

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Ibn Khaldoun –Tiaret-
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie



Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master académique

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

Filière: "Sciences Biologiques"

Spécialité: "Infectiologie"

Présenté et soutenu publiquement par

M^{elle} SALAH HOURIA

M^{elle} FRIKECHE HAMIDA

M^{elle} SAMET FATIHA

Profil épidémiologique et clinicopathologique des cancers mammaires dans la région de Tiaret

JURY:

-Président : Dr.Larbaoui Djilali

-Examineur: Dr.Benahmed Bahri

-Promotrice: Dr.Barouagui Soria

Année universitaire: 2014–2015

Remerciement

Nous remercions avant tout notre DIEU le tout puissant et miséricordieux, qui nous a éclairé le chemin du savoir et qui nous a donné la force, le courage, la volanté et la patience d'accomplir ce modeste travail et que ses prières et sa bénédiction soient sur le premier éducateur notre prophète MOHAMED صلى الله عليه و سلم

En second lieu c'est avec beaucoup de respect et d'estime que nous tenons à remercier notre encadreur M^{lle} Barouagui S. , pour l'orientation, la confiance, la patience qui a constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port, c'est toujours montré à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire ainsi que pour ses discussions enrichissantes, et ses conseils.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions :

Mr le docteur Benahmed Bahri.

Mr le docteur Larbaoui Djilali.

Nous remercions tous les enseignants, les responsables de la bibliothèque et tous ceux et celles qui ont contribués de près ou de loin à notre formation et à la réalisation de ce travail.

MERCI à tous

Dédicace

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; maman que j'adore. Tu es l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi .Puisse dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. A toi Mon père.

. Ames chers frères et Sœurs :Nouradine ,Salima ,Inesse ,Khaoula ,Mouhamad ,Aicha et son marie Ahmed

A mon chère petit neveu mouhamed Nadir

A mon encadreur Dr. Barouagui S. qui n'a pas cessé de m'encourager sagement aux moments de détresse.

A toutes les personnes que j'aime

FATIHA

DEDICACE

*Au nom du DIEU qui nous a éclairé le chemin du savoir, Je dédie
mon travail avec un grand sentiment et de joie immense aux
personnes les plus chères à mon cœur :*

*A mes parents, Vous vous êtes dépensé pour moi sans compter.
En reconnaissance de tous les sacrifices consentis par vous et pour
me permettre d'atteindre cette étape de ma vie.*

Avec toute ma tendresse.

*A mes Sœurs Fatma, Alia, Samah ,Touta .Maram amet el
wadoud, Ahlem , Hayet
A mon frère, Abd-ellatif*

*A mes oncles, tantes, cousins, cousines. Vous avez de près ou de
loin contribué à ma formation.*

*Je n'ai pas oublier toute ma grande famille chacun avec son nom
surtout mon chère grand père.*

*A mes amies les plus proches Hamida , Denia, Zoubida, Meriam,
Salima, Samira, Soumia, Fatima, Khaira , Habiba*

*À tous les enseignants qui ont contribué à notre formation de la
première année primaire à ce jour*

*A tous ceux qui me portent des
Sentiments d'amitié*

Je dédie ce travail à tous ceux qui m'ont aidé.

Houria

Dédicace

C'est avec une profonde gratitude que je dédie ce modeste travail

A mes très chers parents pour leur patience, leur soutien et leur confiance.

A mon chère père qui j'ai perdu depuis quelque mois rabi yarhmo, qu'as semé la volonté dans mon cœur après toute années de formation, qui m'as encouragé depuis le début.

A ma très chère mère, celle qui m'a donnée la vie de risque de perdre la sienne, et celle qui a supporté dignement la fatigue et la souffrance pour que je sois toujours heureuse.

A Mes frères : Mohamed, Daoud.

A Mes sœurs : Khadidja, Fatima, Saada, Fatiha, Amina.

Sans oublier les petits : Djillali, Mostafa, Fares , Bouchra Mariem, Malak Nour elyakine, Younes zine elabidine.

A Toute la famille FRIKECHE

A mes très chères amies : Habiba, Houria, Karima, fatiha,

A toute la promotion de 2^{eme} année master infectiologie

HAMIDA

Sommaire

Liste des figures	I
Liste des tableaux.....	II
Liste des abréviations.....	III

Introduction

Partie I : Volet Bibliographique

Chapitre I : Anatomie, Physiologie et la Physiopathologie du sein

I- L'anatomie du sein	02
I-1 -Innervation du sein	04
I-2 -Tissus de soutien	04
I-3 -Canaux excréteurs.....	04
I-4 -Unité sécrétrice	04
I-5 -L'épithélium glandulaire.....	04
II- la Physiologie	05
II-1-Les hormones et leurs récepteurs.....	06
II-1-1-Œstrogènes.....	06
II-1-2-Progestérone.....	06
II-1-3- Prolactine.....	07
II-1-4- Ocytocine.....	07
III- le cancer du sein	08
III-1-Définition du cancer	08
III-2-Définition de cancer du sein.....	08
III-3-Mécanismes cellulaires et moléculaires de la cancérogenèse mammaire.....	09
III-4-Les sous-types moléculaires de cancer du sein.....	11
III-4-1-Basal.....	11
III-4-2- HER2.....	11

III-4-3-Luminal...	12
III-4-4-Autres.....	12
III-5-Les types histologiques du cancer de sein.....	12
III-5-1-Le cancer canalaire infiltrant (CCI)	12
III-5-2-Le cancer lobulaire infiltrant (CLI).....	12
III-5-3-Le cancer canalaire in situ (CCIS).....	13
III-5-4-Le cancer lobulaire in situ (CLIS).....	13
III-5-5-Les types tubulaire, médullaire, mucineux et papillaires.	13
III-5-6-La maladie de paget du sein.....	13
III-6-La classification anatomique du cancer du sein	15
III-6-1-La classification TNM	15
III-6-2-Classification en stade	16
III-6-3- Le grade histopronostique SBR	18

Chapitre II : Epidémiologie descriptive et analytique

I-Introduction	20
II- Les différents domaines de l'épidémiologie.....	20
II-1- l'épidémiologie descriptive	20
II-1-1-la prévalence.....	20
II-1-2- l'incidence	21
II-2- l'épidémiologie analytique ou étiologique ou causale.....	25
III-Les facteurs de risque.....	25
III-1- Age	26
III-2-Le sexe	26
III-3- Les facteurs hormonaux	26
III-3-1-Facteurs hormonaux endogènes.....	26
III-3-1-a-Age précoce des premières menstruations.....	26

III-3-1-b-Ménopause tardive.....	27
III-3-2-Facteurs hormonaux exogènes.....	27
III-3-2-a-Contraceptifs oraux.....	27
III-3-2-b-Traitement hormonal substitutif (THS).....	27
III-3-2-c-Multiparité et âge précoce à la première maternité.....	28
III-3-2-d-Allaitement naturel.....	28
III-4 -Les facteurs génétiques	29
III-4 -a-L’histoire familiale du cancer du sein	29
III-4 -b- Le cancer héréditaires.....	29
III-4 -c-Gènes de susceptibilité	29
III-5-Les facteurs environnementaux	30
III-5-a- Les perturbateurs endocriniens.....	30
III-5-b-Pesticides organochlorés type DDT et polychlorobiphényles (PCB)	30
III-5-c-Dioxines	30
III-5-d-Autres perturbateurs endocriniens	30
III-5-e- Autres cancérogènes mammaires potentiels	31
III-5-e-1- Solvants organiques	31
III-5-e-2- Exposition à des agents physiques	31
IV-Les facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition	31
IV-1- L’obésité	31
IV-2- le tabagisme	31
IV-3-l’Alcool	32
IV-4-l’Activité physique	32
IV-5-la Taille	32
IV-6-Autres déterminants nutritionnels	33

Partie II : Volet Expérimental

Chapitre III : Population et méthode

I –Objectif	35
-------------------	----

II- Population et Lieu D'étude.....	35
III –Méthode de travail	35
III-1 – Etude de facteur de risque de cancer du sein	35
III-2 – Les mesures anthropométriques	38

Chapitre IV : Résultats

I-Le sexe	39
II-Age de la population	39
III-Les facteurs socio-économiques.....	40
III-1-l'état civil.....	40
III-2-Niveau de vie.....	41
III-3- lieu de résidence.....	41
IV – Les facteurs liés à la vie hormonale	42
IV- 1-Ménarchie.....	42
IV-2 Nature des menstruations et durée de cycle menstruel.....	42
IV -3 le statut ménopausique et l'âge de la ménopause	43
IV-4-âge de mariage	44
IV-5- l'âge à la première grossesse	45
IV-6- Nombre de grossesse.....	45
IV-7- La prise des contraceptifs oraux	46
V-Les antécédents familiaux	46
VI- La consanguinité	47
VII- L'obésité	47
VIII-Les facteurs liées aux caractéristiques de la tumeur.....	48
VIII -1- Le sein touché	48
VIII -2- Le grade histologique.....	48
VIII -3- Le type histologique	49

VIII -4 - La présence de métastase	49
VIII -5- HER2.....	50
VIII – 6- Les récepteurs hormonaux.....	51
a- les récepteurs ostrogéniques (RE).....	51
b- les récepteurs de la progestérone (RP)	51
Chapitre V:Discussion générale	52

Conclusion

Références bibliographiques

Annexes

LISTE DES FIGURES

Figure N° 1 : Coupe au niveau de la glande mammaire	02
Figure N° 2 : Lobes et Lobule mammaires	03
Figure N° 3 : acinus (alvéole)	03
Figure N° 4 : Niveau d'action hormonale chez la femme.....	08
Figure N° 5 : Carcinome canalaire infiltrant	13
Figure N° 6 : Carcinome lobulaire infiltrant	13
Figure N°7 : Carcinome canalaire in situ.....	14
Figure N° 8 : Carcinome lobulaire <i>in situ</i>	14
Figure N°9 : Carcinome mucineux	14
Figure N°10 : Carcinome médullaire	14
Figure N°11 : Carcinome tubuleux.....	15
Figure N°12 : Maladie de Paget du mamelon.....	15
Figure N°13 : Le cycle de l'épidémiologie	21
Figure N°14 : Incidence du cancer du sein dans le monde.....	25
Figure N° 15: répartition du cancer du sein selon le sexe	39
Figure N°16 : fréquence du cancer du sien selon les groupes d'âge.....	40
Figure N°17 : répartition des patients selon l'état civil	40
Figure N° 18 : fréquence de cancer du sien en fonction du niveau de vie.....	41
Figure N°19 : fréquence du cancer du sein en fonction de lieu de résidence.....	41
Figure N°20 : répartition des patients selon l'âge de la ménarchie.....	42

Figure N ° 21 : Répartition des patientes selon la nature du cycle menstruel.....	42
Figure N°22 : fréquences du cancer du sein en fonction de la durée de cycle menstruelle....	43
Figure N°23 : Fréquence du cancer du sein selon le statut ménopausique	43
Figure N°24 : fréquence du cancer du sein en fonction de l'âge de la ménopause.....	44
Figure N°25 : fréquence du cancer du sein en fonction de l'âge de mariage.....	44
Figure N° 26 : fréquence du cancer du sein en fonction de l'âge de la 1 ^{ere} grossesse.....	45
Figure N°27 : fréquences des patientes atteintes par le cancer du sein en fonction du nombre de grossesse	45
Figure N° 28 : fréquences des patientes en fonction de la prise des contraceptifs oraux	46
Figure N°29 : fréquence du cancer du sien en fonction des antécédents familiaux.....	46
Figure N°30 : Répartition des patients selon la consanguinité.....	47
Figure N°31 : fréquences des femmes atteintes du cancer du sein en fonction de l'incidence de masse corporelle (IMC).....	47
Figure N° 32 : fréquences des patientes atteintes par le cancer du sein en fonction du sein touché.....	48
Figure N°33 : Fréquence du cancer du sein en fonction du grade histologique (SBR).....	48
Figure N° 34 : Fréquence du cancer du sein en fonction des types histologiques.....	49
Figure N° 35 : La fréquence du cancer du sein en fonction de la présence ou l'absence de métastase.....	50
Figure N° 36 : Fréquence du cancer du sein selon le score HER2.....	50
Figure N° 37 : Fréquence du cancer du sein selon les récepteurs d'estrogènes.....	51
Figure N° 38 : Fréquence du cancer du sein selon les récepteurs hormonaux.....	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N°01 : classification TNM des cancers mammaires.....	16
Tableau N°02 : Classification en stade du cancer du sein	17
Tableau N°03 : classification en stades TNM des cancers mammaires.....	18
Tableau N°04 : Les facteurs des risques de cancer du sein.....	34
Tableau N° 05 : Classification des groupes selon les facteurs étudiés.....	37

Liste des abréviations

ADN : Acide dioxy-ribonucléique.

AF2 : Activation de facteur de transcription2.

AF1 : Activation de facteur de transcription1.

ARN : Acide ribo-nucléique.

BRCA1: Breast Cancer 1et 2 .

CCI : Carcinome canalaire infiltrant.

CCIS : Carcinome canalaire in situ.

CDK : Cyclin Dependant Kinase.

CK : Les cytokératines.

CLI : Carcinome lobulaire infiltrant.

CLIS : Carcinome lobulaire in situ.

CYP1A1 : Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1

DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane

HER2 : Humen Epithelial Grow Factor Receptor.

EGFR : Epithelial grow factor receptor .

EGF : Epithelial grow factor (facteur de croissance de l'épiderme).

FSH : Folliculo Stimulating Hormone.

IGF : insulin-likegrowth factor.

IGF-I : insulin-like growth factor-I.

IMC : indice masse corporelle

ISA : incidence standardisée ajustée.

K Da : kilo dalton.

MAPK : Mitogen activated phosphoryled kinase.

OMS : Organisation mondiale de la sante.

PCB : polychlorobiphényles.

RASSF1A: (Ras association domain family 1 isoform A)

RE : Recepteurs d'oestrogene.

RE α : Récepteur œstrogène alfa.

RE β : Récepteur œstrogène bita.

RP : recepteur a la progesterone.

SBR : Scarff Bloom et Richardson.

THS : Traitement hormonal substitutive.

TNM : Tumor, Node, Metastasis.

TRH :Tyrotropin releasing hormone .

Introduction

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, avec plus de 800 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année dans le monde (Parkin *et al* , 2003). Il représente la première cause de mortalité féminine dans la tranche d'âge de 35 à 55 ans (Moss, 1997), constituant ainsi un sérieux problème de santé publique. Il est responsable de 20% des décès dus aux cancers (Ferly *et al*, 2002).

De nos jours, plusieurs facteurs de risque de développement du cancer du sein sont reconnus, tels que les antécédents familiaux de cancer du sein, l'âge avancé, la puberté précoce, la ménopause tardive, la nulliparité et l'obésité. Mais, aucun facteur n'a pu être impliqué directement dans l'étiopathogénie de ce cancer, à l'exception de la transmission héréditaire de certains gènes de prédisposition, en particulier les gènes BRCA1 et 2, impliqués dans 5-10% des cas de cancer du sein (Wang *et al*, 1995).

Les populations qui migrent d'un pays ou d'une région à faible taux vers une zone à taux élevé ont des taux de cancer du sein qui se rapprochent de ceux du pays ou de la région d'accueil. Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales menées à travers le monde ont mis en évidence des facteurs génétiques, environnementaux, et nutritionnels intervenant dans l'étiologie de ce cancer (Kaur ,2000).

L'Objectif de notre étude est d'estimer la prévalence, de décrire le profile épidémiologique et clinique des cancers mammaires et d'identifier les facteurs de risques pouvant être liés à cette pathologie au niveau de la région de Tiaret.

I- L'anatomie de sein

Le sein est un organe qui reflète en permanence la stimulation hormonale à laquelle il soumit de la vie embryonnaire à la ménopause. Il est le siège de changements dynamiques constantes, tantôt spectaculaires, tantôt d'une apparente tranquillité (Dominique, 1993).

Cet organe est une glande à sécrétion externe qui fonctionne après l'accouchement et permet, grâce à l'élaboration du lait, le développement de nouveau-né dont le tube digestif ne peut accepter d'autre aliment (Magnin *et al*, 2000). (Figure N°01).

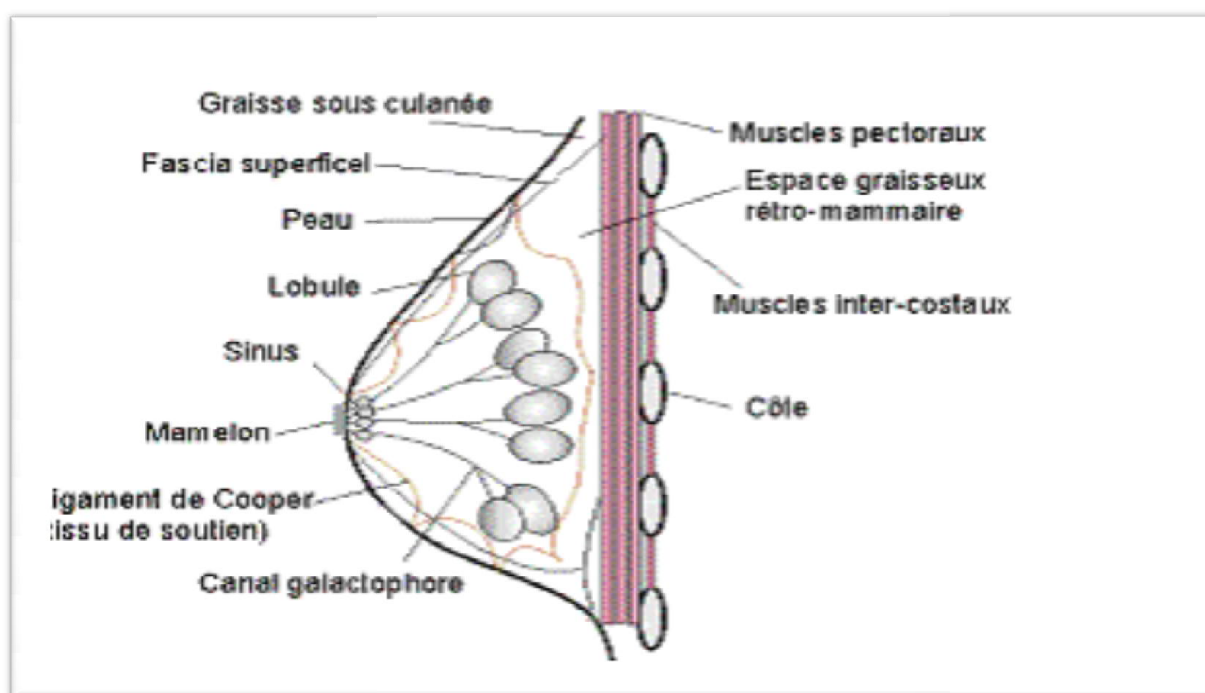


Figure N° 01 : Coupe au niveau de la glande mammaire (Goumont *et al*, 1993).

La glande mammaire est constituée d'une dizaine ou d'une vingtaine de glandes indépendantes (les lobes), chacune se drainant par un canal excréteur unique (canal galactophorique). Chaque lobe se divise en lobules formés par un groupes de tubes borgnes (acini, alvéoles, ductiles terminaux) entourer par un tissu conjonctif et adipeux chaque tube borne est bidiculisé par un canal intralobulaire ce drainant dans un canal interlobulaire puis galactophorique L'épithélium glandulaire est constitué d'une couche de cellules cubiques présentant un cytoplasme éosinophile, peu d'organites, un noyau centrale est arrondi, un petit nucléole. Une couche discontinue de cellules myoépithéliales entoure cet épithélium et le sépare de la membrane basale. (Janky *et al*, 1996). (Figure N° 02 et 03).

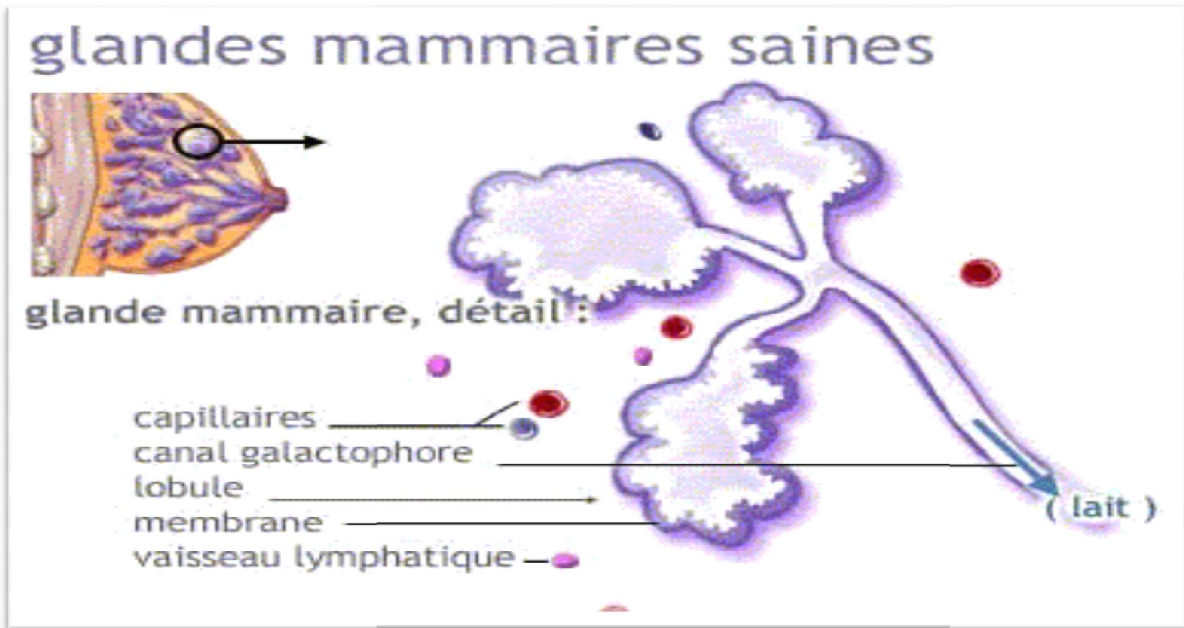


Figure N° 02 : Lobes et Lobule mammaires (Pujol et al, 2004).

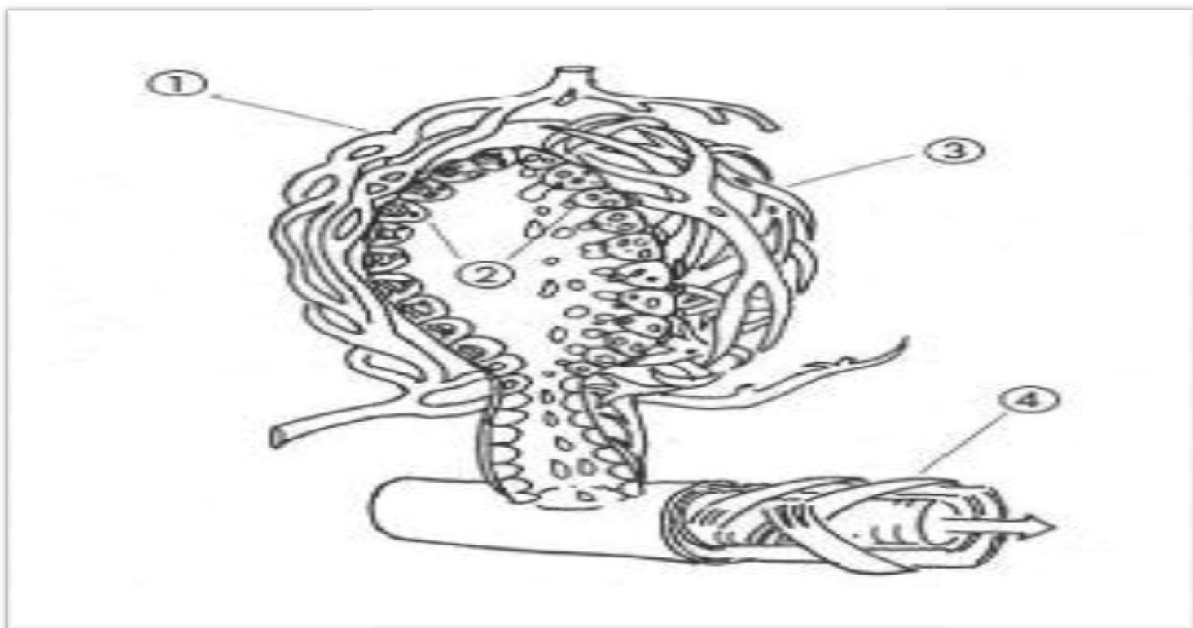


Figure N° 03 : acinus (alvéole) (Russo, 2004).

- 1-réseau sanguin.
- 2- Cellules épithéliales sécrétantes.
- 3- Cellules myoépithéliale.
- 4- Membrane basale.

I-1 -Innervation du sein

Elle est principalement assurée par les 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} nerf. Le complexe aréolo-mamelonnaire est richement innervé et contient un nerf intradermique en se fournissant de nombreux organes sensoriels terminaux. (Dominique ,1993).

I-2 -Tissus de soutien

La glande mammaire est enveloppée dans un système fibro-adipeux particulier, le ligament de Cooper qui s'attache à la peau et aux fascias profonds les crêtes de duret. Les lobes et lobules sont cloisonnés par des travées de tissu conjonctif dense non spécifique qui assurent la cohésion plastique du sein. (Dominique ,1993).

I-3 -Canaux excréteurs

Chaque lobe est drainé individuellement par un canal galactophore principal qui converge vers le mamelon et s'y abouche par un pore après s'être dilaté sur une courte distance en une ampoule, le sinus lactifère. (Dominique ,1993).

I-4 -Unité sécrétrice

La portion réellement fonctionnelle est le lobule ou mieux l' « Unité lobulo-alvéolaire ». Elle est formée des ramifications de la portion intra loculaire du canal terminal que l'on appelle canalicules. (Dominique ,1993).

I-5 - L'épithélium glandulaire

Le canal galactophore est tapissé par un épithélium squameux stratifié près de la surface du mamelon et par un épithélium stratifié cuboïde à cylindrique en allant vers la portion plus distale (Dominique ,1993).

II- la Physiologie

La glande mammaire est un organe spécialisé dans la nutrition du nourrisson. Le développement de la glande mammaire durant l'embryogenèse est identique chez l'homme et chez la femme. Le développement spécifique du sein de la femme commence à la puberté et est dépendant des œstrogènes produits par les ovaires ainsi que de la progestérone et de la prolactine. Après la puberté, la croissance et l'involution (régression du tissu) de la glande mammaire sont régulées par les cycles menstruels, la grossesse et la lactation (Vogel, 1981 ; Longacre, 1986).

Chez la femme, le développement du sein se caractérise par la formation progressive des canaux et des lobes à partir de bourgeons terminaux. A chaque cycle menstruel la formation de cette structure progresse un peu et ce, jusqu'à l'âge de 35 ans. Les bourgeons terminaux forment les bourgeons alvéolaires qui formeront les acini au moment de la différenciation maximale qui a lieu durant la gestation et la lactation. (Battersby, 1989).

Le cycle menstruel est divisé en deux périodes : la phase proliférative sous le contrôle des œstrogènes est marquée par une multiplication des cellules épithéliales, une réduction de la lumière des acini; la phase lutéale sous l'effet de la progestérone est caractérisée par une dilatation de la lumière des acini centrée parfois sur un matériel de sécrétions intraluminales, une vacuolisation des cellules Myoépithéliales et un œdème du tissu conjonctif. Ces modifications entraînent une modification du volume des seins. Durant la grossesse il y a une augmentation du nombre et de la taille des acini (Tavassoli, 1992). Après l'accouchement, la disparition des effets inhibiteurs de l'œstrogène et de la progestérone sur la prolactine, induisent la lactation. Les acini restent distendus par un matériel de sécrétions à la fois dans les cellules et dans la lumière des unités ductulo-lobulaires. Une fois produit au niveau de ces unités, le lait est conduit au mamelon par les canaux galactophores. Après la période d'allaitement ou en absence de stimulation par succion du mamelon, la régression mammaire est due à une mort cellulaire massive programmée. (Battersby, 1989).

La ménopause se caractérise par une raréfaction des acini suite à une chute des taux d'œstrogène et de progestérone. Les cellules épithéliales et myoépithéliales s'atrophient lorsque la membrane basale s'épaissit. Le sein de la Femme ménopausée devient essentiellement constitué de tissu adipeux (Tavassoli, 1992).

II-1-Les hormones et leurs récepteurs

II-1-1- Les Œstrogènes

Les œstrogènes sont des hormones stéroïdes sexuelles synthétisées principalement dans les ovaires qui sont des glandes endocrines, mais aussi, dans une moindre mesure, dans les tissus périphériques. Les œstrogènes endogènes existent sous trois formes : l'œstradiol, l'œstrone et l'œstral. L'œstrone est essentiellement d'origine placentaire, l'œstral est uniquement détecté dans le liquide folliculaire pendant la phase lutéinique et l'œstradiol est le principal l'œstrogènes ovarien. Le récepteur nucléaire des œstrogènes est formé de plusieurs sites fonctionnels. L'un est utilisé pour la liaison avec l'hormone (N-terminal du récepteur) et l'autre permet la liaison avec l'ADN (C-terminal du récepteur). Il existe sous deux formes nommées α et β (Mosselman, 1996; Kuiper, 1996; Greene, 1986). Le RE α est principalement présent dans les tissus à fonction reproductive (ovaire, utérus et sein), mais également dans le cerveau (hypophyse, hypothalamus), le cœur, le foie et l'os. Le RE β a été détecté dans les ovaires, l'utérus, le tissu mammaire, l'hypothalamus et les tissus cardiovasculaires. L'œstradiol joue un rôle prépondérant dans le cycle ovarien en permettant l'ovulation. Il permet également la croissance et le développement de l'utérus, du vagin et des glandes mammaires pendant la puberté. Les mécanismes d'activation du récepteur des œstrogènes dépendent de la fixation de coactivateur, qui elle-même n'est possible que si l'hormone se fixe sur la sous unité AF2 du récepteur ou après la phosphorylation de la sous unité AF1 du récepteur ou encore après fixation d'autres facteurs comme la cycline D1. (Ritzen, 2000).

II-1-2-La Progestérone

La progestérone a une action complémentaire de celle des œstrogènes. Elle est principalement sécrétée pendant la deuxième partie du cycle, avant les menstruations. Elle est nécessaire à la différenciation lobulo-alvéolaire du sein. In vivo et contrairement à ce qui se passe au niveau de l'endomètre, l'index mitotique des cellules épithéliales est maximal en phase lutéale. En fait, l'action de la progestérone n'est probablement pas univoque, elle a un effet mitogène sur les cellules dont la prolifération dépend de l'EGF, un effet anti-mitogène sur celles dont la prolifération ne dépend pas de l'EGF. Elle est dotée également d'une action antiproliférative sur l'épithélium canalaire et acineux, proliférative sur les terminaisons ductulo-lobulaire, et

exerce un effet bi phasique dans le temps : prolifération en phase lutéale précoce puis antiprolifératif (LESUR et al, 2004).

II-1-3- La Prolactine

La prolactine est une protéine constituée de 199 acides aminés chez l'homme, et a une masse moléculaire de 23 kDa. Elle est stimulée entre autre par la TRH, les œstrogènes et l'excitation du mamelon. (Zinger, 2003).

Cette protéine est une hormone qui joue un rôle important dans le développement du sein. Elle est sécrétée par la glande hypophysaire (anti hypophyse) mais aussi par le tissu adipeux du sein et en moindre concentration par le tissu glandulaire du sein. L'action de cette hormone se fait donc de façon exocrine, autocrine et paracrine. La cible principale de la prolactine est le tissu mammaire où elle contrôle la croissance et la différenciation cellulaire ainsi que la production du lait. Elle participe aussi à la maturation folliculaire dans les ovaires. La progestérone est un inhibiteur de la production de prolactine dans le tissu glandulaire mais pas au niveau du tissu adipeux du sein dont l'inhibiteur reste encore inconnu. L'absence de progestérone est nécessaire pour que la prolactine puisse stimuler la lactation (Zinger, 2003). Le récepteur de la prolactine est un récepteur membranaire dont le nombre est augmenté sous l'action des œstrogènes et de l'insuline et diminué en réponse à la progestérone. La liaison de la prolactine à son récepteur conduit à plusieurs cascades de phosphorylation aboutissant à celle de la MAPK qui conduit au niveau du noyau à la stimulation de la transcription, ce qui permet la prolifération cellulaire. La prolactine est la principale hormone lactogène mais l'hormone placentaire lactotrope et l'hormone de croissance participent aussi à la stimulation de la lactation. De plus, d'autres substances responsables de la multiplication cellulaire (insuline, glucocorticoïdes, *Epidermal Growth Factor*) interviennent sur le tissu mammaire sensibilisé par les hormones sexuelles (Idelman et Verdeti, 2000).

II-1-4- L'Ocytocine

L'ocytocine est un nonapeptide. Elle est essentiellement sécrétée par les neurones des noyaux Para-ventriculaires. Cette hormone a une double action : elle agit sur la motilité utérine et sur l'éjection du lait. L'éjection du lait ne peut se produire que sur une glande mammaire qui a subi préalablement une imprégnation hormonale par les œstrogènes et la progestérone (Idelman et Verdeti, 2000).

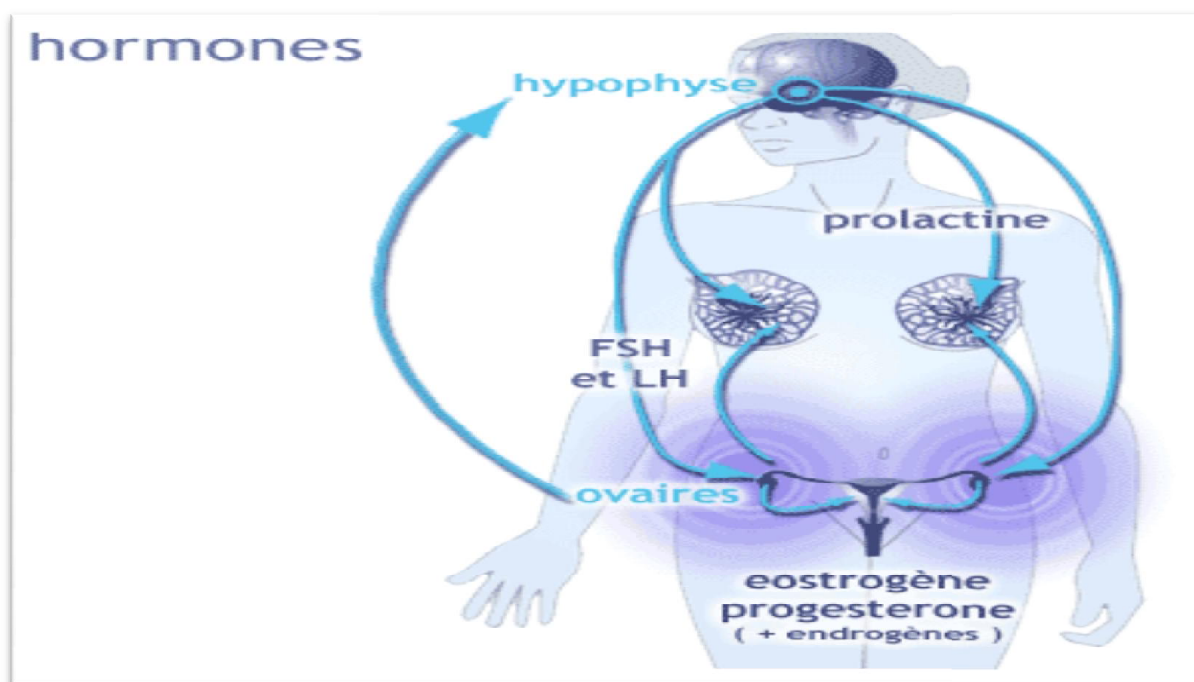


Figure N°04 : Niveau d'action hormonale chez la femme (Nicholson et *al*, 2001).

III- le cancer de sein

III-1-Définition du cancer

Le cancer est une maladie génétique des cellules somatiques, le néoplasme est le terme utilisé en médecine pour désigner une tumeur ou un cancer.

Le cancer est lié à la prolifération anarchique et incontrôlée des cellules résultant d'une perturbation de l'homéostasie tissulaire (Andréas ,2006).

III-2-Définition de cancer du sein

La notion de « **cancer du sein** » relève d'une nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de proliférations néoplasiques de la glande mammaire qui diffèrent tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif. Le terme de « cancer du sein » ne désigne que les tumeurs malignes, potentiellement agressives, du sein tandis que le terme de « tumeur du sein » désigne à la fois les tumeurs malignes et bénignes .Le terme « carcinome » ou « épithélioma » est parfois utilisé, comme synonyme de« cancer ». En réalité le carcinome est un terme spécifique de morphologie microscopique(histologique) qui désigne les types les plus fréquents du cancer du sein d'origine épithéliale (Saglier et Antoine, 1996).

III-3-Mécanismes cellulaires et moléculaires de la cancérogenèse mammaire

La cancérogenèse mammaire est un phénomène multifactoriel, impliquant plusieurs gènes aussi bien dans les formes héréditaires (anomalies génétiques constitutionnelles) que dans les formes sporadiques (anomalies génétiques somatiques). Les modifications moléculaires les plus fréquemment décrites dans le cancer du sein sont des amplifications d'oncogènes, et des mutations ou délétions de gènes suppresseurs de tumeurs (Thompson et Easton, 2004).

Les mutations peuvent toucher :

- ✓ **Les chromosomes** (nombre aberrant de copies, translocations, délétions, perte d'hétérozygotie, extension des télomères).
- ✓ **l'ADN** (mutations ponctuelles, altérations des microsatellites, événements épigénétiques).
- ✓ **l'ARN** (sous ou surexpression, mutations).
- ✓ **les protéines** (altérations ou modifications structurales, changement d'activité enzymatique, localisation, altération du pattern d'expression). Par ailleurs, les modifications génétiques les plus fréquemment observées sont les pertes d'hétérozygotie concernant soit le chromosome ou un bras du chromosome (1, 3p, 6q, 7q, 8p, 11, 13q, 16q, 17, 18p et 22q) (Bièche *et al*, 1999).

A nos jours, de nombreuses modifications géniques ont donc été décrites dans les cancers du sein. Le nombre d'oncogènes et d'anti-oncogènes recensés ne cesse d'augmenter ; ces gènes codent pour des protéines impliquées dans de nombreuses cascades de transduction telles que les ligands et les récepteurs aux facteurs de croissance, des facteurs de transcription ou encore des protéines régulatrices du cycle cellulaire. Dans le cancer du sein, l'activation des oncogènes par amplification génique a été fréquemment décrite, les mutations ponctuelles, les insertions ou les réarrangements géniques ont été moins observés. Le plus souvent une amplification génique est généralement associée à des niveaux élevés d'expression d'ARNm et de protéine. Les amplifications les plus fréquentes dans le cancer du sein concernent les oncogènes *myc*, *ccn1* et *HER2/neu*. Ces modifications au niveau des oncogènes se traduisent par des sites d'expression aberrants ou des niveaux d'expression anormalement élevés, et en conséquence, par des gains de fonctions tendant à favoriser la prolifération des cellules tumorales. (Bièche et Lidereau, 1997).

Les gènes suppresseurs de tumeurs agissent à différents niveaux de la vie de la cellule et sont communément subdivisés selon leur fonction. Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de leur inactivation. Actuellement, les pertes d'hétérozygotie (ou perte d'allèles), les mutations et les altérations épigénétiques représentent les 3 événements les plus observés dans le cancer du sein lors de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. Certaines pertes d'hétérozygotie ont été mises en évidence sur l'ensemble du génome des cellules cancéreuses mammaires. Cependant, certaines régions semblent plus fréquemment concernées, parmi lesquelles on cite les bras longs des chromosomes 1, 6, 7, 8, 11, 16, 17, 18 et 22 et les bras courts des chromosomes 1, 3, 11 et 17 (Bièche et Liderau, 1995). Il existe souvent plusieurs régions délétées sur un même bras de chromosome ce qui implique vraisemblablement la participation de plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs. Des mutations ponctuelles sont également impliquées dans le processus de cancérisation inactivant des gènes suppresseurs de tumeurs. Ainsi des mutations du gène *p53* (localisé dans la région 17q13), considéré comme l'un des gardiens du génome, sont retrouvées dans environ 15 à 60% des cancers du sein. Ces altérations mènent à des désordres protéiques d'ordre qualitatif et/ou quantitatif au sein des cellules cancéreuses, se traduisant par des gains et des pertes de fonctions biologiques. Mais lors du processus de cancérogenèse, d'autres altérations peuvent avoir lieu, et en particulier des altérations épigénétiques. En effet, l'empaquetage de l'ADN dans le noyau, sous forme de chromatine, joue un rôle essentiel dans la régulation de l'expression génique, et tend à montrer son rôle dans les modifications de l'ADN observées dans les cellules cancéreuses, expliquant ainsi la levée d'inhibition pour certains gènes ou l'effet inverse pour d'autres. (Davie *et al.*, 1999).

L'acétylation et la méthylation sont les altérations épigénétiques les plus fréquemment trouvées dans les tumeurs mammaires. Le degré d'acétylation des histones (protéines impliquées dans la structure de la chromatine) influence la compaction de la chromatine, et régule ainsi l'accès des facteurs généraux de transcription à l'ADN et, par conséquent, l'activité génique (Rountree *et al.* 2001). L'autre mécanisme de régulation épigénétique est la méthylation des cytosines regroupées sous la forme d'îlots CPG au niveau du promoteur de la transcription de certains gènes. Par conséquent, la perte d'expression de ces gènes joue un rôle important dans le cancer, puisqu'il peut faciliter l'accumulation de dommages fait à l'ADN conduisant à la transformation maligne. Aujourd'hui plusieurs gènes, dont la perte d'expression va de pair avec l'état de méthylation, sont identifiés, tels que : RASSF1A, RE, cycline D2, p16, BRCA1.... (Rountree *et al.*, 2001).

III-4-Les sous-types moléculaires de cancer du sein

L'étude de l'expression génique permet ainsi de proposer une nouvelle classification dite "moléculaire" en classes ou sous types (*Perou et al, 2000*).

Actuellement pour le cancer du sein, quatre sous-types sont bien individualisés :

- ✓ Luminal.
- ✓ Basal.
- ✓ HER2+.
- ✓ Normal.

III-4-1-Basal

Les tumeurs de type basal ou *basal-like* sont caractérisées par l'expression de gènes identiques à ceux exprimés par des lignées de cellules myoépithéliales. En immunohistochimie, ces tumeurs expriment des marqueurs des cellules myoépithéliales(ou basales) du sein normal : l'actine musculaire lisse, les cytokératines CK5/6, CK14, CK17.Ce groupe est le mieux identifié par les différentes études génomiques. Les tumeurs ont un phénotype particulier et reproductible: récepteurs aux estrogènes (RE) -, HER2-, expression d'au moins un marqueur de cellules basales (CK5/6, EGFR, vimentine, actine musculaire lisse, c-kit). Ces tumeurs sont en majorité récepteurs à la progestérone (RP) -, présentent un taux plus élevé de mutation de p53 ; leur grade histopronostique est de III avec une activité mitotique élevée (*Livasy et al, 2006*).

III-4-2- HER2

Ce groupe est le plus souvent défini comme incluant toutes les tumeurs HER2 + quelle que soit leur expression des récepteurs hormonaux. Une progéniture luminal serait à l'origine de ces tumeurs. Leur phénotype est HER2+, CK8/18/19+. Ce groupe comprend les tumeurs de type apocrine et des canalaire infiltrants de grades II et III. Leur pronostic est défavorable(*Rouzier et al, 2005*).

III-4-3-Luminal

Ce groupe comprend des tumeurs RE+ dont l'expression génique est proche de celle des cellules épithéliales liminales dont le profil immunohistochimique est caractérisé par

l'expression de CK8/18 et CK19 qui comprend des tumeurs de faible grade avec les formes histologiques particulières :

- ✓ Cribriforme.
- ✓ Mucineux.
- ✓ Lobulaire.
- ✓ Carcinomes canalaire infiltrants de grade histopronostique I et II.

Certaines études distinguent deux groupes :

- ✓ Luminal A avec le pronostic le plus favorable.
- ✓ Luminal B avec un pronostic moins bon que celui du groupe luminal A (*Sorlie et al 2003*).

III-4-4-Autres

Certaines études isolent d'autres sous-types inconstamment identifiés.

-Baso-luminal : les tumeurs de ce groupe proviendraient d'une progéniture commune qui exprime des marqueurs de cellules basales (CK5/6) et de cellules luminales (CK8/18/19).

-Normal-like : 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.(Nielsen et al 2004).

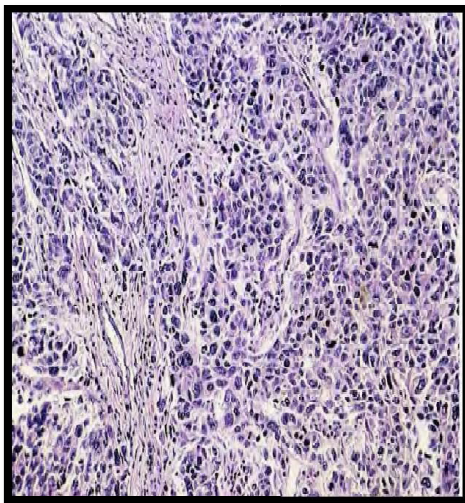
III-5-Les types histologiques du cancer de sein

Il existe de nombreux types histologiques de cancer du sein :

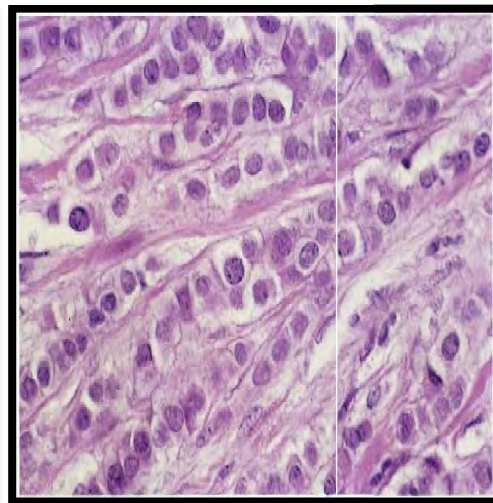
- **III-5-1-Le cancer canalaire infiltrant (CCI)** est le plus fréquent (75% des cas). le processus se développe à partir de l'unité ductulobulaire (canal prélobulaire) et passe le plus souvent par des états d'hyperplasie atypique et de carcinome in situ.
- **III-5-2-Le cancer lobulaire infiltrant (CLI)** représente 10% des cancers infiltrants .le CLI sont le plus souvent multicentriques et bilatéraux .leur pronostic est similaire à celui des CCI.
- **III-5-3-Le cancer canalaire in situ (CCIS)** s'étend dans les galactophores, sans franchir la membrane basale. L'aspect clinique le plus courant est le comédocarcinome, caractérisé par le dépôt dans la lumière des galactophores d'un

matériel nécrotique, dont la calcification permet un dépistage précoce par mammographie. Le CCIS évolue vers cancer infiltrant en 5 à 10 ans.

- **III-5-4-Le cancer lobulaire in situ (CLIS)** se développe à partir des lobules mammaires. Le diagnostic de CLIS est porté sur un matériel de biopsie du sein pour micro calcifications l'évolution vers un carcinome infiltrant (CLI ou CCI) n'est pas inéluctable, ce qui fait considérer le CLIS, d'avantage comme un marqueur de risque que comme un cancer.
- **III-5-5-Les types tubulaire, médullaire, mucineux et papillaires** sont plus rares et de pronostic meilleur que les formes communes.
- **III-5-6-La maladie de paget du sein** se développe à partir de l'épithélium des canaux terminaux et se propage au mamelon par des cellules claires, décrites par paget . le plus souvent, la tumeur est à un stade intracanalalaire et le pronostic est favorable (N. Daly-Schveitzer et *al* 2003).



FigureN°05 : Carcinome canalaire infiltrant



FigureN°06:Carcinome lobulaire infiltrant

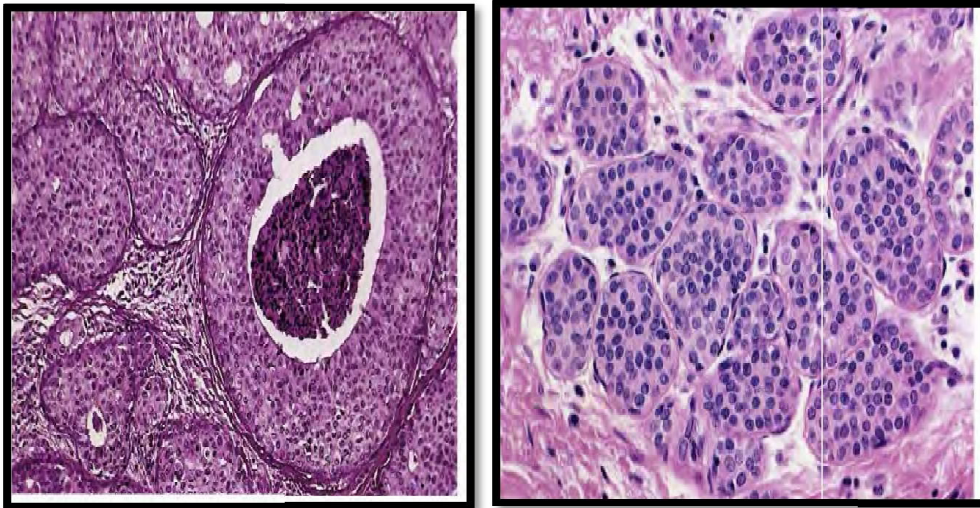


Figure N°07 : Carcinome canalaire infiltrant. Figure N°08 :Carcinome lobulaire *in situ*.

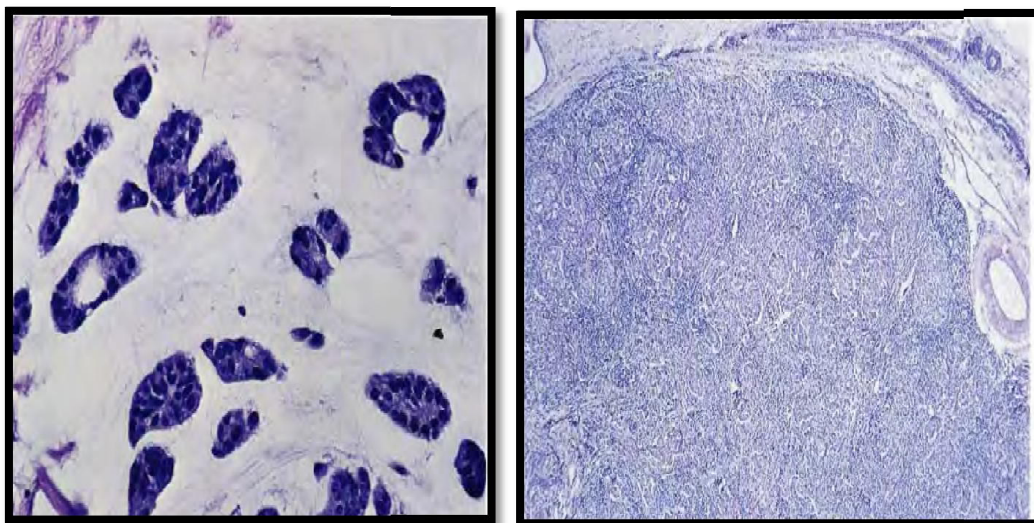


Figure N°09 : Carcinome mucineux. Figure N°10 :Carcinome médullaire.

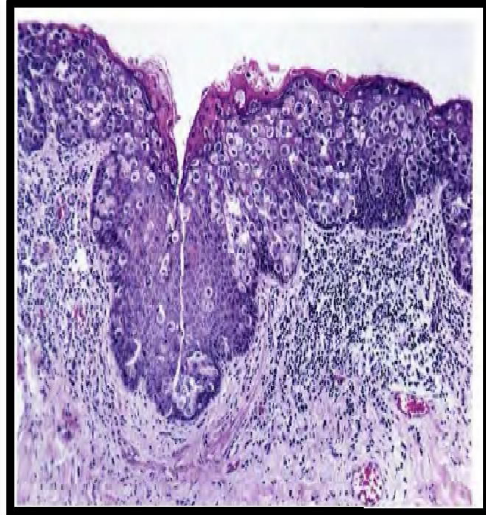
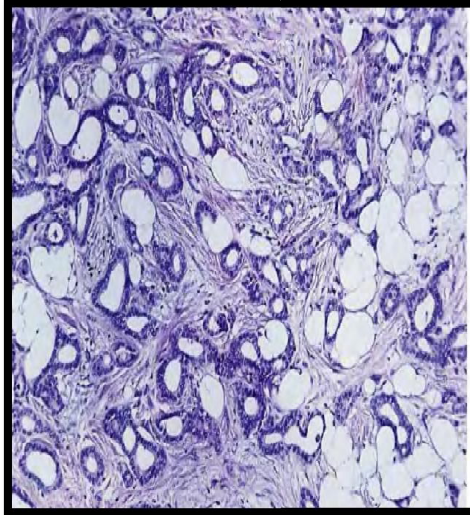


Figure N° 11 :Carcinome tubuleux

Figure N° 12 :Maladie de Paget du mamelon.

Les types histologiques (ENINGERE et al, 1970)(G×40)

III-6-La classification anatomique du cancer du sein

III-6-1-La classification TNM

La classification TNM de l'*International Union Against Cancer* décrit la tumeur en fonction de 3 dimensions : sa **taille (T)**, l'existence d'un envahissement ganglionnaire (**N**) et l'existence de métastases (**M**). Ces trois éléments complétés par un nombre indiquent l'étendue du cancer (niveau 0 à 4 pour T, 0 à 2 pour N et 0 à 1 pour le M)(kouros et coll, 2006).

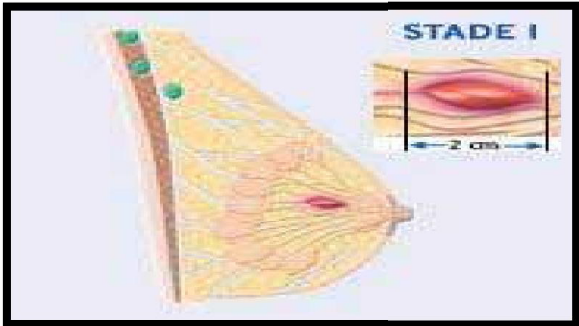
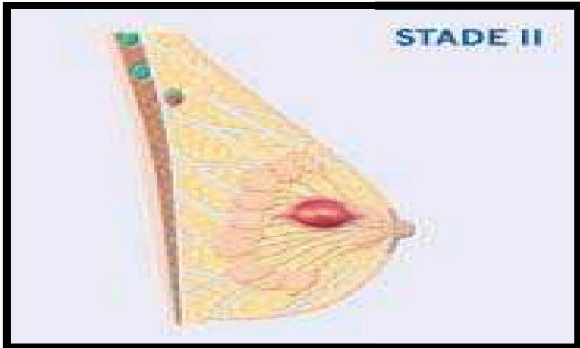
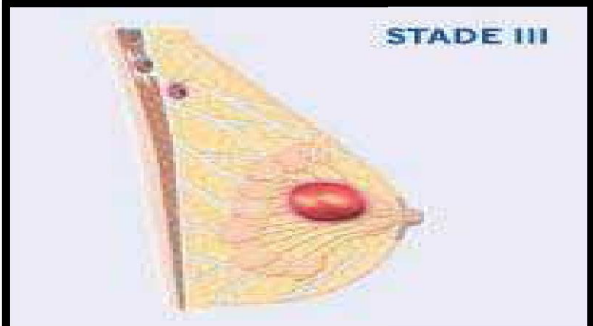
Tableau N°01 : classification TNM des cancers mammaires (N.DALY-SCHVEITZER, 2003)

T	Taille et commentaires
Tx	Tumeur ne pouvant pas être appréciée par défaut de renseignements
T0	Pas d'évidence de tumeur primitive
Tis	Carcinome in situ : intraductal, lobulaire ou maladie de paget sans tumeur sous- jacente. Une maladie de paget du mamelon avec une tumeur sous-jacente est classée avec la tumeur intra mammaire
T1 :	<2 cm
-T1a	<0.5 cm
-T1b	>0.5 cm et < 1 cm
-T1c	>1cm et < 2cm
T2	>2cm et < 5cm
T3	>5cm
T4 :	-Taille indifférente mais avec extension pariétale ou cutanée (paroi : cotes, muscles hormis le pectoral).
-T4a	-Extension à la paroi thoracique.
- T4b	-Œdème cutané, ulcération ou nodules de permutation.
- T4c	-Cancer inflammatoire.
- T4d	
N0	-Pas d'adénopathie régional palpable
N1	-Adénopathie (s) axillaire (s) homolatéral (s) mobile(s)
N2	-Adénopathie (s) homolatéral (s) axillaire (s) fixée(s)
N3	-Adénopathie (s) de la chaine mammaire interne homolatérale (les Adénopathie sus claviculaires sont considérées comme des métastases et classée M1)

III-6-2-Stadification

Le stade d'une maladie cancéreuse se définit par la présence ou non de ganglions malins et de métastases. La classification en stade permet de mieux définir une stratégie thérapeutique (**fig. 13**) (Hammond et al,2003).

Tableau N° 02 : Classification en stade du cancer du sein (Hammond et al. 2003).

Stade	Caractéristiques
	<ul style="list-style-type: none"> · Les tumeurs mesurent 2 cm ou moins . · Aucune atteinte des ganglions.
	<ul style="list-style-type: none"> · Les tumeurs mesurent plus de 2 cm et 5 cm ou moins. · Les ganglions lymphatiques sont parfois touchés. · Le cancer s'est propagé aux ganglions lymphatiques situés dans l'aisselle.
	<ul style="list-style-type: none"> · Le cancer du sein de stade III est le point de départ du cancer du sein avancé. - Il se subdivise en cancers du sein de stade IIIa et stade IIIb.

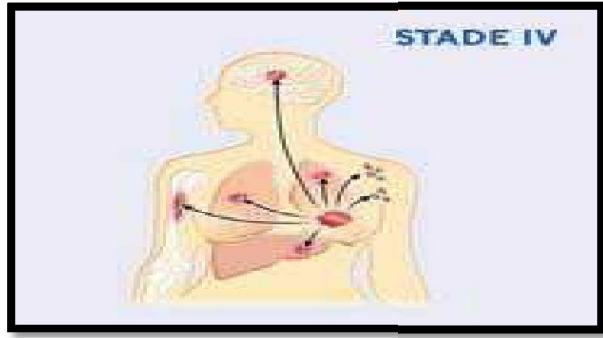
	<p>-Cancer avance, dont les cellules se sont propagées(Métastasées) vers d'autres régions de l'organisme, le Plus souvent aux poumons, au cerveau, aux os ou au Foie.</p>
---	---

Tableau N°03 : classification en stades TNM des cancers mammaires (DALY-SCHVEITZER ,2003).

Stades 0	Tis N0M0
Stade I	T1N0M0
Stade IIA	T1N1M0, T1N1M0, T2N0M0
Stade IIB	T2N1M0, T3N0M0
Stade IIIA	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1, T indifférent N2M0
Stade IIIB	T4N indifférent M0, T indifférent N3M0
Stade IV	T indifférent N indifférent M1

III-6-3- Le grade histopronostique SBR

L'évolution d'un cancer est liée à son degré d'anaplasie par rapport au tissu d'origine. En effet, plus une tumeur est anaplasique plus l'évolution est péjorative. La classification histopronostique la plus utilisée actuellement est le grade de « Scarff, Bloom and Richardson » (SBR) (Bloom and Richardson, 1957), revu par le groupe de Nottingham (Amat et al, 2002), repris par l'European Community Working group for Breast Pathology et préconisé par l'OMS.

La méthode du grading SBR consiste à évaluer trois paramètres morphologiques:

- ✓ La formation de tubules ou degré de différenciation
- ✓ Le pléomorphisme nucléaire ou degré d'anisonucléose
- ✓ La fréquence des mitoses.

Un score allant de 1 à 3 est attribué à chacun de ces paramètres. Les différents scores sont

additionnés pour obtenir le grade histologique global :

- ✓ Grade I = score 3-5 (pronostic favorable)
- ✓ Grade II = score 6-7 (pronostic intermédiaire)
- ✓ Grade III = score 8-9 (pronostic sombre)

Les cancers de grade I sont mieux différenciés, tandis que les cancers de grade III le sont moins. Les cancers indifférenciés ont habituellement une évolution plus grave et plus rapide que les cancers différenciés (Amat et al, 2002).

I-Introduction

L'épidémiologie : c'est d'étudier la fréquence et la répartition dans le temps et dans l'espace des problèmes de santé dans des populations humaines et le rôle des facteurs qui les détermine (Gerstein , 2005).

L'épidémiologie a été individualisée au cours du 19^{ème} siècle, mais elle n'est vraiment devenue une discipline de base de la santé publique qu'à partir de la deuxième moitié du 20^{ème} siècle (Mertenus, 2008). Initialement l'épidémiologie était centrée sur l'étude des maladies infectieuses et des épidémies .Puis progressivement dans les années 50, elle s'est intéressée à d'autres domaines de santé publique tels que l'étude des cancers et des maladies cardiovasculaires. Ainsi, progressivement, les objectif des études épidémiologiques ont évolué ; elle peut donc revêtir aujourd'hui plusieurs objectifs et activités qui sont soit :de surveillance, d'investigation, de recherche et d'évaluation (Falissard *et al*,2005).

II- Les différents domaines de l'épidémiologie

L'épidémiologie comprend plusieurs domaines théoriques généralement, en distingue :

II-1- l'épidémiologie descriptive

Elle étudie la fréquence et la répartition des problèmes de santé dans la population, en fonction des caractéristiques de cette population (âge, sexe) et de paramètres tels que le temps et l'espace (Ahmed *et al*, 2010). Les indices obtenus par l'épidémiologie descriptive sont : taux de mortalité, taux d'incidence (nouveaux cas) et taux de prévalence (Riddle *et al* ,2006).

II-1-1-la prévalence

Les études de prévalence permettent d'observer la fréquence de survenue d'un phénomène de santé, dans une population, à un moment précis. Elle est définie comme étant la variation du nombre de cas d'une maladie dans une population au temps para port à l'effectif total de la population (Ramachandran *et al*, 2012).

II-1-2- l'incidence

Les études d'incidence nécessitent l'observation sur une période déterminée d'un ou de groupe de sujet pour mesurer les modifications de l'état de santé des populations. L'incidence est définie comme étant la variation de nombre de sujets atteints par la maladie dans une population pendant la période de temps par rapport à l'effectif total de la population pendant la période de temps (Ancelle ,2008)

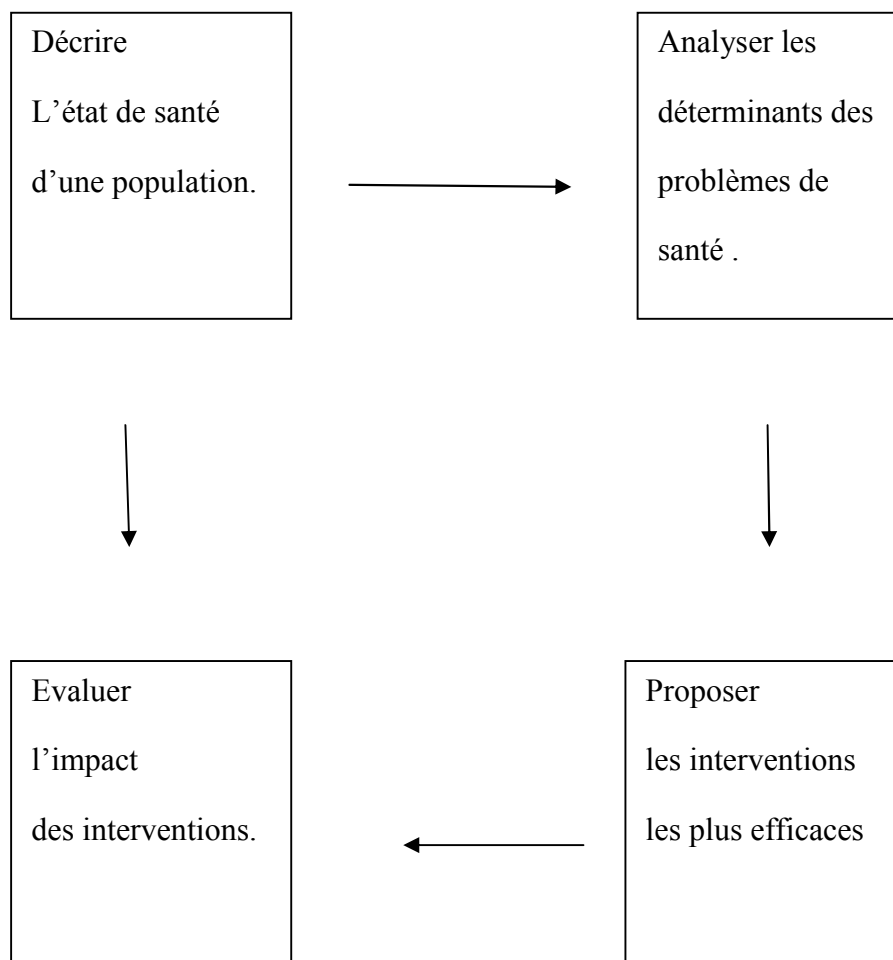


Figure N°13 : Le cycle de l'épidémiologie (Falissard *et al* ,2005).

Le cancer du sein est la pathologie tumorale la plus fréquente chez la femme occidentale et représente la première cause de décès féminin par cancer dans le monde. L'incidence du cancer du sein a progressé régulièrement ces dernières années (+ 60% en 20 ans entre 1978 et 2000) (Remont *et al* ,2003).

Le nombre de nouveaux cas de cancer du sein invasif diagnostiqués chez les femmes est passé de 35316 en 1995, à 41845 en 2000. Une femme sur huit développera au cours de sa vie un cancer du sein ce qui souligne l'importance de cette pathologie en terme de santé publique (Hill , Doyon , 2004).

Le cancer du sein est devenu un problème de santé publique majeur avec une réelle urgence d'intervention et de prise en charge. Il touche les deux sexes avec une nette prédominance féminine. Chaque année, 7500 cas de cancer du sein sont enregistrés avec environ 3500 décès enregistrés chaque année (Mahnane . Hamdi Cherif ,2012).

Au niveau mondial, les taux d'incidence standardisés les plus élevés (90 pour 100 000) sont observés aux États-Unis et au Canada. À l'inverse, au Japon, ils atteignent à peine 16 pour 100 000, Les taux varient entre 15 et 45 pour 100 000 en Afrique, entre 20 et 90 pour 100 000 en Amérique latine, et entre 15 et 30 pour 100 000 en Asie – à l'exception de la Russie d'Asie (Ferlay ,2002). Concernant la mortalité, les taux standardisés les plus élevés sont observés dans les îles Britanniques (25 pour 100 000), alors que ceux des États-Unis voisinent avec ceux de la France, de l'Italie et de la Suède (18 pour 100 000).

En France, on estime à plus de 49 000 le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2005, ce qui correspond à un taux standardisé de 101,5 pour 100 000. Cette incidence représente 36,7 % des cancers féminins. En 2004, le nombre de décès était de 11 200, soit un taux de 17,7 pour 100 000, ce qui représente 18,9 % de la mortalité par cancer (www.invs.sante.fr/surveillance/cancers).

Données des registres en Algérie

La plupart des registres du cancer mis en place ne permettent qu'une évaluation descriptive de l'épidémiologie, à l'exception de la participation du registre de Sétif à l'étude CONCORD à partir de 300 cas (Coleman *et al*, 2008). La mise en place des registres régionaux en Algérie a permis d'obtenir une estimation de l'incidence globale du cancer dans le pays proche de la réalité. Son augmentation régulière durant les dernières décennies est réelle, passant en 20ans d'une incidence globale de 100 pour 105 habitants à 120 pour 105 habitants (Abid L ,2009). Chez la femme, le cancer du sein occupe la première place en termes d'incidence de nouveaux cas dans les 3 principaux registres algériens. Son ISA est de 21,6, 17,03 et 34,49 pour 105 femmes pour les registres d'Alger, Sétif et Oran, respectivement. L'évolution entre 1986 et 2005 est marquée par une variation de l'ISA de 10,4 pour 105 femmes pour la période 1986-1989, à 17 pour 105 femmes pour la période 1993-1997 et à 14,2 pour 105 femmes pour la période 2001-2005. Dans une mise à jour récente des données du registre de Sétif pour 2000 à 2008, le nombre de cancers (tous âges confondus) était de 623, avec un taux brut et un ISA de 9,5 et 12,2 pour 105 femmes respectivement. L'incidence la plus élevée était observée chez les femmes de la tranche d'âge 50-54 ans avec un taux de 40,1 pour 105 femmes, tandis que l'ISA chez les femmes de moins de 40ans était de 24,6 pour 105 femmes, le nombre total de cancers du sein étant de 173 (Hamdi Cherif M *et al*, 2008). Les données du registre d'Oran de 2006 ont montré une incidence de 44,2% des cancers du sein, avec une ISA de 34,7 pour 105 femmes. Toujours chez la femme jeune de moins de 40ans, les ISA obtenus à partir des 2 autres registres Algériens sont de 28,3 pour 105 femmes (Alger) et 24,1 pour 105 femmes (Oran) (Registre des cancers d'Oran, 2006).

Données des registres au Maroc

Parmi les 3 336 cas de cancers enregistrés dans le registre de Casablanca pour 2004, 662 nouveaux cas étaient des cancers du sein (36 % de l'ensemble des cancers de la femme), soit une incidence de 35 pour 105 femmes. Le taux de cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans par rapport à l'ensemble était de 22 % (Benider *et al*, 2007). Dans le registre de Rabat, un total de 763 cas de cancers invasifs a été enregistré durant l'année 2005. Le nombre total de nouveaux cas de cancers du sein était de 130, soit une ISA de 20,5 pour 105 femmes. L'âge médian au diagnostic était de 48 ans. Le taux de cancers du sein survenus chez les femmes jeunes de moins de 35ans était de 7%. Dans une série rétrospective de 3 757 cas

de cancers du sein traités entre janvier 2003 et décembre 2007 à l'Institut national d'oncologie de Rabat, 427 femmes étaient âgées de moins de 35 ans, soit 8,8 % des cancers du sein (Abahssain *et al* ,2010).

Données des registres en Tunisie

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en Tunisie, représentant 30 % des tumeurs malignes féminines, avec 2000 nouveaux cas annuels. L'incidence, qui était autour de 17 femmes sur 105, est actuellement autour de 30 femmes sur 105 selon les données des registres Nord, Centre et Sud tunisiens. L'âge médian au diagnostic se situe autour de 50ans, soit de 10 ans plus jeune par rapport aux séries occidentales, et environ 10 % des patientes ont moins de 35 ans (Ben Abdallah *et al* ,2009). Dans le registre Nord (Sousse), le nombre de cancers était de 4080 entre 1993 et 2001; l'incidence globale était de 115 et 83 pour 105 habitants pour les cancers masculins et féminins respectivement. Le cancer du sein était le plus fréquent, avec 27,8 % et une ISA de 28 pour 105 femmes. Chez les femmes de 30-34 ans, ces chiffres étaient de 21,7 pour 105 femmes (Korbi *et al* ,2008). Dans le registre Centre (Tunis), le nombre de cancers entre 1995 et 1998 était de 4 042 et l'incidence globale était de 103 et 78 pour 105 habitants pour les cancers masculins et féminins respectivement. Le cancer du sein était le plus fréquent, représentant 30 % des cas avec une ISA de 25,3 pour 105 femmes. L'incidence chez les femmes de moins de 35 ans était de 11 %. Dans le registre Sud (Sfax), le nombre de cancers était de 2 533 entre 1997 et 1999 ; l'incidence globale était de 108 et 79 pour 105 habitants pour les cancers masculins et féminins respectivement. Entre 2000 et 2002, le nombre de cancers enregistrés était de 2 713, avec une incidence globale de 119 et 81 pour 105 habitants pour les cancers masculins et féminins respectivement. Le cancer du sein était le plus fréquent chez la femme (30 % des cas), avec une incidence de 28 pour 105 femmes et un âge moyen de 52 ans, et il touchait la femme de moins de 35 ans dans 7,4 % des cas. Comme dans les autres pays du Maghreb, les séries rétrospectives publiées en Tunisie montrent une incidence de 8 à 12 % de cancers du sein chez les femmes de moins de 35 ans, avec une incidence entre 16 et 27 et une ISA de 28,5/105 femmes (Sellami *et al* ,2007).

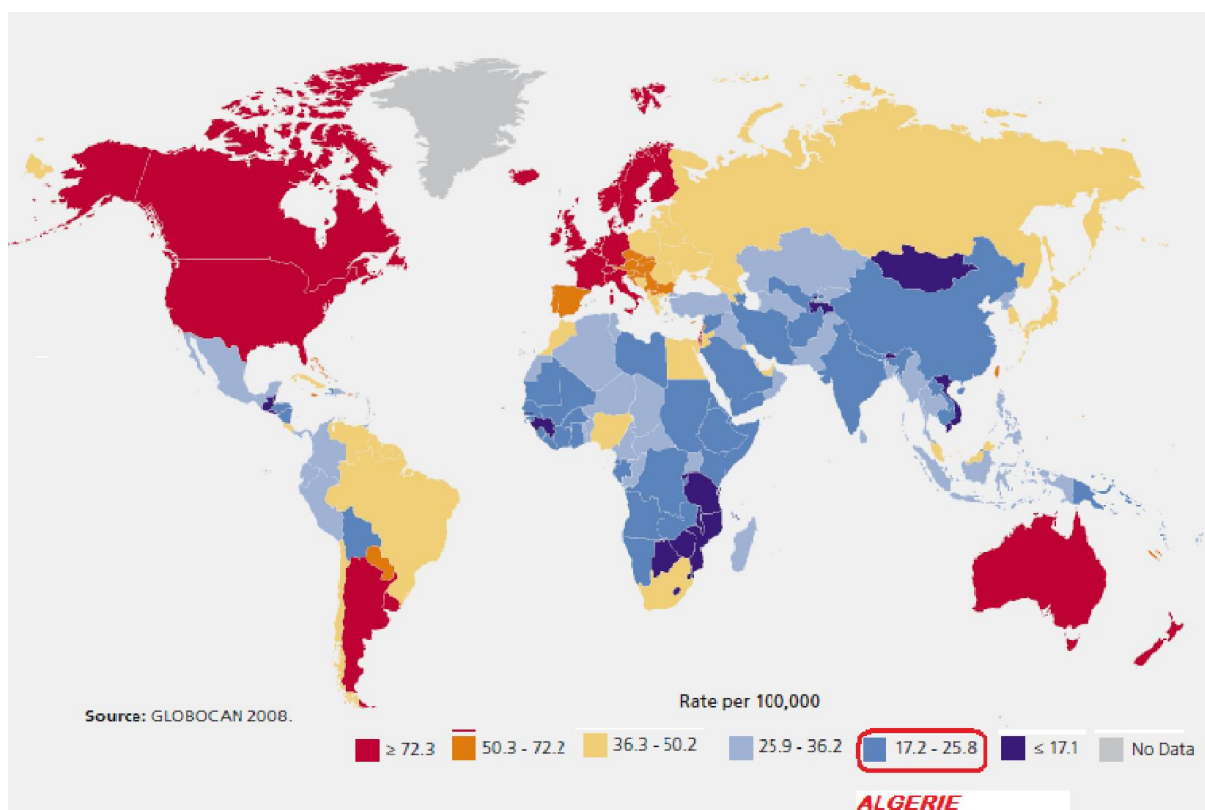


Figure n°14 : Incidence du cancer du sein dans le monde (Globocan, 2008)

II-2- l'épidémiologie analytique ou étiologique ou causale

Elle recherche les causes des maladies, établit les lois et conditions de leur propagation et recherche les moyens de contrôle et de lutte. L'identification des facteurs de risque des maladies est l'un des aspects les plus importants de l'épidémiologie. (Agence de la santé publique du Canada, 2011). Elle permet de déterminer les groupes de population à haut risque et donc de cibler les interventions sanitaires (campagnes d'information de dépistage...). L'épidémiologie analytique repose toujours sur comparaison de plusieurs groupes (Inzucchi *et al*, 1994).

III- Les facteurs de risque

Les causes du cancer du sein ne sont pas connues, mais on a pu identifier quelques facteurs de risque qui peuvent agir conjointement pour favoriser le développement d'un cancer (la ligue nationale contre le cancer, 2008).

III-1- Age

La probabilité de développer un cancer du sein augmente avec l'âge. Environ deux tiers sont diagnostiqués chez des femmes âgées de plus de 55 ans et 10% chez les femmes de moins de 40 ans. L'âge jeune (< à 35 ou 40 ans selon les séries) est considéré comme un facteur de mauvais pronostic indépendant dans de nombreuses séries : il favorise le risque de rechute à distance mais aussi le risque de rechute loco-régionale (Karlsson *et al* ,2009). Une étude de cancello et son équipe effectuée sur 2970 patientes montre que chez les patientes jeunes (<35ans), il y a moins de tumeurs de type luminal A et plus de triples négatives. L'étude Carolina sur le cancer du sein effectuée sur des Afro-américaines, montre également que les lumorales A et B sont plus fréquentes chez les patientes ménopausées que chez celles qui ne le sont pas (Fritz *et al* ,2002). A l'inverse, les tumeurs triples négatives sont plus fréquentes chez les femmes de moins de 40 ans (Rihet *et al* ,2001).

III-2-Le sexe

Bien que les hommes puissent développer un cancer du sein, cette maladie, cette maladie est quasi exclusif de la femme (Murgo et Guy adam ,2002) .plus de 99% des cas de cancer du sein se manifestent chez les femmes ; 70 %des femmes développant un cancer du sein n'ont d'autre risque que le fait d'être une femme (Sauven , 2004)

III-3- Les facteurs hormonaux

III-3-1-Facteurs hormonaux endogènes

III-3-1-a-Age précoce des premières menstruations

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein (World cancer research fund, 1997). Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers .Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement (Key *et al* ,2001).

III-3-1-b-Ménopause tardive

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. 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 (Collaborative group on hormonal factors in breast cancer ,1997).

III-3-2-Facteurs hormonaux exogènes

III-3-2-a-Contraceptifs oraux

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste. 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. En revanche, 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 (Collaborative group on hormonal factors in breastcancer, 1996).

III-3-2-b-Traitement hormonal substitutif (THS)

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, 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 de 26% à 35 % (Writing group for the women's health initiative investigators,2002). Cependant, le risque 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, l'accroissement de risque est respectivement de 2, 6 et 12 cas pour 1000. Par ailleurs, l'effet du THS varie selon la composition des produits. Le risque relatif est de deux chez les femmes utilisant une association oestroprogestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement oestrogénique seul. Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde les effets de la ménopause (Million women study collaborators, 2003).

III-3-2-c-Multiparité et âge précoce à la première maternité

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares (Layde *et al* 1989). 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 (Hinkula *et al*, 2001). Plusieurs mécanismes, par lesquels la multiparité influence le risque de cancer du sein, sont connus ou supposés. Certes, la multiparité a pour avantage de protéger les femmes contre le cancer du sein. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation (Russo *et al*, 2007).

III-3-2-d-Allaitement naturel

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 de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois (Collaborative group on hormonal factors in breast cancer

,2002).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 (Key *et al* ,2001).

III-4 -Les facteurs génétiques

III-4 -a- L'histoire familiale du cancer du sein

L'histoire familiale du cancer du sein est souvent retrouvée. Il peut s'agir d'une simple prédisposition ou d'un cancer héréditaire du sein. Le risque relatif est multiplié par deux ou trois, pour une femme ayant une parente atteinte au premier degré, et s'accroît encore si une parente a été atteinte avant 40 ans, ou si elle a eu un cancer bilatéral (Daly-schveitzer, 2003).

III-4 -b- Le cancer héréditaires

Il est défini par la présence de trois personnes liées au premier degré et atteintes par un cancer du sein ou de l'ovaire, sur une ou plusieurs générations. Un risque génétique est retrouvé dans 5 à 8% de l'ensemble des cancers du sein. les mutations les plus fréquentes portent sur les gènes BRCA1 du chromosome 17, BRCA2 du chromosome 13 et dans le syndrome de li-fraumeni sur le gène de la p53 (Daly-schveitzer, 2003).

III-4 -c- Gènes de susceptibilité

Les gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques ou les gènes de la réparation de l'ADN présentent un intérêt particulier pour étudier les facteurs environnementaux. L'augmentation du risque de cancer du sein en rapport avec une exposition élevée aux PCB observée chez les personnes porteuses d'un polymorphisme spécifique sur le gène CYP1A1 (Li *et al*, 2005) constitue un exemple d'interaction gène-environnement qui est intéressant, car le gène CYP1A1 intervient dans le métabolisme des PCB, mais qui doit être confirmé par des études de plus grande taille. D'autres gènes impliqués dans le métabolisme, le transport ou la réponse cellulaire à des xénobiotiques, le métabolisme hormonal, ou la réparation de l'ADN méritent d'être étudiés en rapport avec l'exposition à des facteurs de risque environnementaux, hormonaux, ou liés au mode de vie (Zhang *et al*, 2004).

III-5-Les facteurs environnementaux

D'autres facteurs de risque d'origine environnementale ou liés au mode de vie ont été peu explorés jusqu'à présent dans le cancer du sein (Brody *et al*, 2003).

III-5-a- Les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens sont des composés chimiques qui interfèrent avec les fonctions hormonales naturelles, dont certains ont des effets oestrogéno-mimétiques. Ils sont de ce fait suspectés de jouer un rôle dans les cancers hormono-dépendants comme le cancer du sein (Davis *et al*, 1993).

III-5-b-Pesticides organochlorés type DDT et polychlorobiphényles (PCB)

Ces composés ont été les plus étudiés du fait de leur persistance dans l'environnement et les tissus biologiques. Les études comparant les concentrations dans le sang ou dans les graisses de patientes atteintes d'un cancer du sein à des femmes témoins non atteintes n'ont en général pas mis en évidence d'association entre les niveaux mesurés et le risque de cancer. Toutefois, ces niveaux mesurés ne reflètent pas toujours les expositions sur le long terme ou au cours de fenêtres de temps étiologiquement pertinentes au cours de la vie. Cette chronologie des expositions devra être prise en considération dans les nouvelles études à mener (Bachelet *et al*, 2009).

III-5-c-Dioxines

En France, l'Institut de Veille Sanitaire a rapporté un excès significatif de cancer du sein chez les femmes habitant les zones les plus exposées aux rejets d'incinérateurs (produisant des dioxines et d'autres nuisances), sur la base d'expositions estimées par modélisation spatiale. Le lien entre le cancer du sein et l'exposition aux dioxines reste toutefois à établir (Daniau *et al*, 2009).

III-5-d-Autres perturbateurs endocriniens

Différents composés utilisés dans l'industrie pour la fabrication de plastiques, de cosmétiques, de produits de nettoyage, de peintures etc. (Phthalates, Bisphénol A, Alkylphénols) ont des propriétés oestrogéniques et peuvent entraîner des expositions environnementales ou en milieu de travail (De Bruin *et al*, 2002).

III-5-e- Autres cancérogènes mammaires potentiels

III-5-e-1- Solvants organiques

Certains solvants pourraient jouer un rôle dans l'apparition des cancers du sein, et des données expérimentales vont dans ce sens. Les études qui se sont spécifiquement intéressées à ce problème sont toutefois peu nombreuses, mais leurs résultats justifient de réaliser des études plus poussées basées sur de meilleures évaluations des expositions (Band Prêt *et al*, 2000).

III-5-e-2- Exposition à des agents physiques

Les radiations ionisantes ont des effets cancérogènes reconnus sur la glande mammaire. On a également mis en cause l'exposition à des champs électromagnétiques ELF dans l'apparition de ces tumeurs, mais ce lien reste très controversé (Stevens , 2009).

IV-Les facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

IV-1- L'obésité

Une augmentation de poids de 5 kg par rapport au poids idéal est associée à un risque accru de cancer du sein après la ménopause car, suite à l'atrophie des ovaires, l'œstrogène commence à être produit au niveau du tissu graisseux (Bélisle, et Derzko, ,2001).

IV-2- le tabagisme

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes. Pourtant, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein. Certains investigateurs ont trouvé que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque, d'autres ont rapporté une augmentation de risque associé au tabagisme. Le tabagisme passif semble associé à un risque augmenté d'environ 60 % ; ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause (Johnson KC *et al*, 2000). L'effet protecteur de la cigarette dans le cancer du sein serait dû à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti-œstrogénique du tabac. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'œstrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel (MacMahon *et al*, 1980).

IV-3-l'Alcool

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour (Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, 2002). Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool (Feigelson HS *et al*, 2001). L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause (Yu ,1998).

IV-4-l'Activité physique

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées (World cancer research fund, 1997). Un bénéfice maximal est tiré d'une activité physique intense et soutenue tout au long de la vie. 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. Une activité physique intense 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. L'activité physique 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 l'activité physique, une composante majeure du maintien de l'équilibre énergétique (Friedenreich *et al*, 2001).

IV-5-la Taille

Une grande taille à l'âge adulte est associée à un risque accru de cancer du sein. Le risque augmente de 10 %, par tranche de 10 cm supérieure à la taille moyenne, chez les femmes ménopausées (World cancer research fund, 1997). Cette relation serait en partie expliquée par la nutrition pendant l'enfance et l'adolescence. Durant ces périodes, il a été montré que la nutrition détermine la taille et influence le risque de cancer du sein (Waard F,

1998). Par ailleurs, l'effet de la taille sur le risque de cancer du sein implique un mécanisme hormonal. Les hormones et les facteurs de croissance, déterminants de la taille, affectent la fermeture de l'épiphyse et contribuent à la promotion de la cancérogenèse mammaire, en particulier durant la puberté, période pendant laquelle le sein se développe rapidement (World cancer research fund, 1997).

IV-6-Autres déterminants nutritionnels

L'association entre le risque de cancer du sein et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les fruits et les légumes, les produits laitiers, la viande, les vitamines, les fibres et les phyto-œstrogènes a fait l'objet de nombreuses études. Un intérêt particulier a été porté sur les graisses alimentaires. D'une manière générale, les résultats restent discordants (Key *et al* ,2004). Par ailleurs, la restriction de l'apport énergétique durant l'enfance ou avant la première grossesse réduit le risque de cancer du sein de 23 % à 76 %. Le mécanisme de cette association impliquerait le recul de l'âge d'apparition des premières règles et la diminution du niveau de l'hormone de croissance IGF-I et des œstrogènes (Michels , Ekblom ,2004).

Tableau N°04 : Les facteurs des risques de cancer du sein (Bélanger ,1997)

Facteur	Point de référence du cancer du sein par 1000 femmes	Cancers supplémentaires par 1000 femmes	Total des cancers par 1000 femmes
Sans HTS* (point de référence)	45	0	45
5 ans utilisation d'une HTS*		2	47
10 ans utilisation d'une HTS*		6	51
15 ans utilisation d'une HTS*		12	57
Consommation alcool (2 consommations par jour)		27	62
Consommation alcool (2 consommations par jour)		27	72
Ménopause tardive (10 ans de retard)		13	58
Indice de masse corporelle (10kg/m ² d'augmentation)		14	59
Gain pondéral après la ménopause (+ 20 kg)		45	90

- HTS : hormonothérapie substitutive

Le point de référence ou risque de base s'applique à toutes les femmes et est attribuable à des facteurs qui ne peuvent être modifiés (p. ex. le vieillissement et le sexe)

I -Objectif

Notre mémoire a pour objectifs d'estimer l'incidence, de décrire le profil épidémiologique et clinique des cancers mammaires et d'identifier les facteurs de risques pouvant être liés à cette pathologie au niveau de la région de Tiaret. Pour réaliser cette étude nous avons essayé de collecter les informations suivantes :

- ✓ Incidence de cancer du sein dans la région étudiée.
- ✓ Identification de quelques facteurs liée au statut hormonal, aux caractéristiques socio-économique et aux mesures anthropométriques.

II- Population et Lieu D'étude

L'étude rétrospective a fait l'objet d'une analyse épidémiologique descriptive du cancer du sein, touchant 107 patients (106 femmes et un seul homme) ayant eu une tumeur mammaire, entre mars 2014 et février 2015, recrutés au niveau du service d'oncologie de l'hôpital YOUCEF DAMARDJI de la wilaya de Tiaret.

III –Méthode de travail

III-1 – Etude de facteur de risque de cancer du sein

Pour l'étude les facteurs des risques un questionnaire a été élaboré comportant deux parties : la première partie incluant des paramètres liés à l'âge, au mode de vie, au statut hormonal, aux caractéristiques socio-économique et aux mesures anthropométriques. La deuxième partie, comprenant des renseignements sur l'aspect clinique et diagnostique de la maladie.

Le recueil des données a été réalisé en interviewant les femmes atteintes de cancer du sein dans le lieu de leur admission et les variables cliniques ont été prises des dossiers médicaux personnels des malades.

Pour faciliter l'analyse des facteurs de risque étudiés, les patients ont été répartis en groupes selon le facteur étudié. Tous les groupes ont été récapitulés dans le **tableau N°05**, 07 tranches d'âge ont été accomplis selon les recommandations actuellement acceptés au niveau international (OMS, 2004). Les femmes ont été réparties également en 04 groupes correspondants chacune à un stade de l'obésité, à l'âge des premières grossesses, au nombre

de grossesse et selon la nature du cycle menstruel, le niveau de vie les femmes ont été réparties en 03 groupes .en fonction de l'âge de la ménopause, la prise des contraceptifs, les antécédents familiaux et le lieu de résidence les femmes ont été réparties en 02 groupes.

Ces différentes tranches sont définies de la sorte, en suivant les classifications pour les facteurs tels que l'âge regroupé par des fractions décades (10 années) d'une part pour pouvoir comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

Tableau N° 05 : Classification des groupes selon les facteurs étudiés.

Groupe	01	02	03	04	05	06	07	08
Age (ans)	≤19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70	
Etat civil	marié	célibataire						
Niveau de vie	Bons	moyen	bas					
IMC	Maigreur <18.5	Limite normale 18.5-24.5	Pré-obèse 25-29.9	Obèse >40				
Ménarchie (ans)	≤12	13-14	≥15					
Age de mariage	≤30	>30						
Age de la 1^{ère} grossesse	≤19	20-29	30-39	≥40				
Nombre de grossesse	nullipare	1-5	6-10	≥11				
Nature des menstruations	régulier	irrégulier						
Age de la ménopause	≤50	>50						
contraceptif	Oui	non						
Antécédents familiaux	Oui	non						
Lieu de résidence	citadin	rurale						

III-2 -Les mesures anthropométriques

Pour le calcul de l'IMC (**poids / taille² (kg /m²)**), nous avons déterminé le poids (kg) et la taille (m) des sujets. Ces mesures permettent de décrire la corpulence des sujets.

Cette étude épidémiologique réalisée au cours de la période 2014-2015, a concerné 107 patients atteints d'un cancer du sein. Les paramètres étudiés sont répartis en 4 catégories selon qu'ils soient liés à l'âge, à la vie hormonale de la femme, à l'indice de masse corporelle (IMC) et aux caractéristiques de la tumeur mammaire.

I- Le sexe

Les résultats indiqués sur la figure N°15 montrent que les femmes représentent le taux le plus élevé du cancer du sein (99%) par rapport aux hommes qui représentent 1%.

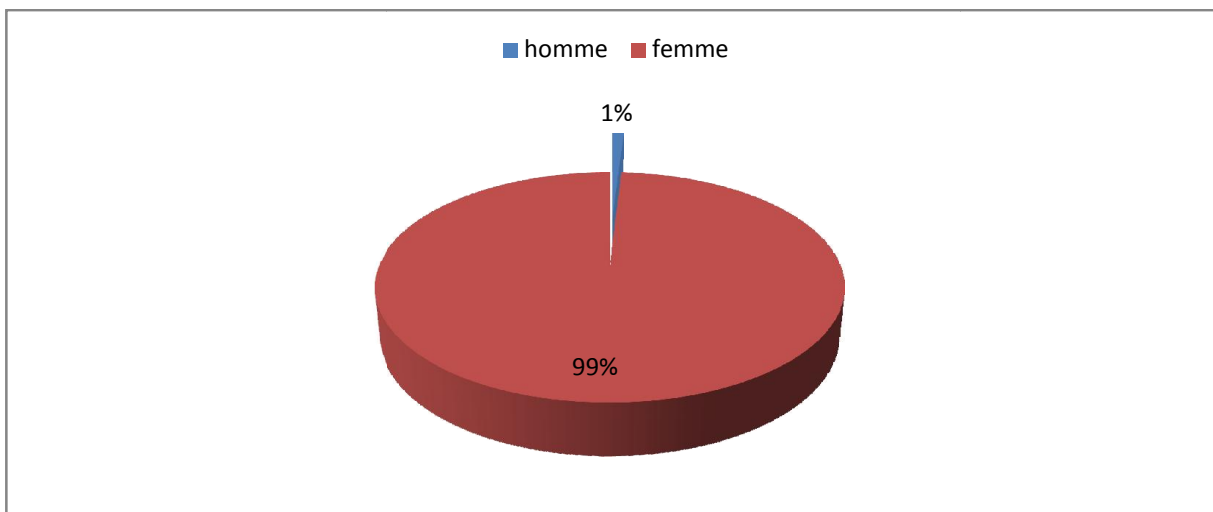


Figure N° 15: répartition du cancer du sein selon le sexe

II-Age de la population

les femmes âgées entre 40 et 49 ans représentent la fréquence la plus élevés avec 40.18% suivi de la tranche d'âge de 30 à 39 ans avec 23.36%.les patients âgées entre 50-59 ans occupent la troisième classe avec une fréquence de 21.49% suivi des patients âgées 60 et 69 ans qui représentent un taux de 10.28% . Les fréquences les plus faibles concerne les tranches d'âge : ≥ 70 ans, 20 et 29 ans et <19 ans (2.80%, 1.86%, 0%). (Figure N°16)

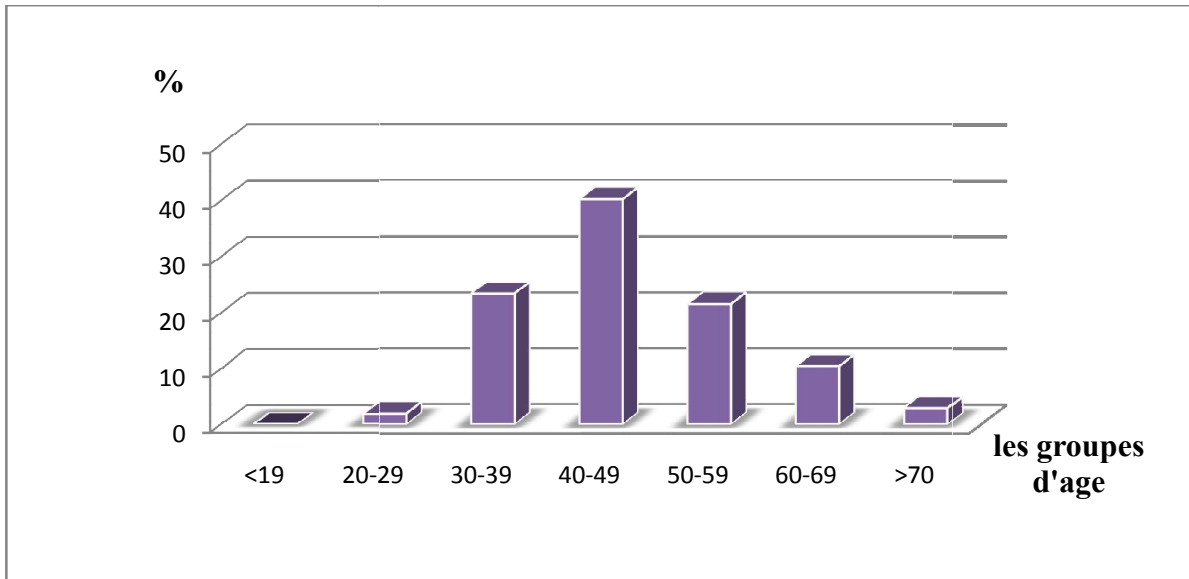


Figure N°16 : fréquence du cancer du sein selon les groupes d'âge

III-Les facteurs socio-économiques

III-1-l'état civil

Les résultats concernent l'état civil montrant que la fréquence des patients mariés atteints par le cancer du sein représente 82% et les patients non mariés représentent 18% (figure N°17).

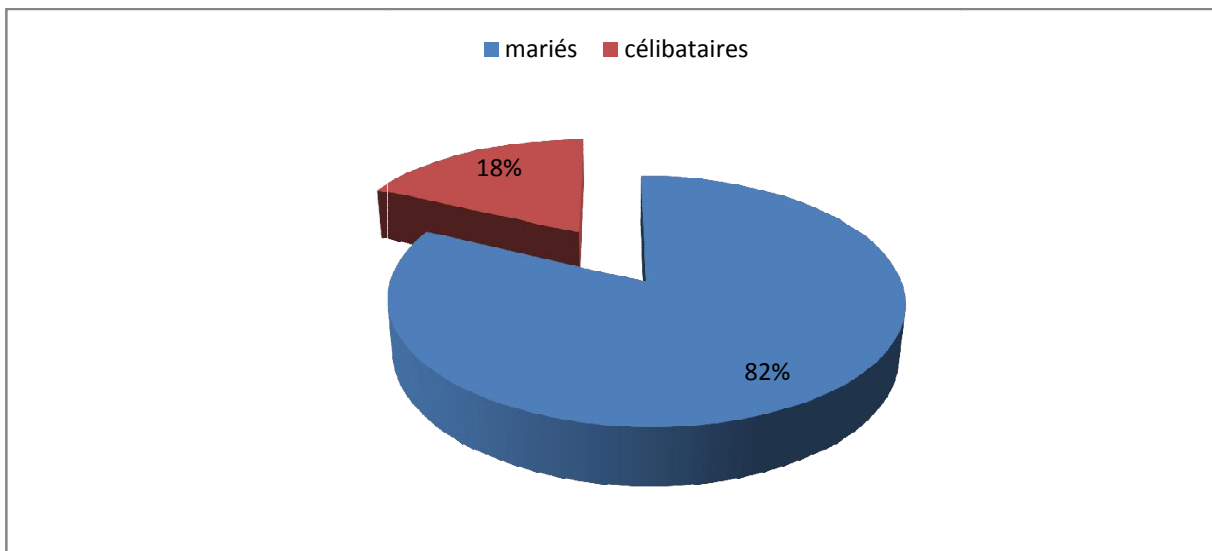


Figure N°17 : répartition des patients selon l'état civil

III-2-Niveau de vie

La figure N° 18 représente les fréquences du cancer du sein en fonction du niveau de vie dont la majorité des patients ont un niveau de vie moyen avec 83% suivi par celle ayant un bon niveau social (10%), le taux le plus bas est retrouvé chez les femmes appartenant à la couche sociale basse (7%).

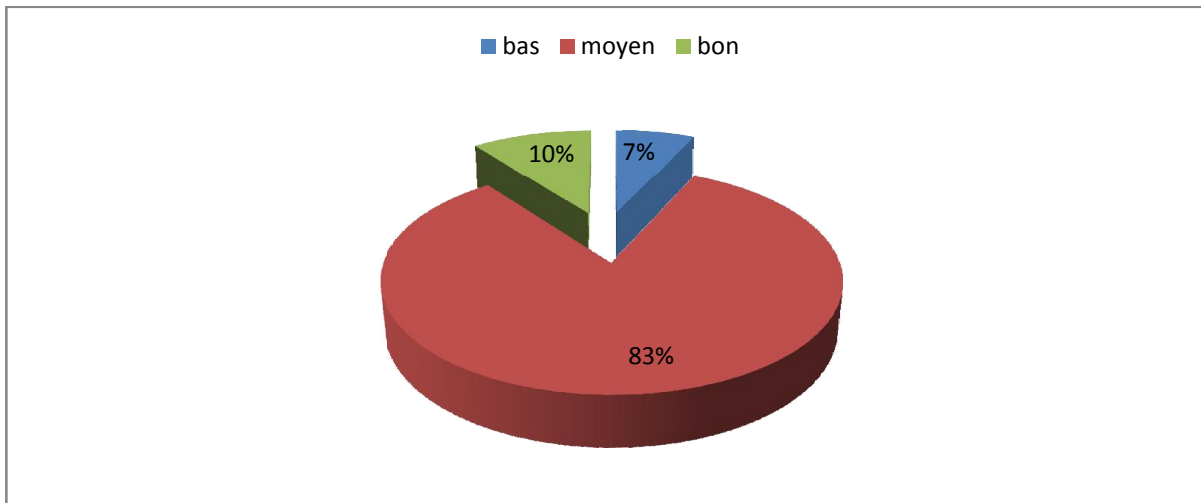


Figure N° 18 : fréquence de cancer du sien en fonction du niveau de vie

III-3- lieu de résidence

En fonction de lieu de résidence, la proportion des femmes atteintes par le cancer du sein et qui résident dans des lieux rurales est d'environ 49% par contre celle des urbaines est de 51% (figure N°19).

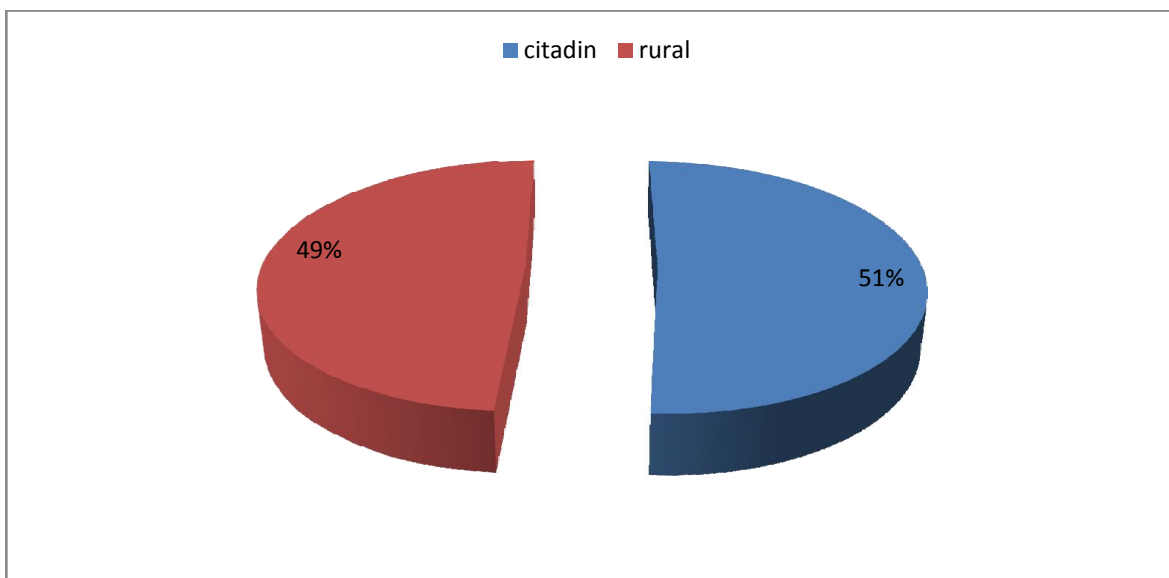


Figure N°19 : fréquence du cancer du sein en fonction de lieu de résidence

IV – Les facteurs liés à la vie hormonale

IV- 1-Ménarchie

La figure N°20 montre que les femmes ayant leur ménarchie à l'âge de moins de 12 ans (31.77 %) représentent le taux le plus élevé suivi des patients ayant leur ménarchie entre l'âge de 13 à 14 ans (26.16 %) puis celles qui ont leur ménarchie après 15 ans (17.75 %) . Le reste des patientes n'ont pas un âge de ménarchie identifié (24,29%).

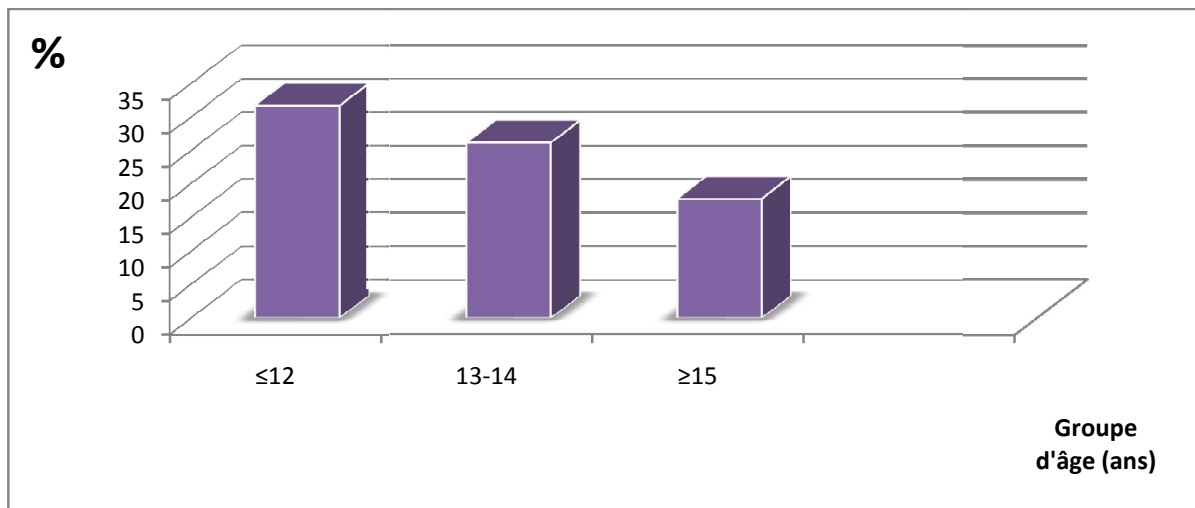


Figure N°20 : répartition des patients selon l'âge de la ménarchie

IV-2 Nature des menstruations et durée de cycle menstruel

Les résultats indiqués sur la figure N° 21 montrent que la majorité des patientes atteintes par le cancer du sein ont un cycle régulier (24.29 %).

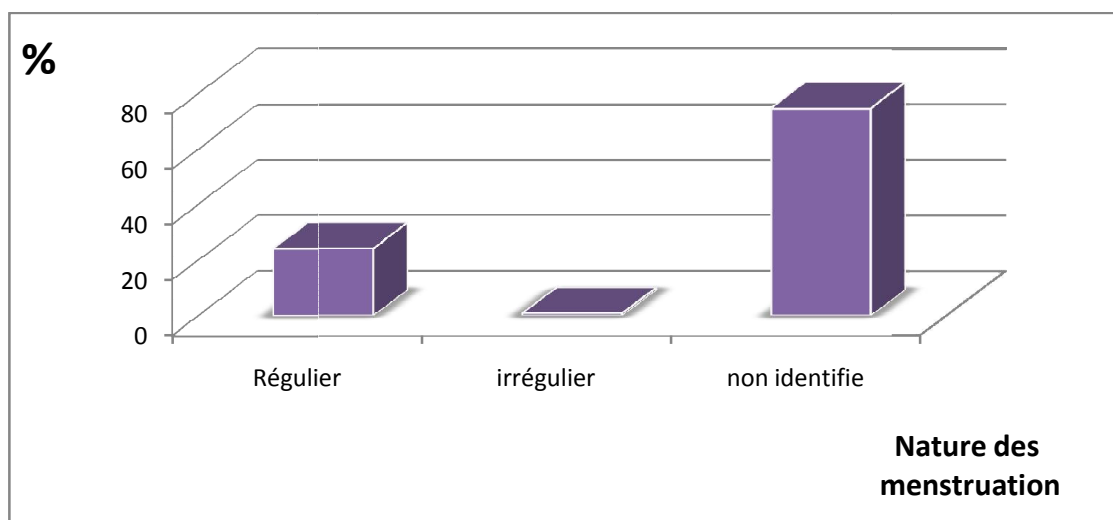


Figure N ° 21 : Répartition des patientes selon la nature du cycle menstruel

Les groupes des durées du cycle menstruel avec un cycle menstruel de 25 à 31j sont plus touchées avec une fréquence de 18.69 % la phase supérieure à 32j est très minoritaire avec 0.93% (figure N°22).

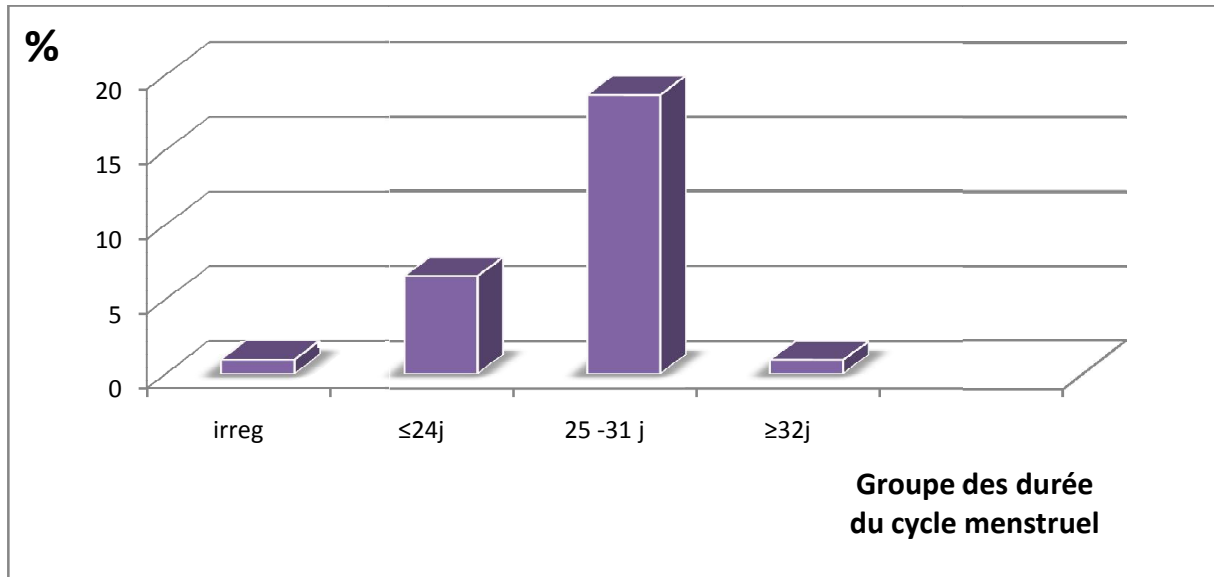


Figure N°22 : fréquences du cancer du sein en fonction de la durée de cycle menstruelle

IV -3 le statut ménopausique et l'âge de la ménopause

La figure N° 23 montre que la plus part des femmes qui sont atteintes par le cancer du sein sont des femmes ménopausées (19.62%).

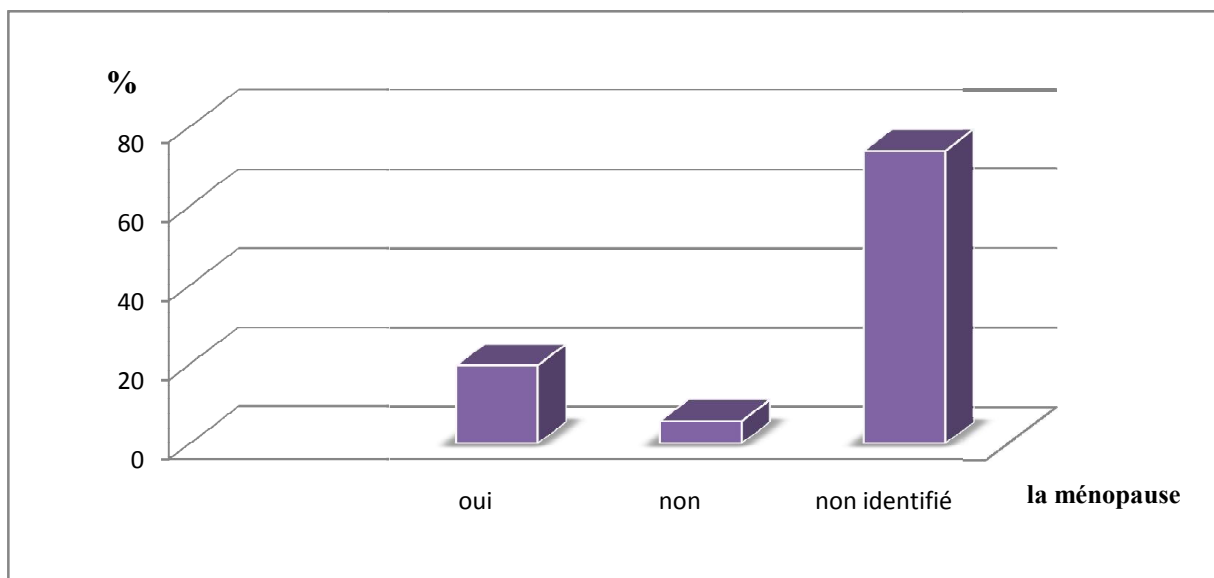


Figure N°23 : Fréquence du cancer du sein selon le statut ménopausique

Les résultats dans la figure N°24 montrent que les femmes ménopausées avant l'âge de 50 ans sont plus nombreuses avec une fréquence de 14.01% par rapport aux femmes ménopausées après l'âge de 50 ans (5.06%).

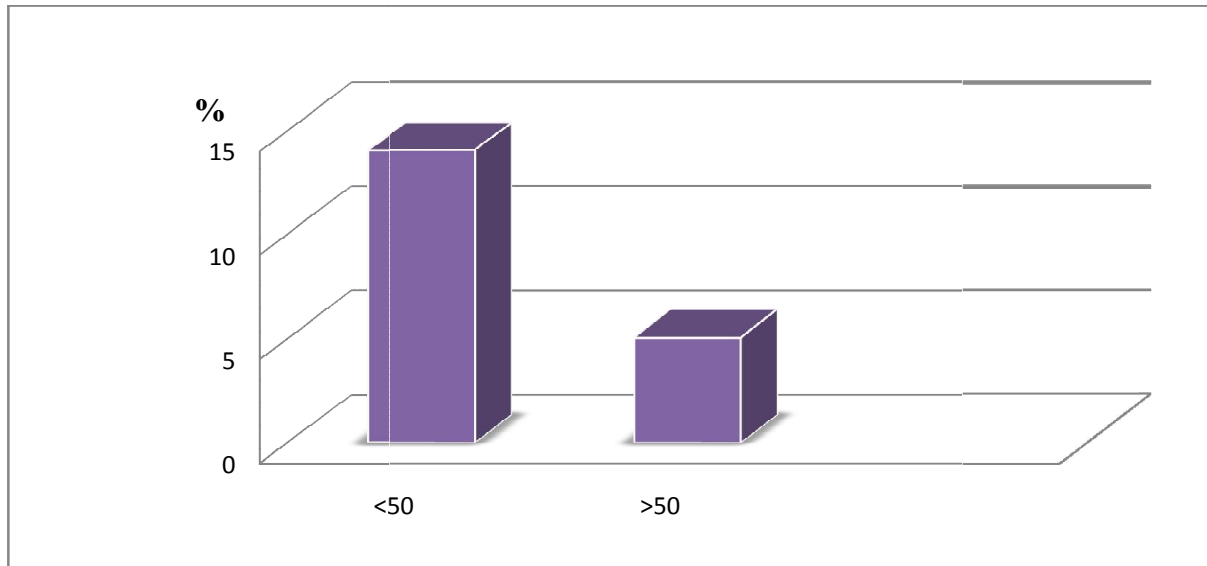


Figure N°24 : fréquence du cancer du sein en fonction de l'âge de la ménopause.

IV-4-âge du mariage

Les résultats montrent que l'âge de mariage de la plupart des femmes atteintes n'est pas identifié (61.68%) mais pour ceux dont il est identifié, le cancer du sein touche plus les femmes mariées avant l'âge de 30 ans (33.64%) (Figure N°25).

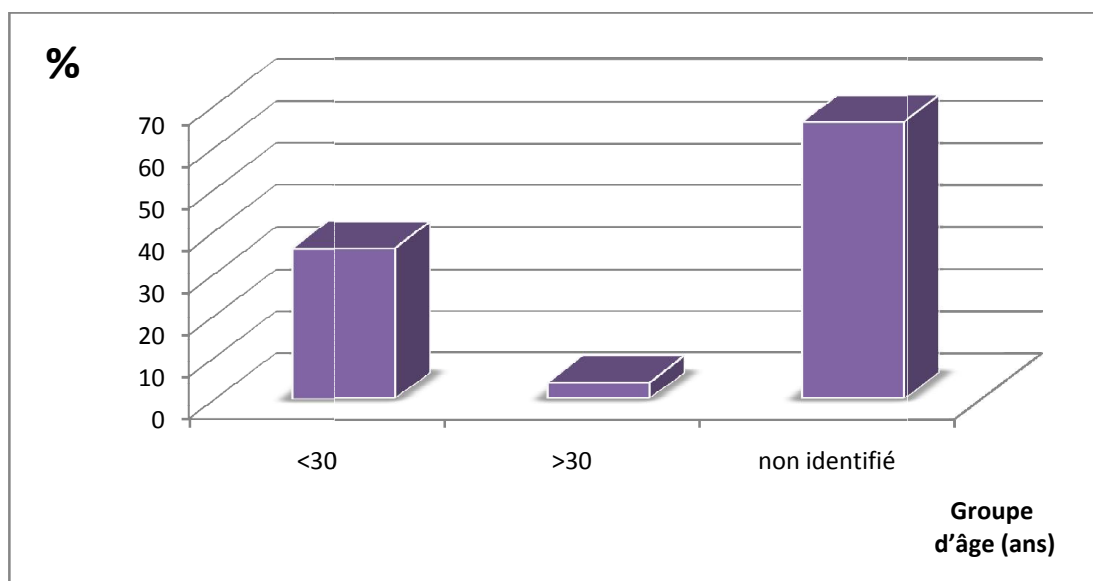


Figure N°25 : fréquence du cancer du sein en fonction de l'âge de mariage

IV-5- l'âge à la première grossesse

La tranche d'âge la plus touchée par le cancer du sein celle de 20-29 ans avec un pourcentage de 14.01%, suivi du groupe d'âge de 30-39 ans et inférieur ou égale à 19 ans avec respectivement 6.54%, 4.67%. La valeur la plus basse est trouvée chez les patientes qui ont menées une première grossesse à un âge supérieur à 40 ans (0%) (Figure N° 26).

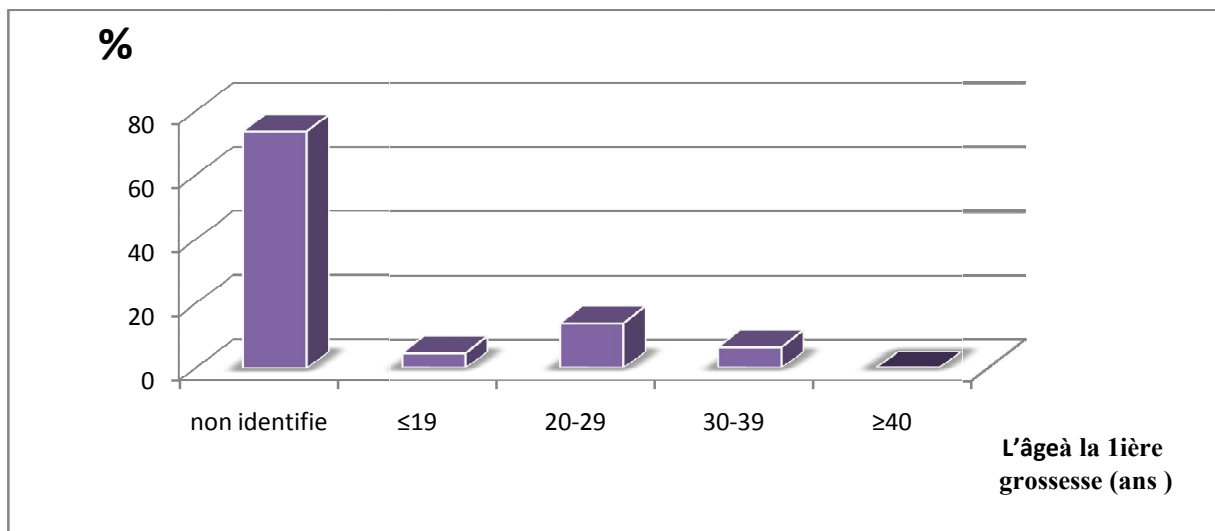


Figure N° 26 : fréquence du cancer du sein en fonction de l'âge de la 1^{ère} grossesse

IV-6- Nombre de grossesse

Les résultats concernant la parité montrent que les sujets malades ayant un nombre d'enfant entre 1 à 5 enfants représentent la tranche la plus touchée (40.18%) suivi des patients ayant un nombre d'enfant entre 6 et 10 (24.29 %). (Figure N° 27)

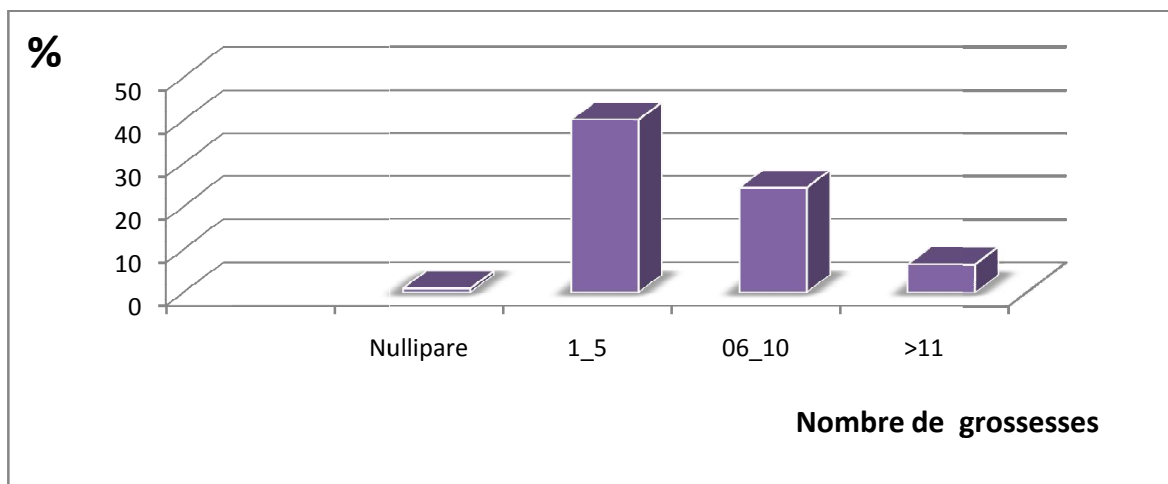


Figure N°27 : fréquences des patientes atteintes par le cancer du sein en fonction du nombre de grossesse

IV-7- La prise des contraceptifs oraux

Concernant la prise des contraceptifs oraux, les résultats révèlent que les femmes ayant pris des pilules anticonceptionnelles présentent une fréquence plus élevée (79 %) que celle des patientes n'ayant pas pris de pilules (21 %). (Figure N°28).

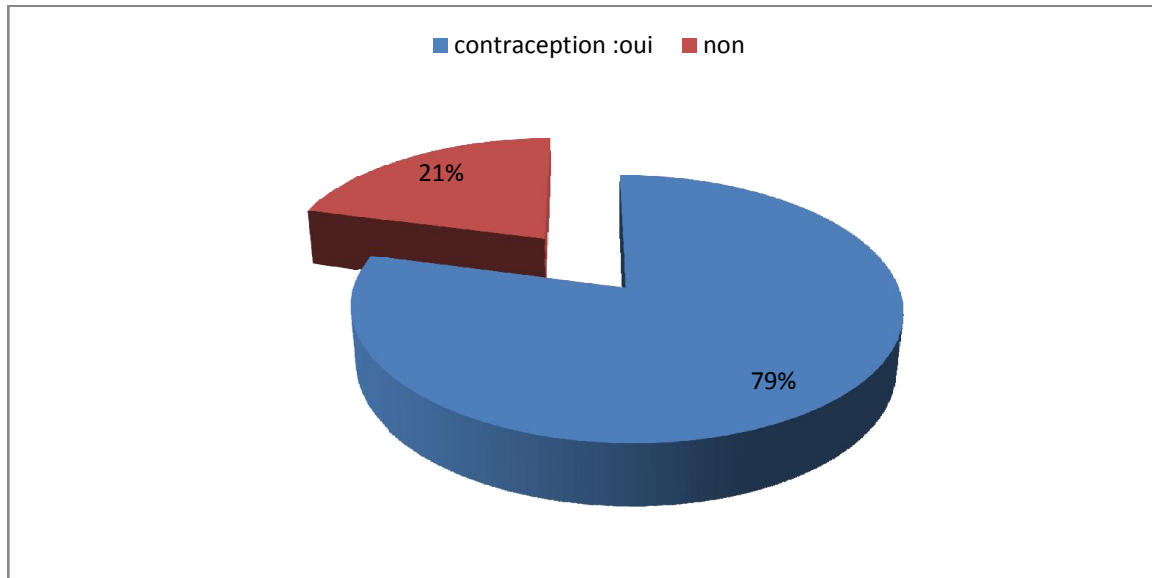


Figure N° 28 : fréquences des patientes en fonction de la prise des contraceptifs oraux

V-Les antécédents familiaux

La figure N°29 montre que les patientes qui ont des antécédents familiaux représentent 14.06%.

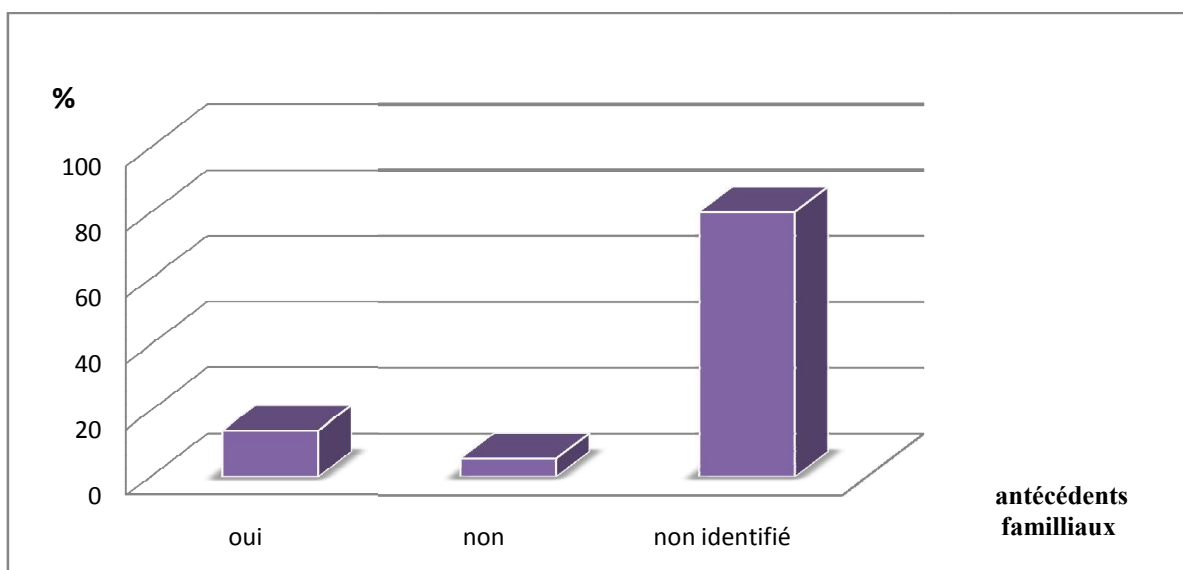


Figure N°29 : fréquence du cancer du sein en fonction des antécédents familiaux.

VI- La consanguinité

Les femmes qui n'ont pas une consanguinité dans leurs familles sont les plus touchées par le cancer du sein avec une fréquence de 59% (figure N°30).

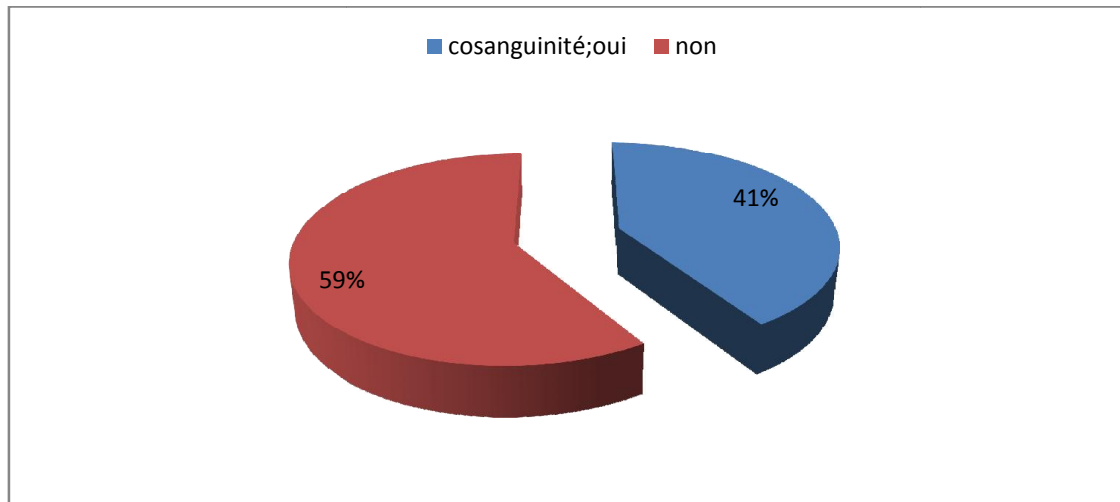


Figure N°30 : Répartition des patients selon la consanguinité

VII- L'obésité

L'analyse de l'indice de la masse corporelle sur la figure n°29 montre que le cancer du sein est prédominant chez les femmes pré-obèses et les femmes dont le poids est compris dans les limites normales avec des fréquences respectives 35.86% et 28.26% suivi des femmes obèses avec un pourcentage de 22.82%. Le pourcentage le plus bas est celui des femmes maigres (13.04%). (Figure N°31).

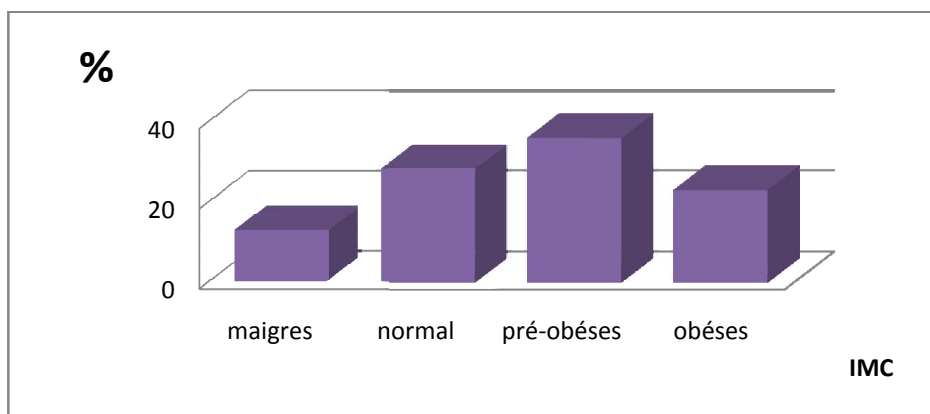


Figure N°31 : fréquences des femmes atteintes du cancer du sein en fonction de l'incidence de masse corporelle (IMC)

VIII- Les facteurs liés aux caractéristiques de la tumeur :

VIII -1- Le sein touché

La figure N°32 illustre les fréquences des patientes atteintes par un cancer du sein en fonction du sein touché ; la moitié des cas de cancers mammaires touchent le sein gauche (50%) par rapport au sein droit qui montre une fréquence de 49%. L'atteinte des deux seins simultanément est beaucoup moins importante avec une fréquence de 1%.

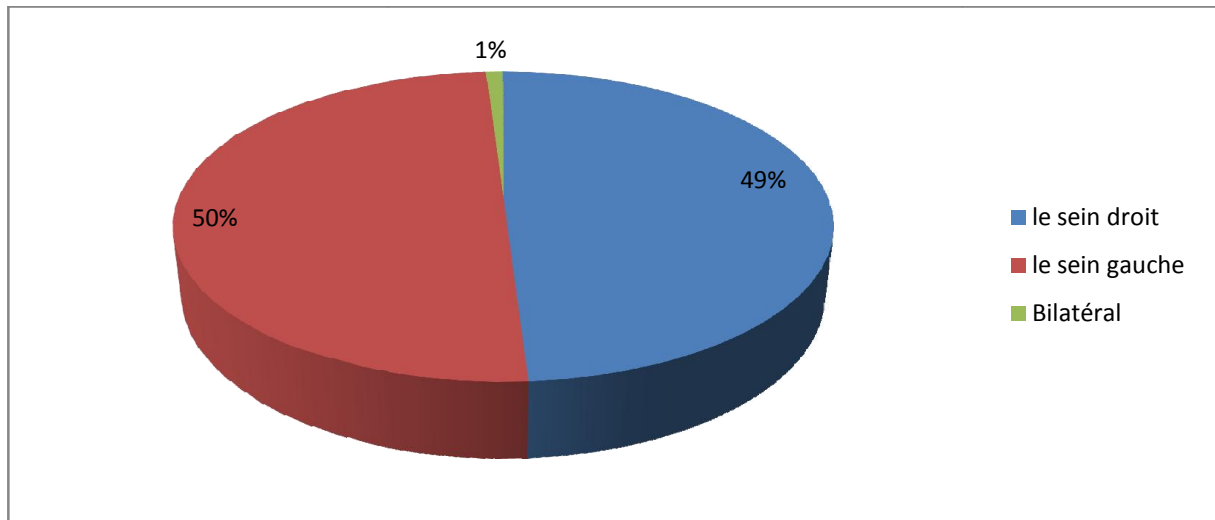


Figure N° 32 : fréquences des patientes atteintes par le cancer du sein en fonction du sein touché

VIII -2- Le grade histologique

Selon la classification histologique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) , les grades II et III sont dominants avec des fréquences respectives de 56.1% et 29.9% alors que le grade I représente seulement 3.7% . (Figure N°33).

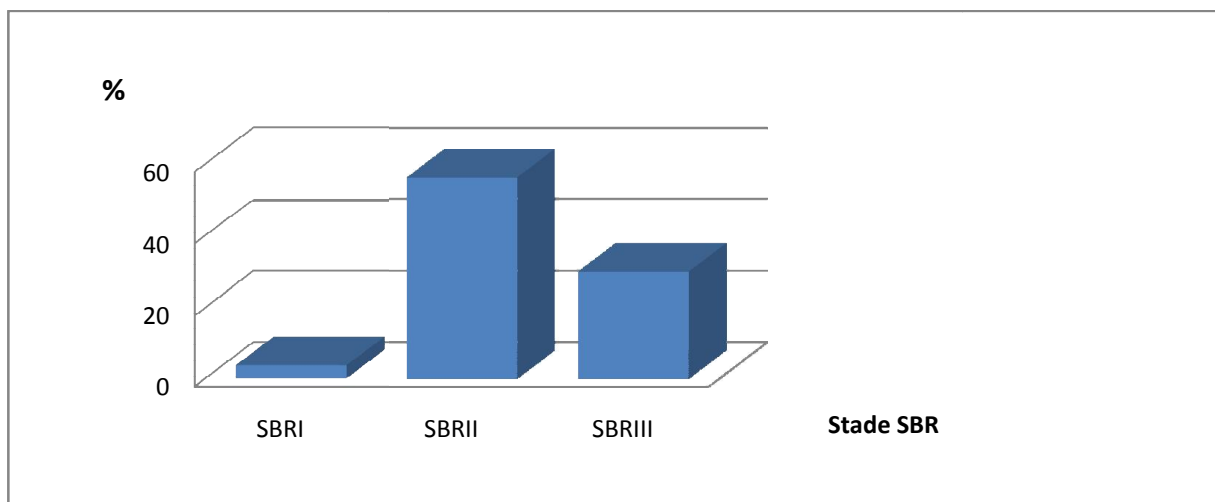


Figure N°33: Fréquence du cancer du sein en fonction du grade histologique (SBR).

VIII -3- Le type histologique

La figure N°34 montre que le carcinome canalaire infiltrant prédomine les autres types histologiques avec un taux de 63.6% suivi de carcinome lobulaire infiltrant (11.2%). Le carcinome canalaire in situ occupe la 3^{ème} place avec un taux de 7.6%. Le carcinome canalaire médullaire, le carcinome papillaire infiltrant, maladie de Paget et le carcinome lobulaire infiltrant associé d'un carcinome canalaire infiltrant, sont respectivement moins fréquent (0.9%).

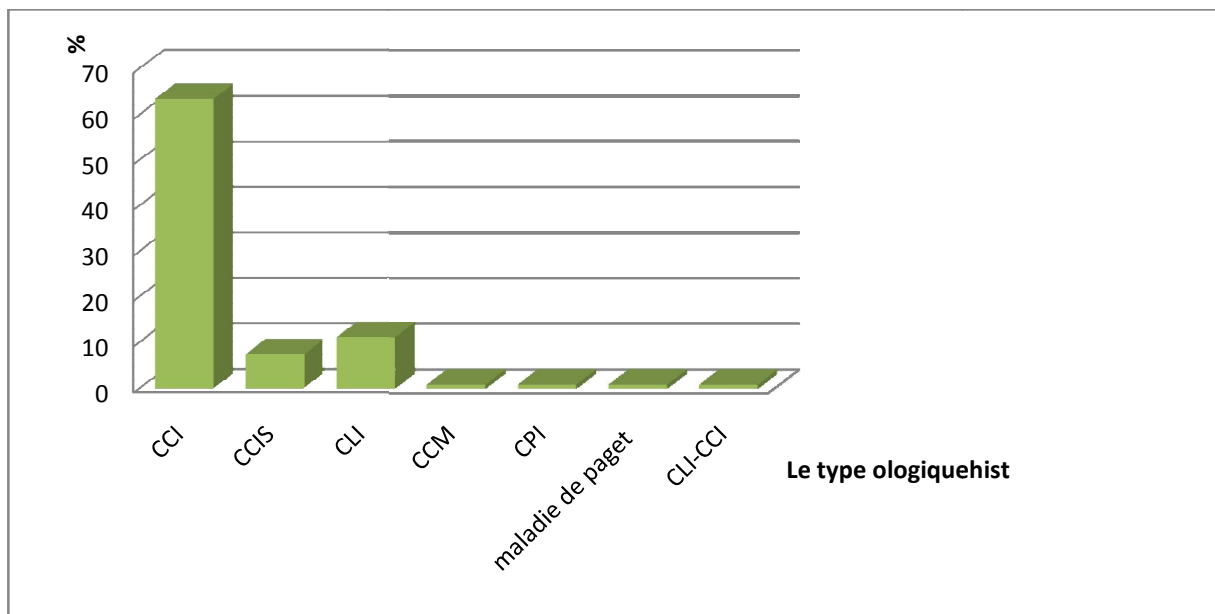


Figure N° 34 : Fréquence du cancer du sein en fonction des types histologiques.

VIII -4 - La présence de métastase

La majorité des femmes touchées par le cancer du sein ne représentent pas des métastases à distance avec une fréquence de 55 %.

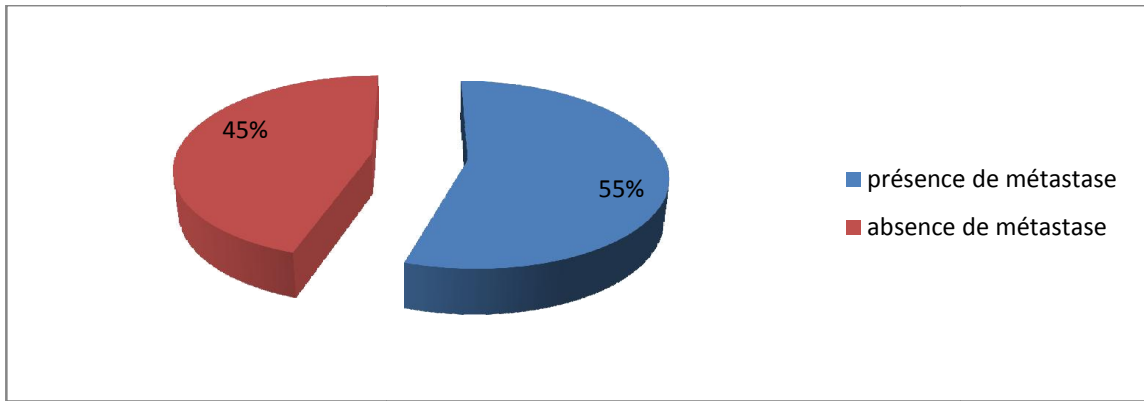


Figure N° 35 : La fréquence du cancer du sein en fonction de la présence ou l'absence de métastase.

VIII -5- HER2

Les données présentées dans la figure N°36 montrent que les femmes possédant le score 0 de HER2 constituent le groupe le plus fréquent (18.7%), suivi de celle ayant le score 3 (17.8%) suivi de celle ayant le score 1 avec une fréquence de 12.2%. La plus basse fréquence est retrouvée chez celles qui l'ont le score 2 avec 3.7%.

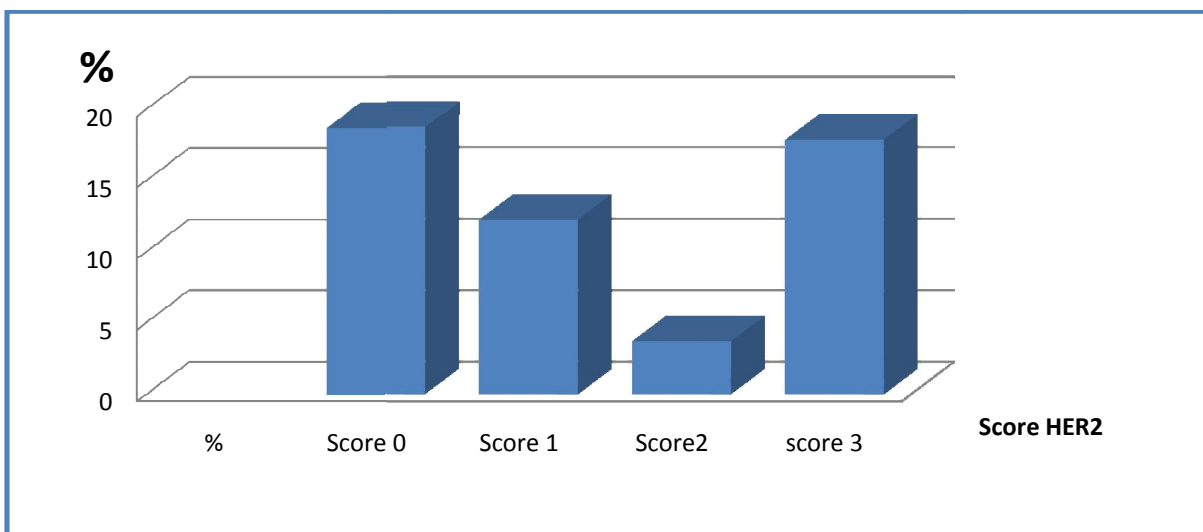


Figure N° 36 : Fréquence du cancer du sein selon le score HER2

VIII – 6- Les récepteurs hormonaux

a- les récepteurs ostrogéniques (RE)

On fonction des récepteurs ostrogéniques, les femmes atteintes par le cancer du sein est qui ont les RE positifs présentent un pourcentage élevé 55.1% par rapport aux femmes qui sont atteintes du cancer mais ayant les récepteurs d'estrogènes négatifs avec un pourcentage de 18.7% (la figure N°37).

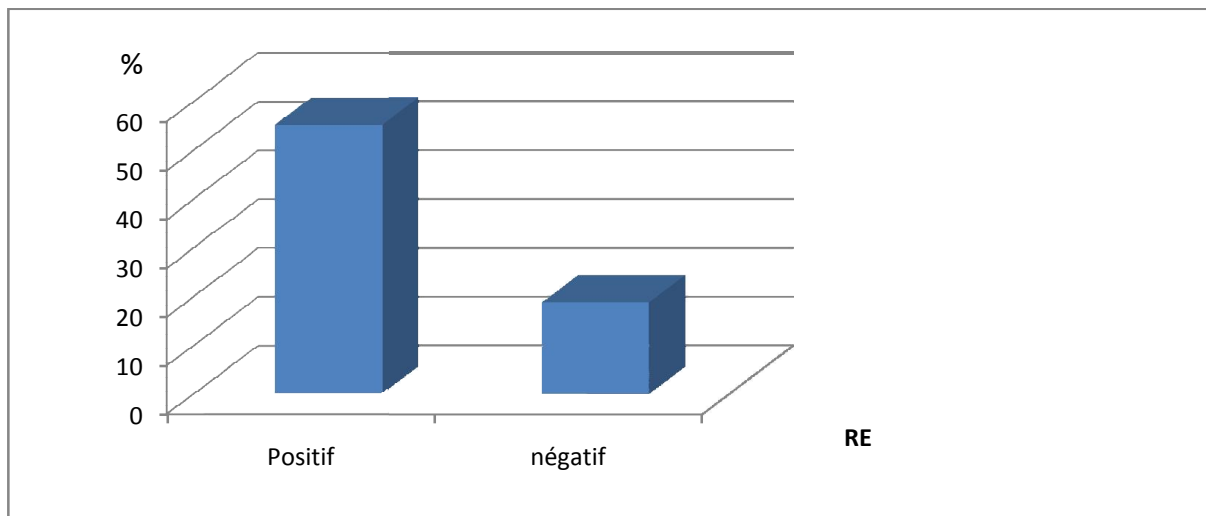


Figure N° 37 : Fréquence du cancer du sein selon les récepteurs d'estrogènes

b- les récepteurs de la progestérone (RP)

En fonction des récepteurs de la progestérone , la figure N°38 montre que les femmes atteintes par le cancer du sein est qui ont les RP + présentent un pourcentage élevé 52.3 % par rapport aux femmes qui sont atteintes par le cancer mais ayant les récepteurs de progestérone négatifs avec un pourcentage de 25.3 %.

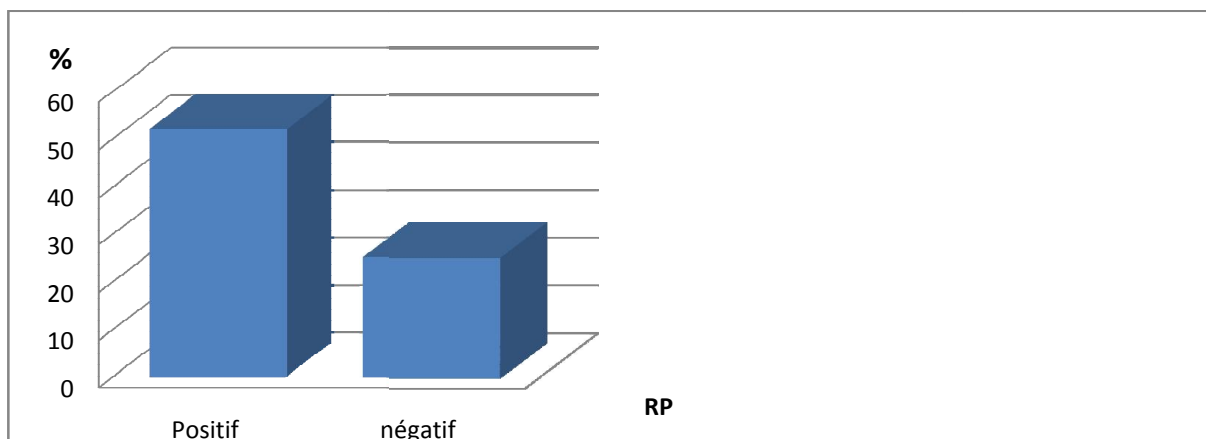


Figure N° 38 : Fréquence du cancer du sein selon les récepteurs hormonaux.

Notre étude est une analyse rétrospective qui vise à étudier les différents facteurs de risque impliqués dans la survenue ou le développement d'un cancer du sein.

L'analyse des résultats montre qu'au niveau de la région de Tiaret, le cancer apparaît chez les femmes plus ou moins jeunes dont l'âge est compris entre 40 et 49 ans avec une fréquence de 40,18%, alors que les données de la littérature montre que la maladie est rare dans cette tranche d'âge et que le risque de développer un cancer s'accroît avec l'âge (ligue national du cancer, 2007). Ainsi cette pathologie est plus répandue chez les femmes (99%) que les hommes (1%). Nos résultats concordent avec les données statistique canadiennes et autres qui montrent que le cancer du sein est une maladie qui touche en majorité les femmes, mais chaque année, un petit nombre d'hommes aussi qu'ils en sont atteints (la société canadienne2011).

D'autres facteurs liés à la reproduction semblent jouer un rôle important dans la cancérogénèse mammaire. Il s'agit de l'âge à la première menstruation, à la parité, l'âge du mariage, l'âge à la première grossesse à terme. Nos résultats ont montré une augmentation des fréquences des femmes ayant une ménarchie à un âge moins ou égale à 12ans (31.77%), ces fréquences diminuent à une ménarchie à un âge supérieur à 15 ans. Plusieurs études ont montré qu'une puberté avant l'âge de 12 ans augmente le risque de développer un cancer (Baillet, 2004 / Key *et al* ,2001 / Russo *et al* ,2007), ce qui va de pair avec nos résultats.

Le rôle de facteur ménarchie dans l'étiologie du cancer du sein est souvent lié à d'autres évènements de la vie reproductive. En effet, les femmes qui ont eu leur première menstruation avant l'âge de 12ans ou leur dernière menstruation après l'âge de 55ans présentent un risque accrue. C'est-à-dire, si une femme a ses premières règles plus tôt et entre en ménopause plus tard, son corps est exposé plus longtemps aux eostrogènes naturels ce qui augmente le risque de développer un cancer du sein (Baillet ,2004). Ces données discordent avec nos résultats dont on a trouvé que la majorité des femmes sont ménopausées avant l'âge de 50 ans.

Plusieurs études indiquent que l'âge tardif de la première grossesse est également un facteur de risque reconnu de cancer du sein. Un premier accouchement à un âge plus tôt fait mûrir les seins ce qui les rend moins susceptibles à développer des mutations cellulaires. Par ailleurs, ce risque s'accroît avec l'âge à la première grossesse donc des faibles risques sont présentés par les femmes ayant eu une grossesse menée à terme avant 20 ans tandis que les plus haut risque sont présentés par les femmes ayant eu une grossesse à terme après 35 ans

(La ligue contre le cancer, 2008). Nos résultats ne concordent pas avec ces données puisque 14,01% des femmes ont eu leur première grossesse à un âge compris entre 20 – 29 ans et 4.67% des femmes ont eu leur première grossesse à un âge inférieure ou égale à 19 ans, nous devrions donc obtenir l'inverse de ces résultats mais cette divergence pourrait être lié à la population étudié puisque la majorité des femmes n'ont pas mentionnés leur âge de la première grossesse.

D'un autre côté, le nombre d'enfant ou la multiparité a un effet protecteur contre le cancer du sein (Hinkula *et al*, 2001). Des études ont trouvé que le risque d'avoir un cancer est diminué chez les femmes qui ont eu plus de 8 grossesses à terme, ce qui confirme les résultats de notre étude dont la plus grande fréquence est celle des femmes qui ont entre 1 et 5 enfants contre une très faible fréquence des femmes qui ont plus de 11 enfants. La multiparité diminue l'exposition des femmes aux eostrogènes au coure de leur vie et donc au risque du cancer du sein.

Quand aux facteurs hormonaux exogènes, les contraceptifs oraux semblent jouer un rôle important dans la cancérogénèse mammaire, plus de 2/3 des patientes ont pris des contraceptifs oraux (79%). Il a été démontré par les études de la fondation de Québec que la pilule contraceptive augmente le risque de cancer du sein notamment pour les femmes qui ont employer de tels contraceptifs pendant 10 ans ou plus, ce risque disparaît lentement après l'arrêt de son utilisation.

Selon les résultats obtenus dans notre étude, une surcharge pondérale est impliquée dans le développement du cancer du sein mais cela concerne plutôt les patientes pré-obèses puisque elles représentent 35.86 % de l'effectif. La prise de poids et la surcharge pondérale sont des facteurs de risque de cancer du sein mais chez les femmes ménopausées (fondation de cancer de sein du Québec,2015)); l'excès de tissus adipeux après la ménopause entraîne une augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes .Ce tissus adipeux présente la source principale des stéroïdes sexuels par aromatisation des androgènes stockés dans les adipocytes en œstrogène circulant .Concernant les facteurs socio-économique ,Longne et Tserg ,ont montré dans leurs études que les femmes qui ont un niveau de vie élevée ont un risque multiplié par deux d'avoir un cancer mammaire ,Ces travaux ne concordent pas avec nos résultats trouvé dont la majorité des femmes touché par le cancer ont un niveau de vie moyen (83 %) .D'autre part, selon les travaux de Murgo ,2002 ce type de

cancer touche les femmes qui vivent dans les milieux citadins beaucoup plus que les femmes qui vivent dans les milieux ruraux, ces résultats sont conformes avec ceux de notre étude.

Quant aux antécédents familiaux et la prédisposition génétique, nos résultats montrent que le cancer du sein est moins fréquent chez les femmes qui ont une histoire familiale du cancer du sein ou qui représente une consanguinité dans leur famille, ces résultats sont en accord avec ceux trouvés par (Daly-schveitzer, 2003) qui estiment que le cancer du sein héréditaire est rare surtout chez les femmes âgées, alors que les cancers sporadiques sont plus fréquents (Claus, 2004).

Concernant les facteurs liés aux caractéristiques de tumeur, nos résultats montrent que la moitié des cancers mammaires touchent le sein gauche (50%).

2/3 des cancers correspondent aux carcinomes canaux infiltrants (63.6%). Cela est en accord avec plusieurs études qui prouvent que le carcinome canalaire infiltrant est le plus fréquent des types histologiques (Daly-schveitzer, 2003).

En ce qui concerne le profil moléculaire de ces tumeurs, nous avons trouvé que la majorité des carcinomes mammaires expriment l'oncoprotéine HER-2 avec des scores différents (score 1 (12.2%), score 2 (3.7%), score 3 (17.8)). Nos résultats concordent avec ceux de (Bailly, 2004) qui estime que 15 à 25% des tumeurs mammaires surexpriment à la surface de leur cellule la protéine HER-2 et par conséquent une augmentation de la division cellulaire signe de l'agressivité de la tumeur et de sa chimiorésistance (Lesur et al, 2004).

Pour les récepteurs hormonaux, nos résultats révèlent que plus de la moitié des tumeurs sont positives pour les récepteurs d'œstrogènes et de la progestérone. Ces résultats sont conformes avec ceux de Ben Ahmed et ses collaborateurs, qui ont montré que la plupart des tumeurs ont des récepteurs d'œstrogènes et de la progestérone positifs. Selon Colditz, la présence de ces récepteurs est dépendante de nombreux facteurs, ainsi le nombre de tumeurs contenant les récepteurs aux œstrogènes varie avec l'âge et l'utilisation d'hormone après la ménopause. Alors que la présence des récepteurs de la progestérone varie avec le poids corporel et l'historique de grossesse.

Dans l'ensemble, nos résultats concordent avec de nombreux travaux qui montrent l'impact de certains facteurs sur le risque de cancer du sein alors que d'autres sont inversement associés à cette pathologie

Dans cette étude, nous avons répertorié certains facteurs qui semblent contribuer au développement du cancer mammaire. L'implication dans la carcinogenèse mammaire de chacun des facteurs étudiés que ce soit, hormonal, lié à l'âge ou au style de vie, est déjà prouvé dans de nombreux travaux.

L'approche épidémiologique a permis de mettre en évidence chez la population étudiée des femmes de la région de Tiaret, l'augmentation des fréquences du cancer du sein chez les patientes en fonction de certains facteurs de risque. Des fréquences élevées ont été observées chez les femmes plus ou moins jeunes, et chez les femmes ayant eu recours à une utilisation des contraceptifs oraux pendant une longue durée. Parmi les facteurs hormonaux, une ménarchie à un âge inférieur ou égal à 12 ans représente un facteur de risque. Les fréquences sont plus importante chez les patientes ayant eu une 1^{ère} grossesse à terme à un jeune âge et chez les patientes ayant enfanté moins de 6. Nous avons constaté une fréquence plus élevée des patientes pré-obèses. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature pour plusieurs facteurs malgré l'existence de certaines habitudes propres à la population algérienne (alimentation, niveau de vie, niveau intellectuel, religion...).

Une meilleure connaissance des facteurs de risque du cancer du sein permet de prévenir et de mieux agir contre cette maladie. De ce fait, nous prévoyons dans l'avenir une étude épidémiologique en évaluant le risque relatif de chaque facteur de risque avec un échantillonnage plus important.

Les références bibliographiques

[01]-Abahssain H, Lalya I, El M' Rabet F (2010) Outcome in young women with breast cancer: moroccan experience. Abstract book of the 35th European society of medical oncology congress, Milan 8-12 Oct.

[02]-Abbass F., Akasbi Y., Znati K., El Mesbahi O., Amarti A., Bennis S (2012) Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc. The Pan African Medical Journal,13, 91.

[03]-Abid L (2009) Cancer epidemiology in Algeria: best use of cancer registers. J Afr Cancer;1:98-103.

[04]-Ahmed K (2010).Type 2 Diabetes and Vascular complication : A pathophysiologic view . Biomedical Research:21(2) 147 -155.

[05]-Agence de la santé publique du Canada (2011). Le diabète au Canada : perspective de santé publique sur les faits et chiffres .

[06]-Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedec G, Achard JL, Van Praagh I, Feillel V, Mouret-Reynier MA, Dauplat J, Chollet P (2002). Scarff-Bloom-Richardson (SBR) grading: A pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. Int J Oncol ;20:791-796.

[07]-Ancelle T,Hanefeld M, Schaper F. Acarbose (2008): oral anti – diabete drug with additional cardiovascular benefits. Expert Rev Cardiovascular Ther 2008; 6:153-63. And sulfonylurea. Diabetes Care , 2005; 28 : 1083 – and heart failure . Diab. Vasc. Dis . Res , 2009;6: 146-52.

[08]-Andréas Bikfalvi (2006).Angiogenèse tumorale Tumor angiogenesis. Bull Cancer ; hors série : 154-64-

[09]-Arao A., Debrux J (1979). Anatomie de la glande mammaire ; In : Histopathologie du sein.Masson, 1979; 13-19.

[10]-Bachelet D, Verner MA, Guihenneuc-Jouyaux C (2009).Acta Clinica Belgica inpress.

[11]-**Bailly C (1992)**. L'immunohistochimie en Anatomie Pathologique Tumorale, Applications Pratiques ; In : Atelier d'Immunohistochimie. Microm France ; 1-38.

[12]-**Bauer KR, Brown M, Cress RD, Parise CA, Caggiano V (2007)**. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2- negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative phenotype: a population-based study from the California cancer Registry.109(9):1721-1728.

[13]-**Band PR, Le ND, Fang R (2000)** Identification of occupational cancer risks in British Columbia. A population-based case-control study of 995 incident breast cancer cases by menopausal status, controlling for confounding factors. J Occup Environ Med ;42:284-310.

[14]-**Battersby S, A. T. (1989)** Histologic changes in breast tissue that characterize recent pregnancy. Histopathology **15**, 415-19.

[15]-**Ben Abdallah M, Zehani S, Maalej M (2009)** Breast cancer in Tunisia: epidemiologic characteristics and trends in incidence. Tunis Med;87:417-25.

[16]-**Ben Ahmed S, Monastiri K, Chouchane L, el Ouali M, Korbi S, Kraiem C, Khairi H, Bignon YJ(1997)**. hereditary predisposition to breast cancer: Epidemiologic and clinico-anatomic features in 11 tunisian families]. Tunis Med;75:111-116.

[17]-**Benider A, Bennani Othmani M, Harif M (2007)** Registre des cancers de la région du Grand Casa-blanca.édition .

[18]-**Bé langer ,H (1997)** Hormonothérapie et cancer du sein , femmes inquiètes et medecins confus , le medecin québec , décembre – 35 -39

[19]-**Bélisle, S. Derzko, C (2001)**. Hormonothérapie substitutive et cancer. JOGC; Décembre :1226-1230.

[20]- **Bieche I, Khodja A, Lidereau R (1999)** Deletion mapping of chromosomal region 1p32 in primary breast cancer.24:255-263.

[21]-**Bieche I, Lidereau R. (1997)** somatic genetics of breast cancer. Bull Cancer.84:83 96.

[22]- **Bieche I, Lidereau R (1995)** Genetic alterations in breast cancer. *Genes Chromosomes Cancer*.14:227- 251.

[23]-**Bloom HJ, Richardson (1957)** Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br J Cancer* 1957;11:359-377.

[24]-**Bohman L.G., Bassett L.W., GOLD R.H., VEET R (1982)**. Breast metastases from extramammary malignancies. *Radiology*, , 144.

[25]- **Brody JG, Rudel RA (2003)**. Environmental pollutants and breast cancer. *Environ Health Perspect*;111:1007-19.

[26]-**Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, Karaca G,Troester MA, Tse CK, Edmiston S (2006)**. Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *Jama*, 295(21):2492-2502.

[27]-**Claus EB, Schildkraut J, Thompson WD,Risch NJ (2004)** The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* ; 77 : 2318-2324.

[28]-**Collaborative group on hormonal factors in breast cancer (2002)**. Alcohol,tobacco and breast cancer : collaborative reanalysis of individual datafrom 64 epidemiological studies, including 64,534 women with breast cancer and 131,348 women without breast cancer. *Br J Cancer* ; 87 :1234-45.

[29]-**Collaborative group on hormonal factors in breast cancer (2002)** Breast cancer and breast feeding : collaborative reanalysis of individual data from 47epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease.360 :187-95.

[30]-**Collaborative group on hormonal factors in breast cancer (1997)** Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. 350 : 1047-59.

[31]-**Collaborative group on hormonal factors in breast cancer (1996)** Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with

breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies .347 : 1713-27.

[32]-Colditz G ,A, Rosner B, A, Chen W, Y, Holmes M, D,Hankinson S, E (2004).Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst* **96**, 218-28.

[33]-Coleman MP, Quaresma M, Berrino F (2008) Cancer survival in five continents: a world wide population-based study (CONCORD);9:730–56.

[34]-Daly-schveitzer N (2003) cancerologie clinique 1998 , 2ème édition masson janvier Belgique 198-201 .

[35]-Daniau C, Fabre P, de Crouy-Chanel P (2009) Incidence des cancers à proximité des usines d'incinération d'ordures ménagères en France, 1990-1999. *Institut de Veille Sanitaire*,:60-4.

[36]-Davis DL, Bradlow HL, Wolff M (1993) Medical hypothesis: xenoestrogens as preventable causes of breast cancer. *Environ Health Perspect*.101:372-7.

[37]-Davie JR, Samuel SK, Spencer VA, Holth LT, Chadee DN, Peltier CP, Sun JM, Chen HY, Wright JA (1999) Organization of chromatin in cancer cells: Role of signalling pathways. *Biochem Cell Biol*.77:265-275.*Environ Health Perspect*;110 Suppl 1:119-28.

[38]-DeBruin LS, Josephy PD (2002) Perspectives on the chemical etiology of breast cancer.

[39]- Dominique bayot (1993) Schéma de consultation en gynécologie ;, bertis édition.

[40]-Enzeinger FM (1970)Type histologique de tumeurs des tissus . Geneve. Organisation mondiale de la Santé (Classification histologique internationale des Tumeurs. No. J.

[41]-Falissard B, Dabelea D ,D'Agostino RB, Jr.,Mayer- Davis EJ Pettitt DJ ,Imperatore G ,linder B,Ruggiero AM ,Haman RF (2005) .Testing the accelerator hypothesis :body size ,beta –cell function, and age at onset of type 1 (autoimmune)diabetes .*Diabetes care* ; 29:290-4.

[42]-Feigelson HS, Calle EE, Robertson AS (2001) Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*; 12 : 895-902.

[43]-**Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin MD (2004)**. cancer incidence, mortality and prevalence world wide IARC cancer base no. 5,version 2.0. IARC Press, Lyon.

[44]-**Ferlay J, Bray F Pisani P, Parkin DM (2002)** Globocan IARC : cancer incidence, mortality and prevalence world wide IARC cancer base no. 5,version 2.0. IARC Press, Lyon.

[45]-**Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE (2001)** Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. Epidemiology 12 : 604-12. wide IARC cancer base no. 5,version 2.0. IARC Press, Lyon.

[46]-**Fritz G, Brachetti C, Bahlmann F, Schmidt M, Kaina B (2002)**: Rho GTPases in human breast tumours: expression and mutation analyses and correlation with clinical parameters. Br J Cancer , 87(6):635-644.

[47]-**Frouge C (1995)** Strategie diagnostique en senologie.édition Masson.

[48]-**Goumont P., Bremond A, Dilhuydy M.H. (1993)** Le sein « Son Image ». Vigot ; 103-150.

[49]-**Green S,Walter P., Green G, Krust A, Goffin C, Jensen E, Scrace, G.,Wateraterfield M. Chambon P (1986)** Cloning of the human oestrogen receptor cDNA. J Steroid Biochem 24, 77-83

[50]-**Gerstein HC(2005)**. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risqué in diabetique and non diabetic participants in the HOPE study :a prospective epidemiological analysis .Diabetologia: 48(1): 1749-1755.

[51]-**Hamdi Cherif M, Guerra D, Abdellouche D (2008)** Cancer incidence in Sétif 1998–2002 In: Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P eds Cancer incidence in five continents, volIX Lyon, IARC Scientific Publications No 160.

[52]-**Hammond M.E ,Fitzgibbons P.L, Compton C.C, Grignon D.J (2003)** College of American Pathologists Conference , solid tumor prognostic factors.124 : 958-65.

[53]-**Hill C, Doyon F (2004)** La fréquence des cancers en France: quoi de neuf depuis l'année dernière. Bull Cancer.91 (1): 9-14.

[54]- **Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A (2001)** Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. *Cancer Causes Control*; 12 : 491-500.

[55]- **Hortobagyi GN (1998)** Treatment of breast cancer. *N Engl J Med*;339: 974–84.

[56]- [Http://www-depiarcfr/globocan/database.htm](http://www-depiarcfr/globocan/database.htm).

[57]-**Idelman S et Verdetti J. (2000)**. endocrinologie et communications cellulaires. Collection Grenoble Science.Johnson KC, Hu J, Mao Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control* 2000 ; 11 : 211-21.

[58] -**Inzucci SE ,Gorus FK ,Vandewalle CL ,Dorchy H , Van Crombrugge P ,Shuit FC ,Pipeleers DG (1994)**.Influence of age on the associations among insulin autoantibodies ,islet cell antibodies , and HLA DAQ1*0301—DQB1*0302 in sibling of patient withe type 1 (insulin –dependent) diabetes mellitus . *Belgian dia betes registry .* ; 78:1172-8. *

[59]-**James WH (2007)**.Association between oral contraceptive use and premenopausal breast cancer:mediated by hormonal confounders?. *Mayo clin.proc*;82:385.

[60]-**Janky e , gallais A , hoché C (1996)**.etats pathologiques du sein pendant la grossesse ; *encycl méd chir (elsevier , paris) , gynécologie obstétrique ,* 5 – 047 , V, 10.

[61]- **Kaaks R, Rinaldi S, Key T, BerrinoF, Peeters P, Biessy c, Dossus L, Lukanova A, Bingham S, Khaw K (2005)** Postmenopausal Serum Androgens, Oestrogens and Breast Cancer Risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition 1071- 1082.

[62]-**Karlsson R, Pedersen ED, Wang Z, Brakebusch C(2009)** Rho GTPase function in tumorigenesis. *Biochim Biophys Acta*, 1796(2):91-98.

[63]-**Kaur JS(2000)**. Migration patterns and breast carcinoma ; 88 :1203-6.

[64]-**Key TJ, Verkasalo PK, Banks E (2001)** Epidemiology of breast cancer.2 : 133-40.

[65]-**Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE. Diet (2004)** nutrition and the prevention of cancer. *Publ Health Nutr* ; 7 : 187-200.

[66]-**Korbi S, Hmissa S, Jaidane L (2008)**Cancer Incidence in Sousse 1998–2002. In: Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P eds. Cancer incidence in five continents, vol.IX.IARC Scientific Publications No 160. Lyon.

[67]-**Kouros-MEH H, Slorach EM, Sternlicht MD, Werb Z (2006)** GATA-3 maintains the differentiation of the luminal cell fate in the mammary gland. **127** :1041-1055.

[68]-**Kuiper G., Enmark, E., Peltö-huikko, M., Nilsson, S. Gustafson, J. A (1996)** Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. Proc Natl Acad Sci U S A **93**, 5925-30

[69]-**la ligue national contre le cancer (2008)**. 14, rue Corvisart - 75013 Paris

Partout en France.

[70]-**la ligue national contre le cancer (2007)**. 14, rue Corvisart - 75013 Paris Partout en France.

[71]-**la société canadienne de cancer (2011)** statistique canada, registres provinciaux et territoriaux du cancer, Agence de la santé publique du canada.

[72]-**la fondation du cancer du sein du Québec (2015)** .1155, boul. René-Lévesque Ouest, Montréal, QC, H3B 3Z7, bureau 1705 Téléphone 514 871-1717Télécopieur 514 871-9797.

[73]-**Layde PM, Webster LA, Baughman AL (1989)** The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. J Clin Epidemiol; 42 : 963-73.

[74]- **Lesur Y, Kesser J ET Verhaeghe L (2004)** Sein, hormones et anthihormones, nancy,in :datebe editor,66-69.

[75]- **Livasy CA, Karaca G, Nanda R (2006)** Phenotypic evaluation of the basal- like subtype of invasive breast carcinoma.19:264- 71.

[76]- **Liy, Milik amrc ,Bell DA (2005)** polychlorinated biphenyls , Cytochrom p450 1A1(CYP 1A1) polymorpheisms, and breast cancer Risk among African American women and white women in north Carolina a population – based case – control study ,breast cancer; 7;7 : R12 – R 18 .

[77]-Longacre TA, B. S (1986) A correlative morphologic study on human breast and endometrium in the menstrual cycle. American journal of surgical pathology 10,382-93.

[78]-Longnecker MP, Tseng M (1998) Alcohol, hormones, and postmenopausal women. Alcohol Health Res World ,22:185-9.

[79]-Luporsi E(2007) Cancer du sein métastatique : stratégies thérapeutiques. Oncologie.

[80]-MacMahon B, Andersen AP, Brown J (1980). Urine estrogen profiles in European countries with high or low breast cancer rates. Eur J Cancer; 16 : 1627-32.

[81]-Mahnane A et Hamdi cherif (2012). actualités dans la prise en charge multidisciplinaire des cancers du sein, registre du cancer de sétif, laboratoire santé environnement des hautes plateaux sétifiens.

[82]- Magnin H, de tourris , , f pierre , j p (2000) chansig and , m deshayes , masson , paris , 1971 , P 166.

[83]-Mertens Héritier D , Réaven, G .M (2008) why is it important to be insulin sensitive ? Diabetes Metab .,27:189-192.

[84]-Michels KB, Ekblom A (2004) Caloric restriction and incidence of breast cancer .JAMA ; 291 : 1226-309.

[85]-Miller KD, Sledge GW Jr (1999) The role of chemotherapy for metastatic breast cancer. Hematol Oncol Clin North Am.; 13 (2): 415-34.

[86]-Million Women Study Collaborators (2003) Breast cancer and hormone :replacement therapy in the Million Women study.362 : 419-27.

[87]-Mosselman S, Polman J. Dijkema, R (1996) ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. FEBS Lett 392, 49-53.

[88]-Moss SM (1997) Breast carcinoma mortality rates and screening. Cancer;79:1-2.

[89]-Murgo S , Guy adam M (2002), Dépistage du cancer du sein . Pourquoi ? Comment ? Et ensuite CHE TIVOL , ,5 : 25-26.

[90]-Nicholson R.I., Gee J.M., Harper M.E (2001). EGFR and cancer prognosis. Eur J Cancer; 37 (Suppl 4) : S9-S15.

[91]-Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K (2004) Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma.10:5367-74.

[92]-Organisation mondiale de la Santé (2004) Manuel de la Classification statistique internationale des Maladies., Causes des Décès, Genève , 97.

[93]-Parkin DM, Ferlay J, Hamdi-Cherif M, Sitas F, Thomas JO, Wabinga, H, Whelan SL eds (2003) Cancer in Africa: epidemiology and prevention ,Lyon: IARC Press, 414 p ,IARC Scientific Publication No 153.

[94]-Perou CM, Sorlie T, Eisen MB (2000). Molecular portraits of human breast tumours.406:747-52.

[95]-Professeur baillet (2004) cancérologie, niveau DCEM3 ,université pierre et marie curie. Paris.

[96]-Pujol P., Tis P., Noruzinia M., Stoppa Lyonnet D., Maudelond T (2004). Les formes héréditaires du cancer du sein liées à BRCA1 et BRCA2, sont-elles sensibles aux oestrogènes . Bull Cancer 2004 ; 91 : 583-91.

[97]-Ramachandran A, Snehalatha C ,Mary S , Mukesh B,Bhaskar AD and Vijay V (2012).The Indian Diabetes Prevention programme Shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). Diabetologia 49 : 289-297 .

[98]-Registre des cancers d' Oran (2006) 14e Rapport. Document CHU d' Oran, service d' épidémiologie et de médecine préventive.

[99]-Remonte L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F (2003) Estimations nationales : tendances de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1978 et 2000. Institut de Veille Sanitaire : bulletin épidémiologique hebdomadaire. ; 41-42: 190-193.

[100]-Riddle M ,Harmansen K , Davies M, Dereziński T(2006) . A 26 week , randomized , parallel , treat -to- target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy

to oral glucose- lowering drugs in insulin –naïve people with type 2 diabetes . *Diabetes care*;29:1269-74.

[101]-Rihet S, Vielh P, Camonis J, Goud B, Chevillard S, de Gunzburg J(2001): Mutation status of genes encoding RhoA, Rac1, and Cdc42 GTPases in a panel of invasive human colorectal and breast tumors. *J Cancer Res Clin Oncol*, 127(12):733-738.

[102]Ritzen, E. M., Nilsson, O., Gigelioniene, G., Holst, M., Savendahl, L.Wroblewski,J. (2000). Estrogens and human growth. *J Steroid Biochem Mol Biol* 74, 383-6.

[103]-Rountree MR, Bachman KE, Herman JG, Baylin SB (2001). DNA methylation, chromatin inheritance, and cancer. *Oncogene*;20:3156- 3165.

[104]-Rouzier R, Perou CM, Symmans WF (2005) Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *11:5678-85.*

[105]-Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH (2000) Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* ; 17-37.

[106]-Russo J, R. I. H. (2004). Development of the human breast. *Maturitas* 49, 2-15.

[107]-Sauven P (2004) guidelines for the management of women at increased familial risk of breast cancer ; *Eur J cancer*,40(5) :653-665.

[108]-Sellami A, Sellami Boudawara T(2007) Incidence des cancers dans le gouvernorat de Sfax: 2000–2002.

[109]- Sorlie T, Tibshirani R, Parker J (2003) Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *100:8418-23.*

[110]-Stevens RG(2009). Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *International Journal of Epidemiology*;38:963-70.

[111]-Tavassoli F.A., Hoefler H., Rosai J., Holland R., Ellis I.O., Schnitt S.J (2003) Intraductal proliferative lesions. In : Tavassoli F.A., Devilee P. *Tumours of the breast and female genital organs.* World Health Organization of tumours. Lyon.

[112]-Tavassoli FA (1992) Normal development and anomalies. *Pathology of the breast.* Appleton and Lange, 1-24.

[113]-**Thompson D, Easton D (2004)** The genetic epidemiology of breast cancer genes. *Mammary Gland Biol Neoplasia* .9:221-236.-

[114]-**Vogel PM, G. N., Fetter BF (1981)**. The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *American Journal of Pathology* **104**, 23-24.

[115]- **Waard F(1998)**. Risk factors for breast cancer at various ages. *Eur J Cancer Prev*; 7 (suppl 1) : S13-5.

[116]-**Wang Y, Holland JF, Bleiweiss IJ, Melana S, Liu X, Pelisson I, Cantarella A, Stellrecht K,Mani S, Pogo BG (1995)** Detection of mammary tumor virus env gene-like sequences in human breast cancer ;55:5173-5179.

[117]-**www.invs.sante.fr/surveillance/cancers**).

[118]-**World Cancer Research Fund (1997)** American Institute for Cancer Research.Expert report. Food, nutrition and the prevention of cancer : a globalperspective. Washington, DC : American Institute for Cancer Research.

[119]-**Writing group for the Women's Health Initiative investigators (2002)** Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women.Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* ; 288 : 321-33.

[120]-**Yu H (1998)**. Alcohol consumption and breast cancer risk.*JAMA* ; 280 :1138-9.

[121]- **Zhangy (2004)**,Ishibe, Hankinson SE , et al .polychlorinated Biphenyls ,Cytochrome P 450 1A1 polymorphisms, and risk of breast cancer inconnctont women .*Amj Epidemio* , 160; 1177 – 83.

[122]- **Zinger M, M. M, Ben-Jonathan N (2003)**. Prolactine Expression and secretion by Human breast glandular and Adipose tissue Explants. *J Clin Endocrinologie Metab* 88,689-696.

Annexe n°01

QUESTIONNAIRE : Cancer du sein et facteurs de risque Population «Patientes».

Ce questionnaire est réalisé dans le cadre d'un projet pour étudier les facteurs de risque du cancer du sein en Algérie. Il doit remplir des informations concernant les femmes atteintes du cancer du sein. Veuillez encrer vos réponses. Merci de votre participation. Exemple de réponse : Oui Non

Date à laquelle vous remplissez ce questionnaire : ... / ... / 200...

Profession * *

Lieu Résidence * *

Initiales du Nom et du Prénom * *

Age * * Ans Groupe Sanguin

Etat civil A* B* AB* O* A* B* AB* O*

Marriage Célibataire

Couleur de la peau

Niveau de vie

 Bon Moyen Bas

Paramètres anatomopathologiques

Age ou Année de découverte du cancer :

Grade SBR Histologie :

I II III

Sein atteint → Droit Gauche Les deux

Taille de la tumeur

Oui Non Y'a-t-il des métastases ? Non

Nombre de ganglions :

Organe touché :

Age 1^{ère} règles = Ans Age Mariage = Ans

Age 1^{ère} Grossesse = Ans Nombre de Grossesses * *

Les règles sont * * Irrégulières

 Régulières

≤24j 25-31j ≥32j

Avez-vous toujours les règles? →

Depuis quelle année ou à quel âge? **

Dans le cas où vous avez eu des fausses couches. Indiquez leur nombre? *

Oui Non Avez-vous été atteinte d'une maladie ou d'un cancer ?

Maladie/Cancer Périodes

Avez-vous pris des contraceptifs ? Non

Oui

Mode d'administration? *

Pilules Stérilet

Marques Depuis:

1.

2.

3.

4.

5.

6.

Durée de traitement (Approximative) =

Oui Non Les parents sont-ils des cousins ?

Oui Non Y'a-t-il un cancer dans la famille ?

La mère ?

Une sœur ?

Une cousine?

Autre : Mentionner le lien familial) :

Souffrez-vous d'une maladie actuellement? Non

Oui

Maladie Depuis:

1.

2.

3.

4.

5.

6.

Poids ? * * Kg

Taille ? * * cm

Dormez-vous bien? * * Oui Non

Etes-vous Nerveuse ? * * Oui Non

Annexe n°02

-l'âge

Les groupes d'âge	≤19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70
Nbre de patients	0	2	25	43	23	11	3
%	0	1.86	23.36	40.18	21.49	10.28	2.80

-l'obésité

IMC	maigre	Limites normales	Pré-obèse	obèse
Nbre de patients	12	26	33	21
%	13.04	28.26	35.86	22.82

-la ménarchie

Les groupes d'âge	≤12	13-14	≥15	Non identifie
Nbre des patients	34	28	19	26
%	31.77	26.16	17.75	24.29

-la nature des menstruations

Type de cycle	régulier	irrégulier	Non identifie
Nbre de patients	26	1	80
%	24.29	0.93	74.76

La durée du cycle

La durée du cycle	irrégulier	≤24j	25-31j	≥32j	Non identifie
Nbre de patients	1	7	20	0	78
%	0.93	6.54	18.69	0	72.89

-le statu ménopausique

	oui	non	Non identifie
Nbre de patients	21	6	79
%	19.62	5.60	73.83

-L'âge de la ménopause

L'âge	<50	>50	Non identifie
Nbre de patients	15	6	85
%	14.01	5.60	79.43

-L'âge du mariage

L'âge	<30	>30	Non identifie
Nbre des patients	36	4	66
%	33.46	3.73	61.68

Annexe n°02

L'âge de la première grossesse

Les groupes d'âge	≤19	20-29	30-39	≥40	Non identifie
Nbre des patients	5	15	7	0	79
%	4.67	14.01	6.54	0	73.83

-le nombre de grossesse

Les groupes d'âge	nullipare	1-5	6-10	≥11	Non identifie
Nbre des patients	1	43	26	7	25
%	0.93	40.18	24.29	6.54	23.36

Les antécédents familiaux

Présence ou l'absence	oui	non	Non identifie
Nbre des patients	15	6	86
%	14.06	5.60	80.37

Annexe n°03

- Le sein touché

Le sein touché	Gauche	Droit	Bilatéral	Non identifié
Le nombre	50	49	1	7
%	46.73	45.79	0.93	6.54

-Le grade histologique

Le grade SBR	Stade I	Stade II	Stade III	Non identifié
Le nombre	4	60	32	11
%	3.7	56.1	29.9	10.3

-Le type histologique

Le type histologique	CCI	CCIS	CLI	CCM	CPI	Maladie de paget	CLI-CCI	Non identifié
Le nombre	68	8	12	1	1	1	1	15
%	63.6	7.6	11.2	0.9	0.9	0.9	0.9	14

-La présence de métastase

La présence ou l'absence de métastase.	Présence de métastase	L'absence de métastase	Non identifié
Le nombre	46	57	4
%	43	53.3	3.7

-HER2

Score HER2	Score0	Score1	Score2	Score3	Non identifié
Le nombre	20	13	4	19	51
%	18.7	12.2	3.7	17.8	47.6

Annexe n°03

-RE

RE	Positif	négatif	Non identifié
Le nombre	59	20	28
%	55.1	18.7	26.2

-RP

RP	Positif	négatif	Non identifié
Le nombre	56	27	24
%	52.3	25.3	22.4