceux de **Goudfel** et **Badis**[1] qui notent 56.67% en grade II et 36.66% en grade III. Ainsi que **Ouedraogo**[60], qui trouve un pourcentage de 71.4% en grade II suivi de 17.6% en grade III. De plus, nos résultats sont similaires avec ceux retrouvés dans certaines autres études telles que les études de **Lutula**[57] et **Keita**[65] ayant montré une prédominance de grade II suivi de grade III. Alors que **Tahari**[5] a trouvé que le grade III prédomine avec 70% suivi du grade II avec 20%

## V.4. Classification TNM

La classification TNM prend en compte la tumeur (T), les ganglions (N) et l'existence éventuelle de métastase (M). Elle a pour but de stadifier le cancer du sein [6]

L'absence de stade T0 dans notre série concorde avec le résultat de **Goudfel** et **Badis**[1], **Marianne** et **Dubard**[86], **Lutula**[57]. Nous avons trouvé 7.27% de patientes présentant de tumeurs non évaluables, Tx rapproché avec l'étude de **Marianne** et **Dubard** [86], qui trouvent un pourcentage de 5%. La taille tumorale majoritairement représentée dans notre étude est en T2 soit un pourcentage de 43.64%, ainsi que dans l'étude de **Goudfel** et **Badis**[1] soit 50% et l'étude de **Lutula** [57] soit 53.2%. **Bissan**[56] a trouvé 60% au stade T3 comme le pourcentage le plus élevé et 11.25% en T4. Alors que 14.55% de nos patientes présentent des tumeurs en stade T3 et 30.9% en stade T4, ce qui désigne que les patientes sont consultées tardivement. Cependant, l'étude de **Marianne** et **Dubard** [86] ont noté des résultats avec une prédominance en T1 avec 45.2%, ce qui témoigne d'une évolution de dépistage précoce. En revanche nos résultats montrent que seulement 3.64% des patientes sont en stade T1, ce qui laisse supposer que les patientes de notre région consultent tardivement les médecins pour de telles anomalies. Ceci peut être corrélé avec la présence dans notre échantillon d'un pourcentage élevé de femmes avec un niveau d'instruction bas.

Le principal caractère pris en compte pour prédire l'agressivité et l'évolution d'un cancer est l'atteinte ganglionnaire N locorégionale qui constitue le mode métastatique le plus fréquent [1].

La plupart de nos patientes sont classées au stade N0 (27.27%) et N1 (27.27%). Ces résultats concordent avec ceux de la majorité des études, **Lutula**<sup>[57]</sup> soit 27.1% en N0, 81% en N1, **Guendouz et al**<sup>[78]</sup> soit 26.7% en N0, 68.3% en N1, **Marianne et Dubrad**<sup>[86]</sup> soit 53.5% en N0, 30.5% en N1. Cependant, ils discordent avec **Goudfeel et Badis**<sup>[1]</sup> qu'ils n'ont pas eu des patientes au stade N0 mais ils ont eu une prédominance au stade N1 soit 68.75%. **Bissan**<sup>[58]</sup>, **Ouedraogo**<sup>[60]</sup>, **Marianne et Dubard**<sup>[86]</sup> ont trouvé respectivement 13.75% 11.3% 10.2% au stade N2 ce qui est inférieur à l'étude de **Goudfeel et Badis**<sup>[1]</sup> (18.75%) et de résultat de notre étude (21.82%). Alors que 14.55% des patientes sont au stade N3 ce qui est proche de **Goudfeel et Badis**<sup>[1]</sup> 12.50%, loin de **Bissan**<sup>[57]</sup> qui a été noté 56.25%, **Guendouz et al**<sup>[82]</sup> et **Lutula**<sup>[58]</sup> soit respectivement 0.7%, 1%. Seulement 7.27% sont au stade Nx et 1.82 au stade N4 discordent avec **Goudfeel et Badis**<sup>[1]</sup>, **Lutula**<sup>[58]</sup> et **Bissan**<sup>[57]</sup>.

Le statut M du TNM représente la localisation secondaire des métastases c'est-à-dire en dehors des métastases ganglionnaires. L'évaluation des métastases à distance est un facteur pronostic et signe d'un cancer évolué [1].

54.55% des patientes ne présentent pas de métastase à distance et sont donc classées au stade M0. les études de l'étude de **Goudfeel et Badis**<sup>[1]</sup> notent 93.33% et **Marianne et Dubrad**<sup>[86]</sup> montrent que 88.3% des cas sont en M0. Tandis que 16.36% des cas présentent des localisations secondaires. En effet, le stade Mx a été trouvé dans notre série avec 29.09%, fréquence supérieure à celui de **Goudfeel et Badis**<sup>[1]</sup> 3.33% et **Marianne et Dubrad**<sup>[86]</sup> 5.2%. Ce retard de diagnostique s'explique par le retard de consultation des patientes.

### V.5. Type histologique

Nous avons constaté dans notre étude qu'il y a une faible proportion des carcinomes lobulaire infiltrant et les carcinomes in situ alors que les carcinomes infiltrants sont les plus prépondérants avec une fréquence de 89%. Ce résultat est proche à celui obtenu dans les études de **Keita**<sup>[65]</sup> (87%), **Goudfel et Badis**<sup>[1]</sup> (93%) et **Bissan**<sup>[58]</sup> (81%), mais légèrement différent que celui retrouvé par **El rhouizi**<sup>[87]</sup>, **oubahha et Belaabidia**<sup>[88]</sup> et **Lutula**<sup>[57]</sup> qui ont noté respectivement 77.5%, 65.20% et 64.06%.

### V.6. La métastase détectée par radiologie n'appartenant pas à la classification TNM

Les cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur mère, aller dans le sang et/ou la lymphe et se greffer sur des organes à distance et se multiplier pour leur propre compte, c'est la métastase. Les sites de métastases du cancer du sein incluent les os, les poumons, le foie, le cerveau, les ganglions lymphatiques et le tissu cutané [58].

Dans notre étude, les patientes qui ont un envahissement métastatique sont 36% du nombre total quelque soit la localisation de la métastase, par rapport aux 81 patientes chez l'étude du **Schroeder *et al***<sup>[78]</sup>. Et d'autre étude du **Guendouz *et al***<sup>[82]</sup> montre que 21.5% de ces patientes sont métastatiques. Et des métastases chez 34.5% des patientes montrées par l'étude de **Oubhha**<sup>[88]</sup> dont 64.5% ont une métastase ganglionnaire. Dans notre série 16 patientes (n=16) ont une métastase osseuse qui est fréquente ; le cancer du sein étant particulièrement osteophile. Elle est révélée par des douleurs ou une fracture spontanée et surtout le rachis. 8 patientes ont une métastase ganglionnaire, 6 hépatique, 4 pulmonaire, une seule céphalique et une seule cutanée. Dans un étude faite au Tunisie par **Jedidi**<sup>[83]</sup>, 14 patientes ont une métastase osseuse. Dans d'autres études, la majorité des patientes ont une métastase osseuse et hépatique (80 %), intermédiaire pour les localisations pulmonaires (50 à 70 %), faible pour les localisations cutanées, ganglionnaires (15 à 20 %) ou cérébrales [89].

### V.7. Antécédents personnels

Nos résultats montre que, 23.75% des nos patientes ont un antécédent personnel chirurgical ou médicale. Dans une étude faite par **Bissan**<sup>[58]</sup> à Mali en 2007, la fréquence des patientes avec des antécédents personnels est de 75%. Dans une autre étude réalisée par **Oubahha**<sup>[88]</sup> seulement 0.6% des patientes ont un anamnèse médical ou chirurgical.

### V.8. Antécédent familial du cancer de sein

Nos résultats montrent que 38.75% des patientes ont un antécédent familiale au cancer, 54.76% des ces parentés ont un cancer du sein. Dans la littérature seulement 5 à 10% des cancers du sein sont familiaux [68]. Une autre étude différente faite par **Bissan**<sup>[58]</sup> montre que seulement 4.8% des patientes ont un risque familiale du cancer. Un antécédent familial de cancer du sein est de 11.4% des cas dans l'étude faite par **Guendouz *et al***<sup>[82]</sup>. Et il est de 4.3% patientes dans l'étude de **Oubhha**<sup>[88]</sup>.

## VI. Discussion des paramètres corrélés

### VI.1. La ménopause corrélée avec IMC

L'obésité 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. 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 [60]. Ce qui est dévoilé dans notre étude, un surpoids est noté chez les patientes ménopausées dont 40% suivi de 35% patientes ménopausées obèses.

## VII. Les pédigrées

Parmi notre série des malades, on a sélectionné 10 patientes suggérant une prédisposition héréditaire. D'après les tests génétiques de Claus et BRCAPRO, nous avons pu conclure sur 4 cas. Ces cas sont très probablement héréditaires portant des mutations dans les gènes de prédisposition génétique BRCA1 et BRCA2. La transmission de ces gènes est autosomique dominante avec une probabilité de transmission aux descendants de  $\frac{1}{2}$  si la pénétrance est complète. En se basant sur l'application des modèles.

L'étude de **Malone et al**<sup>[90]</sup>, qui s'appuyait sur 1756 femmes recensées dans le registre de cancer dans un département de l'est des Etats-Unis et ayant déclaré un cancer du sein avant 45 ans révolu. L'analyse génétique a été acceptée par 386 de ces femmes soit 22%. Parmi ces 386 femmes, 203 ont déclaré leur cancer avant l'âge révolu de 35 ans (dont 107 présentent une histoire familiale du premier degré) et 225 femmes ont déclaré leur cancer avant l'âge révolu de 45 ans (ces 225 femmes présentent toutes au moins une apparentée du premier degré atteinte d'un cancer du sein). Le gène *BRCA2* impliqué dans cette étude avec 4,6% de porteuses de mutations.

**Loman et al**<sup>[91]</sup> a basé son étude sur une population du sud de la Suède qui compte 262 femmes âgées de moins de 41 ans et ayant déclaré un cancer du sein entre 1990 et 1995. Parmi ces 262 femmes, 234 soit 89% ont accepté de participer à cette étude. Ce taux élevé de participation peut s'expliquer par le délai très court entre la période de recrutement et celle de collecte des prélèvements sanguins. La contribution du gène *BRCA1* est trois fois plus importante que celle de *BRCA2*. En effet, sur les 234 femmes étudiées, 2,1% sur *BRCA2* (5 mutations tronquantes).

## *Conclusion et Perspective*

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle très grave aux répercussions fâcheuses sur le plan pronostic et psychologique.

Les données recueillies de notre étude ont permis de mettre en lumière un ensemble des facteurs de risque prédictifs de la carcinogénèse mammaire tels que l'âge, ménarche précoce, l'IMC > 25, le statut économique faible ainsi qu'en le niveau d'instruction, le statut matrimonial, la profession et aussi la résidence. Par contre, les interactions entre la parité, l'allaitement et le cancer du sein n'illustrent pas un effet protecteur. Ensuite le risque du cancer du sein est associé à une susceptibilité génétique des deux gènes majeurs, BRCA1 et BRCA2 dont l'âge est avant 45 ans.

Ces preuves jouent un rôle important dans l'étiologie du cancer du sein. Une identification des facteurs de risque sur lesquels il est possible d'agir, et une meilleure connaissance des mécanismes biologiques en cause, devraient faciliter la mise en œuvre de stratégies efficaces de prévention.

Les résultats innovateurs qu'a rapportés notre étude peuvent être le point de départ pour d'autres recherches ayant pour objectif la prévention et la réduction de l'évolution du cancer du sein. Dans le cas général d'un cancer sporadique il faut exiger des consultations médicales précoces et périodiques. En ce qui concerne les femmes jeunes des familles à risque susceptibles de porter des mutations BRCA1/2, il est conseillé de faire des analyses génétiques afin de se faire prendre en charge d'une façon plus ciblée et plus efficace.

*Références*

*Bibliographiques*



## *Références Bibliographiques*

- 1- **Gouadfel K, Badis K**, 2013. contribution à l'évaluation des nouveaux facteurs pronostiques du cancer de sein et étude rétrospective sur une durée de 3 années. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.
- 2- **Roman R, Viguié J**, 2012. cancer du sein : une révolution en marche, thérapie ciblée, décliner l'identité des tumeurs, traitement suivre leurs effets sur le long terme, viser les cellules tumorales. Recherche et santé, N° spécial : 2-4 pp.
- 3- **Goupillon-Senghor C, Giustranti C**, 2009. Cancers du sein, de la recherche de pointe aux soins innovants : dernières avancées et développements prometteurs. Extrait du journal de l'institut Curie, N°73 : 1 pp.
- 4- **Badid N**, 2012. Stress oxydatif et profil nutritionnel chez une population de femmes atteintes de cancer du sein dans la région de Tlemcen.
- 5- **Zineb T**, 2008. Etude histopathologique et immunohistochimique des cancers mammaires : A propos de 50 cas. Université d'Oran Es-Senta.
- 6- **Le Berre L**, 2005. Le cancer du sein : hormonothérapie et essais thérapeutiques. Université de Nantes.
- 7- **Mercier N**, 2015. Évaluation du potentiel thérapeutique d'une combinaison de génistéine et de décitabine dans Le cancer du sein. université de Québec.
- 8- **Saïdi F**, 2012. Réalisation d'algorithmes de segmentation : application sur des images du cancer du sein. université Abou Bekr Belkaid.
- 9- **Villeneuve S**, 2011. Profession, exposition professionnelles aux solvants et cancer du sein analyse de deux études épidémiologiques sur les cancer du sein chez l'homme et chez la femme. Université Paris Sud.
- 10- **Maisonnette Y, Sautière J**, 2009. Le cancer du sein, N° spécial : PP.
- 11- [http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa\\_1133\\_sein.htm](http://www.doctissimo.fr/html/sante/encyclopedie/sa_1133_sein.htm)
- 12- <http://www.topsante.com/dico/maladies-des-seins-8397>
- 13- **Hachana M**, 2009. Contribution à l'étude de l'implication des virus et évaluation de leur valeur pronostique dans le cancer du sein de la femme dans la région du centre tunisien. Université de Monastir.
- 14- **Verbeke S**, 2010. Etude des voies de signalisation du récepteur p75<sup>NTR</sup> Implique dans la croissance des cellules de cancer du sein. université de Lille.

- 15- **Nouar N**, 2007. Etude épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans l'Ouest Algérien et recherche de quelques facteurs de risque. d'Oran Es-Senta.
- 16- **Belhafiane S**, 2015. Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans. Université Cadi Ayyad.
- 17- **Wilmet J**, 2011. Etude protéomique du récepteur p75<sup>NTR</sup> dans le cancer de sein. université de Lille.
- 18- **Babin E, Lacau, Guily J**, 2015. Recommandation pour la pratique clinique : organisation du parcours initial de soins en cancérologie des VADS, société française d'oto-Rhino- Laryngologie et de chirurgie de la face et du cou, N°1 : pp.
- 19- **Simoès D**, 2013. Etude de la fonction de TFF1 dans le cancer du sein. université de Strasbourg.
- 20- **Beghin A**, 2007. Implications de la protéine arl2 dans le phénotype tumoral et les mécanismes de chimiorésistance dans le cancer du sein. université de Claude Bernard-Lyon.
- 21- [www.google.com](http://www.google.com)
- 22- **Gruel N**, 2013. Etude des altérations de la polarité et de l'adhésion cellulaire dans les cancers du sein. Université Paris-Sud.
- 23- **El Hage P**, 2012. Etude du rôle du gène suppresseur de tumeur wwox et de ses partenaires dans la voie de signalisation wnt/ $\beta$ -caténine et dans la carcinogenèse mammaire. Université Paris-Sud xi.
- 24- **Hammar K**, 2007. Implication de l'immunohistochimie au pronostic des tumeurs mammaires et à la prise en charge thérapeutique. Université Djillali Liabes.
- 25- **Croce S, Mathelin C, Bellocq J**, 2009. Lésions épithéliales atypique point de vue sur les classifications. Extrait des mise à jour en gynécologie médicale – Croce & Coli. PP.
- 26- **Tavassoli F, Perler D**, 2002. Pathology And Genetics Of Tumours Of The Breast And Female Genital Organs. Edition N° 1 en Lyon, France. Pp.
- 27- **Espié M**, 2015. Octobre rose 2015, le cancer du sein est-il une maladie héréditaire?. Centre des maladies du sein, Hopital Saint-Louis AP-HP.
- 28- **Noguès C, Fricker J-P, Blandy C, Berthet P, Adenis C, Bonadora V, Carretier J, Chompret A, Dreyfus H, Lasset C, Vennin P, Julian P**, 2002. Le risque familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire. Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. N°101 : 10 pp.

- 29- **Lisa J**, 2006. Perceptions des bénéfices et des risques des tests génétiques de prédisposition au cancer du sein (*BRCA1/2*) par les femmes ayant recours à ces tests. Université Laval Québec.
- 30- **Julie L**, 2012. Etude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé. Université Paris-Sud XI.
- 31- **Stoppa-Lyonnet D**, 1997. diagnostic de prédisposition génétique aux cancers du sein et de l’ovaire : quels outils en 1996 ?. les JTA institut curie. 5PP.
- 32- **Lucian N, Anca-Mihafla H, Vlad A, Eugen C**, 2007. Le rôle de protéine BRCA1 et BRCA2 dans la réparation des altérations moléculaire de l’ADN. Université du Alexandru Ioan Cuza- Iasi-Roumanie. Pp.
- 33- **Stoppa-Lyonnet D, Villars G, Coupier I, This P, Andrieu N**, 2005. Prédisposition génétique au cancer du sein : quels gènes et quels valeurs de risque tumoral ?, 27<sup>es</sup> journées de la SFSPM, Deauville, novembre 2005. l’institut curie. Pp.
- 34- **Fortin J**, 2005. Analyses génomique et transcriptionnelle des gènes de susceptibilité aux cancers du sein et de l'ovaire *BRCA1* et *BRCA2* chez les canadiennes françaises. Université du Québec. Pp.
- 35- **Feunteun J**, 2001. BRCA1 et BRCA2 : des échafaudages de répartition des lésions de l’ADN ?. médecine /sciences, N°17 : 1-2 pp.
- 36- **Sobol H, Stoppa-Lyonnet D**, 2009. Prédisposition génétique aux cancers du sein et de l’ovaire : généralités et aspects clinique, Expertise Collective Inserm-Risque héréditaire de cancer du sein et de l’ovaire. 4-9 pp.
- 37- **Diala A**, 2009. Etude du transcriptome des cellules non tumorales de l’épithélium de surface de l’ovaire des femmes porteuses d’une mutation des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Université de Montréal.
- 38- **Chompret A, Noguès C, Stoppa-Lyonnet D**, 2007. Consultation d’oncogénétique, trente et unièmes journées nationales, Paris. Stoppa-Lyonnet & coli. 11pp.
- 39- **Feunten J**, 1999. La prédisposition héréditaire au cancer du sein liée à BRCA1 et BRCA2 . médecine/sciences, N°15: 38- 44pp.
- 40- **Mahnane A, Hamdi Cherif M**, 2012. Epidémiologie du cancer du sein. Registre du Cancer de Sétif , Laboratoire Santé Environnement des Hauts Plateaux Sétifiens. Pp.
- 41- **Registre de l’hôpital Bouguerra Boulaares- Bakkaria- Tébessa**
- 42- **Mombelli S**, 2014. Cancer du sein et immunologie anti-tumorale. Université de Reims Champagne-Ardenne, Paris. Pp.

- 43- **Lanz S, Fleischmann I**, 2015. Le cancer du sein, Ligue suisse contre le cancer - Berne, N°2071: pp.
- 44- **Schoepf I**, 2010. Contraception orale et risque de cancer u sein, revue systématique d'étude épidémiologique observationnelles. Université Pierre Et Marie Curie- Paris VI. Pp.
- 45- **Macchi C**, 2012. Suivi des femmes atteintes d'un cancer du sein non métastatique en médecine générale : Etude menée dans l'Est Parisien. Université Pierre Et Marie Curie (Paris 6). Pp.
- 46- **Marianne D**, 2013. Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010. Université Bordeaux 2 – Victor Segalen. Pp.
- 47- **Cordina-Duverger E**, 2015. Facteurs de risques hormonaux et anthropométriques dans le cancer du sein de la femme: Etude CECILE. Université Paris-Sud. Pp.
- 48- **Pujol H, Sancho-garnier H, May-levin F**, 2002. le cancer du sein. Ligue nationale cantre le cancer, N°101 : 11-13 pp.
- 49- **Sami S, Bensalem A, Benzidane N , Bouzid K, Ferhat R, Kouchkar A, Terki N**, 2013. Manuel d eprise en charge du cancer du sein. Ministère De La Santé De La Population Et De La Réforme Hospitalière. Pp.
- 50- **Chomant J, Gairard B, Lesur A, Seradour B, Serin D, Trouffleau P**, 2007. Comprendre le cancer du sein, L'institut national du cancer- Paris, N°1 : Pp.
- 51- **Hontaas A**, 2014. Prise en charge des patients cancéreux à l'officine. Université Toulouse III Paul Sabatier. Pp.
- 52- **Boughachiche A, Rouabhia C**, 2016. état sanitaire des femmes enceintes présentes une grossesse à haut risque(GHR) dans la wilaya de Tébessa. Université de Tébessa. Pp.
- 53- **Balducci L, Extermann M**, 2014. Sein (principe de prise en charge). Oncologik, L'institut national du cancer. Pp.
- 54- **Schroeder H, Hanocq F, Collignon J, Colin P-E, Depuis Z, Triffaux F, Rorive A, Jerusalem G**, 2015. Cancer du sein : intérêt du bilan d'extension par imagerie lors du diagnostic initial et du suivi les trois premières années après le diagnostic. service d'oncologie médicale, CHU de liège, Belgique, N° 70 : 140-170pp.

- 55- **Guyon M , Lamy P-J, vauloup-Fellous C, Eberlé F**, 2014. Spécial gynécologie : la place de la biologie dans le suivie thérapeutique de la femme. Magazine d'information biomédicale, France , N° 91 : 3pp.
- 56- **Chohen-Haguenauer O, Espie M**, 2009. Les scores du cancer du sein, le dossier : cancer du sein ; Réalités en Gynécologie-Obstétrique, N° 141 : 12pp.
- 57- **Lutula S**, 2008. Etude épidémiologique, clinique et morphologique des tumeurs du sein au mali. Université du Bamako. pp.
- 58- **Bissan M**, 2007. Cancer du sein : aspects cliniques et thérapeutiques dans le service de chirurgie « A » du CHU du point G. université du Bamako. Pp.
- 59- **Kondjock A, Ghadirian P**, 2005. Facteurs de risque du cancer du sein, médecine/sciences, N° 21 : 80-178 pp.
- 60- **Ouedraogo H**, 1992. Aspects épidémio-cliniques et Anatomopathologique du cancer du sein chez la femmes au Burkina Faso, étude rétrospective portant sur huit ans. Université du Ouagadougou. Pp.
- 61- **Seyba M**, 2005. La pathologie tumorale bénigne du sein dans le service de chirurgie « B » de l'hôpital du point « G ». Université du Bamako. Pp.
- 62- **Osborne C, Ostir GV, Du X, Peek MK, Goodwin JS**, 2005. The influence of marital status on the stage at diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer, Breast Cancer Res Treat, N° 93: 41-7.
- 63- **Benbakhta B, Khattabi A**, 2013. Déterminants des délais de consultation, de diagnostic et d'accès au traitement des femmes atteintes du cancer du sein à L'institut National d'Oncologie de Rabat. Ecole Nationale de Santé Publique. Pp.
- 64- **Sounle T**, 2008. Cancer du sein au mali : Anatomie clinique et suivi. Université du Bamako. Pp.
- 65- **Keita M**, 2014. Aspects épidémiologique histopathologiques et immunohistochimiques des cancers du sein. université du Bamako. Pp.
- 66- **Anonyme**, 2008. Facteurs qui influencent le risque de cancer du sein- facteurs établis et émergents. Health & Environment Alliance, N° Spécial : pp.
- 67- **Fomba R**, 2003. Etude des aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des cancers gynécologiques et mammaires au centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako. Université du Bamako. Pp.
- 68- **Maiga A**, 2005. Etude des lésions facteurs de risque du développement d'un cancer infiltrant du sein. université du Bamako. Pp.

- 69- **Medjdoub A**, 2013. Facteurs de risque et étude de quelques marqueurs biologiques circulants dans le cancer du sein dans l'Ouest Algérien. Université du Oran. PP.
- 70- <http://www.miniseminaires.com/wp-content/uploads/2014/04/EPIDEMIOLOGIE-DU-CANCER-DU-SEIN.pdf>
- 71- **Kotsopoulos J, Olopado OI, Ghadirian P, Lubinski J, Lynch HT, Isaacs C et al**, 2005. Changes in body weight and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*, N° 7 : pp 833-843.
- 72- **Bouamra I, Bendifallah A**, 2016. Variation des paramètres hématologiques et biochimiques sériques au cours des différents traitements antitumoraux. Université du Tébessa. Pp.
- 73- **Avenin D, Sellé F, Gligorov J, Japkowicz M, Houssel P, Carette B, Bernard M, Abbas F, Khalil A, Bourayou N, Lokiec F, Carola E, Saintjean O, Leblond V, Bouvard**, 2008. Large scale UK audit of blood transfusion requirements and anaemia in patients receiving cytotoxic chemotherapy. Pp.
- 74- **Boutron A**, 2010. Service de biochimie « 1 » du Pr. A. Legrand – Hôpital BICETRE – AP Paris. 56pp.
- 75- **Legrand A, Delcorso A, Garnotel R**, 2008. Guide des examens biologiques. Laboratoire Merk/génétiques/Mylan et avec la collaloration de la société française de biologie clinique et de la section G de l'Ordre des pharmaciens. 47pp.
- 76- **Dalenc F**, 2008. Cancer du sein. Institut Claudius Regaud, Centre régional de lutte contre le cancer, Toulouse, N° 12, 2pp.
- 77- **Vellefaux A**, les marqueurs tumoraux dans le cancer du sein, lettre du réseau : saint-louis réseau sein, N° 12 : 3pp.
- 78- **Schroeder H, Hanocq F, Collignon J, Colin P-E, Depuis Z, Triffaux F, Rorive A, Jerusalem G**, 2015. Cancer du sein : intérêt du bilan d'extension par imagerie lors du diagnostic initial et du suivi les trois premières années après le diagnostic. *Revue Med liège*, N° 3 : 140-147pp.
- 79- **Lifrange E**, 2011. Le cancer du sein touche un grand nombre de femmes mais les trois-quarts d'entre-elles sont en vie sans rechute dix ans après le traitement, magazine de l'Oncologie du chu de liège, N°1 : 07pp.
- 80- **Freres P, Collignon J, Gennigens C, Scagnol I, Rorive A, Barbeaux A, Coucke P, Jérusalem G**, 2010. La cancer du sein « triple négatif », *Revue Med liège*, N°65 : 120-126 pp.

- 81- **Abbass F**, le profil épidémiologique et biologique du cancer du sein à Fès-Boulemane (Maroc), Revue de la santé de la méditerranée orientale, N°12 : 930-936 pp.
- 82- **Guendouz H, Chetibi W, Abdelouahab A, Bendib A**, 2010. Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans étude rétrospective à propos de 612 cas, Société Française De Sénologie et de Pathologie Mammaire, N°52 : 28-35pp.
- 83- **Jedidi J, Amouri H, Toumi N, Yaich S, Chtourou S, Trabelsi K, Frikha M, Guerhazi M, Damak J**, 2010. Le cancer du sein chez la femme âgée épidémiologie et caractéristique clinique, JIM- Sfax, N°19 : 41-51pp.
- 84- **Anonyme**, 2007. volume 3 : plan national de prévention et de contrôle du cancer, Analyse de la situation, prise en charge des patientes atteintes de cancer, Association Lalla Salma De Lutte Contre Le Cancer- Maroc. PP.
- 85- **Spielmann L**, 2000. Dépistage organisé du cancer du sein, Institut de veille sanitaire, N° 3 : 13pp.
- 86- **Dubard- Gault M**, 2013. Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la réunion entre 2005 et 2010. Université du Bordeaux 2-Victor. PP.
- 87- **Rhouiz N**, 2016. Prédisposition héréditaire au cancer du sein et/ou de l'ovaire (à propos de 40 cas). Université Sidi Mohamed Ben Abdeallah- Fès-Maroc. PP.
- 88- **Ooubahha I, Belaabidia B**, 2010. Cancer inflammatoire du sein : aspects pathogénique, anatomo-cliniques et évolutifs. Facultés de médecine et pharmacie- Marrakech. pp.
- 89- **Riedinger J-M, Gauchez A-S**, 2002. Les marqueurs tumoraux circulants dans le cancer du sein, observations, recommandations, perspectives. Médecine nucléaire- Imagerie fonctionnelle et métabolique, N°1 :26pp.
- 90- **Malone K-E, Daling J-R, Neal C, Suter N-M, O'Brien C, Cushing-Haugen K et al**, 2000. Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma cases, Cancer, N° 88:1393-402pp.
- 91- **Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, Olsson H, Borg A**, 2001. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer, J Natl Cancer Inst, N° 93: 1215-23pp.

# *Annexe*



## Questionnaires des patients de cancer du sein

Numéro dossier (enquête) :

Référence dossier hospitalier :

### Informations sociodémographiques sur le patient

Age:.....

Taille :.....

Poids :.....

Taille de tour :.....

Profession :  Actif  Retraité  Chômeur  Femme au foyer

Si actif, Précisez : .....

Statut matrimonial :  Célibataire  Marié(e)  Divorcé(e)  Veuf (ve)

Nombre d'enfants :

Niveau socio-économique :  Bas  Moyen  Haut

Niveau d'étude :  Analphabète  Primaire  Secondaire  Supérieur

Autre, Précisez : .....

Origine du patient :  Urbain  Rural  Suburbain

Nombre de grossesse :.....

Nombre d'allaitement :.....

Sein d'allaitement : Droite  Gauche  Les deux

Antécédents cliniques personnels de Cancers :  Oui  Non

Type

d'atteinte:.....

.....

Autres antécédents médicaux et chirurgicaux (dates)

.....

.....

Antécédents familiaux de cancers : \* Oui \* Non

Si oui précisez :

Le lien de parenté :.....

Le type d'atteinte :.....

Date de premier règle : .....|.....|.....

Recherche ménopause : \*Oui \*Non

.....

### Information sur la maladie (Atteinte cancéreuse actuelle)

Date de la première consultation : .....

Date du premier diagnostic : .....

Date de la première hospitalisation :.....

Devenir du patient à une année de suivi :

\* Progression \* Régression \* Métastase

Examen clinique :

Localisation de l'atteinte : Droite |\_\_| Gauche |\_\_| Les Deux|\_\_|

Description de la tumeur : Taille.....cm

Aspect clinique de la tumeur : \*Tumeur palpable \*Lésion non palpable

\*Tumeur inflammatoire \*Tumeur métastatique

Grade : .....

Classification TNM : \* Documentée \* Non documentée

Si documentée, précisez : T..... N..... M.....

Présence de métastases \* Oui \* Non

Si oui, localisations .....

Bilan biologique

N Plaquettes :

TGO

TGP

Urée :

Créatinémie :

CA15-3 :

Imagerie

Mammographie : \*Fait \*Non fait

Echographie mammaire \*Fait \*Non fait

Biopsie à l'aiguille \*Fait \*Non fait

Biopsie chirurgicale \*Fait \*Non fait

Exérèse chirurgicale \*Fait \*Non fait

Diagnostic anatomo-pathologique :

-Carcinome infiltrant (lobulaire /canalaire)  
/canalaire)

-Carcinome in situ(lobulaire

-Tumeur bénigne

-Hyperplasie atypique

Evaluation des récepteurs hormonaux :

RO :

RP :

Her2 :

Ki67 :

Prise en charge thérapeutique

Chirurgie :        \*Fait                    \*Non fait                                        \*Date .....|.....|.....

Mastectomie totale :        \*Fait                    \*Non fait

Mastectomie partielle :                    \*Fait                                        \*Non fait

Chimiothérapie :        \*Fait                    \*Non fait

Date de début :        .....|.....|.....

Radiothérapie :        \*Fait                    \*Non fait

Durée du traitement : .....



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Larbi Tébessi - Tébessa  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

**Déclaration sur l'honneur de non-plagiat**  
(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom :..... Khelil Mouna.

Régulièrement inscrit(e) en Master au département :..... Biologie Appliquée

N° de carte d'étudiant :..... 825328/13

Année universitaire :..... 2016/2017

Domaine :..... Sciences de la Nature et la vie

Filière :..... Sciences Biologique.

Spécialité :..... Biologie Moléculaire.

Intitulé du mémoire :..... Cancer du Sein : Aspect Epidémiologique  
clinique et thérapeutique dans la wilaya de Tébessa

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets

Sanctions en cas de plagiat prouvé :


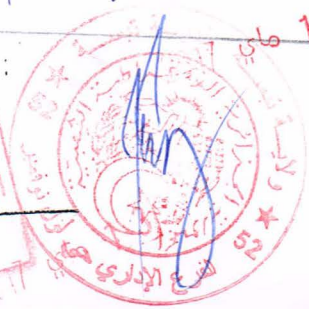
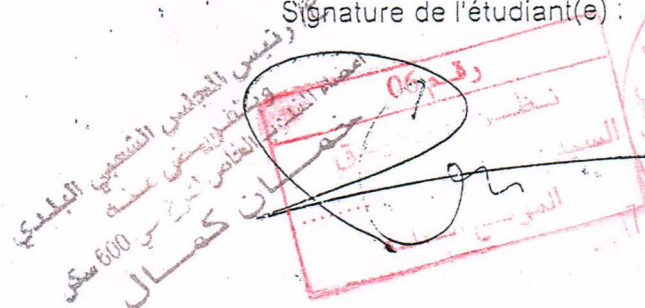
L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le : 08/06/2017

Signature de l'étudiant(e) :

13 ماي

**Déclaration sur l'honneur de non-plagiat**

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : ..... Amara Bedda

Régulièrement inscrit(e) en Master au département : Biologie Appliquée

N° de carte d'étudiant : 4015967/10

Année universitaire : 2016/2016

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologique

Spécialité : Biologie Moléculaire

Intitulé du mémoire : Cancer du Sein: Aspects Epidémiologique clinique et Hérititaire dans la wilaya de Tébessa.

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le : 08/06/2017

Signature de l'étudiant(e) :