





République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Larbi Tébessi-TEBESSA

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

Département de Biologie Appliquée

## MEMOIRE DE MASTER

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire**

**THÈME :**

---

# Etude des facteurs de risques du cancer du sein chez la femme

---

Présenté et soutenu par :

**HAOUAOUCHI Imene**

**GRIB Radja**

Devant le jury :

<i>Dr. BENHAMLAOUI Abla Khalida</i>	MAA	Université de Tébessa	Présidente
<i>Dr. TOUMI Nassima</i>	MCA	Université de Tébessa	Promotrice
<i>Dr. ZIANI Saoussen</i>	MAA	Université de Tébessa	Examinatrice

**Date de soutenance : 07-06-2021**

**Note : .....**

**Mention : .....**



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Larbi Tébessi-TEBESSA  
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Appliquée

**MEMOIRE DE MASTER**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire**

**THÈME :**

---

# **Etude des facteurs de risques du cancer du sein chez la femme**

---

Présenté et soutenu par :

**HAOUAOUCHI Imene**

**GRIB Radja**

Devant le jury :

<i>Dr. BENHAMLAOUI Abla Khalida</i>	MAA	Université de Tébessa	Présidente
<i>Dr. TOUMI Nassima</i>	MCA	Université de Tébessa	Promotrice
<i>Dr. ZIANI Saoussen</i>	MAA	Université de Tébessa	Examinatrice

**Date de soutenance : 07-06-2021**

**Note : .....**

**Mention : .....**

يعد سرطان الثدي من أمراض الثدي غير فهو أكثر أنواع السرطانات شيوعاً بين الإناث على مستوى وقد لاحظت سجلات السرطان في جميع أنحاء العالم زيادة في الإصابات بسرطان الثدي على مدار العشرين عاماً الماضية. في تبسة ي 33.8 2014. الهدف من عملنا هذا هو البحث في عوامل الخطر للإصابة بالسرطان لدى النساء في ولايتنا ورسم الصورة الوبائية، والتشريح المرضي السريري، إنها دراسة حالة- شاهدة، الحالات هم مرضى الصحية، للحالات الشاهدة من النساء الأصحاء ف هم ايضاً من منطقة تبسة.

124 124 شاهدة، عمر المرضى عند التشخيص هو 47.58  
30 هي 4.83 . 33.87% هي [50-60]. 54.03  
35.84% من النساء البيديات. غالبية النساء لديهن أكثر من تزاوجين 62.09  
بين النساء مع 40.32 بعد سن اليأس 12% بعد سن اليأس بعد سن 55 20.16  
الحيض نقص فيتامين D 53.22 التعرض لعوامل هرمونية خارجية؛ علاجات 26.61  
20.96 موانع الحمل الفموية 63.70 العلاج بالهرمونات البديلة 38 37.90% التهاب مزمن  
غالبية النساء يستخدمن الدعامات أثناء الليل، ومستحضرات التجميل 79.03 90.32

يعد سرطان فالنساء اللواتي لديهن تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الثدي معرضات  
2.44 2.88 للمرأة التي لديها تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الثدي.

سرطان الثدي مرض متعدد العوامل. عدة من عوامل الخطر معروفة اليوم.

الكلمات المفتاحية: سرطان هرمون،

## *Abstract*

Breast cancer is a heterogeneous mammary disease, the most common female cancer globally, cancer registries around the world have noted an increase in its incidence over the past 20 years. In Tébessa it represents 33.8% since 2014, the objective of our work is to research the risk factors of cancer among women of our wilaya and to draw the epidemiological profile, clinical anatomo-histo-pathological, it is a case-witness study, the cases are patients with cancer of his recruited from the oncology service at the Bouguera Boulaares health establishment, the witness cases are healthy women in the same region Tébessa. 124 cases are age-matched to 124 witnesses. The average age of patients at diagnosis is 47.58, the percentage of women under 30 is 4.83%. The most affected bracket 33.87% is [50-60]. 54.03% women with a low level and 35.84% of obese women. The majority of women have more than two parities 62.09% and pregnancy after the age of 35 49.54%, 83.96% of lactating women, among women with 40.32 postmenopausal 12% postmenopausal after age 55, 20.16% early menarche hypovitaminosis D in 53.22%, exposure to exogenous hormonal factors; cycle treatments 26.61%, ovulation and breast mastosis treatment 20.96%, oral contraception 63.70%, hormone replacement therapy 38%, 37.90% manifested chronic inflammation, the majority of women use supports during the night, and cosmetic products 79.03%, 90.32% with respectively Breast cancer is an inherited genetic disease with autosomal dominant inheritance, women with a family history of breast cancer have a risk of 2.44 and a risk of 2.88 for a woman with a family history of breast cancer. cancer of his. Cancer of his is a multifactorial disease. Today we know a number of risk factors.

**Keywords: hereditary cancer, epidemiology, risk factor, hormone, hereditary.**

## *Résumé*

Le cancer du sein s'agit d'une pathologie mammaire hétérogène, le plus fréquent des cancers féminins dans le monde, les registres du cancer dans le monde ont noté une augmentation de son incidence au cours de ces 20 dernières années. A Tébessa il représente 33,8% depuis 2014, l'objectif de notre travail est de rechercher les facteurs de risques du cancer du sein chez les femmes de notre wilaya et de tracer le profil épidémiologique, clinique anatomo-histopathologique, il s'agit d'une étude cas-témoins, les cas sont des patientes atteintes d'un cancer du sein recrutées au service d'oncologie au niveau de l'établissement sanitaire Bouguera Boulaares, les cas témoins sont des femmes saines dans la région de Tébessa. 124 cas sont appariés selon l'âge à 124 témoins, l'âge moyen des patientes au diagnostic est 47,58, le pourcentage des femmes jeunes moins de 30 ans est 4,83%. La tranche la plus touchée 33,87% est [50-60]. 54,03% femmes avec un niveau bas et 35,84% des femmes obèses. La majorité des femmes ont plus de deux parités 62,09% et une grossesse après l'âge de 35 ans 49,54%, 83,96% des femmes allaitantes, parmi les femmes atteintes 40,32 ménopausées 12% ménopausées après l'âge de 55 ans, 20,16% de ménarche précoce hypovitaminose D chez 53,22%, l'exposition aux facteurs hormonaux exogènes ; les traitements du cycle 26,61%, d'ovulation et traitement de la mastose mammaire 20,96% , contraception orale 63,70%, la thérapie de remplacement d'hormone 38% , 37,90% ont manifestées une inflammation chronique, la majorités des femmes utilise les soutiens durant la nuits, et les produits cosmétiques 79,03%, 90,32% avec respectivement Le cancer du sein est une maladie génétique héréditaire avec une transmission autosomique dominante, les femmes avec des antécédents familiaux d'un cancer du sein ont un risque de 2,44 et un risque de 2,88 pour une femme avec des antécédents familiaux d'un cancer du sein. Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. On connaît aujourd'hui un certain nombre des facteurs de risques.

**Mots clés : cancer du sein, épidémiologie, facteur de risque, hormone, héréditaire.**

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail, en premier lieu, aux êtres les plus chers au monde : mes parents.*

*Quoi que je fasse je ne pourrai leur rendre ce qu'ils ont fait pour moi ; si je suis arrivée là c'est bien grâce à eux, que Dieu les bénisse, leur accorde longue vie et les protège.*

*À mon grand frère Nadjem Eddine*

*À mon petit frère Wael*

*À monsieur le délégué de faculté*

*À ma petite sœur Aoulmi Douaa*

*À mon binôme Grib Raja*

*À toute ma famille tous mes amis*

*Imene*

## *Dedicaces*

*À la mémoire de mon père*

Il est difficile pour moi d'écrire ces mots et ne sera jamais facile. Mais comme tu m'as toujours enseigné d'être forte et courageuse, Je le ferai pour toi, pour t'honorer. Comme tu as toujours tout fait pour moi...

Papa, tu été toujours là, pour le meilleur et pour le pire, tu m'as fourni tout ce qu'un enfant peut demander et encore plus, ce qui m'a permis de devenir ce que je suis aujourd'hui et j'en suis fière. Tu étais un homme incroyable, tu m'as toujours aidé, poussé et motivé et surtout dans la réalisation de ce travail malgré que ce n'était pas facile de le terminer sans l'encouragement et le soutien de ma mère. C'est pour ça je dédié cette réussite à toi papa et j'espère que tu es fier de ta fille.

Papa, tu as laissé un grand vide dans ma vie, mais il y aura toujours une place pour toi dans mon cœur.

Même si je ne peux pas te toucher te voir ni t'entendre, je sais que tu veilleras toujours sur moi, comme tu l'as toujours fait.

*Je t'aime papa et je ne t'oublierai jamais. Ta fille Radja.*

*Radja*



## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail, en premier lieu à la plus chère au monde : ma mère la lumière de mes jours, la source  
de mes efforts, ma vie et mon bonheur*

*Quoi que je fasse je ne pourrai rendre ce qu'elle a fait pour moi. Si je suis arrivée là c'est bien grâce à toi ma  
mère. Que Dieu te bénisse.*

*A mes petites sœurs Malak et Insaf, les papillons de ma vie, mes diamants je vous souhaite le bonheur du  
monde.*

*À la source de ma force Mecheri Roumaissa.*

*À mon ange gardien Aissa. Je te remercie pour être toujours là pour moi, tu m'écoutes, tu me conseilles et  
surtout tu me tolères sans cesse.*

*À mon collègue Djamal.*

*Mon binôme Haouaouchi Imene.*

*À toute ma famille et à toutes les personnes qui m'ont encouragé, aidé et qui ont contribué de près ou de  
loin à cette réussite.*

*Radja*

*Et enfin, une pensée profonde et particulière envers toutes les femmes qui se battent chaque jour contre le cancer du sein.*



## *Remerciements*

*Un grand merci à Dieu pour nous avoir donné tant de patience pour pouvoir continuer malgré les obstacles et les embûches.*

*Nous tenons, tout particulièrement, à présenter nos plus vifs remerciements et notre profonde gratitude à **Toumi Nassima**, Docteur à l'université de Tébessa qui, malgré ses multiples occupations, nous a fait l'honneur d'assurer notre encadrement avec une grande rigueur scientifique et qui a su faire preuve de patience, d'indulgence et de compréhension tout au long de ce travail. Un grand merci pour sa disponibilité, ses conseils et la confiance qu'elle nous a accordé.*

*Nous exprimons notre reconnaissance à **Dr. Benhamlaoui Abla Khalida** qui nous a fait l'honneur de présider ce jury et d'avoir eu l'amabilité de lire ce travail.*

*Nous exprimons également notre profonde gratitude à **Dr. Ziani Saoussen**, pour l'intérêt qu'il a porté à notre recherche en acceptant d'examiner et de juger notre travail.*

*Vos suggestions et remarques sont un apport pour la suite de la carrière de chercheur que nous embrassons avec cette présente étude.*

*Nous remercions également tous les membres de la Faculté des Science Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie qui ont contribué à notre formation universitaire.*

*Nous tenons à remercier aimablement toute personne ayant contribué de près ou de loin au bon déroulement de notre mémoire de fin d'étude et à l'élaboration de ce modeste travail.*

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau 1:</b> Stade pronostique dit "anatomique" en fonction de la classification TNM 8ème édition.....	16
<b>Tableau 2:</b> Principaux gènes de prédisposition au cancer du sein .....	21
<b>Tableau 3:</b> Incidence cancer du sein Tébessa (2020-2021) .....	37
<b>Tableau 4:</b> Classification de l'IMC selon l'OMS (2003).....	58
<b>Tableau 5:</b> Répartition de l'échantillon par tranche d'âge. ....	65
<b>Tableau 6:</b> Répartition des femmes selon leur statut matrimonial.....	66
<b>Tableau 7:</b> Répartition des femmes selon leur profession. ....	66
<b>Tableau 8:</b> Répartition des femmes selon leur niveau d'étude.....	67
<b>Tableau 9:</b> Répartition des femmes selon leur IMC. ....	68
<b>Tableau 10:</b> Répartition des femmes selon leur âge de ménarche. ....	69
<b>Tableau 11:</b> Répartition des femmes selon leur nombre de grossesse.....	69
<b>Tableau 12:</b> Répartition des femmes selon leur âge de première grossesse. ....	70
<b>Tableau 13:</b> Répartition des femmes selon leur âge de dernière grossesse. ....	71
<b>Tableau 14:</b> Répartition des femmes selon leurs parités.....	72
<b>Tableau 15:</b> Répartition de la parité chez les femmes. ....	72
<b>Tableau 16:</b> Répartition des femmes selon l'allaitement.....	73
<b>Tableau 17:</b> Répartition d'allaitement chez les femmes allaitantes. ....	74
<b>Tableau 18:</b> Répartition des femmes selon leur ménopause.....	75
<b>Tableau 19:</b> Répartition des femmes selon leur âge de ménopause.....	76
<b>Tableau 20:</b> Répartition des femmes selon le Diabète.....	77

<b>Tableau 21:</b> Répartition des femmes selon les troubles hormonaux.....	77
<b>Tableau 22:</b> Répartition des femmes selon l'hypovitaminose D.....	78
<b>Tableau 23:</b> Répartition des femmes selon le traitement de l'irrégularité du cycle. ....	79
<b>Tableau 24:</b> Répartition des femmes selon l'utilisation des inducteurs d'ovulation. ....	79
<b>Tableau 25:</b> Répartition des femmes selon l'utilisation des contraceptions orales. ....	80
<b>Tableau 26:</b> Répartition des femmes selon la durée d'utilisation de la contraception orale. ..	81
<b>Tableau 27:</b> Répartition des femmes ménopausées selon l'utilisation de la thérapie de remplacement d'hormone. ....	81
<b>Tableau 28:</b> Répartition des femmes selon l'utilisation du traitement de la mastose mammaire.....	82
<b>Tableau 29:</b> Répartition des femmes selon l'inflammation chronique.....	82
<b>Tableau 30:</b> Répartition des femmes selon l'utilisation des produits cosmétiques. ....	83
<b>Tableau 31:</b> Répartition des femmes selon l'utilisation du soutien-gorge durant la nuit. ....	84
<b>Tableau 32:</b> Répartition des femmes selon leur histoire familial d'un cancer. ....	85
<b>Tableau 33:</b> Répartition des femmes selon leur lien de parenté du cancer. ....	85
<b>Tableau 34:</b> Répartition des femmes selon leur histoire familial d'un cancer du sein. ....	86
<b>Tableau 35:</b> Répartition des femmes selon leur lien de parenté du cancer du sein.....	87
<b>Tableau 36:</b> Répartition des femmes malades selon la métastase.....	91

## *Liste des figures*

<b>Figure 1:</b> Coupe sagittale de la région mammaire montrant la constitution du sein.....	5
<b>Figure 2:</b> Structure d'un lobe mammaire .....	6
<b>Figure 3:</b> Système lymphatique du sein .....	6
<b>Figure 4:</b> Histologie de la glande mammaire .....	7
<b>Figure 5:</b> développement de la glande mammaire .....	8
<b>Figure 6:</b> Stades de la cancérisation d'un épithélium canalaire mammaire.....	10
<b>Figure 7:</b> Carcinome in-situ ou non infiltrant.....	11
<b>Figure 8:</b> Progression des cellules de la tumeur par voie lymphatique.....	13
<b>Figure 9:</b> Carcinome canalaire infiltrant .....	13
<b>Figure 10:</b> Carcinome lobulaire infiltrant .....	14
<b>Figure 11:</b> Mode de transmission du cancer du sein autosomique dominant .....	20
<b>Figure 12:</b> Gènes BRCA1 et BRCA2.....	22
<b>Figure 13:</b> Eléments structuraux des protéines BRCA1 et BRCA2.....	23
<b>Figure 14:</b> Implication de BRCA1 et BRCA2 dans la réparation de l'ADN.....	25
<b>Figure 15:</b> Mécanisme de réparation des cassures double brins de l'ADN par recombinaison homologue.....	26
<b>Figure 16:</b> Fonction de la protéine BRCA1 en réponse aux dommages à l'ADN.....	27
<b>Figure 17:</b> Rôle de BRCA1 dans la régulation du contrôle du cycle cellulaire .....	28
<b>Figure 18:</b> Modèle de l'activation de l'hétérodimère BRCA1-BARD1 par les dommages à l'ADN .....	30
<b>Figure 19:</b> Pourcentage des nouveaux cas de cancers du sein dans le monde en 2020 .....	34
<b>Figure 20:</b> Distribution du cancer du sein dans le monde (CIRC 2018).....	35

<b>Figure 21:</b> Taux de mortalité standardisé de cancer du sein dans le monde (CIRC 2018) .....	36
<b>Figure 22:</b> Nouveaux cas en 2020, femmes tout âge.....	36
<b>Figure 23:</b> Diagramme de série chronologique d'incidence annuel cancer du sein Tébessa ..	37
<b>Figure 24:</b> Répartition des femmes malades selon leur type de ménopause. ....	76
<b>Figure 25:</b> Répartition des symptômes chez les femmes malades. ....	89
<b>Figure 26:</b> Répartition des femmes malades selon le siège de tumeur. ....	90
<b>Figure 27:</b> Répartition de l'ablation chez les femmes malades. ....	91

## *Liste des abréviations*

**Aa** : Acide aminé

**ACE** : Antigène carcino-embryonnaire

**AcM** : Anticorps Monoclonaux

**ACS**: American Cancer Society

**AD1/2**: Activation Domain

**AND**: Acide Désoxyribonucléique

**AJCC**: American Joint Commission on Cancer

**ARN**: Acide Ribonucléique

**AT**: Ataxie Télangiectasie

**ATM**: Ataxia-Telangiectasia Mutated

**BACH1**: BRCA1-Associated Carboxyl-terminal Helicase

**BARD1**: BRCA1 Associated RING Domain 1

**BLM**: The Bloom syndrome protein

**BRAF35**: B-Raf proto-oncogène

**BRC**: Breast Cancer

**BRCA**: Breast Cancer Gene

**BRCA1**: Breast cancer 1

**BRCA2**: Breast cancer 2

**BRCT**: BRCA1 C Terminal

**BRIP1**: BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1

**CA15-3** : Carbohydate Antigène 15-3



**CCI** : Carcinome canalaire infiltrant

**CCIS** : Carcinome canalaire in situ

**CDBs** : Cassures double brins

**CDH1**: Cadherin-1 Gene

**CHECK2**: Checkpoint kinase 2

**CIRC** : Centre International de Recherche sur le Cancer

**CLI** : Carcinome lobulaire infiltrant

**CLIS** : Carcinome lobulaire in situ

**CO** : Contraceptif oral

**CS** : Cancer du sein

**cTNM** : Classification clinique

**DBD** : DNA-binding domain

**DT2** : Diabète type 2

**EMSY** : Transcriptional Repressor, BRCA2 Interacting

**EPH** : Etablissement publique hospitalier

**EPSH** : L'établissement Public Sanitaire Hospitalier

**FANCJ**: Fanconi Anemia Group J

**GADD45**: Growth Arrest and DNA Damage

**GB**: Globules Blancs

**GLOBOCAN**: The Global Cancer Observatory

**GnRH**: Gonadotropin-releasing hormone

**HDAC1**: Histone deacetylase 1

**HER1**: Human Epidermal Growth Factor Receptor1

**HER2**: Human Epidermal Growth Factor Receptor2

**IC** : Intervalle de Confiance

**IMC** : Indice de masse corporelle

**INCA** : Institut national du cancer

**INVS** : Institut de veille sanitaire

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**Kb** : kilobases

**KDas**: kilo dalton

**ONS**: Office National des Statistiques

**LKB1**: Liver kinase B1 » ou kinase hépatique B1

**MAI**: Mitotic activity index

**NBR2**: Neighbor Of BRCA1 LncRNA 2

**NES1/2**: Nuclear export signal

**NLS1/2**: Nuclear localization signal

**N+/-** : Nodule

**OMS** : Organisation mondiale de la Santé

**OR**: Odds ratio

**p300/ CBP**: CREB Binding Protein/ binding protein p300

**PALB2**: Partner and localizer of BRCA2

**Pb** : Paire de base

**PI3 K** : Phosphoinositide 3-kinase

**PPH3**: Phosphohistone H3

**PTEN**: Phosphatase and tensin homolog

**pTis** : Pathologiquement tumeur in situ stade 0

**pTNM** : Classification histopathologiques post-opératoire

**RAD51** : Recombinase RAD51

**RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire

**RE** : Récepteur œstrogène

**Rec A** : Recombinaison homologue de Escherichia coli

**RH**: Récepteurs Hormonaux

**RING**: Really interesting new gene

**RP** : Récepteur progestérone

**RR** : Risque relatif

**rTNM** : Classification pour la récidence

**SBR** : Scarff, Bloom et Richardson

**SPSS**: Statistical Package for the Social Sciences

**STK11**: Serine/Threonine kinase 11

**SWI/ SNF**: SWItch/Sucrose Non-Fermentable

**THS** : Traitement hormonal substitutif

**TIO** : Traitement inducteur de l'ovulation

**TNM**: Tumeur, Nodule, Métastase

**TP53**: Tumor Protein p53

**UICC**: Union for International Cancer Control

**VEGF**: Vascular Epithelial Growth Factor

**VEGF A** : Vascular Epithelial Growth Factor impliqué dans le développement des cancers

**VEGF R1** : Vascular Epithelial Growth Factor impliqué dans la migration des cellules endothéliales

**VEGF R2** : Vascular Epithelial Growth Factor impliqué dans la prolifération des cellules endothéliales

**yTNM** : Classification établie pendant ou après un traitement initial

# *Sommaire*

**Abstract**

**Résumé**

**Dédicaces**

**Dédicaces**

**Remerciements**

**Liste des tableaux**

**Liste des figures**

**Liste des abréviations**

**Sommaire**

Introduction

Chapitre I : Synthèse bibliographique

Partie I : Sein et cancer du sein, rappels anatomopathologique, clinique, et cancérogénèse .... 4

I.1. Glande mammaire et sa cancérisation ..... 5

I.1.1 Structure anatomique et histologie..... 5

I.1.2. Développement et évolution de la glande mammaire ..... 7

I.2. Cancer du sein ..... 8

I.2.1. Stades de développement d'un cancer du sein ..... 9

I.2.2. Types du cancer du sein ..... 10

I.2.2.1. Carcinomes in situ ou non infiltrants ..... 11

a. Carcinome canalaire in situ (CCIS)..... 11

b. Carcinome lobulaire in situ (CLIS) .....	12
I.2.2.2. Carcinomes infiltrants ou invasifs .....	12
a. Carcinome canalaire infiltrant (CCI) .....	13
b. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) .....	14
I.2.3. Classification des cancers du sein .....	14
I.2.3.1. Classification TNM .....	15
I.2.3.2. Classification moléculaire .....	16
I.2.3.2.1. Récepteurs aux œstrogènes (RE) et récepteurs à la progestérone (RP) .....	17
I.2.3.2.2. Basal ou basal-like .....	17
I.2.3.2.3. HER2 .....	17
I.2.3.2.4. Luminal .....	18
I.2.3.2.5. Normale-like .....	18
Partie II : Génétique et cancer du sein.....	19
II.1. Aspect génétique du cancer du sein.....	20
II.2. Mode de transmission .....	20
II.3. Gènes responsables.....	21
II.3.1. BRCA 1 / 2 .....	21
II.3.1.1. Structure de BRCA1 et BRCA2 .....	23
II.3.1.2. Fonction de BRCA1 et BRCA2.....	24
II.3.1.2.1. Réparation de l'ADN .....	24
II.3.1.2.2. Remodelage de la chromatine et de la structure de l'ADN .....	26
II.3.1.2.3. Contrôle du cycle cellulaire .....	27
II.3.1.2.4. Régulation de la transcription.....	28
II.3.1.2.5. Ubiquitination .....	29

II.3.1.3. Mutation de BRCA1 et BRCA2 .....	30
II.3.2. Autres gènes .....	31
II.3.2.1. Gene ATM.....	31
II.3.2.2. Gene CHEK2.....	31
II.3.2.3. Gene BRIP1 .....	31
II.3.2.4 Gene P53.....	31
II.3.2.5. Gene PTEN.....	32
II.3.2.6. Gene STK11/LKB1 .....	32
Partie III : Epidémiologie, facteurs de risque, diagnostic et traitement .....	33
III.1. Épidémiologie descriptive .....	34
III.1.1. Dans le monde .....	34
III.1.2. En Algérie .....	36
III.1.3. Épidémiologie de cancer du sein à Tébessa .....	37
III.1.4. Survie .....	38
III.2. Epidémiologie analytique.....	38
III.2.1. Facteurs de risques .....	38
III.2.1.1. Facteurs de risques sociodémographiques .....	38
III.2.1.1.1. Age .....	38
III.2.1.1.2. Sexe .....	38
III.2.1.1.4. Manque d'activité physique .....	39
III.2.1.2. Facteurs de risques hormonaux .....	39
III.2.1.2.1. Obésité et indice de masse corporelle IMC .....	39
III.2.1.2.2. Parité et nombre de grossesse.....	39
III.2.1.2.3. Age de la première grossesse .....	40

III.2.1.2.4. Allaitement .....	40
III.2.1.2.5. Diabète .....	40
III.2.1.2.5.1. Hyperinsulinisme .....	40
III.2.1.2.5.2. Hyperglycémie .....	40
III.2.1.2.6. Troubles hormonaux .....	40
III.2.1.2.7. Hypovitaminose D.....	41
III.2.1.2.8. Age à la ménarche .....	41
III.2.1.2.9. Contraception orale et sa durée .....	41
III.2.1.2.10. Ménopause .....	41
III.2.1.2.11. Traitement hormonal substitutif.....	41
III.2.1.2.12. Traitement de la mastose mammaire.....	42
III.2.1.2.13. Inflammation chronique .....	42
III.2.1.3. Facteurs de risques chimiques.....	42
III.2.1.3.1. Utilisation des produits cosmétiques .....	42
III.2.1.3.2. Utilisation du soutien-gorge la nuit.....	42
III.2.1.4. Facteurs de risques génétiques .....	42
III.3. Prévention .....	43
III.4. Dépistage .....	43
III.4.1. Mammographie .....	44
III.4.2. Echographie .....	44
III.4.3. IRM .....	44
III.4.4. Galactographie .....	44
III.4.5. Kystographie .....	44
III.5. Diagnostic.....	45

III.5.1. Mammographie de diagnostic .....	45
III.5.2. Biopsies .....	45
III.5.2.1. Micro-biopsie .....	45
III.5.2.2. Macro-biopsie .....	46
III.5.3. Cytologie .....	46
III.6. Bilan d'extension .....	46
III.7. Facteurs prédictifs et pronostiques du cancer du sein .....	46
III.7.1. Facteurs cliniques .....	47
III.7.1.1. Age .....	47
III.7.1.2. Stade clinique et taille tumorale .....	47
III.7.2. Facteurs histopathologiques .....	47
III.7.2.1. Envahissement ganglionnaire.....	47
III.7.2.2. Taille histologique .....	47
III.7.2.3. Grade histologique .....	48
III.7.3. Facteurs immunohistochimie .....	48
III.7.3.1. Récepteurs hormonaux .....	48
III.7.3.2. Oncogène HER2.....	48
III.7.3.3. Antigène Ki 67 valeur prédictive et pronostique .....	48
III.7.3.4. CA 15-3 .....	49
III.7.3.5. Autres biomarqueurs de la prolifération cellulaire en cours de validation. ....	49
III.8. Traitement .....	49
III.8.1. But du traitement .....	50
III.8.2. Traitement chirurgical .....	50
III.8.2.1. Chirurgie mammaire conservatrice .....	50



III.8.2.2. Mastectomie .....	50
III.8.3. Radiothérapie .....	50
III.8.3.1. Les effets secondaires locaux .....	51
III.8.4. La chimiothérapie .....	51
III.8.4.1. Effets secondaires.....	51
III.8.5. Hormonothérapie .....	51
III.8.6. Thérapies ciblées .....	52
III.8.6.1. Anti-angiogéniques .....	52
III.8.6.2. Inhibiteurs de HER.....	52
III.8.7. Psychothérapie .....	53
III.8.8. Suivi post traitement .....	53
Chapitre II : Matériels et Méthodes	
1. Objectif.....	55
2. Lieu et période de l'étude .....	55
3. Type et structure d'étude .....	55
4. Définition de la maladie étudiée .....	55
5. Population cible .....	55
6. Population témoin .....	55
7. Critères d'inclusion et d'exclusion .....	56
7.1. Pour les cas.....	56
7.1.1. Critères d'inclusion.....	56
7.1.2. Critères d'exclusion .....	56
7.2. Pour les témoins .....	56
7.2.1. Critères d'inclusion.....	56

7.2.2. Critères d'exclusion.....	56
8. Recueil d'informations.....	56
9. Sources d'information.....	57
9.1. Questionnaire .....	57
9.2. Dossier médical .....	57
9.3. Informations étudiées .....	57
9.3.1. Données sociodémographiques .....	57
9.3.1.1. Age .....	57
9.3.1.2. Statut matrimonial .....	57
9.3.1.3. Profession .....	58
9.3.1.4. Niveau d'étude .....	58
9.3.2. Données anthropométriques et gynéco-obstétriques .....	58
9.3.2.1. Indice de masse corporelle (IMC) .....	58
9.3.2.2. Age à la ménarche .....	59
9.3.2.3. Nombre de grossesses .....	59
9.3.2.4. Age de la première et de la dernière grossesse.....	59
9.3.2.5. Nombre d'enfants.....	59
9.3.2.6. Parité.....	59
9.3.2.7. Allaitements .....	59
9.3.2.8. Ménopause .....	60
9.3.2.9. Diabète .....	60
9.3.2.10. Troubles hormonaux .....	60
9.3.2.11. Hypovitaminose D.....	60
9.3.2.12. Traitement de l'irrégularité du cycle .....	60

9.3.2.13. Inducteurs d'ovulation.....	61
9.3.2.14. Contraception orale (CO) .....	61
9.3.2.15. Thérapie de remplacement d'hormone.....	61
9.3.2.16. Traitement de la mastose mammaire .....	61
9.3.2.17. Inflammation chronique .....	61
9.3.3. Facteurs chimiques .....	61
9.3.4. Histoire familial (l'hérédité).....	61
9.3.4.1. Cas familial .....	61
9.3.5. Partie médicale .....	62
9.3.5.1. Antécédents pathologiques.....	62
9.3.5.2. Symptômes avant la découverte .....	62
9.3.5.3. Siege de tumeur .....	62
9.3.5.4. Durée du traitement .....	63
9.3.5.5. Ablation.....	63
9.3.5.6. Métastase.....	63
9.4. Gestion des données .....	63
 Chapitre III : Résultats	
I. Données sociodémographiques .....	65
I.1. Age .....	65
I.2. Statut matrimonial.....	66
I.3. Profession .....	66
I.4. Niveau d'étude .....	67
II. Données anthropométriques et gynéco-obstétriques .....	68
II.1. IMC.....	68

II.2. Age à la ménarche .....	68
II.3. Nombre de grossesses.....	69
II.4. Age de première grossesse .....	70
II.5. Age de dernière grossesse .....	71
II.6. Parité.....	72
II.6.1. Répartition de la parité .....	72
II.7. Allaitement .....	73
II.7.1. Répartition d'allaitement .....	74
II.8. Ménopause.....	75
II.8.1. Type de ménopause .....	75
II.8.2. Age de ménopause .....	76
II.9. Diabète.....	77
II.10. Troubles hormonaux .....	77
II.11. Hypovitaminose D.....	78
II.12. Traitement de l'irrégularité du cycle .....	79
II.13. Inducteur d'ovulation .....	79
II.14. Contraception orale .....	80
II.15. Durée de contraception .....	80
II.16. Thérapie de remplacement d'hormone .....	81
II.17. Traitement de mastose mammaire .....	82
II.18. Inflammation chronique .....	82
III. Facteurs chimiques .....	83
III.1. Produits cosmétiques.....	83
III.2. Soutien-gorge .....	84

IV. Antécédents familiaux du cancer .....	84
IV.1. Cas familiaux d'un cancer.....	84
IV.1.1. Lien de parenté du cancer .....	85
IV.2. Antécédents familiaux du cancer du sein .....	86
IV.2.1. Lien de parenté d'un cancer du sein .....	87
V. Symptômes avant la découverte .....	88
V.1. Siège de tumeur .....	89
V.2. Ablation .....	90
V.3. Métastase .....	91
Chapitre IV : Discussion	
I. Discussion des données sociodémographiques.....	93
I.1. L'âge .....	93
I.2. Statut matrimonial .....	94
I.3. Profession.....	94
I.5. Niveau d'étude .....	94
II. Discussion données anthropométriques et gynéco-obstétriques .....	95
II.1. Obésité et indice de masse corporelle IMC .....	95
II.2. Age à la ménarche .....	95
II.3. Nombre de grossesse .....	96
II.4. Age de la première grossesse .....	96
II.5. Age de la dernière grossesse .....	96
II.6. Parité .....	97
II.7. Répartition de la parité .....	97
II.8. Allaitement .....	98

II.9. Durée de l'allaitement .....	98
II.10. Ménopause .....	99
II.11. Age à la ménopause .....	99
II.12. Type de la ménopause .....	100
II.13. Diabète .....	100
II.13.1. Hyperinsulinisme .....	100
II.13.2. Hyperglycémie.....	101
II.14. Troubles hormonaux .....	101
II.15. Hypovitaminose D.....	101
II.16. Traitement de l'irrégularité du cycle .....	102
II.17. Indicateur d'ovulation .....	102
II.18. Contraception orale.....	103
II.19. Durée de contraception orale .....	103
II.20. Traitement hormonal substitutif .....	103
II.21. Traitement de la mastose mammaire .....	104
II.22. Inflammation chronique .....	104
III. Facteurs de risque chimiques .....	105
III.1. Utilisation du soutien-gorge la nuit .....	105
III.2. Utilisation des produits cosmétiques .....	105
IV. Facteurs de risques génétiques .....	106
IV.1. Antécédents familiaux d'un cancer .....	106
IV.2. Lien de parenté du cancer .....	106
IV.3. Antécédents familiaux d'un cancer du sein .....	107
IV.4. Lien de parenté du cancer du sein .....	107

V. Discussion clinique .....	108
V.1. Siège de tumeur .....	108
V.2. Bilatéralité de la tumeur .....	108
V.3. Métastase .....	108

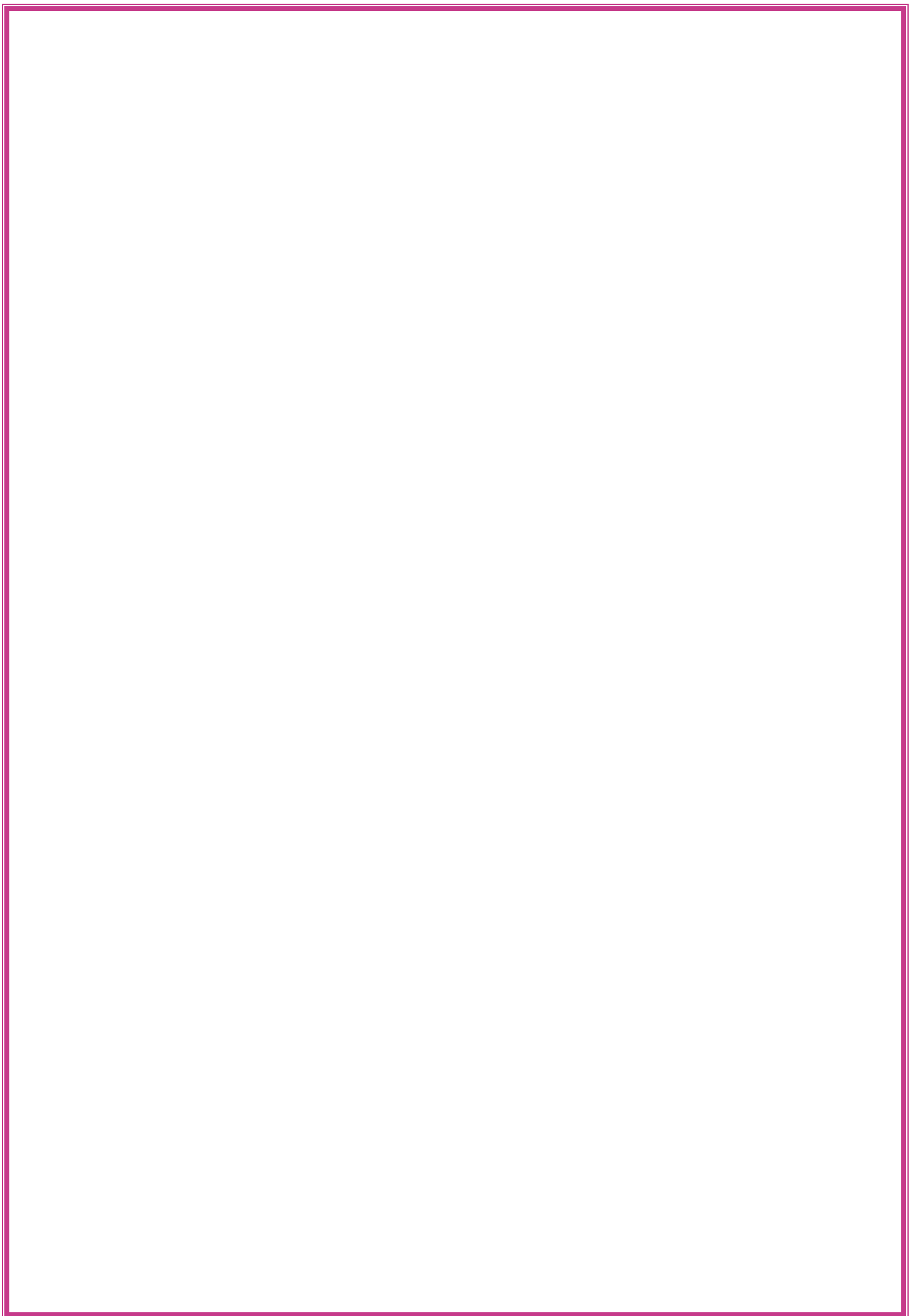
Conclusion

Références bibliographiques

Annexe

# *Introduction*





### *Introduction*

La rencontre d'un gamète male et d'un gamète femelle fait 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 constitue un problème de santé publique, au niveau mondial dans les pays développés, par sa fréquence et par sa gravité, est responsable de la plus grande mortalité [2].

C'est une maladie se concentre d'abord sur un organe ou une partie du corps, il le détruit, puis attaque le reste, donc s'il est mal traité, il peut entraîner la mort.

Le cancer est une maladie des gènes qui, s'ils sont altérés provoque la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Dans la plupart des cas, ceci ne survient que dans quelques cellules du corps, comme celles du sein [3].

Les gènes du groupe BRCA qui sont les principaux coupables dans ces prédispositions génétiques, impliqués dans 5 à 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 [4].

A l'heure actuelle, le cancer du sein est considéré comme une pathologie multifactorielle et multiforme qui peut se rattacher à plusieurs spécialités (gynécologie, chirurgie, oncologie, anatomopathologie...) pour permettre une approche pluridisciplinaire [5].

L'augmentation du fardeau du cancer est due à plusieurs facteurs qui varient, selon les pays et même à l'intérieur d'un même pays. Il diffère, également, entre les individus [6].

## Introduction

Il existe suffisamment de preuves permettant d'affirmer que la susceptibilité génétique, l'exposition à des facteurs de risques hormonaux, chimiques et des facteurs liés au style de vie qui jouent un rôle important dans l'étiologie de cette maladie. Ce mémoire présente une synthèse entre facteurs de risque et fondements biologiques de la maladie à partir de données tirées de récentes publications spécialisées [7].

Selon les dernières statistiques, plus de 2 millions de nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués chaque année chez les femmes dans le monde. Environ 7 millions de femmes vivent avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes. Le cancer du sein présente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans 156 pays [5].

En Algérie, le cancer du sein est considéré comme étant le premier cancer chez la femme, avec 12536 nouveaux cas enregistrés annuellement, qui représente 40,30%. Et c'est la deuxième cause de mortalité par cancer [8].

Selon le registre de service d'oncologie Tébessa le cancer du sein à Tébessa occupe la première place du classement en termes d'incidence [9].

Des questions se pose :

- quels sont les risques du cancer du sein chez la population féminine dans la wilaya de Tébessa ? et ces risques pour quelles femmes ?

- Existe-il des spécificités chez notre population en matière de risque ?

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

1- L'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- Les facteurs de risques du cancer du sein chez la population féminine dans la wilaya de Tébessa.

*Synthèse*

*Bibliographique*

## *Partie I :*

*« Sein et cancer du sein, rappels  
anatomopathologique, clinique, et  
cancérogénèse »*

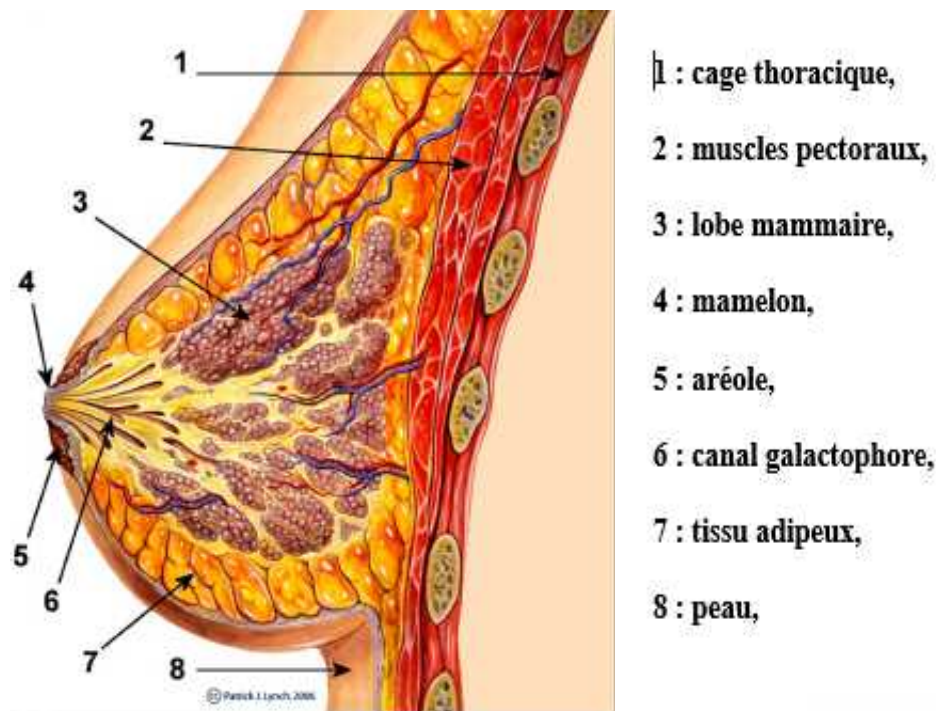
## I.1. Glande mammaire et sa cancérisation

Les seins sont des organes accessoires de l'appareil reproducteur féminin, qui commencent à se développer à la puberté et réagissent alors aux changements hormonaux qui se produisent dans le corps, dont une hausse des taux d'œstrogène et de progestérone. Les jeunes femmes ont tendance à avoir des seins plus denses avec plus de tissu glandulaire que les femmes plus âgées [5].

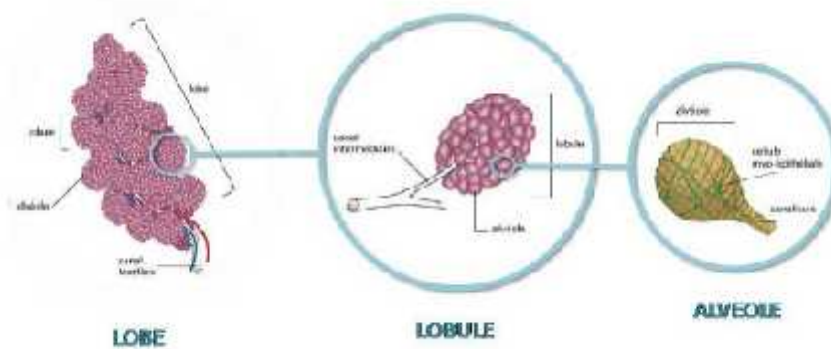
### I.1.1. Structure anatomique et histologie

La glande mammaire est une glande exocrine, paire et lobulée, de morphologie variable selon le sexe et la phase de la vie génitale. Chez la femme, elle se développe dès le début de la puberté et constitue une masse de tissu glandulaire de forme grossièrement circulaire située à la face antérieure de la partie externe du muscle grand pectoral [5].

Elle est formée de 15 à 20 lobes, séparés entre eux par du tissu graisseux et conjonctif, qui contribuent au soutien du sein, avec la peau (figure 01). Les lobes, sont subdivisés en lobules et alvéoles (figure 02) [10].



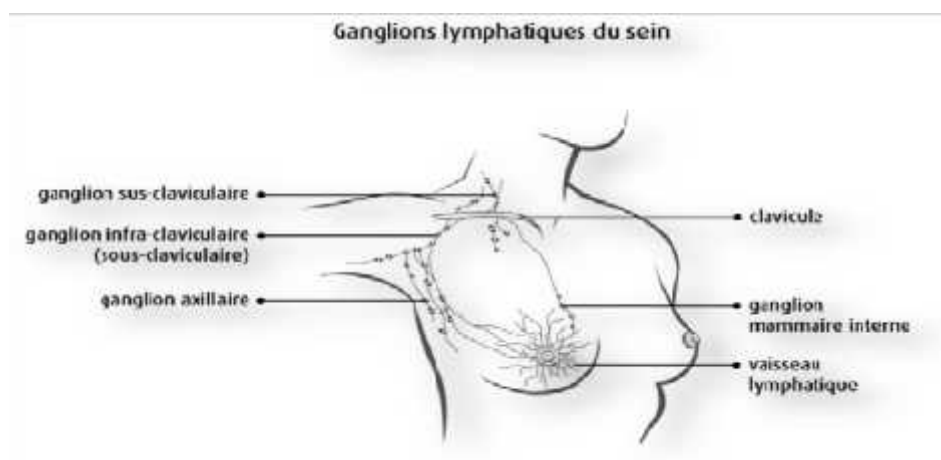
**Figure 1:** Coupe sagittale de la région mammaire montrant la constitution du sein [11].



**Figure 2:** Structure d'un lobe mammaire [12].

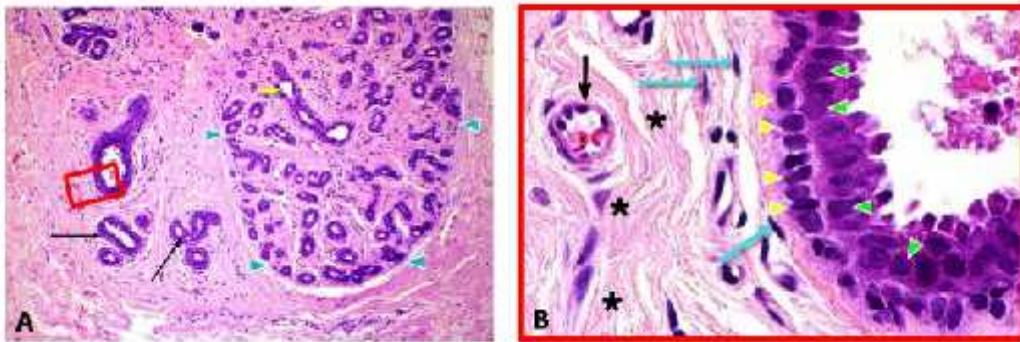
Un lobe mammaire compte environ 20 à 40 lobules eux-mêmes formés de 10 à 100 alvéoles ou acinus. Les alvéoles sont constituées d'une seule couche de cellules épithélium sécrétoire qui éjecte le lait dans la lumière de l'alvéole vers les canalicules jusqu'au canal galactophore grâce à la concentration des cellules myoépithéliales [12].

Le sein contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques. Ses vaisseaux lymphatiques recueillent et transportent la lymphe loin du sein jusqu'à de petites masses de tissu lymphatique en forme de haricot appelées ganglions lymphatiques, qui entourent la région mammaire. Les vaisseaux et les ganglions lymphatiques font partie du système lymphatique, qui aide à combattre les infections. Plusieurs groupes de ganglions lymphatiques évacuent la lymphe de chaque sein. On les trouve des deux côtés du corps (les ganglions sous-claviculaires, les ganglions sous-claviculaires, les ganglions mammaires internes) (figure 03) [13] [14].



**Figure 3:** Système lymphatique du sein [15].

Sur le plan histologique, le système alvéolo-lobulo-canalair est formé de cellules épithéliales cubiques sécrétrices de lait, doublées d'une couche externe discontinue de cellules myoépithéliales fusiformes contractiles. Ces deux couches cellulaires reposent sur une lame basale. Le tissu conjonctif, est composé de fibroblastes, d'adipocytes et de matrice et renferme les nerfs et les vaisseaux sanguins et lymphatiques de la glande (figure 04) [5].



**Figure 4:** Histologie de la glande mammaire [16].

**A. lobule** mammaire post-pubertaire hors lactation. Les pointes de flèches bleues délimitent le lobule, la flèche jaune indique le canal terminal alvéolaire menant au réseau canalaire (flèches noires).

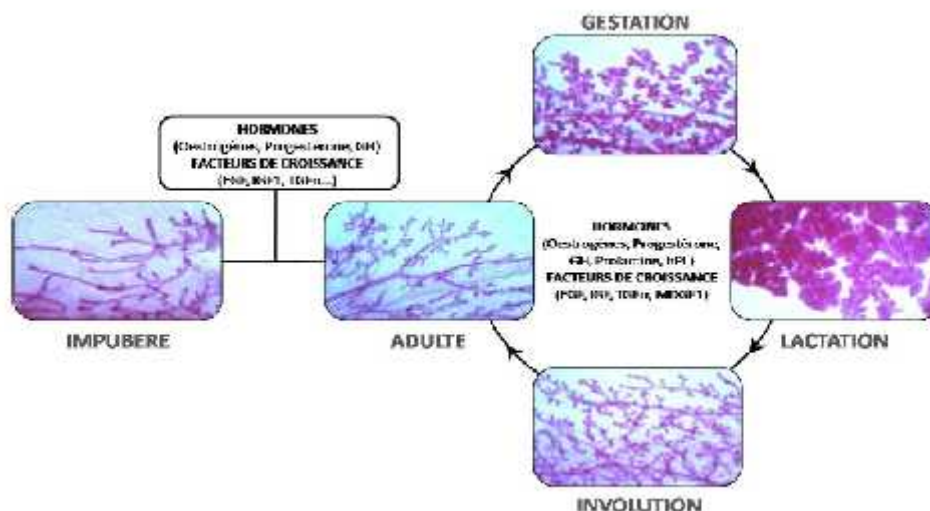
Agrandissement de la coupe A (rectangle rouge). Les pointes de flèches jaunes indiquent les cellules myoépithéliales du canal, les pointes de flèches vertes montrent l'assise de cellules épithéliales du canal, les flèches bleues indiquent les fibroblastes péri-canaux parallèles à la lame basale. Les astérisques représentent les fibres de collagène et la flèche noire une artériole [16].

### I.1.2. Développement et évolution de la glande mammaire

La glande mammaire se développe tout au long de la vie de la femme, du stade fœtal à la ménopause, sous l'influence des hormones sexuelles d'origine ovarienne (œstrogènes et progestérone). Durant l'étape pubertaire, les modifications sont importantes mais essentiellement dues à une augmentation du tissu graisseux [5].

Ce sont essentiellement les canaux qui vont se développer et se diviser pour former des bourgeons terminaux qui sont à l'origine de nouvelles ramifications qui vont former des bourgeons alvéolaires, on parle alors de lobules de type 1 ; au cours de la maturation sexuelle, ces lobules évolueront en lobules de type 2 puis de type 3 (Figure 05), lentement jusqu'à l'âge de 35 ans [17] [18].





**Figure 5:** développement de la glande mammaire [16].

## I.2. Cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et représente la première cause de mortalité. C'est une pathologie éminemment hétérogène associée à des facteurs cliniques, pathologiques et biologiques variables d'une population à une autre [19].

Le cancer du sein ou (carcinome mammaire) se définit comme une prolifération anarchique et incontrôlée des cellules épithéliales du sein [20]. C'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> [12].

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 [5].

La notion de « cancer du sein » relève d'une nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de prolifération cancer plasique de la glande mammaire qui diffère tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif. Le terme de cancer du sein ne désigne que les tumeurs malignes potentiellement agressives ; du sein tandis que le terme de « tumeur du sein » design à la fois les tumeurs malignes et les tumeurs bénignes. La majorité du cancer prennent naissance dans les canaux galactophoriques ; Si la prolifération des cellules cancéreuses reste dans les canaux on parle de « cancer in situ » ou « intra canalaire » en revanche si les cellules sortent de la paroi des canaux, on parle de « cancer

infiltrant ». Comme pour l'ensemble des cancers, en l'absence de traitement les cellules cancéreuses prolifèrent et vont se disséminer tout d'abord dans les vaisseaux lymphatiques de la région sous le bras et au-dessous de la clavicule, puis dans d'autres organes (foie, poumons) les répercussions sont alors plus dramatiques [20].

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 [12].

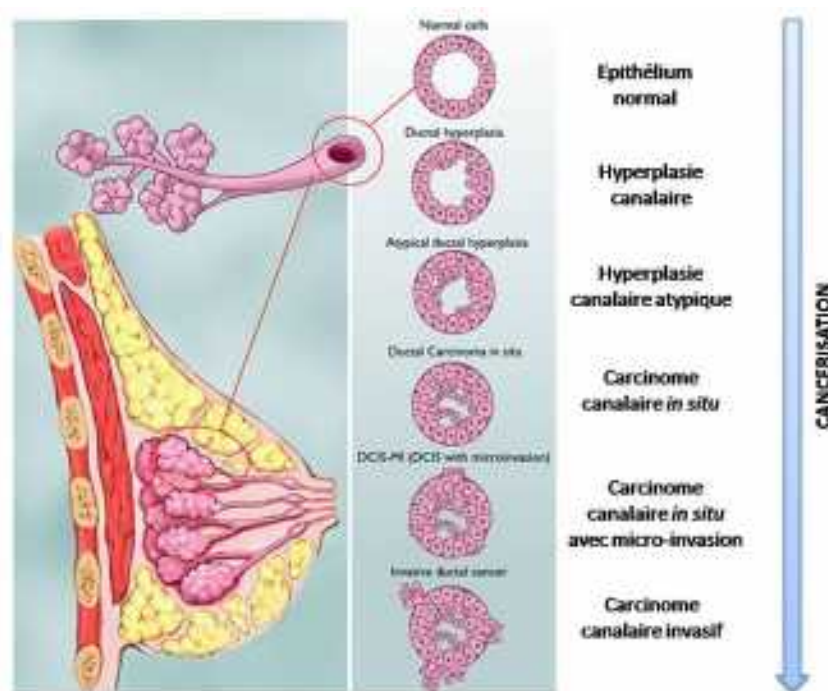
### **I.2.1. Stades de développement d'un cancer du sein**

L'ensemble des mécanismes impliqués dans la cancérogenèse du sein relève de facteurs individuels et environnementaux qui affectent des mécanismes moléculaires à l'origine d'un gain ou d'une perte de fonctions cellulaires. Ces dysfonctionnements cellulaires sont à l'origine d'une prolifération cellulaire anormale qui conduit à une hyperplasie (figure 06) [21].

L'hyperplasie correspond à un stade préliminaire de cancérisation. Elle est caractérisée par la prolifération accrue de cellules normales. Dans le cas du sein, il s'agit d'une prolifération intra canalaire de cellules épithéliales de sous-type luminal et basal. L'augmentation de l'épaisseur de la couche épithéliale entraîne une obstruction partielle ou complète du canal galactophore. Néanmoins cette hyperplasie canalaire dite « simple » n'augmente pas le risque absolu de cancer chez les femmes de moins de 55 ans et ne nécessite donc pas de traitement particulier [22].

En revanche, l'hyperplasie canalaire dite « atypique » augmente de 4 à 5 fois le risque de cancer du sein et présente les prémisses d'un carcinome in situ. Elle est caractérisée par la prolifération des cellules épithéliales de sous-type luminal uniquement. Avant la formation du cancer proprement dit, on observe une dédifférenciation des cellules accompagnée d'anomalies cyto-nucléaire et d'une désorganisation architecturale, on parle alors de dysplasie aussi notée comme lésion précancéreuse. L'accumulation de modifications génétiques aboutit à la formation d'un carcinome in situ, la prolifération des cellules tumorales envahissent le tissu conjonctif, on parle alors de cancer invasif. Le franchissement de la membrane basale est une étape décisive de la cancérogenèse car il apporte la preuve que les cellules malignes ont acquis des modifications génétiques nécessaires à l'invasion du stroma (perte de l'adhérence et de l'inhibition de contact, sécrétion de protéases, augmentation de l'angiogenèse) .enfin la dernière étape est caractérisée par la formation de métastases , les

cellules essaient à partir de la tumeur primaire par les voies lymphatiques et sanguines et colonisent un nouvel organe pour former une tumeur secondaire [12].



**Figure 6:** Stades de la cancérisation d'un épithélium canalaire mammaire [12].

### I.2.2. Types du cancer du sein

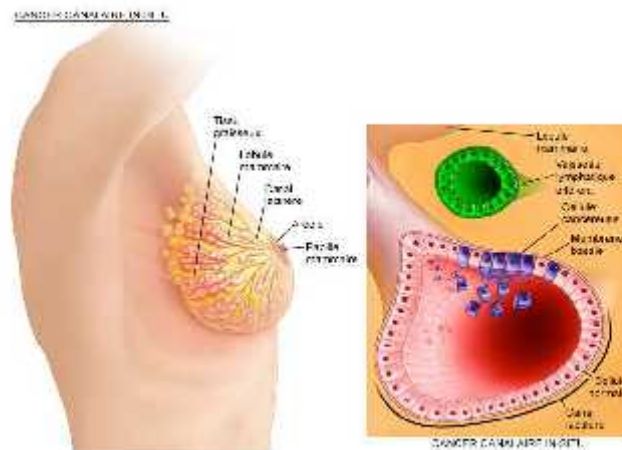
Les tumeurs de sein peuvent être dites bénignes, c'est-à-dire bien limitées et encapsulées. Elles ont alors une croissance lente et locale et ne récidivent pas après exérèse. La plus fréquente des tumeurs bénignes du sein est l'adénofibrome, le plus souvent découvert avant 30 ans. La seconde classe de tumeurs de sein, qualifiées de malignes, sont au contraire mal délimitées et non-encapsulées. Ce sont des cellules à croissance rapide qui tendent à infiltrer et détruire les tissus adjacents. La grande majorité (plus de 95% des cas) des tumeurs malignes sont des adénocarcinomes, c'est-à-dire issus de la cancérisation de l'épithélium glandulaire à partir soit des cellules des canaux, on parle alors de cancer canalaire, soit des cellules des lobes, on parle alors de cancer lobulaire. Les adénocarcinomes peuvent être subdivisés en fonction de leurs caractéristiques d'infiltration des tissus environnants [12].

### I.2.2.1. Carcinomes in situ ou non infiltrants

Correspondent à une prolifération cellulaire épithéliales, qui se développe dans la lumière des canaux galactophoriques ou des acinis situés dans les lobules, sans franchir leur membrane basale sous-jacente, ni envahir le tissu conjonctif [5][23]. Ils correspondent à l'évolution d'une dysplasie, une multiplication cellulaire spécifique des épithéliums suite à des altérations génétiques. L'état dysplasique peut-être diagnostiquer par le pathologiste sur des critères morphologiques c'est l'augmentation du nombre de mitoses, augmentation des rapports nucléo-cytoplasmique, anisocytose une hétérogénéité de la taille des cellules et anisocaryose une hétérogénéité de la taille des noyaux des cellules, troubles de la polarité cellulaire, et désorganisation de l'épithélium [23]. Suivant le siège de la prolifération, on individualise deux types de carcinome in situ :

#### a. Carcinome canalaire in situ (CCIS)

Il représente des lésions hétérogènes caractérisées par des aspects cliniques, mammographiques et histologiques très variés. Ces lésions peuvent être révélées cliniquement par la présence d'une tumeur (figure 07), d'un écoulement mamelonnaire ou d'une maladie de Paget. Sur le plan radiologique (mammographie) on trouve des microcalcifications, mais il arrive que les CCIS infiltrent les tissus voisins et deviennent des cancers infiltrants [24].



**Figure 7:** Carcinome in-situ ou non infiltrant [25].

La classification de cette morphologie est basée sur l'architecture des lésions : Massives, Papillaires, Micro papillaires (crampon), Cribriformes (poly adénoïdes) et en comédons ou comédocarcinome. L'hétérogénéité architecturale de ces lésions intra canalaire

aboutit fréquemment à un type mixte pour la même lésion. Les différentes formes de lésions ne constituent pas un élément pronostique. Les modes de détection du cancer du sein canalaire sont des tumeurs palpable ou visible radiologiquement, écoulement mamelonnaire, lésion cutanée du mamelon (maladie de Paget) et présence de microcalcifications [26].

#### **b. Carcinome lobulaire in situ (CLIS)**

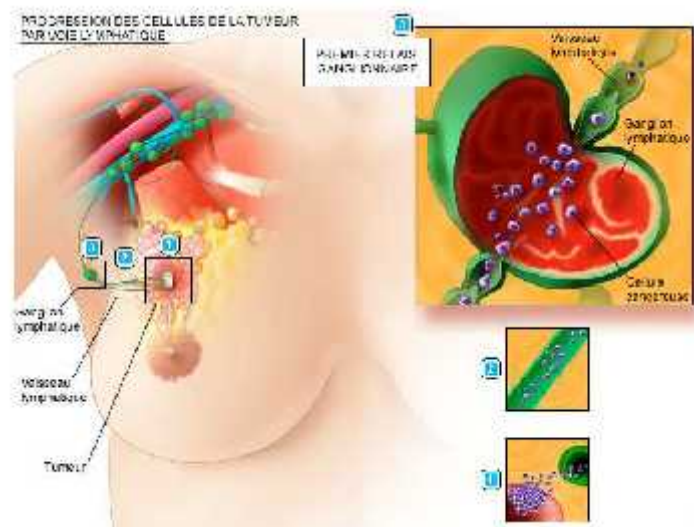
Considéré non pas comme une authentique lésion maligne mais plutôt comme un facteur de risque, ne figure désormais plus dans le stade pTis [27]. Il représente environ 5 à 10 % des CS [26]. La définition de ce cancer correspond à une lésion caractérisée par la présence d'acini distendus, comblés par une prolifération de petites cellules arrondies, relativement régulières et peu cohésives. La distinction peut être difficile avec les hyperplasies lobulaires atypiques, d'où le terme de cancer plasie lobulaire utilisé par certains pour désigner ces deux entités. Le cancer lobulaire constitue une lésion pré ménopausique, de découverte fortuite, sans traduction clinique ou radiologique, souvent multicentrique (50 à 70%) et bilatérale (30%). Le cancer lobulaire est histologiquement plus homogène que le carcinome canalaire, mais certaines variations morphologiques existent telles que la présence de cellules pléomorphes [26].

#### **I.2.2.2. Carcinomes infiltrants ou invasifs**

Les cancers infiltrants sont composés par des cellules qui rappellent celles des canaux galactophores ou des lobules et sont alors définis respectivement comme canaux et lobulaires. L'invasion est le principal signe de malignité d'une tumeur : celle-ci déborde son siège d'origine in situ pour s'étendre dans les tissus voisins et éventuellement à distance (métastase). Ce caractère infiltrant traduit la perte des propriétés habituelles d'une cellule. Normalement les cellules épithéliales adhèrent les unes aux autres ainsi qu'à la membrane basale du canal galactophore. Les cellules cancéreuses perdent ces propriétés normales pour en acquérir de nouvelles. Les liens entre elles se relâchent et les cellules se libèrent les unes des autres. Elles acquièrent une mobilité qui leur permet de se détacher du canal d'origine et de s'insinuer (d'infiltrer) dans les tissus voisins. Au-delà elles pénètrent dans les vaisseaux lymphatiques et sanguins pour suivre la circulation (figure 08), migrer dans tout le corps et fonder à distance des colonies secondaires ou métastases. Pour les épithéliums normalement bordés par une membrane basale et pour les carcinomes qui en dérivent, cette membrane est le premier obstacle à franchir avant de devenir invasifs [28].

La fréquence des ces deux types de carcinomes infiltrants du sein est la suivante [29] :

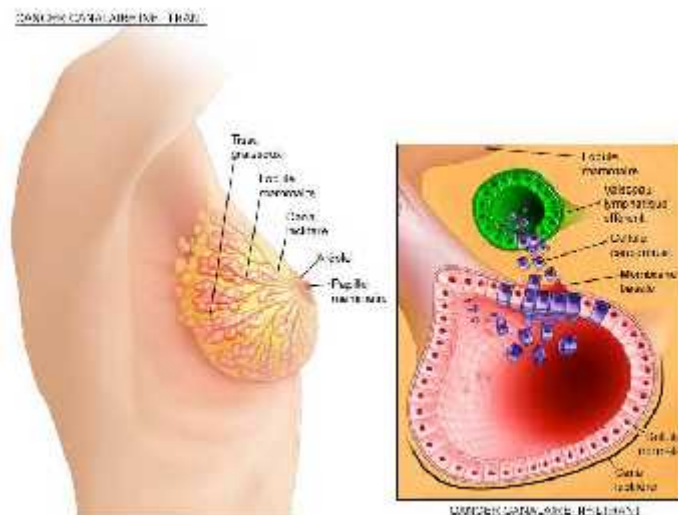
- Carcinome canalaire infiltrant : 75 à 80 %
- Carcinome lobulaire infiltrant : 10%



**Figure 8:** Progression des cellules de la tumeur par voie lymphatique [25].

#### a. Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

Représente la forme la plus fréquente, se traduit le plus souvent par une tumeur palpable. Sur le plan macroscopique, il s'agit d'une tumeur typiquement dure, stellaire, de contours irréguliers, blanchâtre. Très rarement, elle se présente comme une tumeur arrondie, bien limitée plutôt évocatrice d'autres types de cancers infiltrants (médullaire et mucineux) (figure 09) [25].

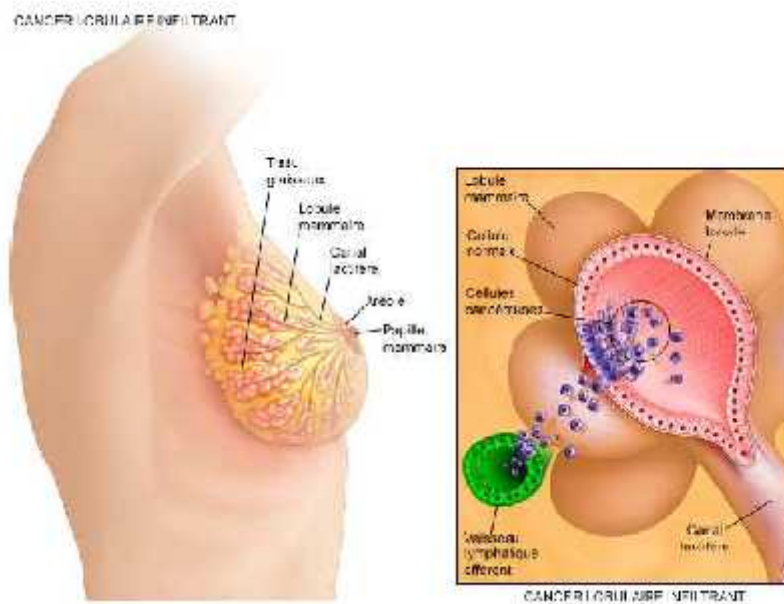


**Figure 9:** Carcinome canalaire infiltrant [25].

### b. Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Il peut se traduire par une tumeur palpable et / ou une opacité mammographique, il se caractérise par la bilatéralité de 15 à 20%, est plus importante que pour le CCI [30].

Macroscopiquement, la tumeur est de couleur grise, blanche ou beige clair. L'évolution du CLI se caractérise par des disséminations multiples, en particulier au niveau des séreuses (plèvre, péritoine) et des ovaires, entraînant une surveillance particulière de ces sites (figure 10) [5].



**Figure 10:** Carcinome lobulaire infiltrant [25].

### I.2.3. Classification des cancers du sein

Les médecins diagnostiquent le cancer du sein et le classent morphologiquement à partir de l'analyse de certains critères : type histologique, taille de la tumeur, éventuel envahissement ganglionnaire, analyse de la présence de récepteurs hormonaux (œstrogènes et/ou progestérone), surexpression de la protéine HER2 [31].

A l'heure actuelle, il n'est plus possible de parler de stades précoces et de stades tardifs d'un cancer car cette terminologie repose sur la notion obsolète d'une progression tumorale régulière. En revanche, il est toujours important de classifier les tumeurs dans le but de créer des groupes homogènes : sur un plan pronostique et également sur un plan thérapeutique. C'est dans ce but qu'a été créée la classification TNM basée sur l'extension locale (tumeur), régionale (Node ou ganglion) et générale (métastase) de la tumeur [12].

Le grand nombre de facteurs qui interviennent dans le pronostic conduirait, s'ils étaient tous pris en compte, à définir des groupes, certes homogènes, mais en trop grand nombre. La simplification nécessaire conduit donc à l'hétérogénéité des stades. Plus la connaissance des tumeurs s'améliore, plus l'hétérogénéité s'accroît : il est important de faire évoluer la classification tout en gardant une certaine stabilité [28].

Néanmoins, notre connaissance des tumeurs s'améliore de jour en jour et il est nécessaire de faire évoluer les classifications. C'est le cas avec la classification moléculaire qui tient compte de l'expression de différents gènes [12].

### I.2.3.1. Classification TNM

La classification TNM (8<sup>ème</sup> édition) proposée par Pierre Denoix a le mérite de répondre à ces exigences plus avancées. Elle a été retenue comme base de classification par le comité de nomenclature et de statistique de l'UICC. Elle est basée sur le principe de l'extension anatomique déterminé par la clinique et l'histopathologie. A la base du système T (tumor-tumeur), N (nodes-ganglions), M (metastasis-métastases) il y a l'idée de coder l'extension locale, régionale ou générale. D'une façon générale, on associe à ces trois lettres des chiffres (dont la valeur augmente quand augmente la gravité) qui varie de 0 à 4 pour le T, de 0 à 3 pour le N, et sont soit 0 soit 1 pour le M. Des symboles supplémentaires d'utilisation courante sont : cTNM classification clinique, pTNM en cas de classification histopathologiques post-opératoire, yTNM si classification établie pendant ou après un traitement initial et rTNM pour la récurrence [28].

La classification TNM, 8<sup>ème</sup> édition en 2017, fait aussi sa rentrée, Sa révision par l'AJCC (American Joint Commission of Cancer) vient en effet d'être publiée. Cette 8<sup>e</sup> édition comporte désormais 2 grands volets :

- une classification dite purement « anatomique », correspondant à peu près à la classification TNM telle que nous la pratiquons actuellement, avec le stade pronostique «anatomique» qui en découle (stades 0, IA/B, IIA/B, IIIA/B/C et IV) ;
- une nouvelle classification pronostique combinée, d'avantage «biologique intrinsèque», qui associe au TNM des caractéristiques biologiques tumorales, comme le grade histologique, le statut des récepteurs hormonaux (récepteur des œstrogènes [RE] et récepteur de la progestérone [RP]), de HER2 et les signatures moléculaires pronostiques. Quel que soit



leur siège, unique ou multiple, [27]. On peut ainsi définir différents stades pronostique en fonction de la classification TNM 8ème édition comme suite :

**Tableau 1:** Stade pronostique dit "anatomique" en fonction de la classification TNM 8ème édition [27].

T	N	M	Stade pronostique « anatomique »
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	IA
T0-1	N1mi	M0	IB
T0-1	N1	M0	IIA
T2	N0	M0	IIB
T2	N1	M0	
T3	N0	M0	IIIA
T0-3	N2	M0	
T4	N0-2	M0	IIIB
Tout T	N3	M0	IIIC
Tout T	Tout N	M1	IV

### I.2.3.2. Classification moléculaire

Depuis plus de dix ans, le développement continu de nouvelles technologies d'analyse à haut débit a permis d'étudier les altérations de la structure de l'ADN (amplification, délétion, gain), les pertes d'hétérozygotie et les altérations du niveau d'expression des gènes des carcinomes. Ainsi au début des années 2000, [32], subdivisent les cancers du sein en sous-groupes selon leur profil d'expression génique et définissent plusieurs sous-types de tumeurs différentes d'un point de vue transcriptionnel et pronostique. Ces sous types sont fortement reliés à l'expression des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone et à la surexpression de la protéine HER2, critères utilisés jusqu'alors pour classer les différentes tumeurs [31].

### **I.2.3.2.1. Récepteurs aux œstrogènes (RE) et récepteurs à la progestérone (RP)**

Sont des protéines que l'on retrouve entre autres dans la glande mammaire. Elles font partie d'une superfamille de protéines régulatrices de l'expression des gènes qui sont des facteurs de transcription dépendant de leur liaison à un ligand [33].

Dans les cancers du sein, l'expression des RE et RP est indépendante : ils peuvent chacun être exprimé ou non. La présence de récepteurs hormonaux constitue un facteur pronostique : l'absence d'expression des RE est le témoin d'une entité bio pathologique associée à un pronostic évolutif péjoratif [34].

De plus, la présence de RE ainsi que la présence de RP constituent des facteurs prédictifs importants puisque la réponse aux thérapies antihormonales (traitements anti-œstrogènes et traitements anti-aromatase, qui constituent un type de traitement important du cancer du sein) est étroitement liée à la présence des récepteurs hormonaux [35].

Aujourd'hui, quatre sous-types de tumeurs sont bien individualisés : luminal, basal-like, HER2+ et normal-like.

### **I.2.3.2.2. Basal ou basal-like**

Sont caractérisées par l'expression de gènes identiques à ceux exprimés par des lignées de cellules myoépithéliales (ou basales) du sein normal. Ces tumeurs ont un phénotype particulier : elles n'expriment pas de récepteurs aux œstrogènes (RE), elles ne surexpriment pas la protéine HER2, et expriment au moins un marqueur de cellules basales [36] [37].

Ces tumeurs, en majorité, n'expriment pas de récepteur à la progestérone (RP-). Par extension, on parle de tumeurs « triple négatives » qui sont RE-, RP- et HER2- et qui comprennent un grand nombre de tumeurs de type basal. Il n'y a toutefois pas de superposition complète entre ces deux groupes. Ces tumeurs « triple négatives » ont un pronostic particulièrement mauvais. Il a été montré que le phénotype triple négatif est retrouvé dans 15 à 20 % des cancers du sein sporadiques, on le retrouve dans plus de 50% des cancers du sein survenant dans un contexte de mutation du gène BRCA1 [31].

### **I.2.3.2.3. HER2**

Regroupent toutes les tumeurs HER2+ quelle que soit leur expression des récepteurs hormonaux. Leur pronostic est défavorable [31].

**I.2.3.2.4. Luminal**

Regroupent tumeurs RE+ dont l'expression génique est proche de celle des cellules épithéliales luminales. Certaines études distinguent deux groupes : luminal A avec le pronostic le plus favorable et luminal B avec un pronostic moins bon que celui du groupe luminal A [38].

**I.2.3.2.5. Normale-like**

Ce dernier type fut ensuite écarté car il correspondait à un biais de sélection de certaines tumeurs contaminées par des tissus mammaire non cancéreux [39].

Certaines études isolent d'autre sous-type inconstamment identifié : le type baso-luminal dont 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. Il reste environ 10 à 15% de tumeurs non classées n'appartenant pas aux groupes précédemment décrits [31].

Les différents types de tumeurs ne répondent pas de la même façon aux traitements [40]. Ces paramètres permettent ainsi de distinguer les types tumoraux et ensuite de déterminer le traitement le plus adapté pour la patiente. Cependant, il reste une certaine hétérogénéité au sein même de certains sous-types [41].

*Partie I.I:*

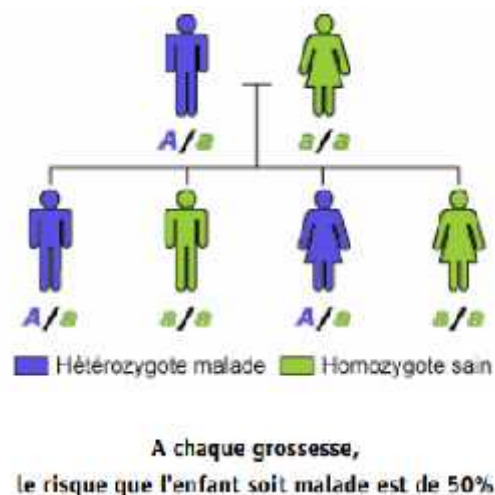
*« Génétique et cancer du sein »*

## II.1. Aspect génétique du cancer du sein

Cinq à 10 % des cancers du sein s'inscrivent dans un contexte de prédispositions génétiques héréditaires. Les principaux gènes responsables sont *BRCA1* et *BRCA2*. La validité et l'utilité cliniques de l'identification de variants pathogènes dans ces gènes sont reconnues. Plusieurs autres gènes de prédisposition associant un risque élevé ou modéré de cancer mammaire sont aussi caractérisés. Grâce à l'implémentation du séquençage à haut débit dans le diagnostic clinique, il est aujourd'hui possible de réaliser un dépistage moléculaire simultané de plusieurs gènes à des coûts et dans des délais raisonnables. Toutefois, cette révolution technique s'accompagne également de nouveaux défis, tels que l'interprétation des variants génétiques et l'adaptation d'un conseil génétique adéquat [42].

## II.2. Mode de transmission

Les analyses familiales de ségrégation, visant à expliquer l'excès des cas de cancer du sein dans les familles par la transmission d'un gène suivant un modèle mendélien, ont permis de mettre en évidence un facteur de prédisposition se transmettant selon le mode autosomique dominant (figure 11) à forte pénétrance [43]. Ce qui signifie que les mutations peuvent être transmises d'une génération à l'autre aussi bien par la mère que par le père [44][45]. Une fois sur deux, l'enfant d'un parent porteur d'un gène altéré en héritera. Les mutations dans ces gènes sont responsables de la majorité des cas de cancer de sein héréditaire dans lesquels une mutation spécifique est présente [46].



**Figure 11:** Mode de transmission du cancer du sein autosomique dominant [47].

### II.3. Gènes responsables

Les récents progrès en biologie moléculaire ont grandement contribué à notre compréhension des cancers du sein familiaux. Deux principaux gènes de prédisposition au cancer du sein ont été identifiés à ce jour, soit les gènes BRCA1 et BRCA2 [44][45]. Parallèlement, plusieurs gènes impliqués dans des syndromes particuliers ont également été trouvés comme étant associés à une augmentation élevée du risque de cancer du sein, les gènes TP53, CDH1, STK11/LKB1 et PTEN [48]. Ces gènes mineurs de prédisposition sont à l'origine de moins de 1% du risque familial de cancer du sein [31]. Il existe un second groupe de gènes augmentant plus modérément le risque de cancer du sein : les gènes CHECK2, ATM, BRIP1, et PALB2. Bien que ces gènes aient été pendant longtemps associés à une faible augmentation du risque de cancer du sein (tableau 02) [48].

**Tableau 2:** Principaux gènes de prédisposition au cancer du sein [42].

Gènes	Syndromes	Risque de cancer du sein associé à des variants tronquants		Risque de cancer du sein lié à des variants faux-sens	Cancer du sein : risque relatif (50% CI)	Cancer du sein : risque absolu (à 50 ans)	Autres cancers associés
		Modéré	Élevé				
BRCA1	Cancer du sein et de l'ovaire héréditaire	Oui	Oui	Oui	11,4	75%	Ovaire
BRCA2	Cancer du sein et de l'ovaire héréditaire	Oui	Oui	Oui	11,2	76%	Ovaire, prostate, pancréas
TP53	Lié-Fraumeni	Oui	Oui	Oui	105 (52-165)	Inconnu	Sarcome, système nerveux central, surrénales, leucémie/lymphome, colon...
PTEN	Cowden	Inconnu	Inconnu	Oui	Non estimable	Inconnu	Thyroïde, endométrium
CDH1	Cancer gastrique diffus héréditaire	Probable	Inconnu	Oui	6,6 (2,2-19,9)	53%	Estomac (type diffus)
STK11	Peutz-Jeghers	Inconnu	Inconnu	Inconnu	Non estimable	Inconnu	Colon, pancréas, ovaire (condensés), tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques, du système nerveux central, leucémie (enfant)
NF1	Neurofibromatose type 1	Probable	Improbable	Inconnu	2,6 (2,1-3,2)	26%	Tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques, du système nerveux central, leucémie (enfant)
PALB2		Probable	Inconnu	Inconnu	5,3 (3,0-9,4)	45%	Pancréas
ATM	Ataxie-télangiectasie	Probable	Improbable	Oui	2,8 (2,2-3,7)	27%	Pancréas
CHEK2		Probable	Improbable	Oui	3,0 (2,6-3,5)	29%	Poumon
NDN		Probable	Improbable	Inconnu	2,7 (1,9-3,7)	23%	Non défini

#### II.3.1. BRCA 1 / 2

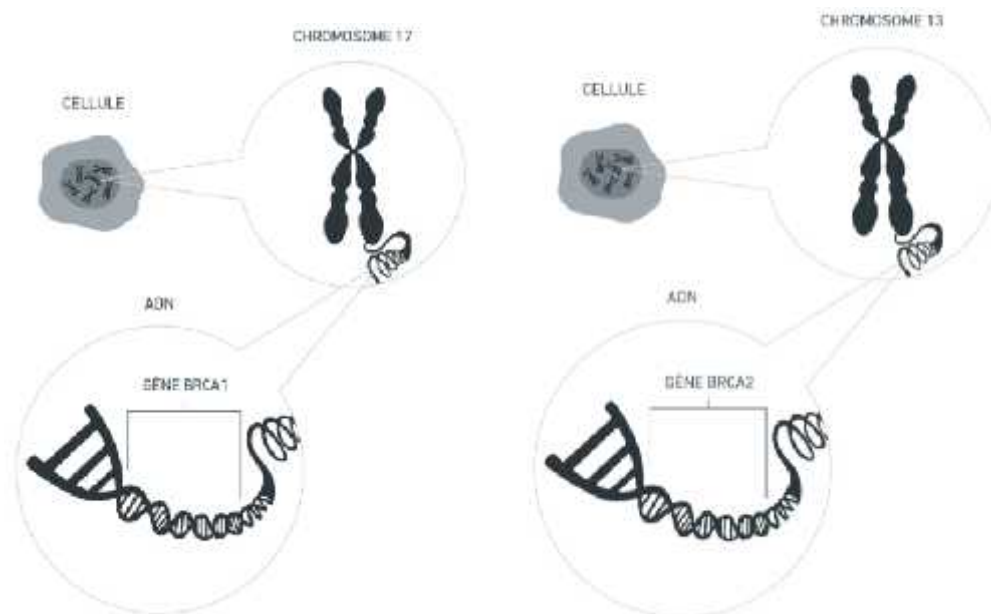
En 1990, une étude de liaison a localisé le locus BRCA1 sur le bras long du chromosome 17 en position q21, puis le gène a été cloné en 1994 après une intense compétition entre plusieurs laboratoires (figure 12). Le locus BRCA2 a été localisé en 1994 sur le bras long du chromosome 13 en position q12-13 et le gène cloné en 1995 (figure 12). Ces deux gènes appartiennent au groupe des gènes suppresseurs de tumeur [49]. Les protéines nucléaires BRCA1 et BRCA2 sont multifonctionnelles, impliquées entre autres dans la

réparation des dommages de l'ADN (mécanisme de recombinaison homologue) et le maintien de l'intégrité du génome, mais à des étapes différentes [42].

BRCA1 s'étend sur 81 kb (kilobases) et est constitué de 24 exons (dont 22 sont codants) [50], en codant un transcrite de près de 7 000 pb traduit en une protéine de 1 863 acides aminés (220 kDas). Il contient un cadre de lecture ouvert ininterrompu s'étendant d'un codon de départ dans l'exon 2 à un codon d'arrêt dans l'exon 24. Le promoteur du gène BRCA1 s'étend sur environ 2 000pb et sur l'autre sens du brin d'ADN de cette région se trouve le promoteur du gène NBR2 partageant partiellement la même région ce qui suggère davantage de possibilités de régulation du gène BRCA1 [51] [52].

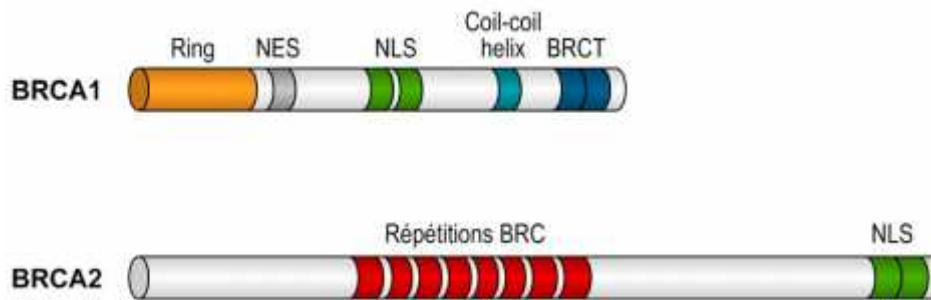
BRCA2 s'étend sur 84 kb et est constitué de 27 exons (dont 26 sont codants) [50]. Les 27 exons du gène BRCA2 sont transcrits en un ARN messager de près de 11 000 pb, traduits en une protéine constituée de 3 418 acides aminés (380 kDas) [53].

Tous deux possèdent un exon 11 de très grande taille qui représente 61% de la séquence codante pour BRCA1 et 48% pour BRCA2 [50]. Leurs protéines sont largement exprimées dans différents tissus durant la phase S et G2 du cycle cellulaire et localisées dans le noyau de la cellule. Elles n'ont que peu de ressemblance avec des protéines de fonction connue [43].



**Figure 12:** Gènes BRCA1 et BRCA2 [54].

### II.3.1.1. Structure de BRCA1 et BRCA2



**Figure 13:** Eléments structuraux des protéines BRCA1 et BRCA2 [53].

Distances approximatives. Ces deux protéines structurellement différentes 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 [55] [56] [57].

À ce jour, six grands domaines de BRCA1 ont été identifiés ; le domaine en doigt de zinc, les domaines NLS1 et 2 (nuclear localization signal), les domaines NES 1 et 2 (nuclear export signal), les domaines AD1 et 2 (activation domain), le domaine BRCT (BRCA1 carboxyl-terminal) et. Le domaine en doigt de zinc appelé « RING finger », est composé d'une quarantaine d'acides aminés (aa. 24 à 64) en position N-terminale de la protéine (Figure 13) [58] [59].

Ce domaine, riche en cystéines et histidines, lie les ions zinc afin de favoriser les interactions protéine-protéine et protéine-ADN. Toujours en position N-terminale, deux signaux d'exportation nucléaire (NES1 aa. 81-99 et NES2 aa. 22-30) [60] [61], et deux signaux de localisation nucléaire (NLS1 a.a.501-507 et NLS2 aa. 607-614) [62] [63], qui sont essentiels à la localisation nucléaire de BRCA1 [64].

La région C-terminale de BRCA1 comporte le domaine BRCT [64]. Ce dernier est composé de deux motifs en tandem (BRCT-N aa. 1646-1761 et BRCT-C aa. 1762-1863) composés d'une centaine d'acides aminés répétés [65] [66].

Les domaines BRCT font partie d'une superfamille de protéines impliquée dans la réponse cellulaire suite aux dommages causés à l'ADN. C'est un domaine d'interaction protéine-protéine et, tout récemment, il a été démontré que le domaine BRCT de BRCA1 est un domaine de liaison aux phosphoprotéines telle BACH1 (BRCA1-Associated Carboxyl-terminal Helicase) [67]



[68]. Enfin, dans la région centrale de BRCA1, entre le RING finger et le domaine BRCT se trouve deux domaines de liaison à l'ADN [69] [70].

En région N-terminale, une séquence peptidique conservée, encodée par le troisième exon de BRCA2 (Figure 13), aurait la capacité d'activer la transcription [71] [72]. L'exon 11 de BRCA2 comprend huit motifs BRC répétés et conservés entre espèces [65] [73]. Ces motifs interagissent avec la recombinaise RAD51, essentielle au mécanisme de recombinaison homologue de l'ADN [74]. La quatrième répétition BRC de BRCA2, homologue à Rec A, a été cristallisée ce qui a permis d'élucider cette interaction [75]. Par ailleurs, deux signaux NLS situés dans la région C-terminale de la protéine (exon 27) sont nécessaires à sa localisation nucléaire [76] [77]. Cette région lie l'ADN simple brin tout comme l'ADN double brin et, permet au complexe BRCA2-RAD51 de s'amarrer aux sites de dommage à l'ADN [78]. Plus récemment, un dernier motif soluble (aa. 290-456) a été isolé mais ses propriétés demeurent inconnues pour le moment [79].

### II.3.1.2. Fonction de BRCA1 et BRCA2

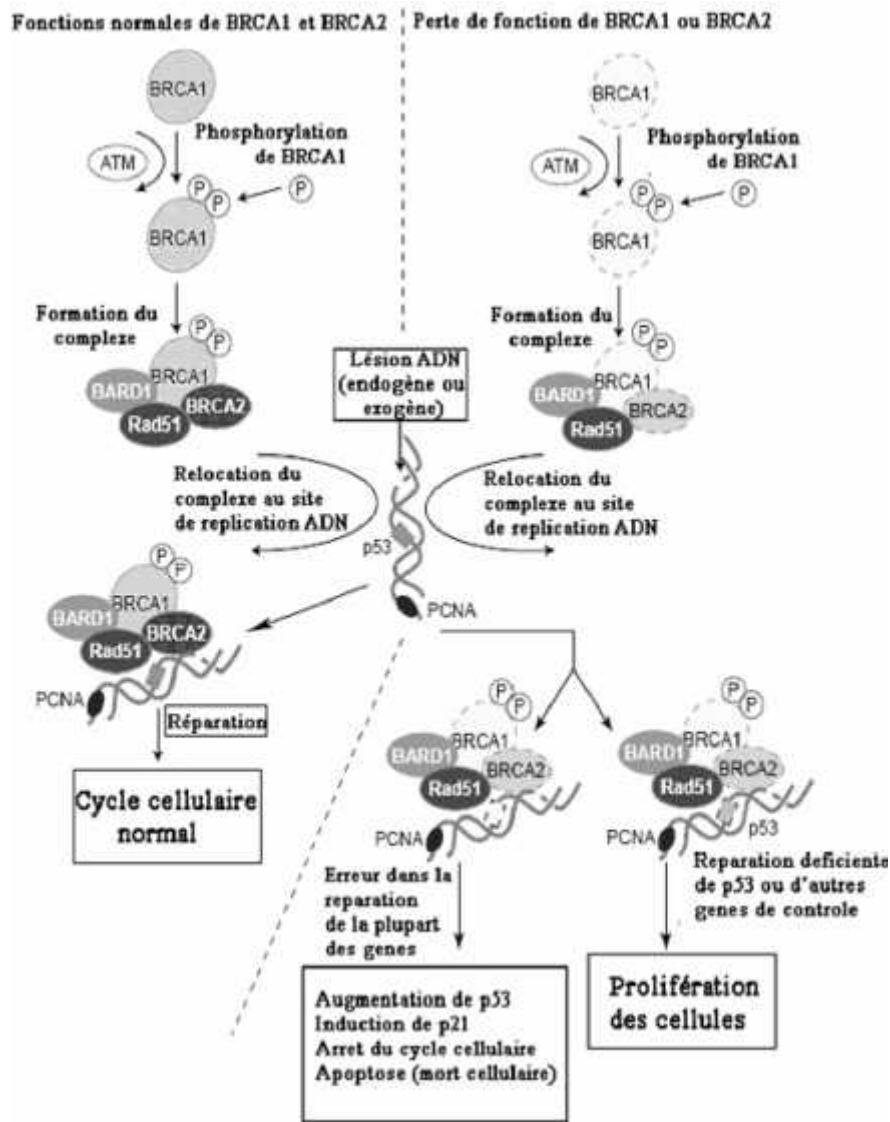
BRCA1 et BRCA2 sont considérés comme étant des gènes suppresseurs de tumeur agissant en tant que « caretakers » en maintenant la stabilité génomique, par opposition aux « gatekeepers » qui, lorsque leur expression est altérée, n'ont plus de contrôle normal de la division, de l'apoptose ou de la durée de vie cellulaire, promouvant ainsi directement l'expansion des cellules néoplasiques [80]. Diverses recherches intensives ont démontré que les protéines BRCA sont impliquées dans une multitude de fonctions cellulaires. En particulier, elles contribuent à la réparation de l'ADN et à la régulation de la transcription en réponse aux dommages causés à l'ADN ainsi que leur implication aux points de restriction lors du cycle cellulaire [81] [82].

#### II.3.1.2.1. Réparation de l'ADN

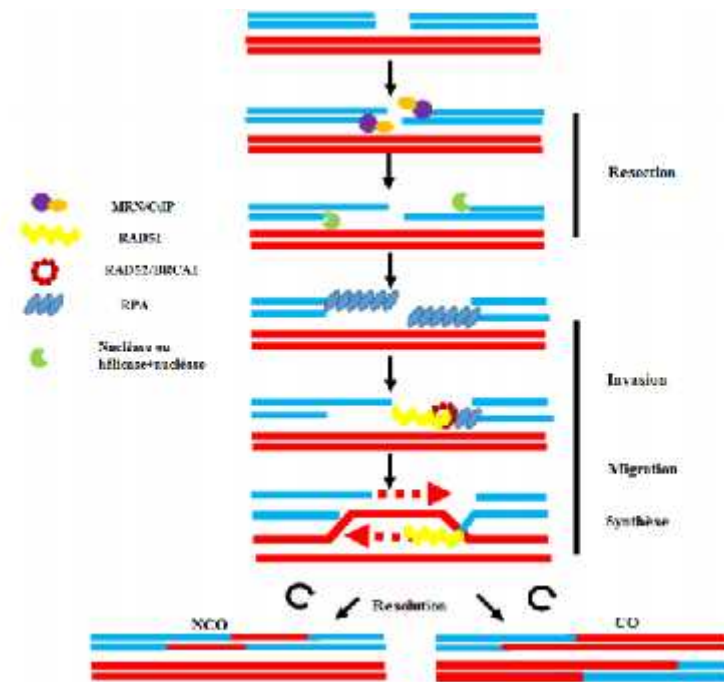
BRCA1 et BRCA2 ont un grand nombre de fonctions dans la réparation de l'ADN grâce à ses domaines de liaison BRCT et BRC, elles participent à la réparation des lésions de type cassure double brin (CDBs) et de type liaison inter brins ou «crosslink» de l'ADN par recombinaison homologue (figure 14) en s'associant 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. Ainsi, BRCA2 semble également jouer un rôle direct

dans la recombinaison homologue, et ce, grâce à son domaine DBD permettant d'orchestrer des interactions entre protéines nucléaires [31].

L'incapacité de la réparation des CDBs par recombinaison homologue entrainerait une instabilité du génome pouvant permettre l'initiation de la cancérogenèse (figure 15) [83].



**Figure 14:** Implication de BRCA1 et BRCA2 dans la réparation de l'ADN [84].



**Figure 15:** Mécanisme de réparation des cassures double brins de l'ADN par recombinaison homologue [85].

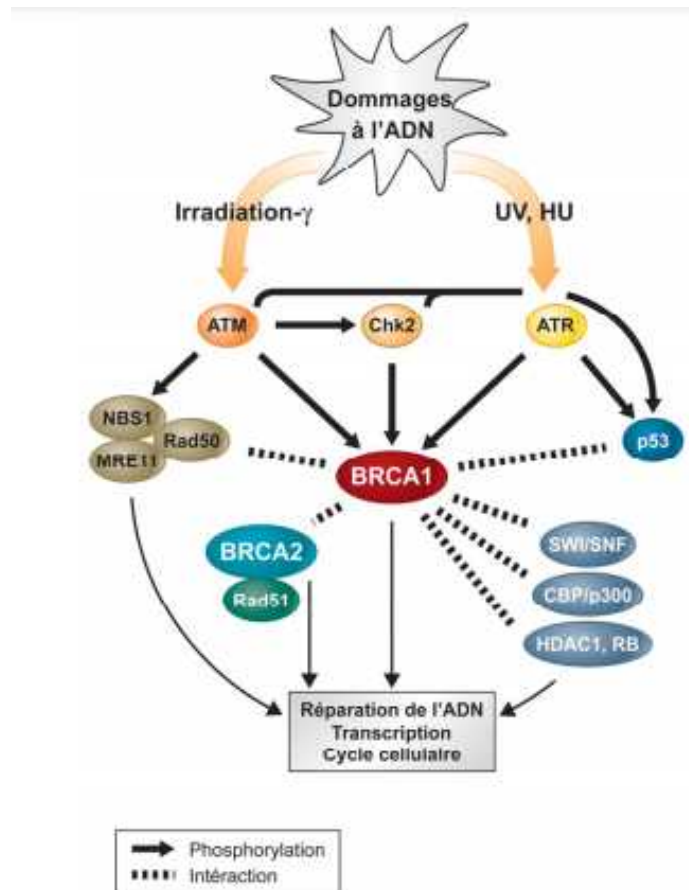
#### II.3.1.2.2. Remodelage de la chromatine et de la structure de l'ADN

BRCA1 est impliquée dans les événements suivant un dommage à l'ADN puisqu'elle migre rapidement à ces sites où des histones phosphorylées y sont remodelées facilitant ainsi l'accès à cet ADN endommagé pour la machinerie de réparation [86].

Le domaine BRCT en C-terminal de BRCA1 participe à la régulation de cette accessibilité à l'ADN génomique par ses interactions avec des protéines altérant la chromatine et la structure de l'ADN : SWI/SNF remodelant la chromatine, les hélicases BACH1 et BLM ainsi que p300/CBP et HDAC1/2 qui procèdent respectivement à l'acétylation et à la désacétylation des histones (Figure 16) [87] [88] [89].

Des variants alléliques de BACH1 pourraient être associés à des cas de cancers du sein familiaux [89], tandis qu'une dysfonction 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 [90]. De plus, des mutations somatiques dans les gènes p300 et CBP sont retrouvées dans un bon nombre de malignités [91].

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 [83].

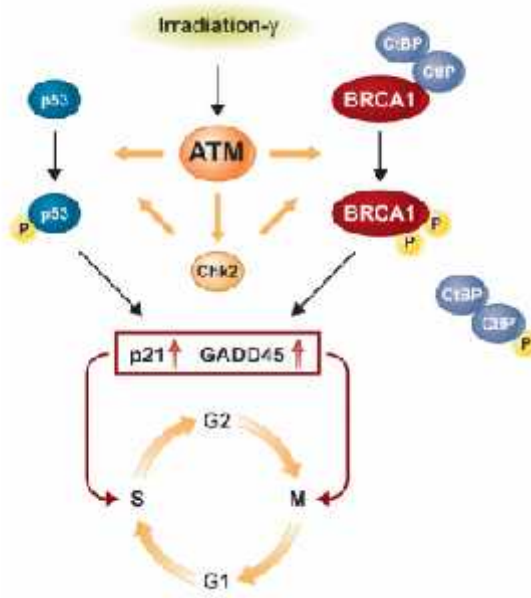


**Figure 16:** Fonction de la protéine BRCA1 en réponse aux dommages à l'ADN [53].

### II.3.1.2.3. Contrôle du cycle cellulaire

Une étude a démontré que des variants de BRCA1, empêchant sa phosphorylation par ATM, étaient associés à une perturbation de l'arrêt en G2/M du cycle cellulaire. Ce qui suggère que la phosphorylation de BRCA1 par ATM est indispensable au point de restriction G2/M dans la réponse aux dommages causés à l'ADN [92]. La protéine BRCA1 est aussi impliquée dans la transmission du signal des dommages puisqu'elle est essentielle à l'activation de la kinase CHK1 qui lui permet d'induire la cascade des signaux sous-jacents [93]. BRCA1 agit en tant que coactivateur avec p53 de la transcription des gènes 14-3-3-

sigma et GADD45 au point de restriction G2/M, ainsi que de p21, une cycline-dépendante, au point de restriction d'entrée en phase S (figure 17) [64].



**Figure 17:** Rôle de BRCA1 dans la régulation du contrôle du cycle cellulaire [53].

Le rôle que joue BRCA2 au niveau de la régulation du cycle cellulaire ou des points de restrictions demeure incertain. Néanmoins, BRCA2 participerait au passage G2/M du cycle cellulaire puisqu'il a été démontré qu'il interagissait avec une nouvelle protéine, BRAF35 (BRCA2-associated factor 35), qui se lie aux structures de branchement de l'ADN [94]. Des études de coloration nucléaire ont identifié une forte association entre le complexe BRCA2/BRAF35 au niveau de la chromatine condensée. De plus, l'instabilité génomique causée par la perte de fonction de BRCA2 entraînerait l'accumulation de mutations dans les gènes de surveillance (checkpoint gène) comme p53 [95]. Dans ce contexte, un gène comme p53 dysfonctionnel entraîne une perte de contrôle au niveau des points de restriction du cycle cellulaire amenant ainsi une prolifération et une croissance incontrôlée [96].

#### II.3.1.2.4. Régulation de la transcription

Une large région en C-terminal de la protéine BRCA1 est impliquée dans la régulation de la transcription de nombreux gènes. De plus, les acides aminés 1650 à 1800 et 1560 à 1863 de BRCA1 interagissent respectivement avec l'ARN hélicase A et l'ARN polymérase II qui

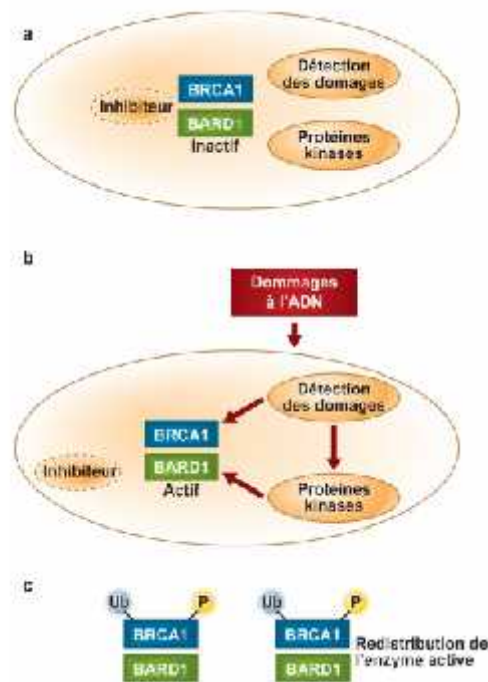
sont des composants de l'holoenzyme ARN polymérase II [55] [97] [98]. Cette capacité de moduler l'expression de gènes au niveau de la transcription est mise en évidence dans plusieurs fonctions de BRCA1 au niveau du cycle cellulaire et de la réparation de l'ADN [99] [100] [101] [102]. Dans plusieurs des études menant à ces évidences, il a été démontré que des mutations dans le domaine BRCT de BRCA1 affectent ses activités transcriptionnelles [53].

BRCA1 peut réprimer l'expression du récepteur des œstrogènes alpha [103], et interagir directement avec celui-ci par l'extrémité N-terminale de BRCA1 [104]. Ce récepteur est un déterminant principal du développement, de la différenciation et du fonctionnement normal des tissus mammaires et ovariens. Grâce à une activité de désacétylation d'histones de p300/CBP, BRCA1 peut bloquer l'activité ligand-indépendante de l'estrogène au niveau de l'activation des promoteurs ciblés par ce récepteur [105].

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 [106]. L'importance de cette région est soulignée par l'existence d'une délétion correspondant à l'exon 3, ne brisant pas le cadre de lecture, en tant que mutation causant la maladie dans une famille à risque élevé de cancers du sein [72]. Récemment, on a identifié une nouvelle protéine, EMSY, se liant aux acides aminés 18 à 60 provenant de l'exon 3 de *BRCA2* et réprimant alors la fonction d'activation de la transcription de cette région de BRCA2. Cette nouvelle protéine EMSY est localisée aux sites de réparation suite à des dommages à l'ADN et interagit avec les régulateurs de chromatine [107].

#### **II.3.1.2.5. Ubiquitination**

L'hétérodimère BRCA1- BARD1 s'associe avec les molécules qui peuvent reconnaître et se lier à différentes formes d'ADN endommagé (détecteur de dommages à l'ADN) tel que des protéines kinases. BRCA1-BARD1 est de base inactive en tant qu'ubiquitine ligase, puis La détection des dommages à l'ADN active BRCA1-BARD1 par des modifications telles que la phosphorylation ou l'ubiquitination et/ou par le retrait de protéines inhibitrices. Enfin l'enzyme activée est redistribuée à travers la cellule pour réaliser ses différentes fonctions effectrices dans la réponse aux dommages à l'ADN (remodelage de la chromatine, l'activation de la transcription, points de contrôle du cycle cellulaire et réparation de l'ADN) (figure 18) [81].



**Figure 18:** Modèle de l'activation de l'hétérodimère BRCA1-BARD1 par les dommages à l'ADN [53].

### II.3.1.3. Mutation de BRCA1 et BRCA2

La majorité des mutations conduisent à une protéine tronquée, du fait de la formation d'un codon stop (mutation non-sens), de petites délétions ou insertions rompant le cadre de lecture, d'anomalies d'épissage ou de réarrangements de grande taille. La plupart de ces derniers sont des grandes délétions, favorisées par la fréquence des séquences répétées de type Alu dans les régions introniques de BRCA1 pouvant résulter de recombinaison homologue [108] [109]. Quelques grands réarrangements ont également été décrits dans BRCA2 [110] [72].

Les mutations faux-sens identifiées sont responsables de la prédisposition si elles siègent dans des domaines fonctionnels particuliers, domaine RING ou BRCT de BRCA1 [43].

Les mutations sont de type inactivateur. Dans 90 % des tumeurs, l'allèle non muté est perdu dans la tumeur [111] [112], ce qui suggère que les gènes BRCA se comportent comme des « gènes suppresseurs de tumeur » [113]. Contrairement aux autres gènes de prédisposition

aux cancers, et malgré les pertes d'hétérozygotie aux locus de BRCA1 et BRCA2 [114], il n'a pas été décrit de mutations somatiques de BRCA1 et BRCA2 dans les tumeurs du sein sporadique [115].

### **II.3.2. Autres gènes**

#### **II.3.2.1. Gene ATM**

L'ataxie télangiectasie est une affection autosomique récessive due à des mutations homozygotes dans ATM [49]. Les principaux signes cliniques sont des anomalies neurologiques entraînant une marche instable (ataxie), des télangiectasies au niveau oculaire et cutané, une immuno- déficience variable atteignant les réponses immunitaires cellulaire et humorale et une prédisposition à certains types de cancer due à une radiosensibilité accrue. L'association entre des mutations à l'état hétérozygote d'ATM et l'augmentation du risque de cancer du sein demeure controversée, mais elle a été rapportée dans plusieurs publications avec un risque relatif un peu supérieur à deux fois [42].

#### **II.3.2.2. Gene CHEK2**

C'est un gène suppresseur de tumeur [49]. Il code pour une protéine jouant un rôle au niveau de la régulation du cycle cellulaire ; il est impliqué dans la même voie de signalisation que TP53 et BRCA1. Des mutations constitutionnelles (et somatiques) ont été identifiées, en particulier une mutation hotspot. Cette mutation est associée à un risque relatif de cancer du sein de deux à trois fois [42].

#### **II.3.2.3. Gene BRIP1**

La protéine BRIP1 étant une partenaire de BRCA1, ce gène est candidat à la prédisposition au cancer du sein [49]. En 2006, des mutations tronquantes de BRIP1 ont été identifiées dans quelques familles avec des cancers du sein multiples n'impliquant pas BRCA1 ou BRCA2, avec un risque relatif estimé à environ deux fois. D'autres études plus récentes n'ont pas retrouvé de mutation de BRIP1 chez des individus appartenant à des familles avec des formes héréditaires de cancer du sein dans divers groupes de population. À noter que des mutations homozygotes de BRIP1 sont impliquées dans une forme d'anémie de Fanconi (FANCI) [42].

#### **II.3.2.4 Gene P53**

Le gène TP53, localisé en 17p13.1, est un gène suppresseur de tumeur qui joue un rôle essentiel dans le contrôle du cycle cellulaire [49]. Le mode de transmission de ce syndrome est autosomique dominant. La proportion des cas de novo est estimée entre 7 % et 20 %. Ce



syndrome Li-Fraumeni se caractérise par le développement de tumeurs malignes dans différents organes dès l'enfance, en particulier des sarcomes des tissus mous, des cancers du sein à un très jeune âge, des ostéosarcomes, des tumeurs cérébrales, des cancers corticosurrénaux, des leucémies, des lymphomes et d'autres types de cancer. Le syndrome de Li-Fraumeni représente environ 0,02 % de l'ensemble des cancers du sein et il est impliqué dans 3 à 6 % des cas survenant chez les très jeunes femmes (avant 30 ans) en l'absence de mutation BRCA1/BRCA2 [42].

#### **II.3.2.5. Gene PTEN**

Le syndrome de Cowden est associé à des mutations germinales du gène phosphatase and TENsin homolog deleted on chromosome TEN (PTEN), localisé en 10q23.2 ; c'est un gène suppresseur de tumeur [49]. Le mode de transmission est autosomique dominant. Il est difficile actuellement d'estimer la proportion des mutations de novo. Ce syndrome se caractérise par le développement de lésions bénignes dans différents organes, en particulier au niveau de la peau et de la muqueuse, de la thyroïde, du tube digestif, des seins (maladie fibrokystique sévère), des organes génitaux, des os et du système. Les risques oncologiques associés à ce syndrome concernent principalement les seins il est impliqué dans environ 0,02% des CS et plus rarement au niveau d'autres organes [42].

#### **II.3.2.6. Gene STK11/LKB1**

Le gène STK11/LKB1, localisé en 19p13.3, est responsable de ce syndrome dans 90 % des familles en présentant les manifestations [49]. Le mode de transmission est autosomique dominant. La proportion de mutations de novo est inconnue [42]. Le syndrome de Peutz-Jeghers se caractérise par la tendance à développer de multiples polypes de type hamar-tomateux tout le long du tube importante augmentation de la fréquence des cancers au niveau du tube digestif par rapport à la population générale, on note également une augmentation du risque de tumeurs malignes du sein, des mutations dans ce gène le feraient considérer comme un gène à haut risque de cancer mammaire [116] [117].

*Partie I.I.I.*

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

### III.1. Épidémiologie descriptive

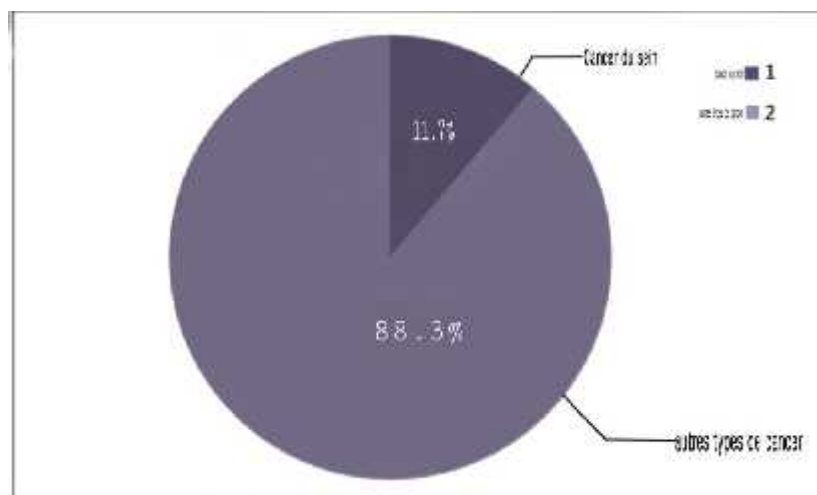
Depuis plusieurs années, le cancer du sein est devenu un enjeu majeur de santé publique dans le monde, nécessitant la mise en place d'actions de prévention et de dépistage [5].

#### III.1.1. Dans le monde

En 2020, quelque 19,3 millions de nouveaux cas de cancers ont été diagnostiqués et 10 millions de décès sont à déplorer des suites de cette maladie, selon des données publiées le 15/12/2020 par le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) [118].

Selon cette agence spécialisée de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la recherche sur le cancer, la tumeur du sein figure parmi les cancers les plus fréquemment diagnostiqués. Ce type de cancer représente 11,7% des nouveaux cas rapportés dans la population mondiale en 2020 (figure 19) [118].

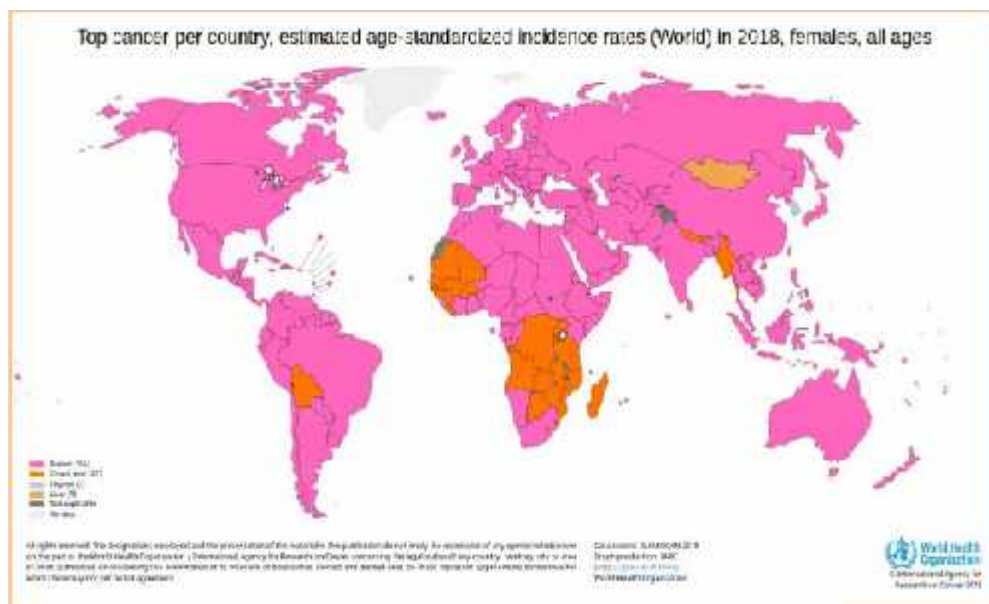
Selon les dernières statistiques, plus de 2 millions de nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués chaque année chez les femmes dans le monde. Environ 7 millions de femmes vivent avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes. Le cancer du sein présente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans 156 pays par les 185 couverts par GLOBOCAN dans le monde [5].



**Figure 19:** Pourcentage des nouveaux cas de cancers du sein dans le monde en 2020

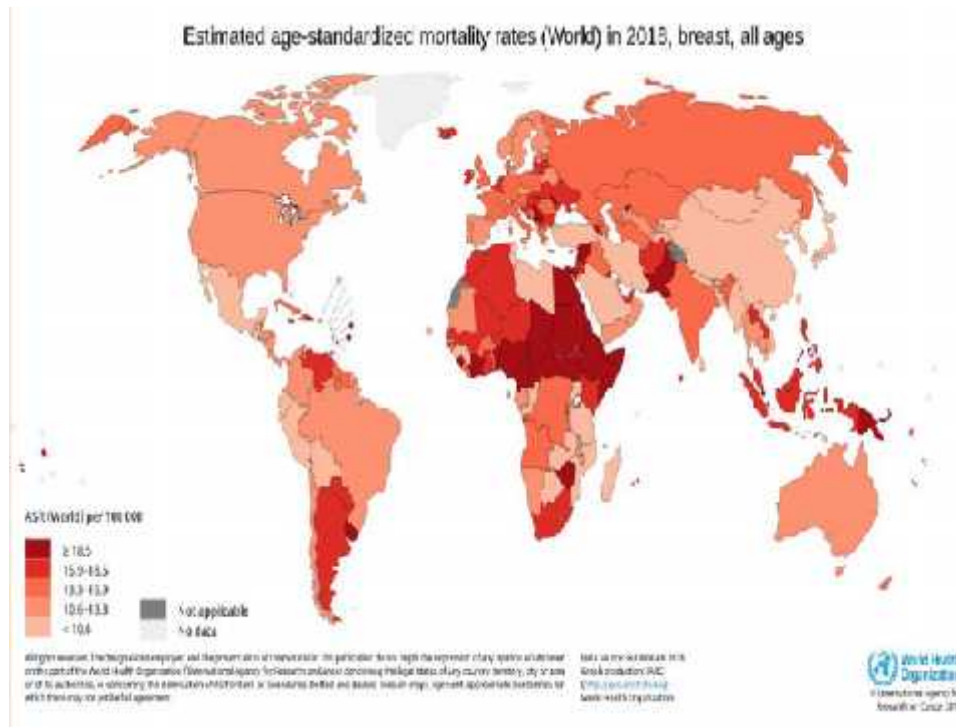
[5].

Selon, GLOBOCAN et l'American Cancer Society (ACS), en 2018 le cancer du sein représente 25% des nouveaux cancers diagnostiqués chez les femmes à l'échelle mondiale (figure 20). Il constitue une préoccupation majeure pour tous les Etats, en raison de l'augmentation de son incidence. Les taux d'incidence ajustés pour l'âge varient selon les régions du monde. Les taux annuels les plus bas (inférieurs à 40 pour 100 000 femmes) sont enregistrés en Asie et en Afrique ; les taux intermédiaires (entre 50 et 65 pour 100 000) sont observés en Amérique du Sud et en Europe de l'Est ; les taux les plus élevés (plus de 70 pour 100 000) affectent l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord [5].



**Figure 20:** Distribution du cancer du sein dans le monde (CIRC 2018) [5].

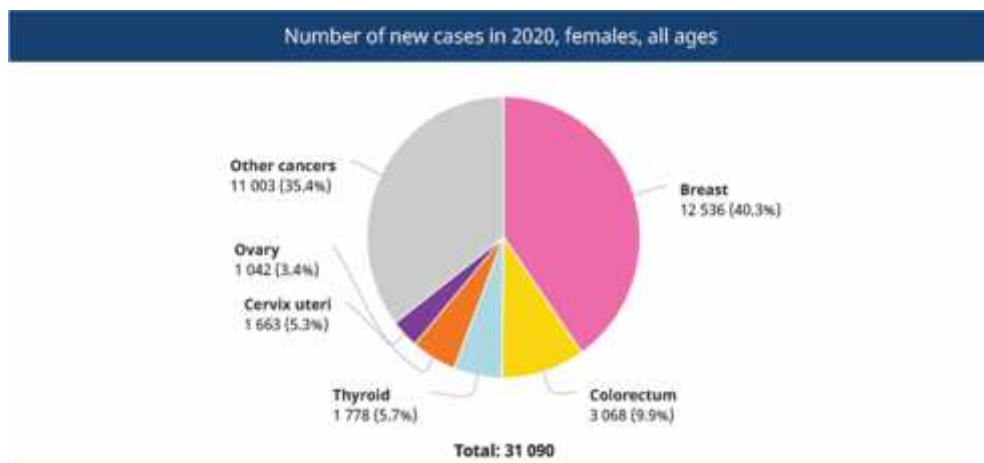
Le cancer du sein compte parmi les principales causes de décès par cancer chez les femmes 15,0%. Chez les femmes, le cancer du sein est à la fois le plus fréquent et le plus meurtrier (685 000 décès en 2020). Il est suivi du cancer colorectal et du cancer du poumon pour l'incidence et du cancer du poumon et du cancer colorectal pour la mortalité (figure 21) [5].



**Figure 21:** Taux de mortalité standardisé de cancer du sein dans le monde (CIRC 2018) [5].

### III.1.2. En Algérie

En Algérie, le cancer du sein est considéré comme étant le premier cancer chez la femme, avec 12536 nouveaux cas enregistrés annuellement, qui représente 40,30% de ces nouveaux cas enregistrés. Et la deuxième cause de mortalité par cancer 4116 décès, 12,5%, précédé le cancer pulmonaire avec 4333 décès (13,2%) (figure 22) [8].



**Figure 22:** Nouveaux cas en 2020, femmes tout âge [8].

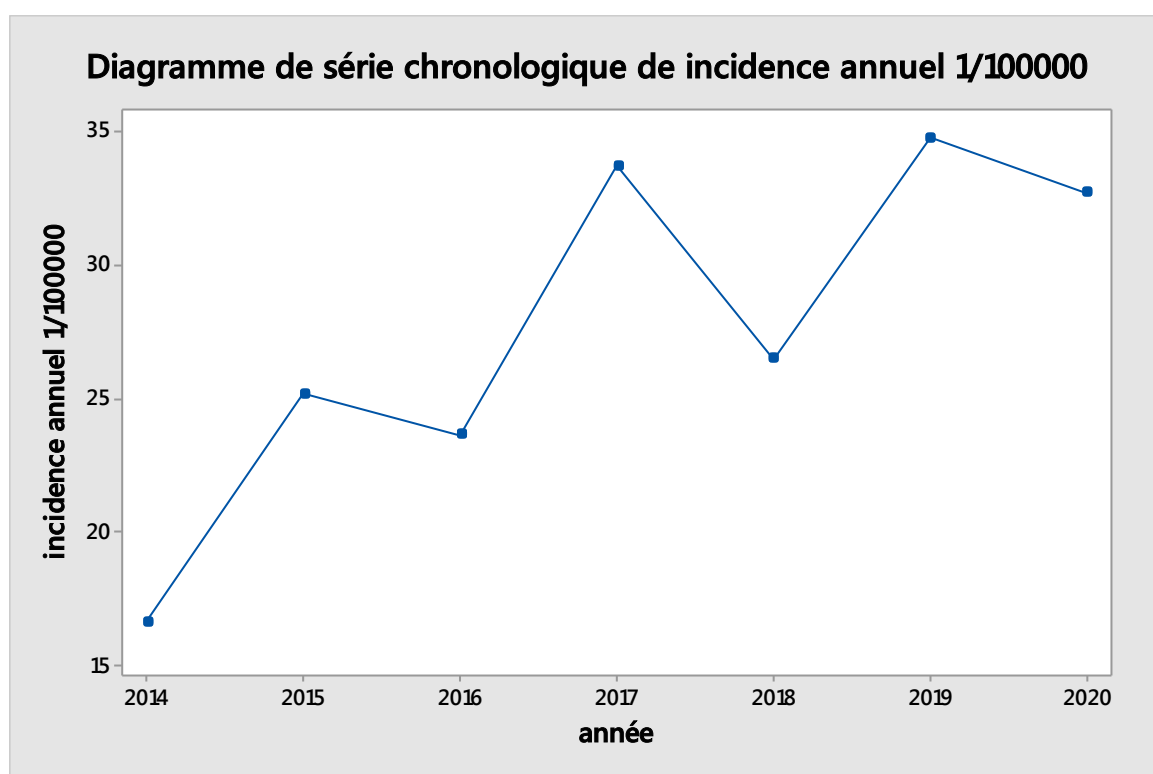
### III.1.3. Épidémiologie de cancer du sein à Tébessa

Le cancer du sein à Tébessa occupe la première place du classement en termes d'incidence. Selon le registre de cancer de service d'oncologie Tébessa, il existe 2 200 cas de cancer depuis 2014, le cancer du sein est représenté chez 744 (33.8 % des cas totaux). Avec un moyen d'âge 51 au moment de diagnostic (figure 23) [9].

Selon le registre de service d'oncologie Tébessa EPH le tableau d'incidence du cancer du sein au cours 2020-2021 est comme suite :

**Tableau 3:** Incidence cancer du sein Tébessa (2020-2021) [9].

ANNEE	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nombre du nouveaux cas	64	97	91	130	102	134	126
Incidence	16,60	25,15	23,60	33,71	26,45	34,75	32,686



**Figure 23:** Diagramme de série chronologique d'incidence annuel cancer du sein Tébessa [9].

### III.1.4. Survie

La survie des patients atteints de cancers s'améliore grâce en particulier à des diagnostics plus précoces et des traitements plus efficaces. Ce constat est fait en Europe et en Amérique du nord. Le taux de survie est lié à la localisation du cancer et à son stade au moment du diagnostic. Ainsi, il n'y a pas un, mais des cancers ayant des pronostics différents. Certains cancers guérissent ; alors que d'autres conservent un pronostic sombre ou bien évoluent à long terme, telles des maladies chroniques [5].

En France, il y a eu une amélioration de la survie à 5ans passant de 80% au cours de la période (1989-1993) à 87% (2005-2010) [INVS ET INCA], par contre en Algérie la survie reste toujours basse malgré son amélioration puisqu'elle est passée de 17% (1995-1999) à 29% (2000-2004) à 59% (2005-2009 ) [119].

## III.2. Epidémiologie analytique

### III.2.1. Facteurs de risques

Bien que les causes exactes de cas de cancer du sein restent inconnues, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés ; il est considéré comme une maladie multifactorielle La science moderne a sans doute définitivement relégué la grande majorité des vieilles théories concernant la carcinogénèse. Cependant, un certain nombre de facteurs de risque ont été évoqués il y a déjà quelques siècles [5].

#### III.2.1.1. Facteurs de risques sociodémographiques

##### III.2.1.1.1. Age

L'âge est l'un des facteurs de risque les plus importants de ce cancer. Plusieurs études rapportent que le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 30 ans et que le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein) [120]. L'exposition aux œstrogènes est l'un des facteurs de risque les plus importants pour le développement et la récurrence du cancer du sein hormono-dépendant [121].

##### III.2.1.1.2. Sexe

Le cancer du sein est quasi exclusivement féminin ; il est 100 fois moins fréquent chez l'homme. Lorsqu'il y a une atteinte masculine dans des familles regroupant de nombreux cas de cancers du sein, c'est une mutation du gène BRCA2 qui est la plus fréquemment observée.

Un homme apparenté à une femme atteinte d'un cancer du sein voit son risque multiplié par deux [5].

#### **III.2.1.1.4. Manque d'activité physique**

D'une manière générale l'activité physique modérée 30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine diminue le risque de cancer du sein sporadique d'environ 35 % en particulier chez les femmes ménopausées bien que plusieurs mécanismes indiquent que l'activité physique serait associée à un risque réduit [5].

#### **III.2.1.2. Facteurs de risques hormonaux**

On entend de facteur hormonal tout facteur qui augmente l'exposition aux hormones. En particulier, les œstrogènes sont parmi les plus importants facteurs de risque de ce cancer, qui est considéré comme un cancer hormono-dépendant [122]. Le risque de cancer du sein associé à l'utilisation d'hormones exogènes contraception orale, traitements progestatifs ou traitements hormonaux substitutifs de la ménopause est un élément essentiel à considérer en termes de santé publique [123].

##### **III.2.1.2.1. Obésité et indice de masse corporelle IMC**

L'obésité est définie par un indice de masse corporelle  $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$  a un effet controversé, elle augmente d'environ 50% le risque de cancer du sein sporadique chez les femmes ménopausées [5].

##### **III.2.1.2.2. Parité et nombre de grossesse**

Le risque de cancer du sein augmente avec la nulliparité. Les femmes nullipares ont un risque plus élevé que celles qui ont eu leur première grossesse avant 20 ans [124].

Le nombre de grossesses à terme a un effet dual sur le risque de cancer du sein. D'une part, il a été montré une augmentation du risque à court terme c'est-à-dire pendant ou juste après la grossesse. Cette augmentation reflèterait l'effet proliférateur sur les cellules tumorales de hauts niveaux d'estrogènes produits pendant la grossesse [125]. 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 ; les femmes qui ont eu huit à neuf naissances ont un risque réduit par rapport à celles qui ont eu cinq naissances [126].



### III.2.1.2.3. Age de la première grossesse

Une 1ère grossesse à terme tardive est associée à une augmentation du risque de cancer du sein [127], du fait d'une augmentation de la durée entre le début de la puberté et de la 1ère grossesse à terme. La différenciation des cellules du sein qui se produit au 3ème trimestre de la grossesse les rend alors moins sensibles aux agents carcinogènes. L'augmentation du risque est plus marquée chez les femmes non ménopausées [127] [128]. Il semble qu'il diminue lorsque la première grossesse survient avant 30 ans et est accru si elle survient après 35 ans [129].

### III.2.1.2.4. Allaitement

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité [130].

### III.2.1.2.5. Diabète

Sur le plan biologique, des modifications métaboliques du DT2 ont un impact sur la glande mammaire [131]. Les patientes ayant un DT2 présentent une augmentation significative du risque de développer un CS et une augmentation de la mortalité lorsqu'elles sont atteintes d'un CS [132].

#### III.2.1.2.5.1. Hyperinsulinisme

Il est régulièrement constaté au début du DT2 lorsque le pancréas est encore capable de compenser l'hyperglycémie par une forte production d'insuline. Cette augmentation d'insuline intervient dans la prolifération cellulaire par plusieurs mécanismes : l'activation des récepteurs à l'insuline et des récepteurs de facteurs de croissance induit un signal provoquant des mitoses favorables à la croissance tumorale [133], et l'hyperinsulinisme qui induit une diminution de la synthèse hépatique des globulines liées aux hormones sexuelles [132].

#### III.2.1.2.5.2. Hyperglycémie

Le rôle de l'hyperglycémie n'est pas clairement défini. L'hyperglycémie, substrat de la glycosylation de l'adénosine triphosphate, pourrait par ce mécanisme induire des erreurs dans le génome et favoriser la prolifération de cellules cancéreuses [134].

### III.2.1.2.6. Troubles hormonaux

Les hormones sexuelles féminines exogènes ou endogènes sont de petits facteurs de risque des cancers RE+. Il s'agit d'un effet promoteur sur des lésions pré existantes [135].

La majorité des cancers du sein contiennent des récepteurs hormonaux à l'œstradiol (ER), et parfois à la progestérone (PR). Il existe aussi des cancers dépourvus de récepteurs. La proportion des cancers ayant des récepteurs hormonaux positifs augmente avec l'âge. On peut donc concevoir qu'ils soient influencés par les hormones sexuelles endogènes ou exogènes surtout Pendant une certaine période de trouble hormonaux [135].

#### **III.2.1.2.7. Hypovitaminose D**

La vitamine D, considérée comme une véritable hormone, est essentielle au maintien de l'homéostasie phosphocalcique de l'organisme [136].

Plusieurs études soulignent également que la carence en vitamine D est souvent associée au développement du cancer du sein [120].

#### **III.2.1.2.8. Age à la ménarche**

L'âge de la puberté détermine le moment où les ovaires deviennent fonctionnels et commencent à produire des œstrogènes [120].

#### **III.2.1.2.9. Contraception orale et sa durée**

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux [137].

Le risque de cancer du sein ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et est indépendant du type d'œstrogène ou de la combinaison des préparations utilisées. Le cancer du sein est rare chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptifs oraux, et une utilisation importante de ces produits n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas [137].

#### **III.2.1.2.10. Ménopause**

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes [7].

#### **III.2.1.2.11. Traitement hormonal substitutif**

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de

cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté [7] [138].

#### **III.2.1.2.12. Traitement de la mastose mammaire**

Les seins qui ont de la mastose sont plus sensibles aux déséquilibres hormonaux, c'est-à-dire lorsque le taux d'œstrogènes est supérieur à celui de la progestérone. "Ces déséquilibres peuvent se produire au moment de l'ovulation (puisque il y a un pic d'œstrogènes), et perdurer jusqu'au début des règles", explique la gynécologue [139].

#### **III.2.1.2.13. Inflammation chronique**

Les cellules cancéreuses qui survivent aux traitements peuvent demeurer plusieurs années dans un état latent avant de revenir en force sous forme de métastases. Selon une étude récente, ce réveil est causé par la présence de conditions inflammatoires qui modifient l'environnement des tumeurs dormantes et leur procurent les conditions nécessaires à leur croissance [140].

### **III.2.1.3. Facteurs de risques chimiques**

#### **III.2.1.3.1. Utilisation des produits cosmétiques**

Les déodorants et anti-transpirants, la rumeur que ces produits puissent augmenter le risque de cancer du sein continue à circuler dans les médias et sur Internet. Très peu de résultats d'études épidémiologiques menées à ce sujet confirment cette hypothèse : des investigations complémentaires sont nécessaires avant de proposer des alternatives aux produits d'hygiène couramment utilisés [28].

#### **III.2.1.3.2. Utilisation du soutien-gorge la nuit**

Le soutien-gorge compressant les divers ganglions et canaux lymphatiques, les toxines ne sont plus éliminées naturellement par le drainage lymphatique et s'accumulent dans le sein faisant apparaître au fil du temps kystes fibro-kystes et tumeurs cancéreuses [141].

#### **III.2.1.4. Facteurs de risques génétiques**

La transmission héréditaire des mutations des gènes BRCA Les altérations génétiques des gènes BRCA sont dites constitutionnelles car on les retrouve dans toutes les cellules de l'organisme, y compris les cellules reproductrices. Les gènes BRCA sont autosomiques dominants. Les mutations peuvent être transmises d'une génération à l'autre par le père ou la

mère. Une fois sur deux, l'enfant d'un parent porteur d'un gène altéré peut avoir la malchance d'en hériter. Un sujet de sexe masculin peut transmettre le gène de prédisposition à sa fille. La présence du gène n'implique pas automatiquement l'apparition du cancer, il en augmente le risque. C'est pourquoi on parle de « prédisposition » [28].

Seuls 5 à 10% des cas de cancer du sein sont liés à des anomalies génétiques héréditaires. Plusieurs gènes impliqués dans la carcinogenèse mammaire héréditaire ont été identifiés. Les principaux sont BRCA1, BRCA2, p53, PTEN et ataxie télangiectasie (AT) mais la plus grande majorité des cancers du sein héréditaires sont attribués aux gènes BRCA1 et BRCA2 [5].

Le gène p53 est un des gènes les plus mutés dans les cancers humains (environ 50% des cancers). Les femmes affectées par une mutation de p53 présentent un risque plus élevé de développer un cancer du sein avant l'âge de 45 ans. Les femmes portant des mutations au niveau de BRCA1 ou BRCA2, présentent un risque considérable de développer un cancer du sein (80%) [5].

### III.3. Prévention

La lutte contre certains facteurs de risque du cancer du sein sur lesquels il est possible d'agir et une prévention intégrée efficace des maladies non transmissibles favorisant une alimentation saine, l'exercice physique, le surpoids et l'obésité pourraient avoir un impact et réduire l'incidence du cancer du sein à long terme. Les facteurs de risque de cancer du sein sont, pour la plupart, peu accessibles à la prévention primaire. En dehors des avancées thérapeutiques, le diagnostic précoce permet d'améliorer le pronostic vital de ce cancer, car il est fortement corrélé au stade de la tumeur au moment du diagnostic [5].

### 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 solidaire de la peau dans le sein. Celle-ci est généralement détectable par le médecin lors d'une palpation [142].

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 [143].

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

Est une image a deux vues avec ou sans tomosynthèse (une mammographie tridimensionnelle) qui aide à définir plus clairement les lésions et repose sur l'identification de signes morphologiques suspects de cancer du sein. Bien que mammographie puisse identifier des micro-calcifications suspectes, elle ne permet pas de distinguer les densités mammaires et a du mal à identifier certains carcinomes invasifs lobulaires, la maladie de Paget du mamelon, le carcinome inflammatoire et en particulier les petits carcinomes périphériques La mammographie est la technique la plus sensible disponible pour la détection des lésions mammaires non palpables, et donc, la mammographie de dépistage a assuré une place de routine dans le maintien de la santé des femmes. Bien qu'elle soit loin d'être parfaite, la mammographie de dépistage peut réduire la mortalité par cancer du sein lorsqu'elle est associée à des interventions appropriées [144].

#### **III.4.2. Echographie**

C'est un complément qui actuellement paraît très utile, surtout en cas de sein dense chez la jeune femme où la mammographie est peu sensible. Elle permet de différencier une tumeur pleine d'un kyste [145].

#### **III.4.3. IRM**

Elle n'est indiquée qu'en cas de difficultés d'analyse des lésions par des explorations classiques ou dans l'exploration des seins préalablement traités par chirurgie conservatoire [145].

#### **III.4.4. Galactographie**

Elle est indiquée chaque fois qu'il existe un écoulement uni ou pauci orificiel séreux ou sanglant à la recherche d'un refoulement, d'une lacune irrégulière ou d'une amputation d'un galactophore [145].

#### **III.4.5. Kystographie**

Elle est indiquée quand il existe des gros kystes.

Le dépistage permet un diagnostic précoce du cancer du sein mais cela n'est pas suffisant pour classer un cancer et mettre en place un protocole de prise en charge. Il faut d'autres méthodes afin de « confirmer » le diagnostic d'un cancer du sein [145].

### **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 [146]. Grâce aux méthodes de diagnostic actuelles, le cancer mammaire peut être découvert à temps et à un stade précoce [147].

#### **III.5.1. Mammographie de diagnostic**

Est celle qui est réalisée lorsque les patientes présentent des symptômes du cancer du sein ou ont des boules au niveau de leurs seins. Le but est de rechercher si ce nodule est un simple kyste ou alors une tumeur. S'il ne s'agit pas de kyste, une biopsie sera effectuée par la suite pour confirmer le cancer du sein [148].

#### **III.5.2. Biopsies**

Sont des prélèvements tissulaires, ils ont l'avantage de ramener une « carotte » tissulaire sur laquelle peut être effectué un diagnostic histologique, avec précision du type tumoral, du caractère infiltrant, une recherche de multi-focalité et de facteurs prédictifs et pronostiques [5].

##### **III.5.2.1. Micro-biopsie**

Est le prélèvement tissulaire le plus courant, il représente l'examen clé actuellement en matière du cancer du sein, il est effectué avec une aiguille de 3 à 5 mm Il permet de préciser le type histologique de la tumeur, de rechercher les récepteurs hormonaux (RE, RP), le HER2 et le KI67. La connaissance des paramètres suscités permet de renseigner sur le pronostic et également d'ajuster le traitement. Elle présente des limites pour le diagnostic des lésions infracliniques en raison de prélèvements insuffisants [5].

### III.5.2.2. Macro-biopsie

Effectuée avec une aiguille de 5 à 10 mm, elle est désormais la technique de référence en ce qui concerne les micro- calcifications afin d'éviter le recours aux biopsies chirurgicales [5].

### III.5.3. Cytologie

Elle est très utile et complète l'examen clinique, Elle est réalisée de deux manières différentes selon que les lésions sont palpables ou non. En cas de tumeur palpable, de nodule mammographique, elle est réalisée par ponction à l'aiguille fine en plein dans la masse [145]. Pour les tumeurs non palpables, la cytologie se fera sous échographie guidée. La cytologie constitue parfois un geste thérapeutique en cas de kyste par ponction aspiration. Sa fiabilité représente une spécificité supérieure à 95% et une valeur prédictive positive de cancer de 99% [149].

### III.6. Bilan d'extension

Le dosage du taux de CA 15.3 et d'ACE : le CA 15.3 est un antigène exprimé dans les membranes des vésicules graisseuses produites par la cellule mammaire. Le dosage sérique de cet antigène a peu de valeur diagnostique mais il permet de suivre l'évolution du cancer du sein lorsqu'il est effectué de façon répétée [145]. Il en est de même pour le taux d'antigène carcino-embryonnaire (A.C.E) qui présente par ailleurs un intérêt dans la détection précoce du cancer du sein à risque métastatique élevé, lorsque le dosage est effectué de façon séquentielle [150].

Des examens d'imagerie dont une radiographie thoracique, une échographie abdominale et éventuellement pelvienne, une scintigraphie osseuse (l'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'est pas proposée de manière systématique dans le bilan d'un cancer du sein) [5].

### III.7. Facteurs prédictifs et pronostiques du cancer du sein

Le cancer mammaire est une maladie hétérogène, sur le plan biologique, clinique et morphologique et pour pouvoir attribuer un traitement à un patient donné, il est nécessaire de définir deux types de facteurs : les Facteurs prédictifs et les facteurs pronostiques qui permettent de prédire l'évolution clinique de la maladie, c'est-à- dire le risque de récurrence et d'apparition de métastases [5].

### **III.7.1. Facteurs cliniques**

#### **III.7.1.1. Age**

Valeur prédictive et pronostique. Des études ont démontré que les patientes âgées de moins de 40 ans au moment du diagnostic, ont une moins bonne survie ainsi qu'un taux de rechutes locorégionales plus important [151]. Et même le facteur « jeune âge » est souvent associé à des paramètres de mauvais pronostic [152]. Dès le début des tentatives de traitement adjuvant, la chimiothérapie est apparue plus efficace pour les femmes non ménopausées tandis que l'hormonothérapie bénéficie principalement aux femmes ménopausées [153].

#### **III.7.1.2. Stade clinique et taille tumorale**

Valeur pronostique. Plusieurs études rapportent que la taille tumorale et le stade clinique ont une valeur pronostique, aussi bien chez les patientes N+ que N- [153] [154]. En situation néo adjuvante une étude scientifique [155], la taille tumorale initiale, le statut ganglionnaire initial et le stade tumoral initial sont prédictifs de la survie globale et de la survie sans rechute. Ces résultats sont confirmés par d'autres travaux [156].

### **III.7.2. Facteurs histopathologiques**

#### **III.7.2.1. Envahissement ganglionnaire**

En cancérologie mammaire, il représente le facteur pronostique le mieux connu et le plus important [5] ; il sera évalué à partir de l'analyse histologique des ganglions prélevés dans le curage de la région axillaire. De nombreuses études ont corrélé la survie globale et la survie sans rechute au nombre de ganglions envahis ; de plus, le pronostic est d'autant plus péjoratif que le nombre de ganglions envahis est important [157].

#### **III.7.2.2. Taille histologique**

La taille histologique de la tumeur est beaucoup plus précise que la taille clinique. Elle représente un facteur pronostique puissant de la survie globale et de la survie sans rechute, et ce, aussi bien chez des patientes sous chimiothérapie adjuvante [158], que sous chimiothérapie néoadjuvante [159].



### III.7.2.3. Grade histologique

Actuellement le grade le plus utilisé est celui de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) [160]. Le grade SBR est basé sur la somme de trois scores, déterminés à partir de trois caractéristiques histologiques indépendantes : Pauvreté en structures glandulaires bien définies, Irrégularité des noyaux et richesse des noyaux [5].

### III.7.3. Facteurs immunohistochimie

Les biomarqueurs sont des molécules présentes à l'intérieur ou à la surface des cellules tumorales, il peut s'agir de protéines ou de gènes. La découverte de nouvelles techniques génomiques et protéomique ont permis une meilleure caractérisation de la biologie du cancer [161].

Selon la 12<sup>ème</sup> conférence internationale sur le cancer du sein [162], les différents sous-types moléculaires de cancer du sein sont décrits sur la base de 4 biomarqueurs, RE, RP, HER2 et Ki67. Ces bio- marqueurs nous renseignent sur le pronostic et donc le choix de thérapies spécifiques [163].

#### III.7.3.1. Récepteurs hormonaux

Plusieurs études démontrent que la présence des RH (RE et RP) correspond à un meilleur pronostic. La détermination des récepteurs aura donc son utilité surtout comme facteur prédictif de réponse à un traitement hormonal lorsque l'un au moins des récepteurs est présent [5].

#### III.7.3.2. Oncogène HER2

Le HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) est un oncogène codant pour une glycoprotéine de 185 kilo-Daltons [164]. Dans le cancer du sein, ce gène est amplifié chez 20 à 30% des patientes, grâce à une surexpression de la protéine HER2 qui représente un facteur de mauvais pronostic pour les patientes, le cancer HER2+ tend à être plus agressif que tous les autres types de cancer du sein [165] [166].

#### III.7.3.3. Antigène Ki 67 valeur prédictive et pronostique

Le Ki-67 est un antigène nucléaire exprimé par les cellules en prolifération. L'index Ki-67 permet donc d'évaluer le taux de prolifération des cellules tumorales, qui est un des

paramètres pronostiques les plus importants dans les cancers du sein. L'évaluation de Ki67 est principalement utilisée comme facteur pronostique permettant de guider la décision d'une thérapie adjuvante, mais également comme facteur prédictif de réponse au traitement néoadjuvant dans le cancer du sein RE+/HER2- [5]. Dans les cancers RE-/HER2+ et RE-/HER2-, un Ki67 élevé en post- néoadjuvant est associé à un pronostic défavorable [167].

#### **III.7.3.4. CA 15-3**

Le CA 15-3 est un marqueur sérique utilisé dans le cancer du sein. Il est défini par son immun réactivité avec deux anticorps monoclonaux (ACM), il n'est pas spécifique au cancer du sein. Une concentration de CA 15-3 supérieure aux valeurs usuelles a été observée chez 2 à 7 % des sujets sains [5].

#### **III.7.3.5. Autres biomarqueurs de la prolifération cellulaire en cours de validation**

Les dernières avancées technologiques en biologie moléculaire ont permis de mieux comprendre la biologie cellulaire tumorale pour identifier des anomalies génomiques complexes (mutation de gènes...) [5]. Désormais, nombre de marqueurs de prolifération cellulaire et leur rôle sont à l'étude : MAI (mitotic activity index), PPH3 (Phosphohistone H3) [168], cycline A, cycline B1 [169].

### **III.8. Traitement**

Le traitement d'un cancer du sein repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie. L'indication des différentes modalités thérapeutiques et leur séquence d'administration sont discutées dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. La stratégie thérapeutique est définie par le médecin, et en accord avec la patiente, sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cet avis est présenté à la patiente au cours d'une consultation d'annonce [5]. Cette stratégie est décidée en fonction du stade initial de la tumeur, de son état général, du bilan d'extension de la maladie, des facteurs histo pronostiques de la tumeur, des moyens disponibles et de la volonté de la patiente. Ainsi sont décidées la séquence thérapeutique et les protocoles thérapeutiques (produits, doses, durée du traitement) qui seront adressés aux intervenant de la prise en charge [170].

### III.8.1. But du traitement

- Le traitement des cancers du sein vise à obtenir la plus grande probabilité de guérison ou la plus longue survie sans rechute, avec un préjudice fonctionnel esthétique [145].

- Conduire un traitement adapté à la patiente et au stade de sa maladie en contrôlant : D'une part, la tumeur primitive et les territoires ganglionnaires de drainage (c'est le traitement locorégional), d'autre part, traiter une éventuelle dissémination infra aclinique à distance (c'est le traitement général) [170].

- Réduire le risque de complications et de séquelles thérapeutiques.

- Préserver la qualité de vie : le besoin en soins de support est systématiquement recherché (en particulier du fait d'une symptomatologie douloureuse).

- Proposer un soutien à la patiente et à son entourage.

### III.8.2. Traitement chirurgical

La décision de recourir à la chirurgie dépendra de la taille de la tumeur et de l'endroit où elle se trouve. Au cours de l'intervention, on procédera à l'ablation totale ou partielle de la tumeur et de certains tissus sains environnants. L'intervention sera pratiquée sous anesthésie générale (vous serez endormie) et vous serez hospitalisée durant quelques jours (ou plus) après l'opération. La chirurgie est le traitement le plus souvent recommandé dans les cas de cancer du sein. Les interventions sont de deux types : [171].

#### III.8.2.1. Chirurgie mammaire conservatrice

Tumorectomie c'est l'ablation d'une tumeur mammaire et de certains tissus adjacents, mais pas de la totalité du sein [171].

#### III.8.2.2. Mastectomie

Ablation totale du sein [171].

### III.8.3. Radiothérapie

Le but de la radiothérapie est de diminuer les récurrences locales du cancer du sein et de permettre la conservation du sein dans certaines conditions. Actuellement, la radiothérapie fait partie du traitement loco-régional du cancer du sein et est également utilisée en phase

métastatique comme traitement palliatif, surtout dans les localisations osseuses et cérébrales. L'effet biologique des radiations ionisantes s'explique par la production de radicaux libres instables et chimiquement très réactifs qui induisent des coupures double brin d'ADN ou des sites abasiques. Ces événements, en l'absence de réparations, induisent l'apoptose [26].

### III.8.3.1. Les effets secondaires locaux

Œdème du sein, Douleur, Rougeur, Perte de souplesse, Télangiectasies ..... [25].

### III.8.4. La chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en l'administration intraveineuse ou per os de molécules chimiques cytotoxiques détruisant les cellules cancéreuses. Ces anticancéreux agissent en inhibant la synthèse de l'ADN ou en induisant des lésions irréversibles de l'ADN qui aboutissent à la mort cellulaire et à l'inhibition de la division cellulaire. La chimiothérapie est active sur les cellules tumorales à croissance rapide comme beaucoup de types de cellules cancéreuses mais aussi comme beaucoup de cellules saines à renouvellement élevé [170].

Les traitements adjuvants (ou néoadjuvants) consistent en l'administration d'agents cytotoxique immédiatement après (ou avant) le traitement chirurgical ; Il a été rapporté qu'un traitement chimio thérapeutique adjuvant associant docetaxel (agent anti-microtubules) + doxorubicin (agent intercalant de l'ADN) + cyclophosphamide (agent alkylant) augmentait significativement, par rapport à un traitement adjuvant associant fluorouracil (anti-métabolite) + doxorubicine + cyclophosphamide, la survie générale et la survie sans rechute de patientes atteintes d'un cancer du sein opérable avec envahissement ganglionnaire [170].

#### III.8.4.1. Effets secondaires

Nausées ou vomissements, diarrhées, douleurs abdominales (5eme jour), érosions buccales, diminution des GB et des plaquettes (8ème – 12ème), fièvre, chute des cheveux quasi constante, allergies, œdème [25].

### III.8.5. Hormonothérapie

L'hormonothérapie a pour but également d'améliorer le contrôle loco-régional de la maladie mais également de réduire les risques de cancer controlatéral. L'hormonothérapie est

administrée chez les patientes ayant un cancer du sein hormono-dépendant dans le but de bloquer l'activité mito-génique des œstrogènes sur le tissu tumoral [26].

La présence des récepteurs aux hormones œstrogènes et progestérones est utilisée pour guider le choix de l'hormonothérapie [26].

### **III.8.6. Thérapies ciblées**

Le principe de la thérapie ciblée consiste à utiliser des inhibiteurs pharmacologiques pour moduler la signalisation présente au niveau des cellules tumorales [172].

#### **III.8.6.1. Anti-angiogéniques**

L'angiogenèse, c'est-à-dire le développement de nouveaux vaisseaux par prolifération et par ramification à partir de vaisseaux sanguins préexistants, est fortement impliquée dans la croissance et le processus métastatique des tumeurs malignes. Le principal régulateur des processus angiogéniques est le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) pouvant se lier à trois types de récepteur : VEGF-R1, R2 et R3. C'est l'interaction du VEGF-A avec le VEGF-R2 exprimé à la surface des cellules endothéliales qui représente la principale cible des traitements anti-angiogéniques. Là encore, deux stratégies d'inhibition, extracellulaire ou intracellulaire, peuvent s'opposer aux effets induits par le VEGF [173].

#### **III.8.6.2. Inhibiteurs de HER**

La famille HER est constituée de quatre récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase, ayant de fortes homologues, et permettant en présence de ligand d'activer différentes cascades de signalisation intracellulaire qui jouent un rôle important dans la survie et la prolifération cellulaires. Ces voies de signalisation sont souvent dérégulées dans les cellules tumorales, c'est pourquoi des médicaments ont été développés ayant pour but d'inactiver ces récepteurs afin de bloquer ces voies de signalisation. Les récepteurs ciblés en thérapie antitumorale sont les récepteurs HER2 et HER1 [172].

Sont des anticorps monoclonaux peuvent se fixer sur ces cellules, qui présentent à leur surface des récepteurs spécifiques HER2 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 la combattre [174].

### **III.8.7. Psychothérapie**

Malgré l'évolution actuelle des moyens de dépistage et de traitement, la confrontation de la patiente à l'angoisse de la mort et de la vulnérabilité est quasi inévitable. La réaction chez la femme jeune est encore plus dramatique du fait du retentissement socio familial et professionnel plus intense à cet âge de la vie. La prise en charge psychologique de la patiente et éventuellement de la famille doit faire partie intégrante de la stratégie thérapeutique. Malheureusement, la réalité sur le terrain concernant l'aspect psychologique de la prise en charge reste loin d'être satisfaisant. Cependant, les praticiens sont de plus en plus sensibilisés à l'importance de ce volet notamment avec l'émergence de la psycho oncologie [170].

### **III.8.8. Suivi post traitement**

La surveillance carcinologique repose sur l'examen clinique tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans et une mammographie annuelle [5].

*Matériels et*

*Méthodes*

## 1. Objectif

Ce travail a pour objectif de diffuser les connaissances actuelles concernant le cancer du sein ; de mettre la lumière sur cette maladie encore peu méconnue, mal dépistée et mal prise en charge ; en comparant une population de femmes atteintes d'un cancer du sein (n=124) avec une population témoin de 124 femmes saines au niveau de la Wilaya de Tébessa.

## 2. Lieu et période de l'étude

Afin de mieux comprendre notre recherche, nous nous sommes rapprochés auprès de l'un des établissements sanitaires où nous y avons effectué notre enquête. Notre choix s'est porté sur l'Hôpital (EPSH) Bouguerra Boulaares situé à Bakkaria (wilaya de Tébessa) plus précisément au niveau du service d'oncologie entre la période de 31 janvier 2021 jusqu'au 27 avril, on a obtenu d'abord l'autorisation d'accès à ce service concerné par la collecte des cas de cancer du sein, dans un but bien précis, de questionner la patiente ensuite de consulter et exploiter son dossier médical.

## 3. Type et structure d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle analytique cas-témoin pour définir le lien entre les facteurs de risque (expositions) et le cancer du sein (la maladie étudiée) et comparer avec les sujets sains (les témoins).

## 4. Définition de la maladie étudiée

Le cancer du sein féminin, représente la pathologie étudiée dans cette étude et dont en cherchant les facteurs de risque, toutes les informations rattachées à la maladie ont été recueillies à partir du dossier médical de la patiente au niveau d'archive de l'établissement sanitaire où on a retenu les cas confirmés au cours du traitement.

## 5. Population cible

Notre population cible est constituée d'un groupe de 124 femmes atteintes d'un cancer du sein venant en consultation médicale et/ou une séance de chimiothérapie au niveau de l'établissement.

## 6. Population témoin

Notre population cible est constituée d'un groupe de 124 femmes saines, qui ont été sélectionnés en même temps que les cas pour obtenir un groupe témoin comparable au groupe des cas sauf pour la pathologie étudiée.



## **7. Critères d'inclusion et d'exclusion**

### **7.1. Pour les cas**

#### **7.1.1. Critères d'inclusion**

- Patientes atteintes de cancer du sein venues de différentes régions de la wilaya de Tébessa.
- Pathologie « cancer du sein » confirmée histologiquement.
- N'importe quel stade d'évolution de la maladie.
- Tous les âges.

#### **7.1.2. Critères d'exclusion**

- Patientes ayant un cancer métastatique d'un autre organe vers le sein.
- Patientes non informées à cause de leur état psychique (décision prise par le médecin ou leurs familles).

### **7.2. Pour les témoins**

#### **7.2.1. Critères d'inclusion**

- Patientes saines de différentes régions de la wilaya de Tébessa.
- Groupe comparable au cas sauf pour la maladie étudiée.
- Tous les âges.

#### **7.2.2. Critères d'exclusion**

- Pathologies malignes au moment de l'enquête ou dans le passé

## **8. Recueil d'informations**

Le recueil des informations est fait à l'aide d'un questionnaire, toutes les questions ont été posées de la même manière sur un échantillon de 248 femmes atteintes et saines, l'interview a duré 20 à 30 min. Notre enquête ne s'est pas déroulée sans difficultés. La principale difficulté à laquelle nous avons été confrontées a été avec les patientes âgées qui ne connaissent pas leurs informations exactes telles que l'âge ; on était obligé de compléter les données manquantes ou les non réponses (le médecin traitant ou le dossier médicale). Il nous a été très difficile de communiquer avec les malades au cours du traitement et surtout au moment de la chimiothérapie à cause de leurs souffrances et fatigues.

## 9. Sources d'information

### 9.1. Questionnaire

Le questionnaire comporte cinq items et une partie médicale seulement pour les cas, la première partie sociodémographique, la deuxième concernant l'état matrimonial, la troisième et la quatrième partie sur les facteurs hormonaux et chimiques, la cinquième partie sur l'histoire familiale "l'hérédité" (antécédents familiaux de cancer du sein et autres cancers). La dernière partie médicale renseigne sur les antécédents personnels pathologiques et symptômes (de pathologie chronique et les pathologies du sein).

### 9.2. Dossier médical

C'est la source d'information importante pour les données concernant la pathologie des cas, la durée du traitement, des informations sur les métastases et aussi pour compléter et confirmer la qualité d'information délivrée par la patiente et surtout pour celles âgées qui n'ont pas une bonne connaissance sur leur cas.

### 9.3. Informations étudiées

#### 9.3.1. Données sociodémographiques

Les variables liées aux données sociodémographiques sont :

##### 9.3.1.1. 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

##### 9.3.1.2. Statut matrimonial

Les femmes de notre population sont classées en 4 groupes selon leur situation conjugale.

- **Groupe 1** : Célibataire
- **Groupe 2** : Mariée
- **Groupe 3** : Divorcée
- **Groupe 4** : Veuve

### 9.3.1.3. Profession

Les femmes de notre population sont classées selon leurs catégories socioprofessionnelles (actives ou pas).

### 9.3.1.4. Niveau d'étude

Selon les données de l'ONS en 2003, et suivant le niveau d'étude des femmes concernées, elles sont classées en 3 niveaux :

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

## 9.3.2. Données anthropométriques et gynéco-obstétriques

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

On mesure la taille et le poids des patientes pour calculer leur indice de masse corporelle (IMC), qui est définie comme le poids divisé par le carré de la taille, exprimé en kg/m<sup>2</sup>. À l'aide d'une mesure personnelle utilisée au niveau du service d'oncologie (en utilisant une barre graduée et une balance) (tableau 04).

**Tableau 4:** Classification de l'IMC selon l'OMS (2003)

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

**9.3.2.2. Age à la ménarche**

Les femmes de notre population ont été questionnées sur leur âge de ménarche. Ce dernier est subdivisé en tranches de : [10-13[, [13-16[, enfin [16-18].

**9.3.2.3. Nombre de grossesses**

Le nombre de grossesses des deux groupes sain et atteint a été subdivisé en trois catégories :

- Aucune grossesse
- 1 à 2 grossesses
- Plus de deux grossesses.

**9.3.2.4. Age de la première et de la dernière grossesse**

Les femmes sont classées selon les tranches d'âge suivantes :

<20, [20 à 30[, [30 à 35[et >35 ans.

**9.3.2.5. Nombre d'enfants**

Le nombre d'enfants pour chaque femme a été enregistré.

**9.3.2.6. Parité**

Les femmes sont questionnées sur leur parité selon deux groupes

Fréquence de parité (OUI/NON)

Ainsi que sur la répartition de la parité :

- Pas d'enfant
- 1 à 2 enfants
- Plus de deux enfants

**9.3.2.7. Allaitements**

Les femmes des deux groupes sain et atteint ont été subdivisés selon qu'elles soient allaitantes ou non

La durée d'allaitement totale (pour tous les enfants) a été enregistrée et la répartition des femmes était comme suite :

Ainsi que :

- 0 à 6 mois
- 6 mois à 1 an
- Plus d'un an

#### **9.3.2.8.Ménopause**

Les femmes de notre population sont comparées selon qu'elles soient ménopausées ou non, selon le type de la ménopause (normale\ artificielle par traitement médicale) et enfin selon leur âge de ménopause. Ce dernier été subdivisé en tranches suivantes :

[35 à 45[, [45 à 55[, [50 à 60[et >55 ans

#### **9.3.2.9.Diabète**

Les femmes des deux groupes sont comparées selon qu'elles soient diabétiques ou non. Pour les femmes diabétiques, le type de diabète a été demandé (type1/type2).

#### **9.3.2.10. Troubles hormonaux**

Les femmes ont été comparées selon qu'elles présentent ou pas des troubles hormonaux. Pour celles qui n'ont pas une idée sur leur cas elles ont été questionnées et classées sur les symptômes liés aux troubles.

#### **9.3.2.11. Hypovitaminose D**

Les femmes de notre population ont été réparties selon qu'elles présentent ou non une carence vitamine D.

#### **9.3.2.12. Traitement de l'irrégularité du cycle**

Les femmes des deux groupes sain et atteint sont comparées selon qu'elles soient traitées d'irrégularité du cycle ou non.

**9.3.2.13. Inducteurs d'ovulation**

Les femmes sont classées en deux groupes : celles qui ont utilisé des inducteurs d'ovulation et celles qui ne les ont pas utilisés.

**9.3.2.14. Contraception orale (CO)**

Les femmes enquêtées utilisent-elles des contraceptions orales ou non, si oui :

Répartition de la durée du CO :

- Moins de 5 ans
- Plus de 5 ans

Les femmes enquêtées utilisent-elles autres types de contraceptions ou non ?

**9.3.2.15. Thérapie de remplacement d'hormone**

Nous avons demandé aux femmes ménopausées si elles ont utilisé une thérapie de remplacement d'hormone.

**9.3.2.16. Traitement de la mastose mammaire**

Nous avons demandé aux patientes si elles ont été traitées pour une mastose mammaire.

**9.3.2.17. Inflammation chronique**

Nous avons demandé aux patientes si elles ont une inflammation chronique.

**9.3.3. Facteurs chimiques**

Pour étudier les facteurs chimiques on a posé deux questions sur l'utilisation du soutien-gorge durant la nuit et des produits cosmétiques.

**9.3.4. Histoire familial (l'hérédité)****9.3.4.1. Cas familial**

Les cas familiaux d'un cancer du sein ou n'importe quel autre type de cancer sont en fonction des degrés de parenté.

Le lien de parenté est classé en 4 degrés dont

---

- Premier degré (les parents, les enfants)
- Deuxième degré, (frères, sœurs, grand-père et grand-mère)
- Troisième degré (oncles et tantes, neveux, nièces)
- Quatrième degré (cousins et cousines)

### **9.3.5. Partie médicale**

Cette partie concerne uniquement le groupe malade

#### **9.3.5.1. Antécédents pathologiques**

La présence et le type d'antécédent pathologique ont été notée.

#### **9.3.5.2. Symptômes avant la découverte**

- Une boule dans un sein
- Des ganglions durs au niveau de l'aisselle (sous le bras)
- Des modifications de la peau du sein et du mamelon
- Un changement de la taille ou de la forme du sein
- Des douleurs osseuses
- Des nausées
- Une perte d'appétit
- Une perte de poids
- Une jaunisse
- Un essoufflement
- Une toux
- Une accumulation de liquide autour des poumons (épanchement pleural)
- Des maux de tête
- Une vision double
- Une faiblesse musculaire

#### **9.3.5.3. Siège de tumeur**

Le siège de la tumeur a été précisé (Sein gauche, droit, ou bien les deux seins).

---

#### 9.3.5.4. Durée du traitement

La durée du traitement a été enregistrée.

#### 9.3.5.5. Ablation

Les patientes ont été classées selon qu'elles aient subi ou non une ablation

#### 9.3.5.6. Métastase

Les patientes ont été classées selon qu'elles aient développé ou non une métastase.

### 9.4. Gestion des données

Une fois on a terminé notre enquête et les fiches ont été remplis pour chaque cas et témoin, les réponses sont codifiées et saisies sur un logiciel Excel 2007 et un logiciel de traitement des données : le SPSS version 26.

La comparaison des variables quantitatives a été faite au moyen du test T de

Student. L'analyse des variables qualitatives a été faite au moyen du test de  $\chi^2$ , avec un seuil de signification p inférieur à 0.05.

Le calcul de l'Odds Ratio (OR) 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 avec intervalle de confiance 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))



# *Résultats*

## I. Données sociodémographiques

### I.1. Age

La fréquence des enquêtés 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 malade est de 47,58 ans, et l'âge moyen pour le groupe sain est de 43,44 ans

La différence entre les deux groupes est significative (P = 0,000) (tableau 05).

**Tableau 5:** Répartition de l'échantillon par tranche d'âge.

	Malade	%	Saine	%
<30	6	4,83%	9	7,25%
[30-40[	24	19,35%	53	42,47%
[40-50[	40	32,25%	18	14,51%
[50-60]	42	33,87%	36	29,03%
>60	12	9,6%	8	6,45%
<b>2</b>	<b>21,128</b>			
<b>P</b>	<b>0,000</b>			

Nos résultats montrent que, pour le groupe des malades, les fréquences les plus élevées concernent les tranches d'âge situées après 40 ans 75,80%. En revanche 24,20% des 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 : 7,25%, 42,74%, 14,51% et 29,03%. Seulement 6,45% des témoins sain ont un âge supérieur à 60 ans (Tableau1).

(OR = 3,13 / IC à 95% : 1,82 à 5,38) ce qui signifie que les femmes âgées plus de 40 ans couraient un risque 3,13 fois de plus d'être malade par rapport aux femmes de moins de 40 ans.

### I.2. Statut matrimonial

La comparaison du statut matrimonial entre les deux groupes sain et atteint ne montre pas une différence mais pas significative ( $P=0,222$ )

**Tableau 6:** Répartition des femmes selon leur statut matrimonial.

	Malade	%	Saine	%
Célibataire	11	8,87%	17	13,70%
Mariée	106	85,48%	94	75,80%
Divorcée	3	2,41%	8	6,45%
Veuve	4	3,22%	5	4,04%
<b>P</b>	<b>0,222</b>			
<b>2</b>	<b>4,390</b>			

Néanmoins on observe que le pourcentage des femmes mariées chez le groupe sain 85,48% est supérieur par rapport à celui du groupe malade 75,80%. En revanche, les fréquences des statuts divorcée et célibataire sont supérieurs chez le groupe sain par rapport au groupe malade avec respectivement les pourcentages suivants : 6,45% vs 2,41% et 8,87% vs 13,70%, Le pourcentage des femmes veuves est très proche entre les deux groupes 3,22% VS 4,03%. (Tableau 06).

### I.3. Profession

La comparaison de la profession entre les deux groupes sain et atteint montre qu'il y a une différence significative ( $P=0,000$ ).

**Tableau 7:** Répartition des femmes selon leur profession.

	Malade	%	Saine	%
Oui	21	16,93%	58	46,77%
Non	103	83,06%	66	53,22%
<b>P</b>	<b>0,000</b>			

---

**2**                      **25,340**

---

Le groupe des témoins représente 46,77 % en comparant au groupe des femmes malades qui représentent 16,93 % (Tableau 07).

(L'OR = 4,31 / IC à 95% : 2,4 à 7,75) ; ce qui signifie que les femmes au foyer ont un risque 4,31 fois de plus d'être malade par rapport aux femmes travailleuses.

#### I.4. Niveau d'étude

La comparaison des femmes saines et malades selon le niveau d'étude montre qu'il ya une différence significative (P=0,000).

**Tableau 8:** Répartition des femmes selon leur niveau d'étude.

	<b>Malade</b>	<b>%</b>	<b>Saine</b>	<b>%</b>
<b>Bas</b>	<b>67</b>	<b>54,03%</b>	<b>16</b>	<b>12,90%</b>
<b>Moyen</b>	<b>37</b>	<b>29,83%</b>	<b>50</b>	<b>40,32%</b>
<b>Supérieure</b>	<b>20</b>	<b>16,12%</b>	<b>58</b>	<b>46,77%</b>
<b>P</b>	<b>0,000</b>			
<b>2</b>	<b>51,793</b>			

Nos résultats montrent que, pour le groupe des femmes malades, la fréquence la plus élevée concerne le niveau bas 54,03% au contraire du groupe des sains où cette fréquence est la moins élevée 12,90%, On observe que pour le niveau supérieur du groupe sain est supérieure par rapport à celles des femmes du groupe malade 46,77% vs 16,12%

On observe que le pourcentage de niveau moyen pour le groupe malade représente 29,83% et le groupe sain 40,32% (Tableau 08).

(OR = 7,93 / IC à 95% : 4,21 à 14,93) ce qui signifie que les femmes avec niveau moyen et bas couraient un risque 7,93 fois de plus d'être malade par rapport aux autres femmes avec niveau supérieur.

---

## II. Données anthropométriques et gynéco-obstétriques

### II.1. IMC

Dans notre étude les deux groupes des femmes ont été comparées selon l'indice de masse corporelle (IMC), la différence est significative ( $P=0,019$ ).

**Tableau 9:** Répartition des femmes selon leur IMC.

Groupe	Malade	%	Saine	%
Maigreur	1	0,80%	1	0,80%
Corpulence normale	34	27,41%	36	29,03%
Surpoids	45	36,29%	64	51,61%
Obésité	44	35,48%	23	18,54%
<b>P</b>	<b>0,019</b>			
<b>2</b>	<b>9,951</b>			

On observe que pour le statut IMC normal, le groupe malade représente 27,41% et le groupe sain représente 29,03%. On observe que le pourcentage des femmes obèses chez le groupe malade 35,48% est supérieur par rapport à celui du groupe sain 18,54%.

La fréquence de statut IMC surpoids est supérieure chez le groupe sain 51,61% par rapport au groupe malade 36,29%

Le statut maigreur d'IMC est le même dans les deux groupes avec pourcentage 0,80%. (Tableau 09)

(OR = 2,42 / IC à 95% : 1,35 à 4,34) ce qui signifie que les femmes obèses couraient un risque 2,42 fois de plus d'être malade par rapport aux autres femmes.

### II.2. Age à la ménarche

Les femmes enquêtées sont classées selon leur âge de la ménarche : [10-13[, [13-16[, enfin [16-18]. La différence est significative entre les deux groupes  $p=0,001$

**Tableau 10:** Répartition des femmes selon leur âge de ménarche.

	Malade	%	Saine	%
[10-13[	25	20,16%	13	10,48%
[13-16[	79	63,70%	105	84,67%
[16-18]	20	16,12%	8	6,45%
<b>P</b>	<b>0,001</b>			
<b>2</b>	<b>15,002</b>			

Concernant la tranche des femmes ayant leur âge de ménarche entre [10-13[ans le pourcentage chez les patientes est de 20,16% il est plus élevé que chez les cas témoins avec 10,48% ainsi, pour les femmes ayant leur âge de ménarche entre [13-16[ans le plus grand pourcentage est enregistré chez les femmes saines avec 84,67% par rapport à celui des femmes malades avec 63,70%. Enfin pour les femmes ayant leur âge de ménarche entre [16-18] ans le pourcentage le plus élevé est marqué chez les cas malades avec 16,12% tandis que chez les témoins il est de 6,45%. (Tableau 10).

(L'OR = 2,16 IC à 95% : 1,05 à 4,45) ce qui signifie que les femmes qui ont un âge de ménarche moins de 13 ans courent un risque 2,16 plus élevé pour développer un cancer du sein que celles qui ont un âge de ménarche égal ou supérieure de 13 ans.

### II.3. Nombre de grossesses

Concernant le nombre de grossesses notre échantillon été répartie selon les trois catégories suivantes : aucune grossesse, une à deux grossesses et plus de deux grossesses. Le test Khi 2 n'a pas révélé une différence significative P=0,121.

**Tableau 11:** Répartition des femmes selon leur nombre de grossesse.

	Malade	%	Saine	%
<b>Aucune</b>	15	12,09%	21	16,93%
<b>1 à 2</b>	24	19,35%	36	29,03%
<b>Plus de 2</b>	85	68,54%	67	54,03%

**P**                    **0,121**

**2**                    **4,390**

Les données du nombre de grossesses ont montré d'une part, que le plus grand pourcentage est marqué chez les patientes qui ont eu plus de deux grossesses avec 68.54% compte tenu des témoins avec 54.03 % D'autre part, chez les femmes qui ont eu 1 à 2 grossesses le plus grand pourcentage est marqué chez les femmes saines (témoins) avec 29.03% tandis que le pourcentage des femmes malades est de 19.30% Enfin, chez les femmes qui n'ont aucune grossesse le plus grand pourcentage est marqué chez les témoins avec 16.93% en comparant avec les femmes du cancer de sein avec un pourcentage de 12.09% (Tableau 11).

#### II.4. Age de première grossesse

Les femmes de notre population sont comparées selon l'âge de première grossesse qui a été subdivisé en tranches comme suite : <20, [20 à 30[, [30 à 35]et >35 ans. La différence n'est pas significative P=0,339.

**Tableau 12:** Répartition des femmes selon leur âge de première grossesse.

	<b>Malade</b>	<b>%</b>	<b>Saine</b>	<b>%</b>
<b>&lt;20</b>	<b>12</b>	<b>11,9%</b>	<b>8</b>	<b>7,76%</b>
<b>[20 à 30[</b>	<b>72</b>	<b>66,05%</b>	<b>79</b>	<b>76,69%</b>
<b>[30 à 35]</b>	<b>18</b>	<b>16,51%</b>	<b>13</b>	<b>12,62%</b>
<b>&gt;35 ans</b>	<b>7</b>	<b>6,42%</b>	<b>3</b>	<b>2,91%</b>
<b>P</b>	<b>0,339</b>			
<b>2</b>	<b>4,531</b>			

Les femmes <20 ans pour le groupe malades est représenté chez un 11,9% des cas versus celui des cas témoins avec un pourcentage de 7,76% Ensuite, pour la tranche de [20 à 30[ ans Le pourcentage es plus élevé est chez les femmes saines avec 76,69% en comparant

avec les malades 66,05% Pour la tranche de [30 à 35] ans le pourcentage des patientes est de 16,51% et celui des femmes malades qui est de 12,62% Enfin, concernant la tranche d'âge de plus de 35 ans le pourcentage est élevé chez les malades avec 6,42% tandis que chez les cas témoins le pourcentage est de 2,91% (Tableau 12).

### II.5. Age de dernière grossesse

Les cas témoins et malades de notre population sont comparées selon l'âge de dernière grossesse qui ont été subdivisé en tranches comme suite : <20, [20 à 30[, [30 à 35] et >35 ans. Les résultats montrent qu'il y a une différence significative (P=0,000).

**Tableau 13:** Répartition des femmes selon leur âge de dernière grossesse.

	Malade	%	Saine	%
<20	1	0,91%	1	0,97%
[20 à 30[	17	15,59%	33	32,03%
[30 à 35]	37	33,94%	54	52,42%
>35 ans	54	49,54%	15	14,56%
<b>P</b>	<b>0,000</b>			
<b>2</b>	<b>31,339</b>			

Dans la population étudiée, l'âge de la dernière grossesse <20 ans est représenté chez les deux groupes malade et témoin avec des pourcentages très proches avec respectivement 0,91% vs 0,97%, Ensuite pour la tranche de [20 à 30[ ans le pourcentage le plus élevé est marqué chez les femmes saines avec 32,03% en comparant avec les malades qui représentent un pourcentage de 15,59%.pour la tranche de [ 30 à 35] ans le pourcentage des patientes est de 33,94% versus 52,42% des femmes saines ,enfin, concernant la tranche d'âge plus de 35 ans le pourcentage est élevé chez les malades avec 49,54% tandis que chez les cas témoins le pourcentage est de 14,56% (Tableau 13).

(L'OR = 8,21 / IC à 95% : 3,96 à 17,03) ce qui signifie que les femmes qui ont eu une dernière grossesse après 35 ans ont un risque 8,21 fois de plus d'être malade.



## II.6. Parité

La comparaison des femmes selon leur parité montre qu'il n'y a pas de différence entre les deux groupes.

**Tableau 14:** Répartition des femmes selon leurs parités.

	Malade	%	Saine	%
Oui	106	85,48%	99	79,83%
Non	18	14,51%	25	20,16%
P	0,240			
2	1,379			

Pour ce paramètre, on observe que 85,48% des femmes malades ont eu une ou plusieurs parités versus 79,83% de femmes saines, tandis que pour les femmes saines. En revanche

Les femmes saines qui n'ont jamais de parité représentent 20,16% par rapport aux patientes qui ont marqué un pourcentage de 14,51% (Tableau 14).

### II.6.1. Répartition de la parité

La répartition de parité de deux groupes sain et atteint a été subdivisée en : Pas d'enfant 1 à 2 enfants et plus de deux enfants. La différence entre les deux groupes est significative  $P=0,038$ .

**Tableau 15:** Répartition de la parité chez les femmes.

	Malade	%	Saine	%
Pas de grossesse	15	12,09%	17	13,70%
Nulliparité	3	2,41%	8	6,45%
1 à 2	29	23,38%	43	34,67%
Plus de 2	77	62,09%	56	45,16%

<b>P</b>	<b>0,038</b>
<b>2</b>	<b>8,436</b>

Les données recueillies, sur la répartition de la parité dans la population étudiée ont révélé que le pourcentage des femmes qui n'ont jamais eu de grossesse, il est très proche chez nos deux groupes malade et sain respectivement 12,09% et 13,70%. Concernant le pourcentage de Nulliparité il est plus élevé chez les cas témoins avec 6,45% que celui des patientes avec 2,41%. Ensuite, les femmes qui ont 1 à 2 parités le pourcentage le plus élevé est marqué chez les femmes saines avec 34,67% par rapport aux femmes malades qui ont marqué un pourcentage de 23,38%. Enfin, pour les femmes qui ont plus de 2 parités le pourcentage des patientes est de 62,09% et il est plus élevé que celui des femmes saines avec 45,16% (Tableau 15).

## II.7. Allaitement

Nous avons classé les femmes malades et saines selon deux groupes : femme allaitante ou pas. La comparaison a révélé la différence significative,  $P=0,004$ .

**Tableau 16:** Répartition des femmes selon l'allaitement.

	<b>Malade</b>	<b>%</b>	<b>Saine</b>	<b>%</b>
<b>Oui</b>	<b>89</b>	<b>83,96%</b>	<b>96</b>	<b>96,96%</b>
<b>Non</b>	<b>17</b>	<b>16,03%</b>	<b>3</b>	<b>3,03%</b>
<b>P</b>	<b>0,004</b>			
<b>2</b>	<b>11,204</b>			

Les femmes saines qui ont allaité représente 96,96%. Les femmes malades ayant allaité représentent 83,96%. D'autre part, chez les femmes qui n'ont jamais allaité le plus grand pourcentage est enregistré chez les malades avec 16,03% et les cas témoins avec 3,04%. (Tableau 16).

(OR = 6,11 / IC à 95% : 1,73 à 21,56) ce qui signifie que les femmes non allaitantes ont un risque 6,11 d'être malade que les femmes allaitantes.

### II.7.1. Répartition d'allaitement

La répartition d'allaitement dans notre enquête pour les femmes allaitantes est dissociée en groupes selon les durées suivantes : 0 à 6 mois, 6 mois à 1 an et Plus d'un an. Les résultats montrent qu'il y a une différence significative  $P=0,019$ .

**Tableau 17:** Répartition d'allaitement chez les femmes allaitantes.

	Malade	%	Saine	%
0 à 6 mois	14	15,73%	10	10,41%
6 mois à 1 an	6	6,74%	6	6,25%
Plus d'un an	69	77,52%	80	83,33%
<b>P</b>	<b>0,014</b>			
<b>2</b>	<b>12,418</b>			

Concernant la répartition des femmes selon la durée d'allaitement, premièrement le pourcentage enregistré chez les femmes qui ont fait l'allaitement d'une durée de 0 à 6 mois, est plus important chez les malades avec 15,73% que chez les femmes saines avec 10,41%. Deuxièmement, les femmes qui ont fait leur allaitement de 6 mois à 1 an ont marqué un pourcentage très proche pour les deux groupes malade et sain avec respectivement des pourcentages 6,74% et 6,25%. Finalement, pour les femmes qui ont allaité plus d'un an le pourcentage chez les cas témoins est de 83,33% en comparant avec le pourcentage des malades du cancer de sein qui est de 77,52% (Tableau 17).

Pour les femmes qui ont allaité moins de 6 mois (OR = 1,61 / IC à 95% : 0,68 à 3,84) ce qui signifie que ces femmes couraient un risque 1,61 fois plus d'être malade par rapport aux femmes qui ont allaité plus de 6 mois.

Pour les femmes qui ont allaité entre 6 mois et 1 an (OR = 1,45 IC à 95% : 0,7 à 3,01) ce qui signifie que ces femmes couraient un risque 1,45 fois plus d'être malade par rapport aux femmes ont allaité plus d'un an.

## II.8. Ménopause

Dans notre analyse les patientes sont comparées selon qu'elles soient ménopausées ou non. La différence entre les femmes malades et les femmes saines est significative ( $p= 0,002$ ).

**Tableau 18:** Répartition des femmes selon leur ménopause.

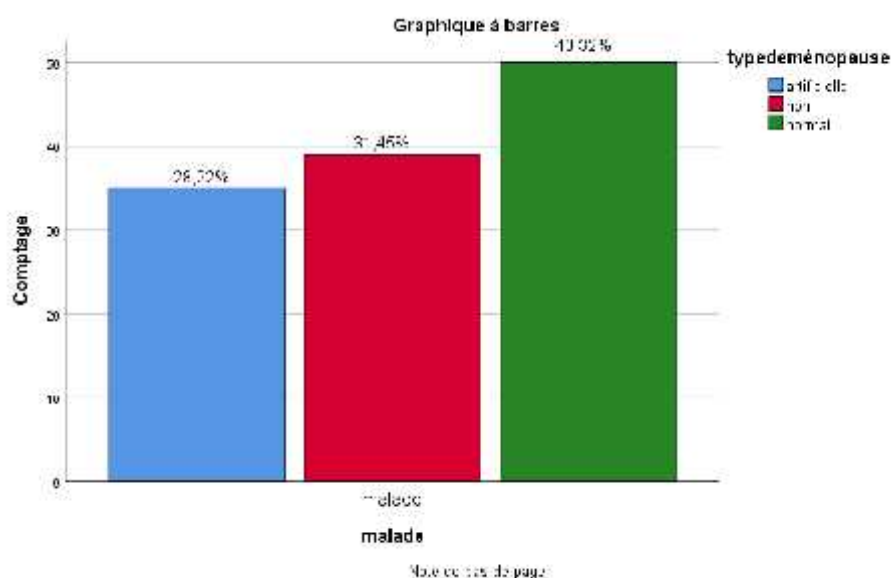
	Malade	%	Saine	%
Oui	50	40,32%	34	27,41%
Non	74	59,67%	90	72,58%
P	0,032			
	2	4,609		

Concernant le facteur de la ménopause, nos résultats ont affirmé que les femmes ménopausées sont plus représentées chez le groupe malade avec 40,32% en comparant avec les femmes saines qui ont un pourcentage de 27,41%. En revanche, le pourcentage des femmes non ménopausées est plus élevé chez les cas témoins avec 72,58% par rapport aux cas malades qui ont un pourcentage de 59,67% (Tableau 18).

(OR = 1,79 IC à 95% : 1,05 à 3,05) ce qui signifie que les femmes ménopausées courent un risque 2,25 fois plus élevé pour être malade par rapport aux femmes non ménopausées.

### II.8.1. Type de ménopause

Ce paramètre est spécifique au groupe malade pourquoi. Notre étude affirme que 40.32% des malades ont une ménopause normale et 31.45% ne se sont pas encore entrées en ménopause de plus il existe 28.22% des patientes qui ont une ménopause artificielle (Figure 24).



**Figure 24:** Répartition des femmes malades selon leur type de ménopause.

### II.8.2. Age de ménopause

Dans cette étude les femmes ménopausées des deux groupes sains et malades sont classées selon l'âge de ménopause en 3 tranches suivantes : [35 à 45[, [45 à 55], et >55 ans, la différence est significative  $P=0,000$

**Tableau 19:** Répartition des femmes selon leur âge de ménopause.

	Malade	%	Saine	%
[35 à 45[	7	14%	18	52,94%
[45 à 55]	37	74%	16	47,05%
>55	6	12%	0	0%
<b>P</b>	<b>0,000</b>			
<b>2</b>	<b>20,722</b>			

Dans la population étudiée, pour la tranche d'âge entre [35 à 45[ans les femmes saines représentent 52,94%. Tandis que chez les cas malades ce pourcentage est de 14%. Ensuite pour la tranche d'âge de la ménopause entre [45 à 55] ans on a marqué le pourcentage le plus élevé chez les patientes avec 74% bien que chez les femmes saines le pourcentage est de 47,05% Finalement pour les femmes qui ont un âge de ménopause supérieure à 55 ans il est

affiché que les femmes saines ont un pourcentage nul par rapport au femmes malades qui ont un pourcentage de 12% (Tableau 19).

(OR = 6,91 IC à 95% : 2,43 à 19,64) ce qui signifie que les femmes ménopausées après l'âge de 45 ans couraient un risque 6,91 fois plus élevé pour être malade.

### II.9. Diabète

Les femmes des deux groupes sont comparées selon qu'elles soient diabétiques ou non, La différence est significative avec valeur  $P=0,031$ .

**Tableau 20:** Répartition des femmes selon le Diabète.

	Malade	%	Saine	%
Oui	9	7,25%	2	1,61%
Non	115	92,74%	122	98,38%
P	0,031			
	2	4,66		

Les femmes ont été enquêtées sur le diabète nos résultats montrent préalablement que chez les femmes ayant le diabète sont plus présentes dans le groupe malade avec un pourcentage de 7.25% par rapport au femmes saines avec 1.61%. 98,38% des femmes saines et 92,74% de femmes malades n'ont pas de diabète (Tableau 20).

(OR = 4,77 IC à 95% : 1,01 à 22,25) ce qui signifie que les femmes diabétiques ont un risque 4,77 d'être malade.

### II.10. Troubles hormonaux

Les femmes enquêtées sont séparées en deux groupes en fonction de la présence des troubles hormonaux, la différence est significative  $P=0,000$ .

**Tableau 21:** Répartition des femmes selon les troubles hormonaux.

	Malade	%	Saine	%
Oui	63	50,80%	32	25,80%
Non	61	49,19%	92	74,19%

<b>P</b>	<b>0,000</b>
<b>2</b>	<b>16,397</b>

Concernant les troubles hormonaux, les femmes malades et saines qui ont des troubles hormonaux représentent respectivement 50,80% et 25,80%. Ainsi que, les femmes malades et saines qui n'ont pas de troubles hormonaux représentent respectivement 49,19% et 74,19% (Tableau 21).

(OR = 2,97 IC à 95% : 1,74 à 5,07) ce qui signifie que les femmes ayant des troubles hormonaux ont un risque 2,97 pour développer un cancer du sein.

### II.11. Hypovitaminose D

Le manque de vitamine D chez les cas et les témoins a été recherché, les résultats montrent qu'il y a une différence significative avec la valeur P=0,001.

**Tableau 22:** Répartition des femmes selon l'hypovitaminose D.

	<b>Malade</b>	<b>%</b>	<b>Saine</b>	<b>%</b>
<b>Oui</b>	<b>66</b>	<b>53,22%</b>	<b>41</b>	<b>33,06%</b>
<b>Non</b>	<b>58</b>	<b>46,77%</b>	<b>83</b>	<b>66,93%</b>
<b>P</b>	<b>0,001</b>			
<b>2</b>	<b>10,274</b>			

Concernant l'hypovitaminose D, elle présente chez les femmes ayant une hypovitaminose D 55,22% chez les cas malades tandis que chez les cas témoins le pourcentage est de 33,06%. Ainsi chez les femmes qui n'ont pas une hypovitaminose D 66,93% chez les femmes saines bien que chez les malades le pourcentage est de 46,77% (Tableau 22).

(OR = 2,3 IC à 95% : 1,38 à 3,85) ce qui signifie que les femmes ont un manque de la vitamine D ont un risque 2,3 pour toucher par un cancer du sein.

### II.12. Traitement de l'irrégularité du cycle

Dans notre étude les cas malades et les cas témoins sont devisés selon la prise d'un traitement de l'irrégularité du cycle ou non, les résultats montrent que la différence entre les femmes malades et les femmes saines est significative  $P=0,000$ .

**Tableau 23:** Répartition des femmes selon le traitement de l'irrégularité du cycle.

	Malade	%	Saine	%
Oui	33	26,61%	6	4,83%
Non	91	73,38%	118	95,16%
P	0,000			
2	22,18			

26,61% des femmes malades et 4,83% des femmes saines ont utilisé un traitement de l'irrégularité du cycle, chez les femmes qui ont utilisé un traitement de l'irrégularité du cycle Les femmes saines qui n'ont pas utilisé ce genre de traitement sont plus nombreuses que les femmes malades avec respectivement les pourcentages suivants : 95,16% et 73,38% (Tableau 23).

(OR = 7,13 IC à 95% : 2,86 à 17,75) ce qui signifie que les femmes ayant été traitées pour d'irrégularité du cycle couraient un risque 7,13 fois plus élevé pour être malade.

### II.13. Inducteur d'ovulation

Dans notre population les malades et les témoins sont partitionnées selon la prise d'un Inducteur d'ovulation ou non, la différence est significative  $P=0,000$ .

**Tableau 24:** Répartition des femmes selon l'utilisation des inducteurs d'ovulation.

	Malade	%	Saine	%
Oui	26	20,96%	5	4,03%
Non	98	79,03%	119	95,96%
P	0,000			
2	16,258			



Cette étude qui comprend l'utilisation d'un inducteur d'ovulation a montré que 20,96% des femmes malades et 4.83% des femmes saines ont utilisé un inducteur d'ovulation. Ainsi que, 95,96% des femmes saines et 79,03% des femmes malades n'ont pas utilisé des inducteurs d'ovulation (Tableau 24).

(OR = 6,31 IC à 95% : 2,34 à 17,05) ce qui signifie que les femmes utilisent les indicateurs d'ovulation un risque 6,31 fois plus élevé pour être malade.

#### II.14. Contraception orale

Dans notre étude les femmes enquêtées sont séparées selon l'utilisation des contraceptions orales ou non, la différence est significative P=0,021.

**Tableau 25:** Répartition des femmes selon l'utilisation des contraceptions orales.

	Malade	%	Saine	%
<b>Oui</b>	<b>79</b>	<b>63,70%</b>	<b>61</b>	<b>49,19%</b>
<b>Non</b>	<b>45</b>	<b>36,29%</b>	<b>63</b>	<b>50,80%</b>
<b>P</b>	<b>0,021</b>			
<b>2</b>	<b>5,314</b>			

Dans notre enquête, les femmes malades qui ont utilisé la contraception orale sont plus nombreuses que les femmes saines avec respectivement les pourcentages suivants : 63,70% et 49,19%. Ainsi que les femmes saines qui n'ont pas utilisé la contraception orale sont plus nombreuses que les femmes malades avec respectivement les pourcentages suivants : 50,80% et 36,29 % (Tableau 25).

(OR = 1,84 IC à 95% : 1,11 à 3,05) ce qui signifie que les femmes qui consomment la contraception orale ont un risque 1,84 fois plus élevé pour être malade.

#### II.15. Durée de contraception

La répartition de contraception orale est classée selon la durée d'utilisation : moins de 5 ans et plus de 5 ans. La différence n'est pas significative P=0,079.

**Tableau 26:** Répartition des femmes selon la durée d'utilisation de la contraception orale.

	Malade	%	Saine	%
Moins de 5 ans	38	48,10%	33	53,22%
Plus de 5 ans	41	51,89%	29	46,77%
P	0,078			
2	5,110			

Concernant la durée de la contraception orale, nos résultats affichent le pourcentage des femmes qui ont utilisé la CO moins de 5 ans qui est de 30,46% chez le groupe malade et de 26,61% pour le groupe sain. Ainsi que, le pourcentage des femmes malades qui ont utilisé la CO plus de 5 ans est de 33,06% par rapport à celui des cas témoins qui est de 23,38% (Tableau 26)

#### II.16. Thérapie de remplacement d'hormone

Les femmes ménopausées sont classées selon la prise d'un traitement de remplacement d'hormone ou non, la différence n'est pas significative entre les deux groupes avec valeur  $P=0,056$ .

**Tableau 27:** Répartition des femmes ménopausées selon l'utilisation de la thérapie de remplacement d'hormone.

	Malade	%	Saine	%
Oui	19	38%	9	26,47%
Non	31	62%	25	73,52%
P	0,056			
2	5,775			

Pour la thérapie de remplacement d'hormone, les femmes ménopausées malades qui ont déjà utilisé une thérapie de remplacement d'hormone représentent 38% du groupe

malade. Les femmes ménopausées saines ayant reçu la même thérapie représentent 26,47%. En revanche, les femmes qui n'ont jamais utilisé une thérapie de remplacement d'hormone représentent 62% du groupe malade et 73,52% du groupe sain (Tableau 27).

### II.17. Traitement de mastose mammaire

Dans notre enquête les femmes malades et les femmes saines sont divisées selon la prise de traitement de mastose mammaire ou non, La différence est significative  $P=0,038$ .

**Tableau 28:** Répartition des femmes selon l'utilisation du traitement de la mastose mammaire.

	Malade	%	Saine	%
Oui	26	20,96%	14	11,29%
Non	98	79,03%	110	88,70%
P	0,038			
2	4,292			

Pour le traitement de la mastose mammaire les femmes malades ayant subi un traitement représentent 20,96% du groupe malade et les femmes saines 11,29%. En revanche chez le groupe des femmes qui n'ont pas fait un traitement de la mastose mammaire le pourcentage le plus élevé est celui des femmes saines avec 88,70% par rapport au pourcentage des malades avec 79,03% (Tableau 28).

### II.18. Inflammation chronique

Dans notre enquête les femmes malades et les femmes saines sont séparées en deux groupes selon qu'elles aient eu une inflammation chronique ou non, La différence est significative entre les deux groupes  $P=0,000$ .

**Tableau 29:** Répartition des femmes selon l'inflammation chronique.

	Malade	%	Saine	%
Oui	47	37,90%	20	16,12%
Non	77	62,09%	104	83,87%

<b>P</b>	<b>0,000</b>
<b>2</b>	<b>14,908</b>

Les résultats de l'inflammation chronique ont affirmé que chez le groupe des femmes qui ont une inflammation chronique le pourcentage le plus élevé est enregistré chez les cas malades avec 37,90% par rapport au celui des témoins avec 16,12%. Tandis que, chez le groupe des femmes qui n'ont pas une inflammation chronique le pourcentage le plus élevé est chez les femmes saines avec 83,87% en comparant avec les malades qui ont un pourcentage de 62,09%.

(OR = 3,17 IC à 95% : 1,74 à 5,78) ce qui signifie que les femmes qui ont une inflammation chronique couraient un risque 3,17 fois plus élevé d'avoir la maladie (Tableau 29).

### III. Facteurs chimiques

#### III.1. Produits cosmétiques

Les femmes dans notre étude sont classées selon l'utilisation des produits cosmétiques, la différence est significative P=0,000.

**Tableau 30:** Répartition des femmes selon l'utilisation des produits cosmétiques.

	<b>Malade</b>	<b>%</b>	<b>Saine</b>	<b>%</b>
<b>Oui</b>	<b>112</b>	<b>90,32%</b>	<b>98</b>	<b>79,03%</b>
<b>Non</b>	<b>12</b>	<b>9,67%</b>	<b>26</b>	<b>20,96%</b>
<b>P</b>	<b>0,014</b>			
<b>2</b>	<b>6,091</b>			

Pour l'utilisation des produits cosmétiques chez le groupe des femmes qui utilisent les produits cosmétiques le pourcentage le plus élevé est marqué chez les femmes malades avec un pourcentage de 90,32% par rapport à celui des cas témoins 79,03% En revanche chez le groupe des femmes qui n'utilisent pas les produits cosmétiques le pourcentage le plus élevé est marqué chez les femmes saines avec 20,96% par rapport au pourcentage de femmes malades qui est de 9,67% (Tableau 30).

(OR = 2,48 IC à 95% : 1,19 à 5,18) ce qui signifie que les femmes qui utilisent les produits cosmétiques ont un risque 2,48 fois plus élevé pour être malade.

### III.2. Soutien-gorge

La fréquence des femmes qui utilisent le soutien-gorge durant la nuit, a été recherchée, les résultats montre qu'il y a une différence significative entre les femmes saines et malades. P=0,000.

**Tableau 31:** Répartition des femmes selon l'utilisation du soutien-gorge durant la nuit.

	Malade	%	Saine	%
Oui	97	78,22%	29	23,38%
Non	27	21,77%	95	76,61%
P	0,000			
2	74,600			

Concernant l'utilisation du soutien-gorge pendant la nuit, nos résultats ont affiché que le pourcentage des femmes malades utilisant les brassières la nuit est plus élevé que celui des femmes saines avec respectivement les valeurs suivantes : 20,96% et 11,29%. Et pour les femmes qui n'utilisent pas les brassières la nuit le plus grand pourcentage est chez les femmes saines avec 88,70 % par rapport aux femmes malades avec 79,03% (Tableau 31).

(OR = 11,77 IC à 95% : 6,49 à 21,35) ce qui signifie que les femmes qui utilisent les soutiens gorges durant la nuit ont un risque 11,77 fois plus élevé d'avoir la maladie.

## IV. Antécédents familiaux du cancer

### IV.1. Cas familiaux d'un cancer

La présence d'un cas familial d'un cancer du n'importe quel type a été recherché pour toutes les femmes de notre échantillon. La différence est significative entre les femmes malades et les femmes saines P=0,001.

**Tableau 32:** Répartition des femmes selon leur histoire familial d'un cancer.

	Malade	%	Saine	%
Oui	62	50%	36	29,03%
Non	62	50%	88	70,96%
P	0,001			
2	11,405			

Pour les antécédents familiaux du cancer tout type confondu, le pourcentage des femmes malades ayant des antécédents familiaux de cancer est supérieur de pourcentage des femmes saines avec des valeurs respectives de 50% et 29,03%. Ensuite pour les femmes qui n'ont pas une histoire familiale le pourcentage le plus élevé est chez les femmes saines avec 70,95% en comparant avec les femmes malades qui représentent 50% (Tableau 32).

(OR = 2,44 IC à 95% : 1,45 à 4,12) ce qui signifie que les femmes qui ont une histoire familiale de cancer tout type confondu couraient ont un risque 2,44 fois plus élevé d'avoir la maladie.

#### IV.1.1. Lien de parenté du cancer

Les femmes qui ont une histoire familiale sont classées en fonction des degrés de parenté ; Premier degré, deuxième degré, troisième degré, quatrième degré. La différence est significative P=0,039.

**Tableau 33:** Répartition des femmes selon leur lien de parenté du cancer.

	Malade	%	Sain	%
Premier degré	30	48,38%	15	41,66%
Deuxième degré	11	17,74%	8	22,22%
Troisième degré	14	22,58%	9	25%

<b>Quatrième degré</b>	<b>7</b>	<b>11,29%</b>	<b>4</b>	<b>11,11%</b>
<b>P</b>	<b>0,039</b>			
<b>2</b>	<b>10,099</b>			

Ces résultats du degré du lien de parenté montrent que les femmes malades qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein du premier degré représentent le pourcentage le plus élevé du groupe malade (48,38%). Ce pourcentage est plus important que celui chez les femmes saines ayant des antécédents familiaux de cancer du sein du premier degré qui est de 41,66%. Ainsi que, pour le deuxième, troisième degré de lien de parenté les pourcentages sont assez différents entre les deux groupes témoin et malade avec les valeurs respectives suivantes ; 22,22% vs 17,74%, 25% vs 22,58% En revanche, pour le quatrième degré de lien de parenté les pourcentages sont très proches entre le groupe sain et malade avec les valeurs respectives de 11,11% vs 11,29% (Tableau 33).

(OR = 1,31 IC à 95% : 0,57 à 3) ce qui signifie que les femmes qui ont une histoire familiale avec un lien de parenté du premier degré couraient un risque de 1,31 fois plus élevé d'avoir la maladie.

Ainsi que pour deuxième degré (OR = 1,1 IC à 95% : 0,47 à 2,16) ce qui signifie que les femmes qui ont une histoire familiale avec lien de parenté de deuxième degré couraient aussi un risque 1,1 fois plus élevé pour être malade.

#### IV.2. Antécédents familiaux du cancer du sein

La présence d'un cas familial d'un cancer du sein, la différence est significative entre les cas malades et les cas témoins, P=0,000.

**Tableau 34:** Répartition des femmes selon leur histoire familial d'un cancer du sein.

	<b>Malade</b>	<b>%</b>	<b>Sain</b>	<b>%</b>
<b>Oui</b>	<b>50</b>	<b>40,32%</b>	<b>24</b>	<b>19,35%</b>
<b>Non</b>	<b>74</b>	<b>59,67%</b>	<b>100</b>	<b>80,64%</b>
<b>P</b>	<b>0,000</b>			

---

**2**                      **13,020**

---

Pour les antécédents familiaux du cancer de sein, le pourcentage des femmes malades ayant des antécédents familiaux de cancer du sein est supérieur de pourcentage des femmes saines avec des valeurs respectives de 40,32% et 19,35%. Ainsi que, pour les femmes qui n'ont pas une histoire familiale le pourcentage le plus élevé est chez les femmes saines avec 80,64% en comparant avec les femmes malades qui représentent 50,67% (Tableau 34).

(OR = 2,82 IC à 95% : 1,59 à 5) ce qui signifie que les femmes qui ont une histoire familiale d'un cancer du sein avaient un risque 2,82 fois plus élevé d'avoir la maladie.

#### IV.2.1. Lien de parenté d'un cancer du sein

Les femmes qui ont une histoire familiale d'un cancer du sein sont classées en fonction des degrés de parenté ; Premier degré, deuxième degré, troisième degré, quatrième degré. La différence est significative P=0,004.

**Tableau 35:** Répartition des femmes selon leur lien de parenté du cancer du sein.

	Malade	%	Saine	%
Premier degré	8	16%	4	16,16%
Deuxième degré	15	30%	6	25%
Troisième degré	10	20%	10	41,66%
Quatrième degré	17	34%	4	16,16%
P	0,002			

**2**                      **17,123**

---

Pour les degrés des liens de parenté, les femmes malades et saines qui ont un lien de parenté du premier degré représentent 16% et 16.16% des deux groupes malade et sain

---



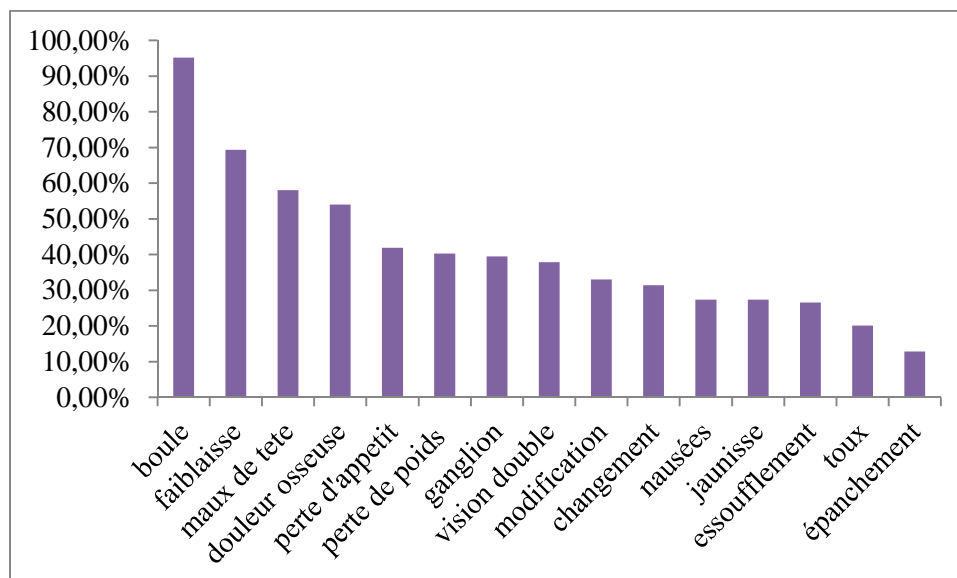
respectivement. Pour le deuxième degré, les femmes malades représentent 30% vs 25% des femmes saines. Seulement pour le lien de parenté de troisième degré les femmes saines prédominent avec 41.66% versus 20% des femmes malades. Enfin, pour le quatrième degré, 34% des femmes malades ont ce lien versus 16.16% de femme saines (Tableau 35).

(OR = 1,19 IC à 95% : 1,59 à 5) ce qui signifie que les femmes qui ont une histoire familiale avec un lien de parenté premier et deuxième degré 1,19 fois plus élevé pour être malade par rapport aux autres.

### V. Symptômes avant la découverte

Les symptômes rencontrés avant la découverte chez les femmes malades ont été recherchés :

Nos résultats montrent que le symptôme le plus présent chez la majorité des patientes est la présence d'un nodule ou une boule au niveau du sein malade avec un pourcentage de 95,16%. Ensuite, c'est la faiblesse musculaire qui vient directement comme un symptôme majeur avec 69,35% puis viennent les symptômes avec un pourcentage modéré qui se manifestent chez presque la moitié des patientes. On cite les maux de tête les douleurs osseuses la perte de l'appétit perte du poids présence de ganglions vision double nausées et jaunisse avec un pourcentage entre [27,41%-58,06%] et il y a d'autres symptômes qui ne se manifestent pas chez tous les patientes avec un faible pourcentage situé entre [12,90%-12,90%] qui sont l'essoufflement, la toux et l'épanchement (Figure 25).



**Figure 25:** Répartition des symptômes chez les femmes malades.

### V.1. Sièges de tumeur

Concernant le siège de tumeur, le pourcentage des patientes ayant un cancer du sein gauche est plus élevé (58,06) par rapport à celui des femmes ayant un cancer du sein droit (37,09%). Les femmes ayant un cancer du sein au niveau des deux seins (bilatéral) représentent le pourcentage le plus faible avec 4,83% (Figure 26).

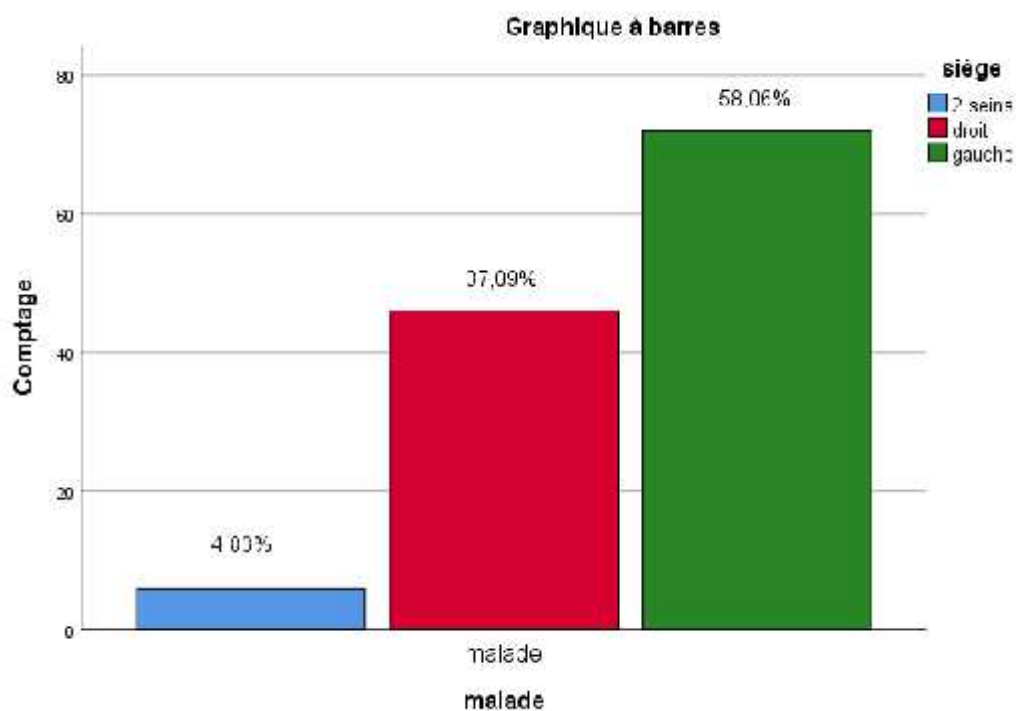
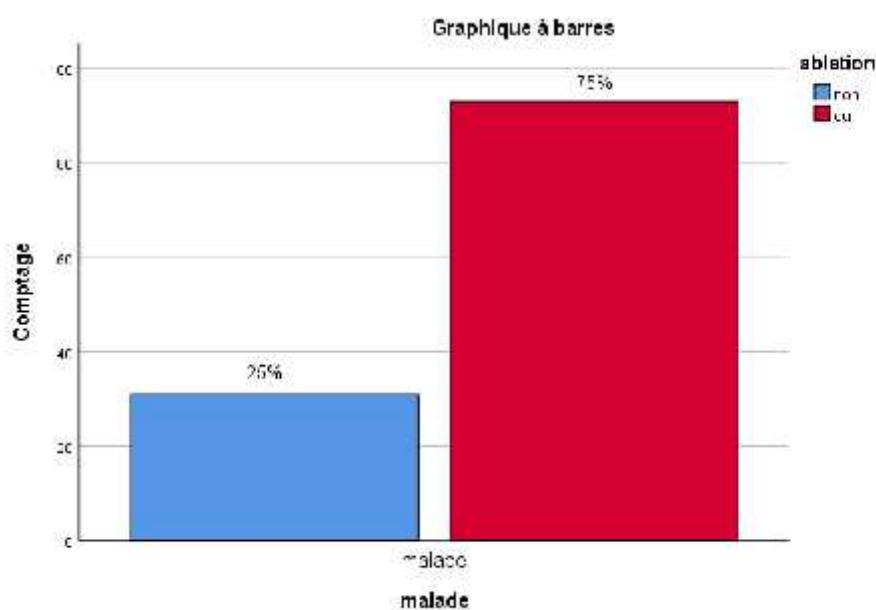


Figure 26: Répartition des femmes malades selon le siège de tumeur.

### V.2. Ablation

Concernant l'ablation pour les femmes ayant un cancer de sein nos résultats montrent que la majorité des femmes malades ont fait une ablation avec un pourcentage de 75% par rapport à celles qui n'ont pas fait l'ablation avec un pourcentage de 25% (figure 27).



**Figure 27:** Répartition de l'ablation chez les femmes malades.

### V.3. Métastase

On note que la majorité des femmes n'ont pas manifesté une métastase avec le plus grand pourcentage est de 81,54%. Tandis que chez les femmes qui ont arrivé au stade métastatique la majorité d'entre eux leurs métastases touchent l'Os avec un pourcentage de 15,32% de toutes les femmes malades. En revanche le reste des métastases sont marquées au niveau du foie et les poumons avec le même pourcentage 1,61% (Tableau 36).

**Tableau 36:** Répartition des femmes malades selon la métastase.

	Nombre des femmes	%
Non	101	81,45%
OS	19	15,32%
Foie	2	1,61%
Poumon	2	1,61%

# *Discussion*

Cette étude réalisée au service d'oncologie EPH Bouguerra Boulaares Bakaria-Tébessa. Consulté du 31 janvier au 27 avril 2021, a permis de définir les facteurs de risque, du cancer du sein dans une population de la wilaya de Tébessa.

## I. Discussion des données sociodémographiques

### I.1. L'âge

L'âge est un facteur de risque reconnu et commun à tous les cancers, le cancer du sein est rare avant 30 ans et augmente avec l'âge [175].

Dans notre étude l'âge moyen au diagnostic est de 47,58 ans et la classe modale est entre [50-60] ans elle représente 33,87% des cas de notre échantillon, nos données rejoignent celle du registre du cancer de Tébessa, suivie de la tranche de [40-50]ans. Ce résultat est similaire avec des études réalisées par **Goudfel et al [1]**, **Badis et al [1]** et **Boivin et al [176]** tandis que l'étude de **Drissi et alen 2019 [120]** où les résultats montrent que l'âge moyen des patients est de 50,43 ans.

En effet, les tranches d'âges les moins représentés chez le groupe malade est celle de < 30 ans avec 4.83% (n=6), suivie de la tranche d'âge entre [30-40]ans qui représente 19,35% (n=24) et enfin > 60 représente 9,6% (n=12). En revanche le risque est accentué dans les tranches d'âge [40-50]ans et [50-60] ans. Ce constat a été également été retrouvé dans l'étude de **Bissan [177]**.

Une étude de **Nait Behloul** en 2018 [5], a démontré qu'il n'y aucune différence significative trouvée entre les malades et les témoins pour l'âge  $p=0,15$  bien que dans notre étude cette différence est significative  $p=0,000$

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 [147]. Ceci est expliquée par 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 [178].

## I.2. Statut matrimonial

Notre résultat montre qu'il n'existe pas une différence significative  $p=0,222$  entre les malades et les témoins. Ce résultat est similaire avec l'étude de **Drissi et alen** 2019 [120].

Donc la femme ne doit pas forcément être mariée pour qu'elle manifeste des troubles hormonaux et pour quelle développe un cancer de sein, plusieurs autres facteurs : l'hérédité, IMC, ménopause, l'exposition à long terme aux facteurs chimiques et les antécédents pathologiques tous ces facteurs ont des effets sur la femme en général soit mariée, célibataire, veuve ou divorcée.

## I.3. Profession

Nos données recueillis, en particulier sur la profession montrent que les femmes non travailleuses dans le groupe malades représentent un pourcentage élevé de 83,06% par rapport aux femmes travailleuses 16,93%. La différence entre les cas malades et les cas témoins est significative  $p=0,000$  et elle est similaire au résultat de **Nait Behloul** en 2018 [5] avec une valeur de  $p=0,00001$  hautement significative.

Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique serait associée à une diminution de risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique [179].

Une vie active augmente l'âge d'apparition des premières règles, l'anovulation et le nombre de cycles menstruels irréguliers. Par conséquent, elle diminue l'exposition générale aux œstrogènes endogènes. Une vie active influence également le risque de cancer du sein en diminuant la prise de poids, en particulier après la ménopause. L'obésité après la ménopause est un facteur de risque bien circonscrit et indépendant du cancer du sein ; elle peut être évitée par une vie active, une composante majeure du maintien de l'équilibre énergétique [7].

## I.5. Niveau d'étude

Le niveau d'étude bas des femmes cancéreuses, exprimé comme facteur de risque, témoigne d'un taux très important 54,03% d'analphabétisation. Ce résultat se concorde avec ceux d'autres études telles que **Fomba** [180] 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.

Nos résultats montrent que la différence est significative entre les cas malades et les cas témoins  $p=0,000$  ce qui concorde avec l'étude de **Badid** [181] qui a noté 57,14% de quoi et un  $p=0,032$ .

Donc les femmes avec un niveau d'instruction bas n'ont pas toujours une idée sur les facteurs de risques et comment les éviter. Elles n'ont pas la sensibilisation suffisante pour faire un dépistage précoce donc l'accumulation et l'exposition à long terme aux facteurs de risques provoque un cancer de sein chez cette catégorie de femme par rapport aux femmes cultivées ayant un niveau supérieur où le pourcentage de leur manifestation d'un cancer du sein est faible de 16,12%.

## II. Discussion données anthropométriques et gynéco-obstétriques

### II.1. Obésité et indice de masse corporelle IMC

Les résultats obtenus montrent que le cancer du sein touche en premier lieu les femmes en surpoids 36,29%, classées selon leur indice de masse corporelle ensuite les femmes obèses avec un pourcentage de 35.48%, ce résultat est similaire à l'étude de **Madjboue [182]**. La différence entre l'IMC du groupe témoin et celui du groupe sain soit statistiquement significative  $p=0,019$ , ce résultat est similaire à celui de **Boivin et al [176]**  $p < 0,0001$

Probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre. Toutefois, l'obésité serait associée à un risque réduit chez les femmes avant la ménopause en raison de l'augmentation des cycles anovulatoires qui donnent lieu à une diminution du niveau d'œstrogènes circulants. L'excès de tissu adipeux en particulier après la ménopause entraîne l'augmentation de la production du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes le tissu adipeux est également un site privilégié de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatase des androgènes dans le tissu adipeux est parmi les plus importantes sources d'œstrogènes circulants [5].

### II.2. Age à la ménarche

La puberté précoce expose les femmes aux hormones féminines pendant une période plus longue, augmentant ainsi le risque de cancer du sein [120]. L'âge des premières règles moins de 13 ans est retrouvé chez 25 patientes avec un pourcentage de 20,16%.

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 [183].

Dans notre population étudiée, la répartition de l'échantillon selon l'âge de ménarche a révélé une différence significative  $p=0,001$ . Ceci s'aligne avec les travaux de **Drissi et al**



2019 [120] avec un  $p=0,01$  et **Alakhras et al [184]**. D'autres études de **Henaoui et al [185]** et **Msolly et al [186]** ont montré que l'âge précoce de la ménarche ne constitue pas un facteur de risque pour le CS.

### II.3. Nombre de grossesse

Le résultat obtenu montre qu'il n'y a pas une différence significative  $p=0.121$  entre les malades et les témoins. Le groupe le plus fréquent est les femmes qui ont plus de deux grossesses avec un pourcentage de 68,54%, ce résultat est similaire à l'étude de **Drissi et al [120]** avec un  $p=0,13$  et un pourcentage de 62,6%.

Il semble que le nombre de grossesse n'est pas aussi important que l'âge de grossesse. Ce dernier détermine l'augmentation ou la diminution de ce facteur de risque ainsi plus la femme est âgée plus le facteur de risque augmente donc cette augmentation est liée spécialement à l'âge car chez le femme jeune l'organisme a la capacité cellulaire de réparer les dommages de l'ADN ou à détruire les cellules anormal tandis que 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.

### II.4. Age de la première grossesse

Dans notre étude aucune différence significative n'est retrouvée entre les cas et les témoins concernant l'âge à la première grossesse  $p=0.339$  ce résultat est similaire à l'étude de **Henaoui et al [185]**, d'autres études s'opposent à notre résultat **Guerrero et al** en 2017 [187] et **Ghiasvand et al** en 2011 [188].

D'après les données le risque du CS semble augmenter lors d'une première grossesse à terme tardive dans notre enquête le nombre des femmes qui ont une 1ere grossesse après 35 ans est de 7 femmes avec un pourcentage de 6,42% c'est à dire la majorité de nos patientes ont eu leurs premières grossesses avant 35 ans ce qui diminue ce facteur de risque dans notre échantillon.

### II.5. Age de la dernière grossesse

Pour cette série d'étude la différence est statistiquement significative avec une valeur de  $p=0,000$  ce résultat concorde avec l'étude de **Albrektsen et al [189]** avec une valeur de  $p=0,002$ .

Nos patientes ayant une dernière grossesse après 35 ans représente 54 femmes 49,54%.

Une dernière grossesse à terme tardive est associée à une augmentation du risque de cancer du sein. L'augmentation du risque est plus marquée chez les femmes non ménopausées. Il semble qu'il diminue lorsque la dernière grossesse survient avant 30 ans et est accru si elle survient après 35 ans.

## II.6. Parité

La comparaison des femmes selon la présence ou l'absence de parité n'a pas révélé une différence significative  $p=0,240$ . Ce résultat s'oppose avec l'étude de **Drissi et al [120]** avec une valeur de  $p=0,04$ .

On suppose que la parité n'est pas autant importante que la répartition de la parité. C'est-à-dire le fait d'avoir des enfants et l'allaitement diminuent le risque de cancer. L'âge à la première grossesse menée à terme est un facteur bien connu : plus la première grossesse est tardive, plus le risque de cancer du sein augmente, avec une estimation à +3% par année supplémentaire. De plus, pour un âge égal à la première grossesse, plus le nombre d'enfants augmente, plus le risque diminue, avec une estimation de -8% par enfant ; cette diminution concerne essentiellement le cancer du sein post ménopausique. En revanche, il a été montré que le nombre d'avortements spontanés ne modifiait pas le risque de cancer du sein.

## II.7. Répartition de la parité

Dans notre étude, il ressort que les multipares sont les plus touchées par le cancer du sein avec 62,09%. Nos résultats rejoignent les travaux d'**Ouedraogo [190]**.

Le risque lié à la nulliparité est faible dans notre étude, seulement 2,41% des patientes étaient nullipares. En effet, pour la plupart des études, la nulliparité n'est pas considérée comme un facteur lié significativement au cancer du sein. Ce résultat est similaire à aux études de **Henaoui [185]**, **Huiyan [191]** et **Reza ghiasvand [192]**. En revanche les résultats d'une étude faite au Maroc par **Khalis et al [193]** en 2011 et une autre étude faite à Oran par **Alakhras et al [184]** en 2011 divergents de nos résultats.

La distribution de notre échantillon en fonction de la répartition de la parité a révélé une différence significative ( $p=0,038$ ) ce qui est similaire à l'étude de **Drissi et al** avec un  $p=0,02$ .

L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements [194].

Plusieurs mécanismes, par lesquels la multiparité influence le risque de cancer du sein, sont connus ou supposés. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, car au cours de la grossesse se provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium donc le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires.

### **II.8. Allaitement**

Nos données recueillies ont révélé une différence significative  $p=0,004$ . Ceci est le cas de la plupart des études qui favorise clairement l'effet protecteur de l'allaitement comme l'étude de **Beral** [137].

L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées [195]. Cet effet protecteur peut être expliqué par un degré de différenciation cellulaire plus important chez les femmes allaitantes la différenciation des cellules mammaires est encore améliorée par l'allaitement [120].

Afin de produire du lait efficacement, les cellules de l'épithélium mammaire achèvent leur maturation. Ainsi, les lobules sont optimisés et sont moins sensibles aux œstrogènes et aux cancérogènes. Le mécanisme mentionné concerne le fait que la production de lait permet l'exfoliation des tissus mammaires, ce qui contribue à éliminer les cellules potentiellement porteuses de dommages à l'ADN [120].

### **II.9. Durée de l'allaitement**

Dans notre étude la comparaison de la durée d'allaitement entre le groupe malade et le groupe sain a révélé une différence significative ( $p=0,019$ ). En effet, plus la durée d'allaitement est longue plus le risque du cancer du sein est diminué. En revanche, pour une courte durée de moins de 6 mois l'allaitement est associé au risque du cancer du sein (OR=1.61 IC à 95% : 0,7 à 3,01). Les femmes allaitantes de moins d'un an ont un risque de OR=1,45 IC à 95% : 0,7 à 3,01). Nos résultats rejoignent certaines études comme celles de **Henaoui** [185], **Zheng** [196] et **Sarmento de Almeida** [197].

La période d'allaitement est également une période d'exposition aux œstrogènes plus faible lorsque la période d'aménorrhée est plus longue, réduisant ainsi l'exposition cumulative aux œstrogènes chez les femmes. De plus, l'allaitement retarde le retour des menstruations et de la production hormonale ovarienne. D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein [198].

### II.10. 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 lié à la production prolongée des hormones ovariennes [199].

Notre résultat montre que la fréquence de pourcentage entre les patientes non ménopausées 59,67% est légèrement supérieure que la fréquence des patientes ménopausées 40,32%. Une différence statistiquement significative a été révélée entre les cas et les malades avec une valeur de  $p=0.032$ . Lorsque la glande mammaire est exposée pendant longtemps à la sécrétion d'œstrogènes, la femme est exposée à la maladie.

Une étude d'**Ouedraogo** [190] a montré que le pourcentage des patientes non ménopausées (45.3%) est inférieur à celles des patientes ménopausées (54.7%).

### II.11. Age à la ménopause

Dans notre série 40,32% des femmes étaient ménopausées, 74% des femmes ménopausées après l'âge de 45 ans, 12% après l'âge de 55 ans (6 femmes) avec une différence significative  $p=0,000$  nos résultats concordent avec l'étude de **Espié** [200].

En revanche, une étude américaine de **Guerrero** [201] retrouve une différence non significative avec  $p=0,33$ .

Cette association entre l'âge à la ménopause et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes [7], ce qui expose la femme à une période plus prolongée à ces hormones qui favorisent les récepteurs hormonaux à une mauvaise multiplication cellulaire l'activation des récepteurs de facteurs de croissance induit un signal provoquant des mitoses favorables à la croissance tumorale surtout la surexpression de l'oncogène HER2 qui représente un facteur de mauvais pronostic pour les patientes.

## II.12. Type de la ménopause

Pour les femmes malades on a noté 40,32% ménopausé naturellement et 28,22% ménopausée artificiellement à cause du traitement du CS c'est le Décapetpyl Analogue de l'hormone entraînant la libération de gonadotrophines. La triptoréline est un décapeptide de synthèse analogue de la GnRH naturelle (hormone de libération des gonadotrophines). Les études conduites dans l'espèce humaine comme chez l'animal ont montré, qu'après une stimulation initiale, l'administration prolongée de triptoréline entraîne une inhibition de la sécrétion gonadotrope, supprimant par conséquent, les fonctions testiculaire et ovarienne. A la suite de certaines études animales, un autre mécanisme d'action a été évoqué : effet gonadique direct par diminution de la sensibilité des récepteurs périphériques à la GnRH [202].

## II.13. Diabète

D'après nos résultats le fait d'être diabétique (type 2) expose au risque du cancer du sein, en retrouvant une différence significative  $p=0,031$  et (OR=4,77 IC à 95% : 1,01 à 22,25) comme dans une étude faite en Australie de **Hardefeldt** [203] (OR=1,2 IC à 95% : 1,2 à 1,4), une autre étude de **Boyle** avec OR=1,3. Tandis que d'autres études montrent que la relation entre diabète type 2 et le cancer du sein n'est pas significative : **Drissi** [120] avec  $p=0,38$  et **Nait Behloul** [5] avec  $p=0,2$ .

Cette association CS et DT2 est en partie liée aux facteurs de risque communs, tels que l'âge, le surpoids ou l'obésité ainsi que le manque d'activité physique [132].

### II.13.1. Hyperinsulinisme

D'une part, l'activation des récepteurs à l'insuline et des récepteurs de facteurs de croissance induit un signal provoquant des mitoses favorables à la croissance tumorale [133]. D'autre part, l'hyperinsulinisme induit une diminution de la synthèse hépatique des globulines liées aux hormones sexuelles, ce qui augmente leur biodisponibilité [204]. Ainsi, cette hyperœstrogène relative peut contribuer à l'augmentation du risque de CS [205]. Par ailleurs, l'hyperinsulinisme stimule la synthèse des androgènes par l'ovaire en préménopause et contribue à l'augmentation du taux d'œstrogène [206].

### II.13.2. Hyperglycémie

Elle induit des erreurs dans le génome et favorise la prolifération de cellules cancéreuses [134]. Une des erreurs communément retrouvée est un signal augmenté de la 3 phosphoinositide kinase (PI3 K). La PI3 K joue un rôle à la fois sur la croissance cellulaire et sur la régulation du métabolisme glucidique. Lorsque la PI3 K est activée, elle augmente la consommation de la cellule en glucose et ainsi favorise sa prolifération [134].

### II.14. Troubles hormonaux

Dans cette étude la différence est significative concernant les troubles hormonaux  $p=0,000$  avec un pourcentage de 50,80% des femmes dans notre population, ( $OR=2,97$ ) par contre l'étude faite par **Drissi et al [120]** affirme que la différence entre les malades et les sains n'est pas significative avec un  $P=0,13$ .

Donc une puberté précoce, une ménopause tardive, une grossesse tardive constituent chacune une situation à risque tumoral. L'explication classique repose sur le schéma selon lesquels les œstrogènes favoriseraient la prolifération tissulaire mammaire et exposerait donc à un risque tumoral [207].

### II.15. Hypovitaminose D

Plusieurs études soulignent également que la carence en vitamine D est souvent associée au développement du cancer du sein. Il en va de même dans la population de l'étude où l'hypovitaminose., un apport alimentaire en vitamine D combiné à une exposition au soleil réduirait le risque de cancer du sein. Il a également été suggéré une relation inverse entre un apport élevé en vitamine D et une réduction du risque de cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées. De plus les patientes atteintes d'un cancer du sein avec des niveaux élevés de vitamine D ont deux fois les taux de guérison. Le mécanisme protecteur de la vitamine D n'est pas entièrement compris. Cependant, il semble que le calcitriol, la forme active de la vitamine D, réduit l'activité de l'aromatase, une enzyme qui favorise la synthèse des œstrogènes. Par exemple, la vitamine D peut limiter l'exposition aux œstrogènes [120].

Le manque de la vitamine D est un facteur de risque dans notre étude très important, 53,22% des femmes de notre population ont une hypovitaminose D avec un  $OR=2,3$ , avec une différence significative  $p=0,01$ , l'étude de **Drissi et al [120]** n'a pas montré de différence significative  $p=0,06$ .

### II.16. Traitement de l'irrégularité du cycle

Bien que la différence soit significative entre les deux groupes  $p=0,000$ ,  $OR=7,13$  26,61% utilisés le traitement de l'irrégularité du cycle dans notre population étudiée similaire à l'étude de **Drissi et al [120]** avec pourcentage de 8,5% avec un  $OR = 1,93$ .

En cas de dérèglement hormonal, des traitements hormonaux pourront rétablir des règles plus régulières comme ils pourront bouleverser les facteurs de croissance des cellules et les récepteurs hormonaux d'une autre côté. Un déficit en progestérone peut, par exemple, être compensé par la prise d'un progestatif la deuxième partie du mois. Un stérilet hormonal permet également d'éviter les règles abondantes d'origine hormonale [208].

### II.17. Inducteurs d'ovulation

Les femmes dans notre série ont une différence respectivement significative pour l'utilisation des inducteurs d'ovulation entre les cas malades et les témoins. 20,96% des malades, avec une valeur  $p=0,000$  et  $OR = 6,31$ . L'étude de **Drissi et al [120]** montre la même différence significative où  $p=0,008$ , 10,8% des femmes malades exposées au risque avec un  $OR=2,34$ .

Deux études ont montré une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du sein chez les patientes exposées à des TIO. La première de **Calderon [209]**. Retrouvait 32 cas de cancers mammaires au sein d'une cohorte de 567 femmes exposées aux TIO pendant les 29 années de suivi :  $OR = 1,65$  ;  $IC95 (1,15-2,36)$ . La deuxième étude [29], plus récente, de **Reigstad [210]**. Comportant 141 cas de cancer du sein parmi une cohorte de 16 626 femmes ayant bénéficié d'une FIV, a retrouvé une augmentation significative du risque mammaire ( $OR = 1,20$  ;  $IC95 [1,01-1,42]$ ), avec un suivi de 16 ans.

L'étude de cohorte de **Terry [211]** a montré une diminution significative du risque de cancer du sein.

On sait que les estrogènes stimulent la croissance cellulaire des cellules RE+. Par conséquent, au niveau cellulaire, ce ne sont pas les molécules elles-mêmes qui ont un effet promoteur de la croissance cellulaire, mais l'hyper estrogène qu'elles induisent. Ceci contribue à expliquer la complexité des interactions entre les différents TIO et les différentes cellules constituant les tumeurs mammaires et leur environnement [212].

## II.18. Contraception orale

Dans notre étude la plupart des femmes prennent les contraceptions orales même à des âges avancés, la prise des contraceptifs oraux est un facteur associé au risque de cancer du sein avec une différence significative  $p=0,021$  et  $OR=1,84$ .

Une étude de **Drissi et al [120]** faite au Maroc exprime que la différence est significative avec un  $P=0,0001$  et  $OR=2,24$ .

Ainsi, l'utilisation de contraceptifs oraux oestroprogestatifs serait responsable d'un risque accru de cancer du sein chez les femmes de notre étude, ce qui est cohérent avec une étude cas-témoins de **Engel [213]** suggérant que l'utilisation de contraceptifs oraux, en particulier à un jeune âge (avant la première grossesse), est associé à un risque accru de cancer du sein avant la ménopause. De même, une méta-analyse de **Morère [214]** de 54 études épidémiologiques a montré que le risque de développer un cancer du sein augmente de 24% chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux.

La majorité des recherches révèle que la prise de contraception orale n'augmente pas le risque de cancer du sein selon y compris l'étude de **Saglier [207]**.

## II.19. Durée de contraception orale

L'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulteront sera important [137].

La différence n'est pas significative  $p=0,079$ . 51,89% à long terme (plus de 5 ans) ; ce qui est similaire à l'étude de **Drissi et al [120]**  $P=0,09$  et 62,3%.

Même, si on prend en considération la longue durée d'utilisation (15ans), la liaison reste toujours non significative, même le risque n'est pas influencé significativement par l'âge du début de la prise des CO ( $P=0,4$ ) [5].

## II.20. Traitement hormonal substitutif

Dans cette série les résultats montrent que la différence n'est pas significative  $p=0,056$ , 19 cas avec un pourcentage de 38%, ce résultat est similaire à l'étude de **Drissi et al [120]**  $p=0,3$  et 3,3%.

Bien que la méta-analyse d'Oxford de **Fournier [215]** rassemblait 90 % des données épidémiologiques disponibles sur la relation entre prise de THS et risque de cancer du sein. Les données provenaient de 15 enquêtes de cohorte et de 36 enquêtes cas-témoins, réunissant



près de 53 000 cas de cancer du sein invasif. La plupart de ces enquêtes avaient été réalisées en Amérique du Nord ou en Europe. Au total, 21 pays étaient représentés. Permettait de conclure à un risque de cancer du sein invasif plus élevé chez les utilisatrices d'un THS que chez les non-utilisatrices (RR = 1,14, écart type = 0,003).

Dans nos données recueillies la majorité des patientes n'ont pas utilisé un THS ce qui explique la significativité du résultat.

Ainsi, pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté et est attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. Il a également été montré que, chez les femmes ayant eu recours au THS à l'âge de 50 ans, et qui l'ont poursuivi durant 5, 10 et 15 ans. Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde les effets de la ménopause [7].

### **II.21. Traitement de la mastose mammaire**

Dans cette enquête la différence entre les malades et les saines est statistiquement significative  $p=0,038$ . 20,96% des femmes malades exposées l'étude de **Drissi et al [120]** montre l'inverse avec  $P=0,1$ .

Dans la plupart des cas, un traitement hormonal progestatif (pilule) est prescrit afin de limiter l'accroissement de la masse et les douleurs qu'elle entraîne. D'autres traitements sont possibles comme l'application d'un gel à la progestérone sur les seins ou, en complément (éventuellement), un traitement homéopathique [139].

### **II.22. Inflammation chronique**

Dans notre étude est un facteur associé fortement au risque de cancer du sein où  $OR=3,17$  avec une différence significative de valeur  $P=0,000$ , 47 femme malade touchée par une inflammation chronique avec un pourcentage de 37,90%.

Le problème posé par les cellules cancéreuses résiduelles est particulièrement frappant dans le cas des cancers du sein qui possèdent des récepteurs à estrogènes (ER+). Les patientes qui ont été traitées pour ce type de cancer peuvent être en rémission pendant une très longue période (parfois plus de 12 ans), ce qui laisse présager une guérison complète, pour ensuite voir la tumeur réapparaître subitement et menacer leur vie [216].

Plusieurs observations suggèrent un rôle important de l'inflammation chronique parmi les facteurs responsables de ce réveil des cellules cancéreuses dormantes. Chez les survivantes d'un cancer du sein, par exemple, un taux élevé de la protéine C réactive (un marqueur de la présence de conditions inflammatoires) est associé à une réduction significative de la survie.

De plus, certaines conditions connues pour déclencher l'inflammation, comme le tabagisme, sont également associées à un risque accru de récurrence et de mortalité chez ces patientes [216].

### III. Facteurs de risque chimiques

#### III.1. Utilisation du soutien-gorge la nuit

Notre étude montre que l'utilisation du soutien-gorge durant la nuit est un facteur fortement associé au risque du cancer du sein, avec un OR= 11,77 l'utilisation du soutien est un facteur de risque très important avec une différence significative entre les malades et les saines  $p=0,000$

Une étude sur 4700 femmes **Sydney Ross Singer** [217] et sa femme ont étudié les habitudes de 4700 femmes américaines dont la moitié ont eu le cancer du sein. Et non une étude comparative entre africaines et américaines comme certains laissent penser) Il a démontré notamment que les femmes qui portent des soutien-gorge pendant 18 à 24 heures par jour ont 125 fois une plus grande incidence du cancer du sein que celles qui n'en portent pas du tout.

Donc le soutien-gorge comprime les divers ganglions et canaux lymphatiques et les toxines ne sont plus éliminées naturellement par le drainage lymphatique et s'accumulent dans le sein faisant apparaître au fil du temps kystes fibro-kystes et tumeurs cancéreuses [141].

#### III.2. Utilisation des produits cosmétiques

Dans notre étude 114 femmes utilisent les déodorants et les produits chimiques, il y a une différence significative  $P=0,014$ , les résultats montrent que l'utilisation de déodorant est un facteur de risque avec un OR=6,091.

A plupart de ces cancers se développent dans la partie supérieure externe du sein, la plus proche de l'aisselle. Cette zone est également la plus proche des ganglions lymphatiques exposés aux déodorants. Or, les ingrédients actifs des déodorants, des composés à base d'aluminium, bloquent les glandes sudoripares pour empêcher la transpiration d'atteindre la surface de la peau [218].

Certaines recherches ont suggéré que ces composés d'aluminium peuvent être absorbés par la peau et causer des changements dans les récepteurs d'œstrogènes des cellules

mammaires. L'œstrogène favorise la croissance des cellules mammaires cancéreuses et non cancéreuses, de sorte qu'il a été suggéré que ces composés à base d'aluminium pourraient représenter un facteur de risque de développement du cancer du sein [218].

#### **IV. Facteurs de risques génétiques**

##### **IV.1. Antécédents familiaux d'un cancer**

Notre enquête confirme que l'existence d'un parent ayant un autre type de cancer est associé significativement au risque du cancer du sein OR= 2,44 IC à 95% : 1,45 à 4,12, une étude chinoise cas témoin de **Zhou [219]** montrent également une association entre le risque d'un cancer du sein et les antécédents familiaux d'autres cancers avec OR=2,13

Une forme d'agrégation familiale peut être évoquée en présence d'antécédents de cancer mammaire dans l'anamnèse familiale, sans pour autant retrouver les critères habituels des formes héréditaires (jeune âge au diagnostic, antécédents de cancer ovarien, lien du premier degré entre les personnes affectées, atteinte bilatérale, cancer du sein chez un homme, etc.). Ces formes représentent 15 à 20 % de l'ensemble des cancers du sein. En général, dans ce contexte, les cancers surviennent plus tardivement et touchent moins de femmes que dans les situations héréditaires présentant un mode de transmission autosomique dominant. Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués pour expliquer ces agrégations familiales, dont des facteurs environnementaux communs aux différents membres de la famille (alimentation, statut socioéconomique, exposition hormonale, âge lors de la première grossesse) et/ou des facteurs de risques génétiques familiaux encore non déterminés, mais certainement de pénétrance faible à modérée, pouvant aussi être impliqués dans une composante multi génique [42].

##### **IV.2. Lien de parenté du cancer**

La différence est significative avec valeur  $p=0,039$

Le risque augmente avec un OR= 1,31 lorsque la maladie s'est développée chez une parente de 1<sup>er</sup> degré, et diminué quand la maladie s'est développée chez une parente de 2<sup>ème</sup> degré OR=1,1.

L'étude de **Nait Behloul [5]** montre qu'un proche parent de 1<sup>er</sup> degré ayant un autre type de cancer représente un facteur associé au risque de cancer du sien avec un OR=2,2 et p=0,001

De manière générale, L'histoire familiale est associée, à un risque accru de cancer du sein, pour toute forme de parenté et l'excès de risque est plus marqué chez les jeunes femmes et lorsque la maladie s'est manifestée chez une proche parente (mère, fille ou sœur...), avant l'âge de 50 ans [220].

### IV.3. Antécédents familiaux d'un cancer du sein

La présence d'antécédents familiaux de cancer du sein augmente le risque et notre étude confirme ça ainsi un OR=2,82 IC à 95% : 1,59 à 5 les résultats de **Pelletier [221]**.

Des études en Amérique de **Guerrero [187]**, **Kabat [222]** et **Zheng [196]** montrent que le risque familial est faiblement associé et non significatif

Les cancers du sein peuvent schématiquement être répartis en deux catégories : les cas isolés ou sporadiques, soit en l'absence d'autres cas dans l'histoire familiale et les cas associés à la présence d'autres parents ayant présenté des cancers du sein, regroupant les formes héréditaires liées à BRCA1/BRCA2, les formes héréditaires liées à d'autres gènes de prédisposition et les agrégations familiales. Une des formes familiales les plus anciennes de cancer du sein a été rapportée en 1866 par Paul Broca, médecin, anatomiste et anthropologue français. À partir de l'étude de l'arbre généalogique de son épouse, ce brillant scientifique avait émis l'hypothèse de cancers liés à l'hérédité [42].

### IV.4. Lien de parenté du cancer du sein

La différence est significative avec valeur p=0,004. Le risque augmente avec un OR= 1,19 lorsque la maladie s'est développée chez une parente de 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré.

Une étude faite à Oran de **Nait Behloul [5]** montre que le risque au 1<sup>er</sup> degré avec OR=4,1 et diminué à 1,9 en cas de parenté au second degré, le risque retrouvé en cas de lien de parenté au 3<sup>ème</sup> degré est de 1,3 avec p=0,26 non significatif

Le pourcentage qu'une femme de 30 ans, ayant une mère ou une sœur atteinte d'un cancer du sein, développe cette pathologie avant l'âge de 70 ans est situé entre 7% et 18% [223] [224].

## V. Discussion clinique

### V.1. Siège de tumeur

Selon les sujets atteints Le cancer touche les deux seins soit le droit ou le sien gauche avec respectivement les pourcentages 37,09% et 58,06%, notre résultat est similaire à une étude de **Taleb-Bendiab [225]**. Et est différent d'autre étude de **Terki [226]** qu'elle montre la prédominance du sien droit 52,5%.

On suppose ici que le risque d'avoir un cancer de sein soit dans le sein droit ou gauche cela est lié à l'allaitement ça veut dire qu'il y a des femmes qui allaitent avec une seule coté du sein et ignorent l'autre côté, tant que l'allaitement est un facteur protecteur du CS donc le risque du sein qui n'a pas suffisamment allaité est plus fort que le sein qui allaite quotidiennement. Ce qui fait l'accumulation du lait favorisant ainsi un dérèglement au niveau des cellules du sein.

### V.2. Bilatéralité de la tumeur

Pour certaines femmes malades les tumeurs touchant les deux seins à la fois représentant un pourcentage de 4,83%, la bilatéralité est 4,4% dans l'étude de **Terki [226]** et le résultat de **Taleb-Bendiab [225]**.

### V.3. Métastase

Concernant la métastase nos résultats ont marqué 81,45% patientes qui n'ont pas manifesté une métastase comme chez l'étude de **Galant [227]**, et 16,93% patientes ayant déjà manifester une métastase similaire à l'étude de **Gobbini [228]**.

Chez les patientes nouvellement diagnostiquées, on estime entre 4% et 6% le taux de patientes métastatiques d'emblée. Les patientes avec un cancer du sein stade IV représente environ en France 25% de la population des cancers du sein métastatiques [228].

*Conclusion et*

*Perspective*

### *Conclusion et Perspective*

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

Ainsi, l'exploration des facteurs hormonaux des participantes à notre étude a soulevé l'existence de plusieurs éléments, appelés facteurs de risque de cancer du sein tels que l'apparition précoce des règles, l'absence d'enfants ou les grossesses tardives, l'allaitement à court terme, l'utilisation de contraceptifs oraux en cas d'hypovitaminose D et surtout l'utilisation d'un soutien-gorge la nuit et l'utilisation des produits chimiques. 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.

Certains de ces résultats doivent néanmoins être complétés. Des études plus ciblées sur des populations féminines plus importantes peuvent être menées pour explorer l'association entre chacun de ces facteurs hormonaux et la survenue d'un cancer du sein chez les femmes de Tébessa.

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.

*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- **Ferley, J.** 2018. Organisation mondiale de la santé. Récupéré sur <https://www.who.int>
- 3- **Roman R, Viguier 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° special: 2-4 pp.
- 4- **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.
- 5- **Nait Behloul, N.** 2018. Etude Des Facteurs De Risque Du Cancer Du Sein Féminin Dans La Wilaya D'Oran Faculté De Médecine D'Oran Ahmed Ben Bella, Oran. <https://theses.univ-oran1.dz/document/1012018042t.pdf>
- 6- **Cherif, M. H., Kara, L., Atoui, S., & Boudefar, F.** **Données épidémiologiques du cancer dans l'Est et le Sud-est Algérien.** 2014-2017. Algerian Journal of Health Sciences, 13.
- 7- **Nkondjock, A., & Ghadirian, P.** 2005. Facteurs de risque du cancer du sein. Médecine/sciences, 21(2), 175-180.
- 8- **Globocan.** 2020. Algeria. World Health. Organization International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-fact-sheets.pdf>
- 9- Adapté du **Registre de cancer service oncologie EPH bouguerra boulaares Bakaria-Tebessa.** Consulté le 31 janvier 2021.
- 10- **Marieb, E. N.** 2006. Essentials of Human Anatomy & Physiology. (8th Édition). San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummings.
- 11- **Jaba S.** 2016. Cancer du sein chez la femme jeune Facteurs de risque et prévention. Thèse Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine.06-08-09
- 12- **Verbeke S.** 2010. Etude des voies de signalisation du récepteur p75 NTR Implique dans la croissance des cellules de cancer du sein. Université de Lille.
- 13- **Martini, F. Timmons H., M., Tallitsch, R. B.** 2009. Human Anatomy. (6th Édition). San Francisco: Pearson Benjamin Cummings.
- 14- **Runbin P., Hansen JT.** 2012. TNM Staging Atlas with Oncoanatomy. (2nd Édition). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. Extrait de : <http://www.lwwoncology.com>.

- 15- **Bellel, MS, Boukhalef, Y.**2018. Etude statistique, histologique et moléculaire du cancer dans la région de Constantine. Université des Frères Mentouri Constantine. <https://fac.umc.edu.dz/snv/>
- 16- **Biology of the mammary gland.**2010. glandes mammaires [.http://mammary.nih.gov](http://mammary.nih.gov)
- 17- **Russo J, and Russo I.H,** 2004. Development of the human breast. *Maturitas* 49 : p.215
- 18- **Khalil, A. I., Bendahhou, K., Mestaghanmi, H., Saile, R., & Benider, A.** 2016. Cancer du sein au Maroc : profil phénotypique des tumeurs. *The Pan African Medical Journal*, 25.
- 19- **Belkacem Hacherfi, S.** 2011. Recherche de mutations récurrentes sur le gène BRCA1 impliqué dans la prédisposition au cancer du sein héréditaire chez des jeunes patientes de l'ouest algérien (Doctoral dissertation, Université d'Oran1-Ahmed Ben Bella).
- 20- **Marc E,** 2010. Guide Affection longue durée – Cancer du sein.
- 21- **Trojani, C.** 2013. Le cancer du sein pendant la grossesse : conséquences maternelles, obstétricales, fœtales et cancéreuses de la prise en charge. p 09
- 22- **Schnitt, S.J.** 2003. Benign breast disease and breast cancer risk : morphology and beyond. *Am J Surg Pathol* 27,836-41.
- 23- **Simoès, D.** 2013. Etude de la fonction de TFF1 dans le cancer du sein (Doctoral dissertation, Strasbourg).
- 24- **Tavassoli, F. A.** 2008. Lobular and ductal intraepithelial neoplasia. *Der Pathologe*, 29(2), 107-111.
- 25- **Maisonnette, Y., & Sautière, J.** 2009. Le cancer du sein. *N Spécial : PP*.
- 26- **Beghin, A.** 2007. Implications de la protéine ARL2 dans le phénotype tumoral et les mécanismes de chimiorésistance dans le cancer du sein (Doctoral dissertation, Université Claude Bernard-Lyon I).
- 27- **Lacroix-Triki, and Penault-Llorca, F.** 2017. Classification TNM Pour Le Cancer Du Sein (8<sup>e</sup> édition) [Electronic Version] *Correspondances Onco-Therapeutic*, 129.
- 28- **Puddu, M., & Tafforeau, J.** 2005. Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans. *Nr, 1*, 1-267.
- 29- **Sarah, M.**2014. Cancers du sein et Immunologie antitumorale. Université de Reims Champagne-Ardenne, Ecole doctorale Science des Technologie Sante (547) (Doctoral dissertation, Doctoral thesis).
- 30- **Monbelli S,** 2014. Cancer du sein et immunologie anti tumoral. Thèse soutenue Dir. Pr.Hervé Curé P24-25
- 31- **Lecarpentier, J.** 2012. Étude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé (Doctoral dissertation, Paris 11).

- 32- **Perou, C. M., Sørlie, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Rees, C. A., ... & Botstein, D.** 2000. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747-752.
- 33- **Yager, J. D., & Davidson, N. E.** 2006. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 354(3), 270-282.
- 34- **Platet, N., Cathiard, A. M., Gleizes, M., & Garcia, M.** 2004. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion. *Critical reviews in oncology/hematology*, 51(1), 55-67.
- 35- **Kapoor, A., & Vogel, V. G.** 2005. Prognostic factors for breast cancer and their use in the clinical setting. *Expert review of anticancer therapy*, 5(2), 269-281.
- 36- **Nielsen, T. O., Hsu, F. D., Jensen, K., Cheang, M., Karaca, G., Hu, Z., ... & Perou, C. M.** 2004. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clinical cancer research*, 10(16), 5367-5374.
- 37- **Livasy, C. A., Karaca, G., Nanda, R., Tretiakova, M. S., Olopade, O. I., Moore, D. T., & Perou, C. M.** 2006. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Modern pathology*, 19(2), 264-271.
- 38- **Sørlie, T., Tibshirani, R., Parker, J., Hastie, T., Marron, J. S., Nobel, A., ... & Botstein, D.** 2003. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the national academy of sciences*, 100(14), 8418-8423.
- 39- **Hu, Z., Fan, C., Oh, D. S., Marron, J. S., He, X., Qaqish, B. F., ... & Perou, C. M.** 2006. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC genomics*, 7(1), 1-12.
- 40- **Bertucci, F., Finetti, P., Cervera, N., & Birnbaum, D.** 2008. Prognostic classification of breast cancer and gene expression profiling. *Medecine Sciences : M/S*, 24(6-7), 599-606.
- 41- **Korichi, M.** 2016. Randomisation Mendélienne des Facteurs De Risque De Survenu De Cancer Su Sein D'une Population De Ouargla (Published). *Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie Et Sciences De La Terre Et De L'univers*, Tlemcen.
- 42- **Viassolo, V., Ayme, A., & Chappuis, P. O.** 2016. Cancer du sein : risque génétique. *Imagerie de la Femme*, 26(2), 95-104.
- 43- **Chompret, A.** 2005. Diagnostic génétique du cancer du sein et de l'ovaire héréditaire : Clinical and molecular diagnosis of inherited breast-ovarian cancer. *Imagerie de la Femme*, 15(1-2), 76-92.

- 44- **Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., Seal, S., Mangion, J., ... & Stratton, M. R.** 1995. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*, 378(6559), 789-792.
- 45- **Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P. A., Harshman, K., Tavtigian, S., ... & Ding, W.** 1994. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266(5182), 66-71.
- 46- **Mincey, B. A.** 2003. Genetics and the management of women at high risk for breast cancer. *The oncologist*, 8(5), 466-473.
- 47- **OrphaSchool** - Transmission des maladies génétiques. Module de formation en ligne réalisé par Orphanet. <http://www.orpha.net/orphaschool/elearn1.htm>
- 48- **Foulkes, W. D.** 2008. Inherited susceptibility to common cancers. *New England Journal of Medicine*, 359(20), 2143-2153.
- 49- **Pagon, R. A., Adam, M. P., Ardinger, H. H., Wallace, S. E., Amemiya, A., & Bean, L. J. H.** 2016. GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
- 50- **Rouault, A.** 2013. Etude génomique des cancers du sein familiaux liés à une mutation constitutionnelle du gène BRCA2 (Doctoral dissertation, Bordeaux 2).
- 51- **Mueller, C. R., & Roskelley, C. D.** 2002. Regulation of BRCA1 expression and its relationship to sporadic breast cancer. *Breast Cancer Research*, 5(1), 1-8.
- 52- **Xu, C. F., Chambers, J. A., & Solomon, E.** 1997. Complex regulation of the BRCA1 gene. *Journal of Biological Chemistry*, 272(34), 20994-20997.
- 53- **Fortin, J.** 2005. Analyse génomique et transcriptionnelle des gènes de susceptibilité aux cancers du sein et de l'ovaire BRCA1 et BRCA2 chez les Canadiennes françaises.
- 54- **Réseaurose.**2016. Principaux gènes associés au cancer BRCA1. <https://www.reseaurose.ca/2016/08/05/brca1/>
- 55- **Scully, R, Anderson, SF, Chao, DM, Wei, W., Ye, L., Young, RA, ... et Parvin, JD.** 1997. BRCA1 est un composant de l'holoenzyme ARN polymérase II. *Actes de l'Académie nationale des sciences*, 94 (11), 5605-5610.
- 56- **Scully, R, Puget, N., et Vlasakova, K.** 2000. Blocage de l'ADN polymérase, recombinaison des chromatides sœurs et gènes BRCA. *Oncogène*, 19 (53), 6176-6183.
- 57- **Wang, SC, Lin, SH, Su, LK et Hung, MC.** 1997. Modifications de l'expression BRCA2 pendant la progression du cycle cellulaire. *Communications de recherche biochimique et biophysique*, 234 (1), 247-251.

- 58- **Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P. A., Harshman, K., Tavtigian, S., ... & Ding, W.** 1994. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*, 266(5182), 66-71.
- 59- **Meza, J. E., Brzovic, P. S., King, M. C., & Klevit, R. E.** 1999. Mapping the functional domains of BRCA1: interaction of the ring finger domains of BRCA1 and BARD1. *Journal of Biological Chemistry*, 274(9), 5659-5665.
- 60- **Rodriguez, J. A., & Henderson, B. R.** 2000. Identification of a functional nuclear export sequence in BRCA1. *Journal of Biological Chemistry*, 275(49), 38589-38596.
- 61- **Thompson, M. E., Robinson-Benion, C. L., & Holt, J. T.** 2005. An amino-terminal motif functions as a second nuclear export sequence in BRCA1. *Journal of Biological Chemistry*, 280(23), 21854-21857.
- 62- **Chen, C. F., Li, S., Chen, Y., Chen, P. L., Sharp, Z. D., & Lee, W. H.** 1996. The nuclear localization sequences of the BRCA1 protein interact with the importin- subunit of the nuclear transport signal receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 271(51), 32863-32868.
- 63- **Thakur, S., Zhang, H. B., Peng, Y. I., Le, H., Carroll, B., Ward, T., ... & Weber, B. L.** 1997. Localization of BRCA1 and a splice variant identifies the nuclear localization signal. *Molecular and cellular biology*, 17(1), 444-452.
- 64- **Moisan, A. M.** 2007. Contribution des mutations dans les gènes BRCA1 et BRCA2 chez les canadiennes-françaises à risque élevé de développer un cancer du sein et/ou de l'ovaire.
- 65- **Bork, P., Blomberg, N., & Nilges, M.** 1996. Internal repeats in the BRCA2 protein sequence. *Nature genetics*, 13(1), 22-23.
- 66- **Glover, J. M., Williams, R. S., & Lee, M. S.** 2004. Interactions between BRCT repeats and phosphoproteins: tangled up in two. *Trends in biochemical sciences*, 29(11), 579-585.
- 67- **Manke, I. A., Lowery, D. M., Nguyen, A., & Yaffe, M. B.** 2003. BRCT repeats as phosphopeptide-binding modules involved in protein targeting. *Science*, 302(5645), 636-639.
- 68- **Yu, X., Chini, C. C. S., He, M., Mer, G., & Chen, J.** 2003. The BRCT domain is a phospho-protein binding domain. *Science*, 302(5645), 639-642.
- 69- **Pauli, T. T., Cortez, D., Bowers, B., Elledge, S. J., & Gellert, M.** 2001. Direct DNA binding by Brcal. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(11), 6086-6091.
- 70- **Mark, W. Y., Liao, J. C., Lu, Y., Ayed, A., Laister, R., Szymczyna, B., ... & Arrowsmith, C. H.** 2005. Characterization of segments from the central region of

- BRCA1: an intrinsically disordered scaffold for multiple protein–protein and protein–DNA interactions? *Journal of molecular biology*, 345(2), 275-287.
- 71- **Milner, J., Ponder, B., Hughes-Davies, L., Seltmann, M., & Kouzarides, T.** 1997. Transcriptional activation functions in BRCA2. *Nature*, 386(6627), 772-773.
- 72- **Nordling, M., Karlsson, P., Wahlström, J., Engwall, Y., Wallgren, A., & Martinsson, T.** 1998. A large deletion disrupts the exon 3 transcription activation domain of the BRCA2 gene in a breast/ovarian cancer family. *Cancer research*, 58(7), 1372-1375.
- 73- **Takata, M., Tachiiri, S., Fujimori, A., Thompson, L. H., Miki, Y., Hiraoka, M., ... & Yamazoe, M.** 2002. Conserved domains in the chicken homologue of BRCA2. *Oncogene*, 21(7), 1130-1134.
- 74- **Wong, A. K., Pero, R., Ormonde, P. A., Tavtigian, S. V., & Bartel, P. L.** 1997. RAD51 interacts with the evolutionarily conserved BRC motifs in the human breast cancer susceptibility gene *brca2*. *Journal of Biological Chemistry*, 272(51), 31941-31944.
- 75- **Pellegrini, L., David, S. Y., Lo, T., Anand, S., Lee, M., Blundell, T. L., & Venkitaraman, A. R.** 2002. Insights into DNA recombination from the structure of a RAD51–BRCA2 complex. *Nature*, 420(6913), 287-293.
- 76- **Spain, B. H., Larson, C. J., Shihabuddin, L. S., Gage, F. H., & Verma, I. M.** 1999. Truncated BRCA2 is cytoplasmic: implications for cancer-linked mutations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(24), 13920-13925.
- 77- **Yano, K. I., Morotomi, K., Saito, H., Kato, M., Matsuo, F., & Miki, Y.** 2000. Nuclear localization signals of the BRCA2 protein. *Biochemical and biophysical research communications*, 270(1), 171-175.
- 78- **Gudmundsdottir, K., Lord, C. J., Witt, E., Tutt, A. N., & Ashworth, A.** 2004. DSS1 is required for RAD51 focus formation and genomic stability in mammalian cells. *EMBO reports*, 5(10), 989-993.
- 79- **Finch, D., & Webb, M.** 2005. Identification and purification of a soluble region in the breast cancer susceptibility protein BRCA2. *Protein expression and purification*, 40(1), 177-182.
- 80- **Kinzler, K. W., & Vogelstein, B.** 1997. Gatekeepers and caretakers. *Nature*, 386(6627), 761-763.
- 81- **Venkitaraman, AR** 2004. Traçage du réseau reliant les protéines d'anémie BRCA et Fanconi. *Nature Reviews Cancer*, 4 (4), 266-276.
- 82- **Verhoog, LC, Brekelmans, CTM, Seynaeve, C., Van den Bosch, LMC, Dahmen, G., Van Geel, AN, ... et Klijn, JGM** 1998. Caractéristiques de survie et de tumeur des

- patientes atteintes d'un cancer du sein présentant des mutations germinales de BRCA1. *The Lancet*, 351 (9099), 316-321.
- 83- **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.
- 84- **Welsh, PL, Owens K N and King, M C**. 2000. Insights into the functions of BRCA1 and BRCA2. *Trends Genet*, 16, 69-74
- 85- **Taty, G. C. T.** 2016. Rôle des modifications de la chromatine dans la réparation des cassures double-brin de l'ADN et la stabilité génétique (Doctoral dissertation, Université Paul Sabatier-Toulouse III).
- 86- **Paull, T. T., Rogakou, E. P., Yamazaki, V., Kirchgessner, C. U., Gellert, M., & Bonner, W. M.** 2000. A critical role for histone H2AX in recruitment of repair factors to nuclear foci after DNA damage. *Current Biology*, 10(15), 886-895.
- 87- **Bochar, D. A., Wang, L., Beniya, H., Kinev, A., Xue, Y., Lane, W. S., ... & Shiekhattar, R.** 2000. BRCA1 is associated with a human SWI/SNF-related complex: linking chromatin remodeling to breast cancer. *Cell*, 102(2), 257-265.
- 88- **Fan, S., Yuan, R. Q., Ma, Y. X., Xiong, J., Meng, Q., Erdos, M., ... & Rosen, E. M.** 2001. Disruption of BRCA1 LXCXE motif alters BRCA1 functional activity and regulation of RB family but not RB protein binding. *Oncogene*, 20(35), 4827-4841.
- 89- **Cantor, S. B., Bell, D. W., Ganesan, S., Kass, E. M., Drapkin, R., Grossman, S., ... & Livingston, D. M.** 2001. BACH1, a novel helicase-like protein, interacts directly with BRCA1 and contributes to its DNA repair function. *Cell*, 105(1), 149-160.
- 90- **Ellis, N. A., & German, J.** 1996. Molecular genetics of Bloom's syndrome. *Human molecular genetics*, 5(Supplement\_1), 1457-1463.
- 91- **Iyer, N. G., Özdag, H., & Caldas, C.** 2004. p300/CBP and cancer. *Oncogene*, 23(24), 4225-4231.
- 92- **Cortez, D., Wang, Y., Qin, J., & Elledge, S. J.** 1999. Requirement of ATM-dependent phosphorylation of brca1 in the DNA damage response to double-strand breaks. *Science*, 286(5442), 1162-1166.
- 93- **Yarden, R. I., Pardo-Reoyo, S., Sgagias, M., Cowan, K. H., & Brody, L. C.** 2002. BRCA1 regulates the G2/M checkpoint by activating Chk1 kinase upon DNA damage. *Nature genetics*, 30(3), 285-289.

- 94- **Marmorstein, L. Y., Kinev, A. V., Chan, G. K., Bochar, D. A., Beniya, H., Epstein, J. A., ... & Shiekhattar, R.** 2001. A human BRCA2 complex containing a structural DNA binding component influences cell cycle progression. *Cell*, 104(2), 247-257.
- 95- **Greenblatt, M. S., Chappuis, P. O., Bond, J. P., Hamel, N., & Foulkes, W. D.** 2001. TP53 mutations in breast cancer associated with BRCA1 or BRCA2 germ-line mutations: distinctive spectrum and structural distribution. *Cancer research*, 61(10), 4092-4097.
- 96- **Yoshida, K., & Miki, Y.** 2004. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer science*, 95(11), 866-871.
- 97- **Schlegel, B. P., Green, V. J., Ladias, J. A., & Parvin, J. D.** 2000. BRCA1 interaction with RNA polymerase II reveals a role for hRPB2 and hRPB10 in activated transcription. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(7), 3148-3153.
- 98- **Anderson, S. F., Schlegel, B. P., Nakajima, T., Wolpin, E. S., & Parvin, J. D.** 1998. BRCA1 protein is linked to the RNA polymerase II holoenzyme complex via RNA helicase A. *Nature genetics*, 19(3), 254-256.
- 99- **Antoniou, A. C., Pharoah, P. D., McMullan, G., Day, N. E., Ponder, B. A., & Easton, D.** 2001. Evidence for further breast cancer susceptibility genes in addition to BRCA1 and BRCA2 in a population based study. *Genetic Epidemiology: The Official Publication of the International Genetic Epidemiology Society*, 21(1), 1-18.
- 100- **Monteiro, A. N., August, A., & Hanafusa, H.** 1996. Evidence for a transcriptional activation function of BRCA1 C-terminal region. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(24), 13595-13599.
- 101- **Chapman, M. S., & Verma, I. M.** 1996. Transcriptional activation by BRCA1. *Nature*, 382(6593), 678-679.
- 102- **Somasundaram, K.** 2003. Breast cancer gene 1 (BRCA1): role in cell cycle regulation and DNA repair—perhaps through transcription. *Journal of cellular biochemistry*, 88(6), 1084-1091.
- 103- **Aprelikova, O. N., Fang, B. S., Meissner, E. G., Cotter, S., Campbell, M., Kuthiala, A., ... & Liu, E. T.** 1999. BRCA1-associated growth arrest is RB-dependent. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(21), 11866-11871.
- 104- **Aprelikova, O., Pace, A. J., Fang, B., Koller, B. H., & Liu, E. T.** 2001. BRCA1 is a selective co-activator of 14-3-3 gene transcription in mouse embryonic stem cells. *Journal of Biological Chemistry*, 276(28), 25647-25650.



- 105- **Fan, S., Ma, Y. X., Wang, C., Yuan, R. Q., Meng, Q., Wang, J. A., ... & Rosen, E. M.** 2002. p300 Modulates the BRCA1 inhibition of estrogen receptor activity. *Cancer research*, 62(1), 141-151.
- 106- **Zheng, L., Annab, L. A., Afshari, C. A., Lee, W. H., & Boyer, T. G.** 2001. BRCA1 mediates ligand-independent transcriptional repression of the estrogen receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(17), 9587-9592.
- 107- **Hughes-Davies, L., Huntsman, D., Ruas, M., Fuks, F., Bye, J., Chin, S. F., ... & Kouzarides, T.** 2003. EMSY links the BRCA2 pathway to sporadic breast and ovarian cancer. *Cell*, 115(5), 523-535.
- 108- **Payne, S. R., Newman, B., & King, M. C.** 2000. Complex germline rearrangement of BRCA1 associated with breast and ovarian cancer. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 29(1), 58-62.
- 109- **Puget, N., Stoppa-Lyonnet, D., Sinilnikova, O. M., Pagès, S., Lynch, H. T., Lenoir, G. M., & Mazoyer, S.** 1999. Screening for germ-line rearrangements and regulatory mutations in BRCA1 led to the identification of four new deletions. *Cancer research*, 59(2), 455-461.
- 110- **Wang, T., Lerer, I., Gueta, Z., Sagi, M., Kadouri, L., Peretz, T., & Abeliovich, D.** 2001. A deletion/insertion mutation in the BRCA2 gene in a breast cancer family: a possible role of the Alu polyA tail in the evolution of the deletion. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 31(1), 91-95.
- 111- **Collins, N., McManus, R., Wooster, R., Mangion, J., Seal, S., Lakhani, S. R., ... & Easton, D. F.** 1995. Consistent loss of the wild type allele in breast cancers from a family linked to the BRCA2 gene on chromosome 13q12-13. *Oncogene*, 10(8), 1673-1675.
- 112- **Smith, S. A., Easton, D. F., Evans, D. G. R., & Ponder, B. A. J.** 1992. Allele losses in the region 17q12-21 in familial breast and ovarian cancer involve the wild-type chromosome. *Nature genetics*, 2(2), 128-131.
- 113- **Cornells, R. S., Neuhausen, S. L., & Johansson, O.** 1995. High allele loss rates at 17q12-q21 in breast and ovarian tumors from BRCA1-linked families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Genes Chromosomes Cancer*, 13, 203-210.
- 114- **Lancaster, J. M., Wooster, R., Mangion, J., Phelan, C. M., Cochran, C., Gumbs, C., ... & Futreal, P. A.** 1996. BRCA2 mutations in primary breast and ovarian cancers. *Nature genetics*, 13(2), 238-240.

- 115- **Futreal, P. A., Liu, Q., Shattuck-Eidens, D., Cochran, C., Harshman, K., Tavtigian, S., ... & Miki, Y.** 1994. BRCA1 mutations in primary breast and ovarian carcinomas. *Science*, 266(5182), 120-122.
- 116- **Antoniou, A. C., Casadei, S., Heikkinen, T., Barrowdale, D., Pylkäs, K., Roberts, J., ... & Tischkowitz, M.** 2014. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *New England Journal of Medicine*, 371(6), 497-506.
- 117- **Damiola, F., Schultz, I., Barjhoux, L., Sornin, V., Dondon, M. G., Eon-Marchais, S., ... & Muller, D.** 2015. Mutation analysis of PALB2 gene in French breast cancer families. *Breast cancer research and treatment*, 154(3), 463-471.
- 118- **Centre international de recherche contre le cancer (CIRC)**, December 15nd, 2020. Cancer Plus De 19 million De Nouveaux Cas Et 10 million De Décès En 2020. ONU Info. from <https://news.un.org/fr/story/2020/12/1084572>.
- 119- **Hamdi Cherif, M., Bidoli, E., Birri, S., Mahnane, A., Zaidi, Z., Boukharouba, H., ... & Serraino, D.** 2015. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther*, 3(9), 100-104.
- 120- **Drissi, D., Ezzahra, I. F., Karima, B., Abdelatif, B., & Driss, R.** 2019. Hormonal risk factors for breast cancer in Morocco: case-control study.
- 121- **Odermatt, R., Wolfer, A. et Zaman, K.** 2013. Thérapie endocrinienne dans le cancer du sein : efficacité et événements indésirables. *Revue médicale suisse*, 9 (387), 1090-1094.
- 122- **Fournier, A., Touillaud, M., & Clavel-Chapelon, F.** 2008. Facteurs de risque de cancer du sein. 30<sup>e</sup> Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Journées, La Baule, FRA, 2008-11-05 : Prévention du cancer du sein (mythe ou réalité ?) /Breast cancer prevention (Myth or reality ?).
- 123- **Plu-Bureau, G.** 1995. Étude des hormones endogènes et exogènes sur le risque de cancer du sein : modélisation et épidémiologie (Doctoral dissertation, Paris 7).
- 124- **Mathelin, C., Guldensels, C., & Croce, S.** 2009. Les lésions mammaires épithéliales avec atypies : prise en charge diagnostique, thérapeutique et surveillance. *Médecine thérapeutique*, 15(4), 312-321.
- 125- **Henderson, BE et Bernstein, L.** 1991. La variation internationale des taux de cancer du sein : une évaluation épidémiologique. *Recherche et traitement du cancer du sein*, 18 (1), S11-S17.

- 126- **Cordina-Duverger, E.** 2015. Facteurs de risques hormonaux et anthropométriques dans le cancer du sein de la femme : Étude CECILE (Doctoral dissertation, Université Paris Sud-Paris XI).
- 127- **Clavel-Chapelon, F., & Gerber, M.** 2002. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast cancer research and treatment*, 72(2), 107-115.
- 128- **Clavel-Chapelon, F.** 2002. Effets différentiels des facteurs reproductifs sur le risque de cancer du sein avant et après la ménopause. Résultats d'une large cohorte de femmes françaises. *Journal britannique du cancer*, 86 (5), 723-727.
- 129- **Morère, J. F., Aapro, M. S., Penault-Llorca, F., & Salmon, R.** 2007. Le cancer du sein. Springer Paris.
- 130- **Gentilini, O. et Veronesi, U.** 2002. Groupe collaboratif sur les facteurs hormonaux dans le cancer du sein Cancer du sein et allaitement : réanalyse collaborative des données individuelles de 47 études épidémiologiques dans 30 pays, dont 50302 femmes atteintes d'un cancer du sein et 96973 femmes non atteintes de la maladie. *Lancet*, 360, 187-195.
- 131- **Singh, B., Smith, JA, Axelrod, DM, Ameri, P., Levitt, H., Danoff, A., ... et Kleinberg, DL** 2014. L'inhibition du facteur de croissance analogue à l'insuline avec le pasiréotide diminue la prolifération cellulaire et augmente l'apoptose dans les lésions pré-malignes du sein : un essai de démonstration de principe de phase 1. *Recherche sur le cancer du sein*, 16 (6), 1-12.
- 132- **Bernard, L., Reix, N., Benabu, J. C., Gabriele, V., & Mathelin, C.** 2016. Cancer du sein et diabète de type 2 : des interactions complexes. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 44(12), 701-711.
- 133- **Pollak, M.** 2008. Signalisation de l'insuline et du facteur de croissance analogue à l'insuline dans le cancerplasie. *Nature Reviews Cancer*, 8 (12), 915-928.
- 134- **Vander Heiden, MG, Cantley, LC et Thompson, CB** 2009. Comprendre l'effet Warburg : les exigences métaboliques de la prolifération cellulaire. *Science*, 324 (5930), 1029-1033.
- 135- **Gompel, A.** 2019. Hormones et cancers du sein. *La Presse Médicale*, 48(10), 1085-1091.
- 136- **Tissandié, E., Guéguen, Y., Lobaccaro, J. M. A., Aigueperse, J., & Souidi, M.** 2006. Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. *Médecine/sciences*, 22(12), 1095-1100.

- 137- **Beral, V., Bull, D., Doll, R., Peto, R., Reeves, G., van den Brandt, PA et Goldbohm, RA** 2004. Groupe collaboratif sur les facteurs hormonaux du cancer du sein : cancer du sein et avortement : réanalyse collaborative des données de 53 études épidémiologiques, incluant 83000 femmes atteintes d'un cancer du sein de 16 pays. Lancet, 363 (9414), 1007-1016.
- 138- **Groupe de rédaction pour les chercheurs de l'Initiative pour la santé des femmes et Groupe de rédaction pour les chercheurs de l'Initiative pour la santé des femmes.** 2002. Risques et avantages des œstrogènes plus progestatifs chez les femmes ménopausées en bonne santé : principaux résultats de l'essai contrôlé randomisé de la Women's Health Initiative. Jama, 288 (3), 321-333.
- 139- **Letombe, B.**2019. Qu'est-ce qu'une mastose mammaire ? le journal des femmes santé.URL : <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sexo-gyneco/2511343-mastose-mammaire-definition-cause-soigner/>
- 140- **Béliveau, R.**2019.Récidive du cancer : le role de l'inflammation. Le journal de Montréal.URL : <https://www.journaldemontreal.com/2019/01/13/recidive-du-cancer-le-role-de-linflammation>
- 141- **Santé & Médecine, Business.** 2013. Le danger du soutien-gorge. <https://fr.slideshare.net/Yves971/le-danger-du-soutien-gorge-52>
- 142- **Saïdi F,** 2012. Réalisation d'algorithmes de segmentation : application sur des images du cancer du sein. Université Abou Bekr Belkhid
- 143- **Pujol H, Sancho-garnier H, May-levin F,** 2002. Le cancer du sein. Ligue nationale contre le cancer, N°101 : 11-13 pp.
- 144- **Necira, S., & Zemmouli, N.** 2020. Etude épidémiologique et histo-pathologique du cancer du sein dans la région d'EL-Oued.
- 145- **Traoré, S. T.** 2008. Cancer du sein au Mali : Anatomie clinique et suivi (Doctoral dissertation, Thèse médecine] : FMPOS. UB).
- 146- **Sami S, Bensalem A, Benzidane N, Bouzid K, Ferhat R, Kouchkar A, Terki N,** 2013. Manuel de prise en charge du cancer du sein. Ministère De La Santé De La Population Et De La Réforme Hospitalière. Pp.
- 147- **Hammar K,** 2007. Implication de l'immunohistochimie au pronostic des tumeurs mammaires et à la prise en charge thérapeutique. Université Djillali Liabes.
- 148- **Bicar, A.** 2018. Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge. Thèse d'exercice. Université de Limoges.

- 149- **Uzan, S., & Gaudet, R.** 1998. Cancers du sein. La revue du praticien (Paris), 48(7), 787-796.
- 150- **Preece, PE, Baum, M., Mansel, RE, Webster, DJ, Fortt, RW, Gravelle, IH et Hughes, LE.** 1982. Importance de la mastalgie dans le cancer du sein opérable. Br Med J (Clin Res Ed), 284 (6325), 1299-1300.
- 151- **Fredholm, H., Eaker, S., Frisell, J., Holmberg, L., Fredriksson, I., et Lindman, H.** 2009. Cancer du sein chez les jeunes femmes : faible survie malgré un traitement intensif. PloS one, 4 (11), e7695.
- 152- **Keegan, TH, DeRouen, MC, Presse, DJ, Kurian, AW et Clarke, CA** 2012. Occurrence de sous-types de cancer du sein chez les adolescentes et les jeunes femmes adultes. Recherche sur le cancer du sein, 14 (2), 1-9.
- 153- **Dowsett, M., Cuzick, J., Ingle, J., Coates, A., Forbes, J., Bliss, J., ... et Peto, R.** 2010. Méta-analyse des résultats du cancer du sein dans les essais adjuvants sur les inhibiteurs de l'aromatase par rapport au tamoxifène. Journal of Clinical Oncology, 28 (3), 509-518.
- 154- **Hawkins, RA, Tesdale, AL, Prescott, RJ, Forster, T., McIntyre, MA, Baker, P., ... et Miller, WR** 2002. Résultat après un suivi prolongé dans une étude prospective du cancer du sein opérable : facteurs clés et indice pronostique. Journal britannique du cancer, 87 (1), 8-14.
- 155- **De Paola, F., Granato, AM, Scarpi, E., Monti, F., Medri, L., Bianchi, S., ... et Volpi, A.** 2002. Facteur de croissance endothélial vasculaire et pronostic chez les patientes atteintes d'un cancer du sein ganglionnaire négatif. Journal international du cancer, 98 (2), 228-233.
- 156- **Jacquillat, C., Weil, M., Baillet, F., Borel, C., Auclerc, G., De Maublanc, MA, ... et Khayat, D.** 1990. Résultats de la chimiothérapie et de la radiothérapie canceradjuvantes dans le traitement conservateur du sein de 250 patientes présentant tous les stades de cancer du sein infiltrant. Cancer, 66 (1), 119-129.
- 157- **Bonadonna, G., Valagussa, P., Brambilla, C., Ferrari, L., Moliterni, A., Terenziani, M., et Zambetti, M.** 1998. Chimiothérapie primaire dans le cancer du sein opérable : huit ans d'expérience à l'Institut du cancer de Milan. Journal of Clinical Oncology, 16 (1), 93-100.
- 158- **Atahan, IL, Ozyigit, G., Yildiz, F., Gurkaynak, M., Selek, U., Sari, S., et Hayran, M.** 2008. Le pourcentage d'implication axillaire positive prédit le développement de métastases cérébrales chez les patientes à haut risque atteintes d'un cancer du sein non

- métastatique recevant une radiothérapie post-mastectomie. *Le journal du sein*, 14 (3), 245-249.
- 159- **Chen, S., Chen, CM, Yu, KD, Yang, WT et Shao, ZM.** 2012. Un modèle pronostique pour prédire l'issue des patientes qui ne parviennent pas à obtenir une réponse pathologique complète après une chimiothérapie canceradjuvante contenant des anthracyclines pour le cancer du sein. *Journal d'oncologie chirurgicale*, 105 (6), 577-585.
- 160- **Bloom, HJG et Richardson, WW.**1957. Classement histologique et pronostic du cancer du sein : une étude de 1409 cas dont 359 ont été suivis pendant 15 ans. *Journal britannique du cancer*, 11 (3), 359.
- 161- **Fuksa, L., Micuda, S., Grim, J., Ryska, A. et Hornychova, H.** 2012. Biomarqueurs prédictifs du cancer du sein : leur valeur en chimiothérapie canceradjuvante. *Enquête sur le cancer*, 30 (9), 663-678.
- 162- **Goldhirsch, A., Winer, EP, Coates, AS, Gelber, RD, Piccart-Gebhart, M., Thürlimann, B., ... et Wood, WC.** 2013. Personnaliser le traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein précoce: points saillants du Consensus international d'experts de Saint-Gall sur le traitement primaire du cancer du sein précoce 2013. *Annals of oncology*, 24 (9), 2206-2223.
- 163- **Ni, YB, Tsang, JY, Chan, SK et Gary, MT.** 2014. Un nouveau modèle prédictif de récurrence morphologique-moléculaire affine les outils de pronostic traditionnels pour le carcinome mammaire invasif. *Annales d'oncologie chirurgicale*, 21 (9), 2928-2933.
- 164- **Semba, K., Kamata, N., Toyoshima, K., et Yamamoto, T.** 1985. Un protooncogène lié à v-erbB, c-erbB-2, est distinct du gène récepteur c-erbB-1 / facteur de croissance épidermique et est amplifié dans un adénocarcinome des glandes salivaires humaines. *Actes de l'Académie nationale des sciences*, 82 (19), 6497-6501.
- 165- **Slamon, DJ, Clark, GM, Wong, SG, Levin, WJ, Ullrich, A. et McGuire, WL** 1987. Cancer du sein humain : corrélation de la rechute et de la survie avec l'amplification de l'oncogène HER-2 / neu. *Science*, 235 (4785), 177-182.
- 166- **Romero, Q., Bendahl, PO, Fernö, M., Grabau, D., et Borgquist, S.** 2014. Un nouveau modèle d'évaluation Ki67 dans le cancer du sein. *Pathologie diagnostique*, 9 (1), 1-8.
- 167- **Penault-Llorca F., B. Bayol. Radosevic-Robin N.** 2017. « L'évaluation de Ki67 dans le cancer du sein : actualités » *Correspondances en Onco-Théranostic - Vol. VI - n° 1 - janvier-février-mars*

- 168- **Gudlaugsson, E., Klos, J., Skaland, I., Janssen, EA, Smaaland, R., Feng, W., ... et Baak, JP.** 2013. Comparaison pronostique de l'indice d'activité mitotique des marqueurs de prolifération, de la phosphohistone H3, Ki67, des récepteurs stéroïdiens, HER2, des cytokératines de haut poids moléculaire et des facteurs pronostiques classiques dans le cancer du sein T 1-2 N 0 M 0. *Journal polonais de pathologie*, 64 (1), 1-8.
- 169- **Klintman, M., Strand, C., Ahlin, C., Beglerbegovic, S., Fjällskog, ML, Grabau, D., ... et Fernö, M.** 2013. La valeur pronostique de l'indice d'activité mitotique (MAI), de la phosphohistone H3 (PPH3), de la cycline B1, de la cycline A et de Ki67, seuls et en association, dans le cancer du sein préménopausique ganglionnaire. *PLoS One*, 8 (12), e81902.
- 170- **Razali, S.** 2018. Cancer du sein suivi d'une population sous chimiothérapie. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. p50
- 171- **Société canadienne du cancer.** 2015. cancer du sein comprendre le diagnostic. URL : <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/diagnosis/?region=on>
- 172- **Dreyer, C., Raymond, E., & Faivre, S.** 2009. Les thérapies ciblées et leurs indications dans les tumeurs solides. *La Revue de médecine interne*, 30(5), 416-424.
- 173- **Faure, S.** 2015. Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). *Actualités pharmaceutiques*, 54(546), 57-61.
- 174- **Lanz S, Fleischmann I,** 2015. Le cancer du sein, Ligue suisse contre le cancer - Berne, N°2071 : pp.
- 175- **Kelsey, JL et Bernstein, L.** 1996. Epidémiologie et prévention du cancer du sein. *Revue annuelle de santé publique*, 17 (1), 47-67.
- 176- **Boivin, L., Diguisto, C., Chas, M., Bédouet, L., Etienne, C., Arbion, F., ... & Ouldamer, L.** 2017. Indice de masse corporelle et facteurs pronostiques du cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 45(4), 215-223.
- 177- **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.
- 178- **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.
- 179- **Friedenreich, CM, Courneya, KS et Bryant, HE.** 2001. Influence de l'activité physique à différents âges et périodes de vie sur le risque de cancer du sein. *Epidémiologie*, 604-612

- 180- **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.
- 181- **Badid, N.** 2012. Stress oxydatif et profil nutritionnel chez une population de femmes atteintes de cancer du sein dans la region de Tlemcen. (Doctoral dissertation).
- 182- **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.
- 183- **Belhafiane, S.** 2015. Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans. Université Cadi Ayyad.
- 184- **Alakhras, M., Bourne, R., Rickard, M., Ng, KH, Pietrzyk, M., et Brennan, PC** 2013. Tomosynthèse numérique : un nouvel avenir pour l'imagerie mammaire ? Radiologie clinique, 68 (5), e225-e236.
- 185- **Henaoui L1, Meguenni K1, Oudjih.M2.** 2017. facteurs de risque du cancer du sein dans la wilaya de Tlemcen : étude cas-témoins 2011-2013 » Journal d'Épidémiologie et de Santé Publique, JESP N°18, Décembre P42
- 186- **Msolly. A, Gharbi. O, Chafai, R., Kassab, A., Mahmoudi, K., Hochlef,M., ... et Ben Ahmed,S.** 2011. L'activité physique réduit le risque de cancer du sein : une étude cas-témoins en Tunisie. Épidémiologie du cancer, 35 (6), 540-544.
- 187- **Guerrero, RTL, Novotny, R., Wilkens, LR, Chong, M., White, KK, Shvetsov, YB, ... et Blas-Laguaña, M.** 2017. Facteurs de risque de cancer du sein dans l'étude du modèle de risque de cancer du sein de Guam et Saipan. Épidémiologie du cancer, 50, 221-233.
- 188- **Ghiasvand, R., Maram, ES, Tahmasebi, S., et Tabatabaee, SHR.** 2011. Facteurs de risque de cancer du sein chez les jeunes femmes du sud de l'Iran. Journal international du cancer, 129 (6), 1443-1449.
- 189- **Albrektsen, G., Heuch, I. et Kvåle, G.** 1995. L'effet à court et à long terme d'une grossesse sur le risque de cancer du sein : une étude prospective de 802 457 femmes norvégiennes pare. Journal britannique du cancer, 72 (2), 480-484.
- 190- **Ouedraogo H,** 1992. Aspects épidémio-cliniques et Anatomopathologique du cancer du sein chez la femme au Burkina Faso, étude rétrospective portant sur huit ans. Université du Ouagadougou. Pp.
- 191- **Ma, H., Ursin, G., Xu, X., Lee, E., Togawa, K., Duan, L., ... et Bernstein, L.** 2017. Facteurs reproductifs et risque de cancer du sein triple négatif chez les femmes blanches et les femmes afro-américaines : une analyse groupée. Recherche sur le cancer du sein, 19 (1), 1-14.



- 192- **Ghiasvand, R., Maram, ES, Tahmasebi, S., et Tabatabaee, SHR.** 2011. Facteurs de risque de cancer du sein chez les jeunes femmes du sud de l'Iran. *Journal international du cancer*, 129 (6), 1443-1449.
- 193- **Khalis, M.** 2019. Les facteurs de risque de cancer du sein chez les femmes marocaines dans la région Fès, Maroc (Doctoral dissertation, Université de Lyon).
- 194- **Hinkula, M., Pukkala, E., Kyyrönen, P., et Kauppila, A.** 2001. Grande multiparité et risque de cancer du sein : étude de population en Finlande. *Causes et contrôle du cancer*, 12 (6), 491-500.
- 195- **Key, TJ, Verkasalo, PK et Banks, E.** 2001. Épidémiologie du cancer du sein. *L'oncologie de la lancette*, 2 (3), 133-140.
- 196- **Zheng, T., Holford, TR, Mayne, ST, Owens, PH, Boyle, P., Zhang, B., ... et Zahm, SH.** 2002. Utilisation de produits de coloration capillaire et risque de cancer du sein : une étude cas-témoins dans le Connecticut. *Journal européen du cancer*, 38 (12), 1647-1652.
- 197- **Sarmiento de Almeida G, Leal Almeida L, et al.** 2015. Les facteurs de risque de reproduction différent chez les patientes et les témoins du cancer du sein dans un hôpital public de Paraiba, au nord-est du Brésil *Asie Pac J Cancer Suiv*; 16(7): 2959-65indexé pour Medline.
- 198- **Helewa, M., Levesque, P., Provencher, D., Lea, R. H., Rosolowich, V., & Shapiro, H. M.** 2002. Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC= Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*, 24(2), 164-80.
- 199- **Anonyme,** 2008. Facteurs qui influencent le risque de cancer du sein- facteurs établis et émergents. *Health & Environment Alliance*, N° Spécial : pp.
- 200- **Espié, M., Hamy, A. S., Eskenazy, S., Cuvier, C., & Giacchetti, S.** 2012. Épidémiologie du cancer du sein. *EMC-Gynécologie*, 7(4), 1-17.
- 201- **Guerrero, RTL, Novotny, R., Wilkens, LR, Chong, M., White, KK, Shvetsov, YB, ... et Blas-Laguaña, M.** 2017. Facteurs de risque de cancer du sein dans l'étude du modèle de risque de cancer du sein de Guam et Saipan. *Épidémiologie du cancer*, 50, 221-233.
- 202- **Doctissimo.**2021. DECAPEPTYL 0,1 mg Injectable SC boîte de 7 flacons de poudre +7 ampoules de solvants de 1 mL.URL : <https://www.doctissimo.fr/medicament-DECAPEPTYL.htm>
- 203- **Hardefeldt, PJ, Edirimanne, S., et Eslick, GD.** 2012. Le diabète augmente le risque de cancer du sein : une méta-analyse. *Cancer lié au système endocrinien*, 19 (6), 793.

- 204- **Le, T. N., Nestler, J. E., Strauss III, J. F., & Wickham III, E. P.** 2012. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 23(1), 32-40.
- 205- **Samavat, H., et Kurzer, MS.** 2015. Métabolisme des œstrogènes et cancer du sein. *Lettres du cancer*, 356 (2), 231-243.
- 206- **Giovannucci, E., Harlan, DM, Archer, MC, Bergenstal, RM, Gapstur, SM, Habel, LA, ... et Yee, D.** 2010. Diabète et cancer : un rapport de consensus. *CA : un journal sur le cancer pour les cliniciens*, 60 (4), 207-221.
- 207- **Saglier, J., Beuzeboc, P., Pommeyrol, A., & Toledano, A.** 2011. *Cancer du sein : questions et réponses au quotidien*. Elsevier Masson.
- 208- **Johnson & Johnson.** 2020. *Troubles des règles : conseils et traitements*. Santé Beauté France SAS.URL : <http://www.vania.com/>
- 209- **Calderon-Margalit, R., Friedlander, Y., Yanetz, R., Kleinhaus, K., Perrin, M. C., Manor, O., ... & Paltiel, O.** 2009. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *American journal of epidemiology*, 169(3), 365-375.
- 210- **Reigstad, M. M., Larsen, I. K., Myklebust, T. Å., Røsbjerg, T. E., Oldereid, N. B., Omland, A. K., ... & Storeng, R.** 2015. Risk of breast cancer following fertility treatment—A registry-based cohort study of parous women in Norway. *International journal of cancer*, 136(5), 1140-1148.
- 211- **Terry, K. L., Willett, W. C., Rich-Edwards, J. W., & Michels, K. B.** 2006. A prospective study of infertility due to ovulatory disorders, ovulation induction, and incidence of breast cancer. *Archives of internal medicine*, 166(22), 2484-2489.
- 212- **Gabriele, V., Benabu, J. C., Ohl, J., Youssef, C. A., & Mathelin, C.** 2017. Les traitements inducteurs de l'ovulation augmentent-ils le risque de cancer du sein ? Mise au point et méta-analyse. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 45(5), 299-308.
- 213- **Engel P, Fagherazzi G, Boutten A, Dupré T, Mesrine S, Ruault MC, Chapelon CF.** 2010. Sérum 25 (OH) vitamine D et risque de cancer du sein : une étude cas-témoins imbriquée de la cohorte française E3N. *Biomarqueurs d'épidémiologie de cancer Prev.* ; 19 (9) : 2341-50.
- 214- **Morère JF, Penault LF, Aapro MS, Salmon R.** 2008. *Le cancer du sein*. Springer Sci Business Media. ; 316 : 25-6.
- 215- **Fournier, A., Hill, C., & Clavel-Chapelon, F.** 2003. Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein. *Bull Cancer*, 90, 821-31.

- 216- **Béliveau, R.** 2019. Récidive du cancer : le rôle de l'inflammation. Le journal de Montréal. URL : <https://www.journaldemontreal.com/2019/01/13/recidive-du-cancer-le-role-de-linflammation>
- 217- **Grismaijer, S., & Singer, SR.** 1995. Habillé pour tuer : Le lien entre le cancer du sein et les soutien-gorge (p. 192). Groupe d'édition Avery, New York.
- 218- **Bizzotto, E.** 2018. Le déodorant augmente les risques de cancer du sein : vrai ou faux ? santé magazine. URL: <https://www.santemagazine.fr/beaute-forme/soins-du-corps/transpiration/le-deodorant-augmente-les-risques-de-cancer-du-sein-vrai-ou-faux-332309>
- 219- **Zhou W, Ding Q, Pan H, Wu N, Liang M, Huang Y, Chen L, Zha X, Liu X1, Wang S.** 2014. Risque de cancer du sein et antécédents familiaux d'autres cancers chez les parents' au premier degré chez les femmes chinoises : une étude cas-témoin. » BMC Cancer. 11 septembre ; 14 : 662. doi : 10.1186 / 1471-2407-14-66.
- 220- **Pharoah, PD, Day, NE, Duffy, S., Easton, DF et Ponder, BA.** 1997. Antécédents familiaux et risque de cancer du sein : revue systématique et méta-analyse. Journal international du cancer, 71 (5), 800-809.
- 221- **Pelletier A.** 2013. Conférence de presse organisée en marge des 61èmes Journées françaises de radiologie diagnostique et interventionnelle (JFR), (hôpital Tenon, Paris), le 18 octobre 2013
- 222- **Kabat, G. C., Jones, J. G., Olson, N., Negassa, A., Duggan, C., Ginsberg, M., ... & Rohan, T. E.** 2010. Risk factors for breast cancer in women biopsied for benign breast disease: à nested case-control study. Cancer epidemiology, 34(1), 34-39.
- 223- **Sakorafas, GH, Krespis, E. et Pavlakis, G.** 2002. Estimation du risque de développement du cancer du sein ; une perspective clinique. Oncologie chirurgicale, 10 (4), 183-192.
- 224- **Kaabi, B.** 2016. Etude du polymorphisme du gène adrénérgique 2A (ADRA2A) dans le cancer du sein (Doctoral dissertation, Université de Batna 2).
- 225- **Taleb-Bendiab, F. M., & El Kebir, F. Z.** 2013. Histoire familiale du cancer du sein dans l'Ouest algérien : état des lieux. Journal Africain du Cancer/African. Journal of Cancer, 5(1), 27-31.
- 226- **Terki, k. Benmohamed S., Meguenni I – Dablaoui F - Midoun N.** 2007-2008. Profil épidémiologique du cancer du sein féminin chez des patientes hospitalisées dans deux établissements hospitaliers à Oran () Journal d'Epidémiologie et de Santé Publique, JESP N°10, Décembre 2012/Janvier 2013 p27

- 227- **Galant, C., Berlière, M., Leconte, I., & Marbaix, E.** 2010. Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. *Imagerie de la Femme*, 20(1), 9-17.
- 228- **Gobbini, E., Ezzalfani, M., Dieras, V., Bachelot, T., Brain, E., Debled, M., ... & Delaloge, S.** 2018. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *European journal of cancer*, 96, 17-24.

*Annexe*

Questionnaire

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Age : \_\_\_\_\_  
Sexe : \_\_\_\_\_ Taille : \_\_\_\_\_ Poids : \_\_\_\_\_  
IMC : \_\_\_\_\_ Profession : \_\_\_\_\_ Niveau d'étude : \_\_\_\_\_

**PARTIE 1 : Etat matrimonial**

**1- Etat civil :**

- Célibataire
- Mariée
- Veuve
- Divorcée

**2- Nombre moyen de grossesse :**

- Aucune grossesse
- 1 à 2 grossesses
- Plus de deux grossesses

**3- Age moyen de la première grossesse :** \_\_\_\_\_

**4- Age moyen de la dernière grossesse :** \_\_\_\_\_

**5- Nombre moyen d'enfants :** \_\_\_\_\_

**6- Fréquence de parité :**

Oui  Non

**7- Répartition de la parité :**

- Pas d'enfant
- 1 à 2 enfants
- Plus de deux enfants

**8- Fréquence de l'allaitement :**

Oui

Non

**9- Répartition du temps d'allaitement :**

- Moins d'un an d'allaitement
- Plus d'un an d'allaitement

**10- Provenance :**

- Région : \_\_\_\_\_

**Partie 2 : Facteurs hormonaux**

**1- Diabète :**

Oui

Non

**Si Oui préciser :**

- Type 1
- Type 2

**2- Troubles hormonaux :**

Oui

Non

**3- Hypovitaminose D :**

Oui

Non

**4- L'Age moyen à la ménarche :** \_\_\_\_\_

**5- Traitement de l'irrégularité du cycle :**

Oui

Non

**6- Inducteurs d'ovulation :**

Oui

Non

**7- Contraception orale (OC) :**

Oui

Non

**8- Répartition de la durée du CO :**

▪ Moins de 5 ans

▪ Plus de 5 ans

**9- Etat de la ménopause :**

▪ Pré ménopause

▪ Péri ménopause

▪ Post ménopause

**10- L'Age moyen à la ménopause :** \_\_\_\_\_

**11- La thérapie de remplacement d'hormone :**

Oui

Non



**12- Traitement de la mastose mammaire :**

Oui

Non

**13- Inflammation chronique :**

Oui

Non

**Partie 3 : Facteurs chimiques :**

**1- Utilisation des produits cosmétiques :**

Oui

Non

**2- Utilisation du soutien-gorge durant la nuit :**

Oui

Non

**Partie 4 : Histoire familial (l'hérédité) :**

**1- Cas familial :**

Oui

Non

Si Oui préciser Qui : \_\_\_\_\_

De quel type : \_\_\_\_\_

**2- Cas familial d'un cancer du sein :**

Oui

Non

Si oui préciser Qui : \_\_\_\_\_

**Partie 5 : Partie médicale :**

**1- Antécédents pathologiques :**

Oui

Non

Si Oui préciser : \_\_\_\_\_

**2- Symptômes avant la découverte :**

- Une boule dans un sein
- Des ganglions durs au niveau de l'aisselle (sous le bras)
- Des modifications de la peau du sein et du mamelon
- Un changement de la taille ou de la forme du sein
- Les autres symptômes
- Des douleurs osseuses
- Des nausées
- Une perte d'appétit
- Une perte de poids
- Une jaunisse
- Un essoufflement
- Une toux
- Une accumulation de liquide autour des poumons (épanchement pleural)
- Des maux de tête
- Une vision double
- Une faiblesse musculaire

**3-Siege de tumeur :** \_\_\_\_\_

4- Traitement : \_\_\_\_\_

5- Durée du traitement : \_\_\_\_\_

6- Ablation :

Oui

Non



Université Larbi Tébessi- Tébessa

Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie

Département : Biologie appliquée

Filière : Science biologique

Spécialité : Biologie Moléculaire et cellulaire

Année universitaire 2020/2021



### Formulaire de levée de réserves après soutenance d'un Mémoire de Master

**Données d'identification du candidats(es) :**

Nom et prénom du candidat : GRIB RADJA

Intitulé du Sujet : HAOUACHIA EMENE  
étude des facteurs de risque du cancer du sein

**Données d'identification du membre de jury :**

Nom et prénom : ABBA Khalida

Grade : MCB

Lieu d'exercice : Université Larbi Tébessi- Tébessa

**Vu le procès-verbal de soutenance de la thèse sus citée comportant les réserves suivantes :**

R.A.S

**Et après constatation des modifications et corrections suivantes :**

R.A.S

Je déclare en ma qualité de président de jury de soutenance que le mémoire cité remplit toutes les conditions exigées et permet au candidat de déposer son mémoire en vue de l'obtention de l'attestation de succès.

Le.....

Président de jury de soutenance : (Nom/Prénom et signature)

ABBA Khalida  
Akuf



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

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : HAOUAOUCHI IMENE

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

N° de carte d'étudiant : 151534019936

Année universitaire : 2020 / 2021

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biologie moléculaire et cellulaire

Intitulé du mémoire : Etude des facteurs de risques du Cancer du sein chez la femme

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 : 2021-09-14

Signature de l'étudiant(e) :



أرئيس المجلس العلمي بالجامعة  
عضو : المجلس قوسم نوازة



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

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : G.R.I.B Radja

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

N° de carte d'étudiant : 144 534 020 342

Année universitaire : 2020 / 2021

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé du mémoire : étude des facteurs de risque du

cancer du sein

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 : 2021 11 17

Signature de l'étudiant(e) :

