

Table des matières

Remerciements	i
Dédicaces	v
table des matières.....	vii
Liste des tableaux.....	x
Liste des figures.....	xii
Liste des acronymes et abréviations.....	xiii
I. Introduction	1
1. Définition du cancer du sein	3
2. Le cancer du sein dans l'histoire.....	4
3. Rappel anatomopathologique, clinique et cancérogénèse	6
3.1 Glande mammaire et sa cancérisation.....	6
3.1.1 Structure anatomique et histologique du sein	6
3.1.2 Développement et évolution de la glande mammaire	8
3.1.3 Processus de la cancérogénèse mammaire.....	10
3.1.4 Le processus métastatique	12
3.2 Diagnostic du cancer du sein	15
3.2.1 Examen clinique.....	15
3.2.2 Examen radiologiques.....	18
3.2.3 Examen anatomopathologique.....	21
3.2.3.1 Prélèvement anatomopathologique.....	21
3.2.3.2 Classification histologique.....	22
3.3 Facteurs prédictifs et pronostiques du cancer du sein	27
3.3.1 Facteurs cliniques.....	27
3.3.2 Facteurs histo-pathologiques	28
3.3.3 Facteurs immuno-histochimie (Les bio-marqueurs)	29
4. Stratégies thérapeutiques, prévention et dépistage.....	32
5. Epidémiologie du cancer du sein	36
5.1 Incidence et mortalité	36
5.1.1 Dans le monde	36
5.1.2 En Algérie	40
5.2 Survie	42
6. Facteurs de risque du cancer du sein féminin.....	43
6.1 Principaux facteurs de risque.....	43
6.1.1 Facteurs gynéco-obstétriques.....	43
6.1.1.1 Exposition aux facteurs hormonaux endogènes.....	44
6.1.1.2 Exposition aux facteurs hormonaux exogènes	45
6.1.1.3 Facteurs liés à la parité et allaitement naturel	46
6.1.2 Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires.....	47
6.1.2.1 Histoire familiale et mutations génétiques	47
6.1.2.2 Radiations ionisantes.....	49
6.1.2.3 L'âge au diagnostic.....	49
6.1.2.4 Sexe	49
6.1.2.5 Antécédents personnels de maladies bénignes du sein.....	50
6.1.2.6 Densité mammographique.....	50
6.1.3 Facteurs liés aux habitudes et mode de vie et nutrition.....	51
6.1.3.1 Obésité et indice de masse corporelle (IMC).....	52
6.1.3.2 Manque d'Activité physique.....	52
6.1.3.3 Consommation de tabac.....	53
6.1.3.4 Consommation d'Alcool.....	53
6.2 Classification des facteurs de risque en fonction de leur importance.....	54

II.	Problématique.....	55
1.	Définition du problème	56
2.	Hypothèse de recherche.....	58
3.	Objectifs.....	58
III.	Méthodologie	59
1.	Type et structure de d'étude.....	60
2.	Population étudiée	60
2.1	Définition de la maladie étudiée.....	60
2.2	Recrutement des cas	60
2.3	Recrutement des témoins	61
2.4	Critères d'inclusion et d'exclusion	62
2.4.1	Critères d'inclusion	62
2.4.2	Critères d'exclusion	62
2.5	Nombre de sujets nécessaires	63
3.	Recueil de l'information	64
3.1	Modalités de recueil et contrôle qualité.....	64
3.2	Gestion des données	64
4.	Sources d'information.....	64
4.1	Questionnaire	64
4.2	Dossier médical.....	65
5.	Définition des variables étudiées.....	66
5.1	Facteurs de risque.....	66
5.2	Facteurs protecteurs.....	67
6.	Considérations éthiques	67
7.	Analyse statistique des données	67
7.1	Analyse descriptive des données.....	67
7.2	Régression logistique.....	68
7.2.1	Analyse univariée.....	69
7.2.2	Analyse multivariée	70
IV.	Résultats.....	72
1.	Analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée	73
1.1	Répartition des cas selon les indicateurs géographique	73
1.2	Profil socio-économique et démographique.....	75
1.3	Autres caractéristiques des patientes.....	77
1.4	Analyse descriptive des antécédents personnels	80
1.5	Analyse descriptive des antécédents familiaux.....	81
1.6	Etude descriptive de la pathologie cancéreuse mammaire.....	83
1.6.1	Répartition des cas selon l'année de diagnostic	83
1.6.2	Répartition des cas selon les circonstances de découverte de la tumeur.....	83
1.6.3	Répartition des cas selon la durée entre la découverte de la tumeur et la 1ère consultation	84
1.6.4	Répartition des cas selon le coté du sein atteint.....	85
1.6.5	Siège de la tumeur.....	85
1.6.6	Type histologique de la tumeur	86
1.6.7	Répartition des cas selon le grade, classification TNM et stade tumoral... ..	87
1.6.8	Caractéristiques biologiques des tumeurs.....	89
1.6.9	Classification moléculaire	90
1.7	Conduite thérapeutique.....	92
1.8	Analyse descriptive des facteurs hormonaux et reproductifs	93
1.8.1	Facteurs hormonaux.....	93
1.8.2	Facteurs reproductifs.....	94
1.8.3	Allaitement.....	94
1.9	Analyse des facteurs liés à l'hygiène et mode de vie.....	95
2.	Analyse univariée.....	97
2.1	Etude des facteurs socio- économique.....	98
2.2	Antécédents personnels.....	99
2.3	Antécédents familiaux	100
2.4	Facteurs hormonaux et reproductifs.....	102

2.5 Facteurs liés à l'hygiène de vie	104
3. Analyse multi variée.....	105
V. Discussion	108
1. Pourquoi ce choix ?	109
2. Points forts et faibles de cette étude.....	109
3. Description du profil du cancer du sein	110
3.1 Facteurs socio-économique et démographique	110
3.2 Clinique et circonstances de diagnostic.....	111
Découverte de la tumeur	111
Localisation de la tumeur.....	112
Selon le côté atteint	112
Bilatéralité de la tumeur.....	112
Siège de la tumeur	113
3.3 Anatomopathologie.....	113
Type histologique	113
Grade et stade tumoral	114
3.4 Description du profil moléculaire.....	115
3.5 Conduite thérapeutique	115
4. Facteurs de risque du cancer du sein	116
4.1 Facteurs socio- économique	116
4.2 Risque personnel	117
Pathologie bénignes du sein	117
Risque lié au diabète type II ou l'hypertension artérielle (HTA)	118
Risque radio-induit par « La mammographie ».....	118
4.3 Risque familial.....	119
4.4 Risque hormonal.....	122
Risque hormonal endogène	122
Risque hormonal exogène	123
4.5 Risque lié à la reproduction	125
Parité et âge à la 1 ^{ère} grossesse	125
Allaitement naturel	126
4.6 Risque lié au mode de vie	127
Surcharge pondérale et obésité.....	127
Tabagisme actif	128
Tabagisme passif.....	128
Activité sportive.....	129
Consommation d'alcool	129
VI. Conclusion et recommandations.....	130
VII. Références bibliographiques	134
VIII. Annexes	145
- Annexe 1 : questionnaire	146
- Annexe 2 : classification TNM.....	149
- Annexe 3 : classification UICC.....	150
- Annexe 4 : classification ACR.....	151
- Annexe 5 : formule de calcul de la taille d'échantillon.....	152
- Annexe 6 : formule de calcul d'un intervalle de confiance.....	153
- Annexe 7 : classification histologique des tumeurs du sein.....	154
Résumé	155
Abstract.....	156
.....	157

Liste de tableaux

- Tableau I :** Classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'organisation mondiale de la santé 2003 et celle de 2012 (p.3)
- Tableau II** Classification SBR (p. 28)
- Tableau III :** Les stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du cancer du sein (p.32)
- Tableau IV :** Indicateurs géographique des cas (p. 73)
- Tableau V :** Indicateurs socio-économique et démographique des cas (p.75)
- Tableau VI :** Répartition des patientes selon d'autres caractéristiques (p.77)
- Tableau VII:** Comparaison des moyennes pour les variables quantitatives chez les cas et Témoins (p.79)
- Tableau VIII :** Les différentes caractéristiques personnelles des patientes (Oran 2018) (p.80)
- Tableau IX :** Antécédents de cancer du sein chez la famille (Oran 2018) (p.81)
- Tableau X :** Antécédents d'autres cancers chez la famille des patientes (Oran 2018) (p.82)
- Tableau XI:** Répartition des cas selon la durée entre la découverte de la tumeur et la 1ère consultation (Oran 2018) (p.84)
- Tableau XII :** Répartition des cas selon le grade tumoral Chez les patientes (Oran 2018) (p.87)
- Tableau XIII :** Répartition des cas selon le stade tumoral Chez les patientes (Oran 2018) (p.88)
- Tableau XIV :** Répartition des cas selon la classification TNM (Oran 2018) (p.89)
- Tableau XV :** Répartition selon les Caractéristiques biologique des tumeurs (Oran 2018) (p.90)
- Tableau XVI :** Classification moléculaire des cancers du sein (Camilo et Thomas, 2016). (p.90)
- Tableau XVII :** Répartition des cas selon le premier traitement reçu (Oran 2018) (p.92)
- Tableau XVIII** Répartition des cas selon les facteurs hormonaux (Oran 2018) (p.93)
- Tableau XIX :** Répartition des cas selon les facteurs reproductifs (Oran 2018) (p.94)
- Tableau XX :** Répartition des cas selon la pratique et la durée de l'allaitement (Oran 2018) (p.94)
- Tableau XXI :** Répartition des cas selon facteurs liés à l'hygiène et mode de vie (Oran 2018) (p.95)
- Tableau XXII :** Analyse univariée des facteurs socio-économique selon la régression logistique conditionnelle des facteurs de risque du cancer du sein avec estimation des OR brut et IC95% (Oran 2018) (p.98)
- Tableau XXIII :** Analyse univariée des facteurs personnels selon la régression logistique conditionnelle des facteurs de risque du cancer du sein avec estimation des OR brut et IC95% (Oran 2018) (p.99)
- Tableau XXIV :** Analyse univariée des facteurs familiaux selon la régression logistique Conditionnelle des facteurs de risque du cancer du sein avec estimation des OR brut et IC95% (Oran 2018) (p.100)
- Tableau XXV :** Analyse univariée des facteurs hormonaux et reproductifs selon la régression logistique conditionnelle des facteurs de risque du cancer du sein avec estimation des OR brut et IC95% (Oran 2018)(p.103)
- Tableau XXVI :** Analyse univariée des facteurs liés à l'hygiène de vie selon la régression logistique conditionnelle des facteurs de risque du cancer du sein avec estimation des OR brut et IC95% (Oran 2018) (p.104)

- Tableau XXVII :** Analyse multivariée selon la régression logistique conditionnelle des facteurs liés au cancer du sein avec estimation des OR ajustés et IC95% (Oran 2018) (p.106)
- Tableau XXVIII:** Comparaison des profils socioéconomique des patientes selon les différents auteurs (Oran 2018) (p.111)
- Tableau XXIX:** Comparaison des profils moléculaires des tumeurs des patientes selon les différents auteurs (Oran 2018) (p.115)
- Tableau XXX:** Comparaison des risques familiaux selon les différents auteurs (Oran 2018) (p.121)
- Tableau XXXI:** Comparaison avec d'autres études concernant la puberté précoce (Oran 2018) (p.123)
- Tableau XXXII:** Comparaison avec d'autres études concernant l'utilisation des CO (Oran2018)
- Tableau XXXIII:** Comparaison avec d'autres études concernant les facteurs de reproduction (Oran2018) (p .126)
- Tableau XXXIV:** Comparaison avec d'autres études concernant l'IMC (Oran2018) (p.127)
- Tableau XXXV :** Comparaison avec d'autres études concernant le tabagisme actif (Oran2018) (p.128)

Liste des figures

Figure 1 : Instruments chirurgicaux au XVIIIe siècle. Diderot et d'Alembert, Encyclopédie. Recueil de planches.....	4
Figure 2 : L'un des premiers essais du traitement du cancer par les rayons X.1907, Huile sur toile, Dr Georges Chicotot (1868-1921).Tableau conservé au Musée de l'assistance publique-hôpitaux de Paris.....	5
Figure 3 : Structure du sein vu en coupe sagittale.....	6
Figure 4 : Système lymphatique du sein.....	7
Figure 5 : Histologie de la glande mammaire.....	8
Figure 6 : Le développement de la glande mammaire.....	9
Figure 7 : Etapes de la cancérogènes.....	10
Figure 8 : Principales étapes de la formation d'une métastase.....	11
Figure 9 : Principaux sites métastatiques du cancer du sein	13
Figure 10 : Classification TNM des tumeurs du sein.....	16
Figure 11 : Cancer du sein de type inflammatoire.....	18
Figure 12 : Différentes localisations possibles du cancer du sein.....	23
Figure 13 :Place du cancer du sein dans le monde (CIRC2018).....	36
Figure 14 : Incidences et mortalité du cancer du sein dans les différentes régions du monde (CIRC 2018).....	37
Figure 15 : Les taux de mortalité standardisée de cancer du sein dans le monde (CIRC 2018).....	38
Figure 16 : Incidence du cancer du sein dans les pays du Maghreb, et Moyen Orient (données des registres)	39
Figure 17 : Les 10 premières localisations des cancers les plus fréquents chez la femme en Algérie (CIRC 2018).....	40
Figure 18 : Evolution annuelle des fréquences du cancer du sein féminin RCO 1996-2016.....	42
Figure 19 : Image mammaire telle que visualisée à la mammographie (A) et par le programme Cumulus lors de la mesure de la densité mammaire (figure empruntée à Brisson <i>et al</i>	51
Figure 20 : Comparaison des indicateurs démographiques entre les cas et témoins	74
Figure 21 : Comparaison des groupes d'âges des cas et témoins.....	76
Figure 22 : Comparaison des groupes sanguins des cas et témoins.....	78
Figure 23 : Répartition des cas selon les périodes de diagnostic (Oran 2018).....	83
Figure 24 : Répartition des cas selon les circonstances de découverte de la tumeur (Oran 2018).....	83
Figure 25 : Répartition des cas selon le coté du sein atteint chez les patientes (Oran 2018)	85
Figure 26 : Répartition des cas selon le siège de la tumeur chez les patientes (Oran 2018).....	85
Figure 27 : Répartition des cas selon Type histologique de la tumeur chez les patientes (Oran 2018)	86
Figure 28 : Répartition des patientes selon le profil moléculaire (Oran2018).....	91
Figure 29 : Répartition des cas selon les IMC des patientes (Oran 2018).....	96
Figure 30 : Intervalle de confiance des facteurs de risque du cancer du sein	107
dans la wilaya d'Oran 2018	

Liste des acronymes et abréviations

ACR : American College of Radiologists
ADN : acide désoxyribonucléique
AFSSET: agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
AJCC : *American Joint Committee on Cancer*
ARNm : acide ribonucléique messenger
ASCO : *American Society of Clinical Oncology*
BRCA1, 2: BReast cancer1, 2
CCI : carcinome canalaire infiltrant
CCIS : carcinomes canalaire *in situ*
CCR7 : C-C chemokine receptor type 7
CDK : Cyclines Dépendantes Kinases
CLI : carcinome lobulaire infiltrant
CLIS : carcinomes lobulaires *in situ*
CIRC : *centre international de recherche contre le cancer*
CIMO : Classification internationale des maladies en oncologie
CO : contraceptifs oraux
CTS : centre de transfusion sanguine
CS : cancer du sein
CSLA : cancer du sein localement avancé
CXCR4 : C-X-C motif chemokine receptor 4
EGF : epidermal growth factor
FAC : fluorouracile, doxorubicine, cyclophosphamide
FDG : Fluorodeoxyglucose
FEC : fluorouracile, épirubicine, cyclophosphamide
HER2: human epidermal growth factor receptor 2
HTA: hypertension artérielle
INCA : institut national du cancer
INVS : institut national de veille sanitaire
INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale
CIS: cancer inflammatoire du sein
IHC : immuno-histo-chimie
IRM : imagerie par résonance magnétique
IMC : indice de masse corporel
IC : intervalle de confiance
IMC : indice de masse corporel
M2D : Mammographie à 2 dimensions
NCI : Institut National du Cancer
NCR : natural cytotoxicity receptor
OMS : Organisation mondiale de la santé
OR: odds-ratio
TEP ou PETscan tomographie par émission de positons
PPH3: phosphohistone H3
RCO: registre du cancer d'Oran
RCS : registre du cancer de Sétif
RCA : registre du cancer d'Alger
RE : récepteur aux oestrogènes
RH : récepteurs hormonaux

RP : récepteur à la progestérone
SBR: Scarff-Bloom et Richardson
SPSS: Statistical Package for Social Science
TA: Docétaxel- adriamycine
TC: Docétaxel- cyclophosphamide
TMN La tomosynthèse mammaire numérique
TNM : T - taille tumorale, N - atteinte ganglionnaire, M - existence éventuelle de métastases
THS : traitement hormonal substitutif
UICC : union internationale contre le cancer
USA : Etats unis d'Amérique
VEGF: vascular endothelial growth factor

I. Introduction

Rapport-gratuit.com 
LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

Le cancer du sein féminin, exige notre attention permanente, puisqu'il s'agit d'un domaine en perpétuelle évolution et représente un axe fort de recherche, selon les données mondiales, le cancer du sein, représente le premier cancer de la femme en termes d'incidence et de mortalité ; en Algérie on assiste à une explosion épidémiologique, avec une recrudescence continue des cas de cancer toutes localisations confondues, mais spécialement le cancer du sein. À Oran, selon les données du registre du cancer, depuis 1996 jusqu'à aujourd'hui, le taux d'incidence ne cesse d'augmenter. Cette augmentation de l'incidence du cancer du sein en Algérie coïncide avec "l'occidentalisation" du mode de vie de la femme algérienne (recul de l'âge au mariage, diminution du nombre d'enfants, âge tardif à la première grossesse, diminution de la période d'allaitement maternel, contraception orale fréquente et longue, augmentation de l'indice de masse corporelle...)

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

C'est un cancer très fréquent chez la femme, parfois, il se présente sous des formes graves. Sa biologie, son histoire naturelle sont complexes. Il n'y a pas « un » mais de multiples cancers du sein, avec pour chacun des implications thérapeutiques différentes.

Ce cancer requiert une attention particulière sur tous les plans (épidémiologique, diagnostique, thérapeutique et psychologique).

Sa particularité est qu'il met à l'épreuve l'image corporelle, la féminité, et même la sexualité et donc au sens large l'énergie vitale de la femme.

Les médecins traitant cette pathologie peuvent difficilement rester insensibles et purement techniciens à l'égard de leurs patientes.

A l'heure de l'information libre, l'accès facile à internet, des sources qui sont quasiment intarissables, mais malheureusement incontrôlables, les patientes sont soumises à une avalanche d'informations à l'intérieur desquelles elles ont parfois du mal à faire le tri et à comprendre.

1. Définition du cancer du sein

Les cancers du sein sont des tumeurs malignes des glandes mammaires, et se définissent comme une prolifération maligne de cellules épithéliales bordant les canaux ou les lobules du sein appelés respectivement carcinomes canaux ou lobulaires. S'il y a une effraction de la membrane basale, séparant l'épithélium du tissu conjonctif, ces carcinomes sont dits infiltrants. Dans le cas contraire, ils sont dits *carcinomes in situ* ou intra-canaux. Ils possèdent ou non un potentiel métastatique [6]. C'est une pathologie à évolution lente.

Les formes les plus fréquentes sont le carcinome canalaire infiltrant (CCI) (85%) et le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) (10 %). Mais il existe d'autres formes rares de carcinomes infiltrants, tels que les carcinomes médullaires, les carcinomes mucineux (ou colloïdes), les carcinomes tubuleux, les carcinomes apocrines et la maladie de Paget (tumeur du mamelon).

Les tumeurs malignes en dehors des carcinomes primitifs du sein sont rares, elles représentent moins de 1% de toutes les tumeurs malignes du sein et constituent un groupe de lésions disparates comportant les sarcomes phyllodes, les sarcomes mésoenchymateux, les angio-sarcomes et les lymphomes non hodgkiniens primitifs du sein [7, 8] (Tableau 1)

Tableau 1 : classification histologique des cancers mammaires préconisée par l'organisation mondiale de la santé 2003 et celle de 2012 (OMS) [9]

Classification OMS 2012	Classification OMS 2003
Carcinome de type non spécifique (TNS)	Carcinome canalaire infiltrant
Carcinome de type spécifique:	
Carcinome lobulaire	Carcinome lobulaire
Carcinome tubuleux	Carcinome tubuleux
Carcinome cribriforme	Carcinome cribriforme
carcinome mucineux	carcinome mucineux
Carcinome micropapillaire	Carcinome micropapillaire
Carcinome métaplasique	Carcinome métaplasique
Types rares:	
Carcinome sécrétant	
Tumeurs des glandes salivaires	

Source: Tavassoli FA. Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs, WHO, Classification of Tumors. IARC2003

2. Cancer du sein dans l'histoire

Le cancer est une pathologie redoutée depuis longtemps, connu depuis 1600 avant JC, puisque décrit dans le papyrus d'Edwin Smith et Ebers. Ce sont d'ailleurs les prêtres d'Esculape et Hippocrate qui l'ont nommée ainsi, dérivant du grec *Karkinos* et du latin *Cancros* qui signifient crabe. [18]

Les archéologues se sont bien sûr penchés sur la question, certains squelettes retrouvés portent manifestement des traces de cancer osseux. Le plus étonnant est la découverte d'un squelette de femme âgée de 45 ans provenant d'Egypte (période chrétienne) qui portait les stigmates de lésions osseuses évoquant des métastases de cancer mammaire (publié par E. Strouha égyptologue tchèque). Les traitements étaient bien sûr radicaux et consistaient essentiellement à

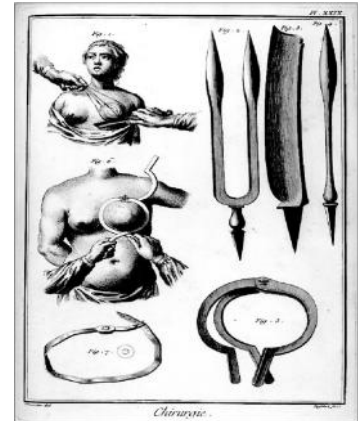


Figure 1: instruments chirurgicaux au XVIIIe siècle. Diderot et d'Alembert

du mal dans son intégralité par l'excision pure et simple du sein. (Figure 1). Un peu plus tard, au XVII ème siècle , la maladie est bien connue des médecins même si son développement n'est pas compris : pour eux, c'est « un dysfonctionnement des liquides (sang, lymphe...)» les principaux traitements consistaient alors en l'utilisation d'un scalpel ou d'un cautère, une tige métallique chauffée pour brûler la tache, ou encore d'un produit chimique pour la ronger.

Le personnage le plus célèbre ayant succombé de source sûre à la maladie, est la femme de Louis XIII et mère de Louis XIV, Anne d'Autriche (1601-1666).

C'est au XIXème siècle que les médecins commencent à comprendre un peu mieux le cancer. W.S. Halsted (1852-1922) apporta une contribution particulièrement importante au traitement du cancer du sein : pour lui la dissémination atteint d'abord les structures adjacentes au sein puis les ganglions lymphatiques justifiant la mastectomie radicale, Malheureusement, cette chirurgie extrêmement mutilante n'apportera que peu de résultats quant à la survie des femmes touchées.

Depuis l'Antiquité, les médecins se sont interrogés sur l'incidence des hormones dans le cancer du sein. C'est en 1896, que la castration ovarienne apparaîtra dans les traitements chez les femmes non ménopausées avant de donner place, bien plus tard, à des médicaments proprement dits comme le tamoxifène. [18]

Le XXème siècle va apporter des modifications exceptionnelles dans les traitements des cancers. Pour le sein, c'est Patey qui en 1948 invente la mastectomie encore pratiquée de nos jours qui ne touche plus aux muscles pectoraux.

Bien entendu la découverte majeure du radium qui conduisit entre autres à l'utilisation de la radiothérapie constitue une véritable révolution (Figure 2). Elle permettra, pour ce qui nous intéresse, à la réduction progressive de la chirurgie pour aboutir à la tumorectomie. En 1952, les premiers résultats d'une étude débutée en 1929, indiquent des taux de survie à 10 ans de 49%, pour des tumorectomies suivies de radiothérapie. La chimiothérapie découverte par hasard, suite à l'usage du gaz moutarde pendant les deux guerres mondiales, sera utilisée par les médecins militaires américains dans les traitements des cancers dès 1944. La découverte de l'ADN dans les années 50 a permis de recentrer les recherches sur la cellule, en découvrant des traitements spécifiques comme le « Trastuzumab » aujourd'hui. Enfin la reconstruction mammaire est apparue il y a une trentaine d'années complétant ainsi ce tableau [19].



Figure 2 : *L'un des premiers essais du traitement du cancer par les rayons X.1907, huile sur toile, Dr Georges Chicotot (1868-1921).Tableau conservé au musée de l'assistance publique-hôpitaux de Paris*

3. Rappels anatomopathologique, clinique, et cancérogénèse

3.1 Glande mammaire et sa cancérisation :

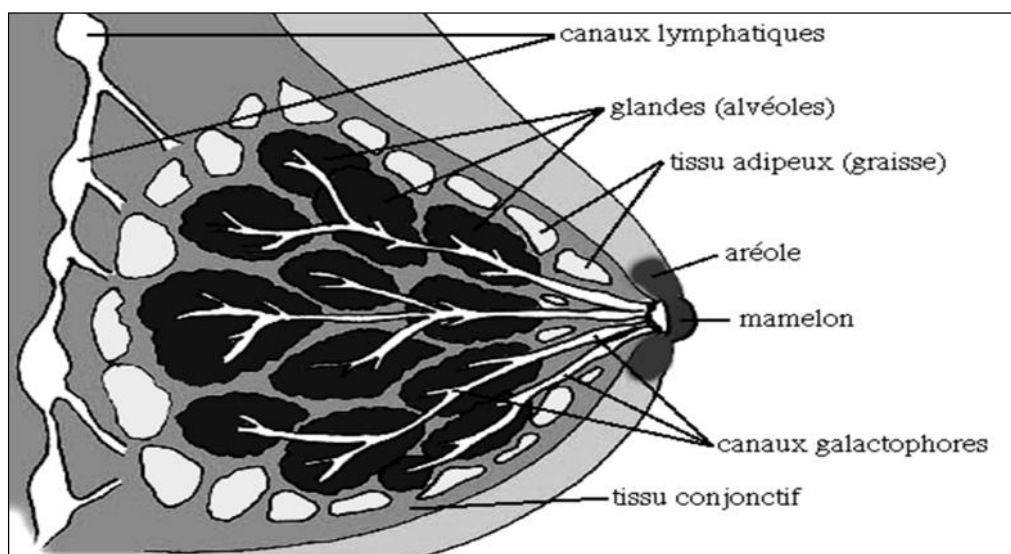
Les seins sont des organes accessoires de l'appareil reproducteur féminin, qui commencent à se développer à la puberté et réagissent alors aux changements hormonaux qui se produisent dans le corps, dont une hausse des taux d'œstrogène et de progestérone. Les jeunes femmes ont tendance à avoir des seins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

3.1.1 Structure anatomique et histologie :

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

Elle est formée de 15 à 20 lobes, séparés entre eux par du tissu graisseux et conjonctif, qui contribuent au soutien du sein, avec la peau. Les lobes, sont subdivisés en lobules et alvéoles [1]. (Figure 3)

Figure 3 : Structure du sein vu en coupe sagittale

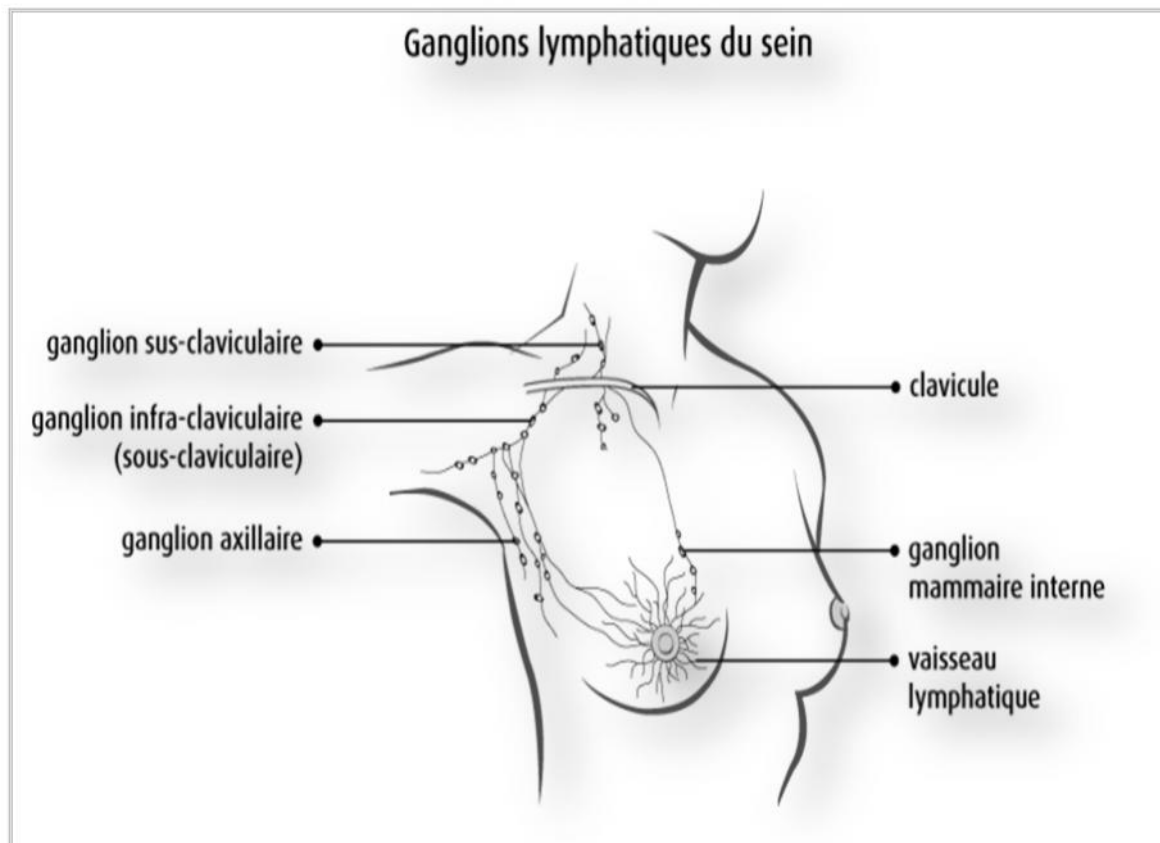


(Source : Dessin original réalisé par Eric Walravens).

Le sein contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques. Ses vaisseaux lymphatiques recueillent et transportent la lymphe loin du sein jusqu'à de petites masses de tissu lymphatique en forme de haricot appelées ganglions lymphatiques, qui entourent la région mammaire. Les vaisseaux et les ganglions lymphatiques font partie du système lymphatique, qui aide à combattre les infections.

Plusieurs groupes de ganglions lymphatiques évacuent la lymphe de chaque sein. On les trouve des deux côtés du corps (les ganglions sus-claviculaires, les ganglions sous-claviculaires, les ganglions mammaires internes ^[2,3] (Figure 4)

Figure 4 : Système lymphatique du sein

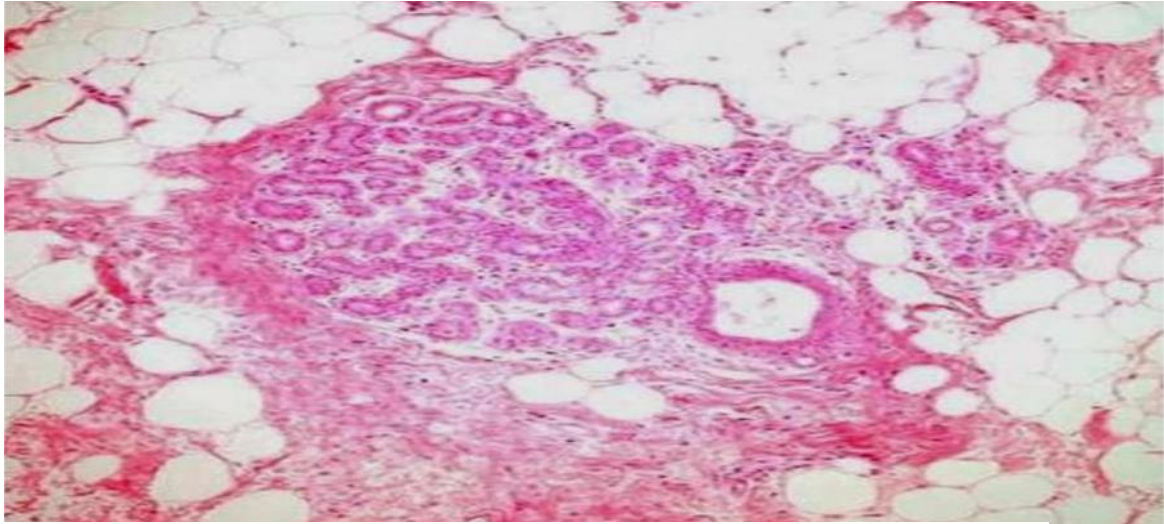


Source : Extrait de: <http://www.lwwooncology.com>.

Sur le plan histologique, le système alvéolo-lobulo-canaulaire est formé de cellules épithéliales cubiques sécrétrices de lait, doublées d'une couche externe discontinue de cellules myoépithéliales fusiformes contractiles.

Ces deux couches cellulaires reposent sur une lame basale. Le tissu conjonctif, est composé de fibroblastes, d'adipocytes et de matrice et renferme les nerfs et les vaisseaux sanguins et lymphatiques de la glande (Figure 5)

Figure 5 : Histologie de la glande mammaire



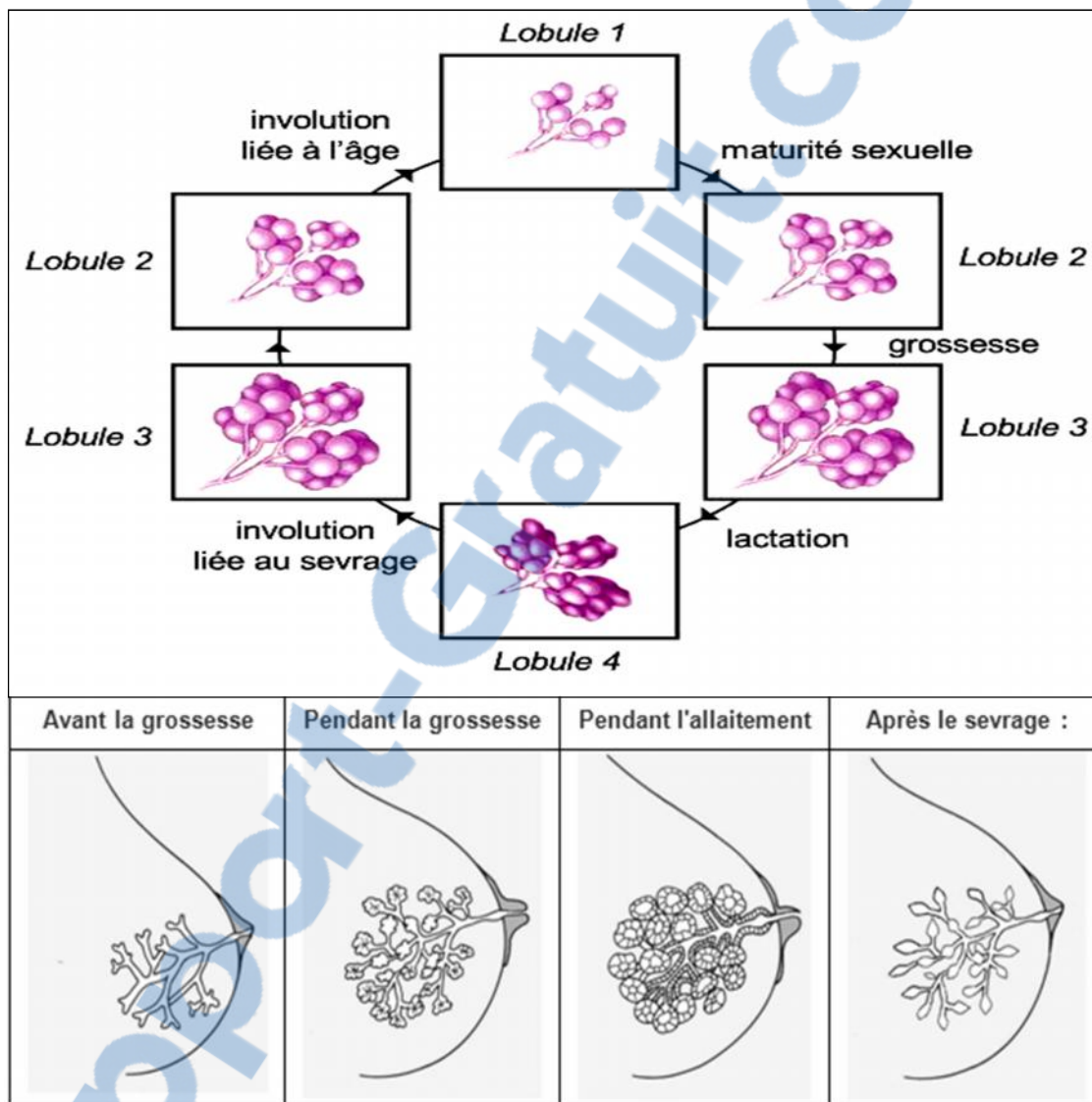
Source : Enseignement d Anatomopathologie DCEM /2012. TP n 6. Pathologie mammaire.

3.1.2 Développement et évolution de la glande mammaire :

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

Ce sont essentiellement les canaux qui vont se développer et se diviser pour former des bourgeons terminaux qui sont à l'origine de nouvelles ramifications qui vont former des bourgeons alvéolaires, on parle alors de lobules de type 1 ; au cours de la maturation sexuelle, ces lobules évolueront en lobules de type 2 puis de type 3 (Figure 6), lentement jusqu'à l'âge de 35 ans. [4,5]

Figure 6 : Le développement de la glande mammaire



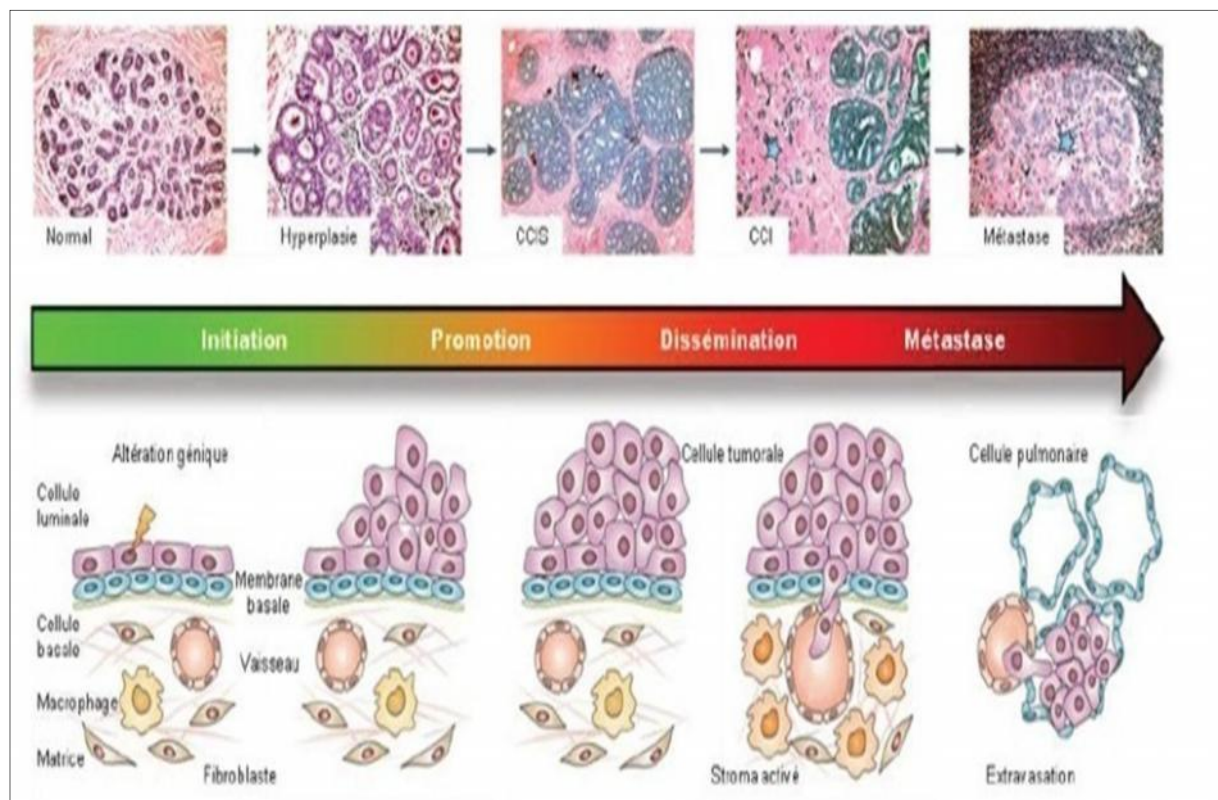
Source : Université médicale virtuelle francophone (UVMaF)

3.1.3 Processus de la cancérogénèse mammaire

Les cancers du sein naissent bien avant leur émergence clinique et leur diagnostic. Dans cette phase préclinique, les cellules cancéreuses acquièrent la plus grande partie des propriétés qui influencent l'évolution ultérieure et le devenir des patientes.

La cancérogénèse mammaire est un processus évolutif au cours duquel des cellules normales acquièrent des altérations géniques qui les singularisent du tissu environnant, les rendant indépendantes des signaux extérieurs de régulation de l'homéostasie tissulaire. Ce phénomène se fait en 4 étapes ^[10] (Figure 7)

Figure 7 : Etapes de la cancérogénèse



Source : Gogola, Vargo T., Rosen, J.M., Modelling breast cancer: one size does not fit all. NatRev Cancer,2007,

▪ **Etape initiale :**

Les cellules vont proliférer de façon anarchique suite à une altération génique, qui va aboutir à une excroissance tissulaire appelée hyperplasie, ces modifications surviennent plusieurs années avant le diagnostic du cancer.

▪ **Promotion :**

Etape intermédiaire où les cellules initiées continuent de proliférer de façon anarchique aboutissant à la formation du carcinome *in situ*. Durant cette phase, les cellules vont accumuler des altérations de leur génome et acquérir alors de nouvelles propriétés biologiques rendant la tumeur de plus en plus agressive.

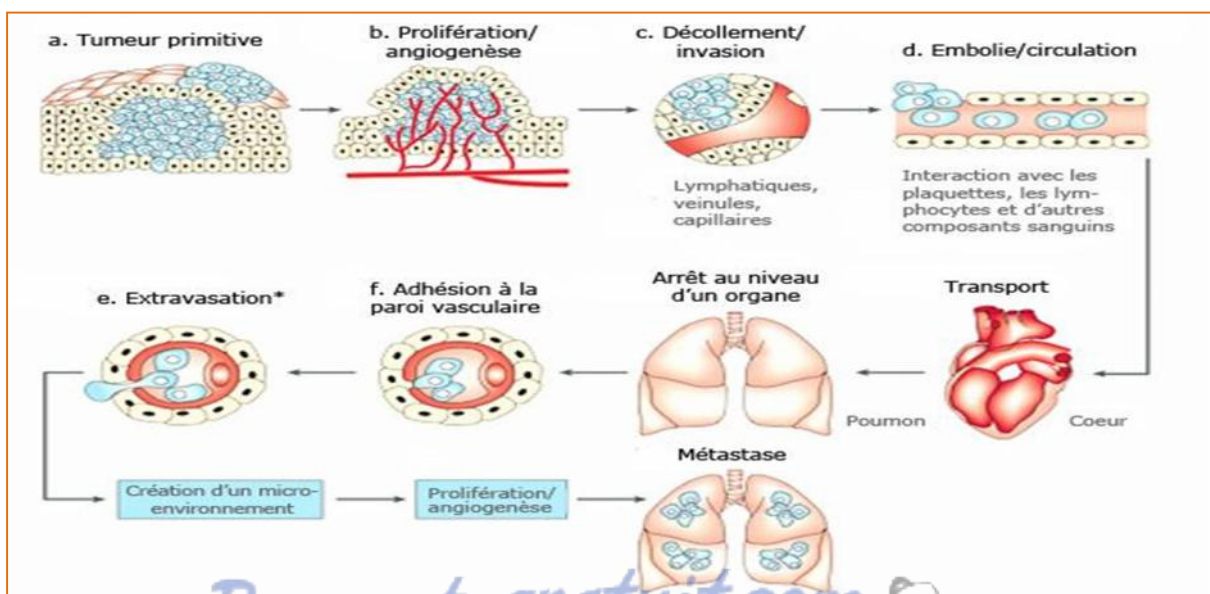
▪ **Dissémination :**

Les cellules tumorales vont rompre la membrane basale et envahir le tissu périépicrimal selon un processus actif. Les cellules ont perdu leur connexion intercellulaire, ont acquis des capacités migratoires, sont capables de restructurer leur microenvironnement et de développer une angiogénèse tumorale.

▪ **Métastases :**

Les cellules quittent le sein pour gagner des organes comme le poumon, la plèvre, le foie, les os et le cerveau... (Figure 8) [11]

Figure 8: Principales étapes de la formation d'une métastase



Source : Weigelt, B., Bissell, M.J., Unraveling the micro environmental influences on the normal mammary gland and breast

LE NUMÉRO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

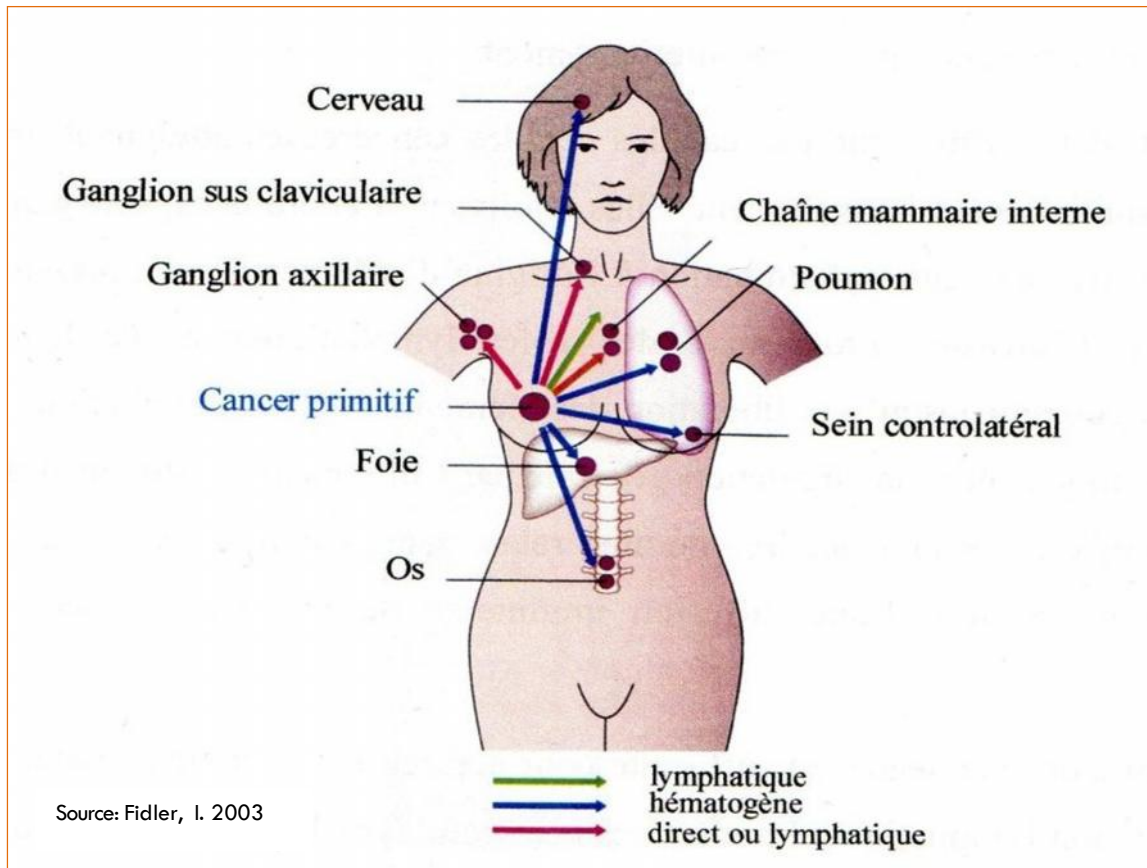
3.1.4 Processus métastatique

Issues de la tumeur primitive, les métastases sont des foyers secondaires, et dont le développement se réalise à distance. Cette dissémination des cellules malignes dépend principalement, d'une part de l'instabilité génotypique et donc phénotypique de ces cellules, et d'autre part de l'incapacité du système immunitaire à réaliser la neutralisation des cellules tumorales.

- **Cascade métastatique** (Figure 8) : comprend une série d'étapes successives [12]. Le phénomène de dissémination métastatique commence par l'invasion locale des tissus environnants jusqu'à la rencontre d'un vaisseau sanguin ou lymphatique, on parle alors d'intravasation [13]. Les cellules tumorales sont ainsi disséminées vers des tissus cibles distants, où elles adhèrent aux cellules endothéliales afin de retraverser la paroi des vaisseaux par extravasation. Durant toutes ces étapes les cellules tumorales doivent également échapper au système immunitaire de l'hôte. Si les cellules tumorales parviennent à franchir toutes ces étapes elles pourront alors proliférer dans l'organe et ainsi développer une tumeur secondaire [13].
- **Invasion** : met en jeu des molécules d'adhésion telles que les cadhérines et les intégrines, et des protéases capables de dégrader la matrice extracellulaire.
- **Migration** des cellules tumorales est nécessaire à la signature de leur phénotype invasif. Une phase critique est le passage des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses [14]. Cette transition aboutit à l'expression de marqueurs mésenchymateux.

- **Métastases du cancer du sein**

Figure 9 : Principaux sites métastatiques du cancer du sein



De nombreuses cellules incluant les fibroblastes, les cellules immunitaires, les cellules endothéliales et les cellules murales des vaisseaux sanguins et lymphatiques forment un microenvironnement approprié à la croissance tumorale ainsi qu'à la progression métastatique. Les cellules malignes sont en interaction constante avec ces cellules et semblent influencer l'établissement de cet environnement favorable.

Ainsi l'on retrouve des sites préférentiels de métastases du cancer du sein. La dissémination métastatique du cancer du sein se fait principalement via les néo-vaisseaux lymphatiques.

Dans ce cas les chaînes ganglionnaires sont rapidement envahies avec des localisations au niveau des ganglions axillaires, mammaires internes, sus-claviculaires et ceux de la région du cou, et un envahissement régional peut aboutir à l'atteinte de la paroi thoracique.

A distance du foyer primitif il va y avoir l'apparition des foyers secondaires au niveau des poumons, du foie, du sein contralatéral, ou encore du cerveau [15]. (Figure 9)

Toutefois, la localisation des métastases dépend d'autres facteurs que le flux sanguin, en effet un autre site préférentiel du cancer du sein est l'os. Parmi les autres facteurs impliqués notons l'importance de l'adressage (homing) dû à l'expression par les cellules tumorales de molécules d'adhérence qui leur permettent de se localiser spécifiquement dans certains tissus, probablement que le microenvironnement spécifique à chaque tissu est plus ou moins favorable à la croissance des cellules tumorales. [16]

Ces affinités reposent en partie sur les interactions des chimiokines ¹ et de leurs récepteurs exprimés par les cellules cancéreuses tels que CXCR4 et CCR7 à des chémokines ² dont la sécrétion est élective au niveau des sites métastatiques [17].

¹ Les **chimiokines** sont des cytokines chimiotactiques qui contrôlent les motifs de migration et le positionnement des cellules immunitaires

² **Chémokines** sont une famille de petites protéines, majoritairement solubles, de 8-14 kilodaltons

3.2 Diagnostic du cancer du sein

Le diagnostic du cancer du sein est possible à partir d'un examen clinique, examen mammographique et échographique et enfin d'un examen cyto-anatomopathologique.

3.2.1 Examen clinique :

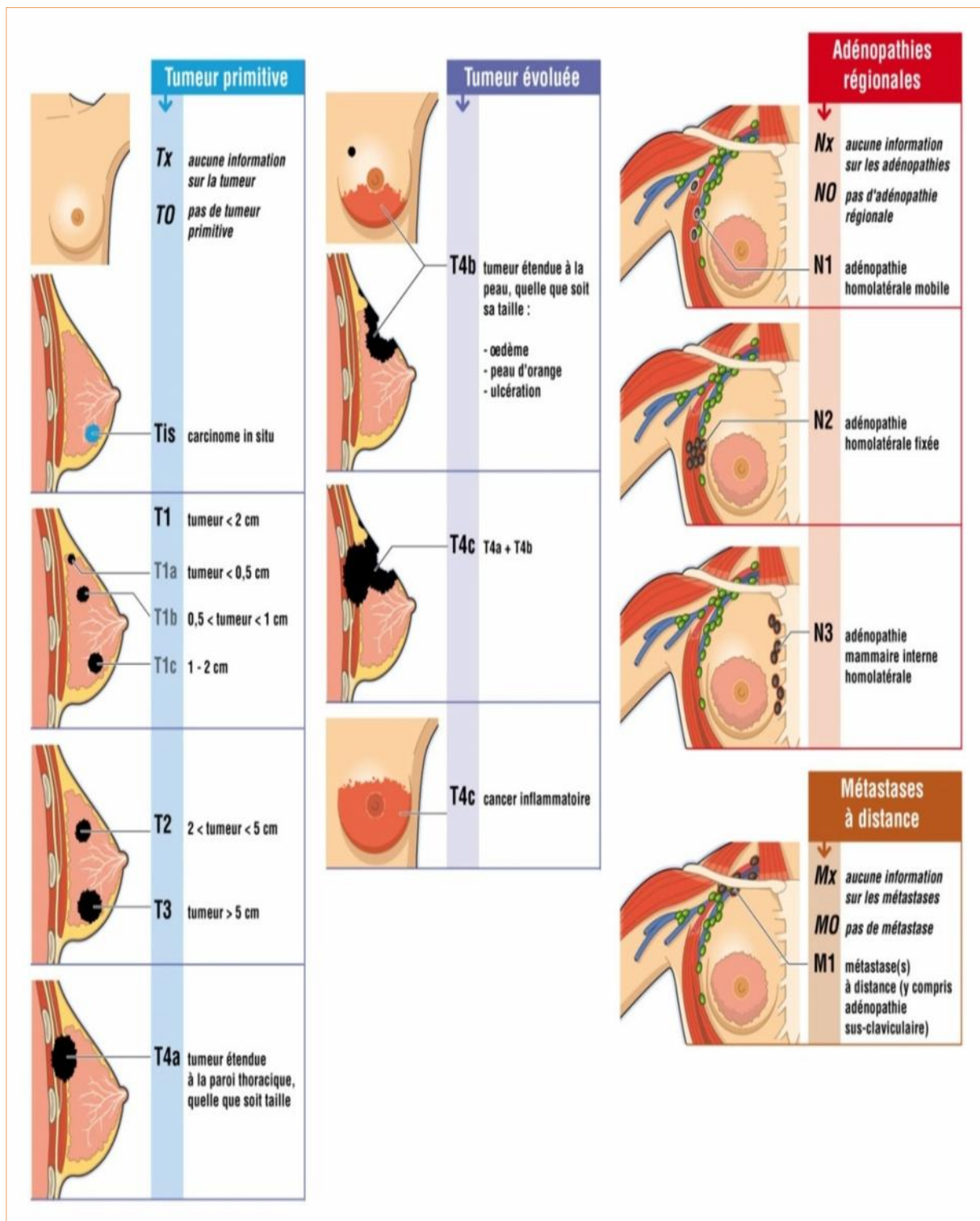
Représente la première étape de toute exploration de la glande mammaire. Il permet de localiser les lésions et de diriger les prélèvements histologiques. Les cancers du sein, comme d'autres tumeurs dites solides, peuvent être classées en différents stades

- **Classification TNM.**

Cette classification TNM est la classification clinique des cancers du sein de l'U.I.C.C (Union Internationale Contre le Cancer). Elle a pour but de stadifier les carcinomes selon leur extension clinique et histopathologique, ce qui contribue à déterminer le traitement et à évaluer le pronostic de la maladie tumorale. Elle prend en compte la taille de la tumeur (T), l'envahissement ganglionnaire (N) et la présence de métastases à distance (M) [15,20,21]. Cette classification distingue le stade clinique pré- thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique postchirurgical noté "pTNM" (voir annexe 2). A partir de la classification TNM, l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a élaboré, en 1959, une classification simplifiée par stades [21], notée stades UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (voir annexe 3).

Ces stades correspondent à un regroupement des TNM de l'UICC de pronostic identique. Cette classification permet de différencier d'une part, les stades précoces (stades I et II) des stades avancés (stades III et IV) et d'autre part, les cancers du sein opérables (stades I, II et IIIA) des cancers des seins inopérables (IIIB, IIIC et IV) (figure 10)

Figure 10 : Classification TNM des tumeurs du sein



Source : Le livre de sémiologie médicale - Université Paris Diderot/Paris7

- **Cancers du sein opérables :**

Les cancers du sein opérables correspondent aux cancers présentant un stade clinique ne dépassant pas le stade IIIA et excluent donc les cancers du sein localement avancés et/ou inflammatoires, décrits ci- dessous. Les critères de non-opérabilité des cancers du sein sont des critères évolutifs qui rendent le geste thérapeutique local provisoirement secondaire devant la gravité du risque général.

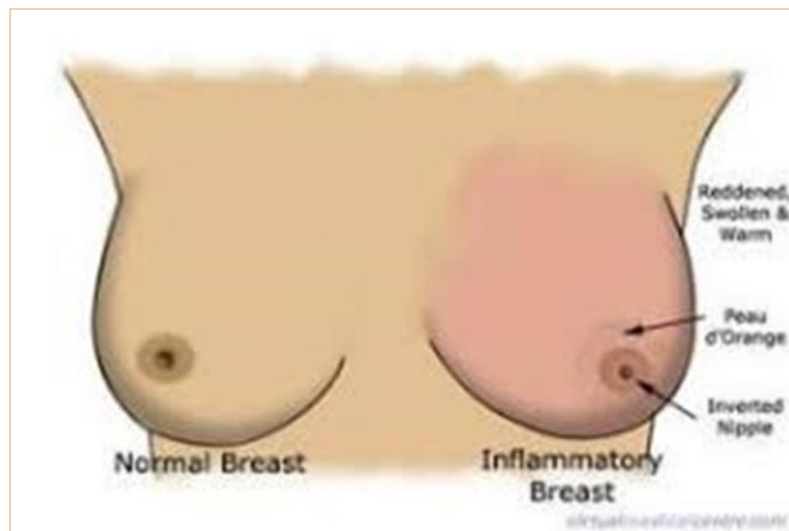
- **Cancers du sein localement avancés (CSLA)**

Regroupent les cancers du sein opérables d'une taille supérieure à 5 cm avec soit extension de la tumeur à la paroi thoracique ou envahissement directe de la peau (ulcération, œdème en peau d'orange ou nodules satellites), soit des ganglions axillaires fixés, soit envahissement des ganglions de la chaîne mammaire interne ou des ganglions sus-claviculaires. Ils sont dits T3 et T4 a, b et c dans la classification TNM de 2010.

- **Cancers du sein inflammatoires (CSI)**

Le cancer du sein inflammatoire (CSI) est défini par l'Union Internationale contre le cancer (UICC) comme une entité clinico-pathologique caractérisée par un érythème diffus et un œdème ou peau d'orange, souvent sans masse palpable. Il est classé T4d selon la classification TNM du comité américain du cancer [22, 24]. C'est une forme rare dans le monde (1- 5 %) [23], Les cellules cancéreuses ont la caractéristique de se déplacer rapidement dans les vaisseaux lymphatiques de la peau du sein qu'elles finissent par bloquer. C'est ce qui provoque l'inflammation locale du sein. Le cancer du sein inflammatoire est caractérisé par son extrême gravité (Figure 11)

Figure 11 : cancer du sein de type inflammatoire



<https://igmjourney.wordpress.com/2015/>

3.2.2 Examens radiologiques

Les professionnels de santé font appel à diverses techniques d'imagerie dans un but de dépistage, de diagnostic ou de suivi du traitement du cancer du sein. Les techniques d'imagerie fonctionnelle ont de nombreux avantages par rapport aux images purement morphologiques.

On cite la mammographie conventionnelle et numérique, la tomo-synthèse, la tomodensitométrie, l'IRM, le TEP.

3.2.2.1 Examen mammographique et échographique :

Sur le plan pratique, la mammographie et l'échographie complètent l'examen clinique du sein. La mammographie (examen sensible à 80%) est l'examen de référence pour le diagnostic et la surveillance du cancer du sein [24].

Dans certains cas, lorsque la mammographie n'est pas concluante, pour plusieurs raisons (mammographie de mauvaise qualité, lésion de petite taille, faible densité mammaire par rapport à la glande environnante, inexpérience du radiologue), à ce moment - là, une échographie s'avère indispensable pour préciser le diagnostic et mettre en évidence des lésions infra-mammographique, dans des seins denses ou affiner le diagnostic en cas de traitement conservateur, permettant la détection de tumeurs multicentriques et controlatérales cliniquement et radiologiquement muettes. L'échographie permet également de réaliser une cyto-ponction écho-guidée sous contrôle visuel. [25].

▪ **Classification ACR**

Décrite par des radiologues américains (ACR signifie American College of Radiologists), c'est une classification radiologique de référence. Elle permet de décrire l'imagerie du sein en classant les anomalies en fonction de leur aspect, selon le classement ci-dessous (Annexe 4)

3.2.2.2 Autres techniques d'imagerie :

Echographie-doppler : permet d'affiner le diagnostic dans les tumeurs infra-cliniques.

Tomosynthèse mammaire numérique (TMN)

Est une nouvelle technologie d'imagerie du sein qui génère des images tridimensionnelles de la glande mammaire. L'objectif de la TMN consiste à augmenter la détection des cancers du sein comparativement à la M2D en :

- diminuant la superposition tissulaire découlant de la projection de rayons X au travers de diverses structures tissulaires du sein;
- réduisant l'aspect suspect de tissus normaux;
- facilitant la caractérisation des lésions et ainsi leur distinction [173]

Scanner (tomodensitométrie)

Intéressant dans les cancers inflammatoires, il permet de lancer un bilan local, un bilan loco-régional en cas de cancers volumineux et même un suivi évolutif objectif sous chimiothérapie.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'indication de l'IRM mammaire est controversée compte tenu du nombre important de faux positifs associés à cette technique. Sur le plan théorique, l'IRM donne un meilleur bilan lésionnel en permettant de mieux préciser la forme, le volume, la multifocalité, la multicentricité de la tumeur. Elle a une très bonne sensibilité (entre 90 et 100%) dans la détection des cancers invasifs [26]. Une fois le diagnostic du cancer du sein posé, l'oncologue procède à un bilan d'extension de la tumeur, il s'appuie pour cela sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui oriente vers la bonne chirurgie initial.

L'IRM dite fonctionnelle permet d'établir des critères de non réponse à la chimiothérapie néo-adjuvante, utilisée dans certains cas avant une chirurgie pour réduire la taille de la tumeur et augmenter ainsi les chances pour la patiente de conserver ses seins.

L'aspect morphologique de la tumeur ainsi que sa prise des produits de contrastes sont en effet prédictifs d'une réponse positive ou négative à ce traitement [174].

TEP, ou PETscan (tomographie par émission de positons)

Cette technique d'imagerie nucléaire est, à l'instar de l'IRM, de plus en plus utilisée dans le diagnostic, l'évaluation du stade et le suivi des tumeurs malignes le PETscan a néanmoins quelques limites : toutes les tumeurs ne fixent pas le FDG (le radio-traceur utilisé dans cette technique), son utilisation est délicate sur les tumeurs cérébrales.

3.2.3 Examen anatomopathologique :

Le pathologiste intervient dans la prise en charge du cancer du sein que ce soit pour le diagnostic, l'extension loco- régionale, l'évaluation de facteurs pronostiques (comme la différenciation et l'activité mitotique) et prédictifs (comme la recherche des récepteurs hormonaux) de réponse au traitement. L'examen anatomopathologique, permet d'établir le diagnostic de malignité à partir d'une biopsie ou d'une pièce opératoire. L'examen microscopique, sur biopsie ou pièce opératoire, permet de préciser un type histologique alors que l'examen macroscopique, permet de mesurer la taille tumorale, d'étudier les berges d'exérèse et donne une orientation diagnostique en fonction de l'aspect de la lésion.

3.2.3.1 Prélèvements anatomopathologiques :

Plusieurs sortes de prélèvements peuvent être réalisées : les cytoponctions, les microbiopsies et les macrobiopsies.

- **Cyto-ponction** : est un prélèvement cellulaire qui s'effectue avec des aiguilles de 20 à 25 G selon le type d'image, le volume du sein, la profondeur de la lésion. De faible coût et de réalisation facile, elle est particulièrement indiquée pour le drainage des kystes et des abcès. Les limites de la cyto-ponction sont les prélèvements insuffisants ^[15]

- **Biopsies** : sont des prélèvements tissulaires, ils ont l'avantage de ramener une « carotte » tissulaire sur laquelle peut être effectué un diagnostic histologique, avec précision du type tumoral, du caractère infiltrant, une recherche de multifocalité et de facteurs prédictifs et pronostiques.

○ **Micro-biopsie** : est le prélèvement tissulaire le plus courant, il représente l'examen clé actuellement en matière du cancer du sein, il est effectué avec une aiguille de 3 à 5 mm.

Il permet de préciser le type histologique de la tumeur, de rechercher les récepteurs hormonaux (RE, RP), le HER2 et le KI67.

La connaissance des paramètres suscités permet de renseigner sur le pronostic et également d'ajuster le traitement.

Elle présente des limites pour le diagnostic des lésions infra-cliniques en raison de prélèvements insuffisants.

○ **Macro-biopsie** : effectuée avec une aiguille de 5 à 10 mm, elle est désormais la technique de référence en ce qui concerne les micro- calcifications afin d'éviter le recours aux biopsies chirurgicales [15]

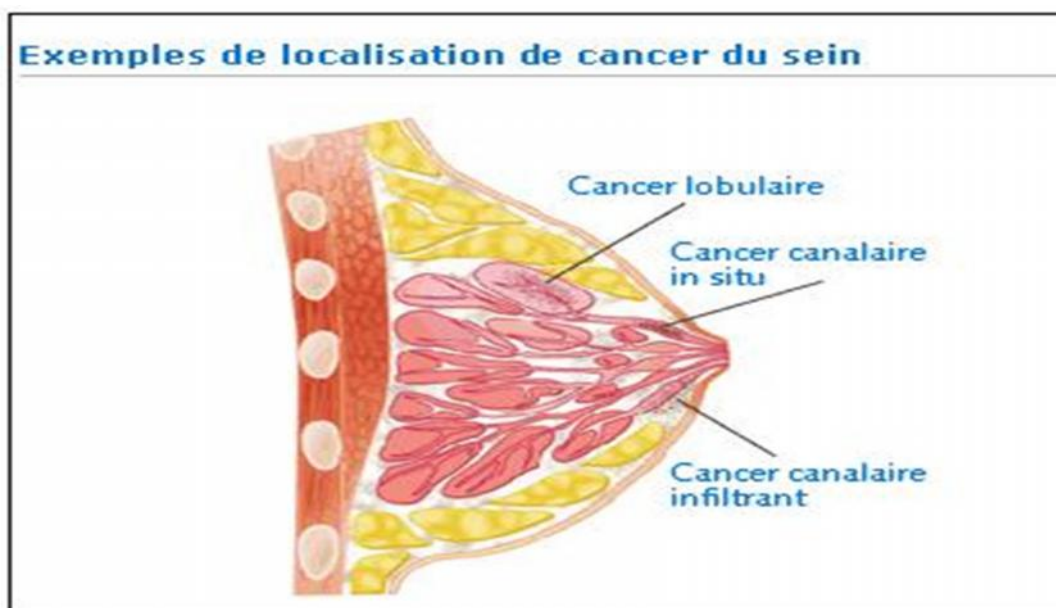
3.2.3.2 Classification histologique :

Permet de classer les tumeurs en fonction de leur nature anatomo-pathologique, à ce jour utilisée par l'OMS (Annexe7)

La plupart des lésions mammaires (98%) sont issues du revêtement des canaux galactophores ou des lobules, ils sont dits « *Carcinomes* ».

Selon leur localisation, ils seront qualifiés de canalaire (85 à 90% des cas) ou lobulaires (10 à 15%) (Figure 12)

Figure 12 : différentes localisations possibles du cancer du sein



Source : <http://www.comitefeminin24.fr/comment->

3.2.3.2.1 Carcinomes *in situ* ou non infiltrants

Correspondent à une prolifération cellulaire, qui se développe dans la lumière des canaux ou des lobules, sans franchir leur membrane, ni envahir le tissu conjonctif. Suivant le siège de la prolifération, on individualise deux types de carcinome *in situ* :

- **Carcinome canalaire *in situ* (CCIS)**

Il représente des lésions hétérogènes caractérisées par des aspects cliniques, mammographiques et histologiques très variés. Ces lésions peuvent être révélées cliniquement par la présence d'une tumeur, d'un écoulement mamelonnaire ou d'une maladie de Paget. Sur le plan radiologique (mammographie) on trouve des microcalcifications, mais il arrive que les CCIS infiltrent les tissus voisins et deviennent des cancers infiltrants [27]

- **Carcinome lobulaire *in situ* (CLIS)**

Il représente 2 à 3% des cancers. Le CLIS est généralement découvert fortuitement histologiquement sur une pièce opératoire d'une patiente opérée pour une autre lésion, et est plutôt considéré comme un facteur de risque de développer un cancer du sein ; en effet la fréquence de survenue d'un cancer infiltrant après le diagnostic de CLIS est de 10 à 20% selon les séries [28]. Pour définir la nature non-invasive des CLIS, il est nommé « néoplasie lobulaire intra-épithéliale » [27].

3.2.3.2.2 Carcinomes infiltrants ou invasifs

Ils sont de taille variable, de moins de 10 mm de diamètre à plus de 8 cm dans des lésions dépistées par mammographie.

Cliniquement, ils se présentent sous forme de lésions fermes, et peuvent entraîner une rétraction cutanée ou une infiltration du muscle sous-jacent. La peau peut présenter un aspect "en peau d'orange" et le mamelon peut être rétracté. Les cancers infiltrants peuvent se propager vers les ganglions axillaires ou vers d'autres parties du corps donnant des métastases.

La classification OMS des carcinomes infiltrants date de 1981, elle classe selon leurs aspects morphologiques, différents types de cancers infiltrants à pronostic inégal et donc nécessitant une prise en charge thérapeutique différente.

La fréquence des différents types de carcinomes infiltrants du sein est la suivante :

- carcinome canalaire : 75 à 80 %
- carcinome lobulaire infiltrant : 10%
- carcinome mucineux : 3%
- carcinome tubuleux : 2%
- carcinome médullaire : 1 à 3%
- carcinome papillaire : 2%
- autres : 5%

- **Carcinome canalaire infiltrant (CCI) :**

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

- **Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) :**

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

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

3.2.3.3 Classification moléculaire :

Les premières études d'expression génique des cancers du sein, notamment par Perou et al. [29] et Sorlie et al. [30] ont montré l'hétérogénéité de la maladie au niveau moléculaire, déjà suspectée au vu des données cliniques et histologiques. Selon la nouvelle taxonomie, cinq sous-types majeurs de cancers du sein ont été définis comme suit lors de la 13^e conférence internationale de Saint Gallen [31] sur le cancer du sein

- **Sous-type luminal A**

Récepteur aux oestrogènes (RE) et à la progestérone (RP) positifs, HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) négatif, Ki-67 faible (<20%).

C'est le sous-type le plus commun, représentant approximativement 50 à 60% des cancers du sein. [31] La prolifération est lente et leur évolution favorable, elles sont caractérisées par une forte positivité des récepteurs aux hormones (RH) avec un fort potentiel de sensibilité à l'hormonothérapie et une faible chimio-sensibilité.

- **Sous-type luminal B (HER2⁻ négatif):**

Les RE positifs, les RP faibles ou négatifs, HER2 négatif, Ki-67 élevé ($\geq 20\%$), représentent 10% des tumeurs du sein et sont caractérisés par une forte prolifération et un pronostic significativement moins bon que les luminaux A.

- **Sous-type des tumeurs HER2 positives (HER2⁺)**

Représente environ 15% des cancers du sein, également divisé en 2 sous-catégories : tumeurs pures HER2⁺ avec RH négatifs (non luminales): HER2 surexprimé et RH absents, et tumeurs luminales HER2⁺ avec RH positifs. Ces tumeurs agressives présentent une forte prolifération et un mauvais pronostic, et sont caractérisées par une forte sensibilité aux thérapies anti-HER2 et aux chimiothérapies, alors que la sensibilité endocrine est faible pour les luminaux.

- **Sous-type triple-négatif (TN):**

Les récepteurs hormonaux absents et HER2 négatif, apparaît dans 15 à 20% des cas et est particulièrement agressif avec de forts taux de rechute et un mauvais pronostic. Ce sous-type, traité par la chimiothérapie, ne dispose pas encore de thérapie spécifique mais plusieurs cibles potentielles figurent dans la liste des gènes surexprimés (kinases, gènes du cycle...). Ainsi, les thérapies ciblées ont permis d'améliorer les taux de survie des sous-types HER2-positifs ou RH-positifs, cependant la chimiothérapie cytotoxique reste une option thérapeutique des cancers TN. Ces derniers font l'objet actuellement d'essais thérapeutiques par immunothérapie.

3.3 Facteurs prédictifs et pronostiques du cancer du sein :

Le cancer mammaire est une maladie hétérogène, sur le plan biologique, clinique et morphologique et pour pouvoir attribuer un traitement à un patient donné, il est nécessaire de définir deux types de facteurs : les Facteurs prédictifs et les facteurs pronostiques qui permettent de prédire l'évolution clinique de la maladie, c'est-à-dire le risque de récurrence et d'apparition de métastases. [15]

3.3.1 Facteurs cliniques

- **Age** : (*valeur prédictive et pronostique*)

Des études ont démontré que les patientes âgées de moins de 40 ans au moment du diagnostic, ont une moins bonne survie ainsi qu'un taux de rechutes locorégionales plus important [32]. Et même le facteur « jeune âge » est souvent associé à des paramètres de mauvais pronostic [33]. Dès le début des tentatives de traitement adjuvant, la chimiothérapie est apparue plus efficace pour les femmes non ménopausées tandis que l'hormonothérapie bénéficie principalement aux femmes ménopausées [34].

- **Stade clinique et taille tumorale** (*valeur pronostique*)

Plusieurs études rapportent que la taille tumorale et le stade clinique ont une valeur pronostique, aussi bien chez les patientes N^+ que N^- [35,36]. En situation néo adjuvante, une étude scientifique [37] a montré que la taille tumorale initiale ($p=0,001$), le statut ganglionnaire initial ($p=0,0019$) et le stade tumoral initial ($p=10^{-4}$) sont prédictifs de la survie globale et de la survie sans rechute. Ces résultats sont confirmés par d'autres travaux [38].

3.3.2 Facteurs histo-pathologiques :

- Envahissement ganglionnaire

En cancérologie mammaire, il représente le facteur pronostique le mieux connu et le plus important [39] ; il sera évalué à partir de l'analyse histologique des ganglions prélevés dans le curage de la région axillaire. Actuellement, 4 sous-groupes sont proposés : 0, 1-3, 4-7, 8 et plus ou 0, 1-3, 4-9, 10 et plus. De nombreuses études ont corrélé la survie globale et la survie sans rechute au nombre de ganglions envahis ; de plus, le pronostic est d'autant plus péjoratif que le nombre de ganglions envahis est important. [40].

- Taille histologique

La taille histologique de la tumeur est beaucoup plus précise que la taille clinique. Elle représente un facteur pronostique puissant de la survie globale et de la survie sans rechute, et ce, aussi bien chez des patientes sous chimiothérapie adjuvante [38] que sous chimiothérapie néo-adjuvante [41].

- Grade histologique

Actuellement le grade le plus utilisé est celui de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) [42]. Le grade SBR est basé sur la somme de trois scores, déterminés à partir de 3 caractéristiques histologiques indépendantes : Pauvreté en structures glandulaires bien définies, Irrégularité des noyaux et richesse des noyaux (Tableau II)

Tableau II : Classification SBR

Pauvreté en structures glandulaires bien définies	Score 1, 2 ou 3
Irrégularité des noyaux	Score 1, 2 ou 3
Richesse des noyaux	Score 1,2 ou 3
Grade	Score total
I	3 à 5
II	6 et 7
III	8 et 9

Source: Bloom, H. J. & Richardson, W. Histological grading and prognosis in breast cancer Br.J.11,3595 (1957)

Le score total permet ainsi de séparer les tumeurs en 3 catégories : grade I pour les tumeurs très différenciées, grade II pour les tumeurs moyennement différenciées et grade III pour les tumeurs faiblement différenciées. Ce grade est utilisé pour tous les carcinomes infiltrant. On trouve que 50 à 60% des tumeurs sont classées dans le grade II ; or, ce grade regroupe à la fois des patientes qui évoluent très favorablement et d'autres qui évoluent très défavorablement. Plusieurs études ont montré que la survie globale et la survie sans rechute sont meilleures chez des patientes présentant une tumeur très différenciée (grade I) comparé à des patientes présentant une tumeur moyennement (grade II) ou peu différenciée (grade III), et ce en situation adjuvante [43] comme en néo-adjuvante [41]

3.3.3 Facteurs immuno-histochimie (bio-marqueurs) :

Les bio-marqueurs sont des molécules présentes à l'intérieur ou à la surface des cellules tumorales, il peut s'agir de protéines ou de gènes. La découverte de nouvelles techniques génomiques et protéomique ont permis une meilleure caractérisation de la biologie du cancer [44].

Selon la 12^{ème} conférence internationale sur le cancer du sein de St Gallen [31] différents sous-types moléculaires de cancer du sein sont décrits sur la base de 4 bio-marqueurs, désormais détectés par techniques immuno-histo-chimique (IHC): RE, RP, HER2 et Ki67. Ces bio- marqueurs nous renseignent sur le pronostic et donc le choix de thérapies spécifiques [45]

- Récepteurs hormonaux :

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

- **Oncogène HER2**

Le HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) est un oncogène codant pour une glycoprotéine de 185 kilo-Daltons, isolé par plusieurs équipes de biologistes depuis 1985^[46].

Dans le cancer du sein, ce gène est amplifié chez 20 à 30% des patientes, grâce à une surexpression de la protéine HER2 qui représente un facteur de mauvais pronostic pour les patientes, Le cancer HER2⁺ tend à être plus agressif que tous les autres types de cancer du sein.^[47,48]

- **Antigène Ki 67 (valeur prédictive et pronostique)**

Le Ki-67 est un antigène nucléaire exprimé par les cellules en prolifération. L'index Ki-67 permet donc d'évaluer le taux de prolifération des cellules tumorales, qui est un des paramètres pronostiques les plus importants dans les cancers du sein ^[49].

Actuellement, ce biomarqueur n'est toujours pas recommandé pour une utilisation en routine dans la prise en charge des cancers du sein. La principale explication de cette non-reconnaissance demeure l'absence de procédure standardisée applicable pour son emploi, ainsi que des interrogations persistantes concernant l'interprétation du marquage et l'intérêt clinique de ce biomarqueur.

L'évaluation de Ki67 est principalement utilisée comme facteur pronostique permettant de guider la décision d'une thérapie adjuvante, mais également comme facteur prédictif de réponse au traitement néo-adjuvant dans le cancer du sein RE+/HER2-.

Dans les cancers RE-/HER2+ et RE-/HER2-, un Ki67 élevé en post- néo-adjuvant est associé à un pronostic défavorable ^[175].

- CA 15-3

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

Différentes pathologies bénignes (mammaires, hépatopathies bénignes, broncho-pneumopathies...), peuvent s'accompagner d'une discrète élévation du CA 15-3.

Le dosage du CA 15-3 n'a aucune utilité dans le dépistage précoce ou le diagnostic du cancer du sein [52], il garde son utilité dans la surveillance des patientes traitées

- **Autres bio-marqueurs de la prolifération cellulaire en cours de validation**

Les dernières avancées technologiques en biologie moléculaire ont permis de mieux comprendre la biologie cellulaire tumorale pour identifier des anomalies génomiques complexes (mutation de gènes....).

Désormais, nombre de marqueurs de prolifération cellulaire et leur rôle sont à l'étude : MAI (mitotic activity index), PPH3 (Phosphohistone H3) [50], cycline A, cycline B] [51]

4. Stratégies thérapeutiques, prévention et dépistage :

Le traitement d'un cancer du sein repose sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (incluant les thérapies ciblées) et l'hormonothérapie. L'indication des différentes modalités thérapeutiques et leur séquence d'administration sont discutées dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

La stratégie thérapeutique est définie par le médecin, et en accord avec la patiente, sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP). Cet avis est présenté à la patiente au cours d'une consultation d'annonce.

Tableau III : les stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du cancer du sein

Traitements	Cancer infiltrant		Cancer métastatique
Traitement néoadjuvant (précédant la chirurgie) chimiothérapie conventionnelle +/- thérapie ciblée anti-HER2, hormonothérapie	Si cancer volumineux ou inflammatoire		Pas d'indication
Chirurgie mammaire	Choix en fonction de la tumeur, du volume du sein et de l'avis de la patiente entre :		Si rémission de la maladie métastatique. Décision au cas par cas.
	Mastectomie partielle (tumorectomie)	Mastectomie totale, avec possibilité de reconstruction mammaire, immédiate ou le plus souvent différée	
Geste chirurgical axillaire	- Soit technique du ganglion sentinelle, suivie éventuellement d'un curage axillaire - Soit curage axillaire (8 à 10 ganglions) d'emblée		
Radiothérapie	Mammaire (+/- surimpression du lit tumoral) +/- ganglionnaire	Paroi thoracique, selon les facteurs de mauvais pronostic associés +/- ganglionnaire	Si rémission de la maladie métastatique. Décision au cas par cas.
Chimiothérapie conventionnelle (notamment anthracyclines et taxanes), thérapies ciblées(anti-HER2, anti-VEGF)	Indication et choix des traitements en fonction des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements		Oui

Hormonothérapie (notamment anti-oestrogènes inhibiteurs de l'aromatase)	et <ul style="list-style-type: none"> - Si la tumeur exprime au moins un des deux récepteurs hormonaux. - Pendant une durée d'au moins 5 ans
Inhibiteurs des CDK4/6	Pour les patientes RE+ et RP+ HER2 +

Source: l'Institut national du cancer, France (INCa), 2016

Traitement chirurgical

Concernant le traitement chirurgical, la conservation mammaire est privilégiée : le choix entre une mastectomie partielle ou totale étant fait en fonction des possibilités d'exérèse en berges saines. En cas de mastectomie totale, la reconstruction mammaire immédiate n'est pas recommandée si une radiothérapie ou une chimiothérapie postopératoire est prescrite. L'exploration chirurgicale des ganglions axillaires est systématique en cas de cancer invasif (en premier lieu selon la technique de recherche du ganglion sentinelle, complétée si nécessaire par un curage).

Radiothérapie

En cas de traitement conservateur, une irradiation postopératoire de la glande mammaire est systématiquement indiquée. Selon les situations, une irradiation complémentaire de certaines aires ganglionnaires de drainage peut également être proposée. En cas de mastectomie totale, une radiothérapie peut être indiquée.

Un traitement systémique postopératoire (par chimiothérapie et/ou hormonothérapie) peut être indiqué selon les facteurs pronostiques associés et les facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Chimiothérapie

La chimiothérapie adjuvante n'est indiquée qu'en cas de facteurs de mauvais pronostic identifiés.

Traitement hormonal

L'hormonothérapie ne peut être prescrite qu'en cas de tumeur hormonosensible (expression de récepteurs hormonaux, situation la plus fréquente).

Thérapies ciblées

En association à la chimiothérapie, les thérapies ciblant le récepteur HER2, telles que le trastuzumab, sont utilisées en cas de surexpression de ce récepteur.

Suivi post traitement

La surveillance carcinologique repose sur l'examen clinique tous les 3 à 6 mois pendant 5 ans, puis tous les ans et une mammographie annuelle. Les traitements du cancer du sein sont la chirurgie, à laquelle est associé un traitement adjuvant (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie ou thérapie ciblée). Chacun des traitements adjuvants diminue le risque de rechute du cancer et augmente les chances de guérison. Les effets bénéfiques de ces traitements sont, au moins partiellement, additifs entre eux, ce qui explique que le fait de recevoir l'un des traitements ne dispense pas forcément des autres.

La stratégie thérapeutique est définie sur la base d'une évaluation du cancer et de son extension et dépend :

Du type de cancer, de son stade au moment du diagnostic et de son grade ;

Du statut des récepteurs hormonaux ou du HER2 ;

De l'état de santé de la femme (comorbidités associées) et des éventuelles contre-indications aux traitements.

Le bilan d'extension comporte selon les cas :

Des examens biologiques, avec notamment un dosage des marqueurs tumoraux (par exemple le marqueur CA15-3) ;

Des examens d'imagerie dont une radiographie thoracique, une échographie abdominale et éventuellement pelvienne, une scintigraphie osseuse (l'imagerie par

résonance magnétique (IRM) n'est pas proposée de manière systématique dans le bilan d'un cancer du sein).

Prévention

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

Dépistage précoce

Il existe deux méthodes de dépistage précoce:

-) le diagnostic précoce ou la reconnaissance des premiers signes et symptômes dans les populations présentant certains symptômes, afin de faciliter le diagnostic et un traitement à un stade précoce ;
-) le dépistage qui est l'exécution systématique d'un test de dépistage dans une population normalement asymptomatique. Il vise à trouver les individus porteurs d'une anomalie évocatrice d'un cancer.

Un programme de dépistage est beaucoup plus complexe à mettre en œuvre qu'un programme de diagnostic précoce (OMS, 2007)

Les objectifs du programme de dépistage organisé du cancer du sein sont de détecter le cancer au tout début de son développement, d'éviter les traitements lourds, d'augmenter les chances de guérison, de réduire les inégalités d'accès au dépistage.

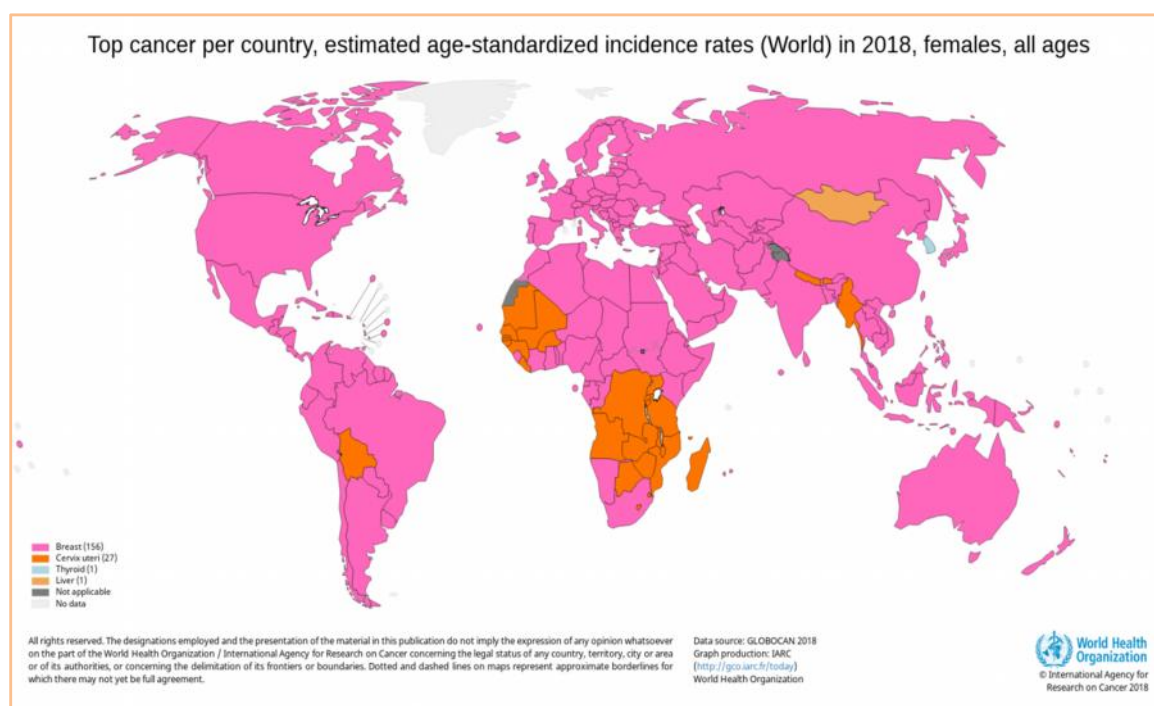
5. Epidémiologie du cancer du sein

5.1 Incidence et mortalité :

5.1.1 Dans le monde :

Depuis plusieurs années, le cancer du sein est devenu un enjeu majeur de santé publique dans le monde, nécessitant la mise en place d'actions de prévention et de dépistage. Selon les dernières statistiques [53], plus de 2 million de nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués chaque année chez les femmes dans le monde. Environ 7 millions de femmes vivent avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes, il représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans 156 pays parmi les 185 couverts par GLOBOCAN dans le monde. [53, 54,55]. (Figure 13)

Figure 13 : Place du cancer du sein dans le monde (CIRC2018)

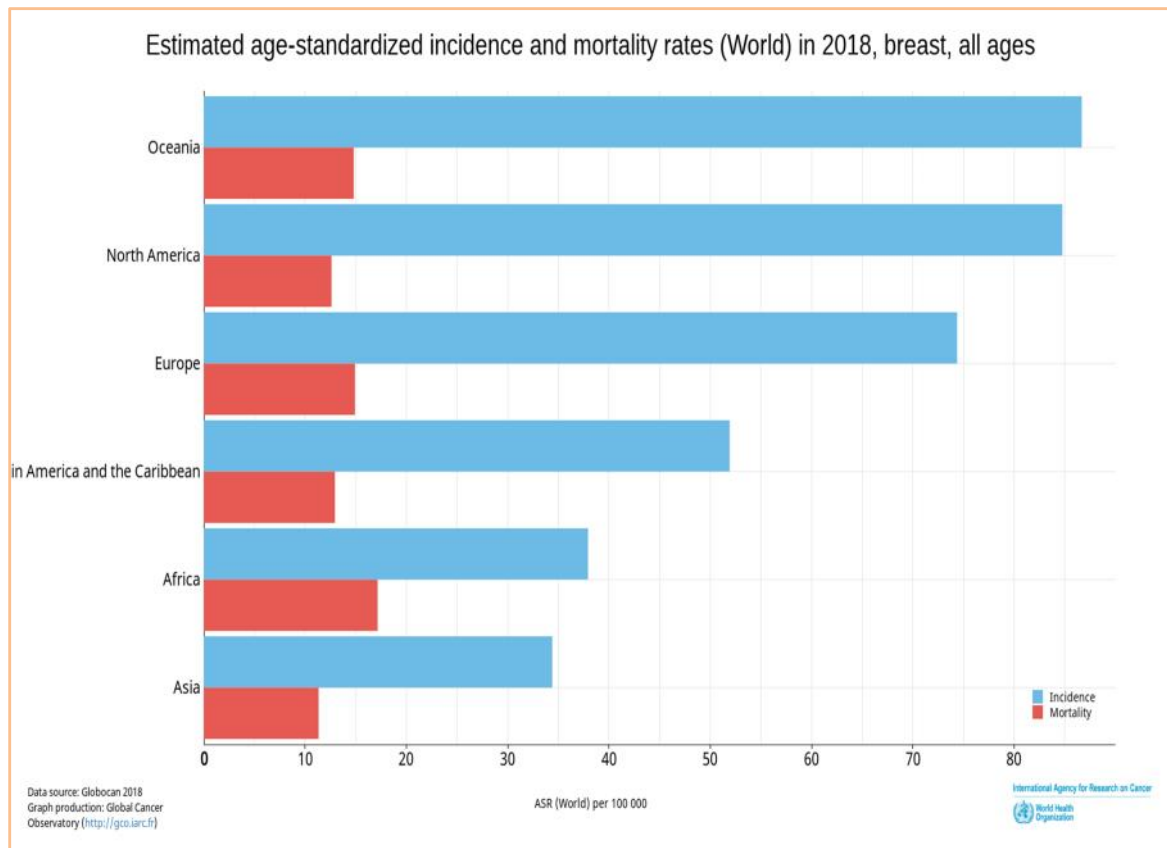


Source : Wild, C Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) « Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde ». Globocan 2018 <http://gco.iarc.fr/>,

Selon, GLOBOCAN et l'American Cancer Society (ACS), ce cancer représente 25% des nouveaux cancers diagnostiqués chez les femmes à l'échelle mondiale. Il constitue une préoccupation majeure pour tous les Etats, en raison de l'augmentation de son incidence. Les taux d'incidence ajustés pour l'âge varient,

selon les régions du monde. Les taux annuels les plus bas (inférieurs à 40 pour 100 000 femmes) sont enregistrés en Asie et en Afrique ; les taux intermédiaires (entre 50 et 65 pour 100 000) sont observés en Amérique du Sud et en Europe de l'Est ; les taux les plus élevés (plus de 70 pour 100 000) affectent l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord [53, 56] (Figure 14)

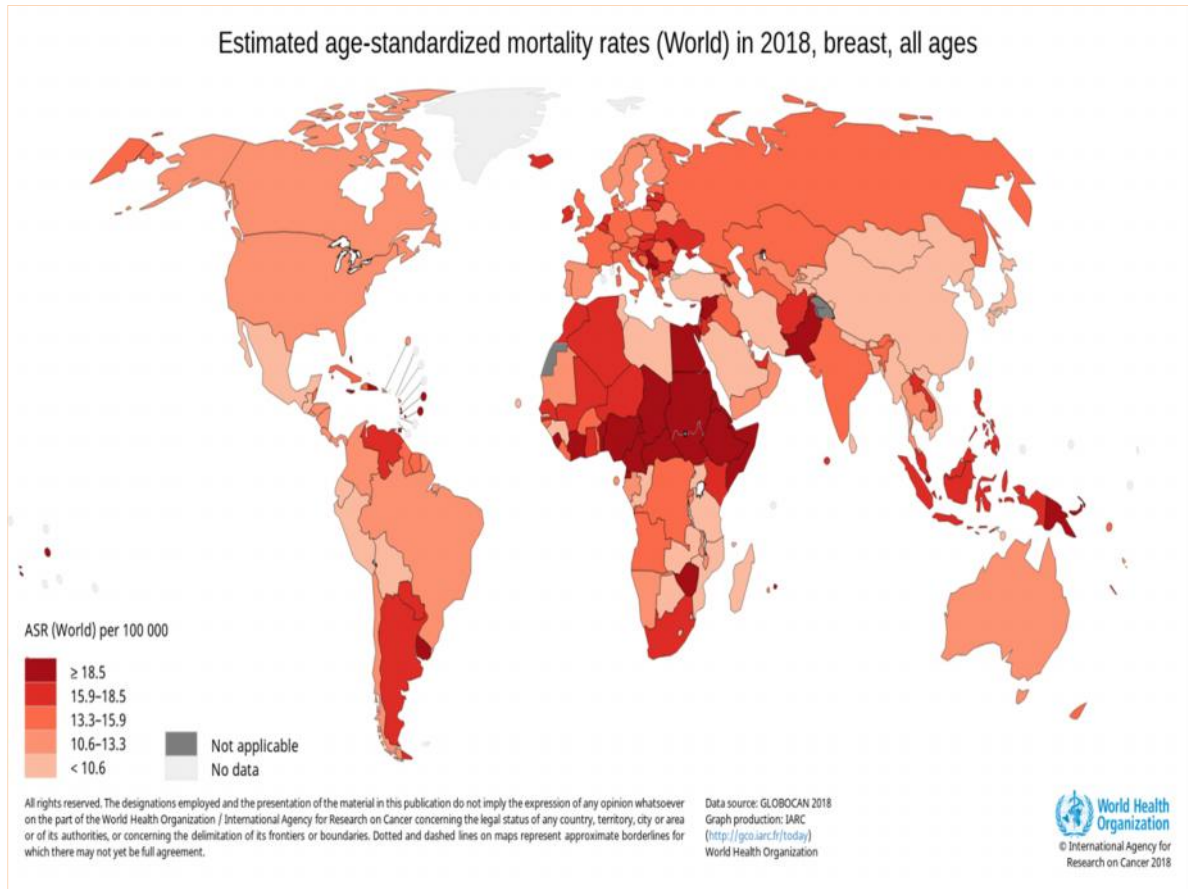
Figure 14 : Incidences et mortalité du cancer du sein dans les différentes régions du monde (CIRC 2018)



Source : Wild. C Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) « Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde ». Globocan 2018 <http://gco.iarc.fr/>

Le cancer du sein compte parmi les principales causes de décès par cancer chez les femmes (15,0%). [53] (Figure 15)

Figure 15 : Taux de mortalité standardisé de cancer du sein dans le monde (CIRC 2018)



Source : Wild, C Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) « Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde ». Globocan 2018 <http://gco.iarc.fr/>,

En Europe, le cancer du sein reste le plus fréquent avec 522 513 nouveaux cas ; une incidence standardisée estimée à 74,4/100000 femmes en 2018, il représente la 1^{ère} cause de décès avec 137,707 cas. [53]

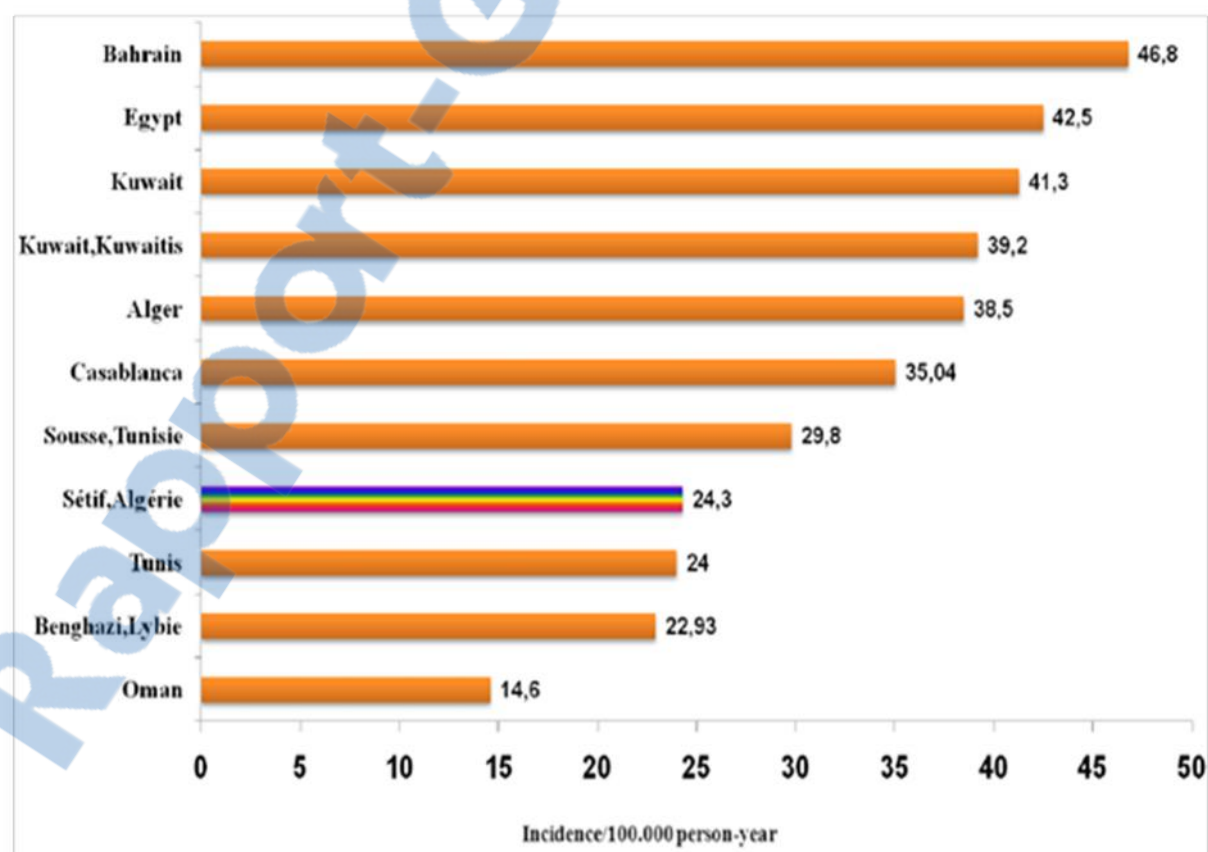
La France, a enregistré 65 162 nouveaux cas et 13 353 décès annuels [53]. Aux Etats-Unis d'Amérique (USA) et même au Canada, 1 femme sur 08 sera touchée par le cancer du sein. [58]

En Tunisie, Chaque année 2000 nouveaux cas de cancers du sein sont diagnostiqués soit une incidence standardisée de 32/100 000 femmes par an [53, 59]. En Egypte, plus de 23 000 cas de cancer du sein sont diagnostiqués avec une incidence de 52,4/10000 Femmes [53,60].

Pour les pays du Maghreb, et ceux du Moyen-Orient, le cancer du sein est également le premier cancer de la femme (Figure 16) [80]. Il représente 14 à 42 % de tous les cancers féminins avec une augmentation exponentielle [79]. Son incidence standardisée selon l'âge (ISA) varie entre 9,5 et 54 pour 100000 femmes. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) considère le cancer du sein comme une priorité de santé publique et un problème majeur chez la femme dans cette région du monde [81].

L'incidence élevée des cancers du sein chez la femme jeune dans les pays du Maghreb, représente une réalité épidémiologique en comparaison avec d'autres registres.

Figure 16: Incidence du cancer du sein dans les pays du Maghreb, et Moyen-Orient.
(Données des registres de 2012)

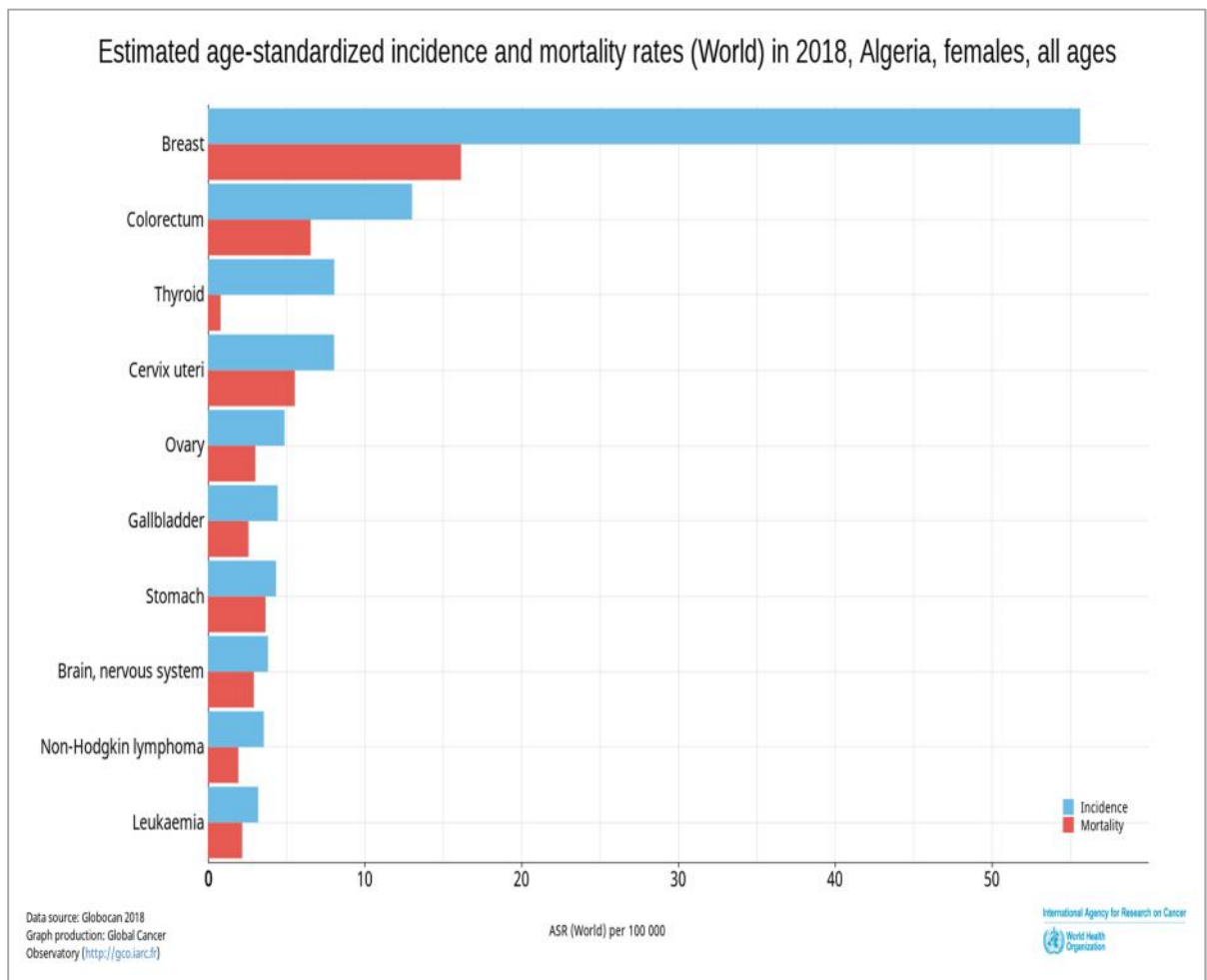


Source : Mahnane, A., Hamdi Cherif M., Registre du Cancer de Sétif : Épidémiologie du cancer du sein en Algérie, actualités dans la prise en charge multidisciplinaire des cancers du sein en 2012, SAOM 18 février 2012

5.1.2 En Algérie :

En Algérie, le cancer du sein est considéré comme étant le premier cancer de la femme, et même la première cause de mortalité par cancer avec 11847 nouveaux cas enregistrés annuellement, et 3367 décès [53,61], un taux d'incidence standardisée estimée à 55,6/100 00 femmes et une mortalité de 16,2/100 00 femmes [53] (figure17)

Figure 17 : Dix premières localisations des cancers les plus fréquents chez la femme en Algérie (CIRC 2018)



Source : Wild. C Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) « Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde ». Globocan 2018 <http://gco.iarc.fr/>,

Il garde sa première place parmi les différentes localisations chez la femme dans tous les registres de cancer (celui d'Oran, de Tlemcen, de Sétif et d'Alger).

Les incidences varient selon les registres des cancers, celui d'Alger a enregistré une incidence standardisé de 69,7/100000 Femmes en 2014 [RCA, Hamouda et al], celui d'Oran, le taux d'incidence est passé de 26/100000 Femmes en 2000 à 40/100000 Femmes en 2004 à 63/100000 Femmes en 2015 [RCO, Mokhtari et al], pour Sétif, l'incidence avoisine les 49,2/100000 Femmes en 2010 [RCS, Hamdi Cherif et al].

Il n'existe pas beaucoup de différences en termes d'incidence et mortalité entre les pays du Maghreb (Registre de Casablanca au Maroc enregistre un taux de 35,04 /100000 Femmes) ;

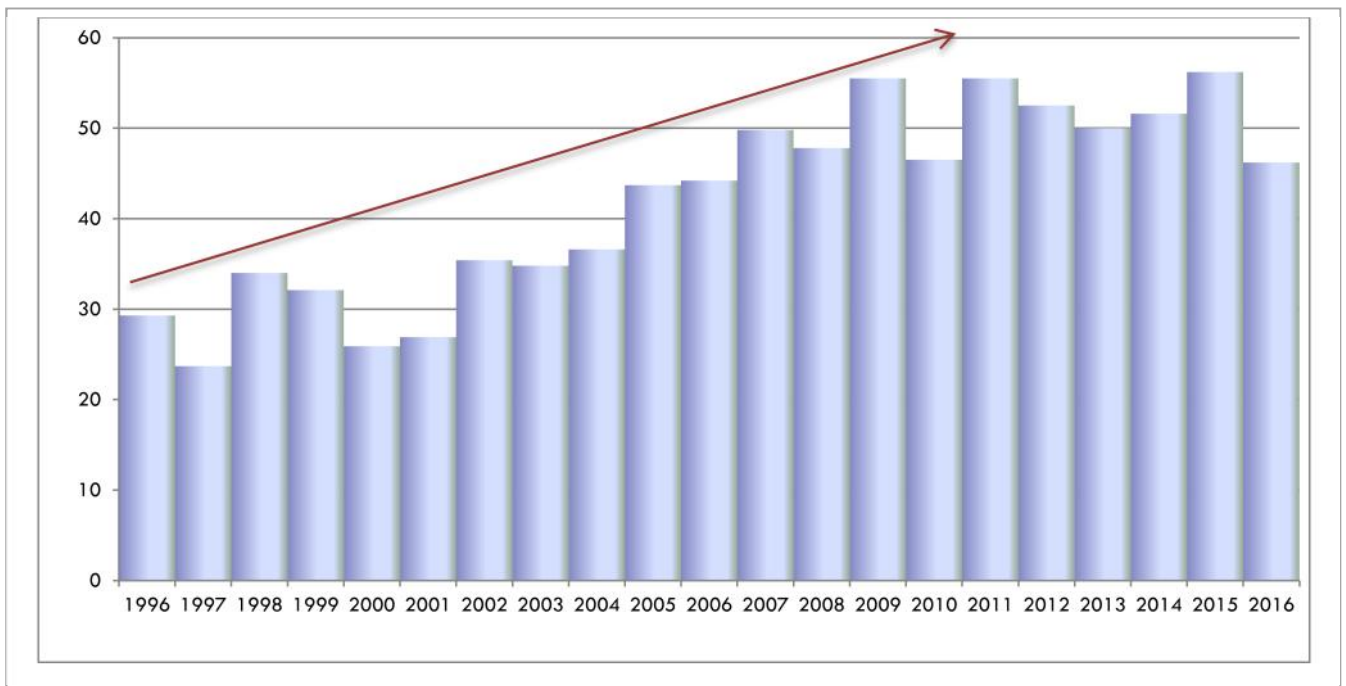
A Oran, selon le registre du cancer de la population d'Oran, entre la période de 2005 et 2014, on a enregistré 3952 cas de cancer du sein chez la femme (CIE10 : C50), Il est classé au 1^{er} rang de tous les cancers de la femme.

Il représente une fréquence de 21 % par rapport à l'ensemble des cancers (n= 18870) cas (toutes localisations confondus et chez les deux sexes).

L'âge moyen est de $47 \pm 0,4$ ans, il touche de plus en plus la femme jeune; le type morphologique le plus retrouvé est le carcinome canalaire infiltrant chez $\approx 70\%$ des patientes.

Son incidence ne cesse d'augmenter, elle passe de 27,1 /100 000 pour la période de 1996 à 2004 à 43,0/1000 000 Habitants pour la période de 2005 à 2016. (Figure 18) [122]

Figure 18 : Evolution annuelle des fréquences du cancer du sein féminin RCO 1996-2016



5.2 Survie :

La survie des patients atteints de cancers s'améliore grâce en particulier à des diagnostics plus précoces et des traitements plus efficaces. Ce constat est fait en Europe et en Amérique du nord. Le taux de survie est lié à la localisation du cancer et à son stade au moment du diagnostic. Ainsi, il n'y a pas un, mais des cancers ayant des pronostics différents.

Certains cancers guérissent; alors que d'autres conservent un pronostic sombre ou bien évoluent à long terme, telles des maladies chroniques.

En France, il ya eu une amélioration de la survie à 5ans passant de 80% au cours de la période (1989-1993) à 87% (2005-2010) [INVS ET INCA], par contre en Algérie la survie reste toujours basse malgré son amélioration puisqu'elle est passée de 17% (1995-1999) à 29%(2000-2004) à 59%(2005-2009) [61]

6. Facteurs de risque du cancer du sein féminin [62]

6.1 Principaux facteurs de risque

Bien que les causes exactes de cas de cancer du sein restent inconnues, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés ; il est considéré comme une maladie multifactorielle.

Pendant très longtemps, la maladie a été considérée comme « une punition du ciel ». La médecine faisait alors intervenir le surnaturel. Le médecin faisait figure de prêtre pour obtenir la guérison. C'est après qu'Hippocrate répudia la magie et les superstitions, que naquit la théorie des humeurs s'inspirant des quatre éléments : le feu, l'air, la terre et l'eau. Dans cette théorie, c'est l'équilibre des humeurs qui assure une bonne santé. Cette théorie sera remise en cause plusieurs fois et fut définitivement abandonnée en 1751. [18]

La science moderne a sans doute définitivement relégué la grande majorité des vieilles théories concernant la carcinogénèse. Cependant, un certain nombre de facteurs de risque ont été évoqués il y a déjà quelques siècles.

6.1.1 Facteurs gynéco-obstétriques

Le rôle des facteurs gynéco-obstétriques dans la genèse du cancer du sein est évoqué de façon indirecte depuis fort longtemps. En effet, une fréquence de cancer du sein particulièrement élevée a été observée chez les nonnes. En 1842, Domenico Rigoni-Stern confirmait la fréquence du cancer du sein, non seulement chez les religieuses, mais également chez les célibataires [63].

Aujourd'hui, il est reconnu de façon consensuelle que le cancer du sein est un cancer hormono-dépendant [64] et qu'il s'explique par l'imprégnation hormonale de la femme au cours de sa vie.

La durée d'exposition aux hormones endogènes, en particulier celles produites par l'ovaire, a une influence sur le risque de survenue d'un cancer du sein. En effet, les

œstrogènes peuvent induire des dommages sur l'ADN [65] et exercer des effets prolifératifs directs et indirects sur les cellules cancéreuses [66]

6.1.1.1 Exposition aux facteurs hormonaux endogènes

En 1896, George Thomas Beatson [67] observe la régression d'un cancer du sein chez des femmes ayant subi des castrations et conclut : « nous devons constater que chez la femme, les ovaires sont le siège d'une cause favorisant la survenue du cancer ». Le rôle des œstrogènes est ensuite confirmé par Antoine Lacassagne en 1930 [18].

- Age précoce des premières menstruations

Plus récemment, de nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein [68,69, 74]. En effet, l'âge aux premières règles détermine le moment de production des œstrogènes et progestérones par les ovaires et ce, jusqu'à la ménopause où cette production cesse.

- Ménopause tardive

Un âge tardif à la ménopause est également un facteur de risque reconnu du cancer du sein [70]. Il est associé à une augmentation du risque de cancer de 3% par année supplémentaire [71]. La survenue de la ménopause après 50 ans constitue un risque accru de cancer du sein ; le fondement biologique s'explique par l'exposition précoce et prolongée aux hormones.

Probablement, que la durée et la régularité des cycles chez la femme constituent aussi un facteur de risque ; des cycles courts et réguliers pourraient augmenter le risque de cancer du sein [72,73]

6.1.1.2 Exposition aux facteurs hormonaux exogènes :

- Contraception orale

Dans la littérature, le lien entre les contraceptifs oraux et le cancer du sein est très controversé. La particularité biologique du sein est la grande dépendance œstro-progestative de son développement et de sa différenciation

terminale. Cette dépendance apparaît encore très importante dans la genèse du cancer du sein dont près de 70 % des cas ont des récepteurs aux œstrogènes positifs [76,77].

Une méta-analyse de 54 études [74] montre que la prise de contraceptifs oraux est associée à une augmentation de la survenue du cancer du sein (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast 1996). L'augmentation du risque est néanmoins modérée et diminue avec le temps depuis l'arrêt du traitement. Les résultats de cette étude montrent que les femmes en cours d'utilisation de contraceptifs oraux ont un risque relatif augmenté de cancer du sein comparativement aux non utilisatrices. Cette augmentation diminue progressivement après l'arrêt d'utilisation et disparaît complètement 10 ans après cet arrêt. Mais leur utilisation tardive dans la vie reproductive de la femme entraîne une augmentation relative du risque du cancer du sein [75]

Aujourd'hui, on admet que le développement du cancer mammaire implique de nombreux facteurs liés à l'exposition aux œstrogènes tout au long de la vie (un âge précoce aux premières règles, une ménopause tardive, une obésité post-ménopausique, ou des taux élevés d'œstradiol plasmatique). Mais les mécanismes par lesquels les œstrogènes influencent la formation de la tumeur ne sont pas encore clairement élucidés. Deux mécanismes sont principalement proposés aujourd'hui :

- une stimulation de la prolifération des cellules mammaires via les récepteurs aux œstrogènes (RE) couplée à un fort taux de mutations.
- une génotoxicité des métabolites de l'œstradiol qui entrainerait une augmentation des mutations de l'ADN (Santen et al. 2014; Yue et al. 2010). (Yager 2000).

L'effet des œstrogènes seuls sur le risque de cancer du sein reste controversé car les résultats sont hétérogènes. les études s'accordent sur le fait que le risque de cancer du sein associé à la prise d'œstrogènes seuls est plus bas que celui associé à la prise de la combinaison œstroprogestative [82]

- Ovariectomie et Traitement Hormonal Substitutif (THS)

Dans la population générale, et chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA1/2 l'ovariectomie prophylactique bilatérale réduit le risque de cancer du sein d'au moins 50%. La conséquence de cette chirurgie préventive pour les femmes porteuses d'une mutation de BRCA1/2 pré-ménopausées est l'induction d'une ménopause dont les nombreuses conséquences affectent considérablement la qualité de vie [79]

Le traitement hormonal substitutif (TSH) de la ménopause est prescrit aux femmes pour pallier la carence œstrogénique (et ses effets secondaires indésirables) consécutive à l'arrêt de la fonction ovarienne survenant à la ménopause. Il peut améliorer, voire faire disparaître complètement certains symptômes de la ménopause, et à long terme, il prévient l'ostéoporose. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté du cancer du sein si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé ; pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, il peut y avoir une augmentation de risque de 26% à 35% [71,78].

6.1.1.3 Facteurs liés à la parité et allaitement naturel

- Multiparité et âge précoce à la première maternité

Généralement, 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 moins de 25 % par rapport aux femmes nullipares [69]. Albrektsen *et al.* [86] montrent une diminution du risque de cancer du sein plus importante chez les femmes ayant eu leur première grossesse menée à terme avant l'âge de 20 ans.

La multiparité semble avoir un effet protecteur. 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 [83].

La période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. En effet, Bruzzi *et al.* [85] ont retrouvé que le risque de cancer du sein est augmenté pendant 10 ans après une grossesse avec un risque relatif de 2 à 3 dans les trois premières années suivant une naissance. Cette augmentation transitoire du risque de

cancer du sein aboutit à un effet protecteur tardif des grossesses menées à terme, c'est-à-dire après l'âge de 40 à 50 ans selon les études [44, 47,48]. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. [84, 4].

- **Allaitement naturel**

L'allaitement maternel possède un effet protecteur expliqué par le degré de différenciation cellulaire retrouvé chez les femmes allaitantes [4]. 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 [87]. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4,3 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois [87]. 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 [88]

Plusieurs mécanismes sont plausibles, la lactation engendre des changements hormonaux endogènes, en particulier une augmentation de la production de prolactine et une réduction d'œstrogènes, qui sont supposées diminuer l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme. [64]. De plus, l'allaitement retarde le retour des menstruations et de la production hormonale ovarienne.

6.1.2 Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires

6.1.2.1 Histoire familiale et mutations génétiques :

Plus de 50 études ont mis en évidence une association entre le risque de cancer du sein et une histoire familiale de cancer du sein. Le document le plus ancien d'histoire familiale de cancer du sein date de 1757 et a été rédigé par le Dr Le Dran (chirurgien français) à l'occasion du diagnostic de cancer du sein chez une jeune femme de 19 ans [90].

De manière générale, L'histoire familiale est associée, à un risque accru de cancer du sein. Le risque relatif est d'environ 2, pour toute forme de parenté et l'excès de risque est plus marqué chez les jeunes femmes et lorsque la maladie s'est manifestée chez une proche parente (mère, fille ou sœur...), avant l'âge de 50 ans [89]. Seuls 5 à 10% des cas de cancer du sein sont liés à des anomalies génétiques

héréditaires. Le pourcentage qu'une femme de 30 ans, ayant une mère ou une sœur atteinte d'un cancer du sein, développe cette pathologie avant l'âge de 70 ans est situé entre 7% et 18% [91, 93].

Plusieurs gènes impliqués dans la carcinogenèse mammaire héréditaire ont été identifiés. Les principaux sont BRCA1, BRCA2, p53, PTEN et ataxia telangiectasia (AT) mais la plus grande majorité des cancers du sein héréditaires sont attribués aux gènes BRCA1 et BRCA2 [92].

Le *BRCA1* est localisé sur le chromosome 17 et code une protéine nucléaire impliquée notamment dans le contrôle de la recombinaison mitotique. Le *BRCA2* est localisé sur le chromosome 13, impliqué dans la régulation de la transcription avec une fonction suppresseur de tumeur et interagit avec BRCA1 dans les voies d'activation de la protéine p53. Le gène p53 localisé sur le chromosome 17 est un des gènes les plus mutés dans les cancers humains (environ 50% des cancers).

Les femmes affectées par une mutation de p53 présentent un risque plus élevé de développer un cancer du sein avant l'âge de 45 ans.

Les femmes portant des mutations au niveau de BRCA1 ou BRCA2, présentent un risque considérable de développer un cancer du sein (80%).

Ce risque est environ dix fois supérieur à celui de la population générale [94, 93, 95]. Chez l'homme ce risque est estimé à 6 %.

Le fait de vivre dans le même environnement, avoir le même style de vie et un patrimoine génétique commun, ajouté à l'instabilité génomique en rapport avec les mutations, expliquerait en partie le risque accru de cancer du sein associé à l'agrégation familiale et aux mutations génétiques.

6.1.2.2 Radiations ionisantes

L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est capable de générer un cancer du sein dans les années ultérieures. Ce risque est multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy [97]. Un suivi de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles

aux effets des radiations [88]. Plusieurs études ont montré que le risque de cancer du sein associé aux irradiations était plus important pour les femmes ayant été exposées durant l'enfance ou l'adolescence [62, 98, 99, 100].

Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants.

6.1.2.3 Age au diagnostic

La probabilité de développer un cancer du sein augmente avec l'âge. Il représente un facteur de risque important [101]. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein). L'âge jeune au diagnostic (< à 35 ou 40 ans selon les séries) est considéré comme un facteur de mauvais pronostic retrouvé dans de nombreuses études : il favorise le risque de rechute à distance mais aussi le risque de rechute locorégionale [102, 103, 104, 93].

6.1.2.4 Sexe

Le cancer du sein est quasi exclusivement féminin ; il est 100 fois moins fréquent chez l'homme. Lorsqu'il y a une atteinte masculine dans des familles regroupant de nombreux cas de cancers du sein, c'est une mutation du gène BRCA2 qui est la plus fréquemment observée. Un homme apparenté à une femme atteinte d'un cancer du sein voit son risque multiplié par 2 [109].

6.1.2.5 Antécédents personnels de maladies bénignes du sein :

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Sur le plan histologique, il existe des lésions prolifératives et des lésions non prolifératives avec ou sans atypie.

Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque important de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible.

Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque [88].

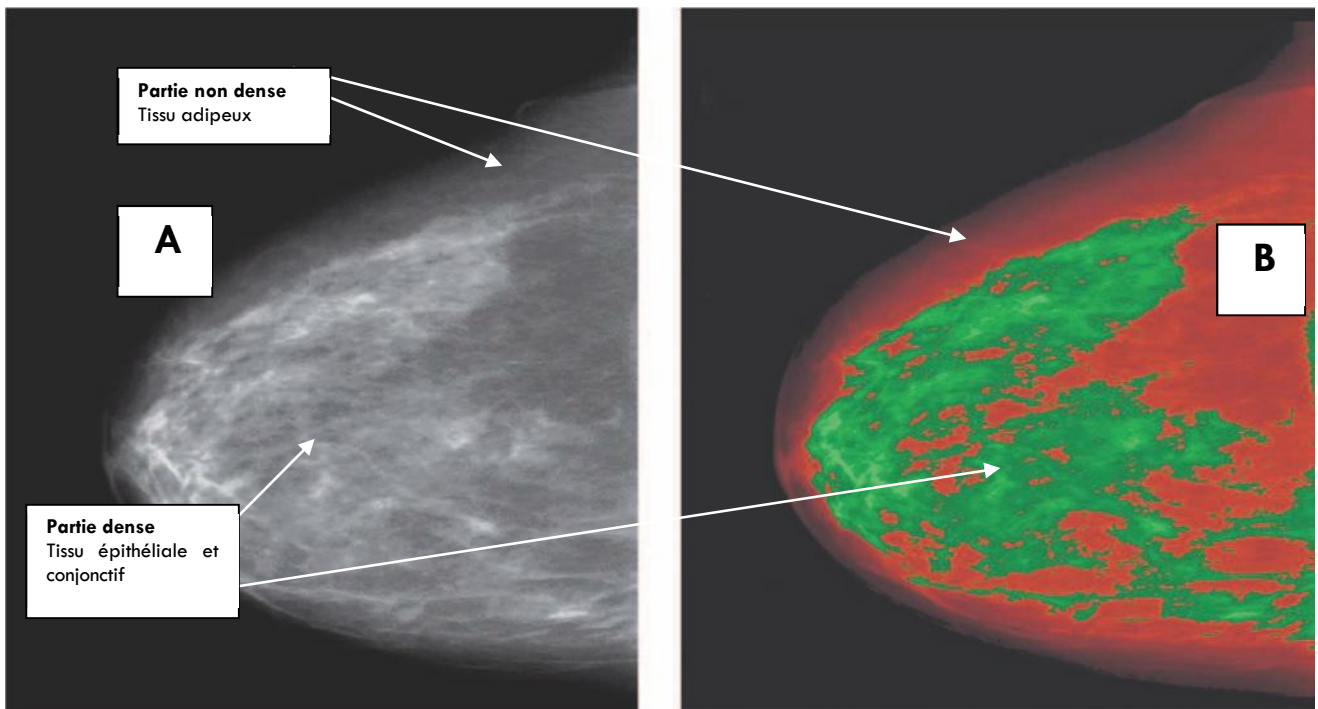
6.1.2.6 Densité mammographique [105, 106, 107]

Il y a maintenant plus de 40 ans, John Wolfe, un radiologiste, a été le premier à montrer que les femmes avec des seins très denses à la mammographie avaient un risque beaucoup plus élevé de cancer du sein que celles avec des seins moins denses [107].

Boyd *et al.* [106] et Brisson *et al.* [105] sont les premiers à suggérer que le pourcentage du sein contenant des tissus épithéliaux et conjonctifs était la meilleure façon de mesurer la densité mammaire.

Aujourd'hui le terme « densité mammaire » se réfère en général à ce pourcentage. (Figure 19)

Figure 19 : Image mammaire telle que visualisée à la mammographie (A) et par le programme Cumulus lors de la mesure de la densité mammaire



Source : figure empruntée à Brisson *et al.* [105]

De nombreuses recherches, ont maintenant établi que, le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque est multiplié de deux à six fois. On estime que 30 % des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire supérieure à 50 % par rapport à la moyenne.

6.1.3 Facteurs liés aux habitudes et mode de vie et nutrition

Le mode de vie est décrit par Gilles Le Vacher dès 1740, insistant sur l'effet carcinogène d'un mode de vie dérégulé et du moral : « Une vie molle oisive et sédentaire, une suite d'afflictions de chagrins qui cause une tristesse profonde et permanente peuvent être de véritables causes du schirrhe des mamelles » [108].

6.1.3.1 Obésité et Indice de masse corporelle (IMC)

L'obésité est définie par un indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m²) a un effet controversé, elle augmente le risque de cancer du sein d'environ 50 % chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre [88]. Alors qu'elle diminue le risque de cancer du sein avant la ménopause, le RR=0,98 [0,97-0,99], IC95%. En effet, avant la ménopause, les femmes obèses ou même en surpoids ont un plus faible nombre d'ovulations et un effondrement du taux d'hormones sanguin. A la ménopause, la production d'œstrogènes est stoppée dans les ovaires mais elle se poursuit dans les tissus adipeux.

L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et le prolongement du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes [110].

Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatase dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'œstrogènes circulants.

6.1.3.2 Manque d'Activité physique

L'activité physique, qu'elle soit professionnelle, domestique ou de loisirs joue un rôle protecteur reconnu dans la survenue du cancer du sein [112, 113, 114,115]. Sur le plan biologique, l'activité physique permet la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique.

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, surtout chez les femmes ménopausées [73, 111].

Une activité physique intense chez la jeune fille peut perturber et retarder la puberté et diminuer le taux d'hormones circulantes. Par conséquent, elle diminue l'exposition générale aux œstrogènes endogènes. Et donc le risque de cancer du sein va diminuer avec l'intensité de l'activité physique [116].

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 indépendant du cancer du sein ; elle peut être évitée par l'activité physique, qui permet de maintenir l'équilibre énergétique.

6.1.3.3 Consommation de tabac

La fumée du tabac est une source importante de substances carcinogènes. Pourtant, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein car les résultats d'études sont discordants jusqu'ici [117].

Certains chercheurs ont trouvé que les femmes fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque, d'autres ont rapporté une augmentation de risque associé.

Le tabagisme passif semble être associé à un risque augmenté d'environ 60 % ; ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause [118].

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.

6.1.3.4 Consommation d'Alcool

La consommation d'alcool provoque une augmentation des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (*insulin-like growth factor*). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibant l'apoptose et interagissant avec les œstrogènes augmentant ainsi le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause [119].

6.2 Classification des facteurs de risque en fonction de leur

Importance

Les facteurs de risque de cancer du sein sont de plusieurs ordres et peuvent se cumuler, ils sont exprimés par la notion de risque relatif (RR) qui est un facteur multiplicateur du risque de base de la population générale [121]

▪ risque relatif ≥ 4.0

- l'âge
- mère et sœur atteintes d'un cancer du sein avant la ménopause,
- mastopathies bénignes avec atypies cellulaires ;

) risque relatif compris entre 2,1 et 4,0

- mère ou sœur atteintes d'un cancer du sein,
- mastopathie proliférante sans atypie cellulaire,
- irradiation thoracique ;

) risque relatif compris entre 1,1 et 2,0

- nulliparité,
- âge à la première grossesse menée à terme,
- âge des premières règles,
- âge de la ménopause,
- niveau socio-économique,
- obésité.

II. Problématique

1. Définition du problème

Le cancer du sein (codé C50 selon la CIMO) est une préoccupation majeure de santé publique. Selon les dernières données mondiales, l'incidence du cancer du sein féminin a atteint 2.088.849 (11,6%) nouveaux cas et une mortalité estimée à 626.679 cas (6.6%) [54]. Environ, 7 millions de femmes vivent avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes, Le cancer du sein est une cause importante de décès par cancer chez les femmes [54]. Il représente le premier de la femme dans 156 pays parmi les 185 couverts par GLOBOCAN (2018) dans le monde.

Bien que l'incidence soit en augmentation dans la majorité des pays du monde, il y a d'énormes inégalités entre les pays riches et les pays pauvres. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées (1.600 000 NC contre 390 000 cas de décès), alors que la mortalité est relativement beaucoup plus élevée dans les pays pauvres (250 000 décès et 510 000 NC) [54].

Cette augmentation de l'incidence est en partie liée aux programmes et campagnes de dépistage organisées, qui permettent de détecter précocement des tumeurs du sein de plus en plus petits, alors que la forte mortalité dans certaines régions du monde, est rattachée à la découverte tardive de la tumeur et à la difficulté de prise en charge et d'accès aux différents traitements [54,55].

Des études scientifiques menées à travers le monde font état de plusieurs facteurs de risque du cancer du sein, certains facteurs sont modifiables, étant liés à nos habitudes ou environnement de vie. On distingue trois grands types : les facteurs génétiques, facteurs hormonaux et reproductifs et les facteurs comportementaux et environnementaux [88]. Les facteurs environnementaux de risque du cancer du sein incluent les facteurs liés au mode de vie et les facteurs de l'environnement à proprement parler. Les études épidémiologiques ont essentiellement étudié l'alimentation, l'activité physique, le surpoids et l'obésité, la consommation de tabac et les radiations ionisantes. Le rôle de l'alimentation dans le cancer du sein est très difficile à estimer, pour la simple raison que l'alimentation

est difficile à mesurer et que ses effets sont complexes Le risque de développer ce cancer diffère d'un pays à un autre conduisant à faire l'hypothèse que les facteurs de risque varient considérablement d'une population à une autre.

La communauté scientifique cherche à identifier et à spécifier quels sont les facteurs de risque du cancer du sein féminin et comment les modifier en vue de freiner son incidence.

A Oran, depuis l'installation du registre du cancer de population de la wilaya d'Oran, le cancer du sein féminin est positionné au 1^{er} rang des cancers de la femme de 1996 à 2018, chaque année son incidence augmente jusqu'à dépasser les 50% des cancers de la femme [122].

En Algérie, les modalités de vie ont changé au cours des années, notre population a adoptée de nouvelles habitudes de vie et des comportements différents, on assiste à une occidentalisation de notre société sur le plan alimentaire, hygiène de vie (sédentarité, prise de poids...).

Une question se pose : est-ce que cette transition peut expliquer l'incidence croissante des cas de cancers et en particulier le cancer du sein féminin

Une constante identification des facteurs de risque, sur lesquels il est possible d'agir, peut faciliter la mise en œuvre de stratégies efficaces de prévention dans l'espoir de pouvoir freiner l'incidence de cette maladie.

On reconnaît la place importante que peut occuper la prévention primaire dans la lutte contre le cancer. Prévenir l'apparition d'un cancer reste la solution la plus souhaitable. Même s'il demeure difficile de quantifier les impacts potentiels liés à la modification de certains facteurs de risque au regard du cancer du sein, il est établi que certaines habitudes de vie augmentent ou réduisent le risque de développer ce type de cancer. Éviter le surplus de poids, faire de l'activité physique peuvent aussi avoir un effet bénéfique sur d'autres cancers et sur plusieurs maladies chroniques. Par ailleurs, l'allaitement maternel protège contre le cancer du sein et se répercute de façon positive sur la santé du bébé allaité.

L'objectif principal visé à travers ce travail est de rechercher les facteurs de risque du cancer du sein chez la femme oranaise.

2. Hypothèse de recherche

- Quels sont les risques du cancer du sein chez la population féminine dans la wilaya d'Oran ? Et ces risques pour quelles femmes ?
- Existe-il des spécificités chez notre population en matière de risque ?

3. Objectifs

- **Objectif principal**

- Identifier les facteurs de risque du cancer du sein chez la femme dans la wilaya d'Oran.

- **Objectifs secondaires**

- Comparer les risques des cas et témoins par rapport à leurs expositions aux différents facteurs étudiés.
- Définir le profil épidémiologique, clinique, histologique, immunohistochimique des patientes suivies pour un cancer du sein.
- Identifier les expositions susceptibles d'engendrer la pathologie à court ou à long terme.

Rapport-Gratuit.com

III. Méthodologie

1. Type et structure de d'étude :

Il' agit d'une étude observationnelle de type analytique dite cas –témoin qui permet de définir un lien entre les différentes expositions (facteurs de risque) et la survenue d'une maladie (cancer du sein) et dans laquelle les caractéristiques des malades (les cas) sont comparées à celles de sujets indemnes de la maladie (les témoins).

2. Population étudiée :

2.1 Définition de la maladie étudiée :

Le cancer du sein féminin, représente la pathologie étudiée dans cette étude et dont on recherche les facteurs de risque ; on a retenu les cas confirmés histologiquement avec une preuve anatomopathologique, toutes les informations rattachées à la maladie ont été recueillies à partir du dossier médical de la patiente.

2.2 Recrutement des cas :

On a obtenu d'abord l'autorisation d'accès aux services concernés par la collecte des cas de cancer du sein, dans un but bien précis, de questionner la patiente ensuite de consulter et exploiter son dossier médical.

Les conditions de travail étaient très favorables dans un milieu convivial, avec une très bonne collaboration des équipes médicales et paramédicales.

Sur le plan pratique, l'enquête sur terrain est effectué par un seul enquêteur, afin d'éviter les biais d'information, que se soient pour les cas où les témoins.

Le groupe des « cas » est représenté par des patientes suivies pour un cancer du sein, diagnostiqué et confirmé histologiquement, ces patientes qu'elles soient nouvelles ou anciennes par rapport au diagnostic, sont toutes résidentes dans la

wilaya d'Oran et recrutées au niveau de deux services d'oncologie médicale adulte, appartenant à deux établissements :

- le centre hospitalier universitaire d'Oran (CHUO)
- et le centre anti cancer d'Oran (CACO)].

Le recrutement s'est fait sur des périodes espacées s'étalant de 2014 à 2018.

Chaque patiente est questionnée individuellement après lui avoir expliqué l'objectif du travail et obtenu son consentement verbal.

Une partie du questionnaire est rempli auprès des patientes des services d'oncologie, et dans certaines situations, l'information est complétée auprès du médecin traitant ou par un contact téléphonique avec la patiente.

L'autre partie du questionnaire, rattaché à la pathologie ainsi qu'aux différentes classifications de la tumeur, aux traitements, aux bilans d'extension, au suivi, a été complétée après consultation du dossier médical de la patiente.

2.3 Recrutement des témoins :

Afin de neutraliser les biais de sélection des témoins (témoins sélectionnés uniquement à l'hôpital) et obtenir un groupe témoin représentatif de la population féminine d'Oran et comparable à celui des cas ; On a choisi de diversifier les lieux de recrutement des témoins, au niveau du CHUO, des établissements de proximité et même la mosquée (recrutement lors d'une campagne de don de sang).

Les témoins sont sélectionnés en même temps que les cas, un témoin est choisi pour chaque cas, pour obtenir un groupe témoin comparable au groupe des cas (représentativité des groupes sauf pour la pathologie étudiée « le cancer du sein »), on a procédé à un appariement individuel qui une méthode consistant à sélectionner des paires de sujet (cas, témoin) qui sont comparables sur certains facteurs (souvent l'âge). Elle consiste à choisir, pour chaque cas inclus un témoin identique pour le facteur de confusion (l'âge), son intérêt est de diminuer le nombre de potentiels facteurs de confusions et donc de faciliter l'analyse statistique ultérieure en équilibrant les deux groupes, cas et témoins.



Le recrutement des témoins, s'est fait au niveau des différents services du CHU d'Oran après un tirage au sort des services (service de rééducation, service de chirurgie (P14), centre de transfusion sanguine (CTS), service de dermatologie, service d'épidémiologie, service de rhumatologie, service de neurologie) ; ainsi qu'au niveau des établissements de proximité de la wilaya d'Oran (Polycliniques) et même dans une mosquée (lors d'une campagne de don de sang), comme pour les cas on a obtenu le consentement verbal des témoins après leurs avoir expliqué l'objectif de ce travail de recherche, on a questionné ces femmes individuellement et rempli pour chacune un questionnaire identique à celui des cas.

2.4 Critères d'inclusion et d'exclusion :

2.4.1 Critères d'inclusion :

➤ Définition des cas

- Cas incident et prévalent
- Pathologie « cancer du sein » confirmée histologiquement avec preuve
- Quel que soit le stade d'évolution de la maladie
- Consentement à participer à l'étude
- Tout âge confondu
- Patientes d'origine algérienne et qui résident à la wilaya d'Oran uniquement

➤ Définition des témoins

- Etre d'origine algérienne, de la même région de résidence des cas
- Groupe comparable au cas sauf pour la maladie étudiée
- Appariement par rapport à l'âge (± 5 ans)

2.4.2 Critères d'exclusion :

- Patiente avec un problème de mémorisation (pour les cas et témoins)
- Pathologies malignes au moment de l'enquête ou dans le passé (pour les témoins)

2.5 Nombre de sujets nécessaires :

Avant de commencer la phase de recrutement, il faut estimer le nombre de sujets nécessaires pour avoir une puissance suffisante afin de répondre à l'objectif de l'étude.

On veut savoir combien de sujets doivent être inclus dans chaque groupe (cas et témoins). Sur le plan théorique, le calcul de la taille de l'échantillon dans les études cas-témoins est possible grâce à une formule (voir Annexe 5)

Le calcul de la taille de notre échantillon est fait grâce à plusieurs logiciels de statistique Epi-info et « BiostaTGV », il suffit d'introduire les valeurs de quelques paramètres pour obtenir automatiquement et rapidement le nombre minimal de l'échantillon, à cet effet on a retenu les valeurs suivantes :

- L'Odds-Ration minimal détectable =1,5
- La proportion attendue de témoins exposés= 50%
- Le nombre de témoins par cas=1
- Un risque d'erreur fixé =5%
- la puissance = 80%
- Niveau de confiance=95%

La taille minimale de l'échantillon obtenue est d'environ 305 patientes, le même nombre pour les témoins ce qui faire un total de 610 femmes recrutés.

3. Recueil de l'information :

3.1 Modalités de recueil et contrôle qualité

Le recueil de l'information est fait à l'aide d'un questionnaire validé (testé sur une pré-enquête), fait par une seule personne (l'auteur de la thèse), toutes les questions ont été posées de la même manière, pour les cas et témoins, l'interview a duré 20 à 30 min. la difficulté résidait dans l'appréciation de certaines questions à réponses subjectives (exemple : le niveau d'activité de la personne), mais aussi les réponses aux questions suscitant une bonne mémoire (biais d'information).

3.2 Gestion des données :

Une fois les fiches (questionnaires) remplies pour chaque cas et témoin, les réponses sont codifiées et saisies sur un logiciel de traitement des données : le SPSS version 20. Pour compléter les données manquantes ou les non réponses, plusieurs sources d'information ont été exploitées (contacter la patiente par téléphone, le médecin traitant, le dossier médical).

4. Sources d'information

4.1 Questionnaire :

Le questionnaire comporte six items, la partie identification renseigne sur les facteurs sociodémographiques (âge, niveau d'instruction, niveau socio-économique, le lieu de naissance et de résidence, profession, travail de nuit) ; la deuxième et troisième parties, renseignent sur les antécédents personnels médicaux et chirurgicaux (de pathologie chronique, HTA et diabète, les pathologies du sein) , et antécédents familiaux de cancer du sein et autres cancers.

La 4^{ème} partie s'intéresse à la pathologie cancéreuse étudiée réservée uniquement aux cas (date de diagnostic, circonstances de découverte, coté du sein atteint, premier traitement reçu, type histologique de la tumeur, les traitements reçus, immuno-histo-chimie) ; la 5^{ème} partie renseigne sur les facteurs hormonaux et reproductifs (ménarche, âge ménopause, la parité, âge 1^{ère} grossesse, prise des Contraceptifs oraux en fonction de la durée de la prise, allaitement)

La dernière partie du questionnaire renseigne sur l'hygiène de vie (taille, poids, pratique d'une activité sportive, consommation de tabac actif et passif, consommation d'alcool)

4.2 Dossier médical

Représente une source d'information importante pour les données sur la pathologie des cas et même pour compléter et s'assurer de la qualité de l'information délivrée par la patiente (neutralisant ainsi un éventuel biais d'information et de mémorisation), chaque entretien avec la patiente est suivi d'une exploration de son dossier médicale qui contient tous les renseignements nécessaire à notre travail.

5. Définition des variables étudiées:

Cette étude, a exploré plusieurs facteurs (soit des facteurs de risque ou facteurs protecteurs), décrit dans la littérature, je citerai :

5.1 Facteurs de risque

- La puberté précoce (<12ans versus >14ans), données documentées à 100%
- Age tardif a la 1^{ère} grossesse à terme (>30ans versus <20 ans)
- Age tardif à la ménopause (>=55 versus<55ans)
- Prise des contraceptifs oraux, également en fonction de la durée de la prise
- Présence de tares : diabète, l'hypertension artérielle
- Antécédent de prise d'antidépresseur
- Antécédent de biopsie ou chirurgie du sein
- Présence de cholestérol ou triglycérides
- Notion de traumatisme sur le sein
- Pathologie du sein
- Type de pathologie du sein (**kyste, adénofibrome**)
- Antécédents familiaux du cancer du sein, selon le degré d'apparenté, le nombre de sujets atteints, sujet atteints ayant un âge < 45ans
- Antécédent familial d'autres cancer, selon le degré d'apparenté, le nombre de sujets atteints.
- Cancer du côlon et ou le cancer de la prostate dans la famille
- Prise de poids (**IMC > 24.9**)
- Avoir consommé le tabac, durée de consommation, quantité /j
- Exposition au tabac passif, également le degré d'exposition (**élevé** ≥1.5paquet/j, **moyen** 1 paquet/j, **faible**<1 paquet/j) et durée d'exposition
- Avoir consommé de l'alcool
- Mammographie pour explorer l'irradiation ionisante sur le sein et évaluer l'effet de la mammographie à exposer à un risque supplémentaire de contracter le cancer du sein
- L'âge (facteur d'appariement)

5.2 Facteurs protecteurs :

- Parité > 5 enfants (**multipare** versus nullipare)
- La pratique de l'allaitement mais surtout à la durée de l'allaitement (plus la durée est longue plus la femme est protégée contre le cancer)
- Avoir subi une ovariectomie (permet de réduire l'exposition du corps aux hormones endogènes).
- Pratique du sport.

6. Considérations éthiques :

Toutes les précautions visant le respect de l'anonymat et la confidentialité des informations sont rigoureusement respectées et les données ont été rendues accessibles seulement au personnel de l'étude.

7. Analyse statistique des données :

Pour répondre aux objectifs de notre étude, les données recueillies ont été analysées statistiquement, selon un plan d'analyse bien défini : l'analyse descriptive, régression logistique (l'analyse uni variée et l'analyse multi variée).

7.1 Analyse descriptive des données

A été effectuée pour caractériser les sujets. Afin de déterminer les différences entre les cas et les témoins, après une vérification et contrôle de la validité des données qui sont saisies, traitées et analysées par le logiciel SPSS « *Statistical Package for Social Science* » version 20, les différentes caractéristiques socio-démographiques, cliniques, et celles liées au mode de vie, ont été comparés par un test de t pour les variables continues et un test de chi-carré (χ^2) pour les variables catégorielles. On a fait le calcul des fréquences et pourcentages pour les variables qualitatives et les moyennes et les écarts types autour de la moyenne pour les variables quantitatives.

7.2 Régression logistique :

Les épidémiologistes, lors de l'exploitation de données médicales, doivent souvent décrire un événement lui-même influencé par la survenue d'autres événements appelés facteurs d'exposition. Il existe des moyens capables de contrôler l'ensemble des biais de confusion, quel que soit le type de variable et d'obtenir une quantification de l'association entre l'événement étudié et chacun des facteurs l'influençant, tout en tenant compte de l'effet simultané des autres facteurs.

La Régression logistique est l'un des modèles d'analyse univariée et multivariée explicatif couramment utilisé en épidémiologie. Son emploi rendu aisé par l'utilisation de logiciels statistiques, permet le contrôle des biais de confusion.

La mesure d'association calculée dans ce modèle est l'*Odds_ratio* (ou rapport des cotes en français), qui quantifie la force de l'association entre la survenue d'événement représenté par la variable dichotomique, et les facteurs susceptible de l'influencer, représentés par des variables explicatives [176].

La réalisation pratique d'un modèle de régression logistique comporte plusieurs étapes:

- Le choix des variables explicatives (fondé sur la pertinence clinique et sur la connaissance des facteurs de confusion avérés ou supposés).
- Etudier chacune de ces variables (analyse de la distribution des variables qualitatives selon leurs différentes modalités)
- Analyse univariée qui consiste à l'analyse des liaisons entre chacune des explicatives et la variable dépendante
- Analyse multivariée qui permet de parvenir à un model final satisfaisant sur le plan statistique.

Dans notre étude un modèle de régression logistique conditionnelle est utilisé pour calculer le risque (OR et l'IC95%) entre les facteurs d'intérêt et le CS.

7.2.1 Analyse uni variée

L'analyse uni variée consiste à estimer les *Odds-ratio* « bruts », mesurant séparément la force des associations entre la maladie et chacun des facteurs d'exposition, sans ajustement sur les facteurs de confusion potentiels. Un *Odds-ratio* égal à 1 signifie l'absence d'association. Un *Odds-ratio* significativement supérieur à 1 signifie que le facteur d'exposition est un facteur de risque pour la maladie, alors qu'un *Odds-ratio* significativement inférieur à 1 signifie que le facteur d'exposition est un facteur protecteur contre la maladie.

Pour tester si l'association entre le facteur de risque et la maladie est significative, un test statistique doit être réalisé: il s'agira le plus souvent du test du Chi-2 de Mantel- Haenszel

Si la valeur du chi-2 obtenue est supérieure à celle lue dans la table du Chi-2 (au risque classiquement retenu de 5%, avec 1 degré de liberté (DDL)), on peut en conclure que l'association est significative (qu'elle n'est pas due au hasard), c'est-à-dire que l'OR est significativement différent de 1.

Des tableaux de contingence ont été établis pour le calcul des *Odds Ratio*(OR) comme facteur d'association épidémiologique, le calcul des intervalles de confiances autour du risque. Un *Odds ratio* correspond au rapport des cotes des risques absolus. Il se réfère à un modèle multiplicatif

$$OR = \frac{\frac{R_1}{1-R_1}}{\frac{R_0}{1-R_0}} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

Un OR ne peut être interprété significativement qu'accompagné de son intervalle de confiance (Annexe6)

Dans notre étude, l'analyse univariée est faite par le logiciel *Stata/ SE12.0* qui permet une méthode de calcul du risque quantifiant l'association exposition / maladie (OR), méthode statistique classiquement utilisée pour analyser des données cas-témoins appariées individuellement.

La représentation graphique des intervalles des Odds ratio est faite par le diagramme de forest plot élaboré par le logiciel *MedCalc Statistical software* version 18.11.

7.2.2 Analyse multi variée

En épidémiologie, particulièrement dans le domaine des maladies cancéreuses qui sont fréquemment d'origine multifactorielle, il est habituel d'évaluer simultanément le rôle de différents facteurs d'exposition dans la survenue d'une maladie ou d'un événement donné.

Le modèle de régression logistique permet d'estimer la force de l'association entre une variable qualitative à deux classes (dichotomique) appelée variable *dépendante* (survenu ou non du cancer du sein dans notre étude) et des variables qui peuvent être qualitatives ou quantitatives appelées variables explicatives ou indépendantes (facteurs d'expositions ou de confusion susceptibles d'influencer la survenue de l'événement)

La régression logistique peut être uni variée, mais son intérêt réside dans son utilisation multi variée puisqu'elle permet, alors, d'estimer la force de l'association entre la variable dépendante et chacune des variables explicatives, tout en tenant compte de l'effet simultané de l'ensemble des autres variables explicatives intégrées dans le modèle. L'association ainsi estimée est dite « ajustée » sur l'ensemble des autres facteurs.

Le modèle multi varié de référence dans les études cas-témoins est la régression logistique, qui permet d'estimer les différents *Odds-ratio* (dits ajustés) avec leurs intervalles de confiance respectifs.

L'étude des facteurs de risque dans les études cas témoins appariés fait appel à une analyse multivariée qui doit être faite selon un modèle de régression logistique conditionnelle, Les variables pour lesquelles le P était inférieur à 20% dans l'analyse univariée ont été retenus dans l'analyse multivariée avec un $P < 0,05$

Cette analyse permet de neutraliser les facteurs de confusion et de retenir dans un modèle final uniquement les facteurs associés significativement à la maladie.

Cette analyse est faite par le logiciel STATA et le *Statistical Package for Social Science* (SPSS version 20.0), les résultats sont presque identiques.

La procédure utilisée est celle en pas à pas descendante ou *backward elimination* (qui est la plus couramment utilisée), en utilisant la méthode BSTEP de WALD. Elle consiste à inclure toutes les variables sélectionnées au préalable et à retirer progressivement celles qui n'apportent pas suffisamment d'information au modèle.

A la fin on sélectionne le modèle en laissant de côté les variables qui ne sont pas significatives au seuil de 5%.

Le test de Hosmer –Lemeshow indique s'il existe un écart important entre les valeurs prédites et observées, a engendré 17 modèles, pour une meilleure pertinence, le model retenu est le 16^{ème} model avec un R-deux de Cox & Snell de 0.411 et un R-deux de Nagelkerke de 0.549.

IV. Résultats

1. Analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée

1.1 Répartition des cas selon les indicateurs géographique :

Notre analyse comprend 305 paires (cas /témoin) appariées, selon l'âge (± 5 ans). Les cas recrutés sont au nombre de 305, elles sont toutes des femmes suivies pour un cancer du sein primitif, confirmé histologiquement, au niveau des services d'oncologie médical du centre hospitalier universitaire d'Oran (CHUO), ainsi que le centre anti cancer de Messerghine (CACO).

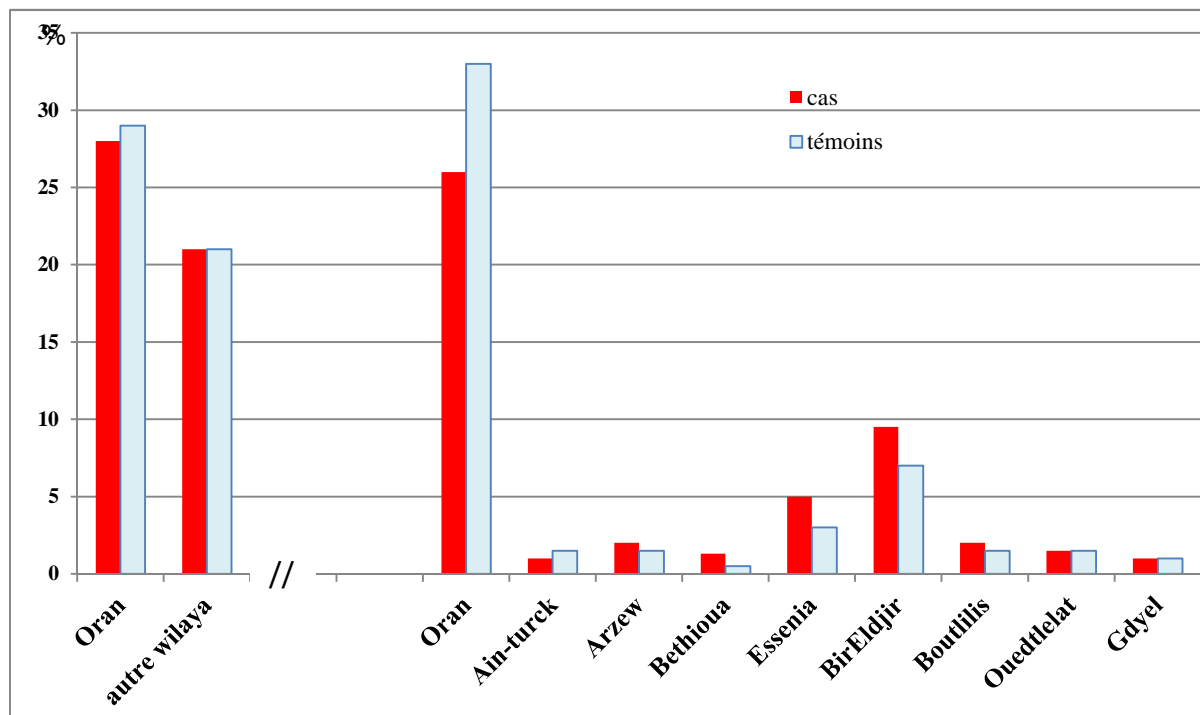
Tableau IV: indicateurs géographiques des cas du CHUO et CAC
Année 2018

Variables	Effectifs	(%)
Lieu de recrutement		
- CHUO	184	60,3
- CAC	121	39,7
Lieu de naissance		
- Oran	172	56,4
- Autre wilaya	130	42,6
- Indéterminé	3	0,9
Lieu de résidence (Daïra)		
- Oran	159	52,1
- Ain-turck	7	2,3
- Arzew	13	4,3
- Bethioua	8	2,6
- Es senia	33	10,8
- Bireldjir	58	19,0
- Boutlilis	11	3,6
- Ouedtlelat	9	3,0
- Gdyel	7	2

La majorité des patientes, sont originaires de la wilaya d'Oran (56%). Cinquante-deux pour cent résident au niveau de la daïra d'Oran suivi de celle de Bir el Djir (19%).

Soixante pour cent (60%) sont recrutées au niveau du service d'oncologie médicale du CHU d'Oran et 40% sont recrutées au niveau du service d'oncologie du Centre Anti Cancer d'Oran.

Figure 20: Comparaison des indicateurs démographiques entre les cas et témoins (Oran 2018)



Selon les critères géographiques (lieu de naissance et lieu de résidence), la répartition des cas ne diffèrent pas significativement des témoins ($P=0.2$ et $P=0.06$) (Figure 20).

1.2 Profil socio-économique et démographique

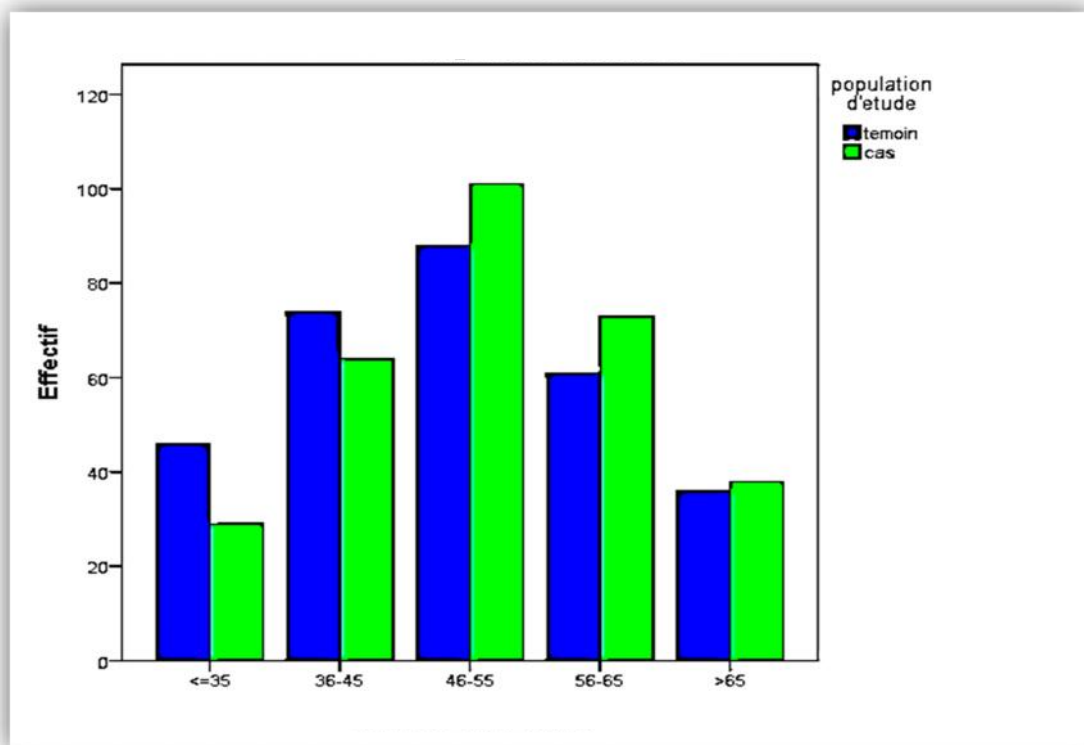
Tableau V: Indicateurs socio-économiques et démographiques des cas (Oran 2018)

Variables	Nombre	%
Age (ans) : Moyenne d'âge (diagnostic)	50,13 ±1,2	
Moyenne d'âge (enquête)	51,5 ±1,2	
- ≤35	36	12
- 36-45	76	25
- 46-55	100	33
- 56-65	58	19
- >65	35	12
Niveau de scolarité		
- Aucun	39	13
- Primaire	71	23
- Moyen	87	28
- Secondaire	66	22
- universitaire	42	14
Situation matrimoniale		
- Célibataire	35	11
- Mariée	196	64
- Divorcée	34	11
- Veuve	35	11
- Séparée	5	2
Profession		
- Oui	130	43
- Non	175	57
Devenir professionnel		
- Retraitée	27	9 (21)
- Non Retraitée	71	23 (55,5)
- Arrêt D'activité	27	9 (21)
Niveau socio-économique		
- Mauvais	86	28
- Moyen	138	45
- Bon	80	26

Au moment du diagnostic, environ 12% des cas avaient un âge inférieur à 35 ans, avec un pic de fréquence entre 46 et 55 ans. La moyenne d'âge est estimée à 50,13±1,2 ans et l'âge médian de 49 ans. Vingt-huit pour cent ont un niveau de scolarité moyen, la majorité (64%) sont des femmes mariées, une femme sur 7 a occupé un poste de travail (administration, secrétariat, santé, enseignement, éducation, femme de ménage, couturière...)

La durée moyenne du travail est estimée à 4 ans \pm 0,2, parmi celles qui travaillent, 4% ont rapporté la notion du travail de nuit. Quarante-cinq pour cent (n=138) ont un niveau socio-économique moyen.

Figure 21 : Comparaison des groupes d'âges des cas et témoins (Oran 2018)



La moyenne d'âge, des cas et des témoins ne diffère pas significativement ($51,5 \pm 1,2$ vs $50,0 \pm 1,4$ ans avec un $P=0,15$).

1.3 Autres caractéristiques des patientes :

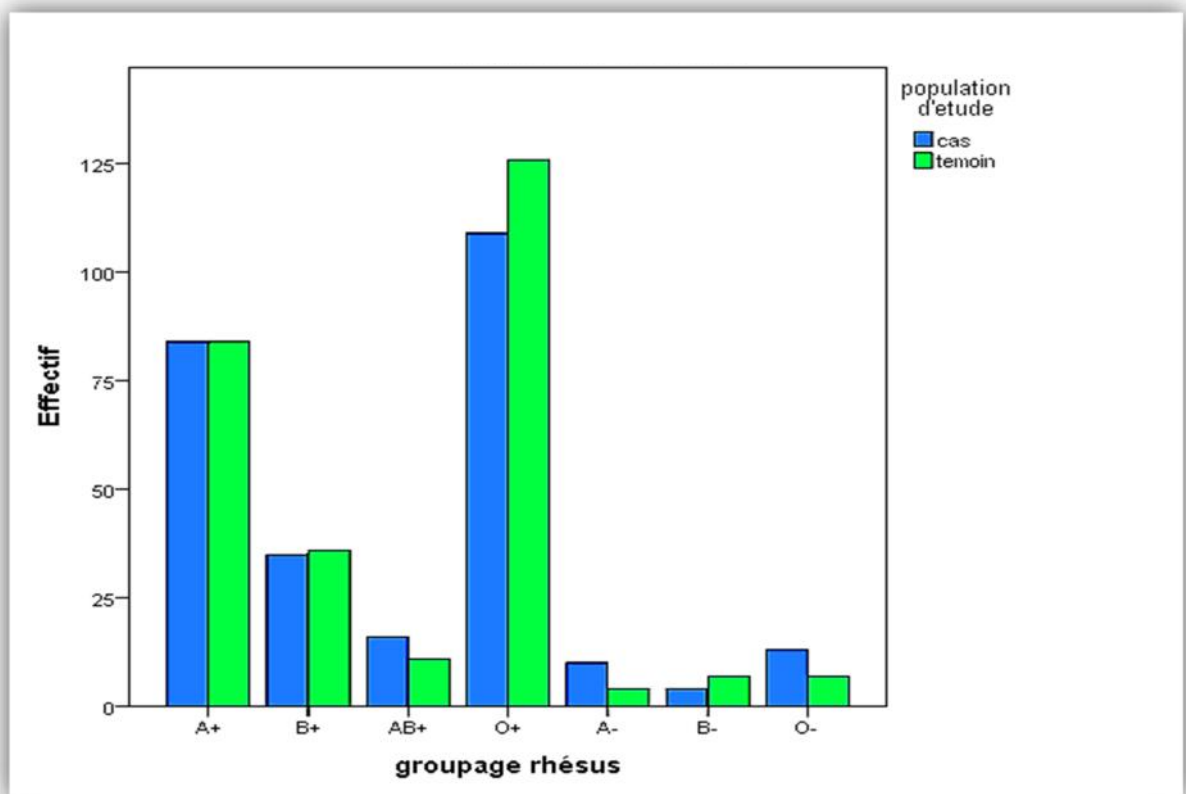
Tableau VI : Répartition des patientes selon d'autres caractéristiques (Oran 2018)

Variables	Nombre	(%)
Groupage sanguin		
- A+	84	27,5
- B+	35	11,5
- AB+	16	5,2
- O+	109	35,7
- A-	10	3,3
- B-	4	1,3
- O-	13	4,3
- Indeterminé	34	11,1
Prise d'antidépresseur		
- Oui	42	14
- Non	262	86
Présence de dyslipidémie		
- Oui	20	7
- Non	86	28
- Indéterminé	199	65
Traumatisme sur le sein		
- Non	288	95
- Oui	15	5
Mammographie de dépistage		
- Oui	58	19
- Non	189	62
- Indéterminé	58	19

Quarante-deux patientes (14%) ont pris des antidépresseurs au cours de leurs vie, la durée moyenne de la prise est estimée à $5,8 \pm 2$ ans.

En réponse à la question : est-ce que vous avez subi un traumatisme au niveau des seins ? Seulement 5% ont répondu « oui ». La mammographie de dépistage a été pratiquée avant le diagnostic de la maladie chez 58 patientes (19%), la moyenne est estimée à 4 fois le nombre de mammographies faites par patiente. [01 fois- 10 fois]

Figure 22 : Comparaison des groupes sanguins des cas et témoins (Oran 2018)



Cent neuf patientes, sont du groupe sanguin O+, le groupe B- est le moins fréquent chez uniquement 1,3% des patientes, il n'y pas de différence significative entre les groupes

Tableau VII: Comparaison des moyennes pour les variables quantitatives chez les cas et témoins (Oran 2018)

Variables quantitatives	Cas (n=305)	Témoins (n=305)	Seuil P
Durée moyenne de travail (en années) (activité professionnelle)	4,05 ± 0,2 (n=129)	12,1 ± 1,8 (n=130)	0,00001
Durée moyenne travail de nuit (en années)	9,1 ± 3,2 (n=12)	4,6 ± 3 (n= 12)	0,06
Durée moyenne de prise d'antidépresseur (en années)	5,8 ± 2 (n=40)	3,2 ± 1,2 (n=42)	0,03
Age moyen début des CO (en années)	26 ± 1 (n= 219)	26,4 ± 1 (n=202)	0,4
Durée moyenne d'allaitement (en mois)	33 ± 5,2 (n=224)	43,6 ± 0,6 (n=228)	0,0002
Durée moyenne des règles (en jours)	5,7 ± 0,1 (n= 305)	5,3 ± 0,1 (n= 305)	0,7
Age moyen 1 ^{ère} Grossesse (en années)	24,0 ± 0,6 (n= 259)	24,1 ± 0,6 (n= 251)	0,8
Nombre moyen d'enfants (En Unité)	3,5 ± 0,2 (n= 257)	3,7 ± 0,2 (n=251)	0,8
Durée moyenne de consommation du tabac (en années)	9,8 ± 7,2 (n= 6)	5 ± 2,8 (n=6)	0,2
Durée moyenne tabac passif (en année)	18,3 ± 2 (n=127)	18,9 ± 2,6 (n= 82)	0,6
Durée moyenne de consommation d'alcool (en années)	3,3 ± 1,3 (n= 3)	1,5 ± 1 (n= 2)	0,8
Taille moyenne des femmes (en cm)	160,3 ± 0,6 (n= 305)	160,7 ± 0,6 (n= 305)	0,9
Poids moyen en (kg)	74,4 ± 1,7 (305)	71,4 ± 1,4 (305)	0,000001
IMC moyen (kg/m ²)	29 ± 0,6 (n=305)	27,7 ± 0,6 (n= 305)	0,004

La comparaison des moyennes de certaines variables quantitatives chez les cas et témoins, a permis de mettre en évidence une différence très significative entre les deux, on cite la durée de l'activité professionnelle, la durée de la prise des antidépresseurs, la durée de l'allaitement maternel, le poids et l'IMC.

1.4 Analyse descriptive des antécédents personnels

Tableau VIII : les différentes caractéristiques personnelles des patientes (Oran 2018)

Variables	Nombre	%	
Présence de tares (n=305)			
- Oui	149	49	
- Non	156	51	
Type de tares (n=149)			
- Médicale	79	26	(53)
- Chirurgicale	41	13	(27,5)
- Médico-chirurgie	29	10	(19,5)
HTA (n=305)			
- Oui	67	22	
- Non	235	77	
Diabète (n=305)			
- Oui	38	12,5	
- Non	267	87,5	
Pathologie du sein (n=305)			
- Oui	93	30,5	
- Non	212	69,5	
Type pathologie du sein (n=93)			
- Kystes, mastose kystique	31	10	(33)
- Nodule, fibroadénome	39	13	(41,5)
- Autres (infection, dystrophie, inflammation...)	23	7,5	(25,5)
Biopsie et /ou Opéré du sein (n=305)			
- Oui	16	5,2	
- Non	289	94,8	
Avoir subi une ovariectomie (n=305)			
- Oui	10	3,3	
- Non	295	96,7	
Une autre pathologie cancéreuse (n=305)			
- Oui	8	3	
- Non	297	97	
Organe d'autres pathologies cancéreuses (n=8)			
- Col utérin	3	1	(37,5)
- Endomètre	1	0,3	(12,5)
- Ovaire +colon	1	0,7	(25)
- Ovaire	2	0,3	(12,5)
- Thyroïde	1	0,3	(12,5)

La moitié des patientes sont suivies pour des tares médico-chirurgicales, 22% ont des antécédents d'HTA et/ ou de diabète de type 2. Soixante-treize patientes (30,5%) ont présenté une pathologie du sein au cours de leur vie, dont 41,5% des fibroadénomes et 33% des kystes, qui sont découverts lors d'un examen clinique, radiologique et/ou histologique. Environ 5% ont été opérées du sein ou elles ont subi une biopsie du sein. Dix patientes (3,3%) ont rapporté la notion d'ovariectomie, faite suite à un syndrome hémorragique ou une pathologie cancéreuse.

1.5 Analyse descriptive des antécédents familiaux

1.5.1. Antécédents de cancer du sein chez la famille

Tableau IX : Antécédents de cancer du sein chez la famille des patientes (Oran 2018)

Variables	Effectifs	%	
Antécédent familial du cancer du sein (n=305)			
- Oui	116	38	
- Non	187	62	
Sexe du parent atteint du cancer du sein (n=116)			
- Féminin	114	37,4	(98,3)
- Masculin	2	0,7	(1,7)
Degrés de parenté cancer du sein (n=116)			
- 1 ^{er} degré	43	14,1	(37)
- 2 ^{ème} degré	41	13,4	(35,3)
- 3 ^{ème} degré	32	10,5	(27,5)
Parenté 1^{er} degrés (n=43)			
- Mère	14	4,6	(32,5)
- Sœur	24	7,9	(55,8)
- Fille	4	1,3	(9,3)
Nombre de famille avec un cancer du sein (n=305)			
- 0	189	62	
- 1-2	102	33,4	
- ≥3	14	4,6	
Existence de parenté < 45ans avec cancer du sein (n=116)			
- Oui	63	20,6	(32,7)
- Non	38	12,5	(54,3)
- Indéterminé	15	5	(12,9)
Degrés de parenté d'âge < 45ans avec cancer du sein (n=63)			
- 1 ^{er} degré	20	6,6	(31)
- 2 ^{ème} degré	19	6,2	(29,2)
- 3 ^{ème} degré	24	7,9	(36,9)

L'analyse de données chiffrées sur les antécédents familiaux des patientes, a montré qu'une patiente sur 8 a un antécédent familial de cancer du sein, ce qui représente 38% de l'ensemble de la population des cas.

Les membres de la famille les plus touchés sont les apparentés de 1^{er} degré (en tête les sœurs) ou 2^{ème} degré (en tête les tantes)

Trente-trois pour cent des patientes ont annoncé avoir un à deux parents atteints de cancer du sein, environ 20 % des patientes disent avoir une parente de moins de 45 ans qui présente un cancer du sein, dont 31% d'entre elles sont des apparentés de 1^{er} degré.

1.5.2 Antécédents d'autres cancers chez la famille

Tableau XIV : Antécédents d'autres cancers chez la famille des patientes (Oran 2018)

Variables	Nombre	%
Antécédent familial d'autres cancers (n=305)		
- Oui	139	45,6
- Non	163	53,4
Degrés de parenté d'autres cancers (n= 139)		
- 1 ^{er} degré	78	25,6 (56,1)
- 2 ^{ème} degré	45	14,8 (32,3)
- 3 ^{ème} degré	15	4,9 (10,7)
Nombre de famille avec d'autres cancers (n=305)		
- 0	168	55,1
- 1-2	114	37,4
- ≥3	23	7,5
Antécédent familial du cancer de l'ovaire (n=305)		
- Oui	4	1,3
- Non	298	97,7
- Indéterminé	3	1
Antécédent familial du cancer du côlon (n=305)		
- Oui	30	10
- Non	275	90
Antécédent familial du cancer de la prostate (n=305)		
- Oui	17	6
- Non	288	94

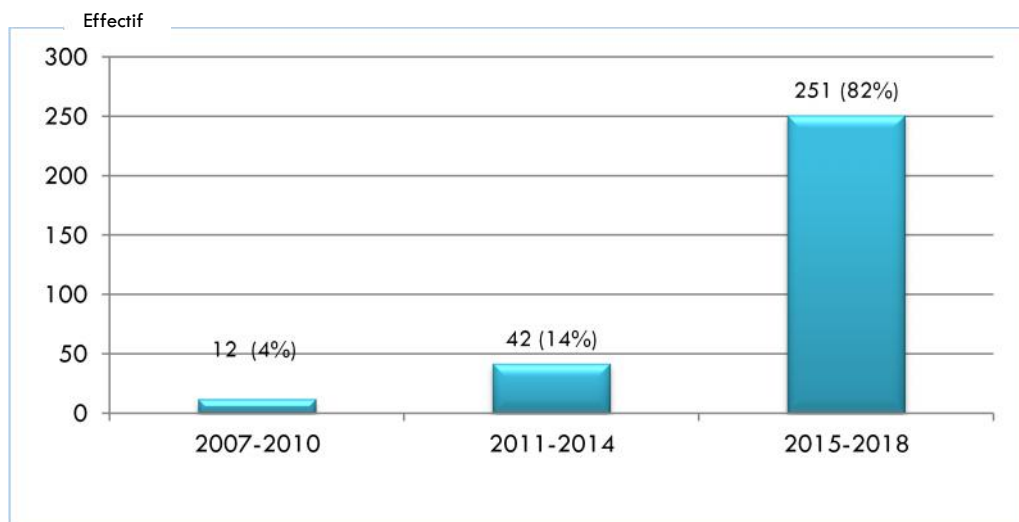
Environ 46% (n=139) des patientes questionnées, ont confirmé avoir un ou plusieurs membres de leurs familles atteints d'un cancer toutes localisations confondues, chez 56% (n=78) d'entre elles ce sont des apparentés de 1^{er} degré (soit le père, la mère, la sœur, le frère, la fille, le fils) qui sont les plus touchés.

Parmi les types de cancers familiaux les plus fréquents, le cancer du côlon vient en tête avec 10%, puis celui des bronches/ poumons 8%, le cancer du sang, système lymphatique et cerveau 7,5%, les autres cancers gastriques (estomac, pancréas, foie...) représentent environ 7% et 6% pour le cancer de la prostate.

1.6 Etude descriptive de la pathologie cancéreuse mammaire

1.6.1 Répartition selon l'année de diagnostic

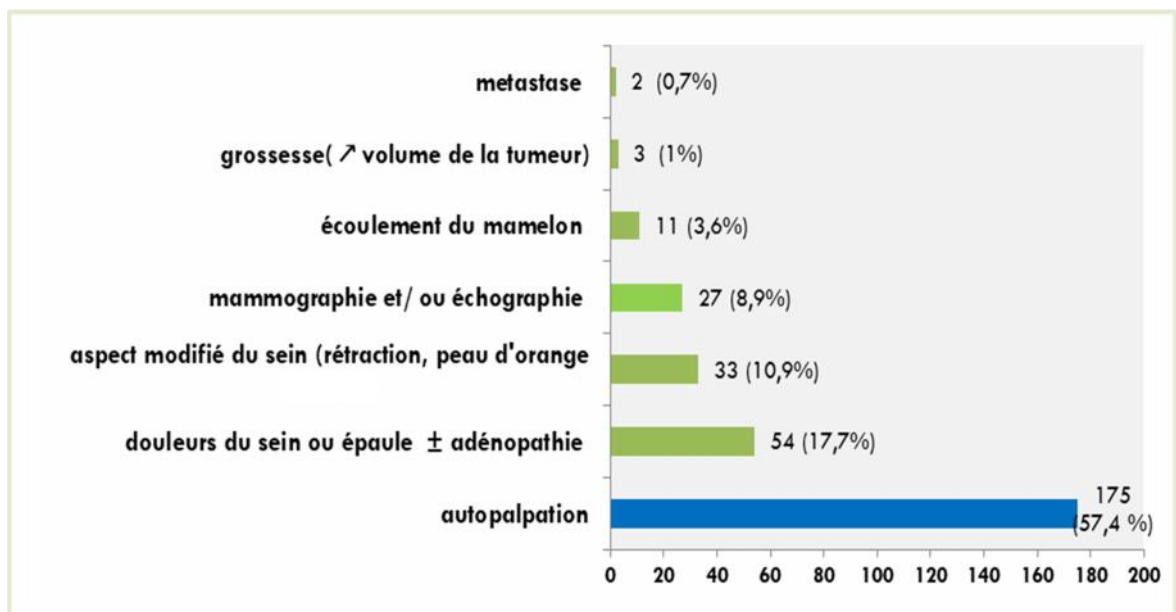
Figure 23 : Répartition selon l'année de diagnostic (Oran 2018)



La majorité des patientes recrutées (n= 251), sont diagnostiquées durant la période 2015-2018

1.6.2 Répartition des cas selon les circonstances de découverte de la tumeur

Figure 24: Répartition selon les circonstances de découverte de la tumeur (Oran 2018)



Plus de la moitié des patientes (57,4%) disent avoir découvert la tumeur du sein fortuitement, à l'autopalpation, alors que chez 17,7% d'entre elles, ce sont plutôt les douleurs au niveau du sein et/ou épaule, avec ou sans adénopathies qui les ont motivées à consulter auprès d'un médecin généraliste ou d'un spécialiste.

La mammographie de dépistage était responsable du diagnostic chez environ 9% des patientes (n=27) (Figure 25)

1.6.3 Répartition des cas selon la durée entre la découverte de la tumeur et la 1ère consultation

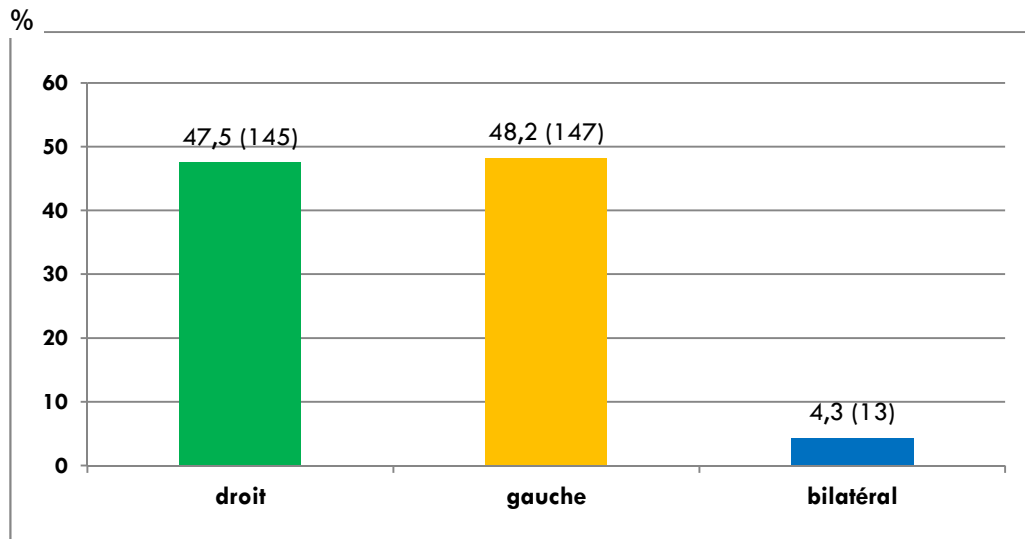
Après la découverte de la tumeur, la consultation a été immédiate (≤ 3 mois) pour la majorité des patientes (42%), mais pour certaines, environ chez 17% des patientes (n=53), la tumeur a été négligée pendant des années (1 an et plus) (tableau XI)

Tableau XI : Répartition des cas selon la durée entre la découverte de la tumeur et la 1ère consultation (Oran 2018)

Durée	Nombre	(%)
≤ 3 mois	129	42,2
3-6mois	73	23,9
6-9mois	23	7,5
9-12mois	27	8,9
>1an	53	17,4
Total	305	100,0

1.6.4 Répartition des cas selon le coté du sein atteint

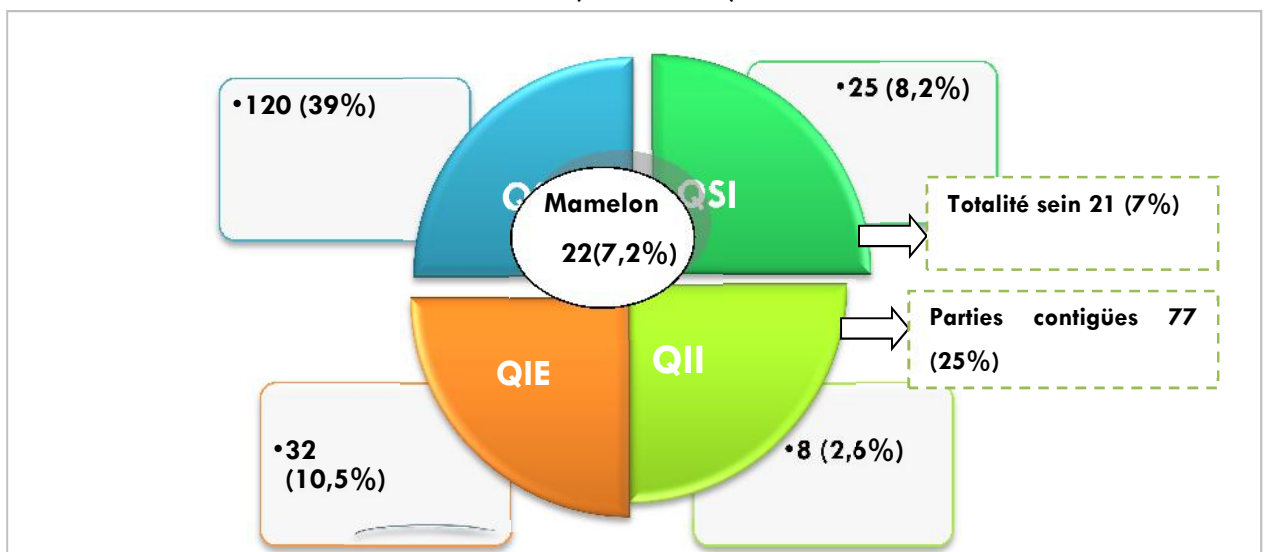
Figure 25 : Répartition des cas selon le coté du sein atteint chez les patientes (Oran 2018)



Le sein droit et le sein gauche sont touchés presque de façon identique (47,5% vs 48,2 %). Alors que la bilatéralité de l'atteinte est retrouvée chez 13 patientes avec une fréquence de 4,3% (Figure 25).

1.6.5 Sièges de la tumeur

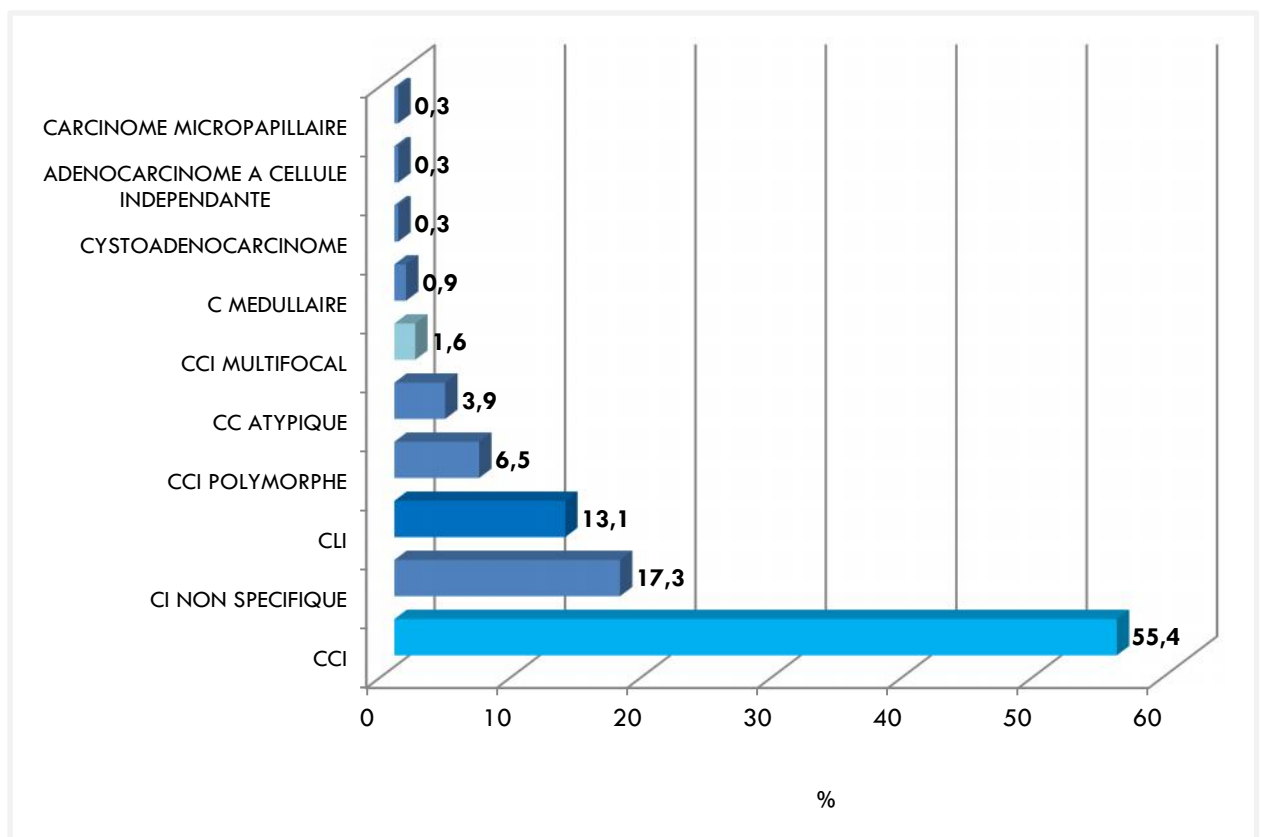
Figure 26 : Répartition selon le siège de la tumeur chez les patientes (Oran 2018)



Cent vingt patientes ont découvert leurs tumeurs au niveau du quadrant supéro-externe (QSE) avec une fréquence de 39%, le deuxième siège de la tumeur le plus retrouvé est le quadrant inféro-externe (QIE) avec une fréquence de 10.5%. (Figure 26)

1.6.6 Type histologique de la tumeur

Figure 27: Répartition selon le type histologique de la tumeur chez les patientes (Oran 2018)



Le type histologique de la tumeur le plus fréquemment retrouvé chez les patientes est le carcinome canalaire infiltrant (CCI), suivi du carcinome infiltrant non spécifique (n=53), alors que le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) se positionne au 3^{ème} rang avec une fréquence de 13%

1.6.7 Répartition des cas selon le grade, classification TNM et stade tumoral

- Le grade tumoral

La différenciation de la tumeur est appréciée par le grade Scarff-Bloom et Richardson (SBR), le grade I pour les tumeurs très différenciées (de bon pronostic), grade II pour les tumeurs moyennement différenciées et grade III pour les tumeurs faiblement différenciées (de mauvais pronostic)

Tableau XII: Répartition des cas selon le grade tumoral chez les patientes (Oran 2018)

Grade tumoral	Effectif	%
Grade I	3	1
Grade II	186	61
Grade III	114	37,3
Indéterminé	2	0,7
Total	305	100

Le tableau montre que le grade II est le plus fréquent avec une fréquence de 61%, il est considéré comme de pronostic incertain, les tumeurs faiblement différenciées (grade III) représente une fréquence de 37%.

Alors que le grade I, qui représente les tumeurs très différenciées (de bon pronostic) n'est retrouvé que chez 1% (n=3) des patientes.

- **La classification TNM (Tumor-Node-Metastases) et stade tumoral**

La classification **T** (taille) **N** (ganglions) **M** (métastases) permet de regrouper les patientes en 4 stades pronostiques :

Stade 0 : tumeur infraclinique

Stade I: tumeur < 2cm, localisée (N0, M0) ;

Stade II : tumeurs T1 T2 N1 ou T2 T3 N0 ;

Stade III : tumeurs T3 N1, T4, T N2 N3 ;

Stade IV: tumeurs métastasées.

Tableau XIII : Répartition selon le stade tumoral chez les patientes (Oran 2018)

Stade tumoral	Nombre	%
Stade I	38	12,5
Stade II	93	30,5
Stade III	107	35
Stade IV	64	21
Indéterminé	3	1
Total	305	100

Les patientes sont diagnostiquées à différents stades, la majorité 35% (n=107) appartient au stade III, et 21% (n=64) appartiennent au stade métastatique (stade IV).

Les stades I et II, représentent respectivement les fréquences suivantes 12,5% et 30,5%

Tableau XIV : répartition des cas selon la classification TNM (Oran 2018)

Classification TNM	Nombre	(%)
Taille tumorale(Tumor)		
- T1 (≤ 2 cm)	66	21,6
- T2 (2-5cm)	124	40,7
- T3 (sup à 5 cm)	36	11,8
- T4 (extension thoracique ou peau)	77	25,2
- Indéterminé	2	0,7
Envahissement ganglionnaire (Node)		
- N0 absence	98	32
- N1= 1-3 gg	100	33
- N2 = 4-9gg	87	28,5
- N3= sup à 10 gg	17	5,5
- Indéterminé	3	1
Métastase (M)		
- M0 (absence)	237	77,7
- M1 (présence)	64	21
- Indéterminé	4	1,3

Chez les patientes classées selon la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et la présence de métastase, la majorité (n=124) présentent une taille tumorale entre 2 à 5 cm, présence d'atteinte ganglionnaire est retrouvée chez 68% des patientes, et la présence des métastases est retrouvée chez de 21% des patientes.

1.6.8 Caractéristiques biologiques des tumeurs

L'étude des Récepteurs hormonaux (R. Oestrogénique et R. Progestatifs) s'effectue sur des prélèvements tumoraux obtenus sur pièce opératoire, soit par biopsie chirurgicale ou cyto-ponction avant toute intervention, cette étude fait appel aux méthodes immuno - enzymologiques (ELISA) ou aux méthodes immuno - cytochimiques, dont la mesure donne une information directe quant au degré d'hormono-dépendance de la tumeur. (Tableau XV)

Tableau XV : Répartition selon les caractéristiques biologiques des tumeurs (Oran 2018)

	Nombre	(%)
Récepteurs hormonaux		
- RH+	210	69
- RH-	87	28,5
- Indéterminé	8	2,5
L'oncogène HER2		
- HER2+	120	39.5
- HER2-	162	53
- HER2 (incertain)	15	5
- Indéterminé	8	2.5
L'antigène KI67		
- KI67 (<20%)	134	44
- KI67 (≥20%)	113	37
- Indéterminé	58	18

1.6.9 La classification moléculaire

Les études biologiques de profil génomique ont permis récemment la classification des cancers du sein en 4 groupes: luminal A et B, HER2, triple négatives (basal – like). (Tableau XVI). La technique utilisée est l'immunohistochimie qui permet d'identifier et de localiser des protéines spécifiques sur une coupe de tissu qui est préalablement fixée au formol [135]

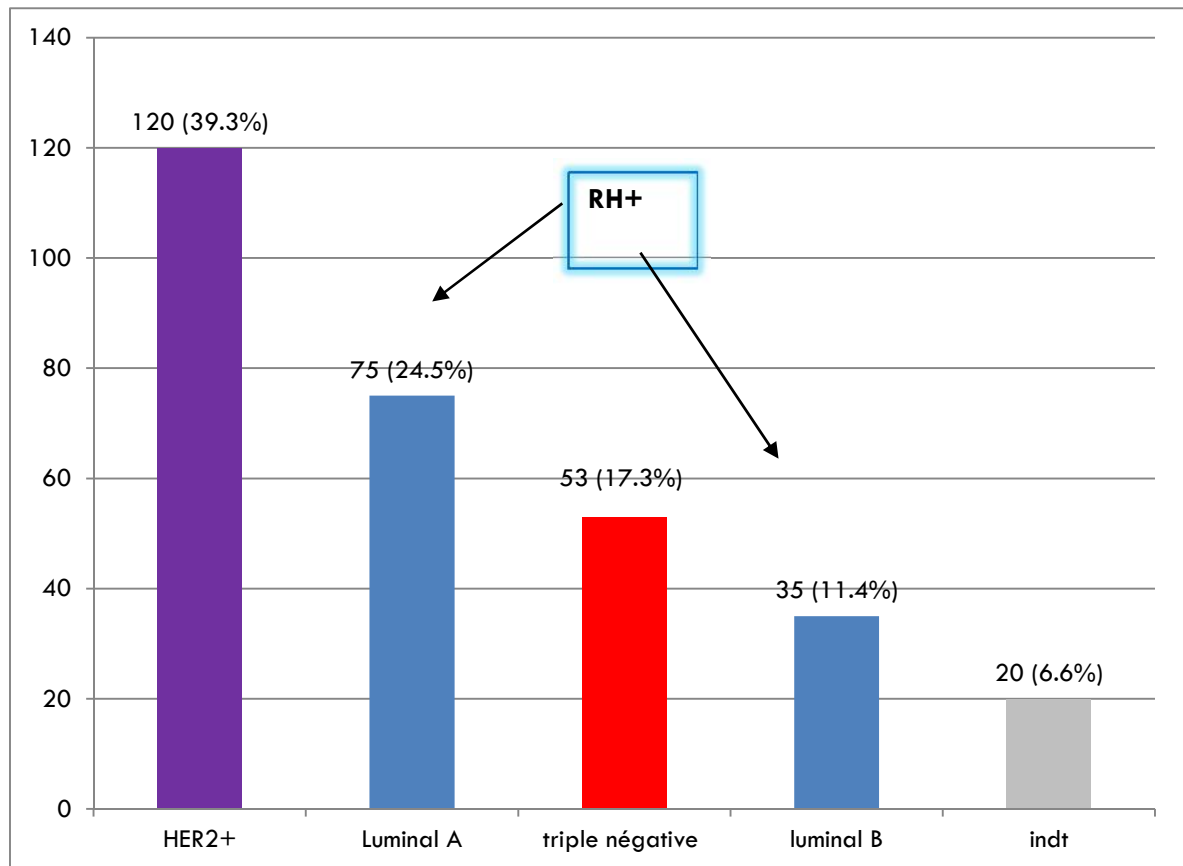
Tableau XVI : Classification moléculaire des cancers du sein

<i>Luminal A</i>	RO+/RP+, HER2 –, Ki67 14%
<i>Luminal B</i>	RO+/RP+/HER2+ ou RO+ /RP+ /HER2– , Ki67 14%
<i>HER2</i>	RO– / RP–, HER2+
<i>Basal ou triple négatif</i>	RO–/RP–/HER2–

(Camilo et Thomas, 2016) [136]

Dans notre série, le profil moléculaire de nos patientes est comme décrit dans la (Figure 29)

Figure 28: Répartition des patientes selon le profil moléculaire (Oran2018)



Le groupe de tumeur à récepteurs hormonaux positifs (luminal A et B) représente un pourcentage de 35,9. Le groupe HER2+ est le type prédominant avec un pourcentage de 39,3, les triples négatives représentent une fréquence de 17,4%, ces deux catégories, le HER2 et le *basal like* sont de mauvais pronostic.

1.7 Conduite thérapeutique

Tableau XVII : Répartition des cas selon le premier traitement reçu (Oran 2018)

Traitements	Nombre	%
Traitement reçu en premier		
- Chirurgie	192	63
- Chimiothérapie + thérapie ciblée	111	36,4
- Radiothérapie	1	0,3
- Hormonothérapie	1	0,3
Chirurgie mammaire		
- Non faite	84	27,5
- Patey	199	65,2
- Tumorectomie	21	7
- Mastéctomie De Propreté	1	0,3
Thérapie ciblée		
- Oui	102	33,4
- Non	191	62,6
Hormonothérapie		
- Oui	124	40,7
- Non	174	57,0
Chimiothérapie		
- Non faite	5	1,6
- Adj	187	61,3
- Néoadj	107	35,1
- Paliative	6	2,0

La chirurgie est dans la majorité des cas, la première étape ; d'une part son rôle est curatif, et d'autre part elle est le geste qui permet d'établir un pronostic clair, pour guider les autres traitements (radiothérapie, surtout la chimiothérapie, l'hormonothérapie, et les thérapies ciblées).

Le type de chirurgie le plus fréquemment recommandé est une mastectomie totale plus un curage ganglionnaire appelé communément Patey, la proportion de femmes qui ont bénéficié d'un Patey est de 65%, la tumorectomie est indiquée uniquement chez 7% (n=21) des patientes. La chimiothérapie adjuvante est indiquée chez 187 patientes ; pour les 107 autres patientes, elles ont bénéficié d'une chimiothérapie néo adjuvante.

1.8 Analyse descriptive des facteurs hormonaux et reproductifs :

1.8.1 Les facteurs hormonaux

Tableau XVIII : Répartition des cas selon les facteurs hormonaux (Oran 2018)

Facteurs	Nombre	(%)	
Age des premières règles la médiane =13 ans [9-20 ans]			
- <12	118	28,7	
- 12-13	60	19,7	
- >13	127	41,6	
Statut ménopausique (jour de l'enquête)			
- Peri ménopause	67	22	
- Prémenopause	5	1,5	
- Ménopause naturelle	140	46	
- Ménopause post chimiothérapie	87	28,5	
- Ménopause provoquée (hystéro+ annexectomie)	5	2	
Age de la ménopause naturelle (n=140)			
- <46ans	33	10,8	(23,6)
- 46-53ans	89	29,2	(63,6)
- ≥ 54 ans	18	6	(12,9)
Prise de contraception orale (CO)			
- Oui	219	71,8	
- Non	86	28,2	
Durée de la prise des CO (n=219) durée médiane = 10 ans [1-30 ans]			
- <5	61	20	(28,0)
- 5-9	39	12,8	(17,9)
- 10-14	50	16,4	(22,9)
- ≥15	68	22,3	(31,2)
Age de la prise des CO (n=219) âge moyen : 26±0,8ans			
- <20	39	13	(18)
- 20-25	77	25	(35)
- 26-29	46	15	(21)
- ≥30	57	19	(26)

L'âge des 1^{ères} règles (< 12 ans) est retrouvé chez 118 patientes (28%), un pourcentage de 72 des femmes questionnées confirment avoir pris des contraceptifs oraux. Chez 95% des patientes, le type utilisé est une pilule combinée oestro-progestative.

La durée d'utilisation des CO dépasse les 15 ans chez la majorité des patientes (22.3%). La moyenne d'âge des patientes au moment de la prise est estimée à 26±0,8 ans. (Tableau XVIII).

1.8.2 Facteurs reproductifs

Tableau XIX : Répartition des cas selon les facteurs reproductifs (Oran 2018)

Facteurs	Nombre	(%)	
Parité			
- Oui	257	84,3	
- Non	48	15,7	
Nombre d'enfants médiane =3 enfants			
- 0 (nullipare)	48	16	
- 1-2	94	31	
- 3-4	92	30	
- ≥5	71	23	
Age à la première grossesse médiane d'âge =23 ans (n = 257)			
- <20	59	19	(22,8)
- 20-24	97	32	(37,5)
- 25-29	59	19	(22,8)
- ≥30	44	14	(17,0)

Les femmes nullipares (0 enfant) représentent un pourcentage de 16 (n=48), le nombre médian d'enfants par femme est de 3. L'âge moyen des patientes à leur première grossesse est de 24 ± 0.7 ans, la plupart des patientes (n=97) avaient 20-24 ans à leur 1^{ère} grossesse.

1.8.3 Allaitement

Tableau XX : Répartition selon la pratique et la durée de l'allaitement (Oran 2018)

Facteurs	Nombre	%	
Pratique de l'allaitement			
- Oui	220	72	
- Non	85	28	
Durée d'allaitement (n=220) médiane =18 mois [0-240 mois]			
- <6mois	56	18,4	(25,4)
- 6-12mois	37	12,1	(16,8)
- 13-24mois	41	13,4	(18,6)
- ≥25mois	90	29,5	(40,9)

Soixante-douze pour cent des patientes ont allaité leurs enfants, la durée d'allaitement varie considérablement d'une femme à une autre.

1.9 Analyse des facteurs liés à l'hygiène et mode de vie :

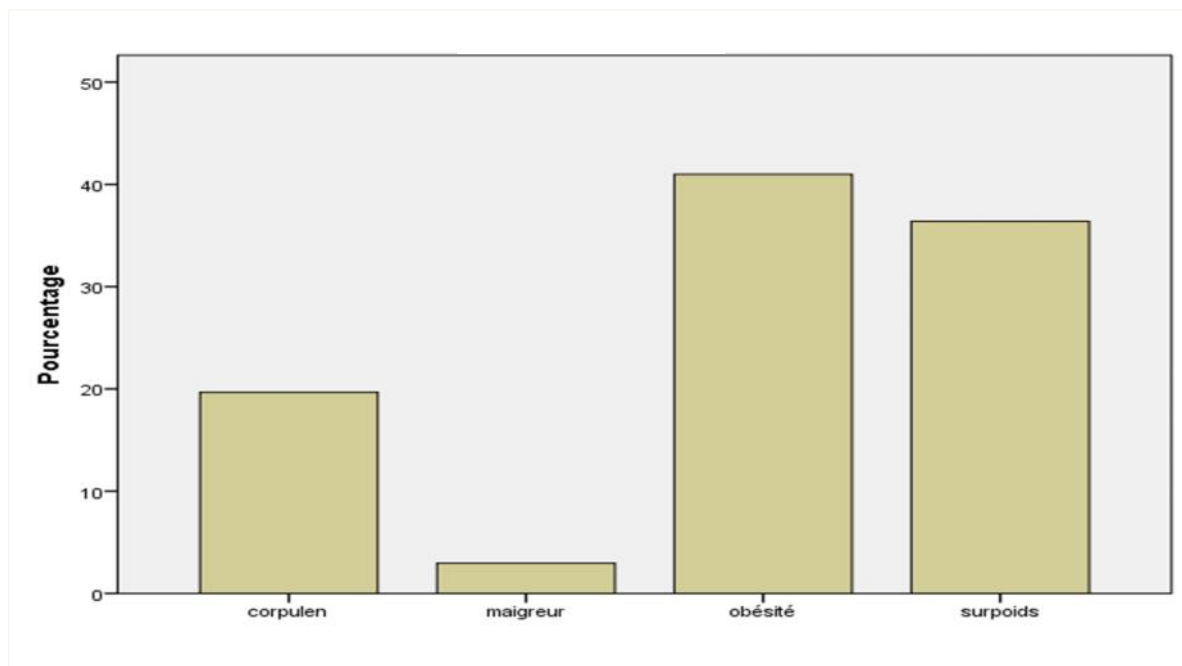
Tableau XXI : Répartition des cas selon facteurs liés à l'hygiène et mode de vie (Oran 2018)

Facteurs	Nombre	%	
Indice de Masse Corporel (IMC)			
- < 18,5 (maigreur)	9	3	
- 18,5-24,9 (normal)	64	21	
- 25-29,9 (surpoids)	107	35	
- >30 (obésité)	125	41	
Niveau d'activité			
- Très active	40	13	
- Active	168	55	
- Moyennement active	84	27,5	
- Activité faible	13	4,5	
Pratique activité sportive			
- Oui	50	16,4	
- Non	255	83,6	
Consommation de tabac			
- Oui	7	2,3	
- Non	298	97,7	
Tabac passif durée moyenne d'exposition= 18.3± 2 ans			
- Oui	128	42	
- Non	177	58	
Degré exposition tabac passif (n= 128)			
- Elevé (> 1.5 paquets /j)	50	16,4	(39,0)
- Moyen (1-1.5 paquet/j)	53	17,4	(41,5)
- Faible (<1 paquet)	25	8,2	(19,5)
Durée exposition tabac passif			
- < 1 ans	1	0,3	(0,7)
- 1-5ans	19	6,2	(14,8)
- >5ans	107	35	(83,5)
Consommation alcool			
- Oui	3	1	
- Non	302	99	

L'indice de masse corporel (IMC) est un indicateur validé par l'OMS, il est calculé en divisant le poids par la taille au carré. (kg.m^{-2}). Chez notre population de cas, la taille moyenne est estimée à $160,3 \pm 0,6$ cm, alors que le poids moyen il est de $74,4 \pm 1,6$ kg.

La majorité des patientes sont obèses (IMC>30) représentant une fréquence de 41%, l'IMC moyen calculé est de $28,9\pm 0,6$ et seulement 64 patientes avaient un poids normal. (Figure 29)

Figure 29 : Répartition des cas selon les IMC des patientes (Oran 2018)



Les patientes qui pratiquent ou qui ont pratiqué une activité sportive dans le passé représentent un pourcentage assez faible de 16,4% (n=50).

La consommation de tabac a concerné 7 (2,3%) patientes, alors que 42 % d'entre elles sont exposées à un tabagisme passif, pour la majorité (83,5%), la durée d'exposition dépasse les 5 ans.

2. Analyse univariée

Elle permet l'analyse des liaisons entre chacune des variables explicatives et la variable dépendante; les *odds-ratios* calculés sont bruts. Deux catégories de variables explicatives pourront être intégrées dans un **modèle de départ** : celles pour lesquelles l'association avec la variable dépendante est suffisamment forte sans toutefois être trop stricte afin de ne pas omettre d'éventuels facteurs de confusion (p-value inférieure ou égale à 0,20, et non pas 0,05, seuil habituellement retenu). En analyse univariée, les différents facteurs étudiés dans notre étude sont :

- Niveau socio-économique
- Niveau scolarité
- Situation matrimoniale
- Profession
- Travail de nuit
- Dyslipidémie
- Prise d'antidépresseur
- Mammographie
- Diabète
- HTA
- Ovariectomie
- Pathologie bénigne du sein
- Avoir subi une biopsie ou opération au niveau du sein
- Antécédent cancer sein dans la famille
- Nombre de famille avec cancer du sein
- Le degré d'apparenté avec la famille ayant un cancer du sein
- Apparenté 1^{er} degré ayant un cancer du sein
- Cancer du sein chez la famille de moins de 45 ans
- Antécédent d'autres cancers dans la famille
- Nombre de famille ayant d'autres cancers
- Le degré d'apparenté avec la famille ayant d'autres cancers
- Cancer du côlon dans la famille
- Cancer de la prostate dans la famille
- Age 1^{ère} règles
- Age ménopause
- Prise des contraceptifs oraux(CO)
- Durée de prise des CO
- Age début de la prise des CO
- Age 1^{ère} grossesse
- Allaitement
- Durée d'allaitement
- Parité
- Indice de masse corporel (IMC)
- Consommation tabac
- Exposition au tabac passif
- Degré d'exposition au tabac passif
- Durée exposition au tabac passif
- Pratique de sport
- Consommation d'alcool

2.1 Etude des facteurs socio- économiques

Tableau XXII : Analyse univariée des facteurs socio-économiques selon la régression logistique conditionnelle des facteurs de risque du cancer du sein avec estimation des OR brut et IC_{95%} (Oran 2018)

Facteurs	Cas Nbr / %	Témoins Nbr / %	OR (brut)	IC 95%	Seuil P
Niveau de scolarité					0,08
- Aucun	39 (6,4)	44 (7,2)	1,09	[0,5-2,1]	0,7
- Primaire	71 (11,6)	60 (9,8)	1,3	[0,7-2,4]	0,2
- Moyen	87 (14,3)	64 (10,5)	1,6	[0,9-2,8]	0,07
- Secondaire	66 (10,8)	86 (14,1)	0,9	[0,5-1,6]	0,7
- Universitaire *	42 (6,9)	51 (8,4)	-	-	-
Niveau Socioéconomique					0,0026
- Mauvais	86 (14,1)	51 (8,4)	2,1	[1,3-3,4]	0,002
- Moyen	138 (22,7)	153 (25,1)	1,1	[0,8-1,7]	0,4
- Bon *	80 (13,1)	101 (16,6)	-	-	-
Situation matrimoniale					0,05
- Célibataire *	35 (5,7)	34 (5,6)	-	-	-
- Mariée	196 (32,1)	221 (36,2)	0,8	[0,5-1,4]	0,5
- divorcée	34 (5,6)	18 (3)	1,8	[0,8-3,7]	0,1
Profession					
- Non*	175 (28,7)	165(27)	-	-	-
- Oui	130 (21,3)	140(23)	0,8	[0,6-1,2]	0,3
Travail de nuit					
- Non*	90(41,1)	129(58,9)	-	-	-
- Oui	12 (50)	12(50)	1,4	[0,6-3,3]	0,4

* Réf : classe de référence

L'analyse univariée des facteurs socio-économiques selon la régression logistique conditionnelle retrouve une association positive et significative pour certains facteurs à savoir le niveau de scolarité, le niveau socio-économique, situation matrimoniale

2.2 Antécédents personnels :

Tableau XXIII : Analyse univariée des facteurs personnels selon la régression logistique conditionnelle des facteurs de risque du cancer du sein avec estimation des OR bruts et IC_{95%} (Oran 2018)

Facteurs	Cas (n=305) Nbr / %	Témoins (n=305) Nbr / %	OR (brut)	IC 95%	Seuil p
Pathologie du sein					
- Non *	235 (45)	274 (38)	-	-	-
- Kystes-mastose fibrokystique	31 (5,1)	18 (3)	2,3	[1,1-4,4]	0,01
- Nodule –fibroadénome	39 (6,4)	13 (2,1)	3,7	[1,8-7,3]	0,0001
Biopsie /opéré					
- Non *	289 (47,4)	296 (48,5)	-	-	-
- Oui	16 (2,6)	9 (1,5)	1,7	[0,8-3,4]	0,1
Diabète					
- Non *	267(43,8)	257(42,1)	-	-	-
- Oui	38(6,2)	48(7,9)	0,7	[0,4-1,2]	0,2
HTA (n=604)					
- Non *	235 (38,7)	239(39,4)	-	-	-
- Oui	67 (11)	66(10,9)	1,02	[0,6-1,5]	0,9
Dyslipidémie (n=188)					
- Non *	86(14,1)	228(37)	-	-	-
- Oui	20(3,3)	48(7,9)	1,1	[0,5-2,5]	0,6
Ovariectomie (n=610)					
- Non *	295(48,4)	298(48,9)	-	-	-
- Oui	10 (1,6)	7(1,1)	1,4	[0,5-3,7]	0,4
Prise d'Antidépresseur					
- Non *	262(43)	262(43)	-	-	-
- Oui	42(6,9)	43(7)	0,9	[0,6-1,5]	0,09
Mammographie					
- Non *	189(31)	195(32)	-	-	-
- Oui	58(9,5)	110(18)	0,5	[0,3-0,8]	0,01

* Réf : classe de référence

Les facteurs de risque qui sont associés au cancer du sein selon l'analyse univariée sont les antécédents de pathologies du sein, la biopsie du sein, la prise d'antidépresseurs et la mammographie revenue comme facteur protecteur.

2.3 Antécédents familiaux

Tableau XXIV: Analyse univariée des facteurs familiaux selon la régression logistique conditionnelle des facteurs de risque du cancer du sein avec estimation des OR bruts et IC_{95%} (Oran 2018)

Facteurs	Cas (n=305) Nbr / (%)	Témoins (n=305) Nbr / (%)	OR (brut)	IC 95%	Seuil P
Cancer du sein chez la famille					
- Non *	188 (30,8)	236 (38,7)	-	-	-
- Oui	117 (19,2)	69 (11,3)	2	[1,4- 2,9]	0,0001
Nombre du cancer du sein chez famille					
0 *	189(44,3)	238(55,7)	-	-	-
1 - 2	102(61,4)	64(38,6)	1,9	[1,3 -2,8]	0,0001
≥3	14(82,4)	3(17,6)	5,6	[1,5-19,7]	0,007
Degré de parenté cancer sein famille					
- Non *	189(44,5)	236(55,5)	-	-	-
- 1D**	43(74,1)	15(25,9)	4,1	[2,0-8,2]	0,0001
- 2D	41(60,3)	27(39,7)	1,9	[1,1-3,3]	0,012
- 3D	32(54,2)	27(45,8)	1,3	[0,7-2,3]	0,26
Parente 1^{er} degré ayant cancer sein chez la famille				0,0003	
- Non *	263(47,6)	290(52,4)	-	-	-
- Mère	14(63,6)	8(36,4)	2	[0,7-5,1]	0,14
- Sœur	24(80)	6(20)	4,7	[1,7-12,5]	0,002
Cancer du sein chez famille < 45 ans					
- Non *	38 (18,8)	164 (81,2)	-	-	-
- Oui	61 (67)	30 (33)	8,7	[5-15,3]	0,001

* Réf : classe de référence ** D degrés

Le risque familial de cancer est significativement associé au cancer du sein dans notre population oranaise, ce risque est influencé le nombre de famille atteint, ainsi que le degré de parenté et l'âge du début du cancer

Antécédents familiaux (suite)

Tableau XXIV: Analyse univariée des facteurs familiaux selon la régression logistique conditionnelle des facteurs de risque du cancer du sein avec estimation des OR bruts et IC_{95%} (Oran 2018) (Suite)

Variables	Cas (n=305) Nbr / (%)	Témoins (n=305) Nbr / (%)	OR (brut)	IC 95%	Seuil P
Autres Cancers chez la famille					
- Non *	163 (26,7)	199(32,6)	-	-	-
- Oui	139 (22,8)	106 (17,4)	1.5	[1,1– 2,1]	0,008
Nombre de cancers chez famille					
0 *	168(45,8)	199(54,2)	-	-	-
1 - 2	114(54)	97(46)	1,3	[0,9 -1,9]	0,06
≥3	23(71,9)	9(28,1)	3	[1,3- 7]	0,007
Degré de parenté cancer famille					
- Non *	167(32,4)	198(27,3)	-	-	-
- 1D**	78(62,9)	46(37,1)	2,2	[1,4-3,6]	0,001
- 2D	45(47,4)	50(52,6)	1	[0,6-1,5]	0,8
- 3D	15(57,7)	11(42,3)	1,7	[0,7- 4]	0,1
Cancer du côlon chez la famille					
- Non *	275(48)	298(52)	-	-	-
- Oui	30(81,1)	7(18,9)	4,8	[2-11,6]	0,0001
Cancer de la prostate chez famille					
- Non *	288 (49,7)	292 (50,3)	-	-	-
- Oui	17 (56,7)	13 (43,3)	1,3	[0,6-2,6]	0,46

* Réf : classe de référence ** D degrés

Le cancer du côlon chez la famille, constitue un facteur de risque du cancer du sein pour notre population d'étude.

2.4 Facteurs hormonaux et reproductifs

Tableau XXV: Analyse univariée des facteurs hormonaux et reproductifs selon la régression logistique conditionnelle des facteurs de risque du cancer du sein avec estimation des OR bruts et IC_{95%} (Oran 2018)

Facteurs	Cas (n=305) Nbr / (%)	Témoins (n=305) Nbr / (%)	OR (brut)	IC 95%	Seuil P
Age aux 1ères règles					
- < 12 ans	118(49,8)	119(50,2)	1	[0,7-1,4]	0,9
- 12-13ans	60 (51 ,7)	56(48,3)	1,1	[0,6– 1,7]	0,6
- > 13ans *	127 (49,4)	130(50,6)	-	-	-
Ménopause (Naturelle)					
- Non *	165(47,8)	180(52,2)	-	-	-
- Oui	140(52,8)	125(47,2)	1,2	[0,8– 1,6]	0,22
Age ménopause (n=208)					
- <46 *	33(44,6)	41(55,4)	-	-	-
- 46 – 53	89(56,7)	68(43,3)	1,9	[0,9 -3,7]	0,06
- ≥54	18(52,9)	16(47,1)	1,9	[0,7- 4,9]	0,1
Prise de contraceptifs oraux (CO)					
- Non *	86(45,5)	103(54,5)	-	-	-
- Oui	219(52)	202(48)	1,2	[0,9-1,8]	0,1
Durée de la prise des CO					
- <5 *	61(50,4)	60(49,6)	-	-	-
- 5-9	39(47,6)	43(52,4)	0,5	[0,2-1,0]	0,06
- 10-14	50(50)	50(50)	0,7	[0,4-1,4]	0,4
- ≥15	68(58,6)	48(41,4)	1,1	[0,6-2,1]	0,6
Age début des CO					
- <20	39(60)	26(40)	1,4	[0,6-2,8]	0,35
- 20-25 *	77(48,4)	82(51,6)	-	-	-
- 26-29	46(51,7)	43(48 ,3)	1,1	[0,5-2,2]	0,6
- ≥30	57(52,8)	51(47,2)	1,3	[0,7-2,4]	0,3

* Réf : classe de référence

Selon l'analyse univariée, les facteurs revenus liés significativement au cancer du sein au risque de 20% sont : l'Age à la ménopause, prise des contraceptifs oraux et la durée de la prise des CO.

Tableau XXV : Analyse univariée des facteurs hormonaux et reproductifs selon la régression logistique conditionnelle avec estimation des OR brut et IC_{95%} (Oran 2018) (Suite)

Facteurs	Cas (n=305) Nbr / (%)	Témoins (n=305) Nbr / (%)	OR (brut)	IC 95%	Seuil P
Age 1^{ère} grossesse					
- <20	59(51,3)	56(48,7)	1	[0,5-1,9]	0,8
- 20-24	97 (51 ,9)	90(48,1)	1,2	[0,7– 2]	0,5
- 25-29 (réf)	59 (49,2)	61 (50,8)	-	-	-
- ≥30	44(50)	44(50)	0,9	[0,4-1,7]	0,8
Allaitement					
- Non (réf)	85(52,5)	77(47,5)	-	-	-
- Oui	220(49,1)	228(50,9)	0,8	[0,6-1,2]	0,4
Durée d'allaitement					
- ≤24mois (réf)	134(55,8)	106(44,2)			
- > 24mois	90 (42,5)	122(57,5)	0,5	[0,4-0,8]	0,005
Parité					
				0,14	
- Nullipare	48(47.1)	54(52.9)	1,1	[0,6-1,7]	0,6
- 1-2 enfants	94(57)	71(43)	1.6	[1,0-2.4]	0,02
- 3-4 enfants (réf)	92(45.3)	111(54.7)	-	-	-
- ≥5 enfants	71(50.7)	69(49.3)	1.1	[0,7-2,0]	0,5

* Réf : classe de référence

Dans notre population, la durée d'allaitement supérieur à 24 mois constitue un facteur protecteur.

2.5 Facteurs liés à l'hygiène de vie

Tableau XXVI: Analyse univariée des facteurs liés à l'hygiène de vie selon la régression logistique conditionnelle avec estimation des OR brut et IC_{95%} (Oran 2018)

Facteurs	Cas (n=305) Nbr / (%)	Témoins (n=305) Nbr / (%)	OR (brut)	IC 95%	Seuil P
Indice de masse corporel (IMC)					
- < 18,5 (maigreur)	9(75)	3(25)	5,2	[1,3-20,9]	0,017
- 18,5-24,9 (normal) *	64 (38 ,6)	102(61,4)	-	-	-
- 25-29,9 (surpoids)	107 (50,5)	105(49,5)	1,5	[1,0-2,3]	0,026
- >30 (obésité)	125(56,8)	95(43,2)	2,1	[1,4-3,3]	0,0001
Tabac					
- Non *	298(48,5)	299(49)	-	-	-
- Oui	7(1,1)	6(1)	1,1	[0,3-3,4]	0,7
Tabac passif					
- Non *	177(29)	221(36,2)	-	-	-
- Oui	128(21)	84(13,8)	1,8	[1,3-2,6]	0,0002
Degré exposition tabac passif					
- Élevé	50(23,6)	23(10,8)	2,5	[1,5-4,3]	0,0001
- Moyen	53(25)	35(16,5)	1,8	[1,1-3,0]	0,008
- Faible	25(11,8)	26(12,3)	1,1	[0,6-2,0]	0,5
Durée exposition tabac passif					
- < 1ans	1(50)	1(50)	1,3	[0,8-2,3]	0,8
- 1-5ans	19(63,3)	11(36,7)	1,9	[0,9-4,1]	0,08
- >5ans	107(60,5)	70(39,5)	1,8	[1,3-2,7]	0,001
Sport					
- Non *	255(41,8)	234(38,4)	-	-	-
- Oui	50(8,2)	71(11,6)	0,6	[0,4-0,9]	0,033
Alcool					
- Non *	302(49,5)	303(49 ,7)	-	-	-
- Oui	3(0,5)	2(0,3)	1,5	[0,2-9,0]	0,5

* Réf : classe de référence

Un indice de masse corporel supérieur ou inférieur à la normal ainsi qu'une exposition au tabagisme passive constituent des facteurs de risque du CS, la pratique d'une activité sportive représente un facteur protecteur.

3. Analyse multivariée

Lors de l'analyse multivariée, toutes les variables qui sont significatives au seuil de 20% (lors de l'analyse univariée) vont faire partie du modèle de départ de la régression logistique, elle est réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 20.0

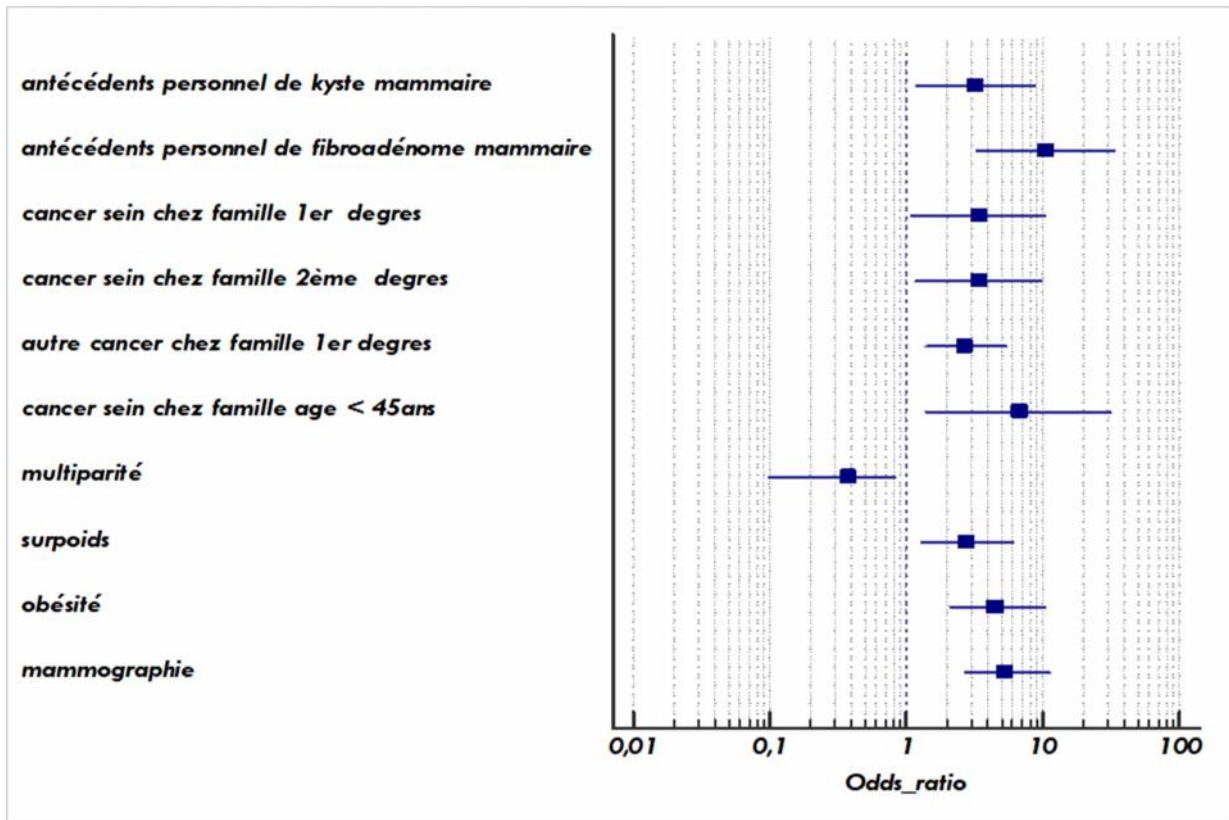
La procédure utilisée est celle en pas à pas descendante ou *backward elimination* (qui est la plus couramment utilisée), en utilisant la méthode BSTEP de WALD. Elle consiste à inclure toutes les variables sélectionnées au préalable et à retirer progressivement celles qui n'apportent pas suffisamment d'information au modèle. A la fin on sélectionne le modèle en laissant de côté les variables qui ne sont pas significatives au seuil de 5%. Les variables retenues pour cette étape sont les suivantes : (avec leurs p-value global)

Facteurs retenus pour l'analyse multivariée	Seuil p
Niveau socio-économique	P= 0.002
Niveau scolarité	(P= 0.08)
Situation matrimoniale	P= 0.05
Mammographie	P= 0.01
Pathologie bénigne du sein	P= 0.0001
Antécédent cancer sein dans la famille	P= 0.00001
Nombre de famille avec cancer du sein	P= 0.00001
Degré d'apparenté avec la famille ayant un cancer du sein	P= 0.00001
Cancer du sein chez la famille de moins de 45 ans	P= 0.001
Antécédent d'autres cancers dans la famille	P= 0.008
Degré d'apparenté avec la famille ayant d'autres cancers	P= 0.003
Cancer du côlon dans la famille	P= 0.0001
Parité	P= 0.14
Prise des CO	P= 0.13
Indice de masse corporel (IMC)	P= 0.0009
Exposition au tabac passif	P= 0.0002
Durée exposition au tabac passif	P= 0.002
Pratique de sport	P= 0.03

Tableau XXVII: Analyse multivariée selon la régression logistique conditionnelle à la recherche des facteurs liés au cancer du sein avec estimation des OR ajustés et IC_{95%} (Oran 2018)

Facteurs		Erreur standard	OR (ajusté)	IC 95%	Seuil P
Antécédents personnels de kystes mammaires	1,1	0,5	3,2	[1,2-8,8]	0,02
Antécédents personnels de fibroadénome mammaire	2,3	0,58	10,6	[3,3-33,3]	0,0001
Une parente au premier degré ayant un cancer du sein (mère, sœur, fille)	1,2	0,56	3,4	[1,1-10,5]	0,028
Une parente au second degré ayant un cancer du sein (grand-mère, tante, nièce)	1,2	0,51	3,5	[1,2-9,6]	0,016
Une parente au premier degré ayant un autre cancer	1,0	0,34	2,7	[1,4-5,3]	0,003
Cancer du sein chez famille < 45 ans	1,9	0,78	6,8	[1,4-31,5]	0,01
Multiparité (≥5 enfants)	- 0,9	0,38	0,38	[0,1-0,8]	0,013
Surpoids	1,0	0,38	2,8	[1,3-5,9]	0,007
Obésité	1,5	0,4	4,6	[2,1-10,2]	0,0001
Mammographie	1,7	0,3	5,4	[2,7-10,9]	0,0001
Constante	-8,9				

Figure 30 : Intervalle de confiance des facteurs de risque du cancer du sein dans la wilaya d'Oran 2018
(Selon le diagramme de Forest)



Lors de l'analyse multivariée, plusieurs facteurs de risque sont apparus liés significativement au cancer du sein chez la femme, à savoir le risque personnel de pathologie mammaire, la présence d'antécédents de kyste mammaire chez la femme l'expose à un risque de 3 ($p=0,02$), pour le fibroadénome mammaire le risque est multiplié par 10.

Le risque familial de cancer du sein et autres cancers, est aussi un facteur de risque de la population féminine d'Oran puisqu'il expose à un risque multiplié par 3, ce risque augmente à 6 si la parente atteinte d'un cancer du sein est âgée de moins de 45 ans au moment de diagnostic.

Le surpoids, l'obésité sont des facteurs avérés $OR= 2,8$ et $4,6$ et avec des intervalles rapprochés. La mammographie expose à un risque de 5 fois ; alors que le seul facteur protecteur retrouvé est la multiparité.

V. Discussion

1. Pourquoi ce choix ?

Cette thématique est d'actualité, la plupart d'entre nous connaissent une personne souffrant d'un cancer du sein, qu'il s'agisse d'un membre de la famille, d'une amie ou d'une connaissance. Face à un diagnostic de cancer du sein, de nombreuses femmes demandent « pourquoi moi ? ». Malheureusement, il n'existe pas de réponse évidente à cette question. Beaucoup de choses restent encore à découvrir au sujet du cancer du sein

Notre travail a ciblé un objectif bien défini, c'est l'étude des facteurs de risque du cancer du sein chez la population de la wilaya d'Oran.

Plusieurs facteurs qui influencent le risque du cancer du sein sont déjà établis ou pas encore par la communauté scientifique.

2. Points forts et points faibles de cette étude

La recherche de facteurs d'exposition au risque du cancer du sein est une recherche dans le passé, auprès des patientes et leurs témoins, ceci fait appel souvent à la mémoire, pour décrire les expositions à tel ou tel facteur, c'est ce qu'on appelle en épidémiologie un biais d'information ; pour le minimiser, on a questionné les proches (sœur, fille, ou autres), le médecin traitant, le psychologue du service, le dossier médical étaient des sources d'informations incontournables pour compléter notre questionnaire.

Pour obtenir des groupes cas-témoins les plus comparables possibles (sauf pour la pathologie étudiée), on a procédé à un appariement sur l'âge réalisé lors du déroulement de l'enquête c'est-à-dire choisir le témoin en fonction de l'âge du cas \pm 5ans (le maximum recommandé). Une interview face à face pour la plupart du temps à permis de mettre en confiance les femmes questionnées après avoir obtenu leurs consentement verbal, il ya eu très peu de refus pour être incluse dans l'étude que ce soit des patientes ou des témoins (représentant un pourcentage qui ne dépasse pas 1.5%), l'accès aux dossiers des patientes était facile que ce soit au niveau des services d'oncologie du CHUO ou le CAC

Dans le souci d'obtenir des groupes comparables des cas et témoins, nous avons pris une population de témoins recrutés en intra hospitalier (au niveau des différents services de du CHUO) et une autre population extra hospitalière recrutée au niveau des polycliniques.

Les témoins sont généralement, des malades, qui viennent pour une consultation ou sont hospitalisés, même les garde malades ou accompagnateurs étaient inclus, si les critères d'inclusions sont respectés.

3. Description du profil du cancer du sein des femmes oranaises

3.1 Facteurs socio-économiques et démographiques :

Age :

L'âge est un facteur de risque reconnu et commun à tous les cancers, le cancer du sein est rare avant 30 ans et augmente avec l'âge ^[101] ; dans notre étude l'âge moyen au diagnostic est de $50,13 \pm 1,2$ ans et la classe modale est entre 46-55 ans, la femme jeune (≤ 35 ans) représente un pourcentage de 12 (n=36), nos données rejoignent celles du registre du cancer d'Oran ^[122], d'autres études faites à Oran 2007-2008 ^[123], à Tlemcen en 2011-2013^[124] et les pays du Maghreb (Maroc)^[125]. Par contre en Afrique noire, certaines études montrent que le cancer du sein touche des femmes encore plus jeunes avec un âge moyen de 43,3 ans avec des âges extrêmes de 20-83 ans ^[126-127] Comparativement à l'Europe et à l'Amérique du Nord, l'âge médian de survenue des cancers du sein est plus avancé ^[128, 152]

Niveau de scolarité, situation matrimoniale, niveau socio-économique

Le pourcentage des femmes illettrées dans notre étude, est beaucoup plus faible comparé aux autres études, contrairement au pourcentage des femmes universitaires qui est plus important (14%) dans notre série qui compte aussi un faible pourcentage de femmes mariées et moins de femmes divorcées que les autres études suscitées, ces différences peuvent s'expliquer par la transition sociétale. (Tableau XXXII)

Tableau XXXII: comparaison des profils socioéconomiques des patientes selon les différents auteurs (Oran 2018)

	Notre étude 2018 (Oran)	Terki K ^[123] 2007 (Oran)	Hénaoui L ^[124] 2011 (Tlemcen)	Msolly A ^[129] 2011 (Tunis)
Niveau de scolarité (%)				
- Aucun	13	45,1	41,6	57,2
- Primaire	23	12,2	24,7	-
- Moyen	28	7,8	15,3	29
- Secondaire	22	7,8	11,3	10,7
- Universitaire	14	3,7	6,9	3
Situation matrimoniale				
- célibataire	11	10,5	11,6	11,6
- mariée	64	75,3	71,3	71,2
- divorcée	11	2,6	5,3	4,5
- veuve	11	11,6	11,5	1,7
Niveau socioéconomique				
- mauvais	28	-	24,7	-
- moyen	45	-	65,3	-
- bon	26	-	9,4	-

3.2 Clinique et circonstances de diagnostic

Découverte de la tumeur

L'autopalpation d'un nodule ou une masse au niveau de la glande mammaire, constitue dans notre étude, le motif de consultation le plus fréquent avec un pourcentage de 57,4 (n=175), nos résultats se rapprochent d'une étude faite en France trouvant un pourcentage de 54.

D'autres motifs sont cités par les patientes à savoir la sensation de douleurs au niveau du sein et/ou le l'épaule avec ou non présence d'adénopathie axillaire ou sus claviculaire présente chez 17,7% des patientes (n= 54).

Une mammographie de dépistage combinée ou non à une échographie a permis de découvrir la tumeur chez 27 patientes (9%), ce pourcentage est trois fois moins que le pourcentage retrouvé dans une étude française (28%)^[152]

L'analyse de la durée entre la découverte de la tumeur et la première consultation, a montré que la plupart des patientes 42,2% (n=129) ont rapidement été chez le médecin, cette durée ne dépasse pas 3 mois.

Malheureusement, 17,4 % (n=53) des patientes ont retardé la consultation au-delà d'une année pour plusieurs causes, soit par négligence, par peur de découvrir la maladie cancéreuse, ou bien par ignorance. Trente-cinq pour cent sont âgées de moins de 45 ans (13,2% ont un âge ≤ 35 ans), 17% (n=9) sont célibataires, pour la plupart n'ayant aucun niveau d'étude (43,3%) contre 9,4% ayant un niveau universitaire, 38% appartiennent à un mauvais niveau socio-économique (n=20). Plus de la moitié (51%), avaient déjà des métastases (stade IV), on peut conclure que le retard dans le diagnostic constitue un facteur de mauvais pronostic.

Localisation de la tumeur

Selon le côté atteint :

Le cancer du sein n'a pas de préférence particulière pour le sein droit ou gauche, les deux sont touchés avec presque une même fréquence 47,5% pour le droit et 48.2% pour le gauche, la différence n'est pas significative dans notre étude. Nos résultats diffèrent d'autres études faites à Oran, l'une d'elles montre la prédominance du sein gauche avec une fréquence de 52,5% [130] et l'autre c'est le sein droit (52,5%) [123].

Bilatéralité de la tumeur

Certaines patientes ont présenté des tumeurs bilatérales touchant les deux seins à la fois représentant un pourcentage de 4,3 (n=13) ; nos résultats concordent avec celle d'une étude à caractère régional faite en 2006 à Oran [130] la bilatéralité est de 4.4%, la différence est significative avec les résultats de l'étude de l'EHU ou la bilatéralité est estimée à 0,6% [123].

L'analyse du profil épidémiologique des patientes ayant des tumeurs bilatérales montre que plus de la moitié des patientes (n=7) sont mariées et 23% (n= 3) sont célibataires, l'âge moyen est de 48ans, la tranche d'âge ≤ 45 ans représente 46% (n=6). Huit femmes sur 13 (61,5%) ont des antécédents personnels de

pathologie du sein et 31% ont rapporté la notion du cancer du sein familial (âge début de cancer ≤ 45 ans chez la famille), effectivement, la littérature montre que le risque est autant plus important que l'antécédent familial du cancer du sein est apparu jeune ou qu'il était bilatéral [131, 132]

La présence d'un autre cancer chez la famille est documentée chez 38,4% (n=5), la tumeur est découverte à des stades avancés à pronostic péjoratif (stade III et IV) chez 84,4% des patientes. Il y'avait deux patientes triples (-). Plus de la moitié (69%) sont obèses, ou en surpoids et aucune patiente n'a pratiqué à une activité sportive dans sa vie.

Siège de la tumeur

La tumeur siège pour la majorité des patientes au niveau du quadrant supéro-externe (QSE) avec un pourcentage de 39 (n=120), ce qui correspond aux données de la littérature. Sept pour cent des patientes (n=21) sont venues à la consultation avec un sein totalement envahi par la tumeur, cette situation catastrophique est expliquée la plupart du temps, par la négligence, la mauvaise prise en charge de la patiente tout en incriminant plusieurs facteurs (socio-économique, sanitaire et culturel). Les patientes sans niveau scolaire représentent un pourcentage de 47,6 et 19% sont des universitaires, avec un âge moyen de 48 ans et la moitié de ces patientes (n=10) ont un âge inférieur à 45ans.

3.3 Anatomopathologie

Type histologique

Le carcinome canalaire infiltrant (M8500/3)³, constitue le type histologique le plus fréquent chez nos patientes, il représente 55,4%, rejoignant ainsi les données de la littérature, mais il reste plus faible par rapport aux autres études, une étude faite à Oran et à Tlemcen entre 2002 et 2006 retrouvant un pourcentage de 80 [130], également une étude sénégalaise et une autre vietnamienne, retrouvent des taux plus importants de CCI (93,1% et 70%) [126, 138]. Le carcinome lobulaire infiltrant (code

³ Code morphologique selon la classification international des maladies en oncologie CIMO version 3

8520/3), vient en 3^{ème} position juste après le carcinome canalaire non spécifique (17,3%), il représente dans notre étude un pourcentage de 13 (seulement 2,7% dans l'étude vietnamienne). [138]. Le carcinome canalaire multifocal quant à lui représente une fréquence de 1,5% (n=5).

Grade et stade tumoral

La différenciation tumorale est appréciée par le grade de Scarff et Bloom, dans notre série seulement 1% des patientes sont diagnostiquées à un grade I (c'est à dire très bien différencié et bon pronostic), notre taux est très bas comparativement aux données de la littérature [133, 138], on trouve surtout le moyennement et faiblement différencié (GII et GIII) avec des fréquences respectives de 61% et 37,3%, le grade III (tumeur agressive et de mauvais pronostic) est très fréquent, dépassant les données de l'étude vietnamienne 44% pour le grade II et 16,7% pour le grade III [138]. Les tumeurs inférieures à 2 cm sans envahissement ganglionnaire ont concerné 12,5% des patientes dans notre étude, contre 41% dans l'étude française [152]

Presque un quart (21%) des patientes, sont malheureusement diagnostiquées au stade IV (métastatique), comparativement avec d'autres études, une faite au Sénégal, retrouve une fréquence plus faible (17,6%) [126], et selon une autre étude faite en France, seulement 7% s'inscrivent dans le cadre d'une symptomatologie métastatique [152]; alors qu'en Asie (Vietnam) [138], le pourcentage était très faible de 0.3.

La taille tumorale la plus fréquemment retrouvée est entre 2-5 cm, chez 124 patientes (40,7%). Soixante-neuf pour cent des patientes présentent une atteinte ganglionnaire et 5,5% ont 10 ganglions et plus. Nos données rejoignent les résultats des autres études.

3.4 description du profil moléculaire

L'étude du profil immuno-histochimique identifie 36% (n=110) de cancers avec récepteurs hormonaux positifs (RH+), L'oncogène HER2 est négatif chez la majorité des patientes (53% n= 162), il est positif chez 39.5%. Les tumeurs triples (-) sont des tumeurs de mauvais pronostic retrouvées chez 17,3% de nos patientes (n=53)

Tableau XXIX: Comparaison des profils moléculaires des tumeurs des patientes selon les différents auteurs (Oran 2018)

Type Moléculaire	Notre série (Oran) 2018 (%)	Souad H ^[150] Constantine 2010-2015 (%)	Huiyan. Ma ^[137] (USA 2017) (%)	Gueye. M ^[126] (Sénégal 2016) (%)	J.Nguyen ^[138] (Vietnam 2016) (%)
HER2 +	39.3		8.5	20.1	21.4
Luminal A	24.5		57.1	} RH+37.5 49.1	RH+ 58.5
Luminal B	11.4		13.5		
Triple -	17.3	21.6	20.8		

Le pourcentage du groupe des triples négatives est plus faible dans notre série comparé aux autres études : Américaine (n=2658), Constantinoise (n=472), et sénégalaise (n=188), par contre notre groupe des HER2+ est plus élevé que dans les autres séries. (Tableau XXIX)

3.5 Conduite thérapeutique

Dans la grande majorité des cas, c'est la chirurgie qui va inaugurer la séquence thérapeutique en absence de contre-indication à la chirurgie première telle que les cancers inflammatoires ou certaines tumeurs très volumineuses ^[134]. En effet, ces situations vont nécessiter le recours premier à une thérapeutique par chimiothérapie dite néo-adjuvante plus ou moins thérapie ciblée (TC) reléguant le traitement locorégional à un temps ultérieur, comme c'est le cas dans notre série ou le geste opératoire est le premier effectué chez les patientes environ 63% (n=192) contre 91% dans la série française ^[152]. Le traitement chirurgical était conservateur (tumorectomie) dans 7% dans notre série contre 71% dans la série française. ^[152]

La chimiothérapie est faite en premier lieu chez 36,4% (n=115), utilisant plusieurs protocoles (FAC, TC, TA), représente des associations de taxanes et anthracyclines

Cent deux patientes (33,4%) ont bénéficié d'une thérapie ciblée et 41% d'une hormonothérapie.

4 Facteurs de risque du cancer du sein

4.1 Facteurs socio- économiques :

- Dans notre étude, un faible niveau socio-économique, expose la femme à un risque multiplié par 2, une association qui est fortement positive et significative avec un OR brut de 2,2 IC95% [1,3-3,4] $P=0.002$. Les différentes études faites dans ce sens, donnent des résultats controversés. En absence d'une définition uniforme et validé de cette variable qu'est « le niveau socio-économique » on va surement être en face d'un biais de classement, la comparaison entre les études devient un peu difficile.
- Un niveau d'étude secondaire s'associe négativement au cancer du sein, mais non significative, c'est ce que montre l'OR brut = 0,9 IC95% [0,5-1,6] et un $P= 0,7$.
- Par rapport à un niveau de scolarité moyen, la liaison existe et elle est positive mais non significative à 95%, l'OR brut est de 1,6 IC95% [0,9-2,8] $P= 0,07$.
- La femme oranaise divorcée est presque 2fois plus exposée au risque du cancer du sein que la femme mariée ou célibataire, l'association est positive puisque l'OR brut=1,8 mais non significative IC95% [0,8-3,7] $P = 0,1$
- L'activité professionnelle est associée négativement, au cancer du sein, mais la liaison est non significative OR brut =0,8 IC95% [0,6-1,2] $P= 0,3$. mais en prenant en considération la durée moyenne de travail chez les deux groupes, la relation apparait très significative ($P<0,0000001$), à partir de ces résultats, on conclut que plus on travaille longtemps plus on est protégé contre le cancer du sein.
- Le fait d'avoir au moins une fois dans le passé travaillé de nuit ou en travail posté était faiblement associé avec un risque plus élevé de cancer du sein, mais toujours non significative avec un OR brut =1,4 IC95% [0,6-3,3] $P= 0,4$.

- le nombre d'années de travail de nuit sur l'ensemble de l'activité professionnelle, est plus important chez les cas $9,08 \pm 3,2$ ans, que chez les témoins $4,6 \pm 3$ ans ($P=0,06$ [0,3-9,0]), quoique de manière significative ou non significative, la pertinence de nos résultats vis-à-vis de la relation entre cancer du sein et le travail de nuit, souffre de la faible prévalence du travail de nuit prolongé au sein de notre série ; quoi qu'il en soit nos données rejoignent certaines études [139].

4.2 Risque personnel :

Pathologie bénignes du sein :

Les pathologies bénignes du sein constituent un facteur de risque du cancer du sein [140]. Généralement, elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions non prolifératives (faites de cellules qui se divisent très lentement) et les lésions prolifératives englobant les kystes et adénofibromes (faites de cellules qui se divisent rapidement).

Dans notre étude, environ 30,5% des patientes (cas) ont eu antérieurement une pathologie du sein, contre 14,4% chez les témoins, lors de l'analyse uni variée, la relation est revenue positive et très significative entre la pathologie du sein (oui, non) et le cancer du sein avec un $OR= 2,6$ IC 95% [1,7-3,8] $P= 0,0001$.

Les kystes mammaires multiplient le risque par 2, la liaison est significative, un $OR= 2,3$ IC 95% [1,1- 4,4] $P= 0,01$, tandis que les adénofibromes augmentent le risque d'environ 4 fois plus $OR= 3,7$ IC95% [1,8- 7,3] $P= 0,0001$.

Nos résultats concordent avec les données de la littérature [140,175], sauf pour certaines études, comme celle faite en Chine, l'association étant positive mais non significative $OR= 2,6$ IC95% [0,8- 8,4] $P= 0,093$. [141]

En cas d'antécédents familiaux de cancer du sein, l'existence d'une pathologie du sein, augmente le risque, [174] ; notre étude confirme ces conclusions, retrouvant ainsi un $OR = 1,9$ [1,3-2,9] $P= 0,001$.

Pour les femmes qui ont antérieurement subi une biopsie ou ont été opérées du sein, l'association existe, elle est positive mais non significative un $OR=1,7$ $IC_{95\%}$ [0,8-3,4] avec un $P=0,1$

Risque lié au diabète type II ou l'hypertension artérielle (HTA)

D'après nos résultats, le fait d'être diabétique ou hypertendue, n'expose pas au risque du cancer du sein, retrouvant une association négative et non significative puisque l' $OR= 0,7$ $IC_{95\%}$ [0,4-1,2] $P= 0,2$ pour le diabète type II, et un $OR= 1,02$ $IC_{95\%}$ [0,6-1,5] $P= 0,9$ pour l'HTA.

Certaines études ont conclu à une association significative entre le diabète type II et le cancer du sein, c'est ce qu'a montré une méta-analyse faite en Australie ^[142] retrouvant un $OR= 1,2$ $IC_{95\%}$ [1,2-1,3]. Une autre étude faite par une équipe de chercheurs ^[143] qui ont conclu à une relation significative entre le diabète II et le cancer du sein retrouvant un $OR= 1,3$ $IC_{95\%}$ [1,2-1,4] et que le diabète de type I ou le diabète chez la femme pré ménopausique n'étaient pas associés au cancer du sein.

Risque radio-induit par « La mammographie »

Les principaux facteurs de l'environnement qui interviennent dans le risque de cancer du sein sont les radiations ionisantes classées facteurs cancérigènes avérés (groupe 1) selon la classification du CIRC (AFSSET/INSERM) ^[171]. Les rayons X, tout comme les rayons gamma font partie du groupe des radiations ionisantes. Ce type de radiations, par son fort pouvoir pénétrant est nocif : en 2005, le National Toxicology Program des USA a classé les rayons X et gamma comme cancérigènes reconnus.

Une augmentation du risque est mentionnée chez les femmes qui ont dû subir des examens diagnostiques thoraciques répétés durant l'enfance et l'adolescence même pour de faibles doses. Le risque de cancer du sein secondaire est augmenté chez les patientes ayant été traitées par radiothérapie pour une maladie de Hodgkin ^[172]. L'exposition aux radiations même faibles lors des mammographies augmenterait significativement le risque de cancer du sein chez les femmes qui présentent une

prédisposition génétique pour cette maladie d'après deux études l'une américaine et l'autre allemande [176,177]

La méthode de dépistage du cancer du sein la plus courante chez les femmes est la mammographie standard (cliché ou numérique), proposée soit dans le cadre de programmes organisés, soit lors d'un dépistage opportuniste. Lors de cet examen le sein est exposé à une irradiation si minime soit-elle.

Certaines études, ont montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux irradiations [140] et que le risque du cancer du sein est similaire pour une exposition unique ou multiple [144]. Le nombre d'examens est à prendre en considération puisque les doses sont cumulatives, chaque dose venant s'ajouter aux précédentes. Chaque mammographie, même de façon infime, contribue ainsi à l'augmentation du risque global de cancer radio-induit.

Notre étude a exploré uniquement l'exposition à une irradiation antérieure par la mammographie pour évaluer l'impact de cette exposition sur le sein chez la population oranaise, les résultats de la comparaison des deux groupes cas et témoins, lors de l'analyse univariée est revenu en faveur d'une association négative et significative avec un $OR\ brut = 0,5$ IC 95% [0,3-0,8] $P=0,01$. Alors que lors de l'analyse multivariée, la mammographie est revenue un facteur de risque très significatif dans notre population, avec un $OR = 5,4$ IC95% [2,7- 10,9] $P=0,0001$.

4.3 Risque familial

Risque familial de cancer du sein

Il est « un » des plus importants, le plus fréquemment retrouvé et le plus anciennement connu. L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein dont l'importance est variable selon les études. [145]

Dans notre étude, le risque pour toute forme de parenté est 2 IC 95% [1,4-2,9] $P<0,0001$

- Le risque est maximal avec un $OR\ brut = 8,7$ IC 95% [5-15,3] $P = 0,001$, lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, sœur, fille, tante) avant l'âge de 45ans.
- Le risque est multiplié par 4, devant l'existence d'un cancer du sein chez une parente au 1^{er} degré avec un $OR\ brut = 4,1$ IC95% [2,0-8,2] $P = 0,0001$.
- Pour une sœur atteinte le risque est d'environ 5 fois plus. $OR\ brut = 4,7$ [1,7- 12,5] $P = 0,002$
- Pour une mère atteinte le risque est 2 fois plus. Un $OR\ brut = 2$ IC_{95%} [0,7- 5,1] $P = 0,14$
- Le risque a diminué à 1,9 IC95% [1,1-3,3] $P = 0,012$, en cas de lien de parenté au second degré (tante, grand-mère)
- En cas de lien de parenté au 3^{ème} degré (cousine) le risque retrouvé est de 1.3 IC_{95%} [0,7-2,3] $P = 0,26$ non significatif
- le risque augmente également en fonction du nombre de femmes atteintes de cancer du sein chez la famille proche, effectivement l'OR brut est estimé à 1.9 IC95% [1,3-2,8] $P = 0,0001$ si une à deux proches sont atteintes, mais le risque va tripler quand c'est ≥ 3 femmes proche atteintes, $OR\ brut = 5,6$ IC_{95%} [1,5- 19,7] $P = 0.007$.

En termes de risque familial, il existe une variabilité entre les différentes études faites dans le monde (tableau XXX), par exemple en Amérique le risque familial est faiblement associé et non significatif [146, 147, 148], par contre en Asie(Chine) le risque est très augmenté et significatif [141]. Nos résultats se rapprochent de ceux de Tlemcen [124], du Pakistan [149]. (Voir Tableau XXX)

Tableau XXX: comparaison des risques familiaux selon les différents auteurs (Oran 2018)

Auteurs	Année	Risque familial		Seuil P
		OR* IC 95% (Toute forme de parenté)	OR*IC95% (1 ^{er} degré)	
notre étude (Oran)	2018	2 [1,4- 2,9]	4,1 [2,0- 8,2]	0,0001
Henaoui ^[124] (Tlemcen)	2013	-	4,39 [3,1- 6,0]	0,0001
Reza Ghiasvand ^[153] (Iran)	2011	1,88[1,3-2,7]	-	
Rachael .T ^[146] USA (Mariana Island)	2017	-	0,7 [0,6- 1,5]	
Geoffrey .C Kabat ^[147] USA	2010		1,25 [0,9-1,7]	
T.Zheng ^[148] USA	2002	1,2 [0,9-1,6]		
Yu ZG ^[141] Chine	2012	7[1,7-28,0]		0,006
Shamsi U ^[149] Pakistan	2011	1,7[1,1-2,8]	-	

OR* odds ratio brut

Risque familial d'autres cancers

Dans notre étude, l'existence d'un proche parent ayant un autre type de cancer, est associé significativement au risque de cancer du sein : OR brut de 1,5 IC95% [1,1-2,1] $P=0,008$. Malgré que peu d'études aient systématiquement rapporté la relation entre le risque de cancer du sein et les antécédents familiaux d'autres cancers, on a trouvé une étude chinoise cas témoins ($n=823$) montrant, également une association positive entre le risque de cancer du sein et les antécédents familiaux d'autres cancers OR brut = 2,13 IC95% [1,49-3,04]. ^[151]

Ce risque augmente proportionnellement, en fonction du nombre de familles atteintes, du degré de parenté, effectivement, sur le plan statistique, le risque varie de OR brut = 1,3 IC95% [0,9-1,9] $P=0,06$, qui est non significatif pour un nombre ≤ 2 proches atteint de cancer, à un OR brut de 3 [1,3-7] avec un $P=0,007$ pour un nombre ≥ 3 de

proche atteint. Un proche parent de 1^{er} degré ayant un autre cancer, représente un facteur associé au risque de cancer du sein avec un OR brut de 2,2 IC_{95%} [1,4-3,6] P= 0,001

L'existence d'un cancer du côlon chez un proche parent, représente un facteur de risque du cancer du sein statistiquement très significatif l'OR brut = 4,8 IC_{95%} [2,0-11,6] P= 0,0001. Il n'y a pas d'association significative entre le cancer de prostate chez la famille et le risque de cancer du sein OR brut =1,3 IC_{95%} [0,6-2,6] P= 0,46.

4.4 Risque hormonal

Risque hormonal endogène

Une puberté précoce, une ménopause tardive, une nulliparité, une première grossesse tardive constituent chacune une situation à risque. L'explication classique repose sur le schéma selon lequel les œstrogènes favoriseraient la prolifération tissulaire mammaire et exposeraient donc à un risque tumoral, mais actuellement ce schéma est controversé [134].

Il n'est pas sûr que ces facteurs soient indépendants, on sait en effet par exemple que les conditions socio-économiques conditionnent fortement l'âge des premières menstruations. [133]

Puberté précoce :

Dans notre étude, l'âge précoce des premières menstruations ne constitue pas un facteur de risque pour le cancer du sein OR brut = 1 IC_{95%} [0,7-1,4] P= 0,9, à l'inverse de l'étude faite à Oran en 2001 [173] montrant une association très significative.

Une augmentation modeste du risque a été décrite par certains auteurs [125,154, 155]. Mais plusieurs d'autres études, n'ont pas montré d'association significative entre une puberté précoce et le cancer du sein [124, 129, 137, 146,147, 148, 153] (tableau XXXV)

Tableau XXXI : Comparaison avec d'autres études concernant la puberté précoce (Oran2018)

Auteurs	Année	OR brut IC 95%	Seuil P
notre étude Oran (Algérie)	2018	1,0 [0,7-1,4]	0,9
Henaoui .L [124] Tlemcen (Algérie)	2013	1,0 [0,6-1,5]	0,43
Bessaïh.N [173] Oran (Algérie)	2001	3,7 [1,5-9,4]	0,0009
Khalis. M [125] Fès (Maroc)	2015	1,6 [1,1-2,3]	
Sarmento d'Almeida G [154] Brésil (Amérique du sud)	2015	2,1 [1,0-4,3]	0,03
Ikbal. J [155] Bangladesh (Asie)	2015	1,6 [1,1-2,5]	
Jordan I [156] Tanzanie (Afrique)	2013	0,7 [0,5-1,0]	0,05
Huiyan. Ma[137] USA (Amérique)	2017	1,0 [0,8-1,4]	

Ménopause tardive

Un âge avancé à la ménopause, est associé positivement à un risque de cancer du sein mais la liaison est non significative : $OR\ brut = 1,9$ $IC_{95\%} [0,7-4,9]$ $P=0,1$, nos résultats rejoignent les résultats d'une étude américaine retrouvant une liaison faiblement positive et non significative $OR = 1,27$ $IC_{95\%} [0,5-3,24]$ $P=0,33$ [146]

Risque hormonal exogène

Les contraceptifs oraux (CO) :

Dans notre étude, la prise de contraceptifs oraux est un facteur faiblement associé au risque de cancer du sein et la liaison est non significative : $OR\ brut = 1,2$ $IC_{95\%} [0,9-1,8]$ $P= 0,1$.

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

En conclusion, la prise des CO n'est pas un facteur de risque de cancer du sein dans notre série. Selon la majorité des études publiées, la prise de contraception orale n'augmente pas le risque de cancer du sein. [133,134, 157], certaines études évoquent même une baisse possible du risque. [173] (tableau XXXII)

Tableau XXXII : Comparaison avec d'autres études concernant l'utilisation des CO (Oran2018)

Auteurs	Année	OR brut IC _{95%}	Seuil p
notre étude Oran (Algérie)	2018	1,2 [0,9-1,8]	0,1
Henaoui .L [124] Tlemcen (Algérie)	2013	0,98 [0,7-1,32]	0,91
Bessaih.N [173] Oran (Algérie)	2001	0,26 [0,18-0,41]	0,0001
Rachael .T. Leon Guerrero [146] USA (Mariana Island)	2017	0,8 [0,39-1,05]	0,55
Geoffrey .C Kabat [147] USA	2010	0,65 [0,41- 1,01]	
Nguyen J. [138] Vietnam (Asie)	2016	2 [1,00- 4]	0,05
Terki .K [123] Oran	2009	4,93 [1,2-3,3]	
Msolly A [129] (Tunis)	2011	1,56 [0,39-4,2]	0,37

Traitement hormonal substitutif (THS) :

La plupart des femmes dans notre série, continuent à prendre la pilule même à des âges avancés, créant ainsi des cycles artificiels, maintenus par la prise des CO.

4.5 Risque lié à la reproduction

Parité et âge à la 1^{ère} grossesse :

Parité :

Deux des facteurs liés au cancer du sein, connus depuis longtemps, sont la baisse du risque du cancer du sein avec la multiparité et l'augmentation du risque avec la nulliparité [158-159]. Dans notre étude, dans l'analyse univariée, la nulliparité ($P= 0,6$) et la multiparité ($P= 0,5$) sont revenues non liées significativement au cancer du sein au seuil de 95%.

Concernant la multiparité, comparée avec d'autres études, nos résultats se rapprochent de l'étude faite à Tlemcen [124], avec celle faite aux pays du Maghreb (Tunisie et Maroc) [129, 160], certains pays de l'Asie comme le Pakistan [149] et le Vietnam [138] et même avec certaines études faites en Amérique [146]

Concernant la nulliparité, pour la plupart des études, « la nulliparité » n'est pas considérée comme un facteur lié significativement au cancer du sein [124, 137,138, 146, 153], sauf pour une étude faite au Maroc et à Oran (2001) [125, 173], retrouvant des Odds-ratio respectives de 3,7 et 5,6.

Age à la 1^{ère} grossesse à terme :

D'après les données de la littérature, le risque du cancer du sein semble augmenter lors d'une 1^{ère} grossesse à terme tardive, et diminuer si cette 1^{ère} grossesse est menée avant l'âge de 30 ans.

Dans notre étude, aucune différence significative de risque n'est retrouvée entre les cas et témoins concernant l'âge à la 1^{ère} grossesse rejoignant les résultats de l'étude de Tlemcen [124], et s'opposant aux résultats d'autres études [129, 146,153]. (Tableau XXXIII)

Tableau XXXIII : Comparaison avec d'autres études concernant les facteurs de reproduction (Oran2018)

Auteurs	Année	Risque lié à la reproduction		
		Nulliparité OR* IC 95% Seuil p	Multiparité OR* IC 95% Seuil p	Age 1 ^{ère} grossesse OR* IC 95% Seuil p
Notre étude (Oran)	2018	1,1 [0,6-1,7] 0,6	1,1 [0,7- 2,0] 0,5	0,9 [0,4- 1,7] 0,8
Henaoui ^[124] (Tlemcen)	2013	1	0,6 [0,4- 1,1] 0,07	1,3 [0,7- 2,1] 0,56
Reza Ghiasvand ^[153] (Iran)	2011	0,74 [0,5-1,1]	0,35 [0,2- 0,4]	2,1 [1,4-3,0]
Bessaih.N ^[173] Oran (Algérie)	2001	5,6[2,3-14,5]	0,31[0,21-0,47] 0,00001	2,5 [0,4-20,2] NS
Rachael .T ^[146] USA (Mariana Island)	2017	1	0,8[0,3- 2,3]	2,5 [1,0- 6,1] 0,01
J.Nguyen ^[138] Vietnam (Asie)	2016	1	0,16[0,04-0,5] 0,004	
Msolly A ^[129] (Tunisie)	2011		0,8[0,6- 1,2] 0,6	1,7[1,02- 3,04] 0,11
Khalis. M ^[125] Fès (Maroc)	2015	3,7[1,9-7,3]		0,4 [0,25-0,6]
Shamsi U ^[149] Pakistan	2011		0,9 [0,8-0,9]	

OR* Odds ratio

Allaitement naturel :

La majorité des études, sont en faveur d'un effet protecteur de l'allaitement sur le cancer du sein ^[87, 160]. Dans notre étude, plus la durée totale d'allaitement dans la vie d'une femme est longue et plus le cancer du sein baisse, alors qu'une durée courte (<6 mois) d'allaitement est associée au risque du cancer du sein OR= 1,6 [0,9-2,9] P=0,08, significatif au seuil de 20%, nos résultats rejoignent certaines études ^[124,148, 153, 154, 156,160, 173]

Une étude faite en Serbie (Europe) en 2015, a montré des résultats inverses, concluant que l'allaitement est un facteur de risque du cancer du sein et non pas un facteur protecteur OR= 2,9 IC_{95%} [1,02-8,2] ^[162].

D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein ; plusieurs mécanismes sont plausibles, la lactation produit des changements hormonaux endogènes (réduction d'œstrogènes et augmentation de prolactine) ; par conséquent, elle réprimerait l'apparition et le développement du cancer du sein [64]

4.6 Risque lié au mode de vie

Surcharge pondérale et obésité

Notre étude, montre que la surcharge pondérale (définie par un indice de masse corporel $> 25 \text{ Kg/m}^2$) est fortement associé et de façon très significative au risque de cancer du sein chez la population féminine de la wilaya d'Oran et ceci indépendamment du statut ménopausique.

Le surpoids présente un $OR \text{ brut} = 1,5 \text{ IC}_{95\%} [1,0-2,3] P=0,026$, l'Obésité ($IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$), présente un risque double avec un $OR \text{ brut} = 2,1 \text{ IC}_{95\%} [1,4-3,3] P= 0,0001$

Nos résultats se rapprochent des autres études [129, 138, 141,146, 147, 148, 153, 155,156, 163,173]

Tableau XXXIV: comparaison avec d'autres études concernant l'IMC (Oran, 2018)

Auteurs	Année	OR brut IC95%	Seuil p
Notre étude Oran (Algérie)	2018	1,5 [1,4-3,3]	0,0001
Bessaih N. [173] Oran (Algérie)	2001	2,7 [1,63-4,7]	0,0001
Chaveepojnkamjorn W. Thaïlande (Asie)	2017	2,37 [1,24-10,0]	
Rachael T. Guerrero L. [146] USA (Mariana Island)	2017	2.4 [1,1-5,1]	
Jordan I. [156] Tanzanie (Afrique)	2013	1,3 [1,1-1,5]	0,01
Yu ZG [141] Chine (Asie)	2012	1.69 [1,16-2,4]	0,005
Msolly A. [129] Tunis	2011	1,35 [0,9-2,01]	0.42

Tabagisme actif

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes, pourtant, considérée depuis longtemps n'ayant aucun effet significatif sur le risque du cancer du sein [164]. Il existe actuellement, une relation controversée entre le cancer du sein et la consommation du tabac. Notre étude a retrouvé une relation non significative entre les deux ($P= 0,7$) et nos résultats se rapprochent de certaines études faites aux USA.

Tableau XXXV : Comparaison avec d'autres études concernant le tabagisme actif (Oran2018)

Auteurs	Année	OR brut IC95%	Seuil P
Notre étude Oran (Algérie)	2018	1,1 [0,3-3,4]	0,7
Ahern TP [165] Massachusetts (USA)	2009	0,9 [0,7-1.3]	
Rachael .T. Leon Guerrero [146] USA (Mariana Island)	2017	0,6 [0,3-1.15]	0,25
Geoffrey .C Kabat [147] USA	2010	1.01[0,7-1,5]	

Tabagisme passif

En analyse univariée, le tabac passif est un facteur fortement associé au risque du cancer du sein, avec un $OR= 1,8$ IC95% [1,3-2,6] $P= 0.0002$,

Ce risque est influencé par le degré et la durée d'exposition au tabac passif, il est maximal pour un degré élevé d'exposition ($P<0.0001$) et pour une durée qui dépasse les 5ans ($P<0.001$).

Nos résultats rejoignent ceux de Tlemcen [124], retrouvant un OR= 233 IC_{95%} [17-3,16] P=0,0001, une étude canadienne a montré également que le tabagisme passif est associé à un risque augmenté de 60% [166], mais par contre une étude américaine n'a pas trouvé d'association significative [165]

Activité sportive

Dans notre étude, l'activité sportive modérée (30- 60 min), pendant au moins 2 à 3 fois par semaine, diminue le risque de 40% environ, il représente un facteur protecteur contre le cancer du sein chez la femme (P=0.033). Nos résultats rejoignent les études faites au Maghreb [129, 160]. Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité sportive serait associée à une diminution du risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique [167]. L'activité physique influence également le risque de cancer du sein en diminuant la prise de poids

Consommation d'alcool

La consommation d'alcool est liée positivement au cancer du sein, mais de façon non significative (P=0.5).

Lors de notre interview avec les femmes, un faible pourcentage ont confirmé avoir consommé de l'alcool au cours de leur vie : 0.5% chez les cas et 0.3% chez les témoins. Cette question a engendré beaucoup d'étonnement, question choquante pour certaines femmes surtout les plus âgées. Notre population, est différente de la population occidentale par rapport à cette exposition qui est très rare, chez nous, qui ne s'accorde ni avec notre religion, ni avec notre culture.

Dans la littérature, des études scientifiques ont démontré, que la consommation d'alcool augmentait le risque de cancer du sein [168, 169].

VI. Conclusion et Recommandations

Pour mettre en œuvre des actions de dépistage et de prévention raisonnables et efficaces, il est important de connaître les facteurs de risque du cancer du sein.

Une femme qui présente un ou plusieurs facteurs de risque ne signifie pas nécessairement qu'elle développera un cancer du sein et aucun facteur unique ne peut expliquer tout cas donné de cancer du sein étant donné que cette pathologie est multifactorielle et complexe qui compte souvent de nombreuses origines.

Peu de facteurs de risque mis en évidence par les études épidémiologiques sont actuellement modifiables. Si certains facteurs (hormonal, familial, génétique) sont difficilement influençables, d'autres comme l'alimentation, le tabagisme, ainsi que l'obésité peuvent faire l'objet d'interventions.

Notre étude, a atteint ces objectifs, elle a permis de mettre en évidence, certains facteurs de risque du cancer du sein et de tracer le profil des patientes appartenant à une population de la wilaya d'Oran. Nos résultats ont abouti à des conclusions concordantes, dans la majorité des cas avec les données de la littérature,

- **Les maladies bénignes du sein** constituent un facteur de risque dans notre population, ce qu'on peut dire, que toute femme qui présente un kyste ou une mastose kystique mammaire dans les antécédents, voit son risque augmenter 3 fois plus ($P=0,02$). Pour celle qui présente un adénofibrome dans les antécédents, elle voit son risque augmenter de presque 10 fois plus ($P=0,0001$).
- **L'histoire familiale** est associée à un risque accru de cancer du sein, le fait d'avoir une sœur, une mère, une fille ayant un cancer du sein expose à un risque multiplié par 3 de développer un cancer du sein ($P=0,028$) et lorsque la maladie s'est développée chez une proche de 2^{ème} degré (une grand-mère, tante, nièce) le risque augmente également ($P=0,016$). Ce risque est multiplié par 6-7 fois si ce proche (1^{er} et/ou 2^{ème} degré) à développer son cancer du sein à un âge <45 ans. Même, le développement de tout autre cancer surtout celui du colon, chez un proche, constitue un facteur de risque très significatif ($P=0.003$)

- Dans notre étude, **la multiparité** est revenue un facteur protecteur, et cet effet protecteur semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchement.
- Toute femme en **surpoids ou obèse** ayant un IMC >25 Kg/m² est exposée au risque de cancer du sein de 3 à 5 fois plus qu'une femme ayant un IMC normal (IMC < 25 Kg/m²).
- **La mammographie**, dans notre série, la mammographie revient comme facteur de risque.

Recommandations

- Le risque familial est prédominant chez notre population, devant l'absence d'une étude génétique, faut-il suspecter une forme héréditaire du cancer du sein chez notre population oranaise ? et qui sera évoquée systématiquement selon la littérature ^[134], devant des situations quasi- présentes dans notre série à savoir :
 - Existence d'au moins 3 cancers mammaires chez des sujets apparentés au 1^{er} ou 2^{ème} degré
 - Existence d'au moins 2 cancers mammaires unis par un lien de 1^{er} degré et dont le diagnostic est précoce ; l'un deux est <40 ans ou bilatéral
 - Age au diagnostic < 35 ans
 - Existence de cas familiaux de cancers liés au cancer du sein dans le cadre de syndromes connus : ovaire, colon, cerveau...

Devant une ou plusieurs des situations suscitées, intérêt de procéder à un éventuel « Conseil génétique spécialisé ».

- Contre le surpoids et l'obésité, il est conseillé d'adopter un régime alimentaire sain et équilibré et de faire une activité physique ou sportive de façon régulière, il est recommandé de se livrer à 30 min d'activité modérée par jour, à raison de 2 à 5 jours par semaine ^[170]

- Pour ce qui est de l'utilisation de la mammographie, le sujet est controversé entre d'une part le risque engendré par cet examen et d'autre part le dépistage par mammographie qui a fait ses preuves.
- Selon certains auteurs [176,177], pour que le bénéfice de la mammographie surpasse ce risque, les chercheurs suggèrent que le dépistage par mammographie est délétère chez les jeunes femmes de 25 à 29 ans porteuses de la mutation BRCA et que son intérêt est quasi nul chez les femmes de 30 à 34 ans, en raison de la densité mammaire chez la jeune femme qui empêche l'interprétation des clichés radiologiques.

Ces derniers concluent que pour les patientes qui portent la mutation sur le gène BRCA, les mammographies ne devraient être utilisées qu'à partir de 35 ans.

Enfin, dans le domaine de la recherche des facteurs de risque du cancer du sein, d'autres pistes sont incriminées actuellement (non exploitées dans notre travail), liées à notre « environnement ».

La réflexion actuelle concerne l'implication de l'exposition à certains produits chimiques qu'ils soient d'origine alimentaire, cosmétique, produits d'hygiène, dans le cancer du sein, en particulier les préoccupations relatives aux produits chimiques de synthèse qui imitent les hormones sexuelles femelles (œstrogènes).

VII. Références Bibliographiques

1. **Marieb, E. N.** (2006). *Essentials of Human Anatomy & Physiology*. (8th Édition). San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummings.
2. **Martini, F. Timmons H., M., Tallitsch, R. B.** (2009). *Human Anatomy*. (6th Édition). San Francisco: Pearson Benjamin Cummings.
3. **Runbin P., Hansen JT.** (2012). *TNM Staging Atlas with Oncoanatomy*. (2nd Édition). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. Extrait de: <http://www.lwwoncology.com>.
4. **Russo, J., and Russo, I.H.**, Development of the human breast. *Maturitas*, 2004. 49: p.2-15
5. **Sternlicht**, Key stages in mammary gland development: the cues that regulate ductal branching morphogenesis. *Breast Cancer Res*, 2006. 8 : p. 201
6. **Saglier J., Antoine EC.**, *Cancer du sein. Questions et réponses au quotidien*. Masson New York Collection, 1996 : P. 125
7. **Tubiana, M.**, Histoire naturelle des cancers humains et facteurs pronostiques. L'exemple du cancer du sein. *Bull. Cancer (Paris)*, 1987. 74: p. 43-57
8. **Tubiana, M., Koscielny, S.**, The Natural History of Breast Cancer. Implication for a Screening Strategy. *Oncol*, 1990. 19: p. 1117-20 12.
9. **Tavassoli, FA., Devilee, P.**, *Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs, WHO Classification of Tumors*. IARC Press, 2003.
10. **Vargo-Gogola, T., Rosen, J.M.**, Modelling breast cancer: one size does not fit all. *NatRev Cancer*, 2007, 7: p. 659-672
11. **Weigelt, B., Bissell, M.J.**, Unraveling the micro environmental influences on the normal mammary gland and breast cancer. *Semin Cancer Biol*, 2008, 18: p. 311-321
12. **Fidler, I. J.** The pathogenesis of cancer metastasis: the "seed and soil" hypothesis revisited. *Nat.Rev. Cancer* 3, 1166 (2003).
13. **Talmadge, J. E. & Fidler, I. J.** AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective. *Cancer Res.* 70, 5649-5669 (2010).
14. **Mego, M., Mani, S. Cristofanilli, M.** Molecular mechanisms of metastasis in breast cancer-- clinical applications. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 7, 693-701 (2010).
15. **Monbelli S**, *Cancer du sein et immunologie anti tumoral*. Thèse soutenue 2014 Dir. Pr. Hervé Curé P24-25
16. **Moïse Namer, Michel Héry, Marc Spielmann, Joseph Gligorov** *Cancer du sein en situation métastatique*. Compte-rendu du 1er Cours supérieur francophone de cancérologie Nice-saint Paul de Vence 7-9 Janvier 2010 P17 Springer.
17. **Boriani S, Biagini R, De Iure F, Bandiera S, Di Fiore, M, Bandello L**, et al 1998 Resection surgery in the treatment of vertebral tumors. *Chir Organi Mov* 83:53-64
18. **Rouesse J**: *Une histoire du cancer du sein en Occident: Enseignements et réflexions*. Springer; 2011
19. **Catherine C.** 2011 *Le-cancer-du-sein-dans-l'histoire* <https://catherinecerisey.com/in-dans-2011/02/02/1-2/>
20. **Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, Goldhirsch A**: Rethinking TNM: breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *Breast* 2006, 15(1):3-8.
21. **Uehiro, N. et al.** Validation study of the UICC TNM classification of malignant tumors, seventh edition, in breast cancer. *Breast Cancer* 31(2013). doi:10.1007/s12282-013-0453-7
22. **Van der Auwera I, Van Laere S, Van den Eynden G, Benoy I, Van Dam P, Colpaert C, et al.** Increased angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory versus noninflammatory

- breast cancer by real-time reverse transcriptase-PCR gene expression quantification. *Clin Cancer Res.* 2004;10:7965-71 pubmed
23. **M Affane, S Aloulou , M Eroui, A Elomrani, M Khouchani** Service d'onco-radiothérapie, CHU Mohammed VI Marrakech Maroc Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et moléculaires du cancer du sein inflammatoire 2014
 24. **Kaufmann, M., von Minckwitz, G., Mamounas, E. P., Cameron, D., Carey, L. a, Cristofanilli, M., ... Puztai, L.** (2012). Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 19(5), 1508-16. doi:10.1245/s10434-011-2108-2
 25. **Zonderland, H. M., Coerkamp, E. G., Hermans, J., Vijver, M. J. Van De & Voorthuisen, A. E. Van.** Breast Imaging Diagnosis of Breast Cancer : Contribution of US as an Adjunct to Mammography 1.413-422 (1996).
 26. **Maryannick Bryselbout**, Hôpital d'Aix en Provence Docteur **Olivier Marpeau**, Clinique de l'Étoile *Place de l'IRM dans le diagnostic du cancer du sein* http://cancers-gynecologiques.com/files/3/Bysselbout_Marpeau.pdf
 27. **Tavassoli, F. A.** Lobular and ductal intraepithelial neoplasia. *Pathologie* **29 Suppl 2**, 107-111 (2008).
 28. **Paul Peter ROSEN, David W. BRAUN, Barbara LYNGHOLM, Jerome A. URBAN, D. W. K.**Lobular Carcinoma in situ of the Breast: Preliminary Results of Treatment by Ipsilateral Mastectomy and Contralateral Breast Biopsy. *Cancer* **47**, 813-819 (1965).
 29. **Perou, C. M. et al.** Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* **406**, 747-52 (2000).
 30. **Sørlie, T. et al.** Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **98**, 10869-74 (2001).
 31. **Goldhirsch, a et al.** Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann. Oncol.* **24**, 2206-23 (2013)
 32. **Fredholm, H. et al.** Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* **4**, e7695 (2009).
 33. **Keegan, T. H. M., DeRouen, M. C., Press, D. J., Kurian, A. W. & Clarke, C. a.** Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res.* **14**, R55 (2012).
 34. **Dowsett, M. et al.** Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J. Clin. Oncol.* **28**, 509-18 (2010).
 35. **Hawkins, R. a et al.** Outcome after extended follow-up in a prospective study of operable breast cancer: key factors and a prognostic index. *Br. J. Cancer* **87**, 8-14 (2002).
 36. **De Paola, F. et al.** Vascular Endothelial Growth Factor and Prognosis in Patients with Node-Negative Breast Cancer. **233**, 228-233 (2002).
 37. **Jacquillat, C. et al.** Results of Neoadjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy in the Breast-Conserving Treatment of 250 Patients With All Stages of Infiltrative Breast Cancer. *Cancer* **66**, 119-129 (1990).
 38. **Bonadonna, G. et al.** Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience in the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* **16(1)**, 93-100 (1998).

39. **Fitzgibbons, P. L. et al.** Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **124**, 966-978 (2000).
40. **Atahan, I. L. et al.** Percent positive axillary involvement predicts for the development of brain metastasis in high-risk patients with nonmetastatic breast cancer receiving post-mastectomy radiotherapy. *Breast J.* **14**, 245-249 (2008).
41. **Chen, S., Chen, C.-M., Yu, K.-D., Yang, W.-T. & Shao, Z.-M.** A prognostic model to predict outcome of patients failing to achieve pathological complete response after anthracycline-containing neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Surg. Oncol.* **105**, 577-585 (2012).
42. **Bloom, H. J. & Richardson, W. W.** Histological grading and prognosis in breast cancer; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Br. J. Cancer* **11**, 359-377 (1957)
43. **Cianfrocca, M. & Goldstein, L. J.** Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. *Oncologist* **9**, 606-616 (2004)
44. **Fuksa, L., Micuda, S., Grim, J., Ryska, a & Hornychova, H.** Predictive biomarkers in breast cancer: their value in neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Invest.* **30**, 663-678 (2012).
45. **Ni, Y.-B., Tsang, J. Y. S., Chan, S. K. & Tse, G. M.** A novel morphologic-molecular recurrence predictive model refines traditional prognostic tools for invasive breast carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* **21**, 2928-2933 (2014).
46. **Coussens, L. et al.** Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* **230**, 1132-1139 (1985).
47. **Semba, K., Toyoshima, K. & Yamamoto, T.** c-erbB-1/epidermal growth factor-receptor. **82**, 6497-6501 (1985).
48. **Slamon, D. J. et al.** Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/neu Oncogene. *Science* **235**, 0-5 (1987).
49. **Romero, Q., Bendahl, P.-O., Fernö, M., Grabau, D. & Borgquist, S.** A novel model for Ki67 assessment in breast cancer. *Diagn. Pathol.* **9**, 118 (2014).
50. **Gudlaugsson, E. et al.** Prognostic Comparison of the Proliferation Markers (Mitotic Activity Index, Phosphohistone H3, Ki67), Steroidreceptors, HER2, High Molecular Weight Cytokeratins and Classical Prognostic factors in T1-2N0M0 Breast Cancer. *Pol J Pathol* **1**, 1-8 (2013).
51. **Klintman, M. et al.** The prognostic value of mitotic activity index (MAI), phosphohistone H3 (PPH3), cyclin B1, cyclin A, and Ki67, alone and in combinations, in node-negative premenopausal breast cancer. *PLoS One* **8**, e81902 (2013).
52. **Riedinger J-M** - 2010 - Intérêt des marqueurs tumoraux quelle place pour l'ACE et le CA 15-3?
53. **Wild. C** Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) « Incidence et mortalité du cancer du sein dans le monde ». Globocan 2018 <http://gco.iarc.fr/>,
54. **Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D Bray, F** (2013) Données d'incidence/mortalité. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France:
55. **Bray F, Ren JS, Jacques Ferlay M, Isabelle Soerjomataram** (2018). Global estimates of cancer prevalence for 36 sites in the adult population in 185 countries. *Int J Cancer*, 132(5):1133-1145. <https://doi.org/10.3322/caac.21492> **International Agency for**

- Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>. Données de prévalence
56. **International Agency for Research on Cancer.** Overweight and lack of exercise linked to increased cancer risk. In : IARC Handbooks of cancer prevention, vol. 6. *Weight control and physical activity*. Lyon : IARC Press, 2002.
 57. **Ferly J, Steliarova-Foucher E, Lortet Tieulent .** Cancer incidence and mortality patterns in Europe : estimations for 40 countries in 2012. *Eur J* 2013; 49. 1373-1403
 58. **Shapiro S, Venet W, Strax P, Venet L, Roeser R.** Ten-to fourteen-year effect of screening on breast cancer mortality. *J Nat Cancer Inst* 69:349-55, 1982
 59. **Maalej et al.,** 1999 ; **Ben Ahmed et al.,** 2002
 60. **Amal S. Ibrahim, Hussein M. Khaled, Nabil NH Mikhail, Hoda Baraka, and Hossam Kamel** Cancer Incidence in Egypt: *Results of the National Population-Based Cancer Registry Program Journal of Cancer Epidemiology* Volume 2014 (2014), Article ID 437971, 18 pages
 61. **HAMDI C. et al,** *Jcancer Res ther* 2015,3(9) : 100-104
 62. **Julie Lecarpentier,** thèse « Étude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé » 2012 Sous la direction de Nadine Andrieu
 63. **Rigoni-Stern D:** Fatti statistici relativi alle malattie cancerose che servono di base alle poche cose dette dal dott. *Giornale per servire ai progressi della patologia e della terapeutica* edition 1842:507-517.
 64. **Key TJ, Pike MC:** The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988, **24:** 29-43
 65. **Nandi S, Guzman RC, Yang J:** Hormones and mammary carcinogenesis in mice, rats, and humans: a unifying hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995, **92:** 3650-3657.
 66. **Lupulescu A:** Estrogen use and cancer incidence: a review. *Cancer Invest* 1995, **13:** 287-295.
 67. **Beatson C:** On treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancet* edition 1896:104-10.
 68. **Glade MJ:** Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. *Nutrition* 1999, 15: 523-526. Clavel-Chapelon F, Gerber M: Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat* 2002, 72: 107- 115
 69. **Kelsey JL, Gammon MD, John EM:** Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993, **15:** 36-47
 70. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer.:** Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997, 350: 1047-1059.
 71. **Clavel-Chapelon F:** Evolution of age at menarche and at onset of regular cycling in a large cohort of French women. *Hum Reprod* 2002, **17:** 228-232.
 72. **Titus-Ernstoff L, Longnecker MP, Newcomb PA, Dain B, Greenberg ER, Mittendorf R et**

- al.: Menstrual factors in relation to breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, **7**: 783-789.
73. **Nkondjock .A et Ghadirian P.** *facteurs de risque du cancer du sein* 2005 medecine/science-Inserm/SRMS
 74. **Collaborative Group on Hormonal Factors:** 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. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996, **347**: 1713-1727.
 75. **Maudelonde T, Boule N.** Sein, carcinogène et estrogènes. In : Espié M, Gorins A. *Le sein*. 3 éd. Paris, Editions Eska, 2007:566-590.
 76. **SCHOEPP Isabelle** thèse « contraception orale et risque de cancer du sein » 2010 Dir Liliane MARMIE
 77. **Writing group** for the women health initiative investigators risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post-menopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial . *JAMA* 2002; **288**: 321-33
 78. **Nandi S, Guzman RC, Yang J:** Hormones and mammary carcinogenesis in mice, rats, and humans: a unifying hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995, **92**: 3650-3657.
 79. **El Saghir,NS., Khalil, MK., Eid T.,***Trends in epidemiology and management of breast cancer indeveloping arab countries: a literature and registry analysis. Int J Surg, 2007, 5: p. 225-33.*
 80. **Mahnane, A., Hamdi Cherif M.,** *Registre du Cancer de Sétif : Épidémiologie du cancer du seinen Algérie, actualités dans la prise en charge multidisciplinaire des cancers du sein en 2012, SAOM 18 février 2012*
 81. **Hance, KW., Anderson WF., Devessa SS., Young HA., Levine PH.,***Trends in inflammatorybreast carci-noma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the NationalCancer Institute. J Nat Cancer Inst., 2005.97: p. 966-75*
 82. **Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P:** Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007, **18**: 581-592.
 83. **Emilie Cordina-Duverger** thèse Facteurs de risques hormonaux et anthropom_etriques dans le cancer du sein de la femme : étude CECILE
 84. **Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH.** Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 17-37
 85. **Bruzzi P, Negri E, La VC, Decarli A, Palli D, Parazzini F et al.:** Short term increase in risk of breast cancer after full term pregnancy. *BMJ* 1988, **297**: 1096-1098.
 86. **Albrektsen G, Heuch I, Kvale G:** The short-term and long-term effect of a pregnancy on breast cancer risk: a prospective study of 802,457 parous Norwegian women. *Br J Cancer* 1995, **72**: 480-484.
 87. **Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.** Breast cancer and breastfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002; **360** : 187-95.
 88. **Key TJ, Verkasalo PK,** Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; **2** : 133-40
 89. **Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al.** Family history and the risk of breast cancer : a

- systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71 : 800–9
90. **Serin D, Sobol H, Whorton JC:** Hereditary breast cancer, circa 1750. *Lancet* 1998, 351: 1366 Eisinger.
 91. **Sakorafas, G.H., Krespis, E., and Pavlakis, G.,** Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective. *Surg. Oncol.* 2002. 10:183-192.
 92. **Dumitrescu, R.G., and Cotarla, I.** Understanding breast cancer risk -- where do we stand in 2005? *J. Cell Mol. Med.*, 2005. 9:p.208-221
 93. **KAABI Batoul** thèse Etude du polymorphisme du gène adrénérgique α 2A (ADRA2A) dans le cancer du sein 2015-2016 Dir Ghania BELAALOUI
 94. **Daly, P.A.,** Genetic counselling in breast and colorectal cancer. *Ann. Oncol. Suppl* 2005, 2: p. 163-169
 95. **Ford D, Easton DF, Stratton M, et al.** Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62 : 676–89.
 96. **Wolpert N, Warner E, Seminsky MF, et al.** Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada. *Clin Breast Cancer* 2000; 1 : 57–63.
 97. **Boice JD.** Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol* 1996; 1 (suppl) : 29–34
 98. **Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD, Jr.:** Radiation effects on breast cancer risk: a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat Res* 2002, 158: 220-235.
 99. **Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, Dahler EC, van't Veer MB, Noordijk EM et al.:** Roles of radiation dose, chemotherapy, and hormonal factors in breast cancer following Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 2003, **95**: 971-980.
 100. **Boice JD, Jr., Preston D, Davis FG, Monson RR:** Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res* 1991, **125**: 214-222.
 101. **Kelsey JL, Bernstein L.** Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Publ Health* 1996; 17 : 47–67
 102. **Colleoni M, Rotmensz N, Robertson C, Orlando L, Viale G, Renne G, Luini A, Veronesi P, Intra M, Orecchia R.,** Very young women (<35 years) with operable breast cancer: features of disease at presentation. *Ann Oncol*, 2002.**13**(2): p.273-279.
 103. **Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Mouridsen HT, Andersen PK, Melbye M.,** Factors influencing the effect of age on prognosis in breast cancer: population based study. *Bmj*, 2000.320(7233): p. 474-478.
 104. **Cancello G., Maisonneuve P., Rotmensz N., Viale G., Mastropasqua MG., Pruneri G., Veronesi P., Torrisi R., Montagna E., Luini A.,** Prognosis and adjuvant treatment effects in selected breast cancer subtypes of very young women (<35 years) with operable breast cancer. *Ann Oncol*
 105. **Brisson J, Berube S, Diorio C:** [Breast density: a biomarker to better understand and prevent breast cancer]. *Bull Cancer* 2006, **93**: 847-855.
 106. **Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, et al.** Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7 : 1133–44.
 107. **Wolfe JN:** Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976, **37**: 2486-2492.
 108. **Darmon P.** Les cellules folles. 120. 1993.

109. **Espié M.** Epidémiologie du cancer du sein. In : Espié M, Gorins A. Le sein. 3 éd. Paris, Editions Eska, 2007:630-663.
110. **Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, et al.** Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70 : 473–9
111. **Morre J-F, Peanault-Llorca F, Aapro MS, Salmon R.** Le cancer du Sein [Internet]. New York: Springer; 2008 [cited 2015 Nov 22]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/978-2-287-36073-2>
112. **Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, and Willett WC.** 2010. Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Archives of internal medicine* 170(19):1758- 1764.
113. **Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, Salvini S, Allen NE, Key TJ, Khaw KT, Bingham S, Peeters PH, Monninkhof E et al. .** 2007. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 16(1):36-42.
114. **Goncalves AK, Dantas Florencio GL, Maissonette de Atayde Silva MJ, Cobucci RN, Giraldo PC, and Cote NM.** 2014. Effects of physical activity on breast cancer prevention: a systematic review. *Journal of physical activity & health* 11(2):445-454.
115. **Speck RM, Schimtz KH, Lee IM, and MacTiernan A.** 2011. Physical Activity, Dietary Calorie Restriction, and Cancer. Springer. *Energy balance and Cancer (Vol 3)*.
116. **Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, van Leeuwen FE, and Tfpac.** 2007. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology* 18(1):137-157.
117. **Cotterchio, M., Mirea, L., Ozcelik, H. & Kreiger, N.** Active Cigarette Smoking, Variants in Carcinogen Metabolism Genes and Breast Cancer Risk among Pre- and Postmenopausal Women in Ontario, Canada. *Breast J.* **20**, 468–80 (2014).
118. **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.
119. **Yu H.** Alcohol consumption and breast cancer risk. *JAMA* 1998; 280 : 1138–9
120. **Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.** Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 64 epidemiological studies, including 64,534 women with breast cancer and 131,348 women without breast cancer. *Br J Cancer* 2002; 87 : 1234–45
121. **Plu-Bureau G, Touraine P, Kuttenn F.** Seins et hormones. In : *Encycl. Med. Chir, Gynécologie*. Paris, Editions Elsevier, 2002;810-A-10: 19
122. **Mokhtari L, Midoun. N, Fouatih Z.A, Ammour. F, N.Nait Bahloul,** rapports du registre de cancer de la wilaya d’Oran de 1996 -2016
123. **Terki k; Benmohamed S., Meguenni I – Dablaoui F - Midoun N** « profil épidémiologique du cancer du sein féminin chez des patientes hospitalisées dans deux établissements hospitaliers a oran (2007-2008) *Journal d’Epidémiologie et de Santé Publique, JESP N°10, Décembre 2012/Janvier 2013* p27
124. **Henaoui L1, Meguenni K1, Oudjih.M2** » facteurs de risque du cancer du sein dans la wilaya de tlemcen : étude cas-témoins 2011-2013 » *Journal d’Epidémiologie et de Santé Publique, JESP N°18, Décembre 2017* P42

125. **Mohamed khalis** les facteurs de risque du cancer du sein chez les femmes marocaines : Etude cas témoin dans larégion de Fes Maroc Ed Sci(Paris) ; 21 :175-180
126. **Gueye.M** « Femme noir sénégalaise et cancer du sein : quel profil » médecine et santé tropicale 2016 ; 26165-169
127. **Zaki, H.M.**, et al. Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein au Niger. *J.Afr. Cancer*, 2013(5): p. 185-191.
128. **Traci N Bethea1***, **Lynn Rosenberg1**, al "A case–control analysis of oral contraceptive use and breast cancer subtypes in the African American Breast Cancer Epidemiology and Risk Consortium" Bethea et al. *Breast Cancer Research* (2015) 17:22 DOI 10.1186/s13058-015-0535-x p3
129. **Msolly A Gharbi O et al** "Physical activity reduces breast cancer risk: A case –control study in Tunisia " the international journal of cancer epidemiology detection and prevention 2011 Elsevier DOI 10.1016/J.canep.2011.02.011
130. **Mesli .F, Taleb-Bendiab F.Z El Kebir** « histoire familiale du cancer du sein dans l'ouest Algérien : état des lieux » *J.Afr . cancer* (2013) Spinger-Verlag France 2012
131. **Parkin D.M Frerlay J. M.Hamdi-Chérif, F.Sitas, J.O.Thomas – H.Wabinga S.L.Whelon** . IARC Scientific , Publications N° 153 IARCP Press Lyon 2003.
132. **Rouesse J, Berlte, Hacene K., Brunet M.** Facteurs épidémiologiques et pronostic du cancer du sein.]
133. **MIGNOT L MORVAN F Marc ESPIE** « CANCER DU SEIN « édition doin collectin conduites p21
134. **Saglier J. Beuzeboc P. et all** « cancer du sein question et réponses au quotidien » Masson 3^{ème} édition p 75-14
135. **Véronique M. (2010)**. Manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie théorie et pratique. Elsevier Masson SAS. P183.).
136. **Camilo A., Thomas P. (2016)**. Mémento de pathologie. Paris – France: Edition Vernazobres-Gregg. P285.
137. **Huiyan Ma; Giske Ursin** and al "reproductive factors and risk of triple negative breast cancer in white women and african american women a pooled analysis breast cancer research 2017 19. 6 DOI 10.1186/S13058-016.0799.9
138. **Nguyen J., Le Q.H., and al** " a matched case-control study of risk factors for breast cancer risk in Vietnam " Hindaoui publishing corporation international journal of breast cancer volume 2016 Article ID 71646237 DOI .org /10.1155/2016/7164623
139. **Pesch B, Harth Vand al** "Night work and breast cancer result from the German GENICA Study s8 and work environ Health 2010. 36.134.141
140. **KeyTj, Verkasalo, PK, Banks E,** "epidemiology of breast cancer " *Lancet Oncology* 2001. 2. 133-40
141. **Yu ZG Jia CZ and al** " facteurs de risqué lies au cancer du sein chez las femmes au nord de la chine ; une étude de population cas temoins apparié de 1/3 WWW. Ncbi . nlm.nih.gov/ pubmed/22490565 Chin med2012Mars, 125. 733-40
142. **Prue.J, Hardefdt, senerath Edirimane et Guy D Eslick**" diabetes increases the risk of breast cancer a metanalysis endocrine related cancer 2012 19.793-803 DOI 10.1530/ERC-12-0242
143. **Boyle P, Boniol M, Koechlin A, et al** « diabete et risque du cancer du sein : méta analyse DOI 10.10.38/Bjc 2012.414

144. **Little MP, Muirhead CR, Haylock RG , ThomasJM.** « relatives risks of radiation-associated cancer : comparison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the japanase atomic bomb survivors, radiat environ biophys 1999. 38 : 267-83
145. **Pharoah PD, DayNE, DuffyS, et al** « family history and the risk of breast cancer : a systemic review and meta-analysis intJcancer 1997. 71 : 800-9
146. **Rachael T, Leon Guererrero, Rachel Novotny et al** « Risk factors for breast cancer in the breast cancer risk model study of Guam and Saipan » the international journal of cancer epidemiology , detection, and prevention ELSEVIER cancer epidemiology 50(2017)221-233
147. **Geoffrey C. Kabat, Joan G.Jones, Neal Olson and al** « Risk factors for breast cancer in women biopsied breast disease : a nested case- Control study the international journal of cancer epidemiology , detection, and prevention ELSEVIER cancer epidemiology 34(2010)34-39
148. **.Zheng T, T.R. Holford, ST.Mayne et al** « Use of hair colouring products and breast cancer risk : a case – control study in Connecticut European Journal of cancer 38(2002) 1647-1652
149. **Shamsi UI, Khan S, S Usman, Soomro S, Azam I.** « Une étude cas-témoins multicentrique de lutte contre les facteurs de risque du cancer du sein chez les femmes à Karachi, Pakistan. » <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23534721>
150. **H Souad, Zahia F, Abdelhak L, Karima S, Dalila S, Noureddine** « Etude descriptive du cancer du sein triple négatif en Algérie orientale. » A Pan Afr Med J. 2018 18 janvier 29: 45.doi: 10.11604 / pamj.2018.29.45.12523. eCollection 2018.
151. **Zhou W, Ding Q, Pan H, Wu N, Liang M, Huang Y, Chen L, Zha X, Liu X1, Wang S.** Risque de cancer du sein et antécédents familiaux d'autres cancers chez les parents au premier degré chez les femmes chinoises: une étude cas-témoin. » BMC Cancer. 11 septembre 2014; 14: 662. doi: 10.1186 / 1471-2407-14-66
152. **Vialaret.K, Vidal .P, Lacadet.J , Boris .B** « breast cancer : ten year follow up of a cohort of patients admitted in the –term illness scheme in 1994 Pratique et organisation des soins volume 38n° 3 / juillet septembre 2007
153. **Reza ghiasvand, Esfandiar Setouadeh Maram, et al** Risk factors for breast cancer among young women in southen Iran
154. **Sarmiento de Almeida G, Leal Almeida L, et al** « les facteurs de risque de reproduction différent chez les patientes et les témoins du cancer du sein dans un hôpital public de Paraiba, au nord est du Brésil Asia Pac J Cancer Suiv 2015 ; 16(7) : 2959-65 indexé pour Medline
155. **Ikbal J, Ferdousy T, Tipi R, et al** « facteurs de risque du cancer du sein préménopausique au Bangladesh » Int J Cancer du sein 2015 ; DOI 10.1155/2015/612042
156. **Jordan I, Hebestreit A, Swai B** « risque de cancer du sein chez les femmes ayant une lactation de longue durée et des parametres de reproduction à faible niveau de risque : une étude Cas témoins dans le nord de la Tanzanie » Cancer du sein Res Treat 2013 Novembre ; 142(1) : 133-41 DOI 10.1007/s10549-010-1255-7
157. **Espié M. Frank .S, A S. Hamy** « contraception orale et cancer du sein » la lettre du gynécologue n° 363 Juin 2011
158. **Tavani .A , Gallus S, La Vecchia C, et al** « Risk factors for breast cancer in women

- under 40 years . Eur J Cancer 1999 ; 35 ; 1361-7
159. **Nechuta S, Paneth N, Velie E** « Pregnancy characteristics and maternal breast cancer risk a review of the epidemiological literature cancer causes control 2010 ; 21 : 967-89
 160. **Laamari FZ, Hasswane N, Kerbach A, et al** « facteurs de risque associés au cancer du sein dans une étude de population de femmes marocaines de moins de 40 ans : étude cas témoins Pan Afr med J 2016 6Mai ; 24 : 19. DOI 10.11604/ pamJ.2016.24.19.8784
 161. **Jamin C.** « hormones et cancer du sein » lettre du gynécologue n°363 juin 2011
 162. **Ilic M. Vlajinac H. Marinkovic J** « Allaitement au sein et risque du cancer du sein étude cas-témoins » Pan Afr MedJ 2018 Janvier 29 : 45. DOI/ 10.11604/pamj.2018
 163. **Chaveepojnkamjorn W, Thotong R, Sativipawee P, Pitikultang S.** Indice de masse corporelle et risque de cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées thaïlandaises: une étude cas-témoins Asian Pac J Cancer Préc. 26 novembre 2017; 18 (11): 3097-3101.
 164. **Sasco AJ, Kaaks R, Little RE, (2003)** Breast cancer ; occurrence, risk factors and hormones metabolism .Expet Rev anticancer ther, 3(4), pp546-62
 165. **Ahern TP1, Lash TL, Egan KM, Baron JA** « Exposition à la fumée de tabac au cours de la vie et incidence du cancer du sein.. » Cancer Causes Contrôle. 2009 déc; 20 (10): 1837-44. doi: 10.1007 / s10552-009-9376-1.
 166. **JohnsonKC,Hu J, Mao Y,** « Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada 1994 -97. The Canadian cancer registries epidemiology recherche group cancer causes control 2000 . 11/211-21
 167. **Friedenreich CM. Courneya KS, Bryant HE.** Influence of physical activity in different age and life periodson the risk of breast cancer . Epidemiology 2001. 12/604-12
 168. **Singletary KW. Gapstur SM. 2001** »Alcoholand breast cancer ; review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanism ; JAMA 286(17) ;pp 2143-2151
 169. **Longnecher MP. Newcomb PA. Et al** (1995) risk of breast cancer in relation to life time alcohol consumption J Nati cancer inst 87pp 923- 929.
 170. **Department of Health , UK (2004)** « at least five a week : evidence on the impact of physical activity and its relationship to health »a report from the chief medical officer
 171. **AFSSET, INSERM, 2008** : Expertise collective, Cancer et environnement
 172. **Cutuli B et al,** 2011 : Breast cancer occurred after Hodgkin's disease: clinicopathologicalFeatures
 173. **Alakhras M, Bourne R, Rickard M, Ng KH, Pietrzyk M, Brennan PC.** Digital tomosynthesis: a new future for breast imaging? Clin Radiol. Mars 2013; 68(5):e225-e236.
 174. **Pelletier A.** Conférence de presse organisée en marge des 61èmes Journées françaises de radiologie diagnostique et interventionnelle (JFR), (hôpital Tenon, Paris), le 18 octobre 2013.
 175. **Penault-Llorca F. *, B. Bayol*.** Radosevic-Robin N 2017 « L'évaluation de Ki67 dans le cancer du sein : actualités » Correspondances en Onco-Théranostic - Vol. VI - n° 1 - janvier-février-mars
 176. **Aminot I. Damon MN.** Régression logistique : interet dans l'analyse de données relatives aux pratiques médicales Revue Médicale de l'assurance maladie volume 33n°2 /avril juin

VIII. Annexes

Annexe 1

**QUESTIONNAIRE
ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE
DU CANCER DU SEIN FEMININ**

N°: Sélection : 1- cas 2- témoin date de l'enquête : / /

I/ IDENTIFICATION	
Non :.....Prénom.....	
Adresse (résidence) :	
Téléphone :.....	
Age : (en année)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
date de naissance	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Situation matrimoniale : 1-célibataire 2-Mariée 3- Divorcée 4-Veuve 5-Séparée	<input type="checkbox"/>
Niveau d'instruction : 1- Aucun 2- Primaire 3- Moyen 4- secondaire 5- Universitaire	<input type="checkbox"/>
Profession : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Si oui précisez :.....	
durée de travail :.....	
Travail de nuit : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>
durée travail nuit :.....	
Niveau Socio- Economique : 1- mauvais 2- moyen 3- bon	<input type="checkbox"/>
II/ ANTECEDENTS PERSONNEL / MEDICAUX ET CHIRURGICAUX	
Présence de Tares : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Si oui précisez :.....	
cholestérolémie : 1- oui 2-non	<input type="checkbox"/>
Prise d'antidépresseurs: 1- oui 2 - non	<input type="checkbox"/>
Si oui durée de la prise.....	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pathologie du sein : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>

Si oui précisez le Type de la pathologie : 1- cancer autres	2- <input type="checkbox"/>
Si autres Précisez :	
traumatisme sur le sein : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Opérée déjà du sein : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Si oui pour quel raison :	
Vous avez déjà une autre pathologie cancéreuse : 1- oui non	2- <input type="checkbox"/>
Si oui préciser - l'organe-	
Vous avez subi une ovariectomie : 1-oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Si oui : 1- un seul ovaire 2- les deux ovaires	<input type="checkbox"/>
Vous avez subi une mammographie : 1-oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Si oui, combien de fois	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
III/ ANTECEDENTS FAMILIAUX / MEDICAUX ET CHIRURGICAUX	
ATCDS de cancer du sein (mère, fille, sœur, tante, grand-mère) : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Si oui préciser :	
ATCDS de cancer de l'ovaire (mère, fille, sœur, tante, grand-mère) : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Si oui préciser :	<input type="checkbox"/>
ATCDS de cancer du colon, prostate : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Si oui préciser :	
IV/ PATHOLOGIE	
Date diagnostic (en année)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Circonstance de découverte : 1- palpation 2- mammographie 3- autres	<input type="checkbox"/>
Si autres préciser	
Le coté du sein atteint : 1- droit 2- gauche 3- les deux	<input type="checkbox"/>
Premier traitement reçu : 1- chirurgie 2- chimio 3- radio 4- association	<input type="checkbox"/>
Anapathe : 1- faite 2- non faite	<input type="checkbox"/>
Type histologique :.....grade	
Stade	

T.....N.....M.....HER2.....RH.....RP.....RO..... KI67.....	
V/ FACTEURS HORMONAUX	
L'âge à la Ménarchie :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vous été en phase : 1- vie sexuelle active 2- pré ménopause 3- ménopause	<input type="checkbox"/>
Age à la ménopause :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Votre cycle est : 1- régulier 2- irrégulier 3- les deux	<input type="checkbox"/>
Durée du cycle (en jours):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vous avez des enfants : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Si oui nombre enfants :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Votre âge au 1^{ER} enfant :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Prise de contraceptive orale : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Si oui durée de CO :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Votre Age au début des CO :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Prise du traitement hormonal substitutif (THS) : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Si oui durée de la prise (jours, mois, années) :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vous avez allaité vos enfants : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Si oui durée (jours, mois, années) :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
VI/ HYGIENE DE VIE	
Taille (cm) :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Poids (kg):	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
IMC :	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Vous été : 1- très active 2- active 3- moyennement active4- activité faible	<input type="checkbox"/>
Activité sportive : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Si oui combien jour/semaine :	<input type="checkbox"/>
Combien d'heures/ jour:	<input type="checkbox"/>
Consommation de Tabac : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Tabac passif : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>
Consommation d'Alcool : 1- oui 2- non	<input type="checkbox"/>

Annexe 2

Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010

Tumeur primaire T

- Tx** : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0 : La tumeur primitive n'est pas palpable
- Tis : Carcinome in situ
 - Tis (DCIS) : Cancer intra-canalariare in situ
 - Tis (LCIS) : Cancer lobulaire in situ
 - Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente
- T1** : Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
- T1mic** : Micro-invasion ≤ 1 mm dans son plus grand diamètre
- T1a : 1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
 - T1b : 5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
 - T1c : 1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
- T2** : 2 cm < Tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
- T3** : Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
- T4** : Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)
- T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
 - T4b : Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
 - T4c : T4a + T4b
 - T4d : carcinome inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

- Nx** : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué
- N0** : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
 - N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
 - N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
 - N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
- N1mi** : micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
- N1** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et/ou envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
 - N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
 - N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)
- N2** : Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
 - N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
- N3** : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
- N3a : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
 - N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
 - N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

- Mx** : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- M0** : Absence de métastases à distance
- M1** : Présence de métastase(s) à distance

Annexe 3

Classification selon les stades UICC du cancer du sein, 7^o édition 2010

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

Annexe 4

Classification ACR

ACR1	Seins strictement normaux, sans image même bénigne
ACR2	Seins présentant une/des images 100% rassurantes et identifiables comme bénignes. La surveillance doit alors être standard (tous les deux ans pour une femme sans antécédent, différente si antécédents particuliers).
ACR3	Présence d'une image d'allure bénigne mais dont la bénignité ne peut être affirmée à 100% (97% seulement). Seule une surveillance pourra affirmer la bénignité sur deux ans. Une biopsie n'est cependant pas nécessaire sauf cas exceptionnels ou si l'image se modifiait. Il est donc proposé un contrôle à 4 mois (images nodulaires) ou 6 mois (micro-calcifications).
ACR4	Présence d'une image suspecte qui peut être une lésion bénigne, pré-cancéreuse, ou même un cancer dans 40% des cas environ. Une cyto-ponction ou biopsie est nécessaire rapidement pour affirmer le diagnostic de façon certaine.
ACR5	Présence d'une image très suspecte (97% de cancers). Une biopsie ou cyto-ponction est nécessaire pour affirmer le diagnostic et guider le geste opératoire.
ACR0	On ne peut conclure, plus d'éléments sont nécessaires (mammographie insuffisante, pas d'échographie).

Source: classification ACR BI-RADS® - mammographie (American College of Radiology). 2e édition française basée sur la 4e édition américaine. Edité par La Société Française de Radiologie).

Annexe 5

Formule pour le calcul de taille de l'échantillon dans les études cas témoins

$$\geq \frac{P(1 - P) \left(1 + \frac{1}{C} \right) (Z_{\alpha} + Z_{2\beta})^2}{(P_0 - P_1)^2}$$

Source : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189857/>

n: le nombre de cas à déterminer;

α: seuil de signification;

P₀: Proportions des témoins exposés;

P₁ Proportion des cas exposés

P: proportion sujets exposés dans les deux groupes (cas et témoins);

β: risque 2^{ème} espèce

Annexe 6

L'intervalle de confiance pour l'Odds Ratio

Peut être calculé selon deux méthodes :

- **Méthode de Woolf** (méthode des logits) pour probabilité alpha = 0,05 :

$$= (e)^{\text{LN (OR)} \pm 1,96(1/A+1/B+1/C+1/D)^{1/2}}$$

- **Méthode de Miettinen** pour probabilité alpha = 0,05 :

$$= (e)^{\text{LN (OR)} * [1 \pm 1,96 / (\text{Khi carré})^{1/2}]}$$

$$(e) = 2.71828182845904$$

Interprétation des Odds -Ratio

OR = 1	OR > 1,00.	OR < 1,00
<ul style="list-style-type: none">• pas d'association entre le facteur de risque et la maladie	<ul style="list-style-type: none">• L'association est positive• le risque de maladie est plus fort chez les sujets exposés que chez les sujets non exposés. On parle aussi de facteur de risque.	<ul style="list-style-type: none">• L'association est inverse. Le risque de maladie est moins fort chez les sujets exposés que chez les sujets non exposés. On parle aussi de facteur protecteur.

Source : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189857/>

Classification histologique de l'OMS

Tumeurs épithéliales malignes :

Carcinomes non infiltrants in situ

- intracanaux sans autre indication
- lobulaire in situ

Carcinomes infiltrants

- canalaire infiltrant sans forme commune
- canalaire infiltrant avec composante intra-canalaire prédominante
- lobulaire infiltrant
- mucineux
- médullaire
- papillaire
- tubuleux
- adénoïde kystique
- sécrétant
- apocrine

Carcinomes métaplasiques

- riche en glycogène
- à cellules en bague à chatons
- à cellules riches en lipides
- à différenciation neuro-endocrine

Maladie de Paget de mamelon

Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives :

- Sarcome phyllode
- Carcinosarcome

Autres tumeurs malignes :

- Mélanome
- Angio-sarcome
- Sarcomes
- Lymphomes

Métastases intra-mammaires

Résumé :

Introduction : Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins, la même tendance est observée dans les pays développés et les pays en développement. Les registres du cancer dans le monde ont noté une augmentation de son incidence au cours de ces 20 dernières années. A Oran, il représente la moitié des cancers féminins. Des études scientifiques, font état de plusieurs facteurs qui augmentent le risque. L'objectif de notre travail est de rechercher les facteurs de risque du cancer du sein chez les femmes oranaises, et de tracer le profil épidémiologique, clinique, anatomo-histopathologique des patientes.

Méthodologiquement : il s'agit d'une étude cas- témoins appariés selon l'âge, les cas sont des patientes atteintes d'un cancer du sein, confirmé histologiquement, recrutées au centre hospitalo-universitaire d'Oran, et le centre anti cancer d'Oran de Misserghine (CAC d'Oran) et les témoins sont des femmes recrutées au niveau des différents services du CHUO et de certaines structures de proximité. La recherche des facteurs de risque a fait appel à une analyse univariée et multivariée selon un modèle de régression logistique conditionnelle.

Résultats : 305 cas sont appariés selon l'âge (± 5 ans) à 305 témoins, l'âge moyen des patientes au diagnostic est de 50.13 ± 1.2 ans, le pourcentage des femmes jeunes (âge ≤ 35 ans) est de 12% ; 21% sont diagnostiquées à un stade métastatique, 7% ont bénéficié d'un traitement conservateur. Le profil génomique HER2 positif est le plus fréquent (39.3%) et le triple négatif représente un pourcentage de 17.3. Les facteurs liés significativement au cancer du sein, dans le modèle univarié sont : les pathologies bénignes du sein, l'histoire familiale de cancer, le surpoids, le tabagisme passif, durée d'allaitement et la mammographie. Dans le modèle multivarié, le cancer du sein est lié aux antécédents personnels de pathologies mammaires (kyste mammaire [OR ajusté = 3.2], fibroadénome mammaire [OR ajusté = 10.6,]), aux antécédents familiaux de cancer, au surpoids et l'obésité [OR ajusté = 4.6] , a l'exposition aux radiations par mammographie [OR ajusté = 5.4], et le seul facteur protecteur retrouvé dans notre étude est la multiparité avec un [OR ajusté = 0.38 P= 0.01].

Conclusion : le cancer du sein est une maladie multifactorielle. On connaît aujourd'hui un certain nombre de facteurs de risque même s'il existe encore des incertitudes quant à l'implication et au poids de plusieurs de ces facteurs. A Oran, cette étude a mis en évidence, surtout le risque familial, environnemental et les facteurs liés à l'hygiène de vie.

Mots-clés : cancer du sein féminin, étude cas-témoins, appariement, facteurs de risque, wilaya d'Oran, régression logistique conditionnelle

Auteur : Nait Behloul Nacéra

Maitre assistante en épidémiologie

Email : naitnazar@gmail.com

Directeur de thèse : Pr. L. Mokhtari

Email : mokhtaryl@yahoo.fr

Abstract:

Breast cancer is the most common cancer of women, the same trend is observed in developed and developing countries. Cancer registries around the world have seen an increase in its incidence over the last 20 years. Scientific studies report several factors that increase the risk of breast cancer, some factors are modifiable, being related to our habits or living environment. The main objective of our work is to research risk factors for breast cancer in Oran women, and to define the epidemiological clinical, anatomo-histo-pathological profile of patients.

Methodologically: this is an age-matched control case study, the cases are breast cancer patients, confirmed histologically, recruited at the Oran University Hospital Center, and the anti-cancer center. Oran de Misserghine (CAC of Oran) and the witnesses are women recruited at the level of the various services of the CHUO and some local structures (polyclinics). The search for risk factors used uni and multivariate analysis using a conditional logistic regression model.

Results: 305 cases are matched according to age (± 5 years) to 305 controls, the average age of patients at diagnosis is 50.13 ± 1.2 years, the percentage of young women (age ≤ 35 years) is 12%; 21% are diagnosed at a metastatic stage, 7% benefited from a conservative treatment. The HER2 positive genomic profile is the most common (39.3%) and the triple negative represents a percentage of 17.3. The factors significantly related to breast cancer in the univariate model are: low socioeconomic status, benign breast disease, family history of cancer (any location), overweight, passive smoking, duration of breastfeeding and mammography. In the multivariate model, breast cancer is very significantly related to the personal history of mammary pathology (breast cyst [adjusted OR = 3.2 P = 0.02], mammary fibroadenoma [adjusted OR = 10.6, P = 0.000.1]), antecedents family members of cancer (either a first-degree or second-degree relative with breast cancer [adjusted OR = 3.4, P = 0.028] and / or a relative <45 years of age and with breast cancer [adjusted OR = 6.8 P = 0.01]), overweight and obesity [adjusted OR = 4.6 P = 0.0001], exposure to radiation by mammography [OR adjusted = 5.4 P = 0.0001], and the only protective factor found in our study is multiparity with an adjusted OR = 0.38 P = 0.01.

Conclusion: breast cancer is a multifactorial disease. A number of risk factors for breast cancer are now known, although there are still uncertainties about the involvement and weight of many of these factors. In Oran, this study has highlighted, especially the family risk, environmental and factors related to the hygiene of life.

Keywords: female breast cancer, case-control study, matching, risk factors, Wilaya of Oran, conditional logistic regression

Author: Nait Behloul Nacera

Assistant professor in epidemiology

Email: naitnazar@gmail.com

Thesis director: Pr. L. Mokhtari

Email: mokhtari1@yahoo.fr

المقدمة: سرطان الثدي هو أكثر أنواع سرطانات النساء شيوعاً، وهناك نفس التوزيع في الحالات في البلدان المتقدمة والنامية. يلاحظ في أغلبية سجلات السرطان في جميع أنحاء العالم زيادة في حدوثه على مدى السنوات العشرين الماضية. في ولاية وهران، يمثل سرطان الثدي نصف حالات الإصابة بسرطانات الأثني، هناك ما يقارب من 250 إلى 300 حالة جديدة سنوياً. تشير الدراسات العلمية إلى العديد من العوامل التي تزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي، وبعض العوامل قابلة للتعديل، وتكون مرتبطة بعاداتنا أو بيئتنا المعيشية. الهدف الرئيسي من عملنا هو البحث في عوامل المسببة لسرطان الثدي عند النساء في ولاية وهران، ودراسة الملامح الوبائية للمريضات.

من الناحية المنهجية، فإن هذه الدراسة هي دراسة للحالات والشواهد المتطابقة مع العمر. الحالات هي مريضات سرطان الثدي، المؤكدة نسيجياً والتي تمت متابعتهم في المركز الاستشفائي الجامعي بوهران ومركز مكافحة السرطان في مسرقين بوهران أما الشهود فهن من النساء المعينات على مستوى الأقسام المختلفة بنفس المركز وبعض الهياكل المحلية (العيادات المتعددة الخدمات) ولوصول لهذا الهدف إستخدمنا التحليل الاحادي و المتعدد المتغيرات باستخدام نموذج الانحدار اللوجستي الشرطي

النتائج: تم مطابقة 305 حالة حسب العمر (± 5 سنوات) مع 305 شهود، التحليل وجد متوسط عمر المرضى عند التشخيص 50.13 ± 1.2 سنة، نسبة الشابات (سن أقل من 35 عاماً) هو 12% و 21% شخصت في حالات متقدمة من المرض بعد إنتشاره في الجسد أما 7% استفادت من العلاج المحافظ الموضعي. الشكل الجيني الإيجابي + HER 2 الأكثر شيوعاً (39.3%) والثلاثي السليبي تمثل نسبة 17.3% العوامل المؤثرة والتي ترتبط بشكل كبير مع سرطان الثدي، في نموذج وحيد المتغير هي: المستوى الاجتماعي والاقتصادي المتدني، وأمراض الثدي الحميدة، ووجود السرطانات عند العائلة (الثدي، وفي مواضع أخرى في الجسم)، والسمنة، والتدخين السليبي، ومدة الرضاعة الطبيعية والتصوير الشعاعي للثدي في نموذج متعدد المتغيرات، يرتبط سرطان الثدي بشكل كبير و محقق مع الأورام الحميدة عند المرأة في الثدي (الكيس في الثدي OR مع تعديل = 3.2، ورم في الثدي غدي ليفي OR مع تعديل = 10.6) إصابة الأهل من الدرجة الأولى أو من الدرجة الثانية بسرطان الثدي OR مع تعديل = 4.3، CI [1، 10، 5] P = 0.028، والأهل الذين تقل أعمارهم عن 45 عاماً والمصابين بسرطان الثدي OR المعدل = 6.8 [1.4-31.5] زيادة الوزن والسمنة OR المعدل = 4.6، CI [2.1-10.2]، P=0.0001، التعرض للإشعاع من التصوير الشعاعي للثدي OR = 5.4، [2.7-10.9]، P=0.0001، والعامل الوقائي الوحيد الذي لوحظ في دراستنا هو الولادات المتعددة OR المعدل = 0.38 [0.1- 0.8] P = 0.01

في الختام، سرطان الثدي هو مرض متعدد العوامل، على الرغم من وجود شكوك حول مشاركة بعضها إلا أن وزن العديد من هذه العوامل كبير و هام للغاية. في وهران، أبرزت هذه الدراسة، لا سيما العوامل الأسرية والبيئة والعوامل المتعلقة بالنوعية العامة للحياة.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي عند النساء، دراسة الحالات والشواهد، المطابقة، عوامل المسببة، ولاية وهران، التراجع اللوجستي الشرطي

المؤلف: نابت بملول نصيرة

أستاذة مساعدة في علم الأوبئة و الطب الوقائي

البريد الإلكتروني: naitnazar@gmail.com

مدير الرسالة: الاستاذ مختاري لخضر

البريد الإلكتروني: mokhtaryl@yahoo.fr