

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE BLIDA I
Faculté de médecine

Département de médecine



Thèse

En vue de l'obtention du grade de docteur en science médicale

**Caractéristiques cliniques, histologiques et
moléculaires du cancer du sein
chez la femme jeune**

Soutenue par le Docteur : **NACERA CAID**

Maitre-assistante en Oncologie Médicale

Devant le jury composé de

Mme le Professeur S. OUKRIF, Alger	Présidente
Mme le professeur F. SMAILI, Blida	Directrice
Mr le Professeur M. YAMOUNI, Oran	Examineur
Mme le Professeur G. BENKHEDDA, Blida	Examinatrice
Mme le Professeur F. SEGHIER, Blida	Examinatrice

Année universitaire

2017 / 2018

ABSTRACT

Breast cancer in young women is increasing. The objective of this work was to analyze the epidemiological, clinical and prognostic characteristics of breast cancer in young women under 40 years through a prospective study spread over two years from January 1st 2014 to December 31st 2015 and held at the medical oncology service in EHS-LCC of Blida, we identified 151 cases of breast cancer in young women aged 39 years and under. The frequency of breast cancer in young women was 16, 7%. The average age was 32, 4 years. Average at puberty is 12, 97 years; the average age at first pregnancy is 24, 87 years.

The pauciparity and nulliparity were predominant (76%) and breast feeding was observed in 70% had a family history of cancer, and 40% had history of breast cancer. The Eisinger score was greater than or equal to five in 35%, the obesity were found in 29%. The main factors associated with breast cancer development in young women would be hormonal and reproductive status.

The self-examination of a nodule was predominant (89%) with an average consultation period of four weeks. Tumors classified T2 were the most frequent (61 %), followed by T3 Tumors(17%), ganglionic invasion in 53%, 17% were metastatic immediately, with predominant bone localizations (45%), histologically there was a predominance of infiltrating ductal carcinoma 84%. With predominance of SBR II and III 74% - 21%, the vascular emboli was present in 36%, and ductal carcinoma in situ (DCIS) 28% of cases, and fibro-cystic disease in 11% of cases. Hormone receptors were negative in 25% cases, and HER 2 over expressed in 23% and Ki 67>17% in 81% cases, triple negative in 20% of cases. Breast cancer in young women is more aggressive and is diagnosed late. The genetic mutation was 39%(7/18), tow among the 7 identified mutations are not been previously reported they concerned BRCA 1 gene.

A positive correlation between clinical and histologically data, power supply and score INSERM reflecting the higt probability of having mutations genetic BRCA 1- BRCA 2. In perspective it is important to broaden the initiate an epidemiological and genetic study in oncologenic consultation in Algerian population and the implementation of the oncologenic Laboratory.

These resultants require special attention on the early diagnosis plan an even pre-symptomatic and preventive in the management of patients and families with hereditary predisposition.

Key words: Breast cancer – Young women – Risk factors - Mutation BRCA

Author: Dr Nacera Caid Medical Oncology service EHS-LCC of Blida

Director: Pr Farida Smaili Medical oncology service EHS-LCC of Blida

ملخص

يعرف سرطان الثدي لدى المرأة الشابة ارتفاعا مستمرا، تهدف هذه الدراسة الى تحديد عوامل الخطر و تحليل الخصائص الوبائية و السريرية و الوقائية لسرطان الثدي لدى المرأة الشابة تحت 40 سنة، من خلال دراسة مستقبلية لحوالي 151 حالة اصابة بسرطان الثدي بمصلحة علاج السرطان بمركز مكافحة السرطان بالبلدية لمدة سنتين من 01 جانفي 2014 الى 31 ديسمبر 2015 و مقارنة النتائج المتحصل عليها مع المعطيات العلمية.

بلغ تردد سرطان الثدي لدى النساء الشابات تحت 40 سنة 16,7% و متوسط العمر 32,4 عاما، و متوسط عمر عند البلوغ هو 12,97 عام و متوسط العمر عند الولادة الاولى 24,87 عام ، كما بلغت نسبة النساء ذوات طفلين او اقل او دون أطفال 76% و قد تم أخذ وسائل منع الحمل عن طريق الفم لدى 50% من النساء و نسبة الرضاعة الطبيعية عند 51% من النساء لمدة متوسطها 26,36 شهرا، 70% من النساء لديهم تاريخ عائلي للسرطان، 40% منهم لديهم تاريخ عائلي للسرطان الثدي، 44% بارتباط من الدرجة الاولى، 37% من النساء كان لديهم قياس اسنجر (Eisinger) يفوق او يساوي خمسة. نسبة البدانة بلغت 29% حيث كانت من نوع بدانة بطنية عند 63% من الحالات.

و من خلال مقارنة النتائج المتحصل عليها مع نظيرتها العلمية توصلنا الى ان العوامل الرئيسية المرتبطة بتطور سرطان الثدي لدى النساء الشابات هو اساسا هرموني و تأخر حالات الإنجاب.

هذا و قد كان الفحص الذاتي للعقيدة سائدا من النساء بنسبة 89% ، و كان الفارق الزمني بين ملاحظة التغير الطارئ على الثدي و أول زيارة للطبيب هو 4 اسابيع، و كانت الاورام المصنفة T2 الاكثر شيوعا (61%)، تليها المصنفة T3 (17%)، و غزو العقدة الليمفاوية موجود بنسبة 53%، و بلغت نسبة النقيلات الفورية 17%، بينما غالبية المواقع عظمية.

و فيما يتعلق بنتائج التشريح النسيجي، كانت هناك هيمنة للسرطان المتغلغل من نوع غير محدد بنسبة 84% وكانت هيمنة من الدرجة II و III من سلم SBR بنسب متتالية 74% و 21% ، و كانت مستقبلات الهرمون سلبية لدى 25% من الحالات حيث بلغت نسبة HER2 الايجابية 23% و ki67 كان أكبر من 14% عند 81% و الثلاثي سلبي عند 20%.

البحث عن طفرة وراثية في الجينات (BRCA2 - BRCA1) أمكنت من ايجاد 7 حالات من بين 18 حالة درست، مما يمثل نسبة 39% هي اكبر من نظيرتها في اوروبا و امريكا، مع تسجيل طفرات جديدة في جين BRCA1 لم تعرف من قبل.

ومن خلال هذه النتائج تنظم دراستنا الى نظيراتها عند النساء الشابات المصابات بسرطان الثدي التي تعرض حالات أكثر تطورا و عوامل منذرة.

نرى من الضروري ان نوسع هذه الدراسة الاحصائية و خاصة البحث عن طفرات جينية عند النساء الشابات المصابة بسرطان الثدي.

الكلمات الاساسية: سرطان الثدي - المرأة الشابة - العوامل الانذارية - خلل جيني.

صاحبة الأطروحة: السيدة نصيرة قايد " مصلحة علاج السرطان بمركز مكافحة السرطان بالبلدية "

المشرفة على الأطروحة: السيدة فريدة إسماعيلي "مصلحة علاج السرطان بمركز مكافحة السرطان بالبلدية "

RESUME

Le cancer de sein chez la femme jeune est en constante augmentation, ce travail a consisté à décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques, immuno-histochimiques et moléculaires du cancer du sein chez la femme jeune âgée de moins de 40 ans (période de recrutement 2 ans allant du 1^{er} janvier 2014 au 31 décembre 2015) et s'est déroulée au service d'oncologie médicale de l'EHS en LCC Blida. Nous avons recensé 151 patientes jeunes de moins de 40 ans, et nous avons comparé les différentes données aux résultats de la littérature. La fréquence du cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans était de 16.7%, l'âge moyen des patientes était de 32.4 ans, L'âge moyen à la puberté était de 12,97 ans, L'âge moyen à la première grossesse menée à terme était de 24,87ans, la nulliparité et la pauciparité étaient prédominantes (76%), la notion de prise de contraceptifs oraux était de 50%. 70% avaient un antécédent familial de cancer, et 40% avaient un antécédent de cancer du sein avec au 1^{er} degré 44%. Le calcul du score Eisinger était supérieur ou égale à cinq dans 37% des cas. Selon la classification OMS 29% des cas étaient obèses, il s'agit d'une obésité de type androïde dans 63% des cas. Les principaux facteurs associés au développement du cancer du sein de la femme jeune seraient surtout le statut hormonal et reproductif.

L'autopalpation d'un nodule était prédominante (89%), avec un délai moyen de consultation de quatre semaines. Les tumeurs classées T2 étaient les plus fréquentes (61%) suivies des tumeurs T3 (17%), l'envahissement ganglionnaire présent dans 53%. 17% des cas présentaient des métastases synchrones, avec prédominance des localisations osseuses (45%). Sur le plan anatomo-pathologique, le carcinome infiltrant de type non spécifique a été le plus fréquent (84% des cas), avec prédominance de grade SBR II III (74% - 21%). Les embolies vasculaires étaient présents dans 36%, avec le carcinome in-situ 28% des cas et maladie fibro-kystique 11%des cas. Les récepteurs hormonaux étaient négatifs dans 25% des cas, la tumeur du sein surexprimant HER2 dans 23%, et le Ki 67 > 14% dans 81% des cas, elle était Triple négative dans 20% des cas, **éléments de mauvais pronostic**. La mutation génétique (BRCA1-BRCA2) était de 39% (7/18), deux mutations parmi les sept identifiées sont nouvelles, elles n'ont pas été décrites dans la littérature, elles ont concerné le gène BRCA1, ce taux de mutations génétiques dans notre série est au-dessus de celui de l'Europe et de l'Amérique. Une corrélation positive retrouvée entre les données cliniques, immuno-histochimiques, alimentaires et le score INSERM, qui reflète la probabilité élevée d'avoir des mutations génétiques BRCA1 –BRCA2. En perspective, il est important d'élargir cette étude épidémiologique, et surtout l'étude génétique à travers les consultations d'oncogénétique et la mise en place de **laboratoires d'oncogénétique**.

Ces résultats requièrent une attention particulière sur le plan du diagnostic précoce et même pré-symptomatique et **préventif** dans la prise en charge des patientes et des familles à prédisposition héréditaire.

Les mots clés : Cancer du sein – Femme jeune – Facteurs de risque – Mutation BRCA.

Auteur : Dr Nacéra Caid Maitre Assistante Oncologie Médicale EHS en LCC de Blida.

Directrice de thèse : Pr Farida Smaili Chef de Service d'Oncologie Médicale EHS en LCC de Blida.

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mes très chers parents Je ne saurais jamais vous exprimer mon amour et ma gratitude. Vos soins, vos sacrifices et votre soutien permanent m'ont permis d'avancer et d'en arriver là.

A mon mari Lyes.

A mes adorables enfants Ahmed, Yasser, Ines.

A mes frères surtout Abderahmane et sœurs.

A ma belle famille.

A la mémoire de mon beau père Abdallah El hadj Ahmed.

A mes amies et collègues sans exception.

A toutes les jeunes femmes atteintes de cancer du sein

REMERCIEMENTS

Je remercie **ALLAH** le tout puissant qui m'a donné la force, le courage et la patience afin de réaliser ce Modeste travail.

Ce travail n'aurait pas été possible sans l'intervention, consciente, d'un grand nombre de personnes.

En tout premier lieu je tiens à remercier ma directrice de thèse, Madame le Professeur **FARIDA SMAILI** chef de service d'oncologie médicale de l'EHS en LCC Blida, qui m'a fait le grand honneur d'avoir accepté de m'encadrer.

Je la remerciée pour l'orientation, la confiance, la patience qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené à bon port.

Qu'elle trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Je lui témoigne sa sagesse, sa rigueur, ses qualités humaines, son enthousiasme pour la recherche et la science et à qui j'éprouve une grande admiration.

Qu'elle trouve ici ma reconnaissance, mon profond respect, mon éternelle gratitude et le témoignage de ma grande estime.

Merci professeur Smaili

A

NOTRE MAITRE ET PRESIDENTE DU JURY DE THÈSE

MADAME LE PROFESSEUR S. OUKRIF

CHEF DE SERVICE DE RADIOTHERAPIE DU CENTRE

PIERRE ET MARIE CURIE

D'ALGER

Je suis profondément touchée par votre gentillesse et la spontanéité de votre accueil.

Je vous remercie Madame le Professeur pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de soutenance de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude et l'expression de mon profond respect.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. YAMOUNI

CHEF DE SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DE

L'EPH D'ORAN

Je vous remercie pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail de thèse.

Je vous remercie aussi pour vos remarques pertinentes et surtout positives.

Puissiez-vous trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR G. BENKHEDDA

CHEF DE SERVICE D'ANATOMO-PATHOLOGIE

HOPITAL FRANTZ FANON CHU BLIDA

Puissiez-vous trouver à travers ce travail le témoignage de mon admiration pour votre rigueur, votre disponibilité et votre soutien.

Veillez agréer madame l'expression de ma respectueuse gratitude et mon profond respect et remerciements

A

NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

MADAME LE PROFESSEUR F. SEGHIER

**CHEF DE SERVICE D'ONCOLOGIE MEDICALE DE
L'EPH DE SIDI-GHILES**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail et de me faire bénéficier de votre compétence et votre connaissance.

Recevez madame ici l'expression de ma profonde reconnaissance et mon profond respect.

Un grand merci pour mes parents **Salah** et **Nakhela** qui sans eux je ne serais pas arrivé à être ce que je suis aujourd'hui, vous n'avez jamais cessé de m'encourager à faire mieux depuis mes débuts d'études, merci.

Je remercie chaleureusement tous les membres de ma petite famille et en particulier mon mari Lyes qui m'a tant soutenue et aidée pour accomplir ce travail et mes enfants Ahmed, Yasser et Ines qui ont subi mes nombreuses absences.

Merci à l'équipe du service d'Anatomo-pathologie du centre hospitalo-universitaire de Blida pour son aide.

Mes remerciements s'adressent aussi à ma sœur et amie Guessaibia Nadia généticienne à la faculté de Biologie à l'université de Blida pour son aide, ses conseils, sa patience, sa disponibilité et son encouragement.

Je remercie aussi Madame Atika Eddaikra de la faculté de Biologie de l'université de Blida pour sa précieuse collaboration dans les calculs statistiques et les commentaires.

Je remercie mes amies et collègues, Pr Boudjella, Dr Hasnaoui, Dr Braneci, Dr Abbas, Dr Guidoum pour leur soutien et leurs encouragements.

Je remercie aussi toutes les assistantes et résidents et résidentes du service d'oncologie médicale pour leur encouragement.

J'adresse mes remerciements à l'équipe paramédicale plus spécialement Nadjia et Yasmine.

A tous mes amis, spécialement Dalila.

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à ce travail, je leur dis Grand Merci.

SOMMAIRE

Sommaire.....	1
Index des abréviations	9
Liste de figures.....	11
Liste des tableaux.....	15

CHAPITRE I : INTRODUCTION - ETATS DU PROBLEME21

CHAPITRE II : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE25

1. Anatomie et physiologie de la glande mammaire.....	25
2. Le cancer du sein de la femme jeune.....	27
2.1. Historique du cancer du sein.....	27
2.2. Situation épidémiologique du cancer du sein chez la femme jeune.....	28
2.2.1. Epidémiologie descriptive.....	28
3. Facteurs de risque.....	32
3.1. Facteurs de risque héréditaire.....	32
3.2. Facteurs de risque non héréditaire.....	33
3.2.1. Ostéogènes naturels.....	33
3.2.2. La contraception.....	34
3.3. La densité mammaire.....	35
3.4. L'allaitement maternel.....	35
3.5. Le surpoids et l'obésité et l'activité physique.....	35
3.6. L'avortement.....	36
3.7. L'existence d'une pathologie mammaire sous-jacente.....	36
3.8. Risques liés à l'alimentation.....	36
3.9. L'alcool et le tabac.....	37

Sommaire

3.10. Risque liés a l'environnement.....	37
4. Diagnostic du cancer du sein.....	38
4.1. Circonstance de découverte.....	38
4.2. Examen clinique.....	38
4. 2. 1 Inspection.....	38
4. 2. 2 Palpation.....	39
4.3. Examens complémentaires	39
4. 3. 1. Mammographie.....	39
4. 3. 2. Echographie mammaire.....	40
4. 3. 3. I R M mammaire.....	41
4. 3. 4. Cytologie.....	41
4. 3. 5. Biopsie.....	41
4. 3. 6. Etude Immuno-histochimique.....	42
4.3.6. 1. les récepteurs hormonaux.....	42
4. 3. 6 .2. récepteur HER2.....	42
4.3.6. 3 antigènes nucléaires Ki 67.....	43
4. 3. 7. Bilan d'extension.....	43
4.4 Classifications du cancer du sein.....	43
4.5. Classifications moléculaires.....	43
5. Génétique du cancer du sein.....	44
5.1 Définition d'un cancer.....	44
5.2 Les gènes impliqués dans la cancérogénèse.....	44
5.2.1. Les oncogènes.....	44
5.2.2. Les gènes supprimeurs de tumeurs.....	44
5.2.3. Les gènes de la stabilité génomique.....	45
5.3. Les mutations.....	46
5.4. Génétique du cancer du sein.....	46

Sommaire

5.4.1 Les gènes majeurs de prédisposition héréditaire au cancer du sein.....	46
5.4.1.1. le gène BRCA1.....	46
5.4.1.2. le gène BRCA2.....	49
5.4.2 Les mutations BRCA1 et BRCA2.....	50
5.4.3. Les gènes mineurs de prédisposition héréditaire au cancer du sein.....	51
5.4.4. Les indication de la consultation de génétique et des tests moléculaires.....	52
CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODE	53
1. Justification et objectifs de l'étude.....	55
2. Caractéristiques de l'étude.....	55
3. Population étudiée	55
3.1. Le nombre de patientes	55
3.2. Recrutement des patientes.....	56
3.3. Critères de sélection.....	56
3.3.1. Critères d'inclusion.....	56
3.3.2. Critères de non inclusion	56
4. Méthodologie	57
5. Paramètres étudiés.....	57
5. 1. Etat civil et caractéristiques socio-économiques	57
5. 2. Facteurs de reproduction.....	57
5. 3. ATCD de pathologie mammaire et de néoplasie familiale.....	58
5. 4. Habitudes toxiques.....	58
5. 5. Habitudes alimentaires, les données anthropométriques, pratiques	

Sommaire

de l'activité sportive.....	58
5.6. Caractéristiques tumorales et circonstances du diagnostic.....	59
5.7. Etude génétique.....	59
6. Etude statistique	59
CHAPITRE IV : RESULTATS.....	61
1. Présentation des données	63
1.1. Age au diagnostic.....	63
1.2. Zone géographique et dispersion.....	64
1.3. Niveau socio-économique.....	65
1.4. Niveau d'instruction.....	66
1.5. Statut marital et âge au mariage.....	67
2. Les facteurs de risques liés aux caractéristiques du cycle hormonal et les facteurs de reproduction	68
2.1. La ménarche.....	68
2.2. La régularité du cycle.....	69
2.3. La périodicité du cycle hormonal.....	69
2.4. Statut marital.....	69
2.4.1. Âge a la première grossesse.....	70
2.4.2. La parité.....	71
2.4.3. Notion de traitements conservateurs des grossesses.....	71
2.4.4. L'avortement.....	71
2.5. L'allaitement.....	72
2.6. La contraception ovale et les TRT hormonaux.....	72
2.6.1. Consommation avant le premier enfant	73
2.6.2. Contraceptifs oraux avant l'âge de 25 ans.....	73
2.6.3. La durée de prise.....	73
2.6.4. Des TRT hormonaux pour stérilité	74
3. ATCD médicaux.....	74

Sommaire

4. ATCD personnels de pathologie mammaire bénigne.....	74
5. Irradiation du thorax.....	77
6. ATCD familiaux de néoplasie.....	82
7. Facteurs de risque toxique.....	82
7.1. Tabagisme.....	82
7.2. Alcool.....	82
7.3. Consommation de café et de thé.....	82
8. Alimentation.....	83
8.1. Habitude culinaire.....	84
8.2. Consommation de la viande	85
8.3. Consommation de produits laitiers.....	86
8.4. Consommation des légumes et fruits.....	87
8.5. Consommation de gâteaux.....	88
8.6. Données anthropométriques et activités sportives.....	88
8.6.1. Notion de prise de poids.....	89
8.6.2. Indice de masse corporelle	89
8.6.3. RTH.....	90
8.6.4. Activité sportive régulière.....	90
9. Etude clinique.....	91
9.1. Circonstance du diagnostic.....	91
9.2. Délai de consultation.....	91
9.3. Examen clinique.....	92
9.3.1. Topographie de la tumeur.....	92
9.3.2. Taille de la tumeur.....	93
9.3.3. Fixité de la tumeur.....	94
9.3.4. Ecoulement mamelonnaire.....	94

Sommaire

9.3.5. La présence de signes inflammatoires.....	94
9.3.6. Aires ganglionnaires.....	95
10. Examen Anatomo-pathologique.....	95
10.1. Le type Histologique.....	95
10.2. Le grade Histo-pronostique.....	97
10.3. La taille tumorale	97
10.4. L'infiltration ganglionnaire.....	98
10.5. La multifocalité.....	99
10.6. Les emboles tumoraux.....	100
10.7. La composante intra-canalair.....	100
10.8. La dysplasie fibro-kystique	101
11. Etude Immuno-Histochimique	101
11.1. Les récepteurs Hormonaux	101
11.2. Surexpression HER 2.....	103
11.3. Le Ki 67.....	103
11.4. Classification moléculaire.....	104
12. La stadification	105
13. L'étude génétique.....	106
CHAPITRE V : DISCUSSION.....	105
1. Etude des facteurs de risques.....	106
1.1. Age	106
1.2. Les facteurs de risques liés aux caractéristiques du cycle hormonal et aux facteurs de reproduction.....	106
1.2.1. La ménarche.....	106
1.2.2. Statut marital.....	106
1.3. Facteurs hormonaux exogènes.....	108

Sommaire

1.3.1. contraceptifs oraux.....	108
1.4. Facteurs de risque familiaux	108
1.5. Données anthropométriques et activités sportives	108
2. Caractéristiques cliniques.....	111
2.1. Circonstance du diagnostic.....	111
2.2. Examen clinique.....	111
2.2.1. Topographie de la tumeur.....	111
2.2.2. Taille de la Tumeur.....	112
2.2.3. Les signes inflammatoires.....	113
3. Examens para-cliniques.....	113
3.1. Mammographie.....	113
3.2. Echographie mammaire.....	114
3.3. L'examen anatomopathologique.....	114
3.3.1. Le type histologique	114
3.3.2. La taille tumorale histologique	114
3.3.3. Le grade histo-pronostique (SBR).....	114
3.3.4. L'infiltration ganglionnaire.....	115
3.3.5. L'embolie vasculaire	116
3.3.6. La composante intra-canaire.....	116
3.4. Résultat immuno-histochimique.....	116
3.4.1. Les récepteurs hormonaux	116
3.4.2. Amplification du gène HER2.....	116
3.4.3. Le Ki 67.....	117
3.5. Bilan d'extension	117
3.6. Classification TNM.....	118
3.7. Classification moléculaire.....	118
4. Etude des mutations.....	119
4.1. Les mutations du gène BRCA1.....	119
4.2. Les mutations du gène BRCA2	123
4.3. Les nouvelles mutations sur le gène BRCA 1.....	125
5. Etude des corrélations entre les différents paramètres étudiés	129

CHAPITRE VI : CONCLUSION ET PERSPECTIVES	137
CHAPITRE VII : ANNEXES	138
Annexe 1. Classification de l’American College of Radiology (ACR).....	139
Annexe 2. Classification Bi- RADS.....	141
Annexe 3. Classification Le Gal.....	142
Annexe 4. Classification Histologique de l’OMS 2012.....	143
Annexe 5. Classification Histo-pronostique d’Elston-Ellis (SBR).....	145
Annexe 6. Score Allred (RE-RP).....	146
Annexe 7. Recommendations de l’ASCO 2013 HER 2.....	146
Annexe 8. Classification clinique TNM.....	147
Annexe 9. Classification moléculaire.....	149
Annexe 10. Fiche technique.....	150
Annexe 11. Score d’Eisinger.....	158
Annexe 12. Consentement éclairé.....	159
Annexe 13. Arbres généalogiques des patientes.....	160
Annexe 14. Caractéristiques Epidémiologique des patientes (Tableau 64).....	172
Annexe 15. Répartition des patientes selon la Grossesse (Tableau 65).....	173
Annexe 16. Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques des patientes (Tableau 66).....	174
CHAPITRE VIII : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	175

INDEX DES ABREVIATIONS

- UICC** : Union internationale contre le cancer
- ATCD** : Antécédent
- ADP** : Adénopathie
- QSE** : Quadrant supéro-externe
- QSI** : Quadrant supéro-interne
- QIE** : Quadrant inféro-externe
- QII** : Quadrant inféro-interne
- ACR** : American college of radiology
- CCI** : Carcinome canalaire infiltrant
- CLI** : Carcinome lobulaire infiltrant
- SBR** : Scarff-Bloom et Richardson
- RH** : Récepteurs hormonaux
- RE** : Récepteurs à l'œstrogène
- RP** : Récepteurs à la Progestérone
- HER-2** : Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
- FISH** : Fluorescence in situ hybridization
- CISH** : Chromogenic in situ hybridization
- TDM** : Tomodensitométrie
- IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique
- TRT** : Traitement
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- PED** : Les pays en développement
- IHC** : Immuno-histochimie
- BRCA1** : Breast cancer gene 1
- BRCA2** : Breast cancer gene 2
- BRCA3** : Breast cancer gene 3
- BI-RADS** : Breast Imaging Reporting and Data System2

Liste des abréviations

- TLT** : Téléthorax
- TDM** : Tomodensitométrie
- CO** : contraception orale
- FSH** : Hormone folliculo-stimulante
- LH** : Hormone lutéinisante
- P** : Le degré de signification
- IMC** : Indice de masse corporelle
- RTH** : Rapport tour de taille sur tour de hanche
- GST** : Gènes suppresseurs de tumeurs
- Kb** : kilo bases
- KD** : Kilo Dalton
- Pb** : Paires de bases
- UTR** : Un Translated Région
- BRC T** : BRCA 1 C Terminus
- NLS** : Nuclear Localization Sequences
- NES** : Nuclear Export Sequence
- BASC** : BRCA1 associated genome surveillance complex
- SCDs** : SQ-cluster domain
- OGM** : Organismes Génétiquement Modifiés
- UVs** : Unclassified variants
- LGR** : Grands rearrangements génomiques
- ACM** : Analyse des correspondances multiples

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie du sein	22
Figure 2 : Vascularisation du sein.....	23
Figure 3 : Ganglions lymphatiques du sein.....	23
Figure 4 : Répartition de l'incidence du cancer du sein en fonction de l'âge en France.....	26
Figure 5 : L'évolution de l'incidence du cancer du sein chez les femmes jeunes dans la wilaya de Blida.....	28
Figure 6 : Théorie du double événement mutationnel.....	42
Figure 7 : Localisation du gène BRCA1 sur chromosome 17.....	44
Figure 8 : Éléments structuraux de la protéine BRCA1.....	45
Figure 9 : Fonction de la protéine BRCA1 en réponse aux dommages à l'ADN.....	46
Figure 10 : Éléments structuraux de la protéine BRCA2.....	47
Figure 11 : Répartition par tranche d'âge des patientes.....	60
Figure 12 : Répartition des patientes selon la dispersion.....	61
Figure 13 : Répartition en fonction du niveau socio-économique.....	62
Figure 14 : Répartition en fonction du niveau d'instruction.....	63
Figure 15 : Répartition en fonction de l'âge à la puberté.....	64
Figure 16 : Répartition selon le statut marital.....	66
Figure 17 : Répartition en fonction de la durée d'allaitement.....	68
Figure 18 : Répartition en fonction de la durée de prise des contraceptifs oraux.....	69
Figure 19 : Répartition en fonction des antécédents personnels de pathologie mammaire bénigne.....	70
Figure 20 : Répartition en fonction du type d'explorations de pathologie mammaire bénigne.....	71
Figure 21 : Répartition en fonction du nombre de téléthorax	72

Liste des Figures

Figure 22 : Répartition en fonction des antécédents de néoplasie.....	73
Figure 23 : Répartition en fonction des antécédents de néoplasie du sein.....	73
Figure 24 : Répartition en fonction du nombre de parents touchés.....	74
Figure 25 : Répartition en fonction du nombre de cas par rapport au degré de parenté.....	75
Figure 26 : Répartition des cas de cancer du sein pour lesquels un autre cancer lié aux mutations des gènes BRCA1 etBRCA2 est décrit dans la famille.....	76
Figure 27 : Répartition de la consommation du café selon le nombre de prises par jour.....	78
Figure 28 : Répartition des patientes en fonction d'IMC	84
Figure 29 : Répartition en fonction de l'activité sportive.....	85
Figure 30 : Répartition selon les circonstances de diagnostic.....	86
Figure 31 : Répartition en fonction du délai de consultation.....	87
Figure 32 : Répartition des patientes selon la topographie de la tumeur.....	88
Figure 33 : Répartition selon la taille clinique de la tumeur.....	89
Figure 34 : Cancer inflammatoire du sein droit chez une patiente de 39 ans.....	89
Figure 35 : Répartition en fonction du type histologique.....	90
Figure 36 : Carcinome de type non spécifique chez une femme de 35 ans.....	90
Figure 37 : Carcinome de type lobulaire chez une femme de 30 ans.....	91
Figure 38 : Carcinome mucineux chez une femme de 32 ans.....	91
Figure 39 : Répartition en fonction du grade SBR.....	92
Figure 40 : Répartition en fonction du type de chirurgie.....	92
Figure 41 : Répartition en fonction de la taille tumorale histologique.....	93
Figure 42: Répartition en fonction d'envahissement ganglionnaire.....	93
Figure 43 : Répartition en fonction du nombre des foyers tumoraux.....	94
Figure 44 : Répartition en fonction d'embolie vasculaire.....	94
Figure 45 : Embolie vasculaire péri-tumoral chez une patiente de 33ans.....	95

Liste des Figures

Figure 46 : Répartition en fonction de la composante intra-canaire.....	95
Figure 47 : Composante in situ de haut grade chez une femme de 23 ans.....	95
Figure 48 : Répartition en fonction de la dystrophie fibro-kystique.....	96
Figure 49 : Répartition en fonction des récepteurs hormonaux.....	96
Figure 50 : Œstrogène (expression nucléaire intense de plus de 70%des cellules tumorales=score 8) IHC chez une femme de 31ans.....	97
Figure 51 : Progestérone (marquage nucléaire modéré de 5% des cellules tumorales=score4) IHC chez une femme de 31 ans.....	97
Figure 52 : Répartition en fonction HER 2.....	98
Figure 53 : HER2 (marquage membranaire intense et complet sur plus de 10% des Cellules tumorales=score 3+) IHC chez une femme de 29 ans.....	98
Figure 54 : Répartition en fonction Ki 67.....	99
Figure 55 : ki67 estimé à plus de 70% (IHC) chez une femme de 23ans.....	99
Figure 56: Répartition en fonction de la classification moléculaire.....	100
Figure 57 : Répartition en fonction du stade.....	101
Figure 58 : Comparaison de la taille tumorale entre les différentes séries.....	112
Figure 59 : Répartition des patientes en fonction de la taille tumorale clinique et la présence des signes inflammatoires.....	113
Figure 60 : Comparaison du grade SBR chez la femme jeune selon les séries.....	115
Figure 61 : Comparaison en fonction de l'infiltration ganglionnaire en fonction des séries..	115
Figure 62 : Comparaison en fonction de la surexpression HER 2 en fonction des séries.....	117
Figure 63 : Arbre généalogique de la patiente Numéro 14.....	120
Figure 64 : Arbre généalogique de la patiente Numéro 16.....	121
Figure 65 : Arbre généalogique de la patiente Numéro 18.....	122
Figure 66 : Arbre généalogique de la patiente Numéro 06.....	123

Liste des Figures

Figure 67 : Arbre généalogique de la patiente Numéro 07.....	124
Figure 68 : Arbre généalogique de la patiente Numéro 05.....	125
Figure 69 : Arbre généalogique de la patiente Numéro 10.....	126
Figure 70 : Distribution géographique des mutations des gènes BRCA1 BRCA2 révélées par notre étude.....	128
Figure 71 : Corrélation RE/RP.....	129
Figure 72: Corrélation taille de la tumeur /Ki 67.....	130
Figure 73 : Corrélation RE/taille de la tumeur.....	130
Figure 74 : L'analyse des correspondances multiples cancer du sein et habitudes alimentaires.....	132
Figure 75 : Corrélation score INSERM et RE.....	133
Figure 76 : Corrélation score INSERM et Ki 67.....	133
Figure 77 : L'analyse des correspondances multiples cancer du sein, score INSERM et distribution géographique.....	134
Figure 78 : L'analyse des correspondances multiples cancer du sein, score INSERM, le profil anatomopathologique et immuno-histochimique.....	135

Liste des Tableaux

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Incidence exprimée par 100 000 personnes /années par tranche d'âge dans la Wilaya de Blida.....	28
Tableau 2 : Répartition par tranche d'âge des patientes.....	59
Tableau 3 : Répartition des patientes par région.....	60
Tableau 4 : Répartition en fonction du niveau socio-économique.....	62
Tableau 5 : Répartition en fonction du niveau d'instruction	62
Tableau 6 : Répartition en fonction du statut marital.....	63
Tableau 7 : Répartition selon l'âge de mariage.....	63
Tableau 8 : Répartition en fonction de l'âge à la puberté.....	64
Tableau 9 : Répartition en fonction de la régularité du cycle.....	65
Tableau 10 : Répartition en fonction de la périodicité du cycle hormonal.....	65
Tableau 11 : Répartition en fonction de l'âge a la 1ère grossesses.....	66
Tableau 12 : Répartition en fonction du nombre de grossesse.....	67
Tableau 13 : Répartition en fonction des grossesses mise sous traitement.....	67
Tableau 14 : Répartition fonction du nombre d'avortements chez les femmes mariées.....	67
Tableau 15 : Répartition en fonction de la durée d'allaitement.....	67
Tableau 16 : Répartition en fonction de la notion de consommation des contraceptifs oraux..	68
Tableau 17 : Répartition en fonction de la notion de C.O avant le premier enfant.....	68
Tableau 18 : Répartition contraceptifs oraux avant 25ans.....	69
Tableau 19: Répartition en fonction de la durée de prise des contraceptifs oraux.....	69
Tableau 20 : Répartition en fonction du TRT hormonal pour stérilité.....	69
Tableau 21 : Répartition en fonction des antécédents médicaux.....	70
Tableau 22 : Répartition en fonction des Antécédents personnels de pathologie mammaire Bénigne.....	70

Liste des Tableaux

Tableau 23 : Répartition en fonction du type des Antécédents personnels de pathologie mammaire bénigne.....	71
Tableau 24 : Répartition du temps entre la pathologie mammaire bénigne et l'apparition du cancer du sein	72
Tableau 25 : Répartition en fonction du nombre de téléthorax.....	72
Tableau 26 : Répartition en fonction des antécédents de néoplasie.....	73
Tableau 27 : Répartition en fonction du nombre de parents touchés.....	74
Tableau 28 : Répartition en fonction du nombre de cas par rapport au degré de parenté.....	74
Tableau 29 : Répartition des familles à risque élevé de prédisposition héréditaire au cancer du sein selon le score INSERM.....	75
Tableau 30 : Répartition des cas de cancer du sein pour lesquels un autre cancer lié aux mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 est décrit dans la famille.....	76
Tableau 31 : Répartition en fonction du type de néoplasie au premier degré.....	77
Tableau 32 : Répartition en fonction de la consommation du café.....	76
Tableau 33 : Répartition en fonction de la consommation de corps gras.....	79
Tableau 34 : Répartition en fonction de la consommation de fritures.....	80
Tableau 35 : Répartition en fonction de la fréquence de fritures.....	80
Tableau 36 : Répartition en fonction de la consommation de viande.....	80
Tableau 37 : Répartition en fonction de la consommation des produits laitiers.....	81
Tableau 38 : Répartition en fonction du rythme de consommation des produits laitiers.....	82
Tableau 39 : Répartition en fonction de la consommation des légumes et des fruits.....	82
Tableau 40 : Répartition en fonction de la consommation de gâteaux.....	83
Tableau 41 : Répartition fonction de la fréquence de consommation des gâteaux.....	83
Tableau 42 : Répartition en fonction de la prise de poids.....	84
Tableau 43 : Répartition des patientes en fonction de l'IMC.....	84

Liste des Tableaux

Tableau 44 : Répartition des cas en fonction de l'Indice de RTH.....	85
Tableau 45 : Répartition en fonction de l'activité sportive.....	85
Tableau 46 : Répartition en fonction des signes cliniques.....	86
Tableau 47 : Répartition en fonction du délai de consultation.....	87
Tableau 48 : Répartition selon la topographie de la tumeur.....	88
Tableau 49 : Répartition selon la taille clinique de la tumeur.....	88
Tableau 50 : Répartition en fonction de l'envahissement ganglionnaire.....	93
Tableau 51 : Répartition en fonction du stade.....	100
Tableau 52: Répartition en fonction de type de métastase.....	101
Tableau 53 : Répartition des patientes en fonction du score INSERM.....	102
Tableau 54 : Répartition des cas en fonction du type de mutation génétique	103
Tableau 55 : Incidence du cancer du sein dans différents pays.....	105
Tableau 56 : Répartition de la fréquence du cancer du sein chez les femmes jeunes.....	105
Tableau 57 : Comparaison de nos résultats aux autres études.....	110
Tableau 58 : Facteurs de risque chez la femme jeune (nos résultats).....	111
Tableau 59 : Comparaison de la circonstance du diagnostic entre les différentes études.....	111
Tableau 60 : Comparaison de la classification moléculaire en fonction des séries.....	118
Tableau 61 : Corrélation entre différents paramètres.....	131
Tableau 62 : Etude de la corrélation entre le score INSERM et RE RP Ki 67 et la taille Tumorale.....	134
Tableau 63 : Caractéristiques Epidémiologiques des patientes.....	172
Tableau 64 : Répartition des patientes selon la Grossesse	173
Tableau 65 : Caractéristiques cliniques et anatomo-pathologiques des patientes.....	174

INTRODUCTION

ETAT DU PROBLEME

Le cancer du sein chez la femme est un de ceux qui ont suscité le plus de polémiques et de travaux de recherche à travers le monde, plus particulièrement à partir des années 1960, et cela pour diverses raisons notamment :

- Une incidence élevée et en constante augmentation, c'est le premier cancer chez la femme dans le monde. Une étude basée sur plus de 300 registres du cancer dans 187 pays a montré que le nombre de cancers du sein serait passé de 640.000 cas en 1980 à 1,6 millions en 2010, soit une augmentation de près de 250% [1]. Cette incidence est deux fois plus élevée dans les pays en développement (PED) par rapport aux pays développés d'après Hamdi Cherif et al 2010.
- Une mortalité élevée, malgré un diagnostic de plus en plus précoce, et des moyens de lutte sans cesse plus performants. C'est la première cause de décès par cancer chez la femme dans les pays en développement (324.000 décès /an) d'après D.Hammouda et al 2016.
- Un cancer accessible au diagnostic et surtout au dépistage.
- Une identification des facteurs de risque, ayant été et étant encore pour certains la source de nombreuses controverses, notamment ceux relatifs au terrain hormonal liés à l'administration d'hormones exogènes, comme celles liées à la contraception.
- L'existence de formes familiales, posant le problème de leur identification, mais également de leur prise en charge: comment prévenir et diagnostiquer le plus précocement possible ces formes? quel traitement proposer? quel type de surveillance proposer ?

Pendant longtemps, le cancer du sein a été lié à un âge plus ou moins avancé, cependant dans la littérature récente, le cancer du sein est de plus en plus observé chez une population jeune [2], avec des caractéristiques épidémiologiques diagnostiques et pronostiques propres, les formes sont plus agressives et le diagnostic plus difficile en raison de la densité mammaire et la mammographie est donc moins performante [3], le pronostic plus sévère. Il est souvent retrouvé une plus grande prédisposition génétique.

La définition même du cancer du sein de la femme jeune n'est pas univoque, selon la littérature une femme jeune correspond à une femme de moins de 35 ans (very young woman), de moins de 40 ans, voire simplement pré-ménopausée [4]. Dans les études la majorité des publications retiennent comme âge seuil 40 ans [5].

La caractéristique principale du cancer du sein chez la femme jeune est malheureusement son pronostic plus sombre: la survie spécifique est moindre, tandis que le risque de récurrence est élevé [6],[7],[8] plusieurs explications ont été avancées pour expliquer cette différence tout d'abord, il semble que la maladie soit plus avancée au moment du diagnostic, avec notamment une lésion de taille plus importante, un envahissement ganglionnaire plus fréquent et

globalement un stade plus élevé [6],[8] [9], l'histologie des lésions chez la femme jeune semble être également plus agressive, moins bien différenciée et de prolifération plus rapide [10].

La réponse à la chimiothérapie est moins importante, et les lésions sont moins hormono-sensibles [6], [9]. Le cancer du sein chez la femme jeune représente donc un véritable problème, compte tenue des enjeux médicaux et affectifs majeurs que ce diagnostic engendre pour la patiente, émotionnelles, psychologiques, de fertilité mais aussi de sexualité en rapport avec les effets secondaires du traitement.

En Algérie c'est le premier cancer de la femme il touche des femmes relativement jeunes, plus jeunes par rapport aux pays occidentaux, l'âge moyen est de 47 ans. En juin 2009, l'OMS a estimé l'incidence du cancer du sein chez la femme jeune en Algérie à 24%. L'étude descriptive, prospective de type transversal que nous avons réalisée au niveau du service d'oncologie médicale, du centre de l'EHS en LCC de Blida a comme objectif de décrire leur profil clinique, histologique, immuno-histochimique et génétique et de définir les facteurs de risque pour les femmes jeunes de moins de 40 ans afin d'individualiser les facteurs particuliers pour cette tranche d'âge.

SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE

1. Anatomie et physiologie de la glande mammaire

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum, en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3^{ème} et la 7^{ème} cote, le mamelon se situant en regard de la 9^{ème} vertèbre dorsale [11]. Le sein est constitué de la peau, du mamelon, de l'aréole et le muscle aréolaire, de la graisse, et de la glande mammaire (Figure 1).

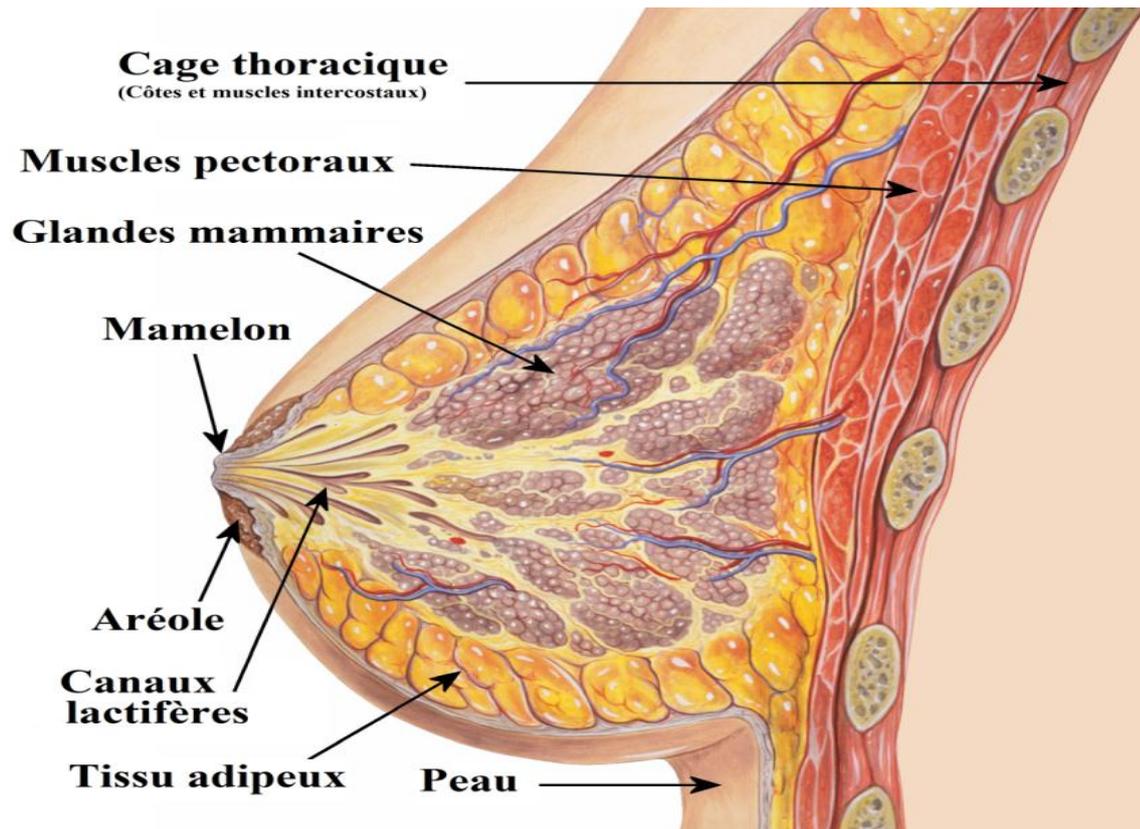


Figure 1 : Anatomie du sein [11]

L'unité de base est l'acini ou alvéole. L'alvéole est une cavité arrondie en forme de cul de sac qui constitue la partie sécrétrice de la glande. Chaque acinus se draine par un canalicule intra-lobulaire. L'acinus et les canaux intra-lobulaires forment un lobule. Plusieurs lobules se réunissent pour former un lobe glandulaire qui se draine par un canal galactophore. Les canaux galactophores convergent vers le mamelon ils s'élargissent pour former les sinus lactifères puis se rétrécissent et débouchent au niveau des pores du mamelon.

La vascularisation artérielle provient de trois troncs artériels :

- L'artère thoracique interne (artère mammaire interne)
- L'artère axillaire
- Les artères intercostales

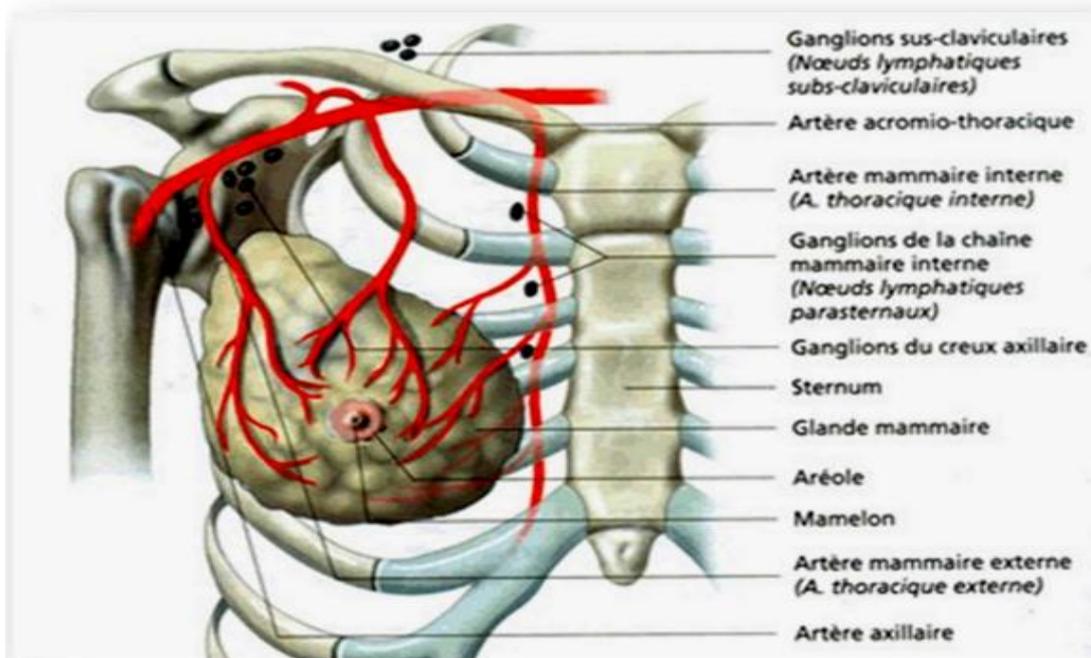


Figure 2 : Vascularisation du sein [11]

Le réseau veineux assure un drainage :

- Médian vers les veines thoraciques internes.
- Latéral vers la veine axillaire.
- Postérieur vers les veines intercostales.

Les réseaux lymphatiques : il existe trois voies de drainage lymphatique leurs importance est capitale en matière d'extension des cancers du sein (Figure 3)

- Noeuds axillaires : avec deux voies de drainage :
 - Principale : vers le groupe pectoral, au niveau de la face axillaire
 - Accessoire : vers les nœuds apicaux
- Noeuds para sternaux : drainent la partie médiane de la glande
- Noeuds supra-claviculaires : drainent la partie supérieure de la glande.

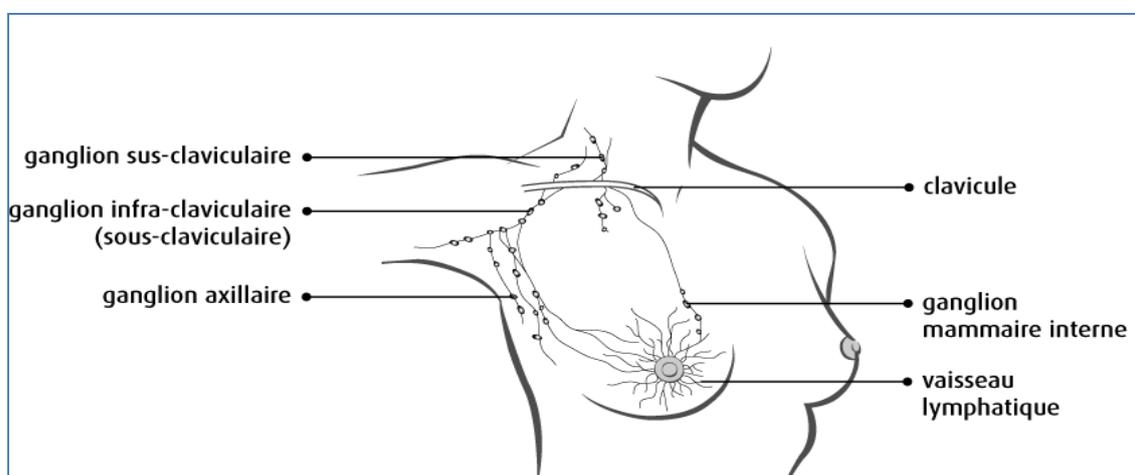


Figure 3 : Ganglions lymphatiques du sein [11]

L'innervation des seins est assurée par deux groupes de nerfs :

- Nerfs superficiels, cutanés issus des plexus cervical brachial et des nerfs intercostaux
- Nerfs profonds qui suivent le trajet des vaisseaux dans la glande.

Au moment de la puberté le développement de la glande mammaire s'effectue grâce à l'action de nombreuses hormones hypophysaire (FSH, LH, prolactine). Pendant le cycle menstruel, la glande mammaire subit des modifications notamment une augmentation de volume sous l'effet des œstrogènes. Au moment de la ménopause, suite à une diminution de l'œstrogène, le volume des seins diminue. Le rôle principal du sein est de fabriquer le lait, la préparation à la sécrétion lactée se fait pendant la grossesse grâce à deux hormones, les œstrogènes et la progestérone (sécrétées par l'ovaire et le placenta) favorisant ainsi le développement des glandes mammaires mais également l'agrandissement des mamelons.

2. Le cancer du sein de la femme jeune

2.1. Historique du cancer du sein

L'histoire du cancer du sein se confond notamment à ses débuts avec celle de la maladie cancéreuse. Le premier écrit faisant la description très probablement d'une tumeur mammaire semble être celui retrouvé au niveau d'un papyrus découvert à Thèbes par Lord Bedwin Smith (1822-1906) datant d'environ 1500 ans avant notre ère [Goumot P.A 1993]. Puis, Hippocrate et ses disciples vont préciser la sémiologie, spécifier le traitement à préconiser, représenté à l'époque par le feu et le fer. Ibn Zakaria al Razi (Rhazés) et Ibn-Sina (Avicenne) respectivement IX^e et X^e siècle furent des pionniers dans le traitement chirurgical de certains cancers proposant l'exérèse et la cautérisation de la tumeur. La première mastectomie rapportée en France date de 1693 et fut réalisée par Guillaume de Houpeville [12]. Ainsi, si dans les écrits il est fait mention de tumeurs probablement d'origine maligne et ce dès l'antiquité, il a fallu attendre le début du XX^e siècle pour que la lutte contre le cancer devienne une réalité. En effet bien que le premier hôpital anticancéreux dont on retrouve trace date de 1740 et se localise au niveau Reims en France [13] il n'avait pour fonction que d'isoler les malades atteints de cancer du reste de la population et ce pour en limiter le risque contagieux selon les croyances de l'époque. Le premier centre anticancéreux est fondé en 1888 à New York et marque le début réel de la lutte contre le cancer. Cette lutte s'internationalise avec l'entrée dans le vingtième siècle qui voit naître les premières sociétés savantes de lutte contre le cancer et la naissance des premiers registres du cancer notamment à Hambourg en 1929 [14]. L'intérêt porté au cancer du sein dès cette époque est triple : incidence et mortalité élevées, cancer accessible au diagnostic et surtout au dépistage, d'après les résultats statistiques de J. DUGUING, 1932 le cancer du sein est reconnu comme le cancer le plus fréquent chez la femme, et représenterait 43% de tous les cancers [15]. En 1942, PFEAHLER estime que le cancer du sein est le premier cancer chez la femme blanche aux États-Unis, cependant, dès cette époque on note de grandes variations de fréquence en fonction de la zone géographique.

Une importance considérable est accordée à la recherche dans le cancer du sein. Ainsi, les premières grandes études sur le cancer du sein datent des années 1960 et avaient pour but d'évaluer l'incidence du dépistage de masse sur la mortalité des femmes, [16] L'étude a

débuté en 1963 et ayant comme cible les femmes de 40 ans à 64 ans; un examen clinique et une mammographie de face et de profil ont été effectués pour chaque femme ayant participé à l'essai, c'est la première étude ayant mis en évidence une réduction significative de la mortalité [16].

Parallèlement à ces études, d'autres avaient pour but de comprendre l'étiopathogénie du cancer du sein afin de définir et de mieux surveiller les populations à risque et ainsi détecter le plus précocement possible la tumeur et agir à un stade précoce .

Certains facteurs de risque du cancer du sein sont établis (nulliparité, niveau socio-économique élevé , histoire familiale du cancer du sein avec la mise en évidence des gènes de susceptibilité au cancer du sein dans les familles à très haut risque (le BRCA1, BRCA2et p53) [16], ces gènes sont également responsables des formes sporadiques [17] et pourraient servir comme tests de dépistage chez les femmes jeunes présentant un fort risque de cancer est actuellement possible au niveau des consultations d'oncogénétiques mais les retombées pratiques sont encore peu nombreuses en dehors de la mastectomie prophylactique [18].

2.2. Situation épidémiologique du cancer du sein chez la Femme jeune

2.2.1. Epidémiologie descriptive

Le cancer du sein pose à l'heure actuelle un problème de santé publique dans nombre de pays du fait de sa fréquence et de sa mortalité, il existe à ce jour peu d'études permettant d'évaluer l'évolution de l'incidence des cancers de sein chez les femmes jeunes, et les conclusions formulées ne sont pas consensuelles, ceci est sans doute en partie lié à des définitions différentes en fonction des études pour catégoriser les femmes jeunes (moins de 35 ans, moins de 40 ans, voire non ménopausées).certaines études ont décrit l'évolution du cancer de sein chez l'ensemble des femmes en utilisant des classes d'âge relativement larges.

Quelques études ont mis en évidence l'évolution significative de l'incidence chez les femmes jeunes de moins de 40 ans [19].

- Aux Etats Unis

Les résultats sont contrastés, certaines études indiquaient une stabilité de l'incidence chez la femme de moins de 50 ans [20], une autre étude montrait une diminution du risque de développer un cancer du sein chez les femmes de 30-39 ans entre 1990 et 2002 [21]. Une dernière étude a mis en évidence une augmentation des taux d'incidence de cancer de sein chez les femmes de race blanche de moins de 40 ans entre 1992 et 2004 [22].

- En Europe

Plusieurs études ont observé une augmentation significative de l'incidence des cancers du sein au cours des dernières décennies [19].

Une étude regroupant les données de 17 registres européens, a mis en évidence une augmentation moyenne de 3,2% par an chez 20-29ans et de 1,4% chez les 30-39 ans de 1995 à 2006 [23].

- En France

Une étude de l'Institut Curie de Saint-Cloud rapporte l'évolution du cancer du sein chez les femmes de moins de 40 ans en terme de fréquence de caractéristiques clinico-pathologiques et pronostic sur une période de 28 ans (1980-2008), le nombre de nouveaux cas de cancer du sein a augmenté à un taux quasi-stable chez les femmes de moins de 40ans, soit 6,9% avec un âge moyen de 35,2 ans [24].

Une publication récente de Christopher wild (directeur du centre international de recherche sur le cancer) en octobre 2016, à partir d'une estimation nationale de l'incidence et la mortalité par cancer en France, rapporte que l'incidence du cancer du sein entre 1980 et 2012 a globalement doublé, l'analyse des données par tranche d'âge montre une constante augmentation chez les femmes jeunes. Chez les 30-39ans, la hausse semble se stabiliser à environ 55 nouveaux cas par an pour 100 000 individus (Figure 4) [25].

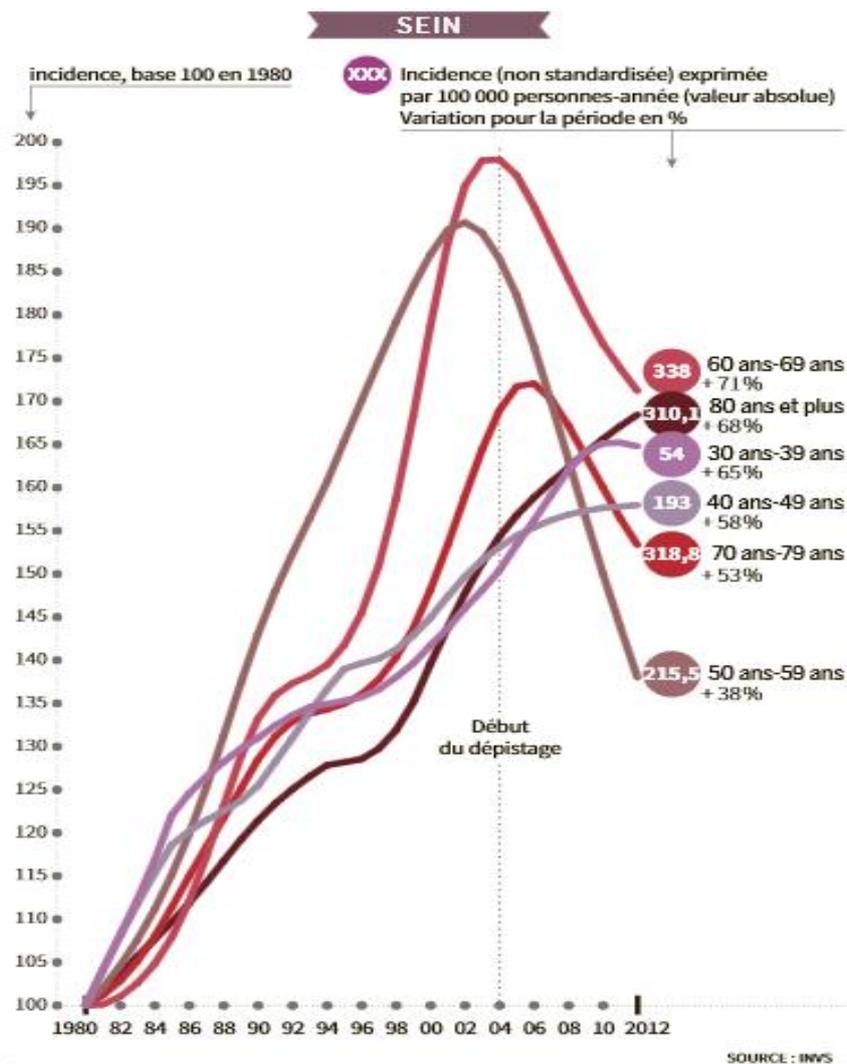


Figure 4 : Répartition de l'incidence du cancer du sein en fonction de l'âge en France [25]

- En Afrique du Nord et au Moyen-Orient

Le cancer du sein est également le premier cancer de la femme, il représente 14 à 42% de tous les cancers féminins avec une augmentation exponentielle [26], son incidence standardisée selon l'âge varie entre 9,5 et 54 pour 10^5 femmes, ces éléments font que 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 [27]

- Au Maroc

Parmi les 3336 cas de cancers enregistrés dans le registre de Casablanca en 2004, 662 nouveaux cas étaient des cancers de sein, soit 36% de l'ensemble des cancers de la femme, soit une incidence de 35 pour 10^5 femmes, le taux de cancer de sein chez la femme de moins de 40 ans par rapport à l'ensemble était de 22% [28]. Dans une série de 3757 cas de cancer du sein traités entre janvier 2003 et décembre 2007 à l'institut national d'oncologie de Rabat, 427 femmes étaient âgées de moins de 35 ans, 8,8 % de cancers du sein [29].

- En Tunisie

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme en Tunisie, représentant 30% des tumeurs malignes féminines, avec 2000 nouveaux cas annuels, l'incidence qui était autour de 17 femmes sur 10^5 , est actuellement autour de 30 femmes sur 10^5 selon les données des registres Nord, Centre et Sud tunisiens. L'âge médian au diagnostic se situe autour de 50 ans. Soit de 10 ans plus jeunes par rapport aux séries occidentales, et environ 10% des patientes ont moins de 35 ans [30][31] [32]. Comme dans les autres pays du Maghreb, les séries rétrospectives publiées en Tunisie montrent une incidence de 8 à 12 % de cancer du sein chez les femmes de moins de 35 ans [31].

- En Algérie

Le cancer de sein occupe la première place en termes d'incidence de nouveaux cas dans les registres de cancers Algériens. Dans une mise à jour récente des données des registres en 2015 le nombre des cancers du sein, tous âges confondus était de 10744 cas, avec une incidence de 65,2 pour 10^5 habitants, l'incidence la plus élevée était observée chez les femmes de la tranche d'âge 46-49 ans. Le cancer du sein touche de manière relativement importante des femmes jeunes.

- ✓ Une étude rétrospective mono-centrique de notre service d'oncologie médicale de l'EHS en LCC de Blida publiée à l'ESMO 2011[33], retrouve une augmentation de la fréquence du cancer du sein entre les périodes 2005 et 2010 chez les femmes jeunes de moins de 35ans

- ✓ D'après les données des registres de Blida (2003-2013), montrent que l'incidence du cancer du sein chez les femmes jeunes est en augmentation. (figure 5)(Tableau1)

	15-19 ans	20-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans
2003	0	2.2	2.4	11	14.5
2005	2	4.2	7	47.2	65.6
2006	0	2	2.2	20.8	78
2007	0	2.1	9	22.9	39.4
2008	0	8.6	13.3	39.8	74.2
2009	0	0	15.2	43.4	73
2010	4.7	4.4	6.5	43.4	80.1
2011	0	6.5	10.7	44.4	84.7
2012	0	2.2	19.3	38.6	115
2013	2.6	9.2	21.5	37.8	92.3

Tableau 1 : Incidence exprimée par 100 000 personnes /années par tranche d'âge dans la wilaya de Blida

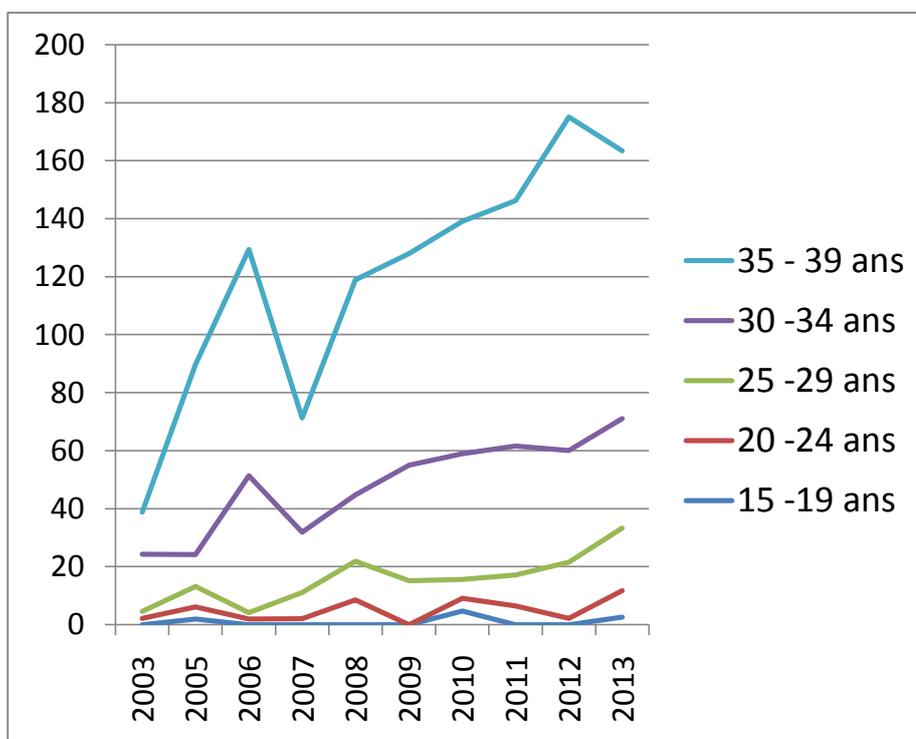


Figure 5 : L'évolution de l'incidence du cancer du sein chez les femmes jeunes dans la wilaya de Blida

- ✓ Les données du registre de cancer d'Oran de 2006 ont montré une incidence de 44,2% des cancers du sein chez les femmes de moins de 40 ans. [34]
- ✓ Selon le registre de cancer de Sétif [35], le nombre de cancers était de 623, l'incidence la plus élevée était observée chez la tranche d'âge 50- 54 ans avec un taux de

40,1 pour 10^5 , alors que l'incidence standardisée chez les femmes de moins de 40 ans était de 24,6 pour 10^5 femmes.

A partir de ces différentes enquêtes et les résultats des registres, on constate une augmentation de l'incidence du cancer du sein. Cette élévation de l'incidence s'est également accompagnée de modifications au niveau de la répartition par rapport à l'âge, qui conduit à s'interroger sur la place des facteurs de risque déjà connus dans la genèse du cancer de sein chez cette population jeune.

3. Facteurs de risque

3.1. Facteurs de risque Héritaires

L'étude de facteurs de risque du cancer de sein a engendré des travaux considérables, qui ont permis d'avancer dans la compréhension de l'étiopathogénie du cancer de sein, peu d'entre eux ont des implications pratiques directes en matière de prévention et/ou dépistage.

Néanmoins, certains consensus sont déjà établis pour des facteurs particuliers (facteurs de risque établis) pour lesquels une forte association a été retrouvée, le facteur de risque le plus important est celui relatif à une prédisposition génétique et antécédents familiaux [36], le risque varie selon l'âge de survenue du cancer de sein et le nombre de parents du premier degré présentant cette affection [36], l'identification de plusieurs gènes de susceptibilité au niveau du sein : le BRCA 1 au tout début des années 1990, le BRCA 2 en 1994[37], leur étude a permis de montrer que des mutations survenant au niveau de ces gènes engendraient un risque cumulé compris entre 40 et 85% de développer un cancer du sein au cours d'une vie[38]. Les différents Travaux menés permettent de conclure que les mutations constitutionnelles observées au niveau des gènes BRCA1 et BRCA2 sont responsables de la majorité des formes familiales [39] [40], soit environ 5 à 10 % de l'ensemble des cas de cancer de sein [17] [41], ainsi, les altérations germinales au niveau de BRCA 1, BRCA 2 serait à l'origine responsables de 35 et 45 % des formes héréditaires de cancer de sein. Inversement, chez des femmes ayant présenté un cancer du sein et chez lesquelles aucun antécédent familial de cancer de sein n'aurait été rapporté, des mutations des gènes BRCA 1 et BRCA2 ont été constatées et seraient responsables de cas sporadiques. [17][37][42]

D'autres gènes pourraient également jouer un rôle dans le développement de cette affection, le P53 des altérations au niveau de ce gène engendrerait un risque cumulé estimé à 80% à l'âge de 45 ans chez une femme appartenant à une famille où un syndrome de Li-Fraumeni a été décrit [37].

Notion d'hérédité :

L'accumulation de certains types de cancers à l'intérieur de certaines familles a apporté un intérêt particulier à comprendre la place de la susceptibilité héréditaire de l'individu dans les carcinogénèses.

En effet, le cancer du sein tend à se présenter en regroupement à l'intérieur de certaines familles et plus de 12% des femmes atteintes d'un cancer du sein ont une parente au premier

ou au deuxième degré aussi atteinte [43]. Bien que cette susceptibilité accrue puisse être le fruit du partage d'un même environnement ou d'habitudes de vie semblables, des études chez des jumeaux mono et di zygotes indiquent que la majeure partie de cette agrégation familiale est le résultat d'une susceptibilité transmise de façon héréditaire [44] [45].

Parmi ces cancers survenant à l'intérieur d'une même famille, sont considérés comme héréditaires ceux pour lesquels une mutation d'un gène de susceptibilité est connue, ou qu'une telle mutation est suspectée sur la base du risque élevé retrouvé dans la famille. Le terme « familial » est quant à lui utilisé lorsque le cancer est retrouvé chez au moins deux parents au premier et ou second degré ; sans que la transmission mendélienne d'une susceptibilité soit apparente. Le reste des cas de cancers apparaît en l'absence d'une histoire familiale de cancer du sein ils sont habituellement appelés des cas « sporadiques ». Cependant la découverte de nouveaux allèles de susceptibilité et l'étude exhaustive des antécédents familiaux liés à certains cas pourraient permettre de reclasser une partie des cancers familiaux (et même certains cancers sporadiques) en tant que cancers héréditaires.

3.2. Facteurs de risque non héréditaires

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés

3.2.1. Œstrogènes naturels

L'un des facteurs de risque le plus établis du cancer de sein [46] représenté par un âge précoce à la puberté avant douze ans notamment [47] expose une femme aux œstrogènes pendant une plus longue durée au cours de sa vie et l'augmentation correspondante du risque de cancer de sein est estimée à 3% / an en moins à la puberté. Les œstrogènes favorisent le développement du tissu mammaire, et de ce fait certaines lésions bénignes du sein notamment celles à type d'hyperplasies atypiques qui peuvent être le lit de ce cancer dans certaines conditions.

Une méta-analyse publiée à Lancet-onco en 2012 compilant 117 études épidémiologiques portant sur 118 964 femmes ayant présenté un cancer du sein et 306 091 femmes témoins, met en évidence que le cancer du sein augmente par un facteur 1.050 pour chaque année de puberté plus précoce, et indépendamment par un facteur 1.029 pour chaque année de ménopause plus tardive [48]

Néanmoins, les résultats des différents travaux sont inconstants et différent d'une étude à l'autre, certains chercheurs ne retrouvant aucun lien significatif entre âge à la puberté et le cancer du sein [49], [50], [51], [52], en particulier, l'étude de Pathak et al [51] qui a analysé les données d'études cas-témoins de sept pays, n'établit aucune association entre cette variable et l'incidence du cancer du sein. Par contre Yoo K. Y et al [53], ainsi que Potter et al [54] ont observé une relation entre âge à la puberté et cancer du sein chez les femmes lorsque les récepteurs progestérones sont négatifs, alors qu'elle était absente lorsque l'on étudiait ce lien sans tenir compte de récepteurs hormonaux.

De plus, Les caractéristiques du cycle hormonal qui apparaissent dans certains travaux comme facteur de risque, la longueur des cycles ovariens est un facteur hormonal de risque qui augmente l'exposition aux estrogènes et augmente le risque de cancer de sein. Des cycles

irréguliers ont un effet protecteur pour certains chercheurs [49], ainsi Gomes définit les cycles irréguliers comme ceux dont la durée médiane se situe à l'extérieur de l'intervalle (28- 35) jours et trouve un effet protecteur de 0,44.

L'âge à la première grossesse menée à terme, facteur reconnu par l'ensemble des études qui montre une augmentation importante du risque lorsque la première grossesse survient après 35 ans, de la même manière avoir des enfants diminue l'exposition d'une femme à ses propres œstrogènes au cours de sa vie et donc diminue le risque de cancer du sein, facteur souvent évoqué [55], [52], avec une diminution estimée à 7% par grossesse. La méta-analyse d'Ewertz et al [56], va également dans ce sens, puisqu'elle conclut qu'une première grossesse avant 30 ans diminue de 25 % le risque par rapport à une femme qui n'a pas eu d'enfant, et une première grossesse avant 20 ans diminue le risque de 30 % par rapport à une femme qui a eu sa première grossesse après 35 ans.

Par ailleurs, la plupart des études montrent un effet protecteur d'une parité élevée [57]. Cependant, lorsque l'effet de la parité a été étudié en fonction de l'âge au diagnostic ou du statut ménopausal, les résultats étaient discordants. Certains auteurs ne retrouvent d'effet protecteur que pour les patientes âgées ou post ménopausées [58], d'autres seulement pour les patientes jeunes ou préménopausées [56], la nulliparité est également un facteur qui augmente le risque de cancer du sein.

3.2.2. La contraception orale

Il a été démontré que le cancer du sein était hormono-dépendant et que notamment, l'hyperœstrogénie endogène était un élément prépondérant dans sa genèse [59], cela a eu pour conséquence immédiate d'examiner les rôles éventuels des apports extérieurs en œstrogènes dès 1969. Il s'en est suivi que les premières recherches se sont orientées tout naturellement vers l'étude du lien entre cancer du sein et contraception hormonale, ce lien a été longuement étudié et les dernières méta-analyses n'incriminaient celle-ci que lors d'une prise prolongée (10 ans), soit dans le jeune âge, soit avant le premier enfant [60]. Il a été démontré que la pilule contraceptive augmente légèrement le risque du cancer du sein que dans des sous-groupes particuliers : adolescentes, prise de la pilule pendant au moins une période de deux ans chez les jeunes femmes ou avant une première grossesse ce risque disparaît lentement après l'arrêt de la pilule et n'est plus un problème dix ans après l'arrêt de son utilisation [56]. L'âge à la première contraception ou la prise avant le premier enfant qui est retrouvée associée de manière significative au cancer du sein par plusieurs études lorsque cette prise débute dans l'adolescence ou avant vingt-cinq ans [60]. Ainsi le risque serait multiplié par 2 à 4 lors d'une utilisation des contraceptifs oraux avant le premier enfant (minimum quatre ans) et par 4 à 5 lorsque ceux-ci sont pris avant 25 ans [60].

Une étude néo-zélandaise, menée à la fin des années 1980, ne retrouve aucun lien entre progestatifs oraux et cancer du sein pour l'ensemble des femmes interviewées, mais met en évidence un risque supérieur à 1 chez les jeunes femmes de moins de trente-cinq ans, et un effet protecteur lorsque la consommation est supérieure à dix ans [61], d'autres études retrouvent des résultats similaires [62].

Une autre étude plus récente chez une population de femmes jeunes (24 à 43 ans) a montré que la contraception orale augmenterait légèrement le risque de cancer du sein, cependant cette augmentation avait été liée à un type précis d'oestro-progestatifs (la pilule triphasique) d'où l'intérêt d'une investigation plus profonde [63]

Selon d'autres auteurs, les femmes à risque génétique (porteuses de mutations BRCA1 ou 2), ayant pris des pilules fortement dosées en œstrogènes, ou avant l'âge de 20 ans, ou pendant une durée d'au moins 5 ans ont un risque plus élevé de développer un cancer du sein [64]

L'étude de Huang et al, a mis en évidence un lien entre le statut des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone et certains traitements hormonaux. Ainsi, chez les femmes RE+ et RP+, on retrouverait plus souvent comme facteurs de risque, des facteurs hormonaux alors que chez les sujets RE- RP-, d'autres mécanismes non hormonaux seraient à l'origine du cancer. Huang et al objectivent plus souvent une augmentation du risque lié à la prise de contraceptifs chez les femmes ayant des tumeurs RE+ et RP+ (1.5= RE+ RP+ ; 1.1=RE- RP-). Or ce type de tumeurs serait plus fréquent chez les femmes plus âgées [64].

3.3. La densité mammaire

Est liée à la quantité de graisse dans les seins. Les femmes dont le tissu mammaire est dense sont plus exposées au risque de cancer du sein [65]

3.4. L'allaitement maternel

Son rôle protecteur est surtout établi pour des durées longues supérieures à deux ans, une diminution estimée à 4,3 % du risque de cancer étant calculée pour 12 mois d'allaitement [66]

Une méta-analyse de 2002 regroupant les données de 47 études réalisées dans 30 pays différents incluant 50 302 femmes ayant eu un cancer du sein et 96 973 femmes témoins, a mis en évidence que plus une femme allaite, plus elle est protégée contre le cancer du sein, et ceci quel que soit l'âge, le pays, le statut ménopausal, l'origine ethnique, et l'âge de la première grossesse et le risque relatif de cancer du sein diminue de 4.3% tous les 12 mois d'allaitement [67].

3.5. Le surpoids, l'obésité et l'activité physique

La grande majorité des études retrouve une association positive entre cancer du sein et poids chez les femmes ménopausées et une association inverse chez les femmes encore en activité génitale. Les femmes ménopausées ayant un IMC > 30 ont un sur-risque de 31 %. A partir de 18 ans, une prise de poids supérieure à 10 kg augmente le risque de cancer du sein après la ménopause de 18 %, et une prise de poids de plus de 25 kg de 45 % [68] [69].

Certains auteurs ont évoqué l'association entre une répartition abdominale de la graisse [70], indépendamment de l'excès pondéral, et la néoplasie du sein.

D'autres auteurs ne retrouvent pas de liaison obésité-cancer du sein, comme l'étude suisse qui suggère que le risque ne concerne pas les régions ne souffrant pas d'épidémie d'obésité [71].

Ceci pourrait être expliqué par l'existence d'interactions réciproques entre cellules mammaires et adipeuses, se traduisant par des modifications du comportement des différents types cellulaires présents dans le microenvironnement et pouvant jouer un rôle clé dans la progression de la cancérogenèse mammaire [72] [73].

Un autre indicateur intéressant est la taille. Il semblerait que celle-ci soit le reflet de l'état nutritionnel durant l'enfance et l'adolescence, et pourrait dans certaines populations être associée à un risque accru.

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35% en particulier chez les femmes ménopausées [73][68]. Un bénéfice maximal est tiré d'une activité physique intense et soutenue tout au long de la vie. La sédentarité serait responsable de 11 % des cancers du sein. Une activité physique régulière diminue ce risque de 20 à 30 %. Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique serait associée à une diminution de risque, entraîne une diminution des graisses (et donc de la conversion androgènes- œstrogènes par l'aromatase située dans la graisse) et de l'insulinémie [74].

3.6. L'avortement

Les résultats sont très contradictoires [55] [75], selon les travaux certains auteurs auraient mis en évidence une augmentation du risque en cas d'avortement survenant durant le premier trimestre de la grossesse et avant une première grossesse. A noter cependant que de nombreuses études ne semblent pas retrouver d'association entre avortement et cancer du sein [55] [75].

3.7. L'existence d'une pathologie mammaire sous-jacente

Ce sont essentiellement les lésions qui s'accompagnent d'une hyperplasie et ce d'autant plus qu'elle serait atypique, notamment une hyperplasie atypique majeure le risque de cancer du sein et ce d'autant plus qu'il existe une histoire familiale de cancer de sein. [76] [77], qui nécessitent une grande attention, car ils s'accompagnent d'une augmentation importante du risque du cancer du sein, de 2.6 à 13 selon les études [36].

3.8. Risques liés à l'alimentation

Le rôle de l'alimentation dans le cancer du sein est difficile à estimer dans la mesure où ses effets sont complexes. Un lien a été établi entre alimentation et le cancer du sein d'abord à partir d'études comparatives, entre différents pays, sur la mortalité liée à cette affection [78] puis, plus récemment, à partir d'enquêtes nutritionnelles qui ont recherché le rôle de divers composants. Ainsi la consommation de graisses, notamment d'origine animale surtout celles contenues dans la viande rouge en préménopause augmenterait le risque de cancer du sein [79].

De manière générale, il semblerait que les régimes riches en graisses saturées et pauvres en fibres favoriseraient la survenue de cancer du sein. Néanmoins, il a été établi une forte consommation la plus élevée en corps gras observent également les incidences les plus grandes

et inversement [78]. Les apports en graisses sont associés à un risque accru de cancer du sein, ils sont représentés presque exclusivement par les graisses d'origine animale : ce sont les graisses saturées que l'on incrimine dans sa genèse, des études menées sur l'animal ont montré le rôle néfaste des acides gras polyinsaturés de certaines huiles végétales (oméga-6) et leur plus grand pouvoir tératogène. A l'inverse, les acides gras polyinsaturés provenant de poisson (corrélation entre ingestion de matière grasse et incidence du cancer du sein, oméga-3) auraient une action protectrice [80].

Par ailleurs, l'apport d'antioxydants contenus en grande quantité dans les produits végétaux, pourrait jouer un rôle protecteur vis-à-vis du risque de cancer du sein en pré- ménopause, ainsi qu'en postménopause chez les femmes pratiquant peu d'activité physique [81]

Les autres facteurs liés au cancer du sein sont ceux liés à un régime pauvre en fibres et riches en apport énergétique, ce sont :

- La consommation de fruits secs.
- L'absorption régulière de gâteaux serait associée à un risque accru de la maladie.
- De crudités : les apports en salade verte et /ou légumes crus sont protecteurs.

Les éléments protecteurs restent largement inconnus malgré de nombreuses études nutritionnelles envisageant un rôle possible des caroténoïdes, vitamine A et C.

Des phyto-œstrogènes (œstrogène végétal) se trouvent dans les plantes et les aliments dérivés des plantes tels que les graines de soja les graines de lin et peut agir comme l'œstrogène présent dans le corps, mais les recherches sur son implication sont contradictoires [82].

Plus de 10.000 articles ont été publiés sur les effets de la caféine, qui réduit la division cellulaire et augmente la mort cellulaire (apoptose), en particulier en combinaison avec le tamoxifène. Le café a ainsi un effet bénéfique en désactivant les voies de signalisation nécessaires aux cellules cancéreuses pour se diviser et se multiplier [83].

Une étude de l'Université de Lund (Suède) confirme que le café protège contre la récurrence du cancer du sein et globalement inhibe la croissance des tumeurs chez les femmes déjà diagnostiquées avec le cancer du sein et traitées par tamoxifène [83].

3.9. L'alcool et le tabac

La consommation d'alcool (plus d'un verre par jour) augmente le risque de cancer de sein. Quant au tabac, la mesure de son effet propre sur le cancer du sein est plus difficile car la consommation de tabac est souvent associée à celle de boissons alcoolisées, une consommation régulière augmente les risques de cancer du sein [84], certains auteurs ont trouvé que les fumeuses présentaient un risque réduit, d'autres aucun risque voire même un effet protecteur [85], Cette protection serait due à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti- œstrogénique du tabac [86].

3.10. Risques liés à l'environnement

Les principaux facteurs qui interviennent dans le risque de cancer de sein sont les radiations ionisantes comme les rayons X classées facteurs cancérigènes avérés (groupe 1) peuvent provoquer des mutations BRCA, une augmentation du risque est mentionnée chez les femmes qui ont dû subir des examens diagnostiques thoraciques repérés durant l'enfance et l'adolescence même pour de faibles doses [87]. Le risque de cancer du sein secondaire est augmenté chez les patientes ayant été traitées par radiothérapie pour une maladie de Hodgkin [88] [89]. Un risque à long terme semblerait également induit par les mammographies de dépistage chez les femmes de moins de 40 ans. Ce risque est absent ou faible chez les femmes de plus de 40 ans.

les recherches donnent également à penser que les femmes qui travaillent principalement la nuit sont plus exposées au risque de cancer de sein, classé facteur carcinogène (groupe 2A) de la classification du CIRC(Centre international de recherche sur le cancer), ceci pourrait être dû à l'exposition à la lumière nocturne qui supprime la production de mélatonine hormone qui serait capable d'empêcher le développement des cellules cancéreuses et qui peut également augmenter la diffusion d'œstrogènes à partir des ovaires [90].

4. Diagnostic du cancer du sein

4.1. Circonstances de découverte

- La découverte du nodule, ou une modification du sein, peut être faite par la patiente elle-même ou par le médecin examinant les seins d'une façon systématique à l'occasion d'une consultation pour un autre problème.

Les signes d'appel peuvent être à type :

- Palpation d'une masse ou d'un nodule
- Ecoulement sanglant par le mamelon
- Modification du sein, une voussure se voyant dans le miroir, une fossette cutanée, une rétraction du mamelon apparue récemment
- Signes inflammatoires
- Découverte d'une adénopathie axillaire
- Découverte de métastase.

- Découverte d'un cancer du sein dans le cadre du dépistage.

4.2. Examen clinique

4.2.1. Inspection

Bilatérale, comparative, bras levés puis le long du corps en position debout puis en position allongée pour détecter :

- Asymétrie des seins, une voussure
- Phénomènes inflammatoires
- Rétraction et ou Ombilication du mamelon

- Ecoulement mamelonnaire spontané séreux ou hémorragique
- Nodules de pérmeation
- Ascension du mamelon et aréole
- Augmentation globale de volume du sein ou une déformation localisée qui apparaît spontanément, ou aux changements de position de la patiente
- Rétraction cutanée, modification du sein (méplats, fossettes, sillons)
- Adhérence de la tumeur à la peau
- Maladie de Paget du sein qui peut
 - Débuter par l'apparition d'une croûte sur le mamelon (aspect d'eczéma)
 - Aucune tendance à la cicatrisation spontanée et progressivement cette ulcération va amputer le mamelon.

4.2.2. Palpation

En position assise, et position allongée, Les bras le long du corps, puis les mains placées derrière la tête, la glande contre le gril costal, à l'aide de la pulpe de doigts,

- Examen des seins, Quadrant par quadrant : la recherche des nodules, évaluer le caractère mobile ou non, sa consistance
- Examen de la région axillaire et sus-claviculaire: à la recherche d'adénopathies de consistances fermes ou dures, asymétriques, préciser leur mobilité.

L'examen sera terminé par un examen clinique général complet appareil par appareil, en particulier à la recherche d'une hépatomégalie.

Signes cliniques orientant vers la malignité

- La Tumeur sous forme d'un nodule est indolore, à contours réguliers ou irréguliers et fixée ou mobile à la peau et/ou au plan profond, peut s'accompagner de rétraction : soit de la peau, sous forme de dépression cutanée linéaire ou cupule ou en méplat, soit de la plaque aréolo- mamelonnaire.
- L'aspect de peau d'orange signe l'infiltration cutanée par l'œdème et s'observe dans les tumeurs évoluées
- Adénopathies rondes ou ovalaires, fermes, lisses et mobiles mais leur fixité et leur dureté sont des signes de malignité

4.3. Examens complémentaires

- Mammographie + échographie des deux seins
- Imagerie par résonance magnétique (IRM)
- Microbiopsie du nodule
- Cytoponction des ADP
- Bilan d'extension

4.3.1. Mammographie:

Après 40 ans la mammographie est le premier examen complémentaire à réaliser [91] Examen de référence, Bilatérale et comparative, couplée à une échographie mammaire.

- selon trois incidences (face, profil et oblique externe)
- Autres incidences si Existence d'anomalies:
 - Clichés centrés
 - Agrandissement localisé en cas de microcalcifications ou de petites anomalies
- Donne des renseignements dans 97% des lésions palpables. utile au bilan d'extension locorégional en recherchant des signes de multifocalité et/ou de bilatéralité.
- Plusieurs types d'images peuvent être observés :

Les Opacités sont de plusieurs types :

- Opacité spiculée : opacité irrégulière, dense, ou hétérogène à contours flous hérissés de spicules courts, réalisant une image stellaire microcalcifications, œdème péri-tumoral Rétraction de la peau ou du mamelon, épaissement cutané en regard de la tumeur.
- Opacité ronde : correspond le plus souvent à une lésion bénigne

Ce type d'image doit être analysé par échographie pour rechercher des signes de malignité : végétation intrakystique, contours irréguliers et parois épaissies.

Au terme de cet examen, l'image mammographiques doit être classée selon la classification de l'American College of Radiology (ACR) qui comprend cinq niveaux. (Annexe1), Classification Breast Imaging Reporting and Database System (BI-RADS) (Annexe 2)

En cas d'images ACR 4 à 5 fortes suspicions de malignité, des prélèvements biopsiques percutanés sont nécessaires.

Particularities mammographies:

- **Désorganisations architecturales** : constituent l'un des signes les plus difficiles à repérer et à interpréter sur une mammographie. Il s'agit d'images discrètes, de convergence fibreuse à l'origine d'une désorganisation de l'architecture habituellement orientée selon l'axe galactophorique, convergeant vers le mamelon.
- **Microcalcifications** : de différents types, regroupés dans la classification de Le Gal (Annexe 3) et correspondant à des risques croissants.

4.3.2. Echographie mammaire:

L'échographie mammaire est le premier examen pratiqué chez la femme jeune vu la densité mammaire en cas d'anomalie. Elle permet de caractériser plus finement des anomalies mammographiques (un complément mammographique) [91], comme une opacité ronde ou une rupture architecturale.

- On recherche : une structure hétérogène, une lacune hypoéchogène, une couronne hyperéchogène autour, parfois des végétations intra-kystiques, une différence entre le contenu liquide ou solide d'un nodule, nodule hypoéchogène et hétérogène, Cône d'ombre postérieur à la lésion, contours irréguliers, épaissement cutané, envahissement cutané ou musculaire, Halo péri-lésionnel.

4.3.3. IRM

Est plus sensible que la mammographie, elle est demandée afin de

- Rechercher des multifocalités si l'imagerie classique est insuffisante
- Bien visualiser les seins denses

Nécessaire quand la mammographie et l'échographie associées ne sont pas performantes [92]

- Sur mastopathie à risque, le suivi préventif des femmes à haut risque (mutation, risque familial de cancer, irradiation thoracique avant l'âge de 30ans)
- Au cours du suivi : récurrence après tumorectomie simple ou après reconstruction mammaire
- oncoplastie programmée.
- Pour les tumeurs profondes, recherche d'une extension de la paroi avant le geste chirurgical
- Si un traitement conservateur est retenu
- en cas de chimiothérapie néo-adjuvante
- Recherche de récurrence chez des patientes porteuses de prothèse mammaire.

4.3.4. Cytologie

La prise en charge d'une tumeur du sein nécessite en premier lieu une analyse histologique, ou au minimum cytologique, à l'aide d'une Cytoponction, qui consiste en un prélèvement à l'aiguille fine d'une tumeur palpable ou d'un prélèvement sous contrôle échographique d'une lésion infra-clinique à l'aide d'une aiguille fine, elle confirme le caractère suspect de la tumeur mais n'affirme pas le caractère infiltrant, elle ne permet pas d'organiser la prise en charge thérapeutique, ce que permet seul l'examen histologique, la ponction du nodule et ou des lésions infra-cliniques, n'a de valeur que positive

4.3.5. Biopsie

Le diagnostic de malignité d'une lésion mammaire peut être affirmé par la biopsie

- **Microbiopsie au pistolet automatique** : réalisée en ambulatoire, durant quelques minutes, sous anesthésie locale, sous contrôle manuel en cas de tumeur palpable, sous contrôle écho-guidé dans le cas contraire, à l'aide d'une aiguille de gros calibre 14 ou 16 G.

- **Macrobiopsies par aspiration/ mammotome (*Minimal Invasive Breast Biopsy* MIBB)**:
Sous anesthésie locale, elle est plus lourde (1heure en moyenne) La patiente installée à plat ventre sur une table d'examen spéciale comprenant des orifices pour les seins, on effectue un repérage stéréotaxique de la lésion et on introduit l'aiguille d'un pistolet automatique qui va faire des prélèvements réguliers sur 360° ; il s'agit d'une aiguille de calibre 8 à 11 G. Cette technique est réservée aux lésions infracliniques, tout particulièrement aux foyers de microcalcifications

- **Système ABBI (*Advanced Breast Biopsy Instrumentation*)**
 - Elle permet l'exérèse des lésions $cm \leq 15mm$ en une seule pièce, sous contrôle échographique.

- Elle permet donc un geste diagnostique et thérapeutique, qui peut être suffisant lorsque la radiographie de la pièce opératoire, et surtout, l'examen histologique permet de vérifier l'exérèse complète de la lésion.

- **Exérèse chirurgicale diagnostique :**

Doit se faire en dernier recours, si les techniques de radiologie interventionnelles sont contre indiquées ou les appareils (MIBB ou ABBI) non disponibles. Elle ne permet un examen extemporané que pour les tumeurs d'un diamètre suffisant (classiquement 10mm), mais non pour les foyers de microcalcifications

Compte-rendu anatomopathologique : Dans tous les cas, il doit préciser:

- Type histologique de la tumeur selon la classification OMS 2012. (Annexe 4) [93]
- Grade histo-pronostique de Scarff-Bloom-Richardson (SBR), ou Elston et Ellis (Annexe 5)
- Le pourcentage de carcinome in situ éventuellement associé et son grade nucléaire (bas grade/intermédiaire/haut grade) Avec la présence ou non des micro-invasions
- Présence d'emboles vasculaires.

4.3.6. Etude immunohistochimie

4.3.6.1. Les Récepteurs hormonaux (RH)

Œstrogènes et progestérone selon le score Allred (Annexe 6), de nature protéique (427 à 984 AA), situés dans le noyau cellulaire, spécifiques aux hormones stéroïdiennes, deux types de RH: RE, RP (quand ils sont positifs, ils sont prédictifs de la réponse à l'HT). Seul le marquage nucléaire est pris en compte, on apprécie la proportion de cellules carcinomateuses infiltrantes positives par rapport à l'ensemble des cellules carcinomateuses. Le résultat s'exprime en pourcentage de cellules arrondi à la dizaine, et en intensité moyenne de marquage. Le seuil de positivité pour les RE et les RP est fixé au score 3 selon le score Allred [94].

4.3.6.2. Récepteur HER 2

Human Epidermal growth factor Receptor-2 (HER2), Surexprimé dans 15 – 20 % des cancers du sein primitifs, est un Facteur de mauvais pronostic, cible pour une thérapie par Trastuzumab (facteur prédictif)

Détermination du statut HER2 : Recherche de l'amplification du gène et/ou de la surexpression de la protéine codée par ce gène : Score selon les recommandations de l'ASCO/CAP 2013 (Annexe 7) [95]

- Immunohistochimie (IHC) : recherche la surexpression de la protéine, en première intention
 - Fluorescence in situ hybridation (FISH)
 - Chromogenic in situ hybridation (CISH)
 - Silver in situ hybridation (SISH).
- } Recherche l'amplification du gène

Critères de positivité de HER 2 :

Seuil de positivité des cellules (>10%) selon ASCO 2013, à l'IHC

- 3+ marquage membranaire complet intense > 10% des cellules)
- 2+ marquage membranaire incomplet modéré à fort >10%
 - Ou marquage complet modéré > 10%
 - Ou marquage complet fort <10%
- 1+ marquage membranaire faible et incomplet < 10% des cellules) (Annexe7)

4.3.6.3. Antigène nucléaire Ki 67

Le Ki 67 est une protéine exprimée durant les différentes phases du cycle cellulaire (G1, S, G2, M). Il est absent en phase G0 [96]. Son niveau d'expression peut être évalué par le pourcentage de cellules tumorales marquées par un anticorps anti-Ki67. Il n'existe pas à l'heure actuelle un cut-off pour le score du Ki67, un taux inférieur à 10% est considéré comme faible, un taux supérieur à 30% est considéré comme élevé [97].

4.3.7. Bilan d'extension

Il vise à mettre en évidence des métastases, d'ordre à modifier la stratégie thérapeutique locale ou adjuvante. Compte tenu des faibles prévalences observées chez les patientes atteintes de tumeur invasive T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire clinique(N0), il n'est pas recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique, en l'absence de point d'appel clinique chez ces patientes [98]

Un bilan d'imagerie d'extension est recommandé pour les tumeurs cT3 T4 ou N+ : Échographie abdominale et Téléthorax voire TDM thoraco-abdominale une scintigraphie osseuse), a la recherche de métastases osseuses et des métastases viscérales [98].

4.4. Classification TNM (Annexe 8)

À l'issue du bilan initial, le stade cTNM (classification clinique) de la tumeur est établi

4.5. Classification moléculaire (Annexe 9)

C'est une nouvelle taxonomie qui subdivise le cancer du sein en tumeurs dites :

- Luminales : qui expriment les récepteurs hormonaux et HER2 négatif. Ils se subdivisent en luminal A et B, selon leur index de prolifération
- HER2, qui surexpriment la protéine HER2, ou présentent une amplification du gène HER2, avec ou sans expression des RH.
- Triples négatifs n'exprimant ni RE, ni RP, ni HER2.

5. Génétique du cancer du sein

5.1. Définition d'un cancer

Le cancer est une maladie de l'ADN (maladie génétique) caractérisée par la prolifération incontrôlée des cellules, liée à un échappement aux régulations qui assurent le développement. En se multipliant de façon anarchique, les cellules cancéreuses donnent naissance à des tumeurs de plus en plus grosses qui se développent en envahissant puis détruisant les zones qui les entourent (organes).[99]

5.2. Les gènes impliqués dans la carcinogénèse

Il existe trois grandes catégories des gènes qui sont impliqués dans la carcinogénèse : les oncogènes, les gènes suppresseur de tumeurs et les gènes de la stabilité génomique [99]

5.2.1. Les oncogènes

L'activation de proto-oncogènes cellulaires en oncogènes a été le premier mécanisme identifié lors de l'oncogénèse chez l'homme. Les proto-oncogènes cellulaires ont été initialement définis par leur homologie avec les oncogènes des rétrovirus transformants qui sont responsables de tumeurs d'apparition rapide chez l'animal.

Ultérieurement, les proto oncogènes cellulaires ont été identifiés par des expériences de transformation in vitro de fibroblastes de souris, après transfection (introduction dans la cellule) d'ADN génomique extrait de tumeurs humaines. Cette expérience, permettant de détecter la forme activée de certains proto-oncogènes en oncogènes, est positive dans environ 15% des tumeurs malignes humaines.

Enfin, l'activation de proto-oncogènes pouvant résulter d'un réarrangement chromosomique (telle une translocation), leur étude moléculaire, réalisée spécifiquement dans les cancers, constitue une approche très efficace pour identifier de nouveaux proto-oncogènes. Les protéines codées par les proto-oncogènes interviennent normalement dans toutes les étapes de transduction de signaux de la membrane au noyau qui, en particulier, régissent de façon positive la division cellulaire et contrôlent la différenciation cellulaire.

La mutation d'un seul allèle est suffisante pour endommager la cellule [99].

5.2.2. Les gènes suppresseurs de tumeurs(GST) :

Ce sont des gènes qui, à l'état sauvage dans la cellule, contribuent à l'élimination des tumeurs puisqu'ils agissent sur la répression du cycle cellulaire et sont impliqués dans l'induction de l'apoptose lorsqu'ils sont mutés, ils se comportent comme des allèles récessifs, ce qui implique que les deux allèles doivent être mutés pour que la cellule soit en danger, et c'est la perte de fonctionnalité de ce gène qui est dommageable pour la cellule, les GST sont associés à une forme de cancer héréditaire et l'effet récessif de leur inactivation est expliqué par la théorie du double phénomène mutationnel voir (figure 5); dans certains cancers héréditaires (par exemple, rétinoblastome, le cancer du rein familial), les sujets malades présentent une mutation germinale sur un des deux chromosomes issus du père ou de la mère. Un deuxième

événement survient au cours de la vie, une mutation somatique (acquise) sur le même locus de l'autre chromosome. Il peut s'agir d'une mutation sur la séquence de l'ADN ou d'une méthylation anormale (gène suppresseur de tumeur) est inactivé. Le gène n'étant plus fonctionnel, une tumeur se développe. En revanche, ces mêmes cancers peuvent être acquis (donc, non héréditaires). Dans ce cas là, deux événements successifs sur le locus de chaque chromosome sont nécessaires pour que la tumeur se développe [99].

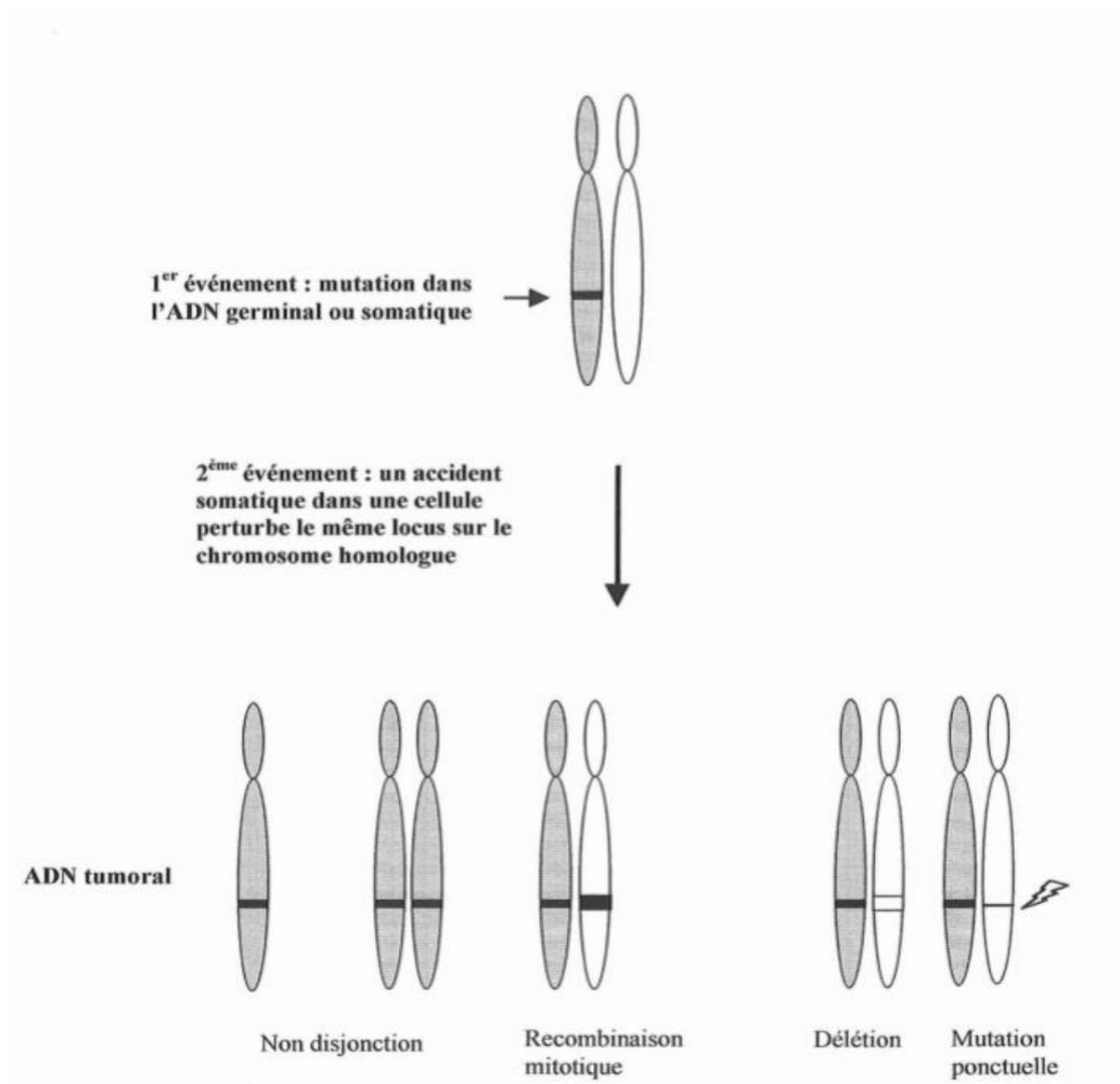


Figure 6 .La théorie du double événement mutationnel [99]

5.2.3 Les gènes de la stabilité génomique :

Ces gènes protègent l'intégrité du génome, ils sont classés comme les gènes suppresseurs de tumeur, et ont un rôle dans la régulation de mécanismes particuliers impliqués dans la réparation d'ADN [99].

5.3. Les mutations :

Une mutation est une modification de l'information génétique dans le génome d'une cellule, c'est donc une modification de la séquence de l'ADN. Selon le type de lésion moléculaire observée, on distingue les macro-lésions ou mutations de grande taille et les microlésions ou mutations de petite taille.

-**les macro-lésions** constituent des réarrangements génétiques dont la taille peut aller de quelques kilo-bases à plusieurs mégabases. Les grandes délétions appartiennent à cette catégorie de mutations.

- **Les micro-lésions** sont des substitutions, suppressions ou additions d'un ou de quelques nucléotides, elles sont appelées mutations ponctuelles.

- Les substitutions : changement d'un nucléotide par un autre, elles engendrent plusieurs types de mutations :
 - ✓ Mutation faux sens : elle modifie le codon suite au remplacement d'une base par une autre entraînant l'apparition d'un nouvel acide aminé sur la protéine.
 - ✓ Mutation non sens : elle se produit quand un codon codant pour un acide amine est remplacé par un codon stop, elle entraîne l'apparition d'une protéine tronquée le plus souvent non fonctionnelle.
 - ✓ Mutation silencieuse : c'est le remplacement d'une base par une autre au niveau d'un codon généralement au niveau de la 3eme base, ceci n'entraîne pas la modification de l'acide aminé.
- Les mutations frame-shift :
 - ✓ Les mutations ponctuelles décalant le cadre de lecture : elles correspondent à l'insertion ou la délétion d'une ou plusieurs bases à la séquence nucléotidique, dans la région codante d'un gène entraînant ainsi une modification de la succession des triplets de l'ADN par rapport à la séquence de référence. Ces mutations induisent un décalage de la lecture du message par le ribosome, la protéine obtenue est différente de la protéine normale [99]

5.4. Génétique du cancer du sein

Environ 5 à 10% des cancers du sein sont liés à une mutation constitutionnelle d'un gène majeur de prédisposition. Ces maladies génétiques sont liées dans plus de 95 % à des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2.

Il faut noter que les mutations génétiques du cancer du sein sont responsables du cancer de l'ovaire avec un pourcentage moins important.

5.4.1 Les gènes majeurs de prédisposition héréditaire au cancer du sein

5.4.1.1. Le gène BRCA1 :

- **Structure du gène** : Le gène BRCA1 est localisé sur le bras long du chromosome 17 dans la région q21. C'est un gène de très grande taille, recouvrant plus de 80 Kb d'ADN génomique. Sa séquence contient 24 exons dont 22 exons sont codants. La caractéristique de BRCA1 est la présence d'un grand exon central, l'exon 11 de 3 426 pb, qui

représente 60% de la séquence codante. La taille des autres exons est de 41 à 311 pb. Les introns quant à eux représentent 91% de la séquence du gène, et comportent de nombreuses séquences répétées, dont 42% sont de type Alu. BRCA1 est ainsi l'un des plus riches gènes humains en séquence Alu. BRCA1 est exprimé dans de nombreux tissus (sein, ovaire, testicule, rate et thymus) [100].

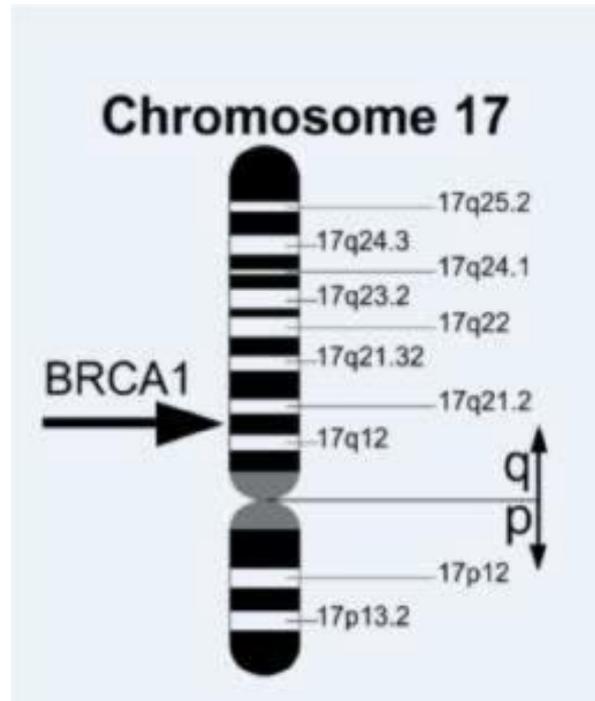


Figure 7 : Localisation du gène BRCA1 sur chromosome 17 [101]

- **Transcrit du gène :**

Dans le transcrit BRCA1, l'exon 1 est non codant et correspond à la majeure partie de l'extrémité 5'UTR (Un Translated Région), laquelle comprend aussi le début de l'exon 2 jusqu'au codon d'initiation de la traduction. Le codon de terminaison est situé au début de l'exon 24 où commence l'extrémité 3'UTR comportant le signal de polyadénylation.

Les 22 exons codants de BRCA1 correspondent à un cadre ouvert de lecture ou ORF (Open Reading Frame) de 5589pb ; l'exon 11 représentant à lui seul plus de 60% de la séquence codante. Ce transcrit code pour une protéine nucléaire BRCA1 de 1863 acides aminés de 220KD dont la séquence primaire est riche en résidus chargés positivement et présente un excès de résidus acides dans l'extrémité carboxy terminale.

Le transcrit BRCA1 est exprimé dans plusieurs tissus tels que le sein et les ovaires et particulièrement dans le thymus et les testicules.

- **La protéine BRCA1 :** gène code pour une protéine complexe de 220 KD et de 1863 acides aminés, de nombreux domaines, ayant des fonctions différentes, ont été identifiés au niveau de la séquence de BRCA1 :

- Un domaine RING finger, ou domaine en doigt de zinc à l'extrémité amino-terminale [96]. Il s'agit d'une région riche en résidus cystéine et histidine, pouvant lier des ions zinc. Il serait impliqué au niveau de différentes interactions protéine/protéine, il peut être également impliqué dans les interactions ADN/Protéine.
- Deuxième domaine BRCT (BRCA1 C Terminus) à l'extrémité carboxy-terminale, s'étendant sur les résidus aminés 1 646 à 1 859. Il s'agit d'un motif d'acides aminés acides répétés en tandem. Ils interviendraient au niveau des interactions protéines /protéines et la réponse aux dommages de l'ADN [101].
- Deux domaines de signalisation de localisation nucléaire NLS (Nuclear Localization Sequences)[102] :
- Un domaine d'exportation nucléaire NES (Nuclear Export Sequence) à proximité de l'extrémité amino-terminale. Ce domaine faciliterait l'exportation de la protéine du noyau vers le cytoplasme par un mécanisme dépendant d'un récepteur d'export nucléaire [103]
- Le domaine DNA-binding entre les AA 452-1079 contribue à la fonction de réparation d'ADN et c'est le domaine d'interaction avec le complexe BASC (BRCA 1 associated genome surveillance complex).
Séquence SQ (clusters of serine and thréonine) connue sous le nom de SQ-cluster domain (SCDs) située a la région centrale de BRCA 1, plusieurs protéines se lient à cette région, elle représente le site préféré pour la phosphorylation [104].

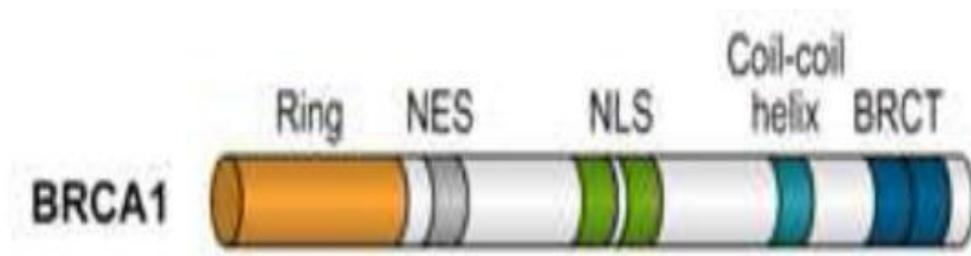


Figure 8 : Éléments structuraux de la protéine BRCA1 [105]

- **Le rôle de la protéine BRCA 1 :**

Elle joue un rôle dans le contrôle de la prolifération cellulaire de l'épithélium mammaire en réponse aux stimulations hormonales, dans la transcription, le remodelage de la chromatine dans les phénomènes d'apoptose (mort cellulaire programmée), les réponses au stress,

ubiquitination, inactivation du chromosome X ainsi qu'une participation au contrôle de l'intégrité et de la réparation du génome [104].

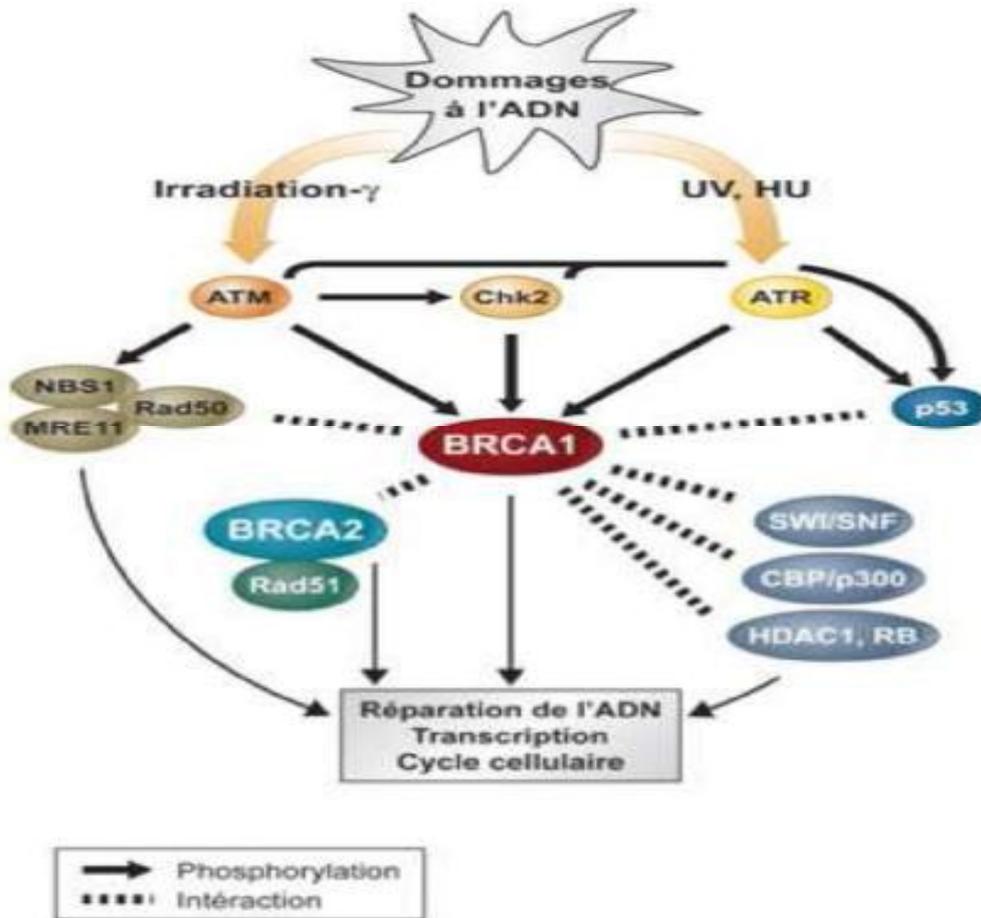


Figure 9 : Fonction de la protéine BRCA1 en réponse aux dommages à l'ADN [106]

Près de 90% des familles atteintes d'un cancer du sein ou de l'ovaire de transmission dominante autosomale présentent une anomalie chromosomique de cette région. Pour les familles n'ayant que des cancers du sein, on retrouve l'anomalie dans environ 45% des cas. Certaines familles, n'ayant que des cancers de l'ovaire, ont aussi une anomalie de BRCA1. Les hommes porteurs d'une anomalie BRCA1 ne semblent pas avoir un risque accru de cancer. L'anomalie génétique de BRCA1 est transmise de façon dominante, autosomale mais avec une pénétrance incomplète. Environ 50% des enfants portent ce trait. Les femmes porteuses du trait ont un risque de développer un cancer du sein pendant leur vie dans 55 à 85% des cas et un cancer de l'ovaire dans 15 à 45% des cas. [107]

5.4.1.2. Le gène BRCA2

- **Structure du gène**

Le gène BRCA2 se trouve sur le chromosome 13 q12-13. Il est constitué de 27 exons, dont 26 sont codants, répartis sur 84 Kb d'ADN. Deux exons centraux de grandes tailles (les exons 10 de 1116 pb et 11 de 4932 pb) représentent 59% de la séquence codante. Les introns représentent 86% de la séquence génomique. Les éléments répétés occupent 47% de la séquence génomique de BRCA2. Ce sont des éléments de type Alu (20%) [108].

- **Le transcrit de BRCA2**

Le transcrit principal de BRCA2 de 11 kb code pour une phosphoprotéine de 3 418 acides aminés. Comme pour BRCA1, il existe différents transcrits BRCA2 résultant d'un épissage alternatif [100]



Figure 10 : Éléments structuraux de la protéine BRCA2. [109]

- **Les protéines BRCA2**

Deux domaines fonctionnels ont été identifiés au niveau de la séquence de BRCA2 : 8 éléments répétés constituant le motif BRC se trouvant au niveau de l'exon 11. Ces domaines se composent de 30 à 40 résidus aminés, sont conservés entre plusieurs espèces de mammifères, suggérant une fonction primordiale. Ces domaines seraient essentiellement impliqués dans la liaison directe avec la protéine de recombinaison et de réparation de l'ADN, RAD51. 2 sites impliqués dans le signal de localisation nucléaire NLS à l'extrémité carboxy-terminal [110].

- **Rôles de la protéine BRCA2**

Les tumeurs associées à BRCA2 ont des télomères plus courts que ceux associées à BRCA1, et donc le BRCA1 joue un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité des télomères durant la prolifération cellulaire [111]. Aussi le BRCA2 a un rôle important dans la stabilité génomique par son implication avec le BRCA1 dans la réparation des lésions double brin d'ADN [104].

5.4.2. les mutations BRCA1 et BRCA2

Les spectres mutationnels de BRCA1 et BRCA2 sont assez similaires, tant sur le plan de la distribution des mutations sur gène, que sur la nature et la fréquence des mutations. Afin de répertorier les différentes mutations de BRCA1 et BRCA2 une base de données a été créée sur Internet par le consortium international du cancer du sein (<http://research.nhgri.nih.gov/bic/>).

L'inactivation des gènes BRCA1/2 implique l'apparition d'un potentiel de mutations qui déclenchent la prolifération maligne. Plus de 1536 / 1885 mutations germinales distinctes, variant de signification biologique inconnue « UVs » (Unclassified variants) et polymorphismes sont dispersés, respectivement tout au long de la séquence des gènes BRCA1 et BRCA2 (Banque des données internationales BIC).

Les mutations pathogéniques des gènes BRCA1 et BRCA2 dans la majorité des cas, sont des mutations conduisant à une protéine tronquée : mutation stop, petites délétions (70%) et 10%

d'insertion de quelques nucléotides rompant le cadre de lecture, anomalie d'épissage, et les grands réarrangements génomiques (LGR) c'est-à-dire des grandes délétions ou des duplications. Il faut souligner aussi, que les LGR sont plus nombreux au niveau des gènes BRCA1 (83 ont été déjà décrits) que sur le gène BRCA2 (17 ont été déjà décrits).

La première étude en Algérie a mis en évidence, de nouveaux variants sur le gène BRCA1, exemple le variant faux-sens c.122 G>A a été identifié chez 12 individus [112]

Récemment, trois mutations pathogènes distinctes c.83_84delTG, c.181T>G, c.798_799 delTT. et deux grands réarrangements impliquant la délétion de l'exon 2 et de l'exon 8 respectivement ont été détectés dans le gène BRCA1 et deux mutations pathologiques c.1310_delAAGA et c.5722_5723delCT ont été détectées dans le gène BRCA2 chez des patientes algériennes présentant une forte histoire héréditaire du cancer du sein et de l'ovaire [113], par ailleurs un catalogue des variants faux sens et de polymorphismes a été publié [114]

Plus récemment, d'autres mutations présentées en 2016 par Pr Griene du CPMC au cours de la III^{èmes} Journées internationales d'oncologie médicale d'Oran (communication orale) [115] : six mutations ont été détectées dans le gène BRCA1 c.11-14 del GATC (Exon 2) , c.83_84 del TG (Exon 3), c.140 G>C et c.211 A>G , (Exon 5) , c.800C>G et c.798_799 del TT , (Exon 11). Cette dernière mutation (c.798_799 del TT) a déjà été décrite au Maroc et en Tunisie. Et quatre mutation dans le gène BRCA2 : c.5722_5723 del CT, c.5645 C >A ; p.Ser1882X . (Exon 11), c.9747.9748ins G (Exon 27)

Ainsi, des mutations fondatrices ont été observées pour de rares mutations comme 185delAG et 5382insC sur le gène BRCA1 et 6174delIT sur le gène BRCA2, retrouvées chez de nombreuses familles de cancer du sein et de l'ovaire ,toutes d'origine juive ashkénaze.la culture juive ashkénaze a favorisé des unions au sein d'un groupe isolé, expliquant que l'on retrouve dans cette communauté aujourd'hui dispersée, un effet fondateur pour diverses maladies héréditaires.

5.4.3. Les gènes mineurs de prédisposition héréditaire au cancer du sein

De multiples altérations moléculaires provoquent le cancer du sein, dont certains cas familiaux ne sont pas liés aux gènes BRCA1/BRCA2 [116]

Il existe une hétérogénéité génétique, c'est-à-dire que des gènes différents sont associés au même phénotype. Ainsi, deux gènes principaux ont été caractérisés, (BRCA1 et BRCA2) qui prédisposent à la majorité des cancers du sein héréditaire. D'autres gènes sont également impliqués avec une moindre fréquence et parfois associés dans des contextes cliniques différents.

- **Gènes à haute pénétrance :**

- **BRCA3** Il existe des arguments forts pour dire qu'en plus de BRCA1 et de BRCA2, au moins un troisième gène prédisposerait au cancer du sein familial. Il serait localisé sur le chromosome 8.

- **P53** Il est, lui aussi comme BRCA1, localisé sur le chromosome 17, mais sur le bras court (17p13). Une mutation constitutionnelle de ce gène est retrouvée dans

plus de la moitié des cas du rare syndrome de li-fraumeni (cancer du sein et sarcome) [117].

- **PTEN** Ce gène récemment caractérisé est localisé sur le locus 10p23.3. Il prédispose au cancer du sein dans le cadre de l'exceptionnelle maladie de Cowden ou hamartomatose multiple [117]

- **Gènes de moyennes pénétrance :**

- **ATM** situé sur le locus 11p22.3, il est généralement admis que les sujets hétérozygotes pour le gène de l'ataxie télangiectasie, ATM, n'ayant donc pas la maladie sont à plus haut risque de développer des cancers du sein que la population générale.

- **CHEK** porté par le locus 16p22.1, pourrait expliquer une agrégation familiale de cancer du sein non lié à BRCA1/2 [117].

- **Gènes de faible pénétrance :**

De nombreuses études ont rapporté des variantes alléliques de plusieurs gènes liés au risque de cancer du sein chez de rares familles : **FGFR2/ TOX3 /MAP3K** et **FAM84B** c- **MYC** portés par le locus 10p26, 16p12 et 5q11 [116].

5.4.4. Indications de la consultation de génétique et des tests moléculaires

Les indications d'étude des gènes BRCA 1 et 2 reposent sur un certain arbitraire qui est un compromis entre la probabilité d'identifier une mutation BRCA et les capacités d'analyse des laboratoires [118]. Ces probabilités de prédisposition peuvent correspondre, à titre d'exemple, aux situations familiales suivantes :

- Au moins trois cas de cancer du sein ou de l'ovaire appartenant à la même branche parentale et survenant chez des personnes apparentées au premier ou au second degré
- Deux cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré dont l'âge au diagnostic d'au moins un cas est inférieur ou égal à 40 ans.
- Deux cas de cancer du sein chez des apparentés du premier degré dont au moins un cas est masculin.
- Deux cas chez des apparentés du premier degré dont au moins un cas est un cancer de l'ovaire.

Enfin, la mise à jour de 2004 a proposé un score permettant d'orienter la personne vers la consultation d'oncogénétique, ce score peut aussi être utilisé comme base d'indication d'étude BRCA 1/2 cas index (Annexe 12).

Le cancer du sein occupe la première place des cancers chez la femme à travers le monde. Son incidence ne cesse d'augmenter, environ une femme sur 10 risque d'être atteinte d'un cancer du sein tout au long de sa vie, chiffre alarmant qui augmente avec l'âge mais qui n'épargne pas les femmes jeunes.

En effet, chez la femme jeune, le diagnostic du cancer du sein est souvent inattendu et de ce fait retardé. Il revêt des aspects épidémiologiques particuliers, et confronte des difficultés

diagnostiques par les moyens habituels de diagnostic, principalement la mammographie vu la densité accrue des seins à cet âge.

Néanmoins, la survenue d'un cancer du sein à un âge jeune pose le problème de détection des formes liées à un risque génétique.

L'objectif de ce travail est d'analyser les différentes caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques et moléculaires du cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans à travers une étude prospective effectuée au service d'oncologie médicale d'EHS en LCC Blida.

Nous présenterons successivement :

- Le protocole qui reprendra la justification de l'étude, ses objectifs et la méthodologie détaillée de l'étude.

Ce chapitre sera suivi par la présentation de nos résultats, elle comprendra :

- Le profil épidémiologique du cancer du sein chez la femme jeune dont l'âge est inférieur à 40 ans dans notre échantillon.
- L'étude des facteurs de risque, avec analyse des paramètres liés :
 - Aux niveaux socio-économiques.
 - Aux caractéristiques du cycle, à la contraception hormonale et à la prise des traitements hormonaux.
 - Aux facteurs de reproduction.
 - Aux antécédents familiaux de néoplasie du sein et d'autre type de néoplasie.
 - Aux habitudes toxiques.
 - Au mode alimentaire.
- Le profil clinique.
- Le profil histologique, immuno-histochimique et génétique.

Nous terminerons par une discussion générale de nos résultats, afin de proposer des recommandations pour une meilleure prise en charge des femmes jeunes, et une conclusion qui reprendra les points les plus importants de notre travail.

MATERIELS
ET
METHODES

1. Justification et objectifs de l'étude :

L'augmentation croissante du cancer du sein chez la femme jeune, constatée au niveau de la quasi-totalité des registres a suscité de nombreuses interrogations, sur la place des facteurs de risque classiques, dans la survenue du cancer de sein chez les femmes jeunes, l'objectif étant de comparer ces facteurs et leur importance avec ceux trouvés dans la littérature.

Cette augmentation constante de l'incidence du cancer du sein des femmes jeunes au cours des dernières décennies ne fera probablement que s'accroître durant les prochaines années du fait de conditions environnementales favorables à la survenue de tumeurs et en absence de programme de dépistage et de prévention.

• Objectif principal

Nous avons réalisé une étude prospective de deux ans pour décrire le profil clinique, histologique et immuno-histochimique du cancer du sein chez les femmes jeunes de moins de 40 ans.

• Objectifs secondaires

La particularité du profil épidémiologique du cancer du sein chez la femme jeune dans notre pays nous a motivé à étudier dans les objectifs secondaires

- la place des facteurs de risque classiques dans la survenue du cancer du sein chez les femmes jeunes et déterminer s'il existe des facteurs particuliers pouvant expliquer cette augmentation observée.
- Estimer la fréquence des cancers familiaux.
- Décrire le profil des cancers familiaux, chez les femmes jeunes âgées de moins de 40 ans et présentant un cancer du sein.
- Décrire le profil moléculaire : BRCA 1, BRCA 2.

2. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive et prospective de deux ans allant du 01/01/2014 au 31/12/2015 réalisée dans le service d'oncologie médicale du EHS en LCC de Blida qui a concerné les femmes jeunes de moins de 40 ans diagnostiquées pour cancer de sein.

3. Population étudiée

3.1. Le nombre de patientes

Dans le projet de thèse la taille échantillonnaire calculée, était de 131 cas, et nous avons inclus 151 patientes de moins de 40 ans au service d'oncologie médicale de l'EHS en LCC de Blida.

3.2. Recrutement des patientes

Il s'est fait au service d'oncologie médicale de l'EHS en LCC de Blida et a concerné des patientes jeunes dont l'âge est inférieur à 40 ans, présentant un cancer du sein.

Nous avons lors de notre première approche avec les patientes expliqué l'intérêt de l'étude.

Nous avons fait un interrogatoire et un examen clinique.

Toutes les informations étaient consignées sur le questionnaire que nous avons élaboré ainsi que le dossier médical de la patiente.

3.3. Critères de sélection

3.3.1. Critères d'inclusion

On avait inclus dans l'étude :

- Les cas incidents de cancer du sein chez les femmes dont l'âge est inférieur à 40 ans, au niveau du service d'oncologie médicale de l'EHS en LCC de Blida.
- Présentant un cancer de sein prouvé histologiquement, quelque soit le stade.
- Statut de performance OMS, PS < 3.
- patientes qui n'avaient pas de troubles de la conscience et de comportement, qui pouvaient répondre aux questions.

3.3.2. Critères de non inclusion

Ont été exclus :

- Les personnes ayant refusé de participer à l'étude.
- Les patientes présentant des troubles du comportement et de mémoire.
- Les lymphomes, et les sarcomes du sein.
- L'historique d'une néoplasie antérieure ou actuelle autre que le cancer du sein à l'exception d'un cancer de l'ovaire.

Un seul refus a été notifié.

Deux patientes exclues car n'avaient pas pu être interrogées car elles présentaient une arriération mentale.

4. Méthodologie

Nous avons élaboré un questionnaire (fiche technique) (annexe 10) où avaient été consignées toutes les données.

J'avais effectué personnellement le recueil des données, en plusieurs étapes et répétitives à partir de ce questionnaire préétabli (Annexe 10)

- Par l'interrogatoire des malades : les patientes ont été interrogées au moment de leur admission à l'hôpital du jour au cours de l'ouverture de dossier ou au cours des séances de chimiothérapie
- au cours d'un examen physique très succinct où ont été pris le poids, la taille, le périmètre de la taille et des hanches.
- A partir du dossier médical : il a été recueilli les données relatives à la classification de la tumeur, le type histologique, l'infiltration ganglionnaire, la présence de métastase.

5. Paramètres étudiés

Comprend des informations relatives :

- A l'état civil de la malade et aux conditions socio-économiques.
- A l'activité génitale.
- Aux habitudes alimentaires.
- Aux autres expositions (irradiation, tabac....).
- Aux antécédents personnels de pathologie mammaire et cancéreuse.
- Aux antécédents familiaux de cancer du sein, de l'ovaire et d'autres pathologies cancéreuses.
- Aux circonstances du diagnostic, à l'intervalle entre les premiers symptômes et la prise en charge réelle et aux caractéristiques tumorales.

5.1. État civil et caractéristiques socio-économiques

Ce chapitre précise la date de naissance ; qui a permis de calculer l'âge au moment du diagnostic, le lieu de résidence durant les dix dernières années, le niveau socio-économique. Il comprend également des données relatives au niveau d'instruction, au statut marital, et à l'âge au mariage.

5. 2. Facteurs de reproduction

Ce chapitre est subdivisé en trois parties

- Une partie relative, aux caractéristiques du cycle
 - Age à la ménarche.
 - Régularité du cycle : nous avons retenu comme régulier lorsque ses cycles ont été réguliers dans 80% de la durée de l'activité génitale.
 - La durée du cycle.
- Une deuxième partie relative à l'activité génitale comprenant le nombre global de grossesses, et celles menées à terme, l'âge aux différentes grossesses, le nombre d'avortements, la durée globale d'allaitement, les traitements hormonaux prescrits pour traiter une stérilité ou durant les grossesses.
- Une troisième partie relative à la prise de contraception hormonale, étaient précisés l'âge à la première et à la dernière prise, le type de contraception prise.

5.3. Antécédents de pathologie mammaire et néoplasie familiale

Ce chapitre a permis de préciser l'existence des affections antérieures à l'histoire actuelle du cancer de sein, et la présence de cas de cancer dans la famille des patientes, notamment concernant le cancer du sein, de l'ovaire ou autres, il est précisé la branche parentale touchée, le degré de parenté, l'âge au moment du diagnostic.

5.4. Habitudes toxiques

Rechercher les habitudes toxiques : consommation de tabac, âge du début et durée, consommation du café noir ou du thé avec la quantification des doses absorbées.

5.5. Habitudes alimentaires, pratique de l'activité sportive et les données anthropométriques

Celles-ci ont été appréciées sur la fréquence de consommation d'un certain nombre d'aliments. Nous avons recherché préférentiellement les aliments riches en graisses, notamment en graisses saturées ainsi que la consommation de viandes et de légumes verts et de fruits pour établir la ration alimentaire : riche ou pauvre en hydrates de carbone. Cette fréquence estimée quotidiennement, par semaine, pour certaines nous avons estimé la consommation annuelle du fait de la rareté de consommation, sur une période d'une année, du fait du biais de mémorisation, nous avons pris comme référence l'année écoulée en supposant que celle-ci soit représentative du mode alimentaire surtout s'il s'agit d'une femme jeune.

Des informations de la pratique du sport ont été également recueillies et ce, quel que soit le moment où celle-ci a été pratiquée.

Les données classiques anthropométriques ont été mesurées :

- Le poids : exprimé en kg.
- La taille : exprimée en cm.
- Le périmètre de la taille : celui-ci a été défini comme le diamètre situé dans un plan horizontal et passant au niveau de l'ombilic.
- Le tour des hanches : il s'agit du diamètre passant dans un plan horizontal et au niveau de la largeur maximale des hanches.
- Le rapport du tour de taille sur tour de hanches (RTH).

5.6 Caractéristiques tumorales et circonstances du diagnostic

Dans ce chapitre la majorité des éléments ont été recueillis au niveau du dossier médical, à l'exception des circonstances au diagnostic, des délais de prise en charge et de la classification histopathologique pTNM (Annexe11) que nous avons définie nous même pour chaque malade sur la base des résultats anatomo-pathologiques, et bilan d'extension.

- Les classifications cTNM et pTNM utilisées sont celles recommandées par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et datant de 2012. La

classification clinique retenue est celle établie par le chirurgien traitant pour les patientes au stade localisé opérée, et par l'oncologue pour les patientes au stade métastatique, stade localisé non opérée et les localement avancé ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante.

- La classification moléculaire a été appréciée sur l'étude immuno-histochimique, avec précision de la surexpression des récepteurs hormonaux à l'œstrogène et à la progestérone, et la surexpression de l'HER 2, et le pourcentage de l'indice de prolifération Ki 67.

Pour apprécier le pronostic à long terme des patientes, nous nous sommes basés sur un certain nombre de critères cliniques, histologiques : la taille tumorale, le grade histo-pronostic de Scarff Bloom et Richartson (grade SBR) et moléculaires.

5.7. Etude génétique

Ce chapitre n'a intéressé que dix-huit femmes présentant un cancer du sein avec antécédents familiaux de néoplasie du sein et ou de l'ovaire, ou âge très jeune (24ans, 25ans) après avoir signé un consentement éclairé pour la recherche des mutations génétiques (BRCA1- BRCA2) (Annexe12).

6. Etude statistique

- **Saisie et traitement informatique des données**

Nos résultats ont été regroupés sur une base de données Excel puis traités par le logiciel **STATISTICA version 8.0** et le logiciel **Graph Pad Prism version 5.0**

- **Analyse des données et tests statistiques**

Nos résultats sont exprimés par le nombre (n) et les fréquences (%), pour chaque variable qualitative et en moyenne \pm l'écart type pour chaque variable quantitative.

Les tests utilisés pour analyse et comparer les données :

- **Analyse univariée**

L'analyse univariée concerne une seule variable. Nous avons exprimé nos résultats en fréquences, proportions, moyennes avec leurs intervalles de confiances pour les variables sociodémographiques, cliniques, histologiques, et immuno-histochimiques.

- **Analyse bi variée**

Nous avons utilisé l'analyse bivariée pour la comparaison de deux variables selon les fréquences et les effectifs. La significativité des résultats entre deux variables a été estimée par la P valeur.

- Analyse multivariée

Étant donné que presque toutes nos variables sont qualitatives, la comparaison entre les groupes de patientes a été réalisée par le test du khi deux. La différence entre les variables a été considérée comme significative pour une valeur de P valeurs < 0,05

Le traitement des résultats des habitudes alimentaires a été faite par une analyse des correspondances multivariée.

- Une analyse de régression linéaire

A été faite pour étude de corrélation qui a pour but d'étudier la liaison entre deux ou plusieurs variables aléatoires mesurant ainsi, l'intensité de la liaison qui peut exister entre ces variables. La mesure de la corrélation linéaire entre les deux variables se fait alors par le calcul du coefficient de corrélation linéaire, noté « r ». Ce coefficient est égal au rapport de leur covariance et du produit non nul de leurs écarts types. Le coefficient de corrélation est compris entre -1 et +1.

Une corrélation est dite positive si r est compris entre 0 et 1. Dans le cas où r est compris entre 0 et -1 elle est dite négative avec un risque de $\alpha < 0,05$

Le degré de signification « P » donné par le logiciel permet de fixer le degré de signification.

La différence entre deux groupes est significative si :

0,01 < P < 0,001..... *** hautement significatif

0,05 < P < 0,01..... ** très significatif

P < 0,05..... * significatif

P > 0,05..... non significatif.

L'analyse des données a été réalisée grâce à la collaboration de la biostatisticienne madame Atika Eddaikra de la faculté de Biologie de l'université de Blida.

RESULTATS

Nous présenterons dans ce chapitre

-- Première partie :

- caractéristiques générales de l'échantillon : âge, Répartition géographique.
- les critères d'appariement.

-- Une deuxième partie : où seront exposées :

- Le profil épidémiologique des patientes, avec une attention très particulière pour les cancers familiaux.
- L'évolution de la maladie, avec précision du délai moyen au diagnostic.

-- Une troisième partie :

- Les particularités cliniques, histologiques et moléculaires des tumeurs du sein.

L'ensemble de ces données nous permettra de proposer des recommandations pour une meilleure prise en charge et la plus précoce possible de ces femmes jeunes.

1. Présentation des données

Dans le projet de thèse la taille échantillonnaire calculée, était de 131 cas, le nombre de patientes recrutées, était de 151, le recrutement s'est fait sur la période allant de janvier 2014 à décembre 2015.

1.1. Age au diagnostic

L'âge des patientes étudiées varie entre 21 et 39 ans, 72% des femmes avaient moins de 35 ans. (Tableau 2)(Figure 11)

Age (ans)	Effectifs (n)	Fréquences (%)
≤20	0	0
] 21-25]	13	9
] 26-30]	26	17
] 31-35]	68	45
] 36-39]	44	29

Tableau 2 : Répartition par tranche d'âge des patientes

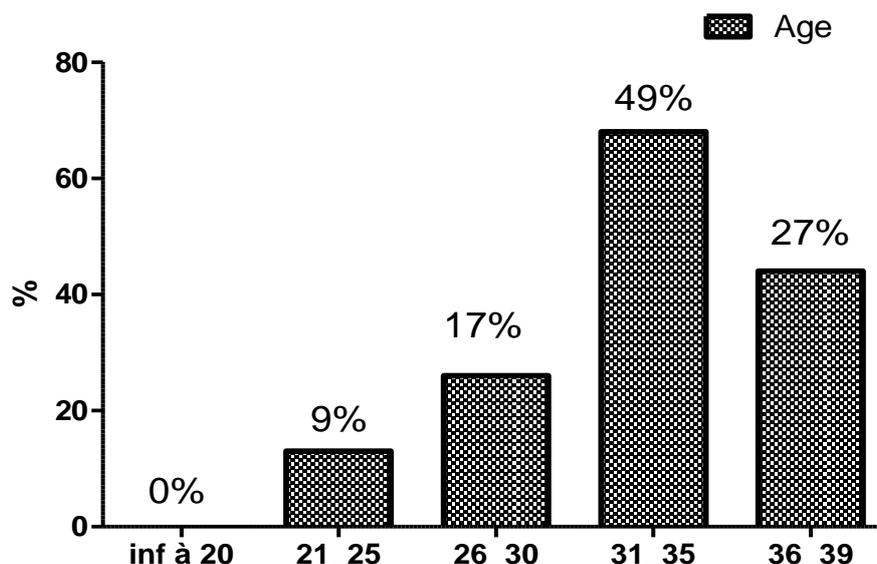


Figure 11 : Répartition par tranche d'âge des patientes

1.2. Zone géographique et la dispersion

Sur les 48 wilayas 13 sont retrouvées au niveau de cette répartition, les sujets parviennent dans près des deux tiers des cas des régions du centre (Tableau 3).

Cette répartition n'est pas surprenante puisque l'étude a été faite au niveau d'un seul service (oncologie médicale- EHS en LCC Blida)

Wilaya	Effectifs(n)	Fréquence (%)
Blida	49	34
Médéa	8	5
Alger	15	10
Ain Defla ,Khemis. M	29	20
Djelfa	9	6
Tissemsilt	10	7
Tipaza	9	6
M'sila	7	4
Chlef	5	3
Tiaret	4	2
Ghardaia	2	1
Relizane	2	1
Laghouat	2	1

Tableau 3 : Répartition des patientes par région.

Nous n'avons pas analysé ce paramètre, du fait du nombre des cas qui proviennent de plusieurs régions.

Répartition selon la dispersion :

Il est habituellement décrit que le cancer du sein est observé plus fréquemment en zone urbaine que rurale, cette observation est retrouvée au niveau de notre étude avec un pourcentage de 40 % (Figure 12).

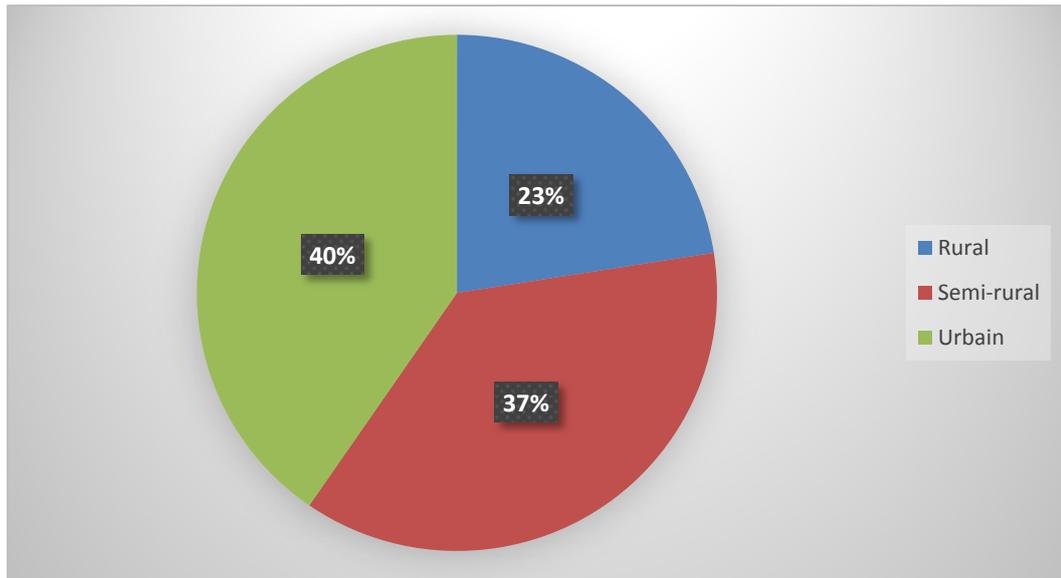


Figure 12 : Répartition des patientes selon la dispersion

1.3. Niveau socio-économique

Il est rapporté que le cancer du sein est plus fréquent chez les femmes ayant un niveau socio-économique élevé, l'appréciation de ce niveau est très variable d'un pays à l'autre, d'une région à l'autre ; d'ailleurs il est plus fréquent dans les pays développés

Les paramètres permettant de mesurer le niveau socio-économique d'une personne pouvant différer selon les habitudes et les conditions socio-économiques, sont associés de manière très significative à la survenue de la maladie et semblent être dans beaucoup d'études en étroite corrélation avec les facteurs caractérisant la vie reproductive : l'âge au mariage, à la première grossesse, nombre d'enfants.

Les paramètres choisis pour apprécier le niveau socio-économique de nos patientes sont :

- Le revenu familial
- Les conditions de vie rapportées par la patiente (type de logement, nombre de pièces nombre de personnes sous le même toit)

La majorité des cas ont des conditions socio-économiques moyennes à basses (83%), et un sixième sont de conditions socio-économiques bonnes (Tableau 4) (Figure 13).

Condition Socio-économiques	Effectifs (n)	Fréquence(%)
Bas	31	20,52
Moyen	95	62,91
Bonne	25	16,55

Tableau 4 : Répartition en fonction du niveau socio-économique

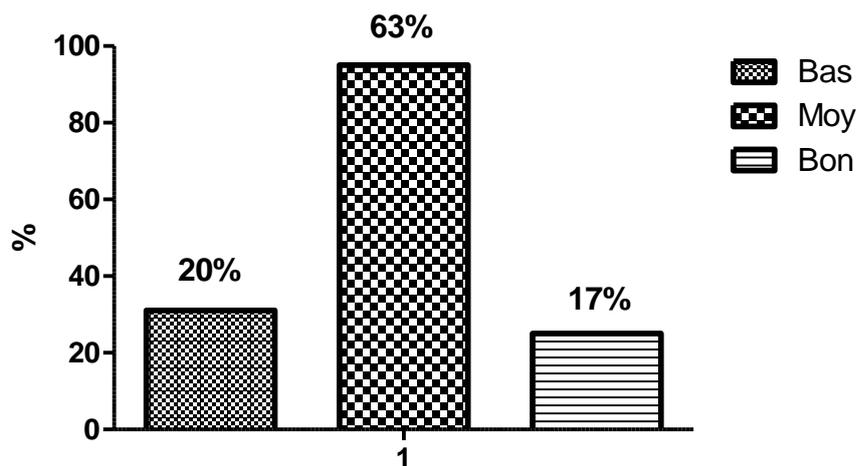


Figure 13: Répartition en fonction du niveau socio-économique

1.4. Niveau d’instruction

Malgré la scolarisation obligatoire, un nombre non négligeable de femmes jeunes sont analphabètes (8%), et 28% des femmes ont un niveau d’instruction supérieur (Tableau 5) (Figure 14).

Niveau d’instruction	Effectifs (n)	Fréquence(%)
Analphabète	12	7,94
Primaire	28	18,54
Moyen	70	46,35
Supérieur	42	27,81

Tableau 5 : Répartition en fonction du niveau d’instruction

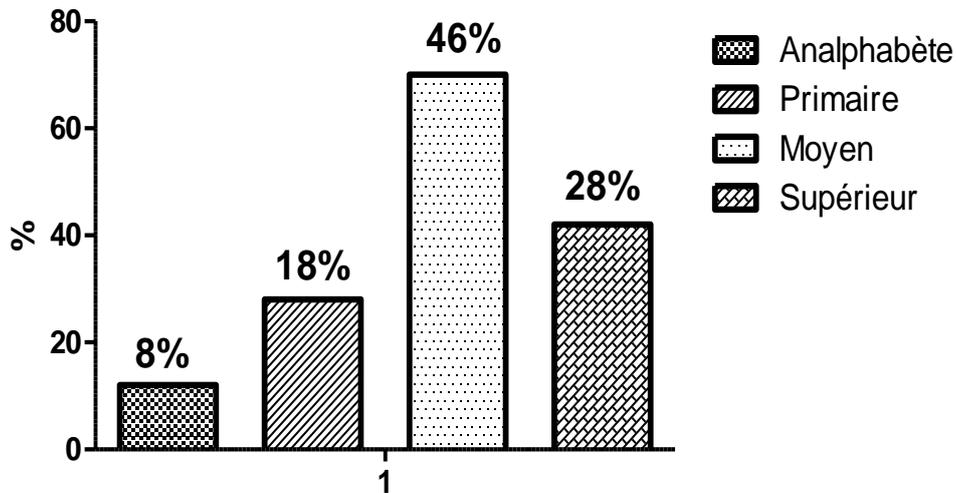


Figure 14: Répartition en fonction du niveau d'instruction

1.5. Statut marital et âge au mariage

L'âge moyen au premier mariage a connu des modifications très importantes, au cours de ces dernières années, avec une différence importante entre le milieu urbain et rural et selon le niveau d'instruction.

Dans notre étude, 72.18% des femmes étaient mariées. (Tableau 6)

Statut marital	Effectifs (n)	Fréquence (%)
Célibataire	39	25,82
Mariée	109	72,18
Divorcée	3	1,98
Veuve	0	0

Tableau 6 : Répartition en fonction du statut marital

On retrouve une proportion élevée de célibataires parmi les femmes ayant un cancer du sein, dans notre étude, ce pourcentage est de 26%. (Tableau 6)

Age au mariage	Effectifs (n)	Fréquence (%)
<25 ans	79	70.05
] 25-30[30	26.78
] 30-35[3	2.67
] 35-39[0	0

Tableau 7: Répartition selon l'âge de mariage

L'âge moyen au mariage est de 25 ans (Tableau 7), la quasi-totalité avait l'âge de 30ans.

2. Les facteurs de risque liés aux caractéristiques du cycle hormonal et les facteurs de reproduction

L'hyper-œstrogénie endogène joue un rôle important dans le développement du cancer du sein, ainsi que la durée pendant laquelle la personne est soumise à ce terrain hormonal, cette hyper-œstrogénie va avoir des répercussions en particulier sur les caractéristiques du cycle hormonal, notamment sa régularité et sa périodicité, la durée des règles et l'âge à la puberté.

Chez nos patientes jeunes nous proposons d'étudier l'importance de ces paramètres dans la genèse du cancer du sein.

2.1. La ménarche

L'âge moyen à la puberté, était de 12,97 ans \pm 1,4, avec des extrêmes de 8 ans et 17 ans. (Tableau 8) (Figure15) ,57 d'entre elles ont eu une ménarche à un âge \leq 12 ans soit 38% du nombre des cas.

Age de la ménarche	Effectifs(n)	Fréquence(%)
\leq 12ans	57	38
13-14 ans	68	45
>14ans	26	17

Tableau 8 : Répartition en fonction de l'âge à la puberté

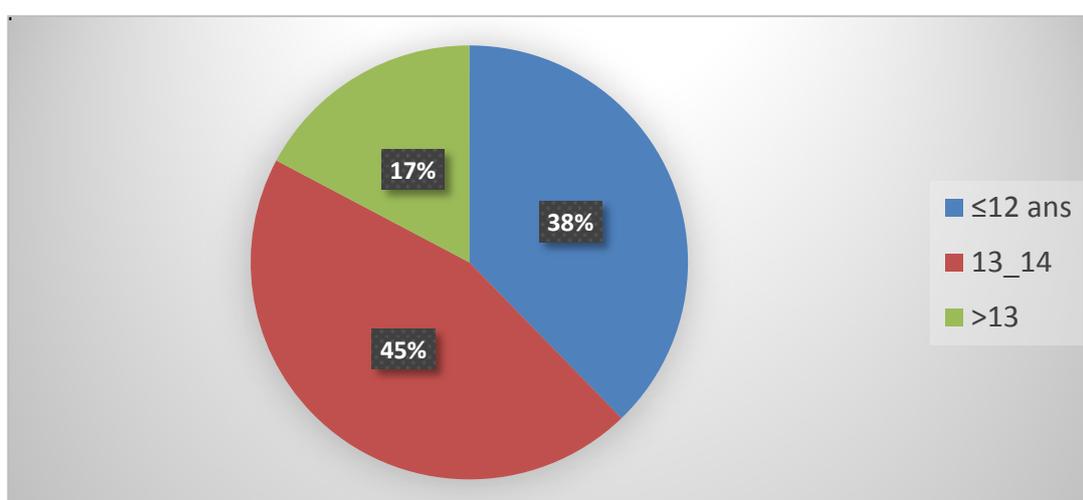


Figure 15 : Répartition en fonction de l'âge à la puberté

2.2. La régularité du cycle

Nous avons considéré comme réguliers, les cycles qui sont réguliers dans plus de 80% des cas. Nous observons que dans 77% des cas le cycle était régulier (Tableau 9).

Régularité du cycle	Effectifs (151)	Fréquence (%)
Non	35	23
Oui	116	77

Tableau 9 : Répartition en fonction de la régularité du cycle

2.3. La périodicité du cycle hormonal

Etudiée seulement chez les femmes qui avaient un cycle régulier. La durée moyenne du cycle hormonal est [27,27±2.86] (Tableau 10)

Périodicité du cycle (jours)	Effectifs (116)	Fréquences (%)
≤28 jours	87	75
>28 jours	29	25

Tableau 10: Répartition en fonction de la périodicité du cycle hormonal

Presque deux tiers (75%) des femmes avait un cycle court ; inférieur à vingt-huit jours [27,27±2,86] (Tableau 10)

La durée moyenne des règles est de 5,56±1 jours.

2.4. Statut marital

L'âge tardif à la première grossesse, le nombre de grossesse, la durée d'allaitement, sont incriminés comme facteurs de risque du cancer du sein.

Dans notre étude, une prédominance des femmes mariées a été notée avec un taux de 72.1% (Tableau 6) (Figure16).

Une moyenne d'âge au mariage [23,57±3,82]

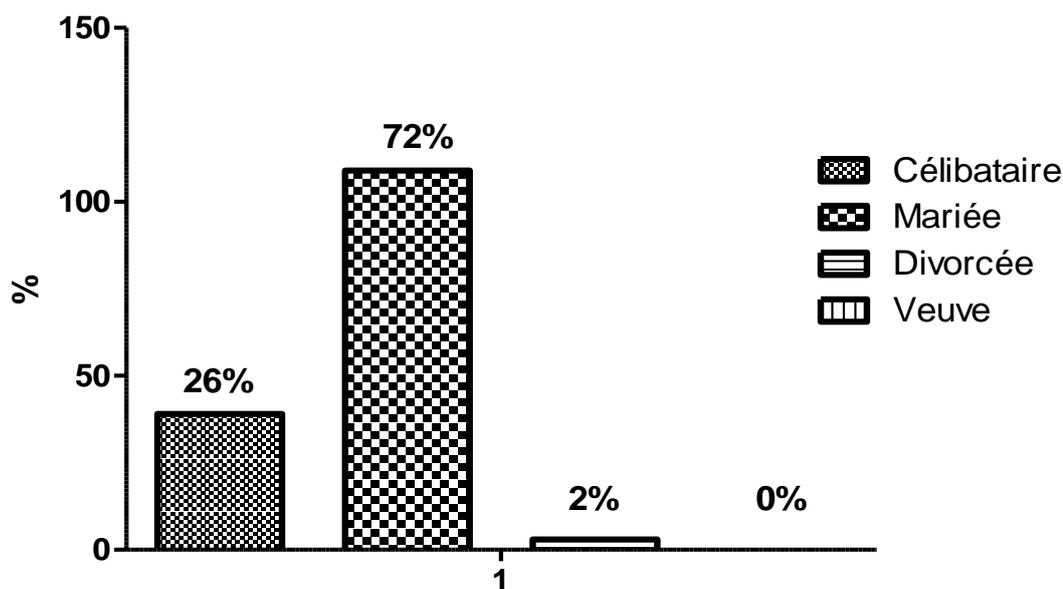


Figure 16 : Répartition selon le statut marital

2.4.1. Age à la première grossesse

L'âge moyen à la première grossesse menée à terme était de $24,87 \pm 3,99$ avec des extrêmes 16 ans -33ans (Tableau 11).

Age (ans)	Effectifs (112)	Fréquences (%)
≤19	18	16
20_23	40	36
24_27	34	30
28_31	17	15
32_35	3	3
36_39	0	0

Tableau 11 : Répartition en fonction de l'âge à la 1^{ère} grossesse

2.4.2. La parité

Le nombre de grossesses menées à terme par femme, varie de zéro à sept grossesses.

Le pourcentage de femmes n'ayant jamais fait de grossesse est de 31% n (célibataires+ mariées).

Le nombre moyen de grossesses menées à terme est de 3 (Tableau 12).

Grossesse menée à Terme	Effectifs (108)	Fréquences (%)
0	9	8
1-2 (paucipare)	49	45
3- 4 (multipare)	47	44
>4 (grande multipare)	3	3

Tableau 12 : Répartition en fonction de nombre de grossesse

Dans notre étude une prédominance des paucipares (1 – 2 grossesses) a été notée avec un taux de 45%, et pour les grandes multipares la fréquence n’est que de 3% (Tableau 13).

2.4.3. La notion de traitement conservateur des grossesses

Le traitement conservateur des grossesses était à base de progestatif, retrouvé chez 30 femmes, soit 27% au 1^{er} et au 2^{eme} trimestre (Tableau 13)

Grossesse traitement	Effectifs (109)	Fréquences (%)
Non	79	73
Oui	30	27

Tableau 13 : Répartition en fonction des grossesses traitement

2.4.4. L’avortement

La recherche des antécédents d’avortement, a retrouvé un pourcentage de 22% (Tableau 14)

Nombre d’avortement	Effectifs (109)	Fréquences (%)
0	73	68
1-2	33	20
>2	3	2

Tableau 14 : Répartition fonction du nombre d’avortement chez les femmes mariées

2.5. L’allaitement

La notion d’allaitement au sein est retrouvée chez 78 femmes (soit 51%), affirment avoir allaité pour une durée moyenne de 26,36±19,61 mois avec des extrêmes 2mois et 76 mois (Tableau 15) (Figure17)

Durée (mois)	Effectifs (n)	Fréquences(%)
] 0_24]	40	52
] 24_48]	25	32
] 48_68]	9	12
] 68_76]	3	4

Tableau 15 : Répartition en fonction de la durée d’allaitement

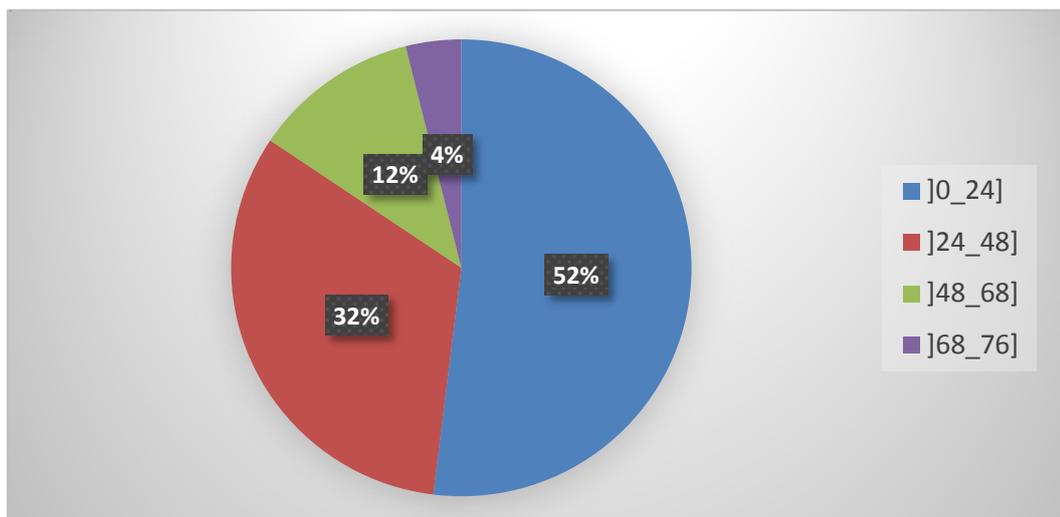


Figure 17 : Répartition en fonction de la durée d'allaitement

2.6. La contraception orale et les traitements hormonaux

Nous avons comptabilisé toute femme ayant pris au moins un cycle complet des contraceptifs oraux, et ce quelles que soient leur nature, et leur dose.

76 patientes confirment la notion de prise de contraceptif oraux, soit 50% des cas (Tableau 16).

Contraception	Effectifs (n)	Fréquences (%)
Non	75	50
Oui	76	50

Tableau 16 : Répartition en fonction de la notion de consommation des contraceptifs oraux

Le risque lié à l'association cancer du sein et consommation de contraceptifs oraux a été validé pour les femmes ayant pris pendant une durée suffisamment longue avant le 1^{er} enfant ou selon les études avant l'âge de vingt-cinq ans.

2.6.1. Consommation avant le premier enfant

95% des femmes n'ont jamais pris de contraceptifs oraux avant la 1^{ère} grossesse. (Tableau 17)

Contraceptif avant le premier enfant	Effectifs (n)	Fréquences (%)
Non	143	94,7
Oui	8	5,3

Tableau 17 : Répartition en fonction de la notion de C.O avant le premier enfant

2.6.2. Contraceptifs oraux avant l'âge de 25 ans

La proportion de femmes ayant pris une contraception hormonale avant l'âge de 25ans était de 23,8% (Tableau 18), pour des périodes qui varient entre 6mois et 5 ans.

Contraceptifs oraux avant 25ans	Effectifs (n)	Fréquences (%)
Non	115	76,2
Oui	36	23,8

Tableau 18 : Répartition contraceptifs oraux avant 25ans

2.6.3. La durée de prise

La durée moyenne de prise est de 48 mois, pour les femmes exposées, avec des extrêmes allant de 6 mois à 15 ans. (Tableau 19)(Figure 18)

Durée de contraceptif	Effectifs (77)	Fréquences (%)
<24 mois	17	22
>24 mois	60	78

Tableau 19 : Répartition en fonction de la durée de prise des contraceptifs oraux

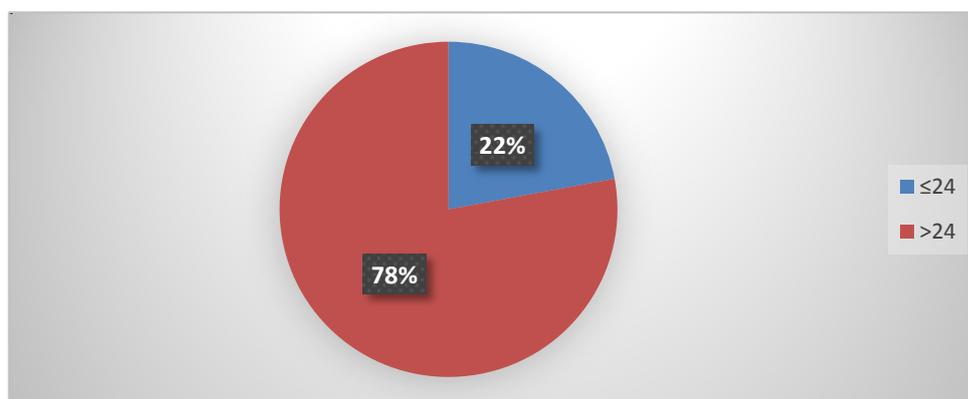


Figure 18 : Répartition en fonction de la durée de prise des contraceptifs oraux

2.6.4. Traitements hormonaux pour stérilité avant le cancer du sein

La proportion des femmes ayant reçu un traitement pour stérilité est de 10%, à base de Clomifène citrate (Clomid) pour 12 patientes [nombre de cycle varie entre 2 à 7] et 2 femmes ayant eu un traitement pour fécondation in-vitro, 2 cas non précisé (Tableau 20).

TRT	Effectifs (n)	Fréquences (%)
Non	135	80
Oui	16	10

Tableau20 : Répartition en fonction du TRT hormonal pour stérilité

3. Antécédents médicaux

Antécédents médicaux	Effectifs (n)	Fréquences (%)
Non	141	93,3
Oui	10	6,7

Tableau 21 : Répartition en fonction des antécédents médicaux

3 cas suivis pour goitre, une pour diabète, 2 pour asthme, une pour maladie coéliqua, une pour tuberculose pulmonaire et deux pour dépression (Tableau 21).

4. Antécédents personnels de pathologie mammaire bénigne

Des antécédents personnels de pathologie bénigne affectant la glande mammaire et ce quelque soit sa nature, a été retrouvée chez 15 patientes soit 10% des cas, avec prédominance d'adénofibrome (ADF) et d'écoulement non lacté (Tableau 23), avec un délai qui varie entre quatre mois et 16 ans (Tableau 24).

	Effectifs (n)	Fréquences (%)
Absence de pathologie bénigne	136	90
Présence de pathologie bénigne	15	10

Tableau 22 : Répartition en fonction des antécédents personnels de pathologie mammaire bénigne

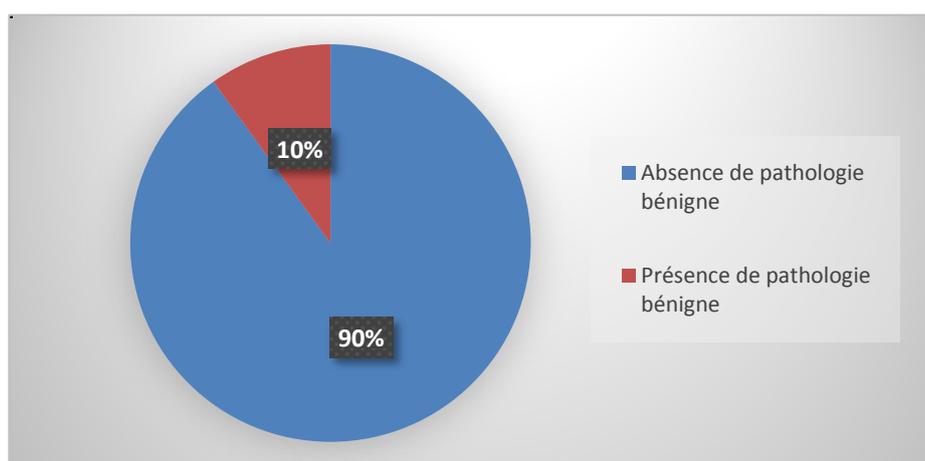


Figure 19: Répartition en fonction des antécédents personnels de pathologie mammaire bénigne

	Effectifs (15)	Fréquences (%)
ADF	5	33
Abcès du Sein	0	0
Ecoulement non lacté	4	27
Kyste	2	13
Mastopathie Bénigne	0	0
Eczéma du mamelon	0	0
Hyperplasie atypique	1	7
Tumeur phylode	1	7
Non précisé	2	13

Tableau23 : Répartition en fonction du type Antécédents personnels de pathologie mammaire bénigne

Pour avoir des précisions sur la nature de ces antécédents, des informations ont été recueillies comme la notion de Cytoponction, de biopsie du sein et la mammographie.

Concernant l'adénofibrome, tous les cas ont été confirmés par une cytoponction et une mammographie (tableau 24), et pour la tumeur Phylode, l'hyperplasie atypique et un cas adénofibrome ils avaient été confirmés par une mammographie et une biopsie où s'est développé la néoplasie (Figure 20), avec des délais variables (tableau 24).

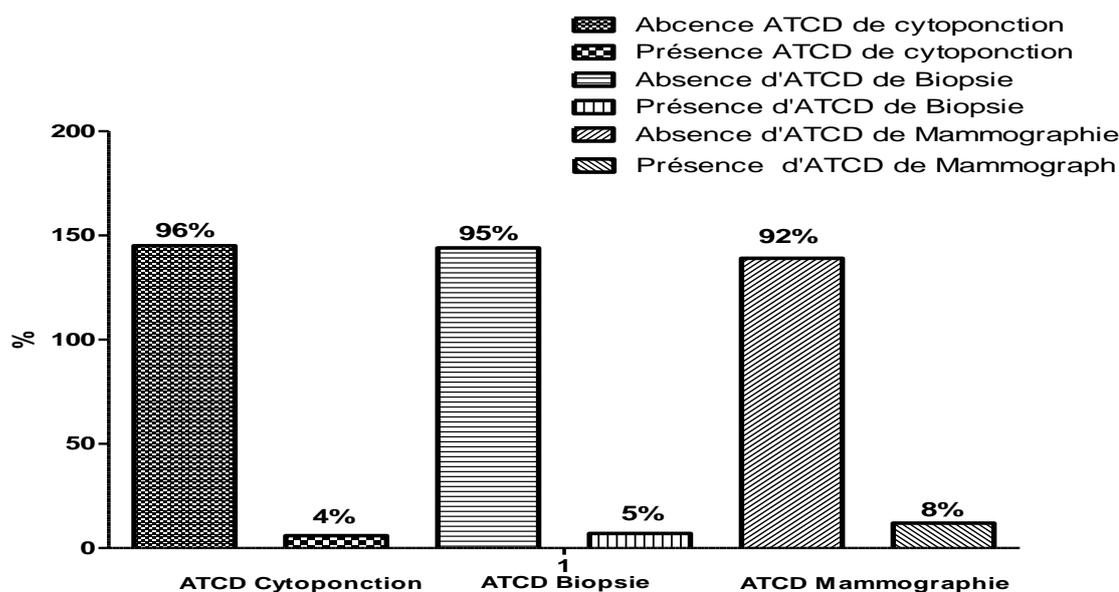


Figure 20 : Répartition en fonction du type d'explorations de pathologie mammaire bénigne

	Effectifs (15)	Délai avant le cancer du sein
ADF	5	4mois-8mois-1an- 3ans-16ans
Abcès du Sein	0	0
Ecoulement non lacté	4	5mois-1an-2ans-3ans
Kyste	2	2ans-4ans
Mastopathie Bénigne	0	0
Eczéma du mamelon	0	0
Hyperplasie atypique	1	4mois
Tr phylode	1	3ans
Non précisé	2	2ans-3ans

Tableau 24 : Répartition du temps entre la pathologie mammaire bénigne et l'apparition du cancer du sein

5. Irradiation du thorax

Les radiations ont été incriminées dans la survenue de nombreux cancers dont celui du sein on a étudié leur rôle à travers le nombre de télé thorax effectués avant le diagnostic du cancer du sein, à un âge jeune.

Dans notre étude 23 patientes avaient confirmé avoir fait des téléthorax, soit 15% (Tableau 25).

TLT	Effectifs (n)	Fréquence %
Non	128	85
Oui	23	15

Tableau 25 : Répartition en fonction du nombre de téléthorax (TLT)

Parmi les 23 patientes, le pourcentage des femmes ayant fait une fois dans leur vie une radiographie thoracique 4%, et plus de cinq fois 6% (Figure 21)

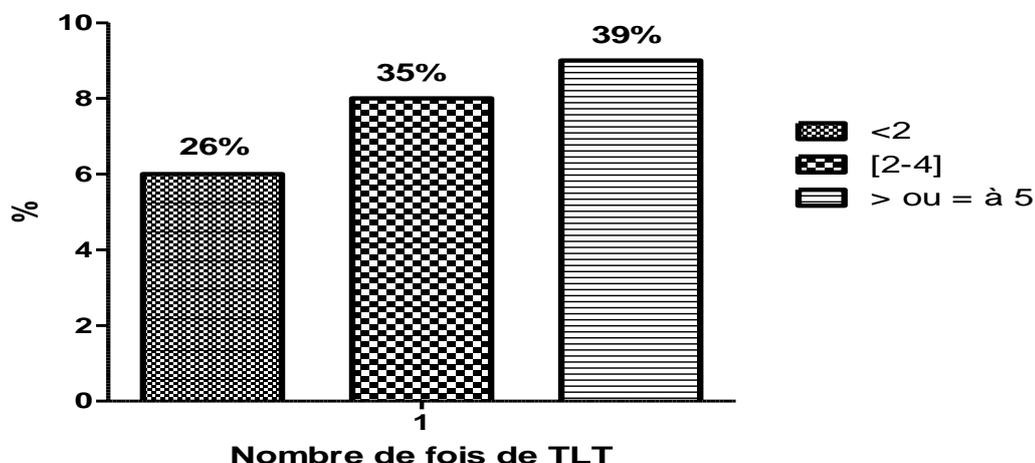


Figure 21 : Répartition en fonction du nombre de téléthorax /23 cas

6. Antécédents familiaux de néoplasie

Dans un premier temps la recherche s'est basée sur un interrogatoire rigoureux et l'historique familial nous ont permis de construire l'arbre généalogique des familles prenant en compte, la notion de cancer quelque soit son type, la notion de cancer du sein, le nombre de personne atteintes, leur âge et leur degré de parenté, l'appartenance ou non du sujet à une famille à risque élevé de prédisposition héréditaire au cancer du sein. Les arbres sont représentés dans le chapitre résultats concernant seulement les cas avec mutations génétiques. Sur les cent-cinquante-un cas on retrouve cent-cinq (105) cas avec ATCD de néoplasie soit 70% (Tableau 26) (Figure 22).

Néoplasie	Effectifs (n)
Présence ATCD de néoplasie	105
Présence ATCD de néoplasie du sein	61

Tableau 26 : Répartition en fonction des antécédents de néoplasie

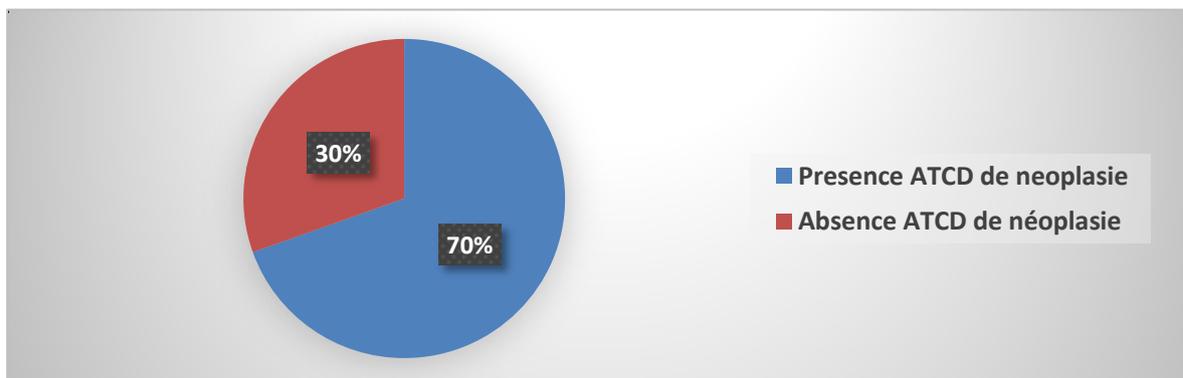


Figure 22 : Répartition en fonction des antécédents de néoplasie

Soixante-un cas, soit 40% ont des antécédents familiaux de néoplasie du sein, et ce quelque soit le degré de parenté (Figure 23)

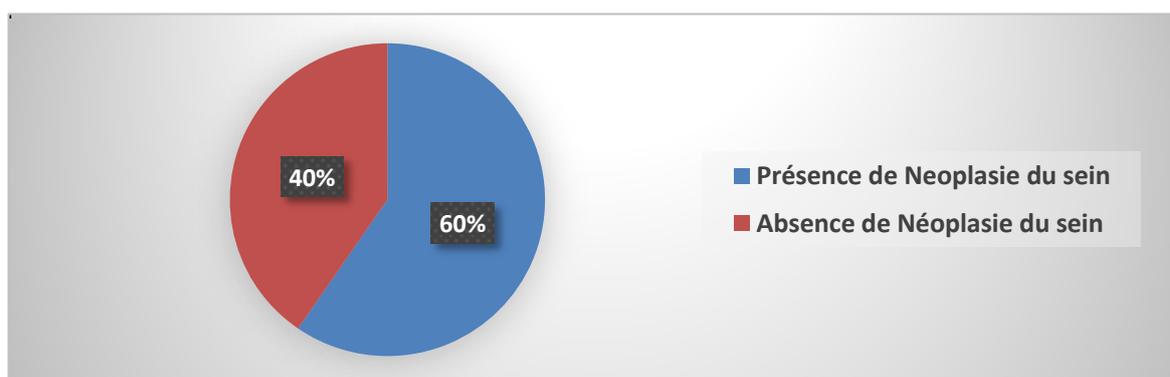


Figure 23 : Répartition en fonction des antécédents de néoplasie du sein

Chez 34 patientes un seul cas de cancer du sein a été retrouvé dans la famille, soit 56 %, 9 cas soit 15% avaient deux parents touchés par cancer du sein. (Tableau 27)(Figure 24).

	Effectifs (61)	Fréquences (%)
1 seul parent	34	56
2 parents	9	15
3 parents	6	10
Plus de 3 parents	12	19

Tableau 27: Répartition en fonction du nombre de parents touchés

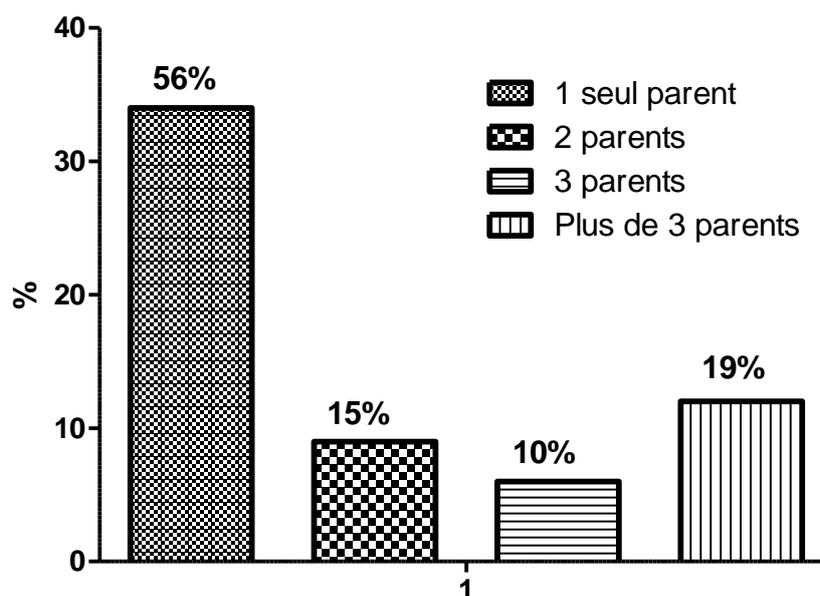


Figure 24 : Répartition en fonction du nombre de parents touchés

On observe dans la répartition des patientes en fonction du degré de parenté, le nombre de cas avec antécédents de cancer du sein au 1^{er} degré était le plus élevée 27 soit 44%. (Tableau 28)(Figure 25)

Nous avons utilisé la classification (FNCLCC)* par rapport à un cas [119]

Degré de parenté	Effectifs (61)	Fréquence (%)
1er degré	27	44
2ème degré	20	33
3ème degré	10	16
4ème degré et plus	4	7

Tableau 28 : Répartition en fonction du nombre de cas par rapport au degré de parenté

1^{er} degré : parents, frères, sœurs, enfants.

2^{ème} degré : grand parents, oncles, tantes, neveux, petits-enfants, demi-frères et sœurs.

3^{ème} degré : cousins germains.

4^{ème} degré : enfants Issus de cousins germains, demi-cousins

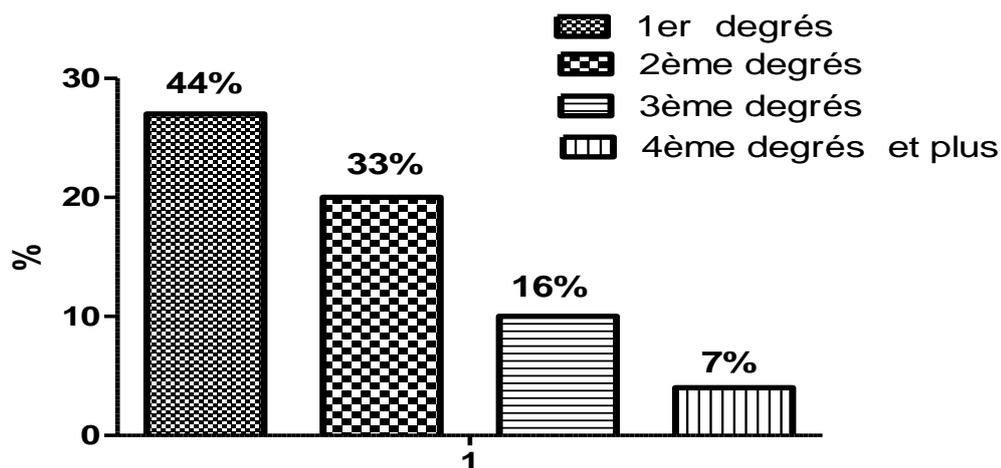


Figure 25 : Répartition en fonction du nombre de cas par rapport au degré de parenté

Dans un second temps, nous avons étudié la répartition du nombre de familles à risque de prédisposition héréditaire, qui doivent bénéficier d'une consultation d'oncogénétique, et éventuellement la recherche de mutation des gènes de susceptibilité au cancer du sein, (BRCA1-BRCA2), à partir du calcul d'un score Eisinger (INSERM) (Annexe 12).

Le calcul du score INSERM [120] repose sur l'anamnèse (Tableau 29)

	Effectifs (151)	Fréquences (%)
3	73	48
4	22	15
≥5	56	37

Tableau 29 : Répartition des familles à risque de prédisposition héréditaire au cancer du sein selon le score INSERM

Il est à noter la présence d'un cancer du sein chez le papa d'une patiente âgée de 26 ans, et d'un cancer du sein bilatéral retrouvé chez deux patientes de 22 ans et 31ans, et antécédent familiaux de cancer du sein bilatéral retrouvé chez 4 cas.

- **Autres antécédents familiaux de néoplasie**

La recherche des autres localisations malignes, associées au cancer du sein dans le cadre des néoplasies à caractère héréditaire, en particulier cancer de l'ovaire, et prostate retrouve :

- 24 cas avaient parmi leurs apparentés des antécédents de cancer de l'ovaire, lorsque l'on rapporte ces nombres à l'ensemble des cas étudiés on retrouve que 15,9% des sujets signalent des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire. (Tableau 30).

- 18 cas rapportaient la présence de cancer de la prostate chez leur proche, ce qui représente 11,9% par rapport à la population étudié. (Tableau 30)
- 9 femmes soit 6% des cas décriraient un ou plusieurs antécédents familiaux de néoplasie, type leucémie.
- 5 patientes soit 3,3% des sujets signalaient dans leurs antécédents familiaux la présence du cancer du pancréas (Tableau 30).

Cancer	Effectifs (n=56)	Fréquences (%) /56
Ovaire	24	43
Prostate	18	32
Leucémie	9	16
Pancréas	5	9

Tableau 30 : Répartition des cas de cancer du sein pour lesquels un autre cancer lié aux mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 est décrit dans la famille

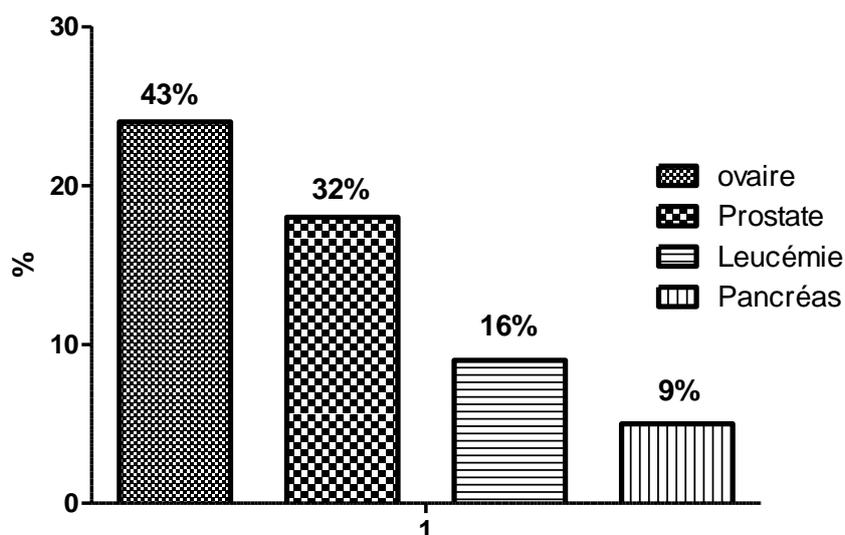


Figure 26 : Répartition des cas de cancer du sein pour lesquels un autre cancer lié aux mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 est décrit dans la famille

• Autres

Parmi les sujets (105) ayant des antécédents familiaux de néoplasie, nous avons recherché le type de néoplasie retrouvé au 1^{er} degré, la localisation la plus fréquente est celle du sein 27 cas soit 55%, et elle représente 17,8% par rapport à l'ensemble des cas étudiés (Tableau 31).

Type		Effectifs (n= 49)	Fréquences (%)
Sein		27	56
Prostate		2	4
Poumon		6	12
Digestifs	Estomac	2	4
	Colon	4	8
	Œsophage	1	2
Pancréas		2	4
Cerveau		2	4
Foie		1	2
Leucémie		2	4

Tableau 31 : Répartition en fonction du type de néoplasie au premier degré

7. Facteurs de risque toxique

7.1. Tabagisme

La recherche du lien tabac et cancer du sein dans notre étude a pris en compte seulement le tabagisme actif.

Parmi l'ensemble des femmes interrogées, seulement 4 femmes soit 2,6% avaient déclaré fumer ou avoir déjà fumé du tabac.

7.2. Alcool

Dans notre série, aucune femme n'avait déclaré en avoir déjà consommé.

L'étude du lien entre la consommation du tabac, de l'alcool et le cancer du sein n'a pu être étudiée, vu l'absence de consommation d'alcool et le nombre faible de femmes exposées au tabac.

7.3. Consommation de café et de thé

Ce facteur ayant été évoqué dans certaines études, comme facteur de risque, une méta-analyse de 9 études de cohorte et 9 études cas-témoins ne montre pas d'influence de la consommation de café sur le cancer du sein chez les femmes ménopausées [121].

Une étude très récente montre que l'absence d'effet du café sur le cancer du sein chez la femme ménopausée pourrait refléter une interaction avec les gènes codant pour les récepteurs des œstrogènes. Ainsi la consommation de 5 tasses de café/jour réduirait de 57% le risque de développer un cancer non hormono-dépendant chez la femme ménopausée [122]. Dans la population des femmes préménopausées, la consommation de 4 tasses de café quotidiennes réduit de 38% le risque de cancer de sein par rapport aux faibles consommatrices (1-2 tasses/jour [123]. Enfin, chez les femmes préménopausées à risque élevé car porteuses de la mutation BRCA1 et BRCA2, le risque

de développer un cancer du sein est réduit de 25-70% pour une consommation de 4-6 tasses de café/jour mais cet effet bénéfique est limité à la caféine [124].

Nous avons étudié l'influence de la consommation du café sur l'apparition du cancer du sein. 46 cas soit 30% prennent du café noir (Tableau 32), et la moyenne de consommation par jour est de deux tasses de café avec des extrêmes allant de un à six tasses (Figure 27).

La consommation du thé est rare pour nos patientes

	Effectifs (n)	Fréquences (%)
Consommation de café	46	30
Pas de consommation de café	105	70

Tableau 32 : Répartition de la consommation du café

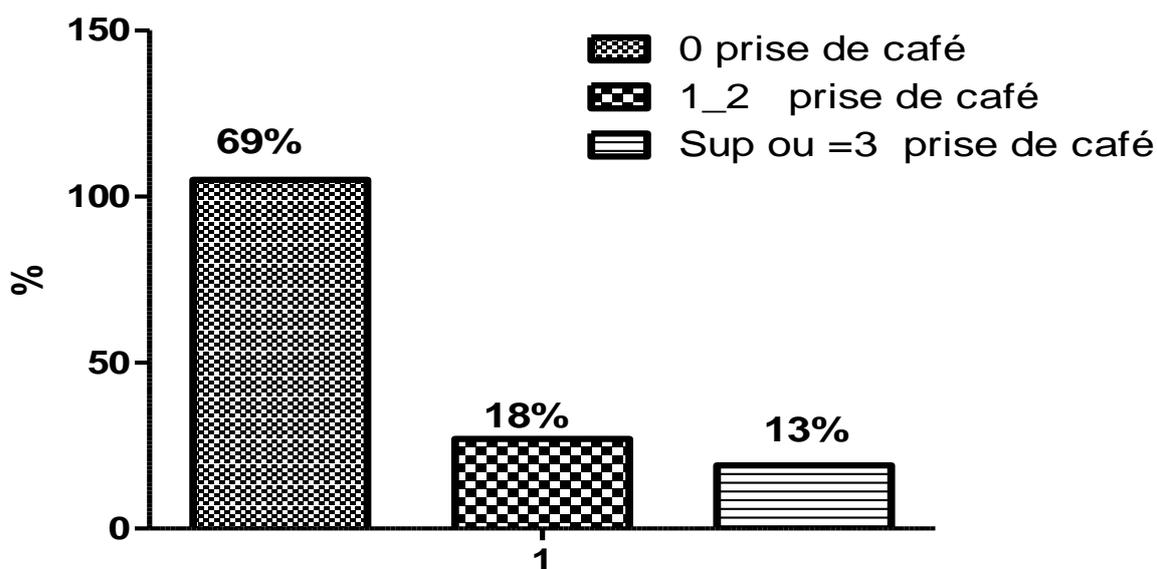


Figure 27 : Répartition de la consommation du café selon le nombre de prise par jour

8. Alimentation

En Algérie, l'alimentation de base est relativement riche en corps gras qui sont utilisés quotidiennement ou une fois par semaine, avec une absence d'activité physique ou si elle existe est peu intense pour l'ensemble des femmes.

Nous avons réalisé une étude sur les habitudes alimentaires puisque nous n'avons pas évalué la quantité d'aliments absorbée par jour, mais nous avons recherché la fréquence de consommation des principaux aliments, qui sont déjà incriminés dans la genèse du cancer du sein, notamment les graisses, d'origine animale (les viandes), les fruits et légumes sur la période précédant le diagnostic du cancer du sein, car un nombre important de patientes ayant changé leurs habitudes alimentaires après le diagnostic.

Nous avons remarqué pour un nombre important des femmes, que la fréquence de consommation est très variable, allant du quotidien, à une à deux fois par an.

Les résultats décrits sur l'alimentation concernent la patiente et non pas celle de sa famille.

Dans ce chapitre nous avons étudié:

- Habitude culinaire
- Consommation de la viande
- Consommation des produits laitiers.
- Consommation des légumes et des fruits.

On termine ce chapitre par les données anthropométriques et la pratique de l'activité sportive.

8.1. Habitude culinaire

Ce sont les modes de cuisson des aliments et le corps gras impliqué, la fréquence de fritures.

Les corps gras étudiés sont, huile, l'huile d'olive, le beurre, la margarine, le smen.

Dans un premier temps, on a évalué le type du corps gras utilisé, dans la cuisson des aliments puis la fréquence d'utilisation.

		Effectifs (n)	Fréquence (%)
Beurre	Oui	1	1
	Non	150	99
Margarine	Oui	10	6
	Non	141	93
Huile végétale	Oui	149	98
	Non	2	2
Huile d'olive	Oui	1	1
	Non	150	99
Smen	Oui	10	6
	Non	141	93
Graisse animale	Oui	2	2
	Non	149	98

Tableau 33 : Répartition en fonction de la consommation du corps gras

Le corps gras le plus utilisé est l'huile simple, puisque il représente 98%, suivi par la consommation de smen et la margarine (Tableau 33).

Concernant l'emploi du beurre, et de l'huile d'olive, dans la cuisson des aliments, est de 1% seulement (Tableau 34).

Certains auteurs ayant montré que certaines huiles végétales riches en acide gras polyinsaturés de type oméga-6, avaient un plus grand pouvoir tératogène [79], donc nous avons axé les recherches sur la consommation des fritures et sa fréquence.

143 femmes soit 94% des cas, déclare avaient mangé les aliments frits (Tableau 34).

	Effectifs(n)	Fréquence (%)
Oui	143	94
Non	8	6

Tableau 34 : Répartition en fonction de consommation de fritures

50% des cas, consomment plus de deux fritures par semaines entre [3-7] (Tableau 35)

	Effectifs (n)	Fréquence (%)
non	8	5
1 semaine	10	7
] 1-2]	58	38
] 2-3]	27	18
>3	48	32

Tableau 35 : Répartition en fonction de la fréquence de friture

La nature du corps gras utilisé pour la friture est l’huile végétale du commerce.

8.2. Consommation de la viande

Les facteurs incriminés dans la consommation des viandes étant les graisses saturées, en sachant qu’il existe une différence connue sur sa richesse, dépendant de l’origine animale de ces viandes, mouton, bœuf, poulet, dinde...

Nous avons recherché la consommation de viande quelque soit sont type (Tableau 36), la consommation de la dinde, est mise avec celle du poulet du fait de sa teneur faible en graisse.

La consommation des abats étudiés du fait de leur richesse en graisses.

		Effectifs (n)	Fréquence (%)
Poulet /Dinde	Oui	137	91
	Non	14	9
Œuf	Oui	108	72
	Non	43	28
Mouton	Oui	48	32
	Non	103	68
Bœuf	Oui	45	30
	Non	106	70
Poisson	Oui	95	63
	Non	56	37
Abats	Oui	66	44
	Non	85	56

Tableau 36 : Répartition en fonction de la consommation de la viande

De manière générale, la consommation de la viande rouge est relativement faible 21% des patientes mangent entre une fois par mois à cinq fois par semaine, contrairement à la consommation du poulet, retrouvée dans 70% des cas étudiés, avec une fréquence de consommation élevée, qui varie entre une à six fois par semaine.

8.3. Consommation de produit laitiers

Les produits laitiers représentés par le lait, le Fromage, yaourt, le beurre, le Raib et le lben, sont riches en graisses animales, nous avons étudié leur fréquence de consommation par personne.

La consommation du lait est exprimée en nombre de verres pris par jour, alors que celle du Raib, lben, Smen et beurre cru exprimées par la fréquence de leur prise par semaine. (Tradition algérienne de prendre ces produits une fois par semaine avec le couscous). (Tableau 37).

		Effectifs (n)	Fréquence(%)
Fromage	Oui	79	52
	Non	72	48
Raib	Oui	97	64
	Non	54	36
Lben	Oui	98	65
	Non	53	35
Lait	Oui	126	83
	Non	25	17
beurre	Oui	33	22
	Non	118	78

Tableau 37 : Répartition en fonction de la consommation des produits laitiers

Dans le Tableau 38 sont présentés les fréquences de consommation de ces produits laitiers.

		Effectif (n)	Fréquence (%)
Frommage	Non	72	48
	<1x/s	21	14
	2à3 x/s	24	16
	>3 x/s	34	22
Raib	Non	54	36
	1 x/15 J	11	7
	1 x/s	63	42
	>2 x/s	23	15
Lben	Non	53	35
	1 x/15J	12	8
	1 x/ semaine	78	52
	>2x/s	8	5
Lait	Non	25	17
	1x/Jours	34	22
	2x/Jours	86	57
	>2x Jours	6	4

Tableau 38 : Répartition en fonction du rythme de consommation des produits laitiers

La consommation des produits laitiers est importante avec une fréquence relativement élevée du lait, raib, et lben, (Tableau 38).

8.4. Consommation des légumes et fruits

Un régime pauvre en fibres, et en vit A qui ont un rôle protecteur, pourrait être un élément concourant la survenue du cancer du sein, favorisant le stockage de graisse et par conséquent le surpoids.

Nous avons étudié la fréquence de consommation en fonction de son type, légumes verts riches en fibres, et Vit C (haricots verts, courgettes, aubergines..., et légumes rouges riches en vit A (tomates, carottes...)

Pour les fruits, nous avons étudié la consommation des fruits frais (riches en vit C et fibres) et fruits secs (les dattes) qui sont hautement caloriques et faibles en vit C.

		Effectifs (n)	Fréquence (%)
Salade	Oui	86	57
	Non	65	43
Légumes verts	Oui	110	73
	Non	41	27
Légumes jaunes	Oui	107	71
	Non	44	29
Fruits frais	Oui	86	57
	Non	65	43

Tableau 39 : Répartition en fonction de consommation des légumes et des fruits

La consommation des fruits secs (les dattes), retrouvée chez quatre femmes seulement. La consommation des légumes verts et jaunes, est relativement importante pour nos patientes, puisque elle représente des pourcentages importants supérieurs à 50% pour chacun, ainsi que la consommation des fruits 57%des cas (Tableau 39).

8.5. Consommation des gâteaux

Le tableau 40 représente la consommation des gâteaux quelque soit leur nature. Pâtisserie, au miel, gâteaux sec, ou association.

Consommation gâteaux	Effectifs (n)	Fréquence (%)
Oui	85	57
non	66	43

Tableau 40 : Répartition en fonction de la consommation gâteaux

On remarque que la consommation des gâteaux est élevée puisque elle est présente chez plus de la moitié des femmes jeunes, avec une fréquence de consommation relativement importante (Tableau 40).

Consommation des gâteaux	Effectifs (n)	Fréquence (%)
Non	66	43
1-2 x/ mois	9	6
1-2 x/ semaine	13	8
>3 /semaine	63	43

Tableau 41 : Répartition fonction de la fréquence de consommation des gâteaux

La consommation supérieure ou égale à trois fois par semaine, varie de 3 à 6 fois par semaine. (Tableau 41)

8.6. Données anthropométriques et activités sportives

L'objectif de ce travail est d'analyser ce paramètre et d'évaluer le lien entre l'excès pondéral avec cancer du sein, a travers l'IMC et le rapport tour de taille sur tour de hanche (RTH), est un bon indicateur des réserves énergétiques sous forme de graisses, permet de classer les sujets en fonction de leur surpoids.

La classification utilisée est celle proposée par l'organisation mondiale de la santé, qui a été déterminée selon le risque de morbidité et de mortalité associées à l'IMC, [125]

Le ratio taille/ hanche permet d'étudier la répartition des graisses, une répartition abdominale aurait été retrouvée associée au cancer de sein [126] [127]

Nous avons étudié :

- Une éventuelle prise de poids brutale avant le diagnostic de cancer du sein, avec précision à quel âge.

- L'excès pondéral à partir d'évaluation de l'IMC et périmètre de la taille et tour de hanche.
- L'existence d'une activité sportive.

8.6.1. Notion de prise de poids

On a retrouvé une notion de prise brutale du poids chez 26% des cas dans ces antécédents, à des âges différents (Tableau 42). Alors que la notion de prise de poids avant l'âge de 25 ans a été retrouvée chez seulement 13% des femmes, l'augmentation varie entre 7 et 15 kg.

	Effectifs (n)	Fréquence(%)
Non	112	74
Oui	39	26

Tableau 42 : Répartition en fonction de prise de poids

8.6.2. Indice de masse corporelle (IMC)

Selon la classification de l'OMS l'évaluation de la corpulence par l'indice de masse corporelle, soixante-une patientes étaient en surpoids soit 41%, dont 44 étaient obèses (28.6%).

Suivie de 26% des patientes avec une corpulence normale, alors que la maigreur a été notée chez 4% des cas (Tableau 43) (Figure 28).

IMC	Effectif (n)	Fréquence(%)	
Maigreur <18,5	6	4	
Normal (18,5- 24,9)	40	26,4	
Sur poids (25 & 29,9)	61	41	
Obésité >30	30-34,9	35	23
	35-35,9	8	5
	>40	1	0,6

Tableau 43 : Répartition des patientes en fonction d'IMC

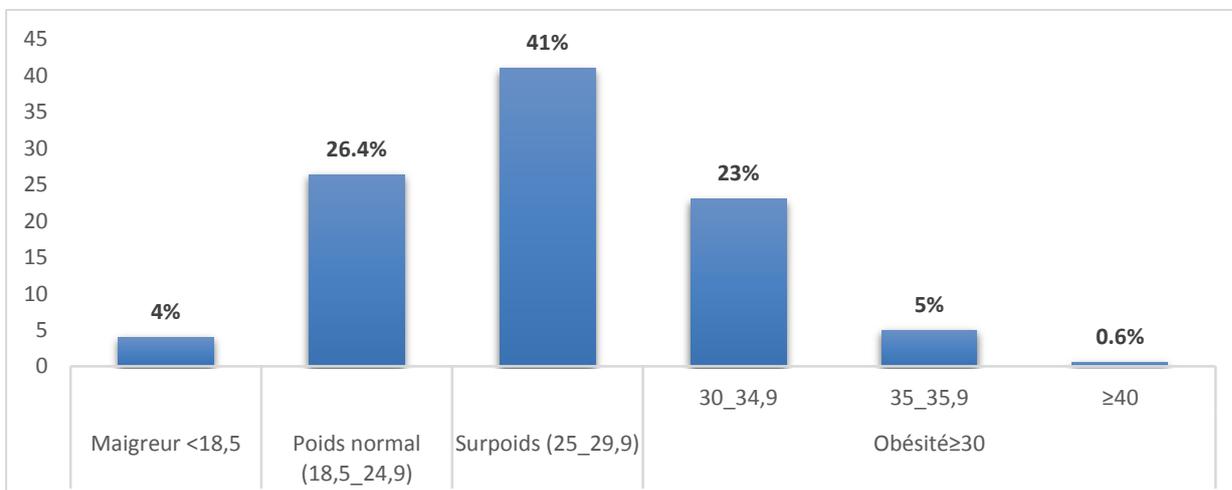


Figure 28: Répartition des patientes en fonction d'IMC

8.6.3. Ratio tour de taille tour de hanche (RTH)

L'étude de la répartition de la graisse abdominale a été effectuée à l'aide du rapport tour de taille sur tour de hanches.

La mesure du périmètre de la taille est prise dans un plan horizontal, passant par le nombril, et le périmètre des hanches, mesuré dans un plan toujours horizontal au niveau du diamètre maximal.

Selon la classification de l'OMS, une valeur supérieure à 0,85 traduisant une obésité de type androïde [127]

Le calcul de RTH retrouve une obésité androïde chez 95 femmes soit 63% des cas. (Tableau 44). Un pourcentage qui dépasse largement les résultats de l'enquête nationale TAHINA (50.9%), faite par l'INSP sur la population générale [128]

Ratio T/TH	Effectifs (n)	Fréquence (%)
≤0.85	56	37
>0.85	95	63

Tableau 44 : Répartition des cas en fonction de RTH

8.6.4. Activité sportive régulière

Seules neuf cas, soit 6% des femmes interrogées ont déjà fait une activité sportive régulière deux fois par semaine. (Tableau 45) (Figure 29).

	Effectifs (n)	Fréquences (%)
Exerce une activité sportive	9	6
N'exerce pas d'activité sportive	142	94

Tableau 45 : Répartition en fonction de l'activité sportive

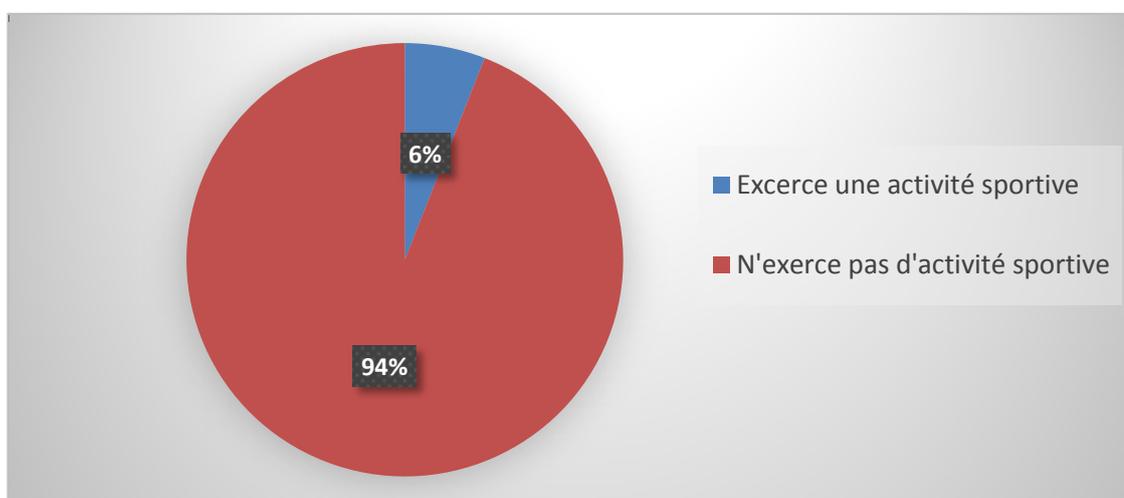


Figure 29 : Répartition en fonction de l'activité sportive

9. Etude clinique

Dans ce chapitre on va décrire les données anthropométriques, le délai et les circonstances du diagnostic.

9.1. Circonstance du diagnostic

Dans la majorité des cas (99%), c'est la présence d'une anomalie au niveau du sein qui amène la patiente à consulter (Figure 30)

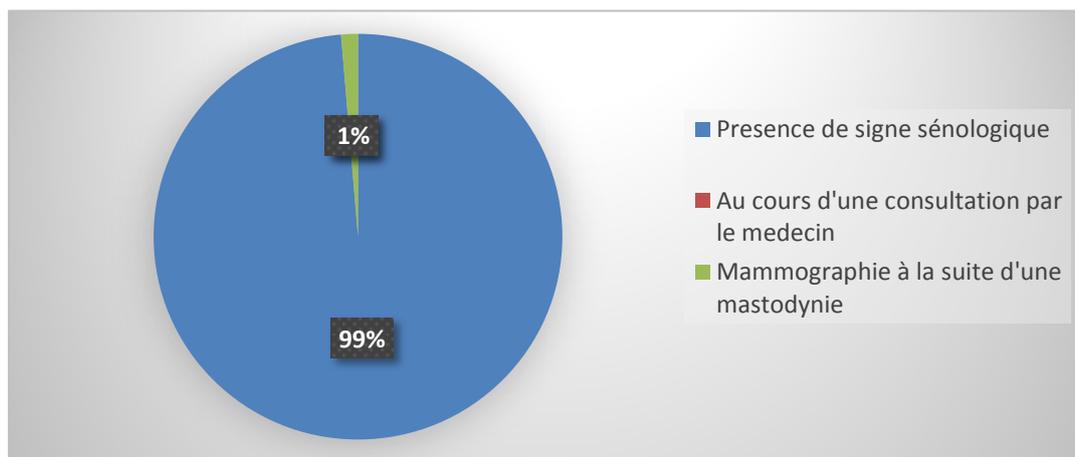


Figure 30 : Répartition selon les circonstances de diagnostic

Les patientes avaient consulté lors de découverte fortuite d'un nodule dans 89% des cas, le plus souvent par l'autopalpation des deux seins et dans 4% des cas la patiente avait consulté pour des mastodynies (Tableau 46).

	Effectifs (n)	Fréquences (%)
Mastodynie seule	6	4
ADP axillaire	3	2
Nodule (autopalpation)	135	89
Ecoulement mamelonna ire	4	3
Modification de la peau	2	1
Abcès de sein	1	1
Rétraction mamelonna ire	0	0

Tableau 46 : Répartition en fonction des signes cliniques

9.2. Délai de consultation

Le délai moyen entre l'apparition des premiers symptômes et la date de la première consultation, était de quatre semaines, avec des extrêmes de 1 jour et 4ans, parmi ces femmes 49% avaient consulté dans un délai inférieur à sept jours témoignant d'un meilleur accès à l'information (Tableau 47) (Figure 31).

	Effectifs (n)	Fréquences (%)
1 semaine	74	49
1 semaine-1mois	26	17
1mois et année	43	29
> 1année et 4 ans	8	5

Tableau 47 : Répartition en fonction du délai de consultation

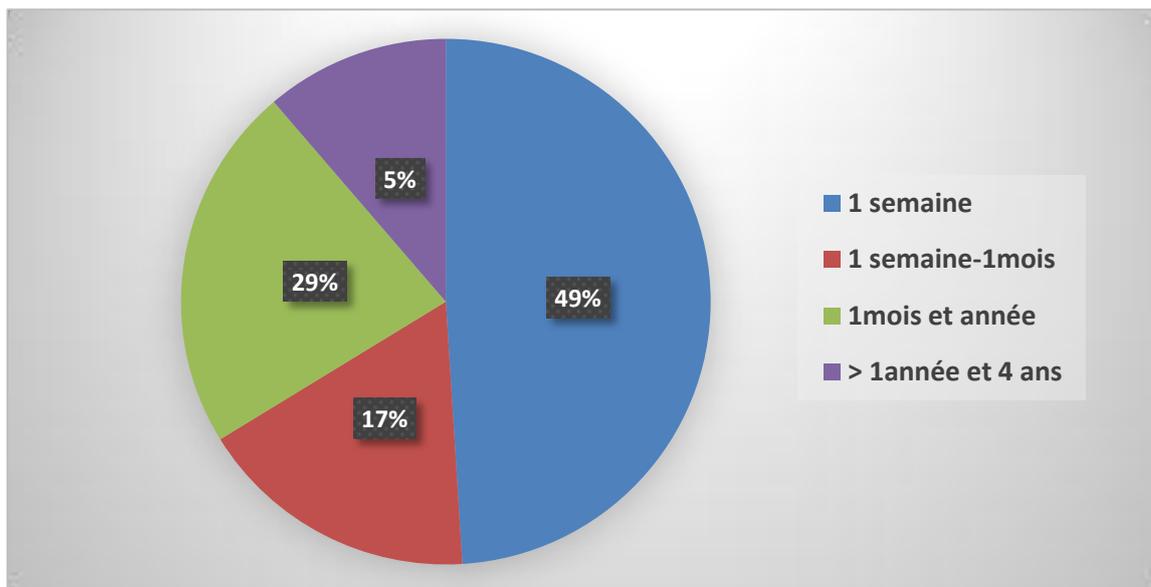


Figure 31 : Répartition en fonction du délai de consultation

Certaines femmes ont une tendance à minimiser l'importance des signes observés ou par peur de la maladie, elles consultent dans un délai long qui dépasse une année pour 5% des cas.

9.3. Examen clinique

9.3.1 Topographie de la tumeur

L'examen clinique suspect de malignité associé à un examen radiologique essentiellement la mammographie couplée à une échographie mammaire avaient été faites pour toutes les femmes.

On observe une légère prédominance de l'atteinte du sein gauche, elle a été retrouvée chez 80 patientes soit 53% des cas. Une atteinte bilatérale chez une seule patiente âgée de 22 ans (Figure32).

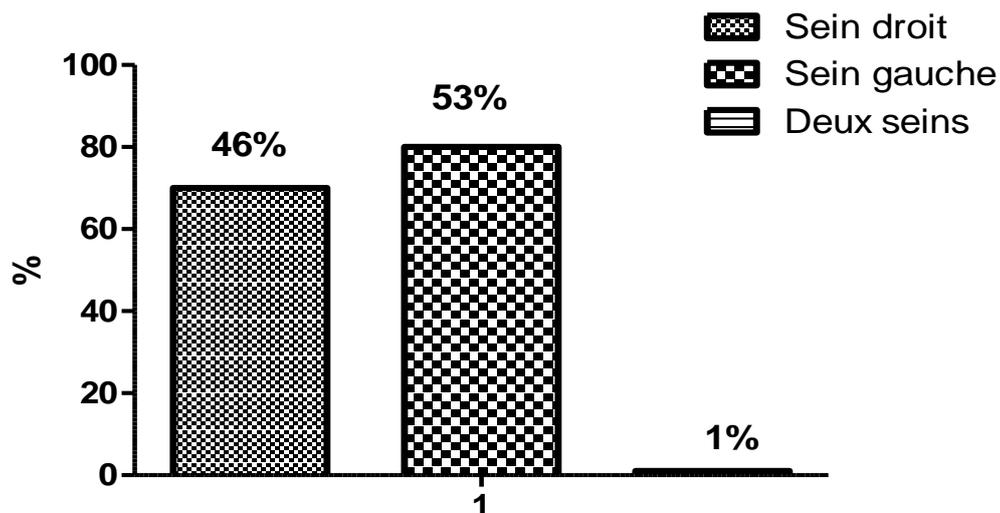


Figure 32 : Répartition selon la topographie de la tumeur

Le quadrant supéro-externe était le siège de prédilection du cancer du sein dans 61% des cas. (Tableau 48)

Localisation de la tumeur	Effectifs (n)	Fréquences (%)
QSE	92	61
QIE	10	6.7
QII	1	0.6
QMI	25	16.8
QSI	3	2
Deux QE	3	2
Deux QI	1	0.6
Retro-aréolaire	14	9
Tout sein	2	1.3

Tableau 48 : Répartition selon la topographie de la tumeur

9.3.2 Taille de la tumeur

La taille clinique moyenne des tumeurs était de 4.4 cm avec des extrêmes de 1.5 cm et 10 cm.

61% des patientes avaient une taille tumeur dont la taille était comprise entre 2 et 5 cm (Tableau 49).

Taille tumorale	Effectifs (n)	Fréquences (%)
] 0 -2] T1	15	10
] 2 -5] T2	92	61
Plus que 5cm	44	29

Tableau 49 : Répartition selon la taille clinique de la tumeur

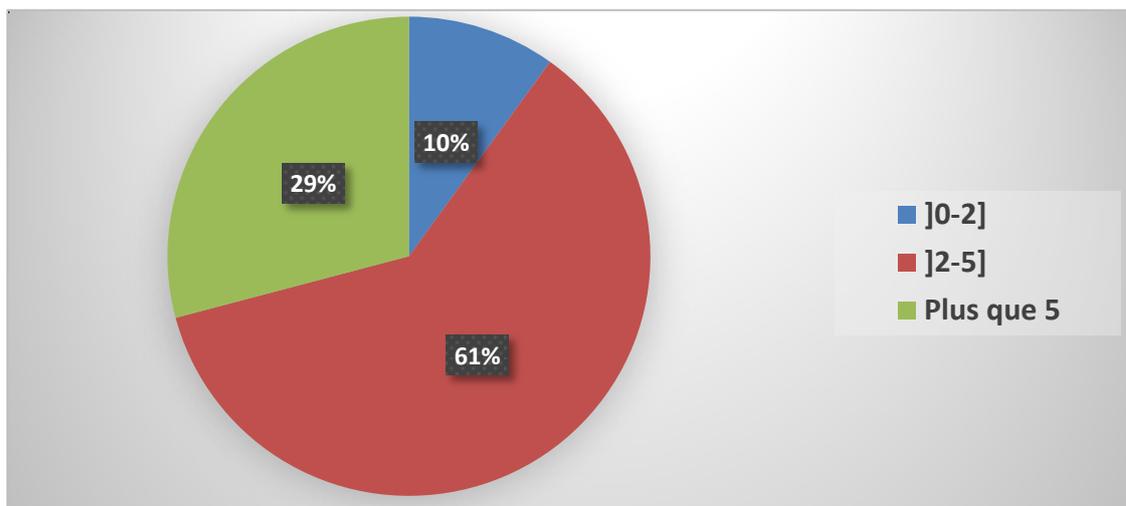


Figure 33 : Répartition selon la taille clinique de la tumeur

9.3 .3 Fixité de la tumeur

La tumeur était fixe par rapport au plan profond chez 3 patientes soit 1.9%.

9.3 .4 Ecoulement mamelonnaire

L'écoulement mamelonnaire sanglants a été retrouvé chez 4 patientes soit 2.6%.

9.3 .5 La présence des signes inflammatoires

Les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 18 cas soit 12%, localisés chez 16 cas (figure 34) et généralisés (tout le sein) chez deux cas.



Figure 34: Cancer inflammatoire du sein droit chez une patiente de 39 ans

9.3 .6 Aires ganglionnaires

Examen des aires ganglionnaires avait permis d’objectiver la présence d’adénopathies axillaires chez 94 patientes soit 62%des cas. 6 patientes avaient des adénopathies sus-claviculaires soit 4%, dont 3 été fixées.

10- Etude Anatomopathologique

10.1. Type histologique

Le carcinome Infiltrant de type non spécifique, était prédominant avec un taux de 84% (Figure 36), suivi du carcinome lobulaire infiltrant avec un Taux de 5% (Figure 37), les types histologiques retrouvés rapportés sur la figure 35.

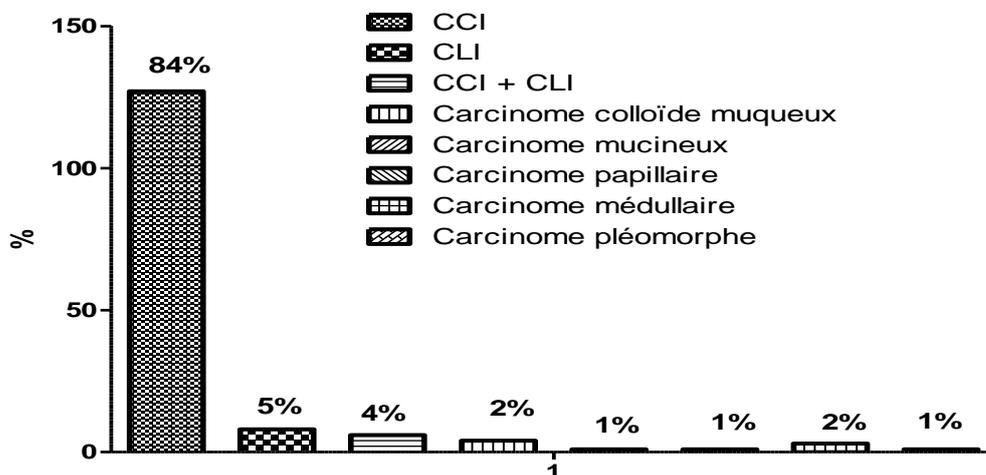


Figure 35 : Répartition en fonction du type histologique

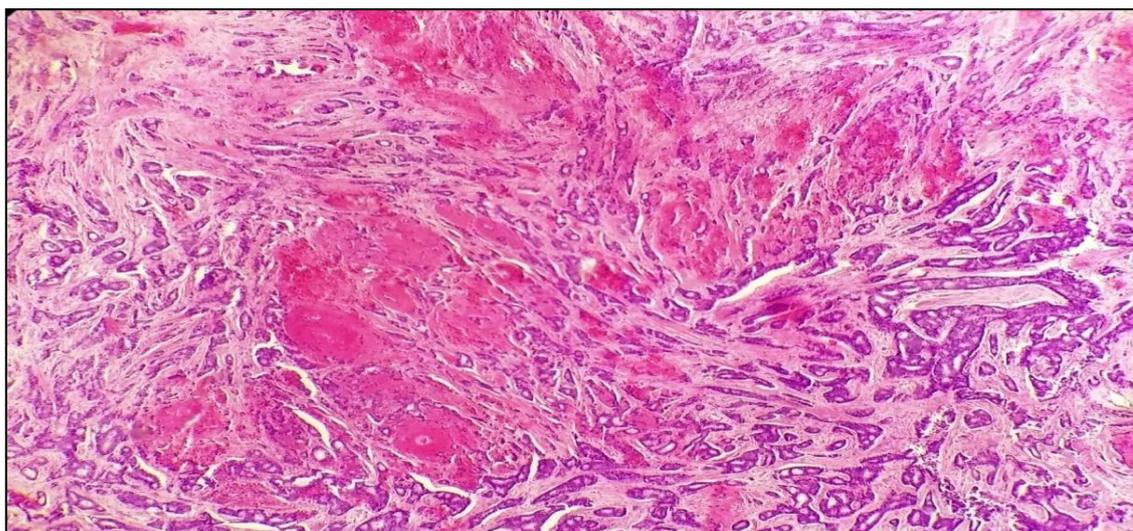


Figure 36 : Carcinome de type non spécifique chez une femme de 35 ans

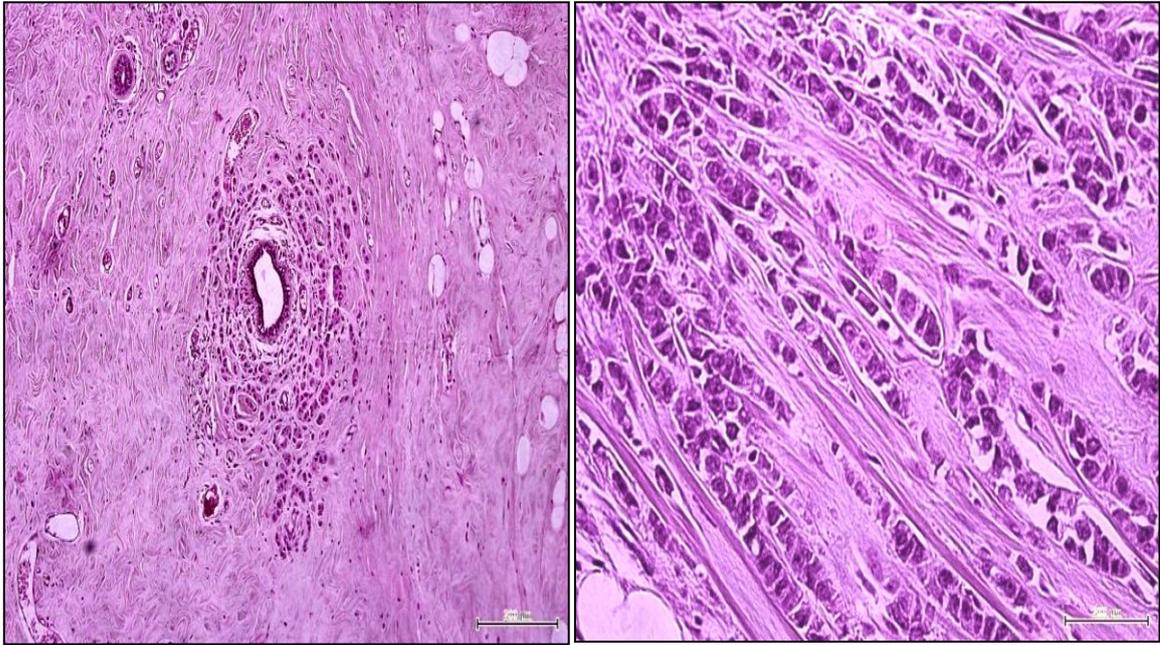


Figure 37 : Carcinome de type lobulaire chez une femme de 30 ans

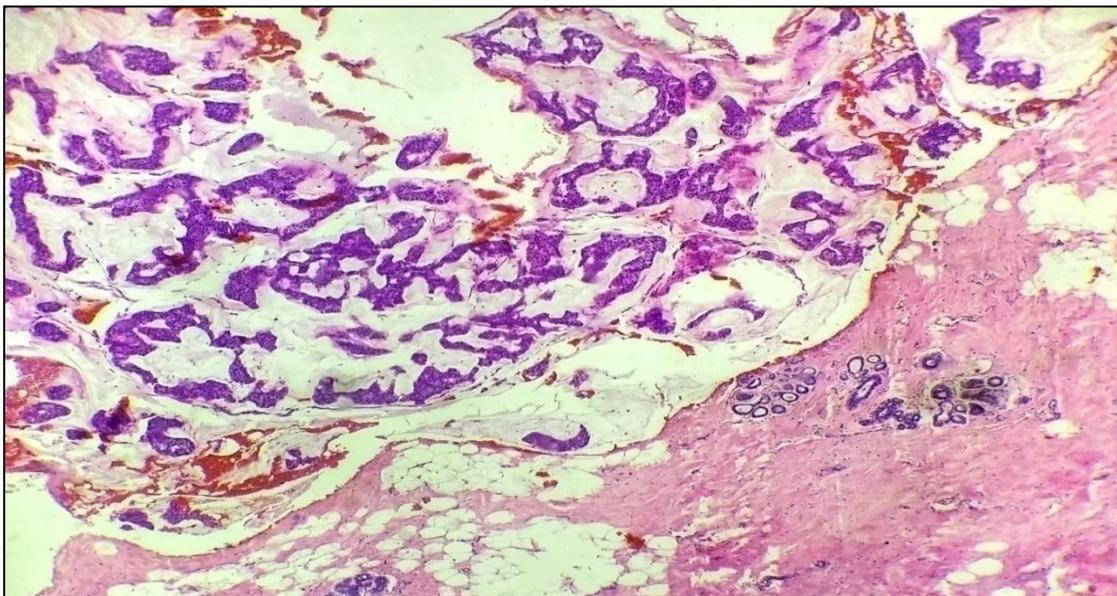


Figure 38 : carcinome mucineux chez une femme de 32 ans

Le carcinome médullaire a été retrouvé chez 03 patientes, soit 2%.

10.2. Le grade histo-pronostique (SBR)

Le grade II SBR (Scorff- Bloom et Richardson) était le plus fréquent avec un taux de 74%, suivi de grade III à un taux 21%.(Figure 39)

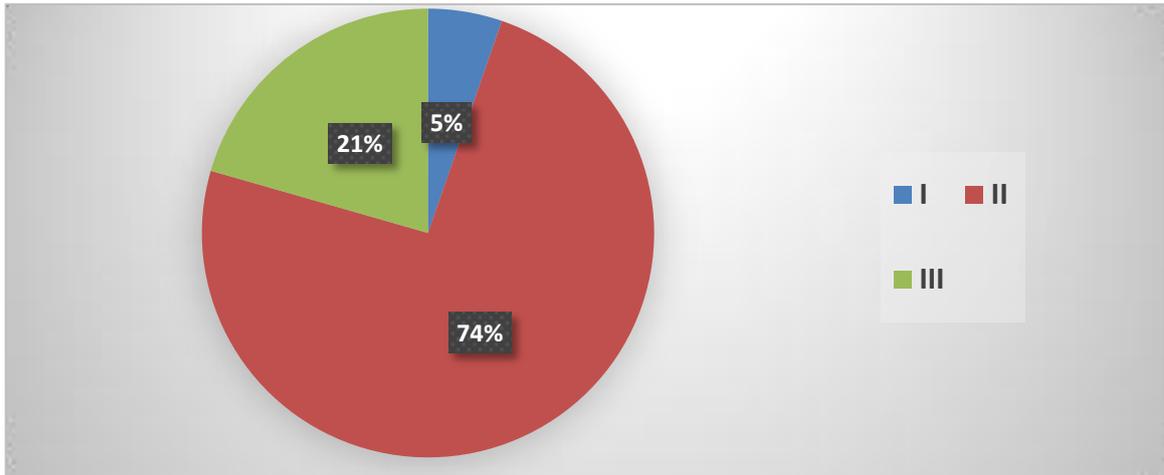


Figure 39 : Répartition en fonction du grade SBR

10.3. La taille tumorale

La précision de la taille tumorale histologique n’a porté que sur les cas de femmes ayant bénéficié d’une intervention chirurgicale, et par conséquent d’un examen de la pièce opératoire.

Sur les 151 patientes, 142 cas soit 94%, avaient été opérées, dans la majorité des cas (120) soit 79%, le traitement chirurgical était radical (mastectomie et curage ganglionnaire), conservateur chez 21 femmes soit 14%. (Figure 40)

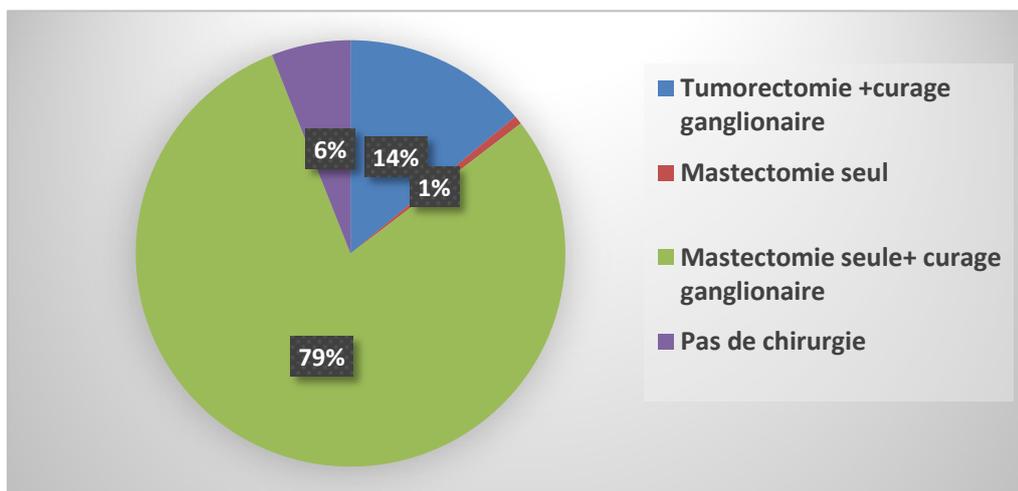


Figure 40 : Répartition en fonction du type de chirurgie

La taille tumorale moyenne était de 4,7cm avec des extrêmes allant de 0,5- 10 cm, seulement 21% des cas avaient une taille tumorale inférieure ou égale à 2 cm, et la majorité des patientes 64% avait une taille tumorale supérieure à 2 cm (Figure 41).

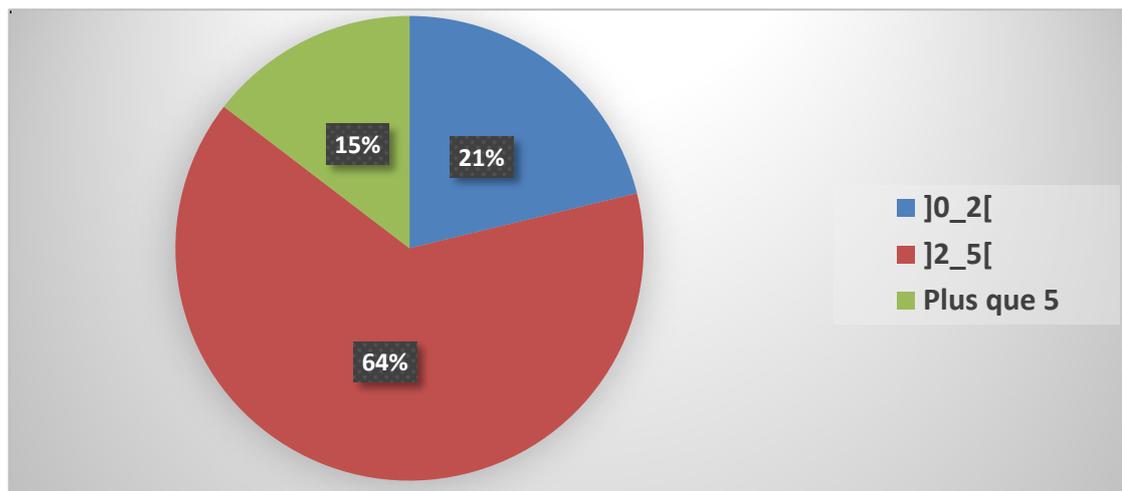


Figure 41 : Répartition en fonction de la taille tumorale histologique

10.4. Infiltration ganglionnaire

Le curage ganglionnaire a été effectué chez 140 femmes soit 92%. La technique du ganglion sentinelle a été pratiquée chez deux patientes, et dans tous les cas le curage était suffisant.

Dans 40% des cas, l'examen histo-pathologique ne retrouve aucun signe d'envahissement ganglionnaire, dans 30% des cas, moins de quatre ganglions étaient infiltrés.

Chez 8% des malades le nombre de ganglions envahis est supérieur ou égale à 10. (Figure 42)(Tableau 50).

Nombre des ganglions	Effectifs (151)	Fréquences (%)
N ⁻	61	40
N ⁺ [1-3]	45	30
N ⁺ [4-9]	22	15
N+ ≥ 10	12	8
Pas de curage	11	7

Tableau 50 : Répartition en fonction d'envahissement ganglionnaire

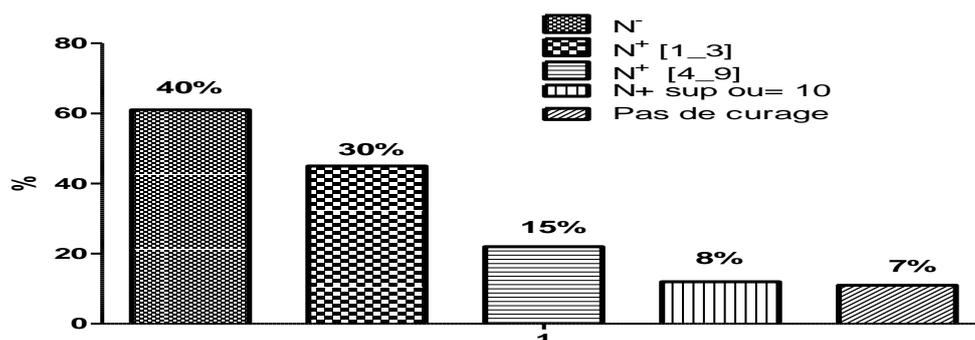


Figure 42 : Répartition en fonction d'envahissement ganglionnaire

10.5. La multifocalité

Dans la majorité des cas 133 soit 88%, la tumeur était unifocale, elle était bifocale dans 8% des cas et plurifocale dans 6% des cas (Figure 43).

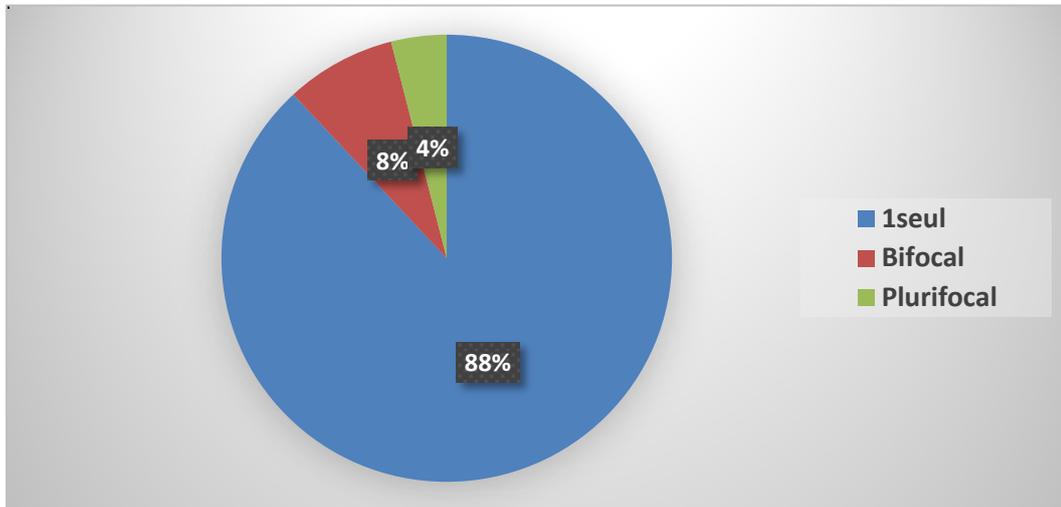


Figure 43 : Répartition en fonction du nombre des foyers tumoraux

10.6. Emboles tumoraux

Emboles tumoraux étaient positifs chez 55 cas soit 36% (Figure 44 -45).

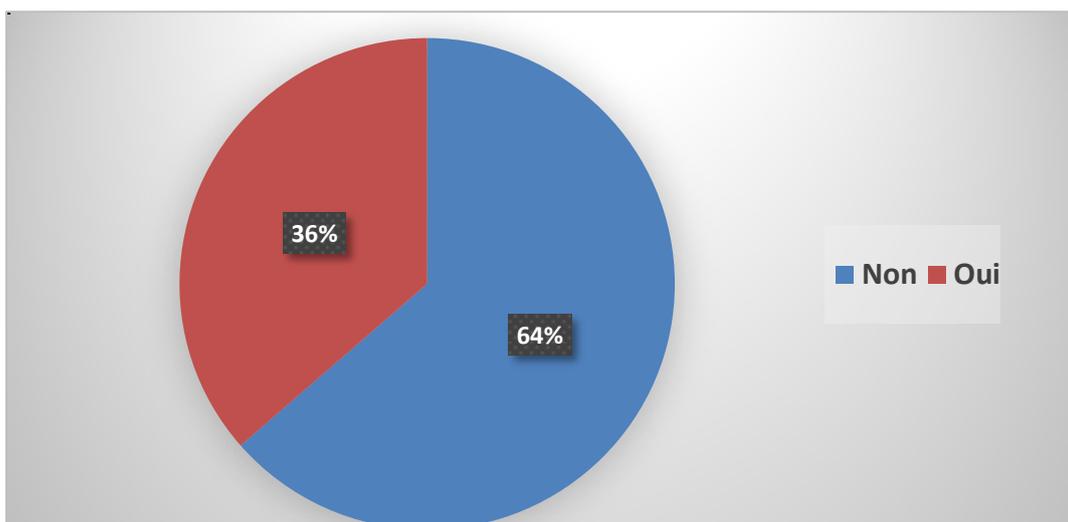


Figure 44: Répartition en fonction d'embole vasculaire

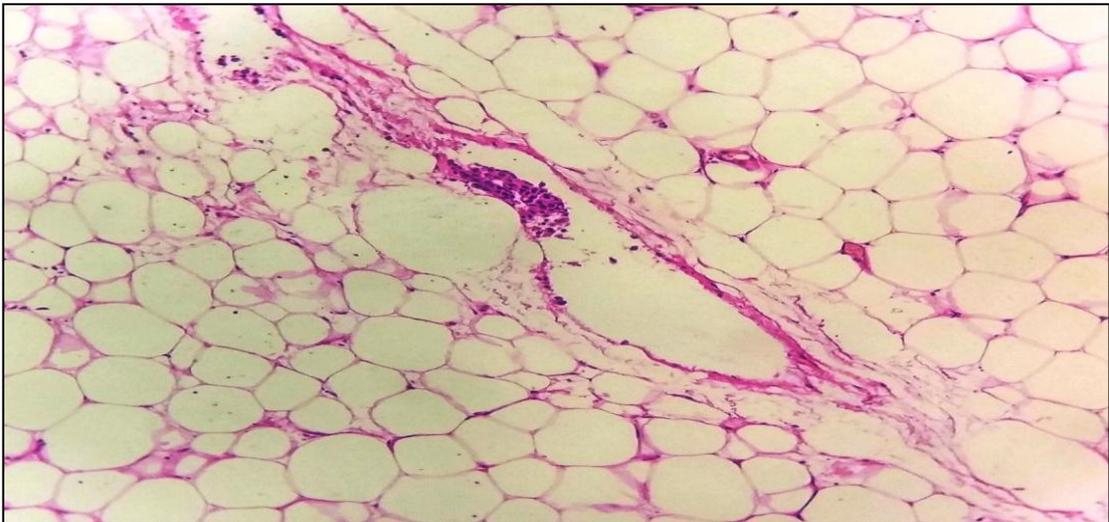


Figure 45: Embole vasculaire péri-tumoral chez une patiente de 33ans

10.7. La composante intra-canaulaire

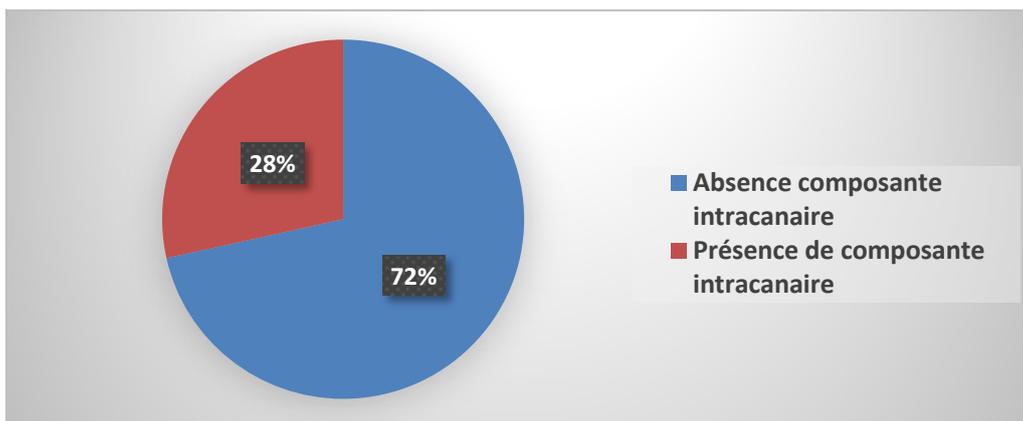


Figure 46 : Répartition en fonction de la composante intra-canaulaire

Elle a été retrouvée chez 43 cas soit 28% (Figure 46).

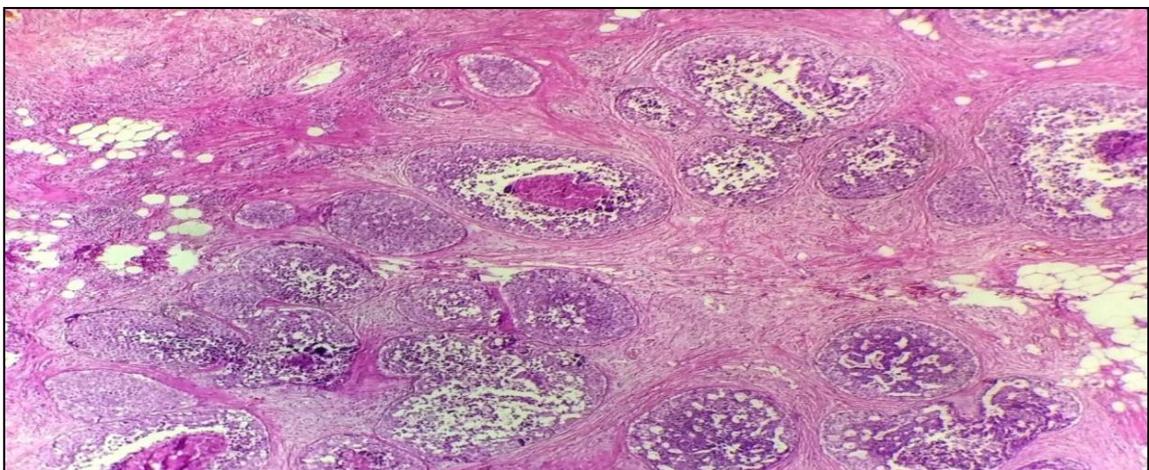


Figure 47 : Composante in situ de haut grade chez une femme de 23 ans

10.8. La dystrophie fibro-kystique

On a noté la présence dans 16 cas soit 11% de la dystrophie fibro-kystique (Figure 48).

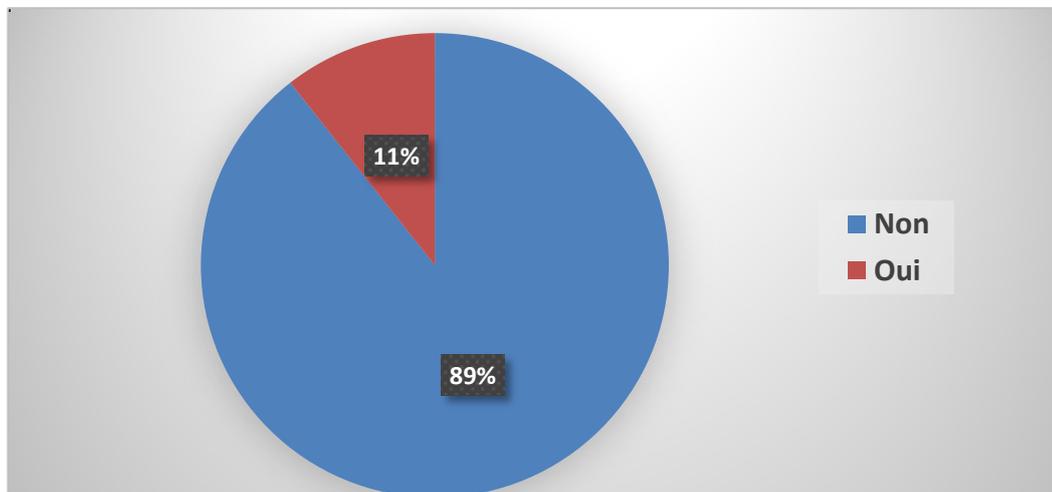


Figure 48 : Répartition en fonction de la dystrophie fibro-kystique

11. Etude Immuno-histochimique

L'étude IHC faite au niveau du service anatomo-pathologie de l'hôpital Franz Fanon où les tests sont validés.

11.1. Récepteurs hormonaux

Les récepteurs hormonaux étaient négatifs chez 38 patientes soit 25%, et positifs pour les récepteurs œstrogène et la progestérone, dans un peu plus que la moitié 66% des cas (Figure 49 -50 -51).

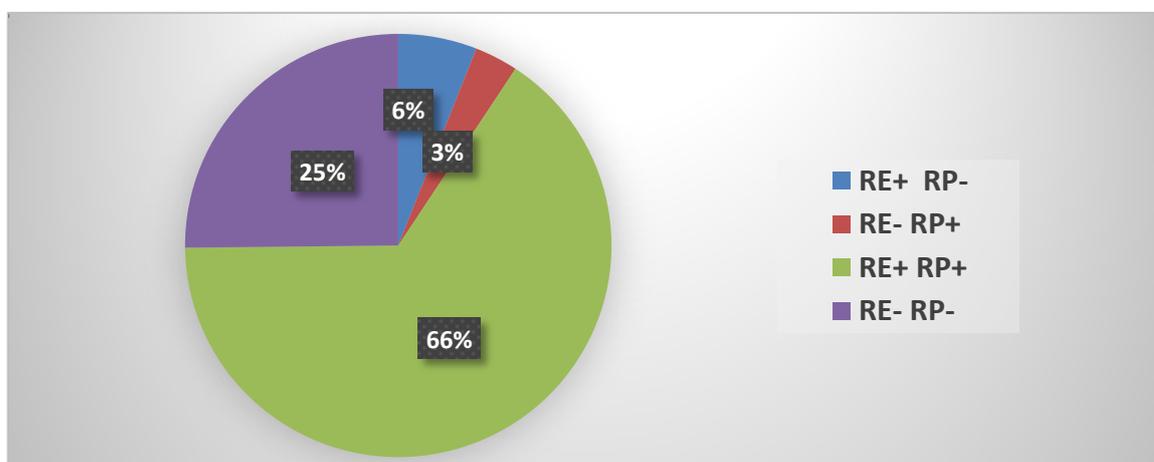


Figure 49 : Répartition en fonction des récepteurs hormonaux

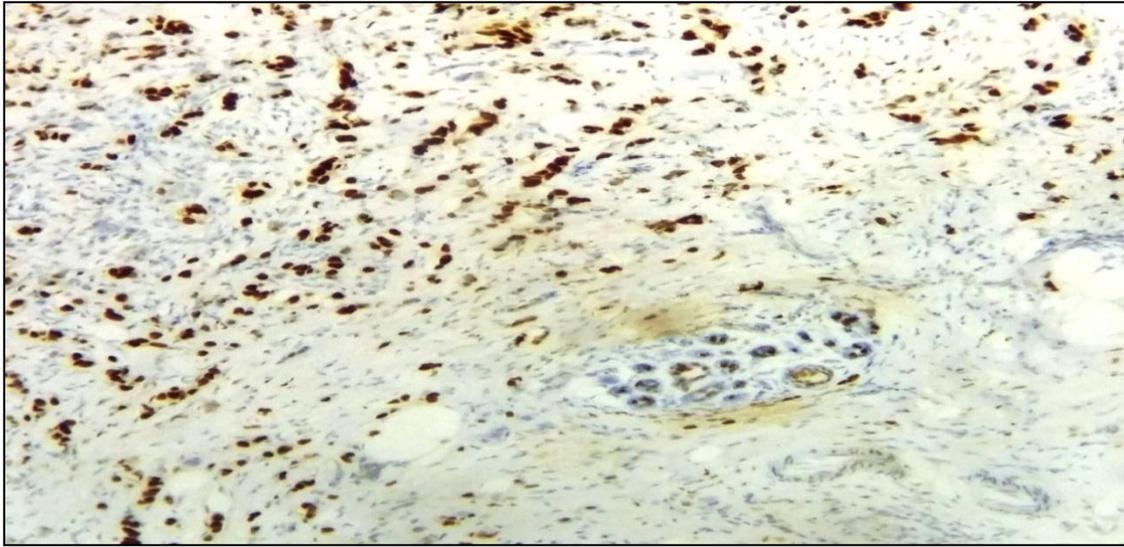


Figure 50 : Œstrogène (expression nucléaire intense de plus de 70%des cellules tumorales=score 8) IHC chez une femme de 31ans

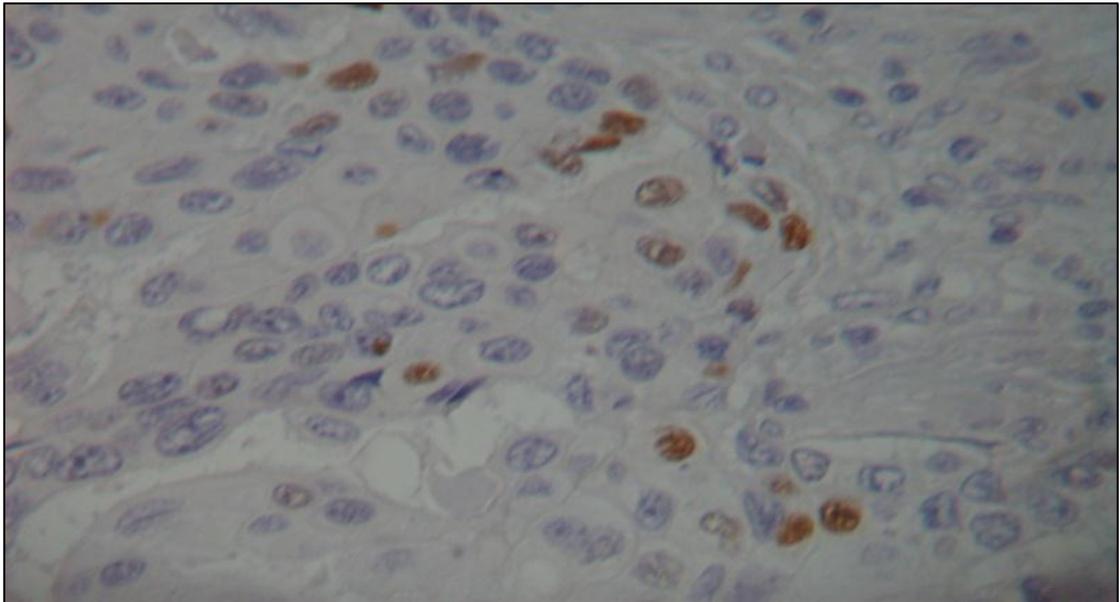


Figure 51 : Progestérone (marquage nucléaire modéré de 5% des cellules tumorales=score 4) IHC chez une femme de 31 ans

11.2. Surexpression HER 2

La surexpression de l'HER2 a été notée dans 23%des cas (Figure 52- 53).

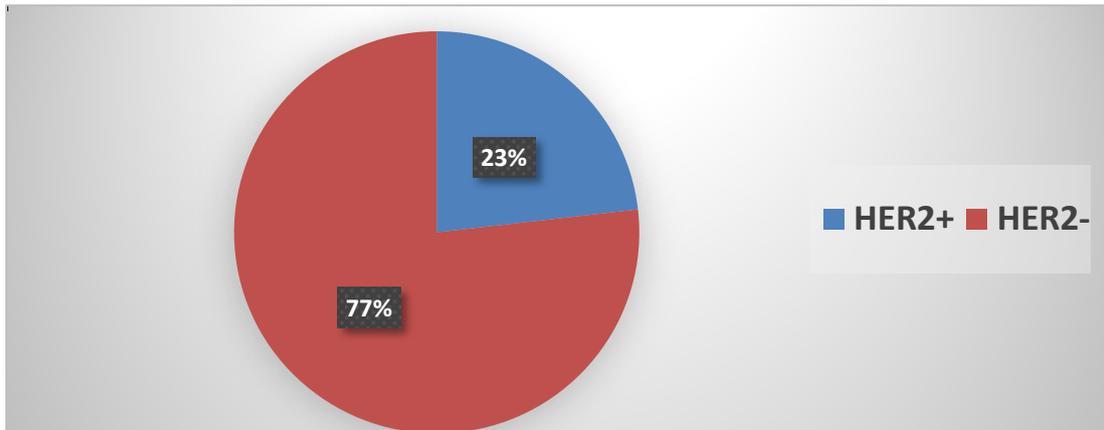


Figure 52 : Répartition en fonction HER 2

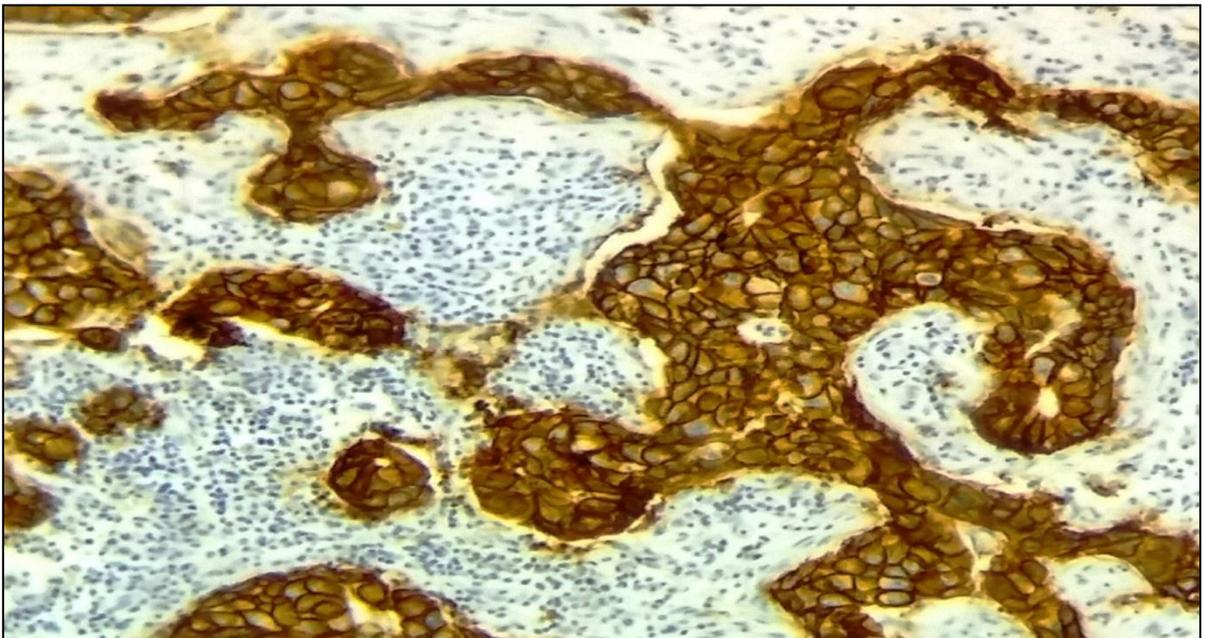


Figure 53 : HER2 (marquage membranaire intense et complet sur plus de 10% des cellules tumorales=score 3+) IHC chez une femme de 29 ans

11.3 .Le Ki 67

L'évaluation de l'indice de prolifération Ki 67 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 les cancers du sein récepteurs œstrogènes positifs et HER 2 négatifs. Il était supérieur à 14% dans 81% des cas (Figure 54 -55).

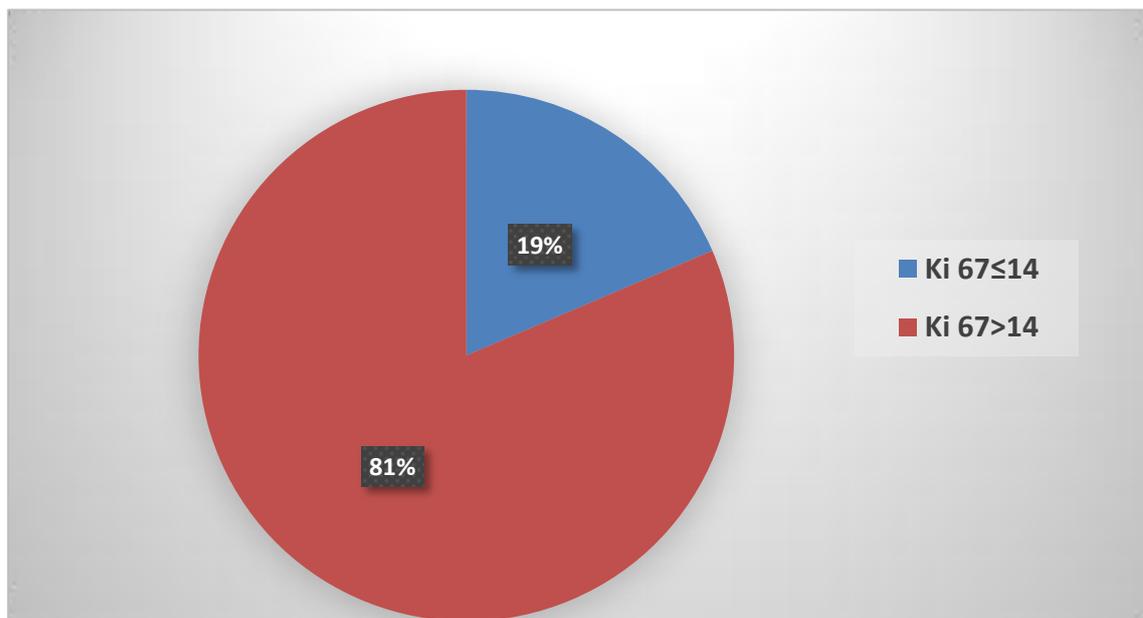


Figure 54: Répartition en fonction Ki 67

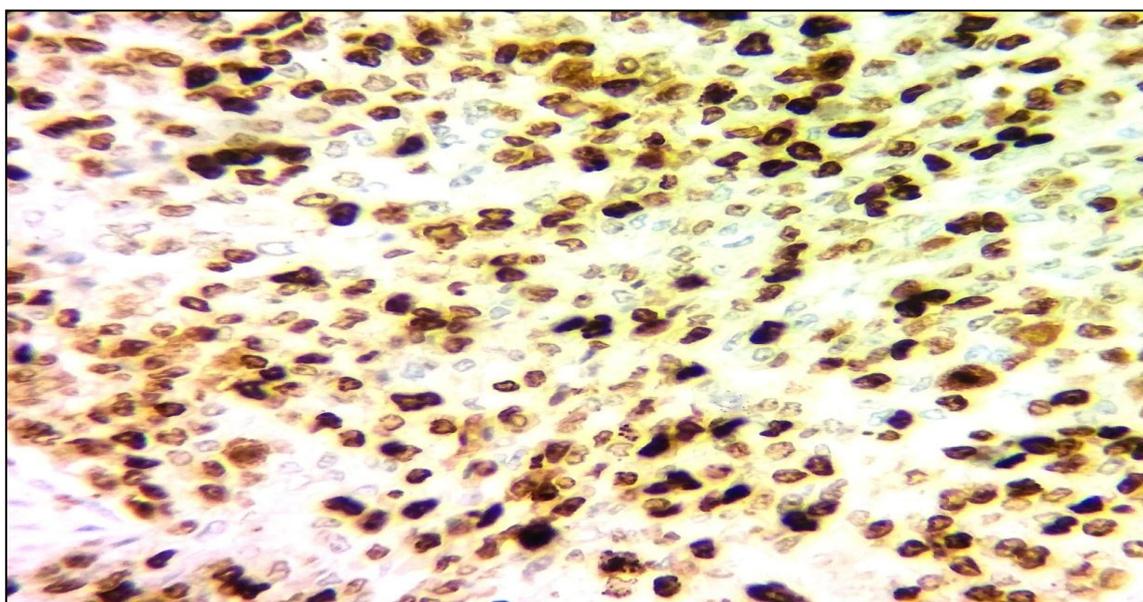


Figure 55 : ki67 estimé à plus de 70% (IHC) chez une femme de 23ans

11.4 – Classification moléculaire :

La classification moléculaire a pu être établie chez toutes les patientes, à partir des données sur les récepteurs hormonaux (RE-RP), le statut HER2 et le pourcentage Ki 67.

Le sous type Luminal B était le plus fréquent avec 44%, suivi des triple négatif 20%, alors que les Luminal HER 2 plus représente 18% des cas (Figure 56).

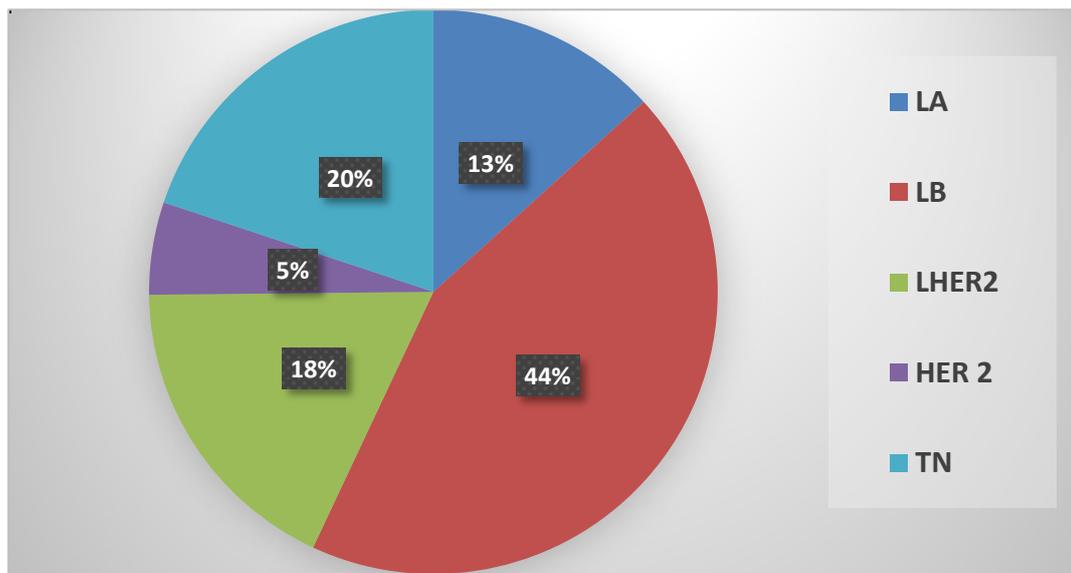


Figure 56 : Répartition en fonction de la classification moléculaire

12. La stadification

La confirmation du cancer du sein ayant été donnée directement par l'étude anatomopathologique après biopsie chez toutes les patientes, suivie d'une étude Immunohistochimique, après un bilan diagnostique, une mammographie et un bilan d'extension complet, téléthorax et une échographie abdominale pour le stade précoce, ou un scanner thoraco-abdominal pour le stade localement avancé associé à une scintigraphie osseuse.

La répartition en fonction des stades TNM est donnée dans le tableau 48 et tient compte des données de la classification TNM

La majorité des patientes (61%) était diagnostiquée à un stade II [II_A- II_B], et 22% stade III (III_a- III_b- III_c), le stade métastatique représente 12% (Tableau 51) (Figure 57).

		Effectifs (151)	Fréquences (%)
Stade I		8	5
Stade II	IIa	45	30
	IIb	47	31
Stade III	IIIa	20	13
	IIIb	9	6
	IIIc	4	3
Stade IV	IV	18	12

Tableau 51 : Répartition en fonction du stade

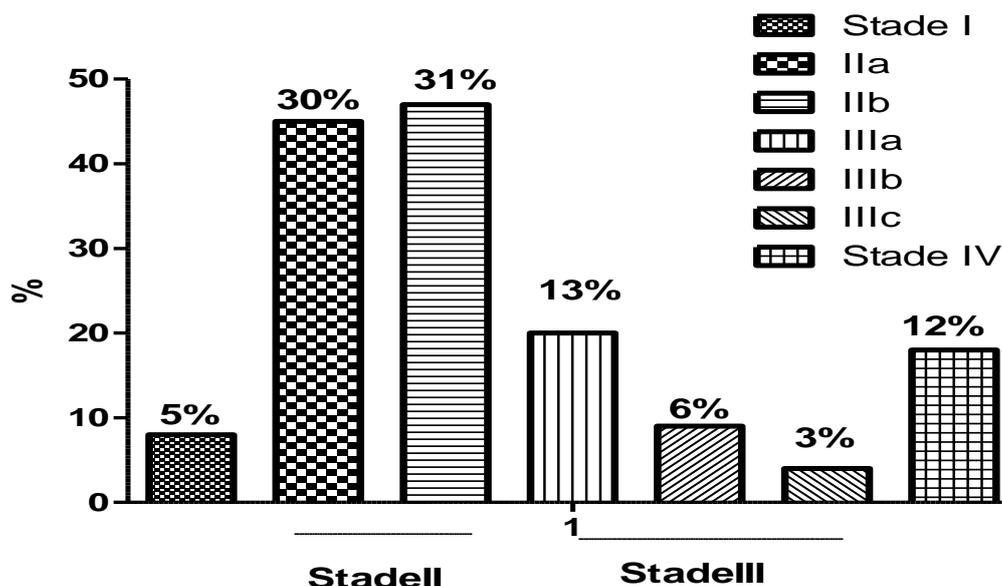


Figure 57: Répartition en fonction du stade

Près du huitième des femmes (12%) ayant un cancer du sein présentaient au moment du diagnostic des métastases à distance.

Les métastases sont dominées par les localisations suivantes : OS (10%), foie (4.6%) (Tableau 53).

A noter que dans 4% des cas, une double voire triple localisation avaient d’emblée été diagnostiquée. (Tableau 52)

Type de métastase	Effectifs (n)	Fréquences (%) / 151
Foie	1	0.6
Os	9	6
Poumons	1	0.6
Peau	0	0
Ganglionnaire	1	0.6
Cerveau	0	0
Os+ foie	4	2.6
Poumon+os+foie	2	1.3

Tableau 52 : Répartition en fonction du type de métastase

13. Etude génétique

L’étude génétique faite après précision du score INSERM, en additionnant les poids rétrospectifs dans la même branche parentale, à partir de l’arbre généalogique.

63% des cas avaient un score entre 3 et 4.

37% des cas avaient un score élevé qui indique l'étude génétique à la recherche des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 (Tableau 53).

pois	Effectifs (n)	Fréquences (%)
3	73	48
4	22	15
≥5	56	37

Tableau 53 : Répartition des patientes en fonction du score INSERM

Vu les difficultés rencontrées sur le terrain malgré tous nos efforts et l'impossibilité d'obtenir des tests génétiques et donc la recherche de mutations prévue dans le projet de thèse, pour nos patientes dont le score était élevé et donc une mutation était fortement suspecte. Nous avons malheureusement été dans l'obligation d'orienter les prélèvements sanguins vers un laboratoire privé pour la recherche de mutations des gènes BRCA1 et BRCA2.

La technique utilisée en biologie moléculaires est :

- Le séquençage
- puis les résultats sont soumis à une analyse bioinformatique, pour validation des mutations retrouvées.

L'étude génétique a été faite chez seulement 18 (dix-huit) cas soit 32% sur les 56 patientes, dont le score était supérieur ou égal à cinq.

Sept mutations (5 BRCA1 et 2 BRCA2), ont été retrouvées, sur les 18 cas étudiés, soit 38.88 % (Tableau 54), il s'agit de nouvelles mutations sur le gène BRCA 1, numéro cinq et dix, jamais décrite dans la littérature (Tableau 54).

Numéro de la patiente	Score INSERM	Mutation du Gène	Type de mutation
1	12	-	-
2	14	-	-
3	9	-	-
4	15	-	-
5	26	BRCA 1	Hétérozygote variant c.4477G>T (p.Val1493Leu) NM_007294.3
6	19	BRCA 2	Hétérozygote likely pathogenic variant c.380dup (p.Asp128Argfs*2)
7	13	BRCA 2	Hétérozygote likely pathogenic variant c.380dup (p.Asp128Argfs*2)
8	12	-	-
9	18	-	-
10	6	BRCA 1	Hétérozygote variant c.3842A>G (p.Gln1281Arg)
11	6	-	-
12	6	-	-
13	12	-	-
14	13	BRCA 1	Hétérozygote c.83_84del (p.Leu28Argfs*12)
15	9	-	-
16	14	BRCA1	Hétérozygote pathogenic variant c.928C>T (p.Gln310*)
17	6	-	-
19	9	BRCA 1	Hétérozygote pathogenic variant c.798_799del(p.Ser267Lysfs*19)

Tableau 54 : Répartition des cas en fonction du type de mutation génétique

DISCUSSION

La discussion ne saurait être entamée sans rappeler la gravité du cancer du sein, vu sa fréquence et son pronostic.

Le cancer du sein c’est le cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde, avec une incidence en constante augmentation depuis 20 ans.

Bien que son incidence soit en augmentation, dans le monde, il ya une énorme différence entre les pays riches et les pays en voie de développement. Les taux d’incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées (Tableau 55)

Pays	Incidence	Mortalité
USA	92.9	14.9
France	89.7	16.4
Tunisie	31.8	10.8
Maroc	40.8	18.0
Algérie	48.5	17.5
Chine	22.1	5.4

Tableau 55 : Incidence du cancer du sein dans différents pays [129]

Chez la femme jeune, la fréquence du cancer du sein est de 6,6% aux Etats unis, selon Anders [130], en France elle est estimée à 10% selon Molinie [131], cependant une étude récente réalisée en Suisse, les patiente âgées de 20-39 ans représentaient 23.4% de tous les cancers du sein [132], en Chine elle est de 8.9% selon Winnie Yeo [133], selon nos résultats du service d’oncologie médicale la fréquence du cancer du sein est de 22% chez les femmes de moins de 40 ans (Tableau 56).

Au Maghreb : cette fréquence est de 11% selon Bouzid en Tunisie [134] et de 12% en Algérie selon Guendouz [135] et de 25,4% au Maroc. [136] [137].

	Age	Fréquence
Etat- Unis [130]	≤40 ans	6,6%
France [131]	≤40 ans	10%
Chine [133]	≤40 ans	8,9%
Tunis [134]	≤35 ans	11%
Maroc [137]	≤35 ans	25,4%
Blida en 2016	<40	22%
Suisse [132]	≤40 ans	23,4%

Tableau 56 : Répartition de la fréquence du cancer du sein chez les femmes jeunes

L’étude du registre des cancers de Blida a permis de mettre en évidence une augmentation de l’incidence du cancer du sein chez les femmes jeunes au cours de la période 2005-2012, cette augmentation était, deux fois plus importante chez les femmes âgées de 35-39 ans, elle est passée de 65,6 au 2005 à 115 en 2012

Notre travail vise à étudier l’aspect épidémiologique, avec précision de l’aspect clinique histologique et moléculaire du cancer du sein chez la femme jeune et à proposer une stratégie pour un diagnostic précoce, et prévention.

Les résultats qui découlent de cette étude permettent de discuter les points suivants :

- Etude des facteurs de risque, avec précision des particularités du cancer du sein chez la femme jeune
- Etude des caractéristiques cliniques histologiques et moléculaires du cancer du sein de la femme jeune
- Etude des mutations trouvées
- Etude des corrélations

1. Etude des facteurs de risques

Nous avons utilisé le test de Khi 2 pour la comparaison de deux fréquences et les effectifs. La significativité des résultats entre deux variables a été estimée par la P valeur.

La différence entre les variables a été considérée comme significative pour une valeur de P valeurs <0,05.

1.1. Age

La définition du jeune âge des femmes atteintes de cancer du sien n'est pas univoque, les différentes études ont défini une femme jeune comme une femme de moins de 30-35-40 [138-139-140-141] ou non ménopausée [142].

Dans notre étude nous avons retenu comme femme jeune, celle qui n'a pas dépassé 39 ans.

1.2. Les facteurs de risques liés aux caractéristiques du cycle hormonal et aux facteurs de reproduction

1.2.1. La ménarche

Parmi les éléments prédisposant au cancer du sein, le climat Hyper-œstrogène est considéré comme un facteur de risque important, les œstrogènes favorisent le développement du tissu mammaire, et de ce fait, certaines lésions bénignes du sein, notamment celle à type d'hyperplasies atypique, qui peuvent être le lit de ce cancer et divers travaux ont mis en évidence un lien entre cancer du sein et la survenue des règles avant 12 ans [143]

Dans notre étude, la puberté précoce (<12 ans) n'a été retrouvée que chez 16 patientes soit 10%.

Une méta-analyse compilant des études épidémiologiques publiées en 2012, sur les facteurs de risque du cancer du sein chez la femme âgée de 40 à 49 ans c'est -à-dire avant la ménopause [144] confirme l'influence de la puberté précoce comme facteur de risque dans la survenue du cancer du sein chez les femmes jeunes.

Il ressort de la comparaison entre notre étude (57/94) et l'étude (E3 N-EPIC Group) [145] (Tableau 57) qu'on ne retrouve pas de différence statistiquement significative (P=8.12), ce qui suggère que la ménarche précoce est un facteur de risque chez les femmes jeunes.

1.2.2. Statut marital

Dans notre étude, la nulliparité est retrouvée chez 48 cas soit 31,7%. Nos résultats concordent avec les études déjà signalées, qui ont étudié la nulliparité comme facteur de risque dans le développement du cancer du sein.

Mac Mahon a signalé que les femmes nullipares ont un risque plus élevé de cancer du sein par rapport aux femmes qui ont des enfants [146]

Dans une étude japonaise, Tamakoshi et al, ont montré que les facteurs de reproduction, en particulier le nombre de parité et l'âge au premier accouchement, sont importants dans l'étiologie du cancer du sein chez les femmes japonaises [147].

- **Nulliparité**

Dans notre série la nulliparité est retrouvée chez 52 cas soit 34%.

La comparaison de nos résultats avec celle de Slaoui (étude marocaine) (59/108) [148] (Tableau 57), publiée en 2016, montre que on ne retrouve pas de différence statistiquement significative ($P=0.55$), ce qui nous permet de conclure que la nulliparité est un facteur de risque pour le cancer du sein chez la femme jeune.

- **Age à la première grossesse**

Les résultats de la plupart des études épidémiologiques sont concordants pour confirmer l'impact de l'âge de la première grossesse menée à terme et de la parité sur la survenue d'un cancer du sein.

Ainsi, une première grossesse tardive (après 30 ans) augmente le risque par rapport aux grossesses précoces (avant 20 ans) [57].

Dans notre étude, l'âge moyen de la première grossesse était de 24,8 ans.

La comparaison de notre résultat avec celle de l'Etude cohorte (E3 N-EPIC Group) [145] (Tableau 57), publiée en 2002, on ne retrouve pas de différence statistiquement significative ($P= 0,051$), donc même chez les femmes jeunes, l'âge tardif de la première grossesse menée à terme augmente le risque de cancer du sein.

- **La parité**

Le nombre des grossesses menées à terme, facteur souvent évoqué par les études comme facteur protecteur [32-35-46]

Dans notre série, le pourcentage de femmes n'ayant jamais fait de grossesse est de 34% ($n= 52$).

La comparaison de nos résultats avec ceux de l'étude cohorte E3 N-EPIC Group (185/1533) [145](Tableau 57), a permis de constater qu'on ne retrouve pas de différence statistiquement significative ($P=4,58$).

Donc la parité élevée reste un facteur protecteur chez les femmes jeunes.

- **L'allaitement**

L'allaitement a été souvent cité comme étant un facteur protecteur [57].

Paradoxalement, le journal de la santé des femmes a rapporté en 2008 plus de 30 avis sur des études cas-Témoins et une étude cohorte suivies entre 1999 et 2007 et montrant qu'il n'existe pas un effet protecteur de l'allaitement maternel [149].

La notion d'allaitement est retrouvée chez 78 femmes (soit 51%) avec une durée moyenne de 26,36 mois.

La comparaison entre notre résultat et celui de l'étude Wrensch et al [150] (19/182)(Tableau57) où l'allaitement maternel a été associé à un risque réduit de cancer du sein, conclut qu'on retrouve une différence non significative avec un $(P=1,09)$, ce résultat est en faveur de la protection chez les jeunes patientes par l'allaitement.

1.3. Facteurs hormonaux exogènes

1.3.1. Contraceptifs oraux

Plusieurs études n'ont pas pu déterminer que l'utilisation des contraceptifs oraux, augmentait de façon significative le risque de développer un cancer du sein, cependant l'association contraception orale-cancer du sein reste un sujet controversé.

L'âge à la première contraception ou la prise avant le premier enfant qui est retrouvé associée de manière significative au cancer du sein pour nombre d'études, lorsque cette prise a débuté dès l'adolescence ou avant vingt-cinq ans [60]

Dans notre série 76 patientes confirment la notion de prise de contraceptif oraux, soit 50% des cas, après la première grossesse.

Selon Slaoui [148] (Tableau 57), il n'existe pas de risque avec la prise de contraceptifs orale, chez les femmes de moins de 40 ans.

Après la comparaison entre les résultats ne retrouve pas de différence statistiquement significative ($P=0,55$) ce qui nous laisse conclure que les contraceptifs oraux n'augmentent pas le risque chez les femmes jeunes.

1.4. Facteurs de risque familiaux

Un antécédent maternel ou paternel du cancer du sein augmente le risque ultérieur de développer un cancer du sein, le risque est d'autant plus important que l'antécédent familial est apparu à un âge jeune, qu'il soit bilatéral ou déclaré chez une parente du 1er degré.

Dans notre étude 40% des cas présentaient une histoire familiale de cancer du sein.

Il ressort de la comparaison entre l'étude de Slaoui et al [148] (22/123) (Tableau 57) et la notre (61/90) qu'il n'existe pas de différence significative ($P=1,33$). Ces résultats concordent totalement avec ceux de la littérature.

1.5. Données anthropométriques et activité sportive

L'obésité et le surpoids diminuent le risque de cancer du sein avant la ménopause, et l'augmentent au-delà c'est-à-dire en post-ménopausique [68] [69].

Le tissu graisseux est une véritable glande paracrine, la physiologie très anormale du tissu graisseux viscéral [151] se traduit par une sécrétion élevée de cytokines pro-inflammatoires et de certaines adipokines jouant un rôle majeur dans l'apparition de désordres métaboliques et dans l'augmentation du risque de cancer. Les principales anomalies associées au risque de

cancer chez l'obèse sont un syndrome inflammatoire chronique, l'insulino-résistance, le déséquilibre de la sécrétion des adipokines et des perturbations hormonales [152]

- **Indice de masse corporelle**

Dans notre série, le surpoids (61 femmes) et l'obésité (44 femmes) ont été notés chez 70% des cas.

Il ressort de la comparaison entre l'Etude Wrensch et al [150] (type cas-témoin chez les patientes préménopausées) IMC ≥ 30 (7/201) (Tableau 58) et notre étude (44/107) qu'il n'existe pas de différence significative ($P=1,6$), ce qui nous permet de conclure que l'obésité n'augmente pas le risque du cancer du sein chez les femmes jeunes (Tableau 57).

À partir de ces résultats on peut suggérer que l'obésité ne constitue pas un facteur de risque chez les femmes jeunes, résultats concordant avec ceux de la littérature [68] [69].

- **Le RTH**

L'OMS fixe le RTH normal à 0.85 pour la femme.

A la base des données anthropométriques, nous concluons que la majorité des patientes de l'étude présentent une obésité androïde (63%).

		Etude cohorte pré- et post-ménopausées (France) (2002) Clavel-Chapelon [145]	Etude des cas-Témoin préménopausées (Californie) [E3N] (1997-1999) USA(2003) Wrensch et al [150]	Etude facteurs de risque avant /après 40ans 716 cas (2016) Maroc M.Slaoui et al [148]	Notre série (2014-2015) N=151
ménarche					
≤12 ans		227	12		57 (38)
≥15 ans		35	4		(>14) 26(17.2)
Nulliparité					
Oui		478	-	59(35,3)	52 (34.4)
Non		58	-	108(64,7)	99 (65.6)
Age a la 1 ^{ère} grossesse mené à terme					
<20					
20-24	}	185	-	-	}
25-27					
28-31	}	235	-	-	
La parité					
0	0	58	-	56	52(35)
1-2	2	80	-	19	49(32)
3-4	2-4	232	-	73	47(31)
>4	≥5	108	-	17	3(2)
Allaitement					
<6mois		-	12	-	13
7-12		-	15	-	11
>12		-	19	-	49
Orale contraception					
Oui		-	130	62 (46.3)	76 (50)
Non		-	71	72 (53.7)	75 (50)
Obésité					
Oui		-	(≥30) 7	10(10.2)	44(29)
Non		-	(<25) 90	88 (89.8)	107(71)
ATCD F de néo sein					
Oui		-	-	22 (15,2)	61(40)
Non		-	-	122 (84.8)	90(60)
ATCD F 1 degré					
Oui		-	15	-	27(18)
Non		-	69	-	124(82)

Tableau 57 : comparaison de nos résultats aux autres études

Les facteurs de risques	Facteur de risque
La ménarche avant 12 ans (précoces)	+
Nulliparité	+
L'âge tardif de la première grossesse menée à terme	+
Contraceptifs oraux	-
Un antécédent maternel ou paternel du cancer du sein	+++
L'obésité	-

Tableau 58 : Facteurs de risque chez la femme jeune (nos résultats)

2. Caractéristiques cliniques

2.1. Circonstance du diagnostic

Dans notre série, la majorité des cas, soit 89%, l'autopalpation d'un nodule était le mode de découverte, avec ce résultat on rejoint la littérature (Tableau 59).

Séries	Autopalpation
Liukkonen-Finlande [153]	89%
W Yeo- (chine) [133]	93,9%
Boufettal. (Maroc)[137]	90%
Samphao (USA)[154]	71%
Notre série	89%

Tableau 59 : Comparaison des circonstances du diagnostic entre les différentes études

En sachant que chez les femmes jeunes (< 40 ans) on ne fait pas de dépistage systématique.

2.2. Examen clinique

2.2.1. Topographie de la tumeur

Pour plusieurs auteurs, le cancer du sein se localise au niveau du sein gauche, d'après Liukkonen[153] la tumeur siège au niveau du sein gauche dans 59% des cas, 40% au niveau du sein droit, et bilatéral dans 1% des cas, une prédominance de l'atteinte du QSE est notée dans 56% des cas.

Dans notre série, l'atteinte du sein gauche est légèrement plus élevée avec un taux de 53% contre 46% pour le sein droit, et une atteinte bilatérale dans 1% des cas, le QSE était le premier siège touché dans 49% des cas.

2.2.2- Taille de la Tumeur

Au moment du diagnostic, la taille tumorale moyenne est très variable selon les auteurs. Selon Samphao[154] la taille Tumorale était de 1,9 cm, dans notre série 40% des formes étaient localement avancées avec une taille tumorale moyenne de 4,7 cm et seulement 21 % la taille tumorale était inférieure à 2 cm.

Donc, notre résultat se rapproche de celui des séries maghrébines. Slaoui[148] 5cm, Kallel [155] 5,4cm. Cependant, notre série s'éloigne de la série Samphao [154] (Figure 58).

Malheureusement, ces résultats confirment que le diagnostic de cancer du sein est encore porté à un stade avancé au Maghreb même si le délai du diagnostic est court dans notre série, il est inférieur à quatre semaines, dans 66% des cas.

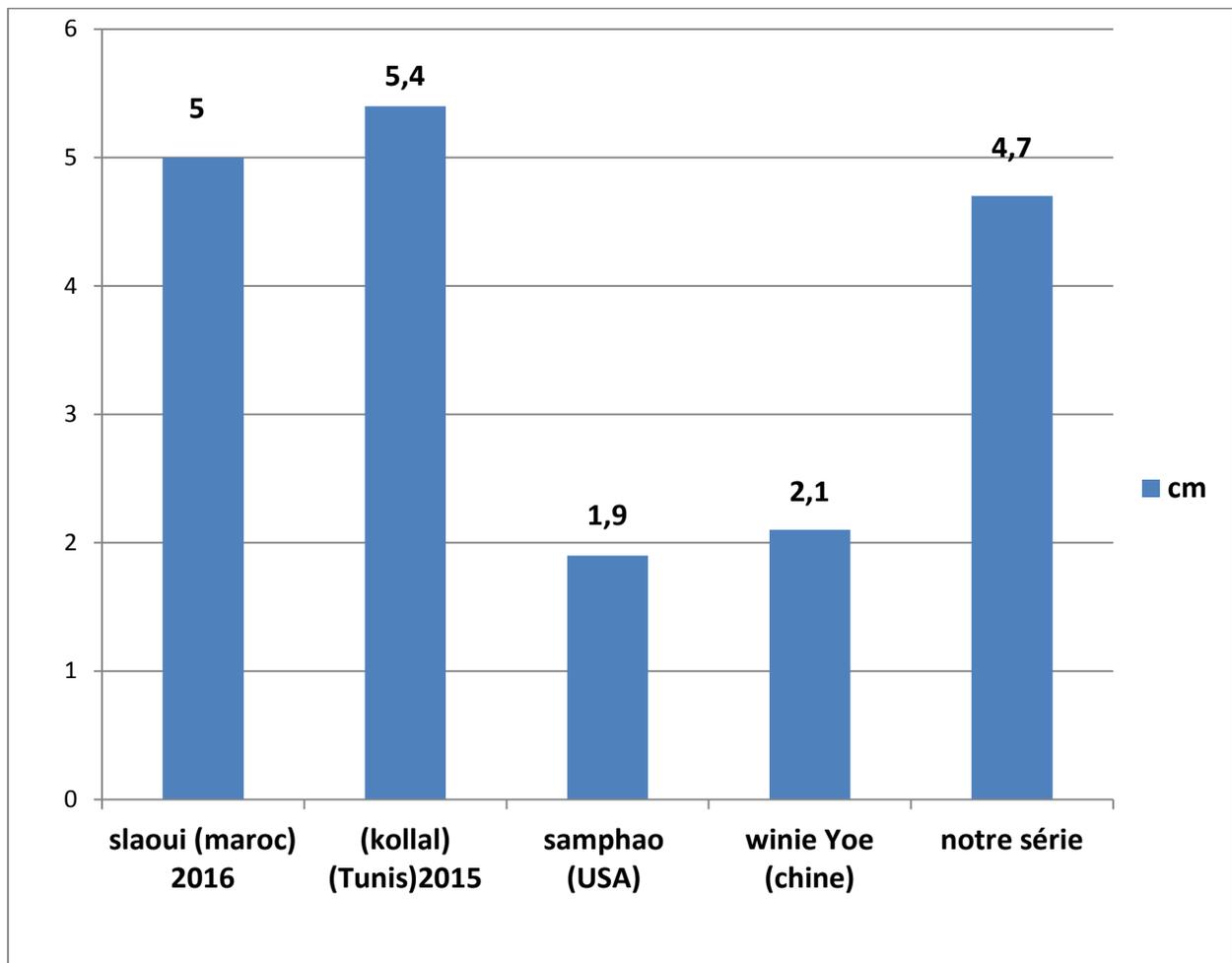


Figure 58 : Comparaison de la taille tumorale entre les différentes séries

2.2.3. Les signes inflammatoires

Les formes inflammatoires du cancer du sein constituent les formes les plus agressives, leur pronostic est lié à la fréquence élevée d'infiltration ganglionnaire et de métastases à distance [156] [157]. Dans notre série, les signes inflammatoires ont été retrouvés chez 18 cas soit 12% des cas.

Cliniquement, dans notre série, la tumeur du sein a été classée T1 (9%), T2 (61%), T3 (17%) et T4 (12%) (Figure 59).

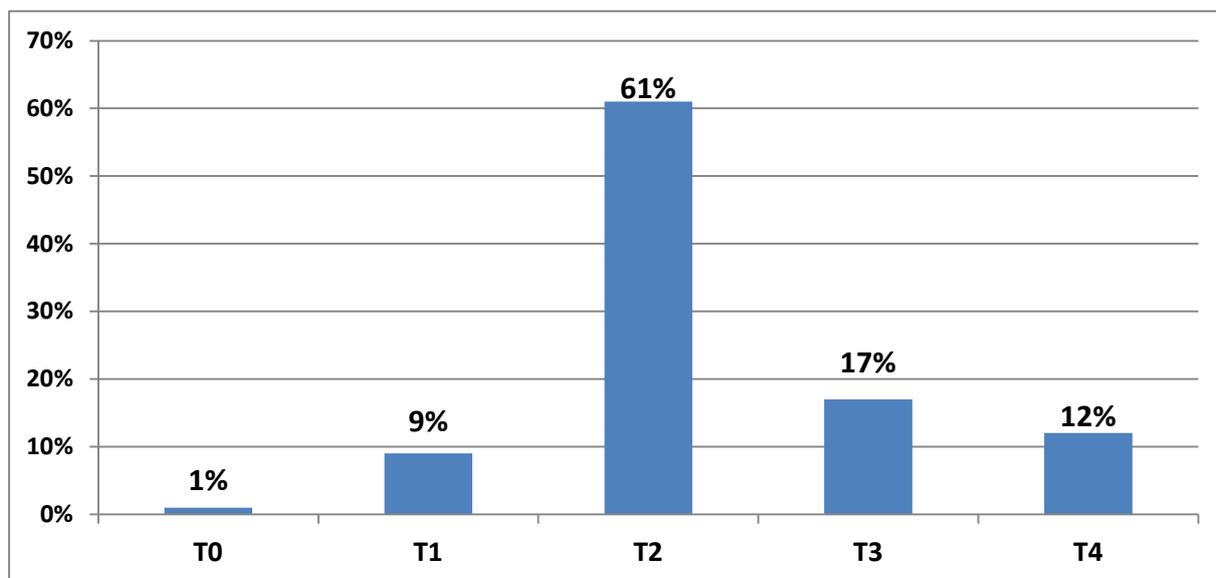


Figure 59 : Répartition des patientes en fonction de la taille tumorale clinique et la présence des signes inflammatoire

3. Examen para-clinique

3.1. Mammographie

La densité mammaire chez les femmes jeunes rend difficile la différenciation entre un tissu normal et un tissu tumoral

Selon l'étude de Kolb et al, la sensibilité de la mammographie diminue avec l'augmentation de la densité mammaire. Ainsi, la sensibilité est de 98% pour une densité mammaire de type 1, 83% pour le type 2, 64% pour le type 3 et seulement 48% pour le type 4 [158]

L'image mammographique anormale peut se traduire par une opacité, une désorganisation architecturale, une asymétrie de densité, ou des microcalcifications.

Ces images sont classées en fonction du degré de suspicion, et leur caractère pathologique suivant la classification de l'ACR (Annexe 2) Dans notre série, la mammographie a objectivé des images suspectes, classée ACR4 ACR5, une opacité stellaire a été retrouvée dans 92% des cas, une opacité avec des microcalcifications dans 5.4% des cas un surcroît d'opacité dans 2.6% des cas.

3.2. Echographie mammaire

La mammographie est toujours associée à une échographie mammaire qui a une sensibilité meilleure et moins dépendante de la densité mammaire. Kolb et al ont rapporté une sensibilité de 66% pour le sein de type 2, 81% pour le type 3 et 76% pour le type 4 [158]

L'échographie mammaire est très recommandée dans le diagnostic du cancer du sein en complément de la mammographie selon plusieurs auteurs [159] Dans notre série, l'échographie mammaire a mis en évidence l'image hypoechogène à contours irréguliers dans 95% des cas.

3.3. L'examen anatomopathologique

Le diagnostic de malignité est affirmé par un matériel biopsique.

Dans notre série, la microbiopsie a été pratiquée chez toutes les patientes.

3.3.1. Le type histologique

Selon la dernière classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) publiée en 2012 (Annexe 4) qui définit les différents types Histologiques du cancer du sein.

Le carcinome canalaire infiltrant appelé actuellement carcinome infiltrant de type non spécifique représente la majorité de ces types, environ 84% des cas, ce qui rejoint la fréquence des cancers du sein en général, ce résultat ne laisse conclure que pas de particularité histologiques chez la femme jeune.

Les autres types histologiques sont détaillés dans le chapitre du Résultats (Figure 35).

Il est admis que certaines formes histologiques (C.médullaire typique, C.mucineux, C.tubuleux) sont de meilleurs pronostics. À noter que devant le type histologique médullaire, la recherche de mutations génétiques BRCA est recommandée.

3.3.2. La Taille tumorale histologique

Dans notre série, 64% des cas avaient une tumeur entre 2 et 5 cm, les tumeurs classées T1 T2 T3 étaient respectivement de 10%, 60%, 17%. Les petites tumeurs PT 1 sont rares, même dans les autres séries quelque soit l'âge dans les publications Algériennes [135].

3.3.3. Le grade histo-pronostique (SBR)

Il tient compte de la différenciation tubulo-glandulaire, du pléomorphisme nucléaire et de l'activité mitotique, en fonction de ces critères, les lésions classées en grade I sont de pronostic favorable, en grade II de pronostic intermédiaire et grade III de pronostic défavorable. Dans la littérature, chez les femmes jeunes une plus grande fréquence de grade II et III est rapportée [160] [161] ce qui coïncide avec notre série (Figure 60). Les grades II intermédiaires sont plus nombreux, ils représentent 74%.

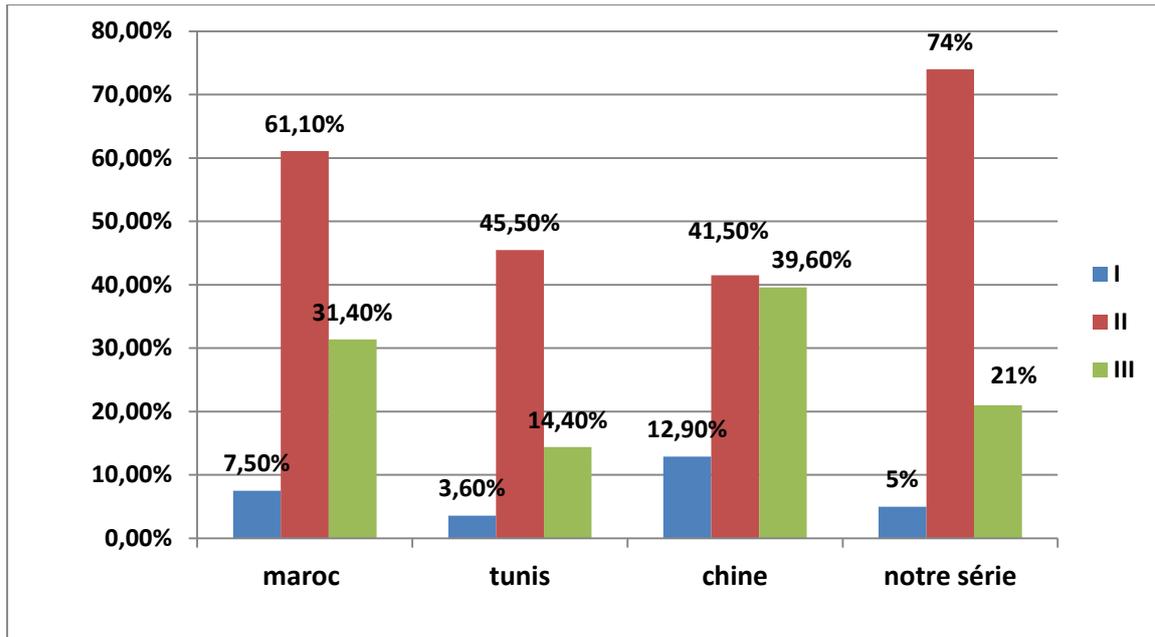


Figure 60 : Comparaison du grade SBR chez la femme jeune selon les séries

3.3.4. L’infiltration ganglionnaire

La précision de l’envahissement ganglionnaire est un élément de pronostic essentiel, plus le nombre de ganglions atteints augmente, plus le risque de récurrence est élevé. Le taux d’atteinte ganglionnaire chez les femmes jeunes est situé à 50% dans la littérature [162]

Dans notre série, 53% des cas avaient un envahissement ganglionnaire, l’atteinte a touché plus de 10 ganglions dans 8% des cas, et entre 1-3 ganglion dans 30% des cas.

Nos résultats sont comparables à ceux de l’étude publiée en 2016 par Slaoui et al [148] (Figure 61).

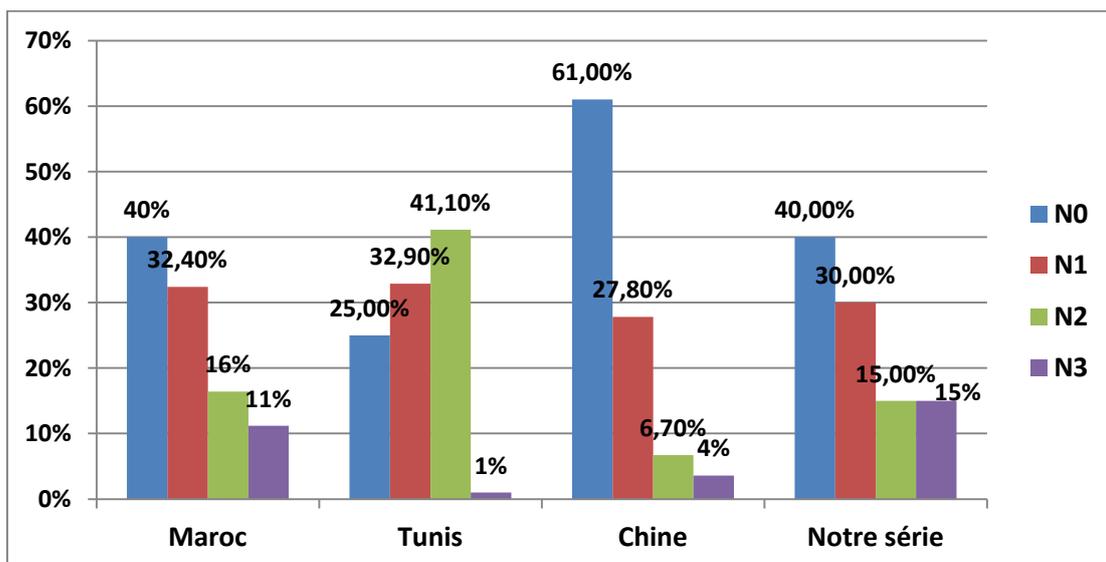


Figure 61 : Comparaison de l’infiltration ganglionnaire dans les différentes séries

3.3.5. L'embole vasculaire

Les embolies vasculaires sont fréquemment associées à la présence de métastases ganglionnaires.

Ils ont été retrouvés dans 36% des cas dans notre série, 68.7% selon Guendouz et al [135] et 38,1 selon Slaoui [148]

3.3.6. La composante intra-canalair

Est retrouvée chez 28% des cas, contre 3.8% selon Guendouz et al [135], et 41.1% selon Kallel [155].

3.4. Résultat immuno-histochimique

3.4.1. Les récepteurs hormonaux

La plupart des études confirme l'absence fréquente d'expression des récepteurs hormonaux chez les femmes jeunes [163], Kothari et al [164] ont retrouvé moins de surexpression des récepteurs oestrogéniques chez les femmes jeunes de moins de 35 ans que celles de plus de 35 ans non ménopausées.

Dans notre série, contrairement à la littérature l'étude immuno-histochimique révèle une expression des deux récepteurs hormonaux (RE-RP) dans 66% des cas, alors que l'expression des RE sans expression des RP est observée dans 6% et l'expression de RP seul dans 3%.

3.4.2. Amplification du gène HER2

Le gène HER₂ Neu est une onco-proteine, codée par le gène Neu situé sur le chromosome 17 dans la bande 921, impliquée dans le processus tumoral, ce gène est activé dans le cancer du sein.

15 à 25% des tumeurs mammaires surexpriment HER2 sa surexpression a une valeur pronostique, en effet en cas d'association, envahissement ganglionnaire et amplification de ce gène, le pronostic est péjoratif [165] [166]

Dans notre série, la surexpression de l'HER2 a été notée chez 23% des patientes (Figure 62), elle est de 23% selon Slaoui [148] et de 29.4% selon Kallel [155].

Les pourcentages (RH - HER2) sont dans les limites des taux publiés quel que soit l'âge.

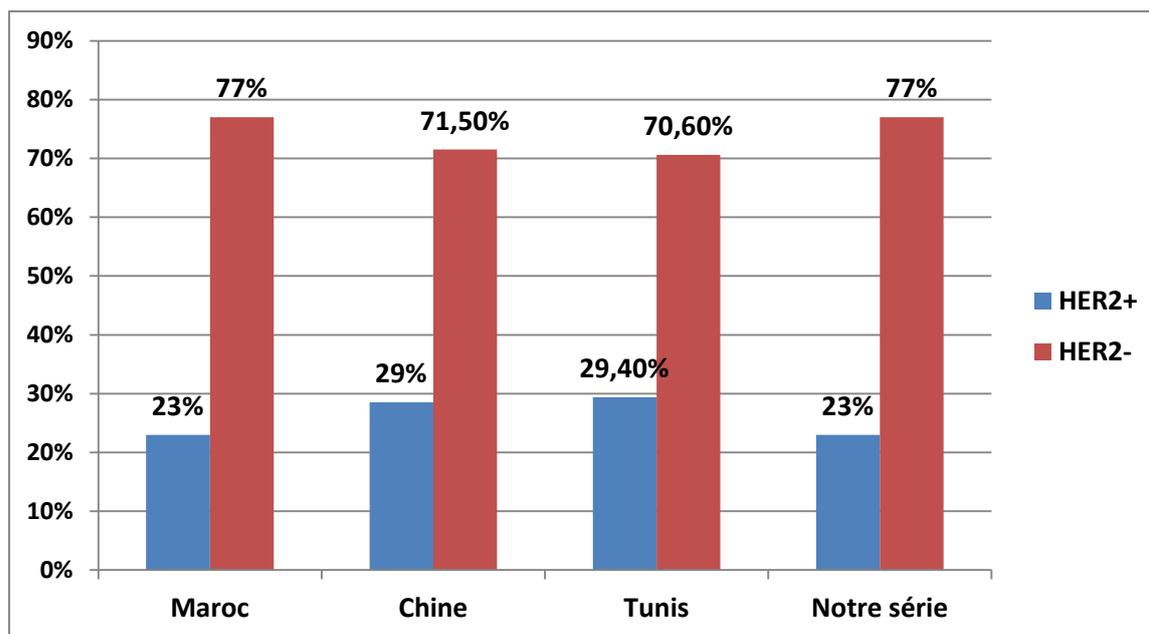


Figure 62 : Comparaison en fonction de la surexpression HER₂ en fonction des séries

3.4.3. Le Ki 67

C'est un marqueur de la prolifération tumorale, un taux élevé est donc un indicateur de mauvais pronostic [162] [167] [168]. Selon Vasseur [169], le Ki 67 est significativement plus élevé chez les femmes jeunes par rapport aux femmes âgées. Dans notre série, le Ki 67 a été réalisé chez toutes les patientes, 81% avaient un score >14%, ce qui témoigne d'une prolifération élevée.

3.5. Bilan d'extension

De nombreuses études ont montré l'intérêt de réaliser un bilan d'extension systématique lors du diagnostic du cancer du sein en l'absence de toute symptomatologie clinique de localisation secondaire. Ces études recommandent de ne pas faire le scanner thoraco-abdominal et la scintigraphie osseuse dans les stades 1 au 2 plus précisément pour les lésions de moins de 5cm sans atteinte ganglionnaire [170] Le bilan d'extension comporte soit un telethorax et une échographie abdominale et d'une scintigraphie osseuse, soit d'un scanner thoraco-abdominal et une scintigraphie osseuse.

Dans notre série, le bilan d'extension est constitué d'un telethorax et d'une échographie abdominale, et une scintigraphie osseuse et pour les stades avancés une scanner thoraco-abdominal est réalisé, un scanner cérébral n'est réalisé que devant des signes cliniques de métastases cérébrales.

Ce bilan a permis de révéler 18 cas soit 12% de métastases synchrones.

Les métastases sont dominées par les localisations osseuses 6%.

3.6. Classification TNM

La 7^{ème} Edition de la classification TNM de 2010 a été utilisée pour classer les différentes tumeurs.

Les cancers classes T1 T2 étaient prédominants chez les femmes jeunes dans plusieurs séries [171], d'autres séries ont rapporté une population plus grande de tumeurs évoluées T3 et T4 par rapport aux femmes plus âgées [172] [134] [137]

Dans notre série, les tumeurs classées T2 étaient prédominantes avec un taux de 60% suivies des tumeurs T3 avec un Taux de 17%.

Les formes N0 étaient les plus fréquentes chez les femmes jeunes selon plusieurs auteurs, ce qui concorde avec notre série dans 40 % des cas (Figure 41).

Les formes métastatiques d'emblée se voient dans 2,4 à 30% des cas[161], ce taux est de 21,5% selon Guendouz [135], et 11% selon Boufettal[137] 20% selon Selaoui [148], notre série rejoint les séries maghrébines (12%), ainsi que les différents études rétrospectives qui retrouvent entre 15 et 18% de métastases synchrones, et elle s'éloigne de la série de Yeo W[133] qui retrouvent 11,8% pour les stade III et IV.

3.7. Classification moléculaire

Dans notre série le type Luminal B était le profil le plus fréquent (44%), par rapport aux autres sous types, versus 8,4 % selon Slaoui [148].

Le sous type Basal correspond à des tumeurs ne présentant ni les récepteurs hormonaux ni HER2 (triple négatif), c'est un sous type où le pronostic est le plus défavorable, il affecte le plus souvent les femmes jeunes dans plusieurs séries (Tableau 60) et présente un pic de rechute avant la deuxième année [173] [174] [175].

	Luminal A	Luminal B	L.B HER ₂ +	HER ₂ +	Triple négatif
Slaoui (Maroc) [148]	52,2	8,4	16	6,6	16
Chukwuemeka et al (USA) [174]	47,4	12,4	8,1		26,5
Montalla et al Italie [175]	24,5	48,2	20,9		7,4
Notre série	13	44	18	5	20

Tableau 60 : Comparaison de la classification moléculaire en fonction des séries

4. Etude des mutations

L'étude moléculaire a permis :

- D'identifier les mutations génétiques à l'origine du cancer du sein.
- De découvrir de nouvelles mutations non décrites jusque-là dans la littérature.

Comme cela a été prévu par le projet de thèse, des mutations dans le gène BRCA1 BRCA2, ont été recherchées et retrouvées chez 07 patientes sur les 18 soit **38,88%**.

27,7% mutations pathogènes supérieure à celle de H.Guendouz 13.5% (5/37) [135]. Les mutations retrouvées n'ont pas pu être recherchées chez les autres membres de la famille, vu les difficultés rencontrées dans la pratique de cet examen.

Deux mutations sont nouvelles, elles ne sont pas encore répertoriées dans les ouvrages référentiels du cancer du sein héréditaire.

4.1. Les mutations des gènes BRCA1

Elles sont les plus fréquentes dans la présente étude et ce sont elles qui sont le plus souvent incriminées dans le cancer du sein.

Cinq mutations différentes ont été diagnostiquées dans ce gène dont deux jamais décrites dans la littérature, représentées par la mutation :

- **Variant hétérozygote C.4477G>T (P .Val 1493 Leu) NM _007294.3**
- **Variant hétérozygote C.3842A>G (P.Gln 1281 Arg)**

Les trois autres mutations retrouvées sont déjà décrites dans la littérature et en Algérie

- **La mutation Hétérozygote c.83-84 del (P.Leu 28 Argfs*12)**
(Patiente N° 14) (Figure 63)

Cette variante a déjà été décrite comme pathogène pour le cancer du sein.
Ce sont des variantes déjà identifiées chez des patientes algériennes (Salhi et al 2006) pour la première fois.

INSERM 13

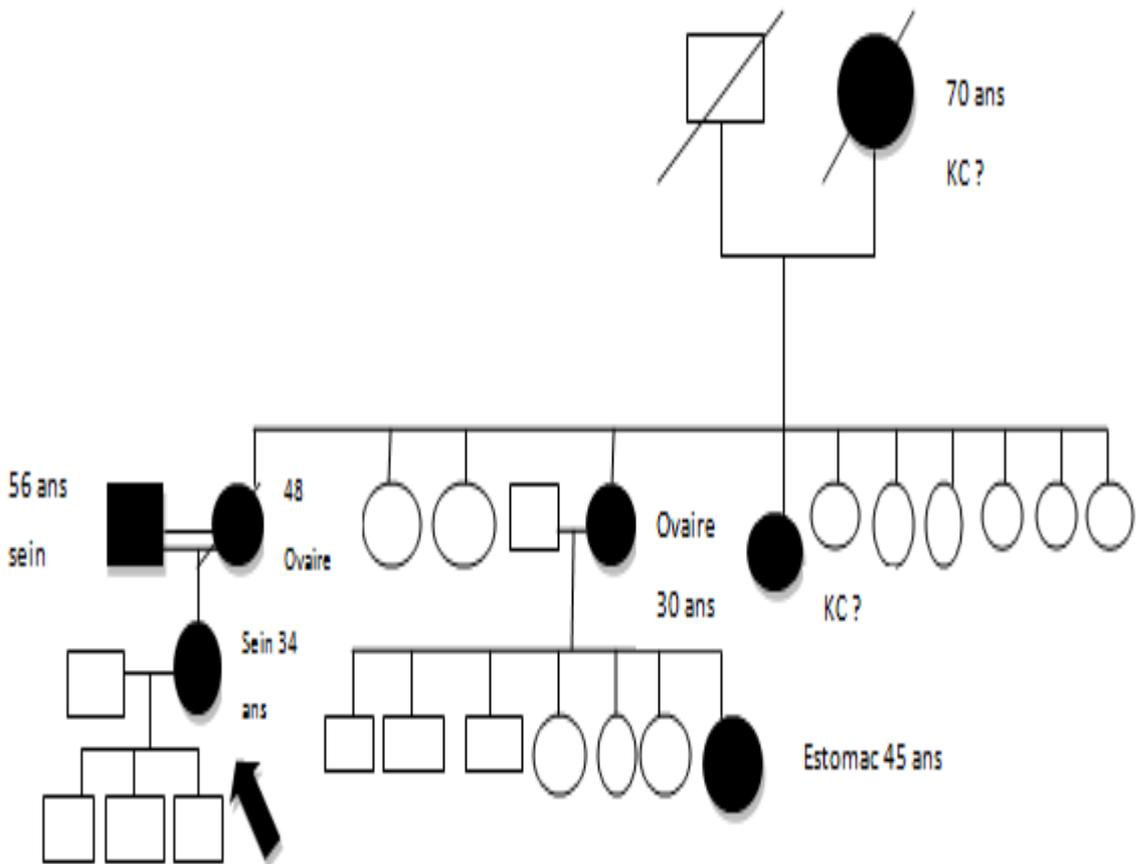


Figure 63 : Arbre généalogique de la patiente Numéro 14

4.2. Les mutations du gène BRCA2

Une mutation du gène BRCA2 déjà décrite dans la littérature auparavant, retrouvé chez deux cas dans notre étude.

- **La mutation Hétérozygote likely pathogenic variant c.380 du P (P.Asp 128 ArgFs* 2)**

(Patiente 6 et 7) (Figure 66) (Figure 67)

Retrouvée pour la 1^{ère} fois en Algérie.

INSERM 19

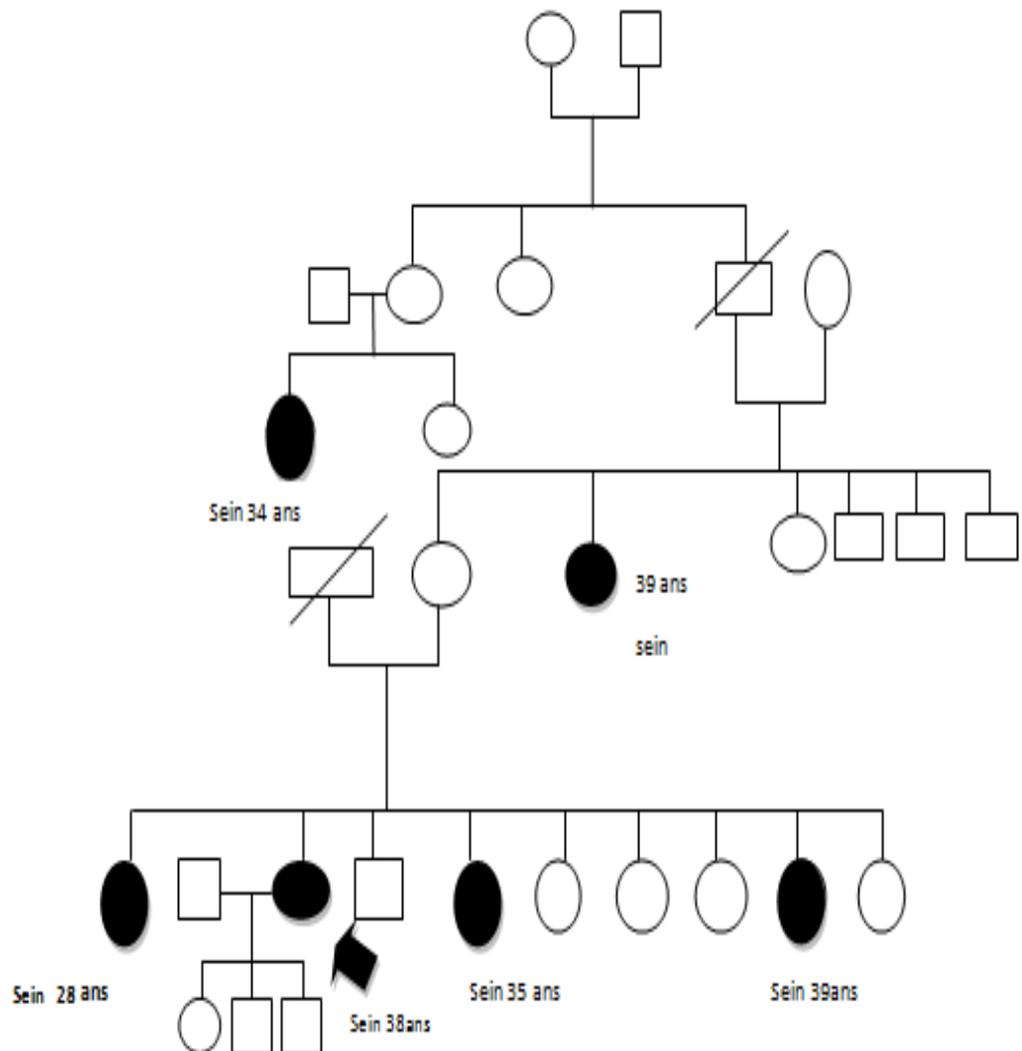


Figure 66 : Arbre généalogique de la patiente Numéro 6

INSERM 13

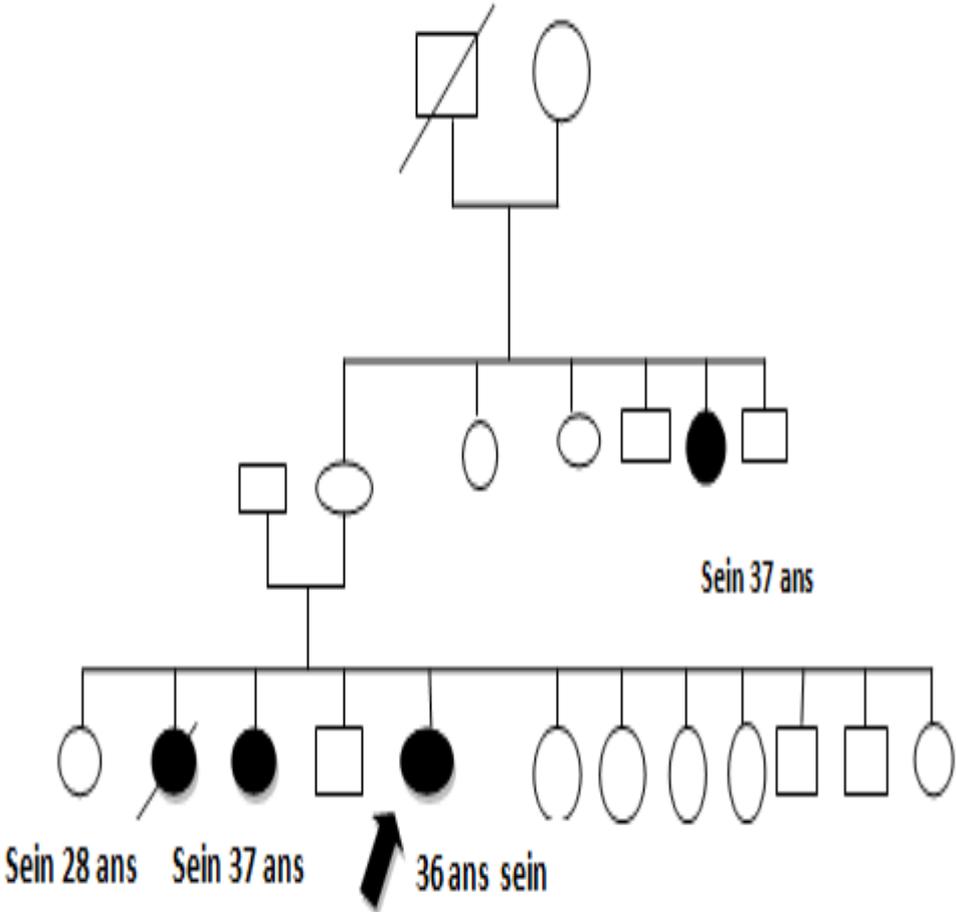


Figure 67 : Arbre généalogique de la patiente Numéro 7

4.3. Les nouvelles mutations sur le gène BRCA 1

- **1^{er} mutation : Hétérozygote variant c.4477G>T (P.VAL 1493 Leu) NM_007294.3**

(Patiente N°5) (Figure 68)

Non encore décrite dans la littérature, cette mutation a été trouvée chez une seule patiente N° 5 originaire et demeurant a Blida, retrouvée sur l'exon 13 du gène BRCA1, d'une signification clinique incertaine à l'état hétérozygote, le diagnostic du syndrome héréditaire de prédisposition au cancer du sein et de l'ovaire est possible et il est recommandé de tester d'autres membres de la famille afin d'évaluer la corrélation de variant génétique avec ce phénotype.

INSERM 26

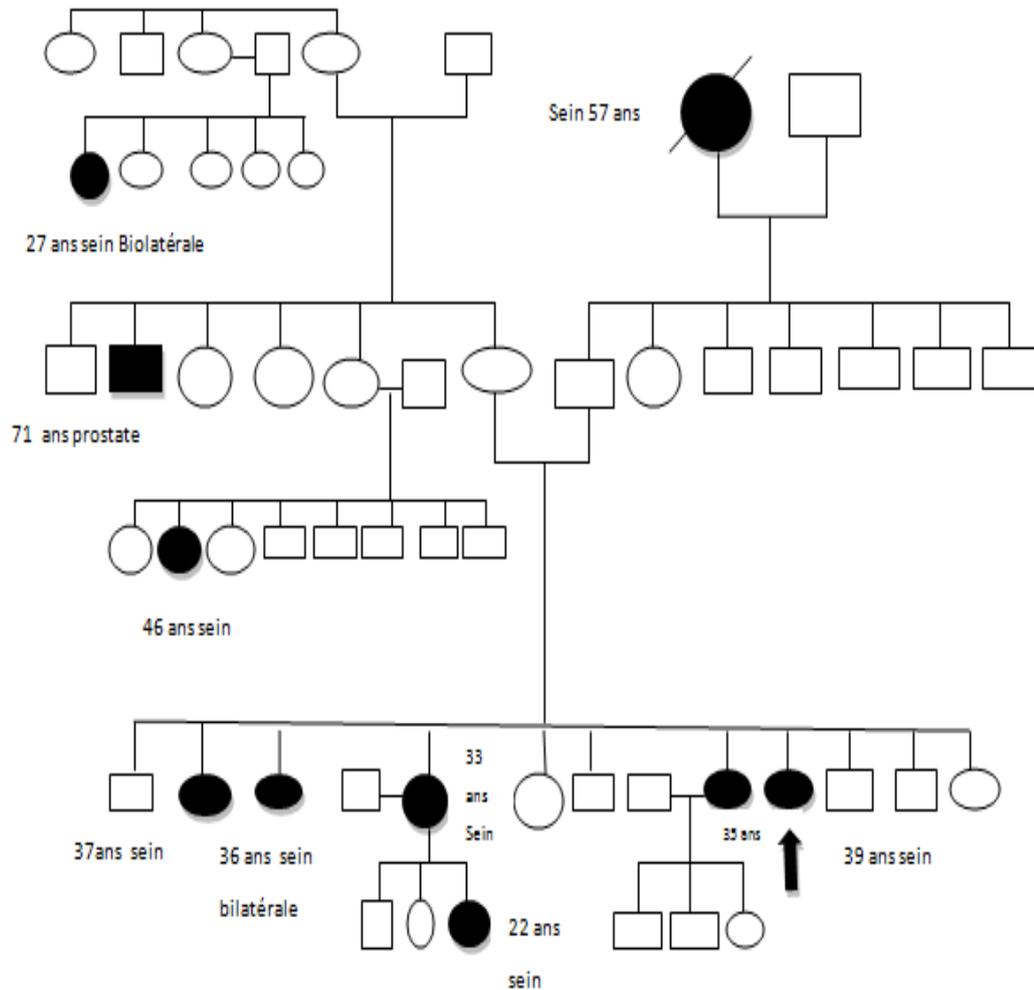


Figure 68 : Arbre généalogique de la patiente Numéro 5

- 2^{ème} mutations **hétérozygote variant c.3842 A>G (P.G /n 1281Arg)**

Retrouvée chez une seule patiente (N°10) (Figure 69), originaire et demeurant à Ain-de-fla c'est aussi une mutation décrite pour la 1^{ère} fois, classée selon les consensus comme une variante incertaine, car décrite pour la 1^{ère} fois.

INSERM 6

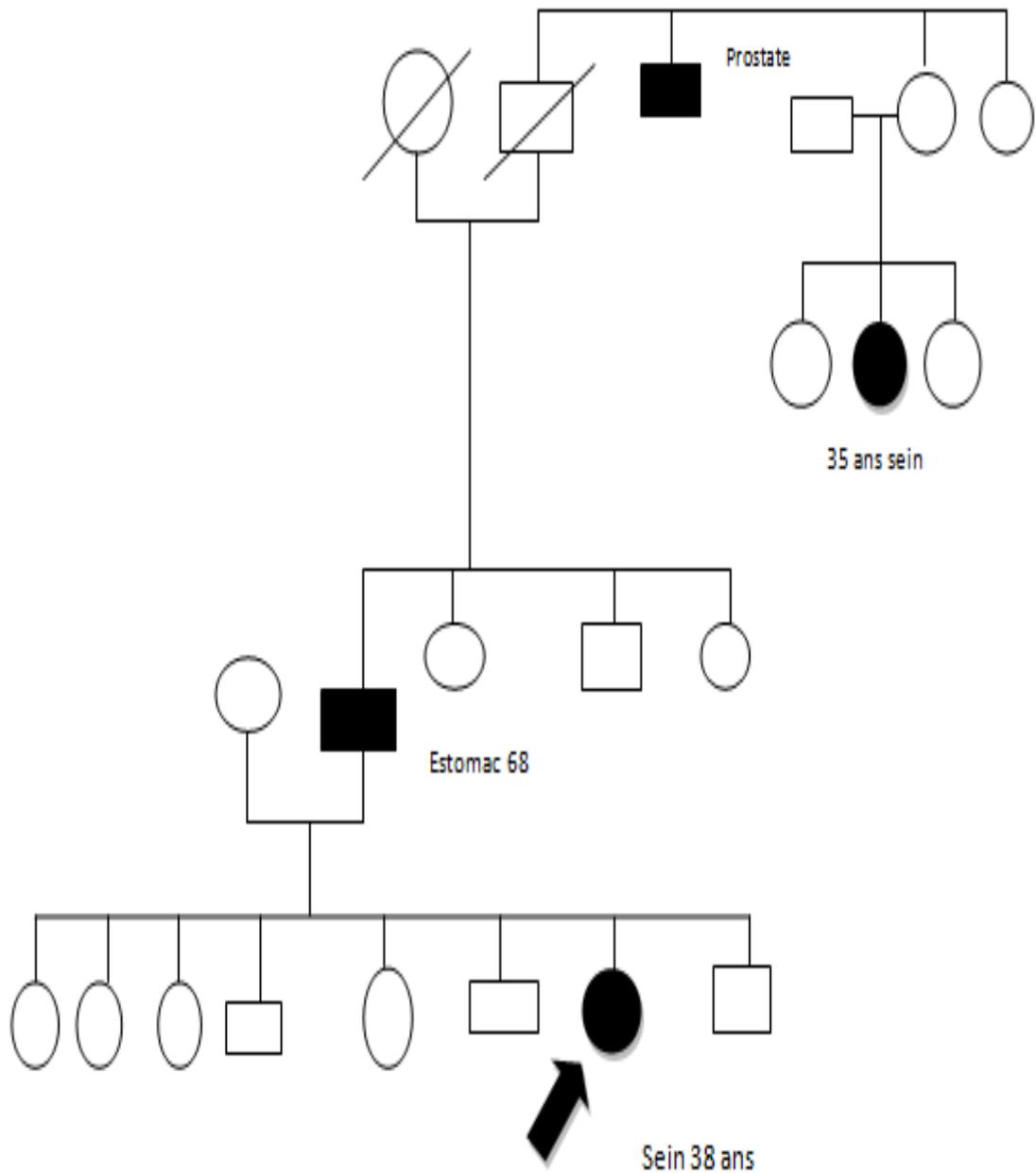


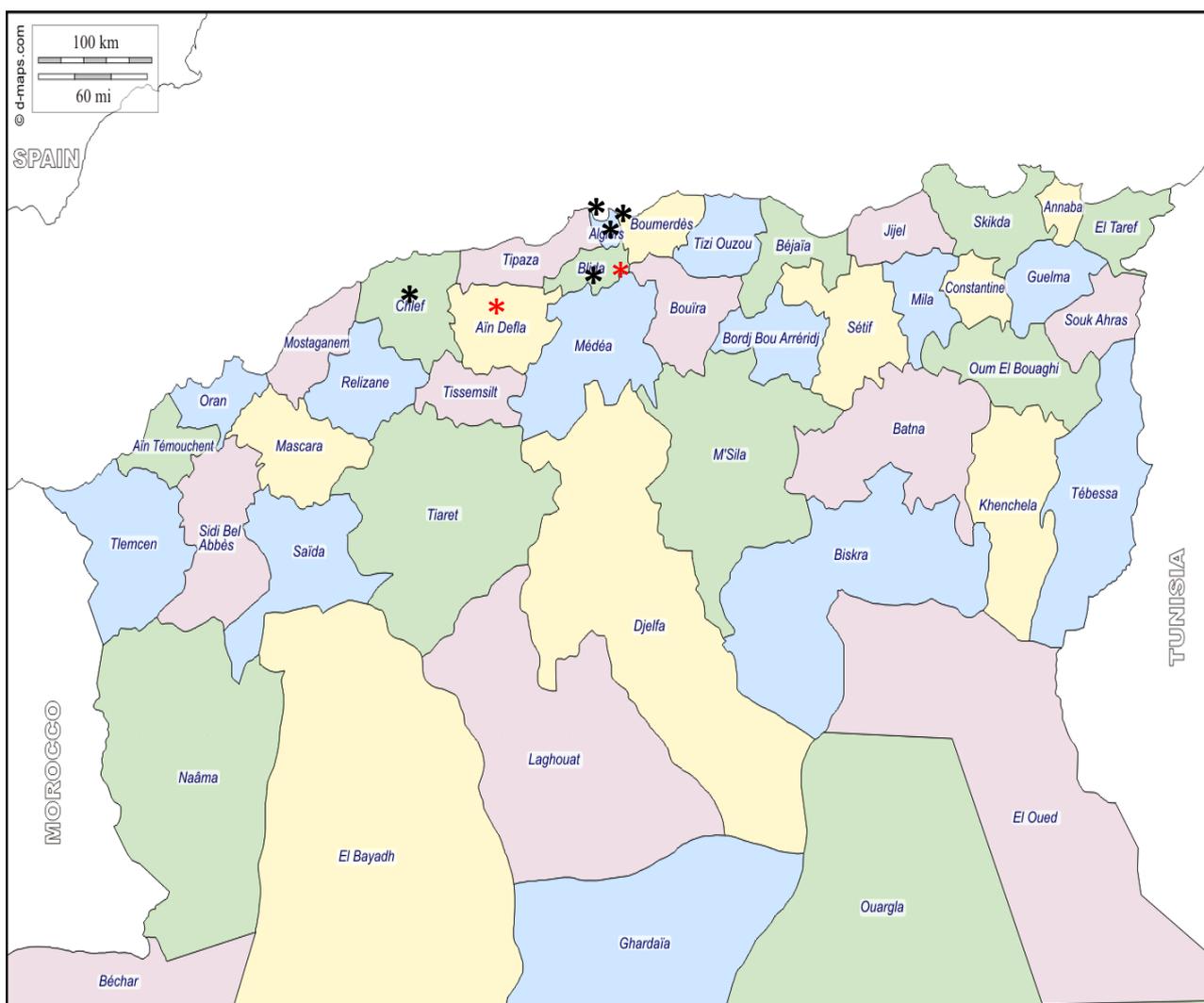
Figure 69 : Arbre généalogique de la patiente Numéro 10

Enfin, en considération de l'actuelle insuffisance des moyens matériels pour réaliser l'étude des mutations génétiques responsables du cancer du sein et d'autres cancers associés, et le pourcentage élevé de mutations génétiques retrouvées chez les patientes jeunes découvertes lors de ce travail, émerge l'importance de l'entreprise de l'enquête génétique chez les femmes jeunes atteintes de cancer du sein.

Ceci permettra entre autre de :

Contribuer à améliorer le conseil génétique sollicité par les patientes et leurs parents et répondre à de nombreuses questions sur le caractère héréditaire du cancer du sein et l'évolution de la pathologie à travers les consultations d'oncogénétique.

En attendant, selon nos résultats, la localisation géographique des mutations retrouvées est la suivante (Figure 70).



**Figure 70 : Distribution géographique des mutations des gènes BRCA1
BRCA2 révélées par notre étude**

*mutation déjà décrites

*les nouvelles mutations jamais encore décrites dans le monde.

5. Etude des corrélations entre les différents paramètres étudiés

L'un des aspects les plus intéressants de cette étude est le test de corrélation.

- Etude des corrélations: RE/RP, RE/taille tumorale, taille tumorale/Ki67

Nous constatons que l'analyse de régression linéaire des RE en fonction des PR montre qu'il existe une corrélation positive entre les récepteurs oestrogéniques et progestérone. Cette liaison est significative et elle est quantifiée par le coefficient de corrélation « r » dans notre cas ($r=0.6$) avec une significativité $p<0,0001$ (Figure 71).

Nous constatons aussi pour l'analyse de la taille tumorale en fonction de la surexpression du Ki67% une corrélation négative ($r= - 0,08$) mais non significative ($p=0,27$) (Figure 72). De même nous constatons pour l'analyse de régression linéaire des récepteurs oestrogéniques en fonction de la taille tumorale qu'il existe une corrélation faiblement positive ($r=0,08$) mais non significative ($p=0,32$) (Figure 73).

Le tableau ci-dessous montre une synthèse de toutes les corrélations possibles entre les variables quantitatives de l'étude. Les valeurs en rouge reflètent les corrélations significatives indiquant la valeur du coefficient de corrélation « r » et la P valeur « P » (Tableau 61)

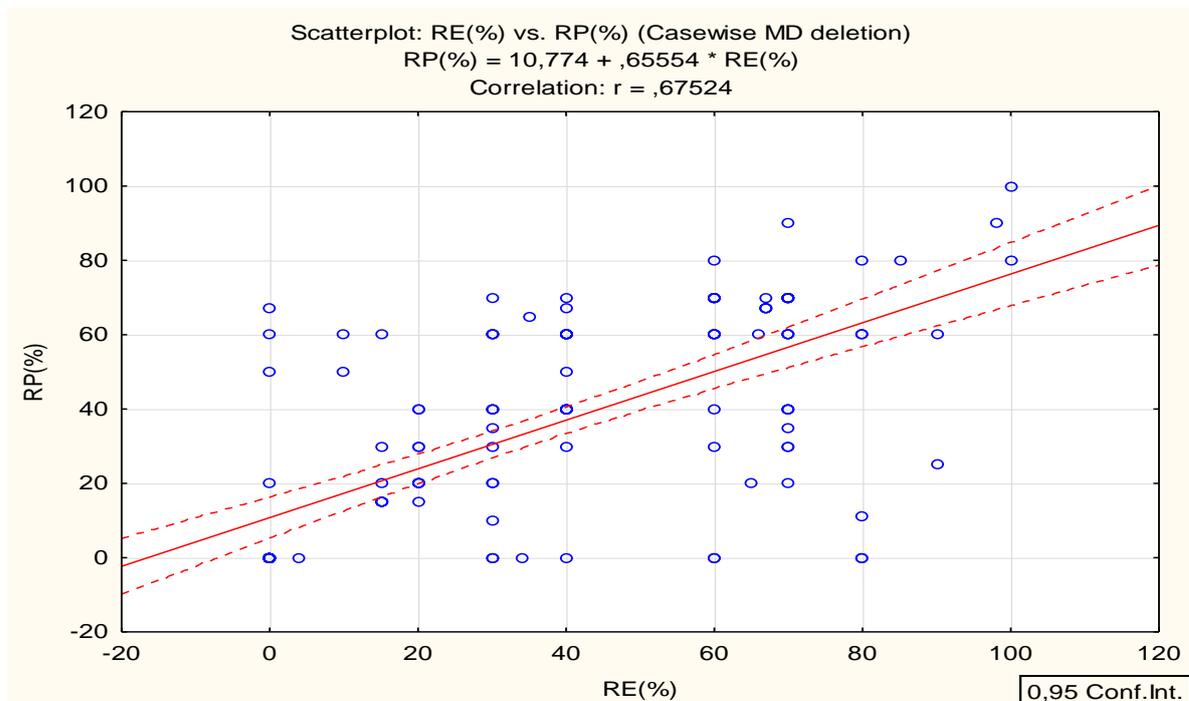


Figure 71: Corrélation RE/RP

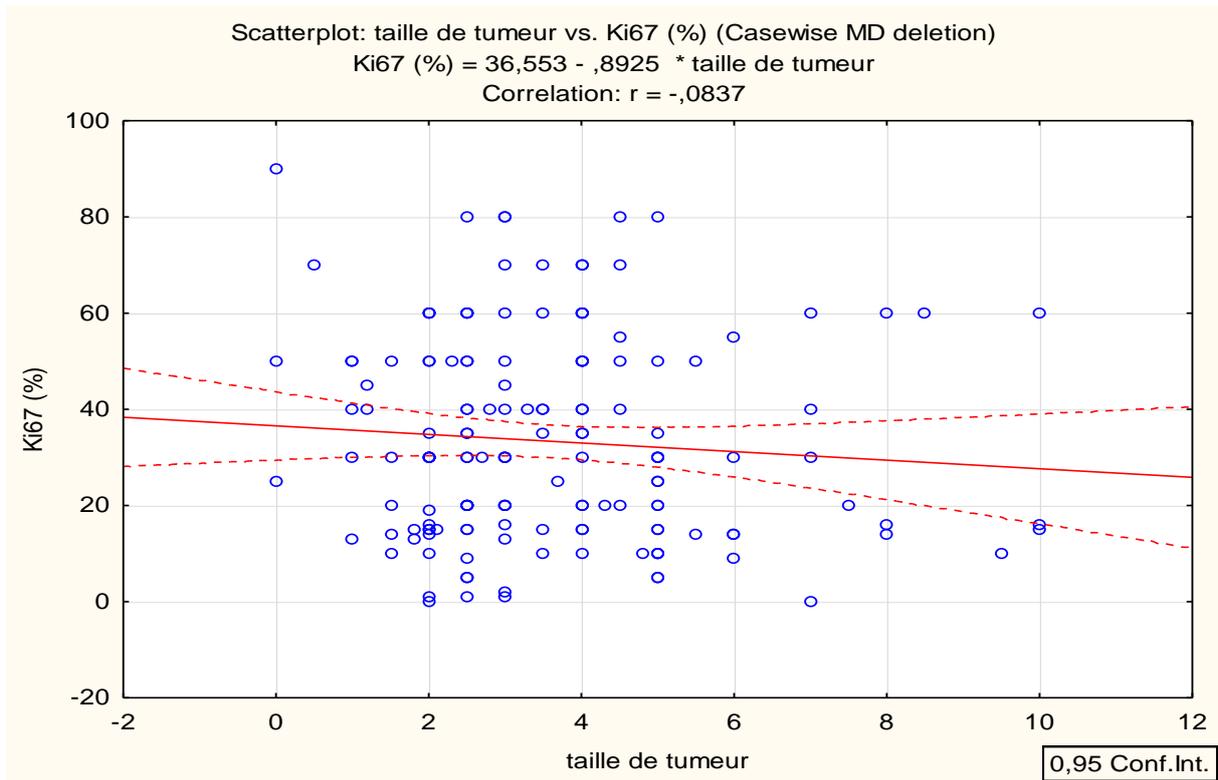


Figure 72 : Corrélation taille tumoral/Ki67

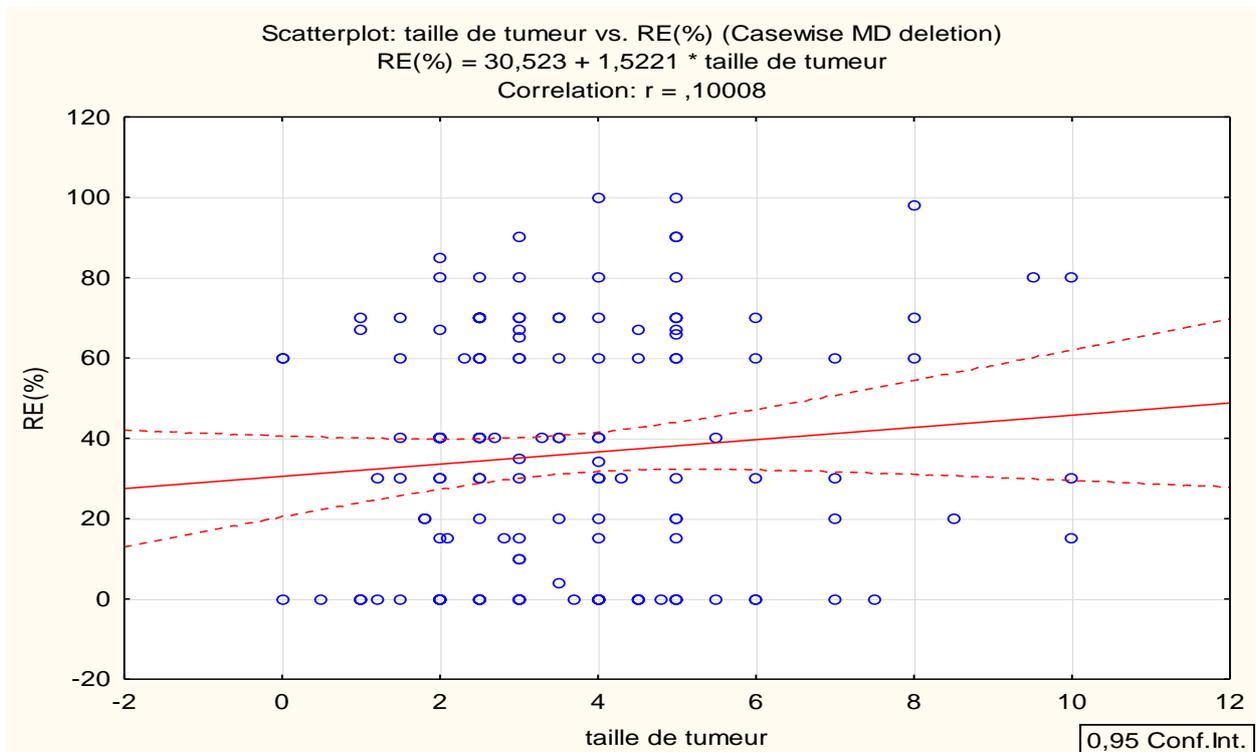


Figure 73: Corrélation RE/taille de la tumeur

Variable	Correlations (Spreadsheet59)										
	Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=142 (Casewise deletion of missing data)										
	Age (ans)	poids	taille	IMC (kg/m2)	tour de taille	RT/H	RE(%)	RP(%)	Ki67 (%)	taille de tumeur	nb de gg infiltrés/nb gg prélevés
Age (ans)	1,0000	,1647	-,1709	,2461	,1730	,0934	,1149	,1059	-,0050	,0352	,0564
	p=---	p=,050	p=,042	p=,003	p=,039	p=,269	p=,173	p=,210	p=,953	p=,677	p=,505
poids	,1647	1,0000	,2863	,9053	,6732	,1197	-,0173	-,0781	,1300	-,0213	-,0868
	p=,050	p=---	p=,001	p=0,00	p=0,00	p=,156	p=,838	p=,356	p=,123	p=,801	p=,304
taille	-,1709	,2863	1,0000	-,1418	,1697	-,0166	-,1447	-,1688	,0279	-,1078	-,1348
	p=,042	p=,001	p=---	p=,092	p=,043	p=,844	p=,086	p=,045	p=,742	p=,201	p=,110
IMC (kg/m2)	,2461	,9053	-,1418	1,0000	,6253	,1363	,0350	-,0065	,1188	,0216	-,0293
	p=,003	p=0,00	p=,092	p=---	p=,000	p=,106	p=,679	p=,939	p=,159	p=,798	p=,729
tour de taille	,1730	,6732	,1697	,6253	1,0000	,6547	-,0908	-,0733	,0907	-,0015	-,1044
	p=,039	p=0,00	p=,043	p=,000	p=---	p=,000	p=,283	p=,386	p=,283	p=,986	p=,216
RT/H	,0934	,1197	-,0166	,1363	,6547	1,0000	-,0935	-,0554	-,0385	-,0336	-,0957
	p=,269	p=,156	p=,844	p=,106	p=,000	p=---	p=,268	p=,512	p=,649	p=,691	p=,257
RE(%)	,1149	-,0173	-,1447	,0350	-,0908	-,0935	1,0000	,6752	-,0960	,0829	,0135
	p=,173	p=,838	p=,086	p=,679	p=,283	p=,268	p=---	p=0,00	p=,256	p=,327	p=,873
RP(%)	,1059	-,0781	-,1688	-,0065	-,0733	-,0554	,6752	1,0000	-,0824	-,0498	,0346
	p=,210	p=,356	p=,045	p=,939	p=,386	p=,512	p=0,00	p=---	p=,329	p=,556	p=,683
Ki67 (%)	-,0050	,1300	,0279	,1188	,0907	-,0385	-,0960	-,0824	1,0000	-,0918	-,1210
	p=,953	p=,123	p=,742	p=,159	p=,283	p=,649	p=,256	p=,329	p=---	p=,277	p=,151
taille de tumeur	,0352	-,0213	-,1078	,0216	-,0015	-,0336	,0829	-,0498	-,0918	1,0000	,1391
	p=,677	p=,801	p=,201	p=,798	p=,986	p=,691	p=,327	p=,556	p=,277	p=---	p=,099
nb de gg infiltrés/nb gg prélevés	,0564	-,0868	-,1348	-,0293	-,1044	-,0957	,0135	,0346	-,1210	,1391	1,0000
	p=,505	p=,304	p=,110	p=,729	p=,216	p=,257	p=,873	p=,683	p=,151	p=,099	p=---

Tableau 61 : corrélation entre différents paramètres

- Cette constatation nous permet de conclure que les tumeurs diagnostiquées à un stade précoce sont de meilleurs pronostics avec un Ki 67 bas (Figure 72).

- **L'analyse des correspondances multiples cancer du sein et habitude alimentaire**

Selon notre enquête menée auprès de nos patientes sur leurs habitudes alimentaires (questionnaire - partie alimentation - en annexes 10), des corrélations ont été faites par des procédés bioinformatiques selon le logiciel STATISTICA version 8.0 et le logiciel Graph Pad Prism version 5.0).

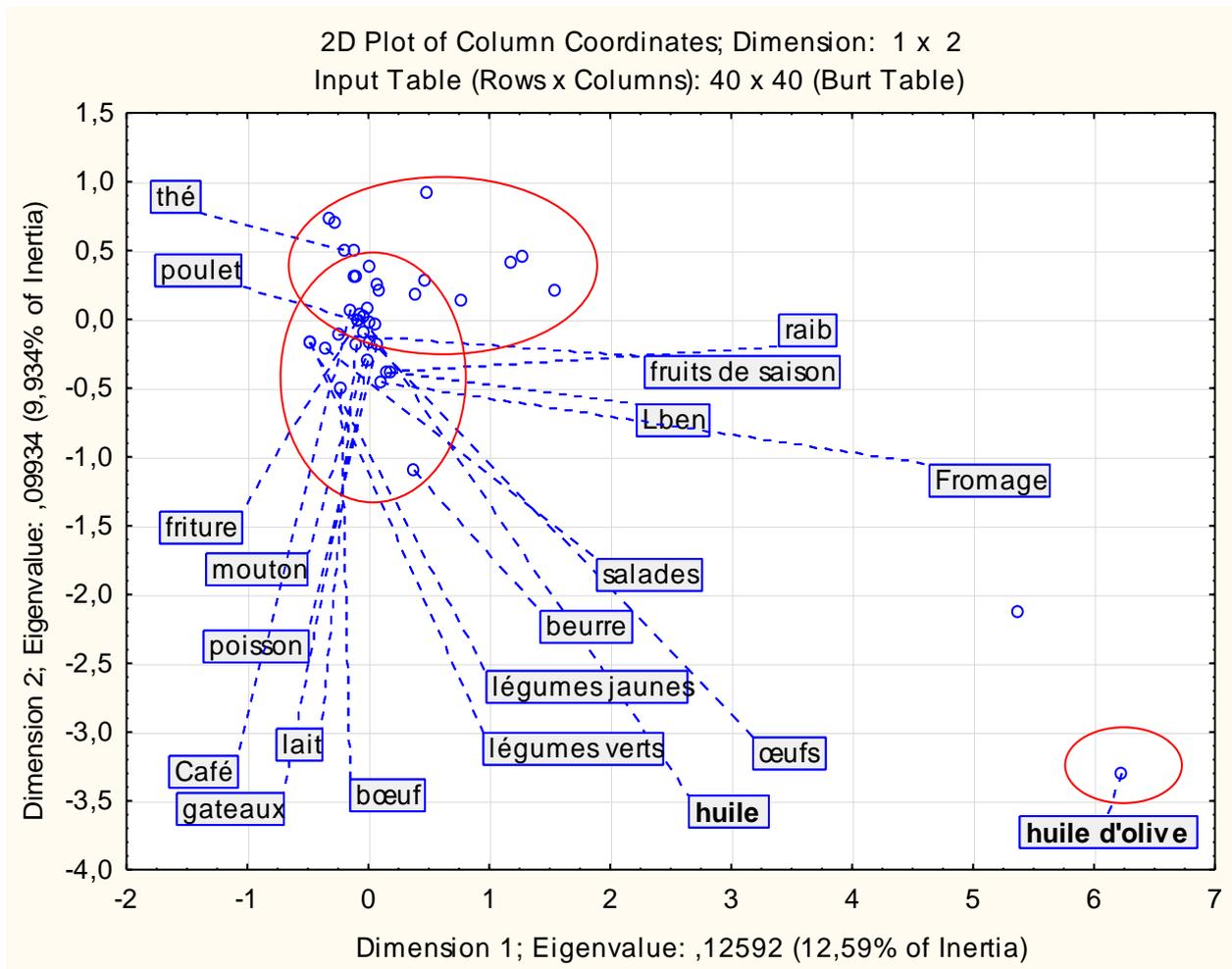


Figure 74 : L’analyse des correspondances multiples cancer du sein et habitudes alimentaires

Ce dernier nous permet de regrouper les aliments de consommation fréquente par nos patientes. Théoriquement, ces aliments peuvent être considérés comme potentiellement à risque, ils sont superposés au terrain génétique, puisqu’ils représentent un facteur commun à toutes nos malades (Figure 74).

L’analyse des correspondances multiples (ACM) montre un regroupement de tous les aliments sauf pour l’huile d’olive qui selon notre étude est l’aliment le moins consommé chez nos patientes. Nous pouvons ainsi suggérer que l’huile d’olive pourrait être un facteur Protecteur (Figure 74).

Le rôle de l’alimentation semble également prépondérant dans notre série. Il semble d’après notre analyse que la consommation des corps gras d’origine animale multiplie le risque de survenue de cancer du sein chez les femmes jeunes (Figure 74).

Aussi nous constatons, que même avec une consommation de légumes qui est reconnue comme un facteur protecteur par la plupart des études, ne semble pas avoir un effet protecteur (Figure 74).

- L'Etude des composantes multivariées : faite par rapport RE, RP, Ki 67 et par rapport au score INSERM

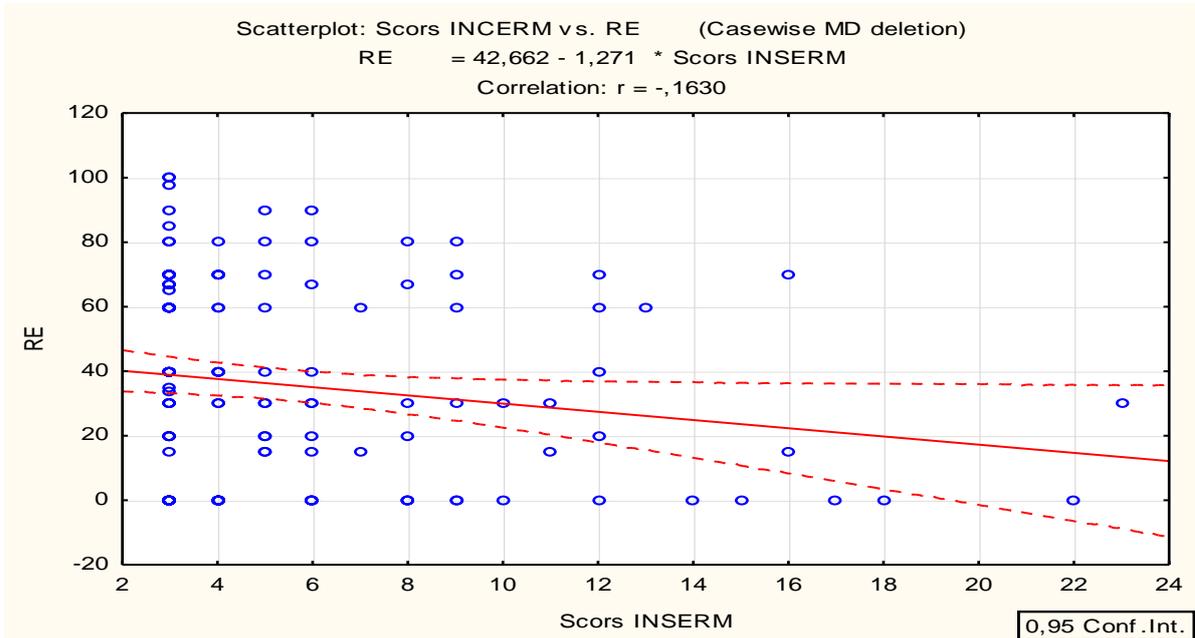


Figure 75 : Corrélation score INSERM et RE

L'analyse de la régression linéaire entre le score INSERM et l'IMC, tour de Taille, Rapport T/H, âge, RE, RP, Ki 67 et la taille tumorale, a montré une corrélation faiblement positive significative avec (P<0 .005) (Tableau 62).

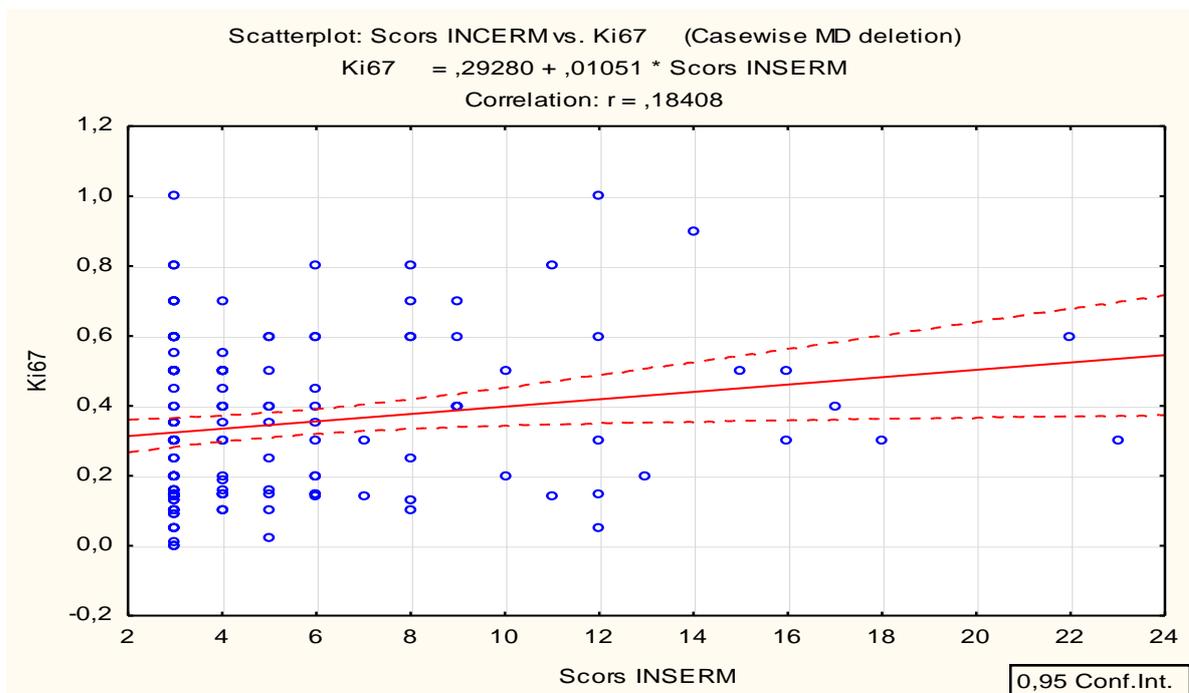


Figure 76 : Corrélation score INSERM et Ki 67

Correlations Marked correlations are significant at $p < ,05000$ N=151								
	IMC (kg/m2)	Tour de taille cm	Rapport T/H	Age (ans)	RE	RP	Ki67	Taille de tumeur
Scors INSERM	$r=-0,0027$	$r=0,1178$	$r=0,1144$	$r=-0,134$	$r=-0,163$	$r=-0,1689$	$r=0,1841$	$r=-0,0210$
	$p=0,974$	$p=0,150$	$p=0,162$	$p=0,100$	$p=0,046$	$p=0,038$	$p=0,024$	$p=,798$

Tableau 62 : étude de la corrélation entre le score INSERM et RE RP Ki 67 et la taille tumorale

- L'Etude des composantes multivarié : faite par rapport à la distribution géographique et le score INSERM

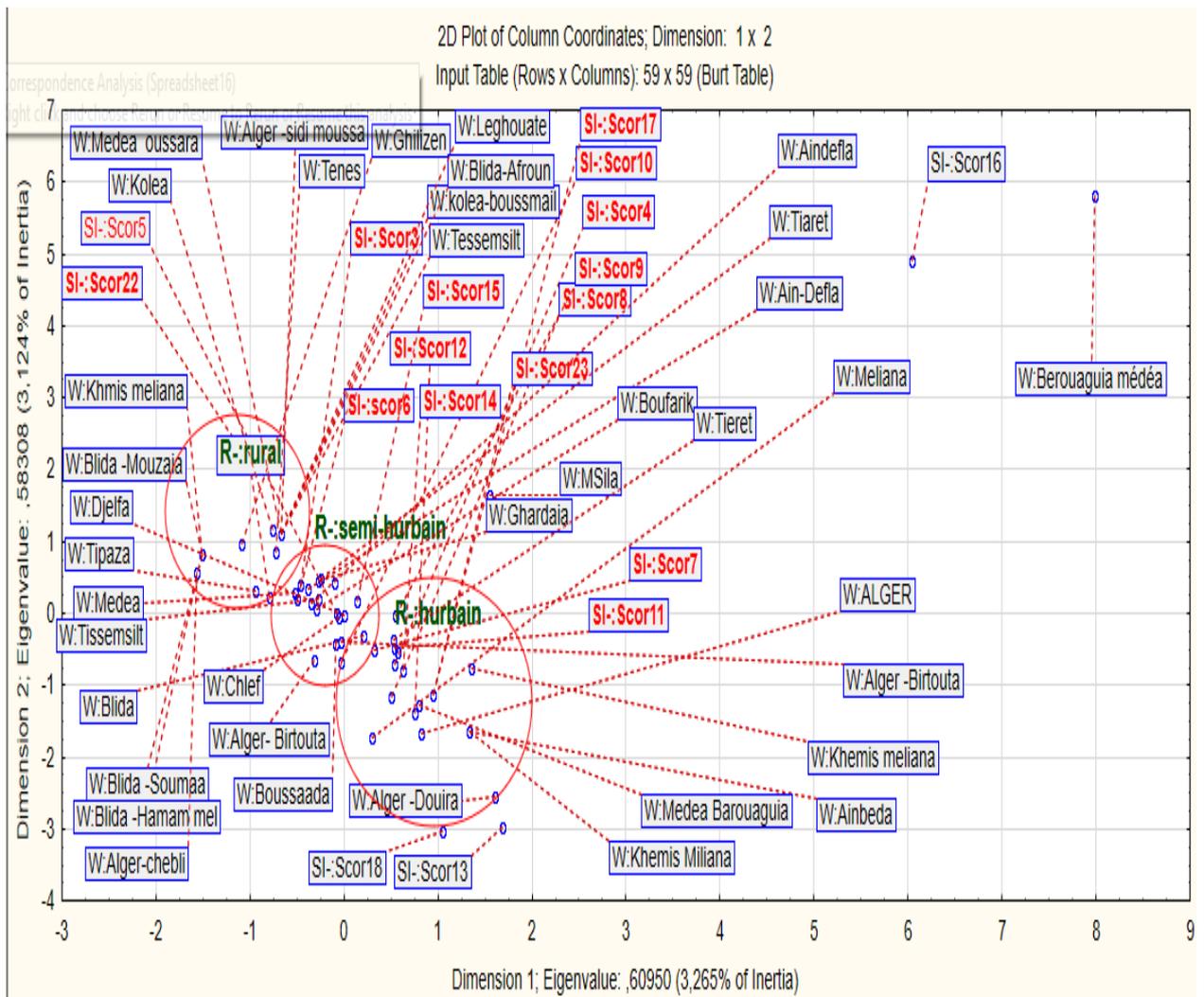


Figure 77 : L'analyse des correspondances multiples cancer du sein score INSERM distribution géographique

Il existe une corrélation faiblement positive entre le score INSERM et la distribution géographique (Rural- Semi urbain-urbain) qui laisse suggérer que probablement chaque groupe de patientes est exposé aux mêmes agents mutagènes selon leur lieu de résidence et pour les deux cas qui s'éloigne des groupes probablement il s'agit d'autres mutations (Figure77).

- **L'Etude des composantes multivariée : faite par rapport au profil anatomopathologique et le score INSERM**

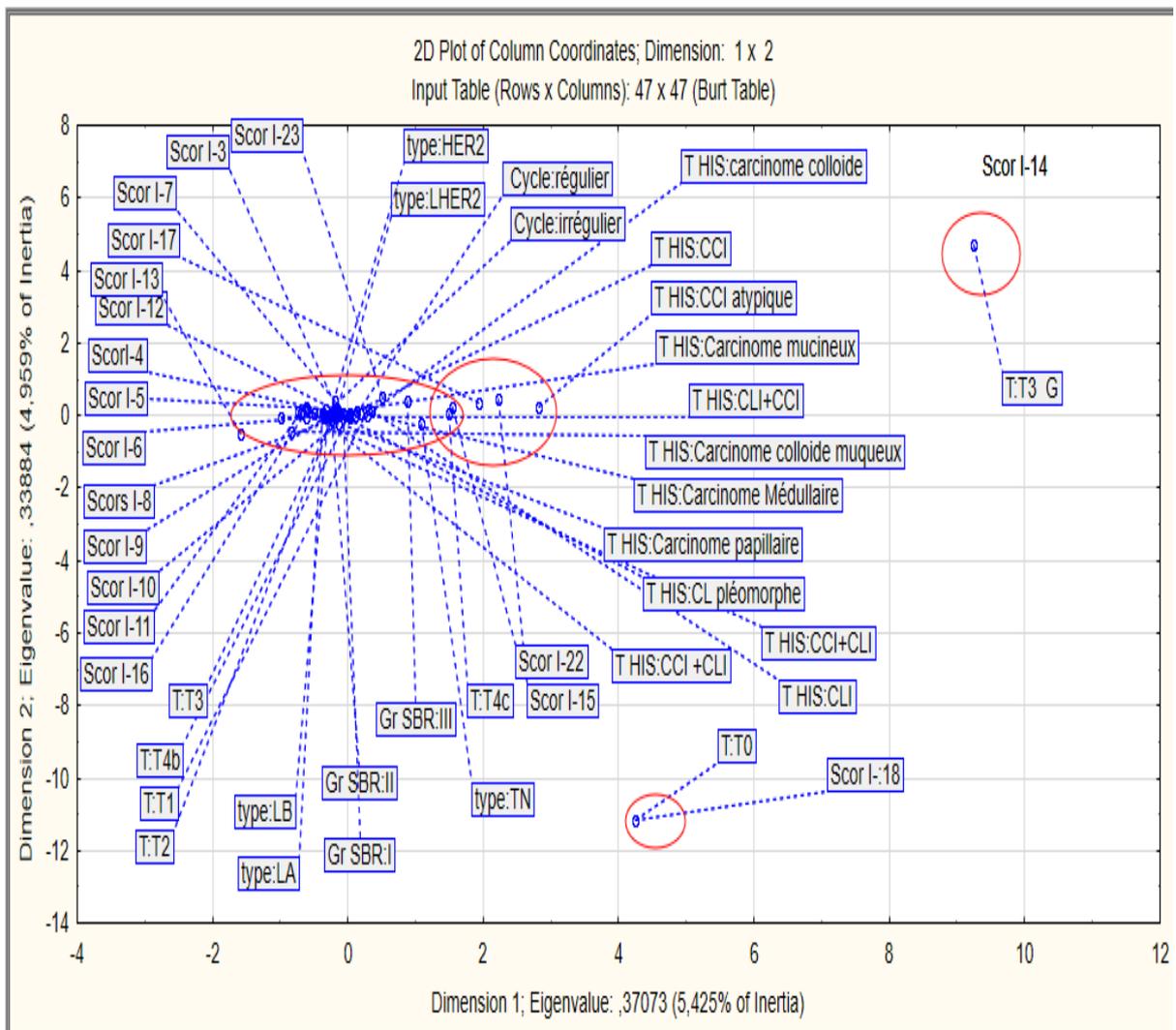


Figure 78 : L'analyse des correspondances multiples cancer du sein score INSERM et le profil anatomo-pathologique et immuno-histochimique

On observe quatre niveaux de regroupement ce qui laisse supposer que probablement il existe des mutations différentes (Figure 78).

CONCLUSION

ET

PERSPECTIVES

Il ressort de notre travail que le cancer du sein chez la femme jeune est en constante augmentation d'après les registres de cancer de Blida.

Ce travail sur le cancer du sein chez les femmes jeunes âgées de moins de 40 ans nous a permis de distinguer ses différentes caractéristiques, épidémiologiques avec précision des facteurs de risques, avec précision de son aspect clinique, histologique, et moléculaire.

L'étude des facteurs de risque du cancer du sein chez les femmes jeunes a permis de confirmer le rôle de certains facteurs, à partir d'une comparaison par rapport à la littérature, la puberté précoce, la nulliparité, l'âge tardif à la 1ère grossesse menée à terme, et surtout la présence des antécédents familiaux de néoplasie du sein au premier degré. L'obésité retrouvée chez 28,6% (IMC \geq 30) des cas, n'augmente pas le risque du cancer du sein chez la femme jeune.

Le rôle des facteurs alimentaires semble également prépondérant dans notre population, surtout en rapport avec la consommation de corps gras d'origine animale.

Ces résultats devront être confirmés par des enquêtes nutritionnelles plus approfondies, car notre étude n'ayant recherché que la fréquence de consommation de certains aliments.

Nos résultats sur le plan clinique et histologique et IHC, rejoignent ceux des différentes autres études, plaidant en faveur des formes plus évoluées, diagnostiquées tardivement, une taille tumorale plus importante, un envahissement ganglionnaire fréquent, un grade histologique souvent élevé, l'indice de prolifération plus élevé et la sur-expression de l'HER2 plus important.

Fait encore plus remarquable de ce travail, le pourcentage important des mutations génétiques sur les gènes BRCA1 BRCA2 38.88 % (7/18), et la découverte de deux nouvelles mutations non décrites dans les différentes bases de données des mutations concernant le cancer du sein ont été rapportées dans cette étude, qui a concerné le gène BRCA1.

En perspective

Il est très important d'élargir cette étude génétique chez les femmes jeunes avec prédisposition héréditaire, afin de pouvoir initier des études épidémiologiques qui déterminera d'une part la prévalence de cas de mutations dans la population algérienne, et d'autre part il serait intéressant de reconsidérer les indications du dépistage chez les femmes jeunes, notamment devant la fréquence croissante de ce cancer chez la femme jeune de pronostic réservé, et de la fréquence élevée de cas familiaux, confirmée dans notre cohorte. Il est nécessaire d'adopter une prise en charge pluridisciplinaire et de diagnostiquer la maladie à un stade précoce.

A la lumière de notre présent travail, nous pouvons dire qu'il est plus que nécessaire, de disposer dans notre pays de conseil génétique, à travers des consultations d'oncogénétique, et de tests génétiques pour la recherche de mutations germinales et sporadiques sur les gènes majeurs de prédisposition au cancer du sein BRCA1 BRCA2 chez les familles à risque, et faire une prévention familiale.

ANNEXES

ANNEXE

Classification de l'American College of Radiology (ACR) (Annexe1)

ACR=0	Des investigations complémentaires sont nécessaires. Le diagnostic est en attente que le bilan d'imagerie soit complété et permette une classification définitive
ACR=1	Mammographie normale
A C R = 2	<ul style="list-style-type: none"> • Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire : • Opacité ronde avec macrocalcifications (ADF ou kyste, GG. intramammaire • Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en écho • Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux) • Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture • Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.) • Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques • Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses
ACR=3	<p>Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé • Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome • Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie • Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse

Annexe

ACR=4	<ul style="list-style-type: none">• ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :• Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales• Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses• Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses• Image(s) spiculée(s) sans centre dense• Opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume• Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable• Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s)
ACR=5	<p>Anomalie évocatrice d'un cancer:</p> <p>Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou irrégulières, nombreuses et groupées</p> <p>Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité</p> <p>Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre</p> <p>Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers</p> <p>Opacité spiculée à centre dense</p>

Classification Breast Imaging Reporting and Database System (BI-RADS) (Annexe2)

Breast Imaging Reporting and Database System (BI-RADS)		
Category	<u>Assessment</u>	Follow-up
0	Need additional imaging evaluation	Additional imaging needed before a category can be assigned
1	Negative	Continue annual screening mammograms (for women over age 40)
2	<u>Benign</u> (noncancerous) finding	Continue annual screening mammograms (for women over age 40)
3	Probably benign	Receive a 6-month follow-up mammogram
4	Suspicious abnormality	May require biopsy
5	Highly suggestive of <u>malignancy</u> (cancer)	Requires biopsy
6	Known biopsy-proven malignancy (cancer)	Biopsy confirms presence of cancer before treatment begins

Classification de Le Gal (Annexe 3)

Type Le Gal	Aspects mammographiques	Interprétation
Type 1	<ul style="list-style-type: none"> Microcalcifications annulaires rondes à centre clair radio-transparentes. 	<ul style="list-style-type: none"> Elles correspondent dans tous les cas à une pathologie bénigne de galactophorite ectasiant, de microkyste, de liponécrose, dépôts calciques stratifiés circulaires dans l'épaisseur de la paroi de galactophores dilatés.
Type 2	<ul style="list-style-type: none"> microcalcifications punctiformes, rondes, pleines, radio-opaques, aux contours réguliers et arrondis, 	<ul style="list-style-type: none"> Dans 20% des cas, il s'agit de lésions malignes ; dans 20% des cas, il s'agit de lésions frontières ; dans 60% des cas, il s'agit de lésions bénignes.
Type 3	<ul style="list-style-type: none"> microcalcifications poussiéreuses, trop fines pour préciser leur forme elles donnent une image de semis de poudre calcaire. 	<ul style="list-style-type: none"> Des lésions bénignes (50%) ; des lésions malignes (50%)
Type 4	<ul style="list-style-type: none"> microcalcifications punctiformes irrégulières aux contours anguleux, différents d'une microcalcification à l'autre. 	<ul style="list-style-type: none"> Dans 70% des cas, il s'agit de lésions malignes
Type 5	<ul style="list-style-type: none"> microcalcifications vermiculaires, elles ont la forme d'un bâtonnet souvent irrégulier. 	<ul style="list-style-type: none"> 100 % de lésions malignes; dans la majorité des cas, il s'agit d'un comédo-carcinome.

Classification histologique de l'OMS 2012 (Annexe 4)

Tumeurs épithéliales non infiltrantes :

- Carcinome canalaire in situ (ou intracanaulaire) CCIS
- Néoplasie lobulaire
 - Carcinome lobulaire in-situ
 - Carcinome lobulaire in-situ pléomorphe
 - Hyperplasie lobulaire atypique

Tumeurs épithéliales infiltrantes :

- Carcinome infiltrant de type non spécifique (canaulaire TNS)
 - * Carcinome pléomorphe
 - * Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
 - * Carcinome avec aspects choriocarcinomateux
 - * Carcinome avec aspects mélanocytaires
- Carcinome lobulaire infiltrant
 - Carcinome lobulaire classique
 - Carcinome lobulaire solide
 - Carcinome lobulaire alvéolaire
 - Carcinome lobulaire pléomorphe
 - Carcinome lobulaire mixte
- Carcinome tubuleux
- Carcinome cribriforme
- Carcinome mucineux
- Carcinome avec des aspects médullaire
 - Carcinome médullaire
 - Carcinome médullaire atypique
 - Carcinome infiltrant NST avec aspects médullaire
- Carcinome à différenciation apocrine
- Carcinome à cellules en bague à chaton.
- Carcinome micro
 - papillaire infiltrant
- Carcinome métaplasique de type non spécifique
 - Carcinome adénosquameux de bas grade.
 - Carcinome métaplasique de type Fibromatosis-like.
 - Carcinome épidermoïde.
 - Carcinome à cellules fusiformes.
 - Carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse
- Différenciation chondroïde
- Différenciation osseuse
 - Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive
 - Carcinome myoépithéliale

Types rares :

-Carcinome avec aspects neuroendocrines

* Tumeur neuroendocrine bien différencié.

* Carcinome neuroendocrine peu différencié (carcinome à petites cellules)

* Carcinome avec différenciation neuroendocrine

-Carcinome sécrétoire

-Carcinome papillaire infiltrant

-Carcinome à cellules acineuses

-Carcinome mucoépidermoïde

-Carcinome polymorphe

-Carcinome oncocytique

-Carcinome à cellules riches en lipides.

-Carcinome à cellules claires riches en glycogène.

-Carcinome à cellules sébacées

-Tumeurs type glandes salivaires

•Cylindrome

•Hidradénome à cellule clair

Classification Histo-pronostique d'Elston-Ellis (Annexe 5)

Différenciation tubulo-glandulaire: proportion de tubes ou de glandes dans la Tm (en % de surface tumorale)	COTES
> 75 % : Tumeur bien différenciée	1
10-75 %: Tumeur moyennement différenciée	2
2 < 10 % : Tumeur peu différenciée	3
Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie	
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents	3
Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x 400)	
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
Score total par addition des 3 paramètres (SBR)	
GRADE I	3-4-5
GRADE II	6-7
GRADE III	8-9

Score d'Allred (Annexe 6)

Marquage nucléaire	Intensité
Pas de marquage 0	
< 1% 1	Faible 1
1-10% 2	Modéré 2
11-33% 3	Fort 3
34-66% 4	
67-100% 5	

Total des scores : 0-2 négatif

≥ 3 Positif

Critères d'interprétation du marquage immuno-histochimique d'HER2 selon les recommandations de l'ASCO 2013 (Annexe7)

Score Marquage

Interprétation 0 Absence ou ≤10% cellules positives **Négatif**

1+ Marquage membranaire incomplet faible **Négatif**

2+ Marquages membranaires incomplets modérés à fort. > 10% Cas douteux

Marquage membranaire complet modéré > 10%

Marquage membranaire complet fort < 10%

3+ Marquage membranaire complet intense > 10% **Positif**

Classification clinique TNM(Annexe 8)

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM".

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) : carcinome canalaire in situ
- Tis (CLIS) : carcinome lobulaire in situ
- Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

T1 : tumeur 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : micro-invasion 1 mm dans sa plus grande dimension

- 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 soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)

- T4a : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire Ganglions lymphatiques régionaux

pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)

N0 : absence 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 immuno-histo-chimique négative
- 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)⁶⁴
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et 2 mm

Annexe

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et 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

Classification par stade UICC

0 Tis N0 M0

I T1 N0 M0

IIA T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

IIB T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

IIIA T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

IIIB T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

IIIC Tous T N3 M0

IV Tous T Tous N M1

Classification moléculaire (Annexe 9)

	RH	HER 2	Ki 67
Luminal A	Positif(S cor- élevé)	Négatif	<14%
Luminal B	Positif	Négatif	>14%
HER 2 HER2/Luminal B	Négatif Positif	Positif positif	Taux élevé
Triple Négatif	Négatif	Négatif	Taux élevé

FICHE TECHNIQUE (Annexe 10)

Nom	N° dossier
Prénom	Télé
Age	Profession

Lieu de résidence

Dispersion		
Rural	Semi-urbain	Urbain
Niveau socio-économiques		
Bas	Moyen	Bon

Niveau d'instruction
Analphabète
Primaire
Moyen
Supérieur

Statut marital
Célibataire
Mariée
Divorcée
Veuve

Activité génitale	
Age à la puberté	
Caractéristique du cycle (on parlera de cycles réguliers si ceux-ci sont réguliers dans plus de 80% des cas)	
Régulier	Irrégulier
Si cycle régulier, préciser la durée (en jours)	
Durée des règles	

Grossesse et contraception
Age à la première grossesse
Nombre d'avortement
Nombre total d'enfants nés vivants
Age à la première grossesse menée à terme
Age à la dernière grossesse
Durée globale d'allaitement (exprimée en mois)
Nombre de grossesse avec abcès de sein (nb)
Intervalle maximum entre deux grossesses (exprimé en mois)
Intervalle minimum entre deux grossesses

Annexe

Nombre de grossesses traitées		
A quel moment de la grossesse (préciser le trimestre) :		
1 ^{er}	2 ^{ème}	3 ^{ème}

Prescription d'une thérapeutique hormonale pour traitement de stérilité	Non	Oui
Si oui : type de traitement et durée :		
1-clomid nb	de cycles /an	
2-FSH nb	de cycles /an	
3-HMG nb	de cycles/an	
4-inconnu	nb de cycles/an	

La patiente a-t-elle pris une contraception hormonale	Non	Oui
---	-----	-----

Si prise de contraception hormonale	
➤	Age à la première prise
➤	Age à la dernière prise
➤	Avant la première enfant (en mois)
➤	Avant l'âge 25 ans (en mois)
➤	Durée de la pris (en mois)

Type de pilules	
➤	Minidosé
➤	Normo dosé
➤	Progestatif
➤	Indéterminé

ATCD personnels

ATCD médicaux	
non	
Diabète	
HTA	
Colopathie	
Autre	

ATCD de pathologie mammaire bénigne	
Non	Oui
Si, oui préciser la pathologie	
▪ Adénofibrome	
▪ Absès du sien	

Annexe

– Ecoulement non lacté
– Kyste
– Mastopathie bénigne
– Eczéma du mamelon
– Hyperplasie atypique
– Non précisé

ATCD de mammographie	
Non	oui
Si oui, préciser la date	Le nb

Préciser les modifications observées
-calcification
-Densité nodulaire
-microcalcification
-placard de mastose
-autre : préciser
-Non précisé

Notion d'irradiation du thorax	
Non	Oui
Nombre d'examens radiologiques	
<2	
2-5	
>5	

-ATCD familiaux

Non

Oui

-Arbre généalogique

Annexe

-Habitudes Toxiques

-La patiente fume-elle ?		
Non	Oui	à l'occasion
Si oui, âge au début		
Nombre de cigarettes par jour		

-La patientes boit-elle de l'alcool ?		
Non	Oui	
Si oui, périodicité		

-La patiente boit-elle du café noir ?		
Non	Oui	à l'occasion
Si oui, combien de fois par jour ?		

-La patiente boit elle du thé ?		
Non	Oui	à l'occasion
Si oui, combien de fois par jour ?		

Alimentation :

-Quelle (s) matière (s) grasse(s) est la plus utilisée(s) dans la cuisine		
Beurre	Margarine	Huile
Huile d'olive	Smen animal	Smen végétal
Graisse animale	Une association	

-Périodicité

-utilisez- vous d'autres graisses, les quelles
--

-Périodicité

-Faites-vous des fritures		
Oui	Non	
Si, oui périodicité (en nombre de fois par semaine ou par mois selon la fréquence)		

-Les fritures sont quelles matière grasses
--

Annexe

Beurre	Margarine
Huile	Huile d'olive
Une association	Préciser la quelle

-Consommez- vous les salades	
Non	Oui
Si oui, périodicité	
Matière grasse utilisée pour les salades	

-Consommez-vous généralement les viandes :			
Grillées	Rôties	En souse	Association

-Combien de fois consommez-vous
Des œufs
Du poulet
De la viande de mouton
De la viande de bœuf
De la viande
Salée
De graisse d'origine animale

-Des abats (cœur, foie, cervelle, langue, tripes)	
Non	Oui

-De poisson

-Des légumes verts (choux, haricots, épinard) : Périodicité

-Des fruits de saison

-Des fruits secs (dattes, figues)

-Des gâteaux

-Préciser la nature

-Du fromage
Type

Annexe

-Consommez-vous du lait	
Non	Oui
Si oui, type de lait consommé	
Lait de vache	Lait
Lait en sachet	Autre (préciser)

-Nombre de verres par jour

-Beurre

-Raib

-Lben

-Activités sportives

Avez-vous une activité sportive régulière	
Non	Oui
Si oui	Préciser la fréquence
La durée	

-Notion de prise de médicament

Non	Oui	Préciser
-----	-----	----------

-Notion d'utilisation de produits pour augmenter volume de sien

Non	Oui	Préciser
Préciser type		Durée

-Examen

-Notion de prise de poids brutale	
Non	oui
Si oui	
Chiffrer la prise de poids (exprimée en Kg)	
Préciser a quel âge	

-Poids (exprimé en Kg)

-Taille (exprimé en m)

Annexe

-périmètre de la taille (en cm)

-Tour de hanche (en cm)

Tour abdominal

-BMI

-Circonstances de découverte

Patiente

Médecin

Mammographie

Autre (préciser)

-Signes d'appel

Mastodynie

Adénopathie

Un nodule

Multifocal

Écoulement mammaire

Modification de la peau

Abcès du sein

Rétraction mamelonnaire

Signes inflammatoires

Eczéma du mamelon

Ulcération

Nodules de perméation

Fixité de la tumeur

-Début d'apparition des premiers signes

Cliniques

-Délai entre apparition des signes et 1er consultation (jour)

-Circonstances du diagnostic au cours

-Sien Dt

Sien gche

Bilatérale

-Localisation du nodule

Classification clinique

T N M Stade

Classification pathologique

PT PN M Stade

Annexe

Type de chirurgie : Tumorectomie + curage Mastectomie + curage

Autre (préciser)

Résultats de l'étude anatomopathologique

Type histologique		
Taille de tumeur		
NB ganglions infiltrés/ nb ganglions prélevés		
Base de résection		
Grade SBR		
Emboles vasculaire	présents	Absents
Une dystrophie Fibro-Kystique		
La composante intra-canaulaire	présent	Absents
Maladie de Paget	présents	Absents
Uni focal	bifocal	Plurifocal

Résultats de l'étude immuno-histochimique

RE RP
HER2 FISH CISH
KI 67

Etude génétique

Mutation BRCA1 Oui Non
Mutation BRCA2 Oui Non

Score d'EISINGER (INSERM) (Annexe 11)

Tumeur sein chez une femme avant 30ans	4
Tumeur sein chez une femme entre 30 et 39ans	3
Tumeur sein chez une femme entre 40 et 49 ans	2
Tumeur sein chez une femme entre 50 et 70ans	1
Tumeur sein chez un homme	4
Tumeur ovaire	3

5: excellente indication d'étude

3 ou 4 : indication possible d'étude

1 ou 2 : utilité médicale faible d'étude

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
ETABLISSEMENT HOSPITALIER SPECIALISE EN LUTTE CONTRE LE CANCER
Zabana Blida

**Consentement éclairé pour étude clinique et génétique de
mutation BRCA1-BRACA2 (Annexe 12)**

Service d'Oncologie Médicale

Chef de service : Pr : F.Smaili

Tél/Fax : 213 25 20 90 70

E.mail :oncologieblida@yahoo.fr

E. mail :caidsa@yahoo.com

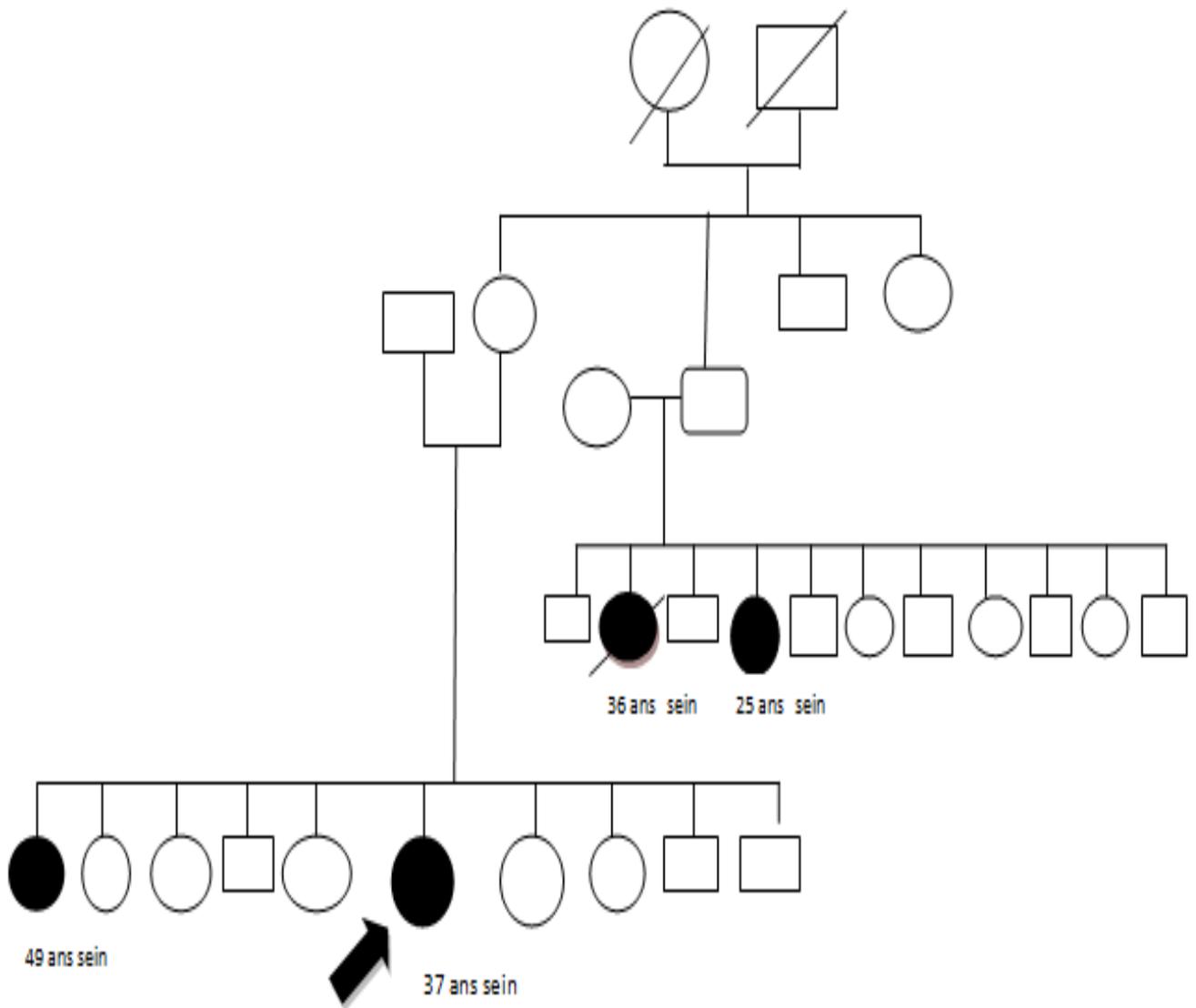
Objet : Consentement éclairé pour étude clinique et génétique de mutation BRCA1 – BRCA2

Je soussignée M^{me}qu'après les explications qui m'ont été fournies par Dr N.CAID Maitre assistante en oncologie médicale à l'établissement hospitalier spécialisé en lutte contre le cancer Blida service d'oncologie médicale, j'accepte librement et volontairement aux recherches de mutation génétique qui seront effectuées sur mon échantillon sanguin, j'accepte que les données médicales enregistrées à l'occasion de ce travail puissent faire l'objet de communications et publications scientifiques dans le respect de la confidentialité des données après accord du Pr F.SMAILI Chef de service d'oncologie médicale EHS en lutte contre le cancer Blida.

Signature

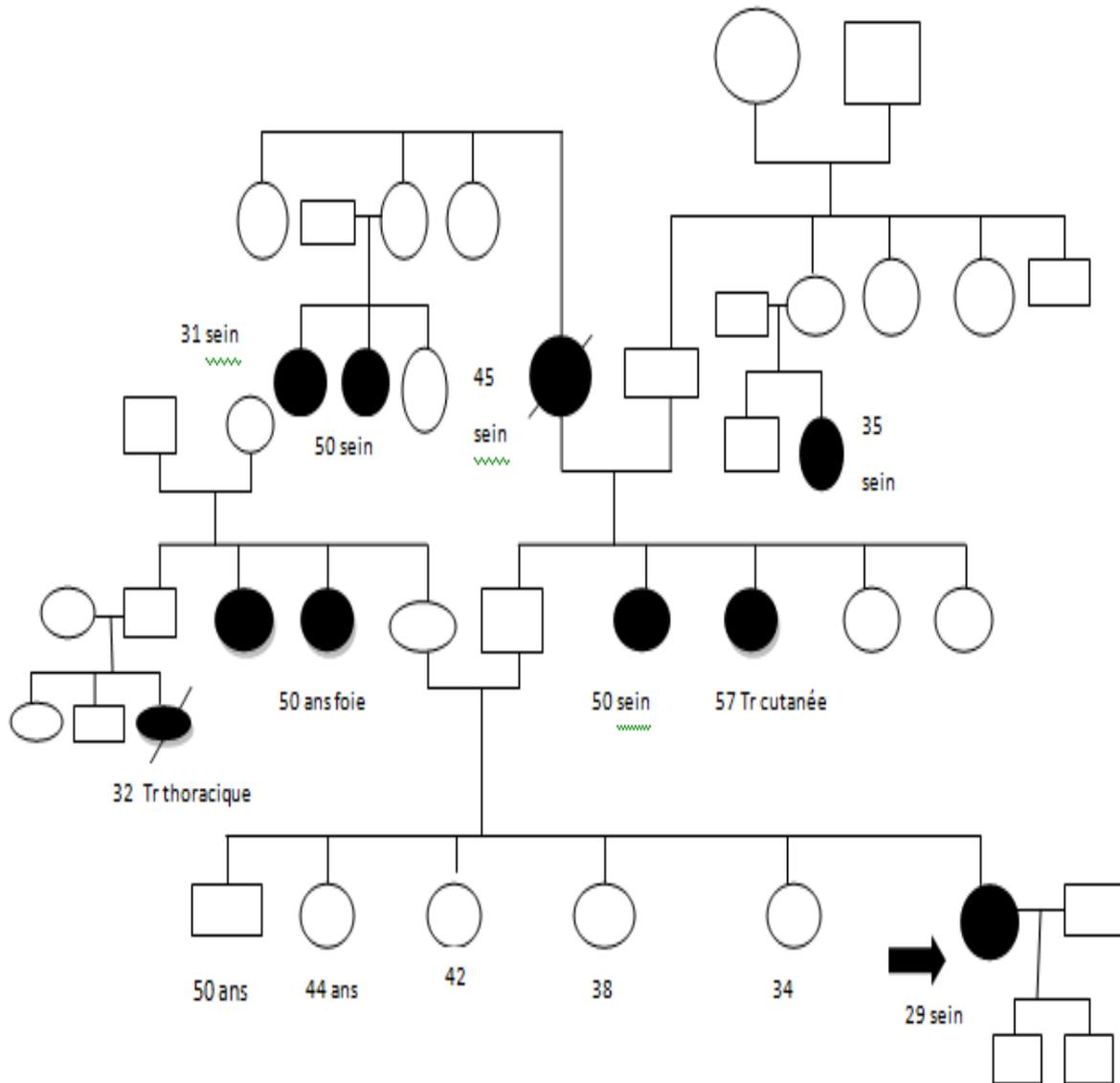
Arbres généalogiques des patients (Annexe 13)

INSERM 12



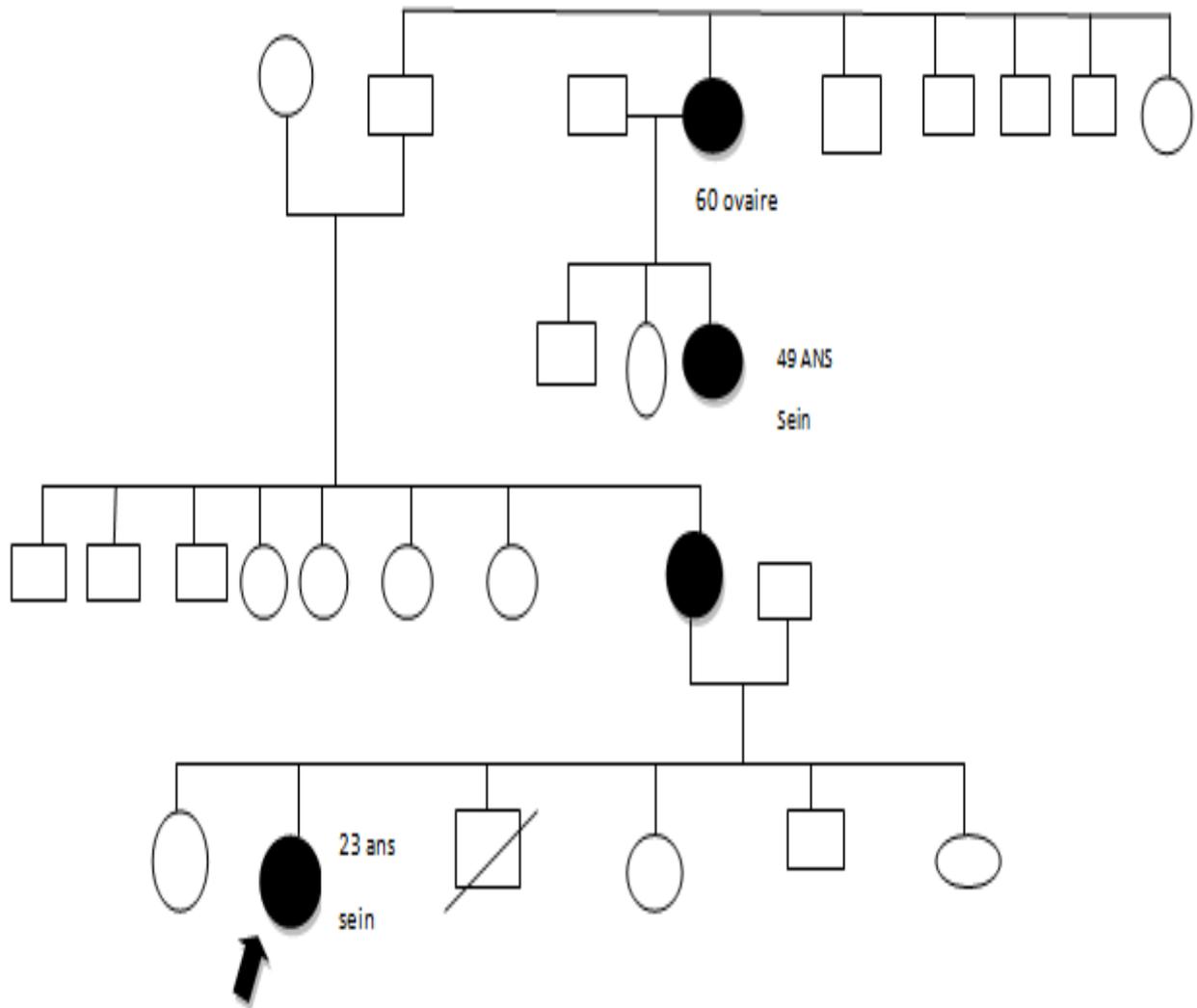
Arbre généalogique de la patiente Numéro 1

INSERM 14



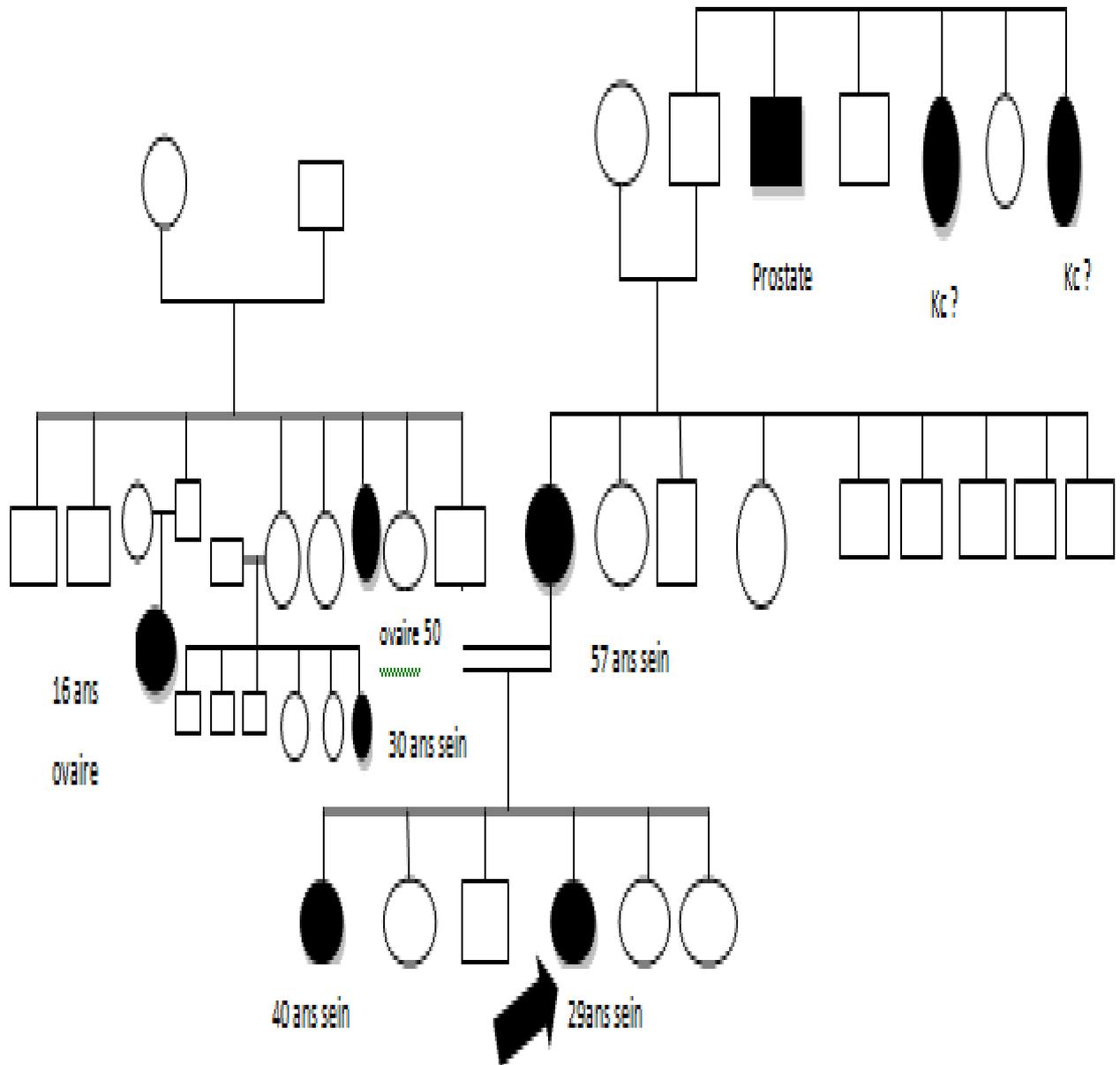
Arbre généalogique de la patiente Numéro 2

INSREM 9



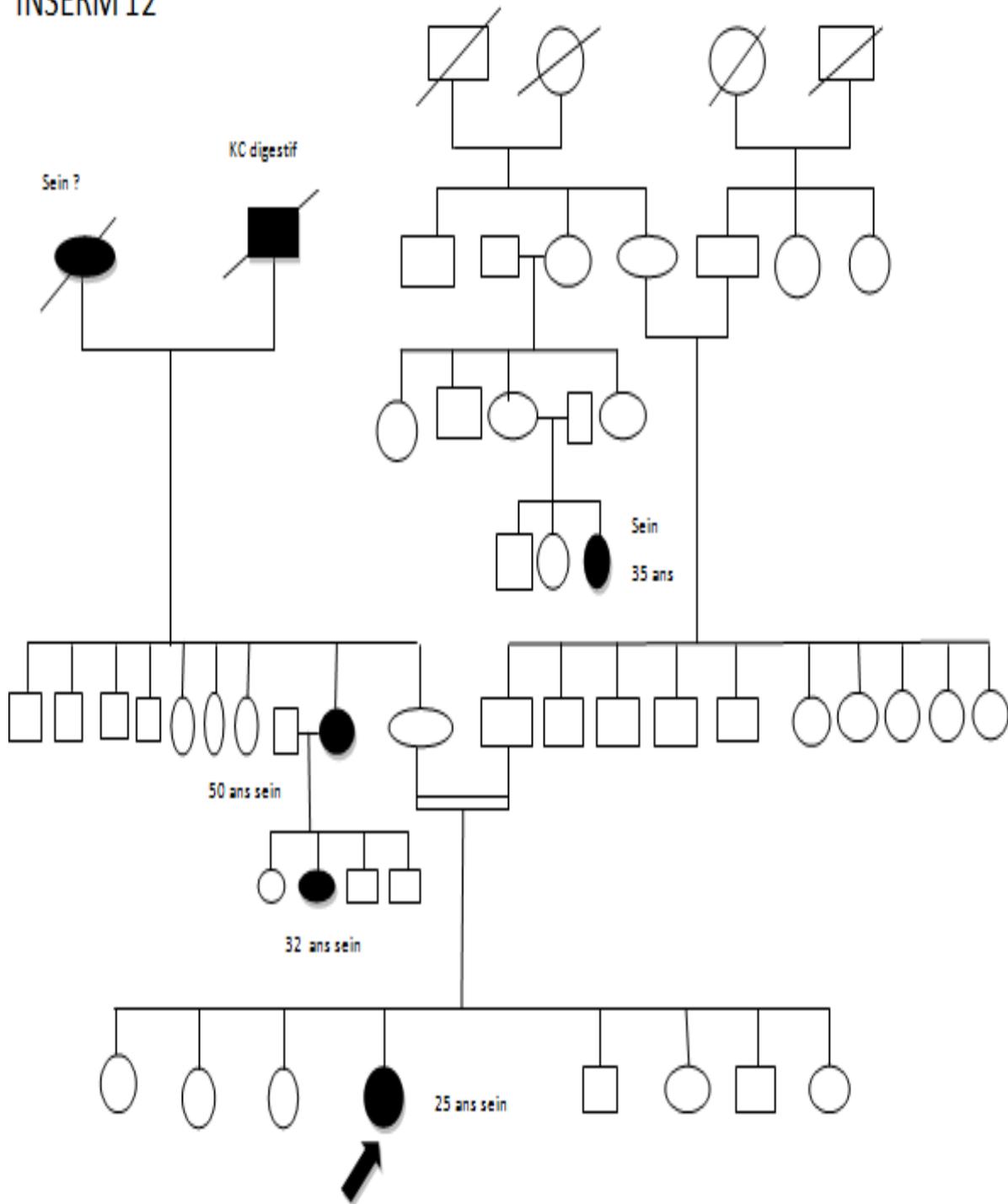
Arbre généalogique de la patiente Numéro 3

INSERM 15



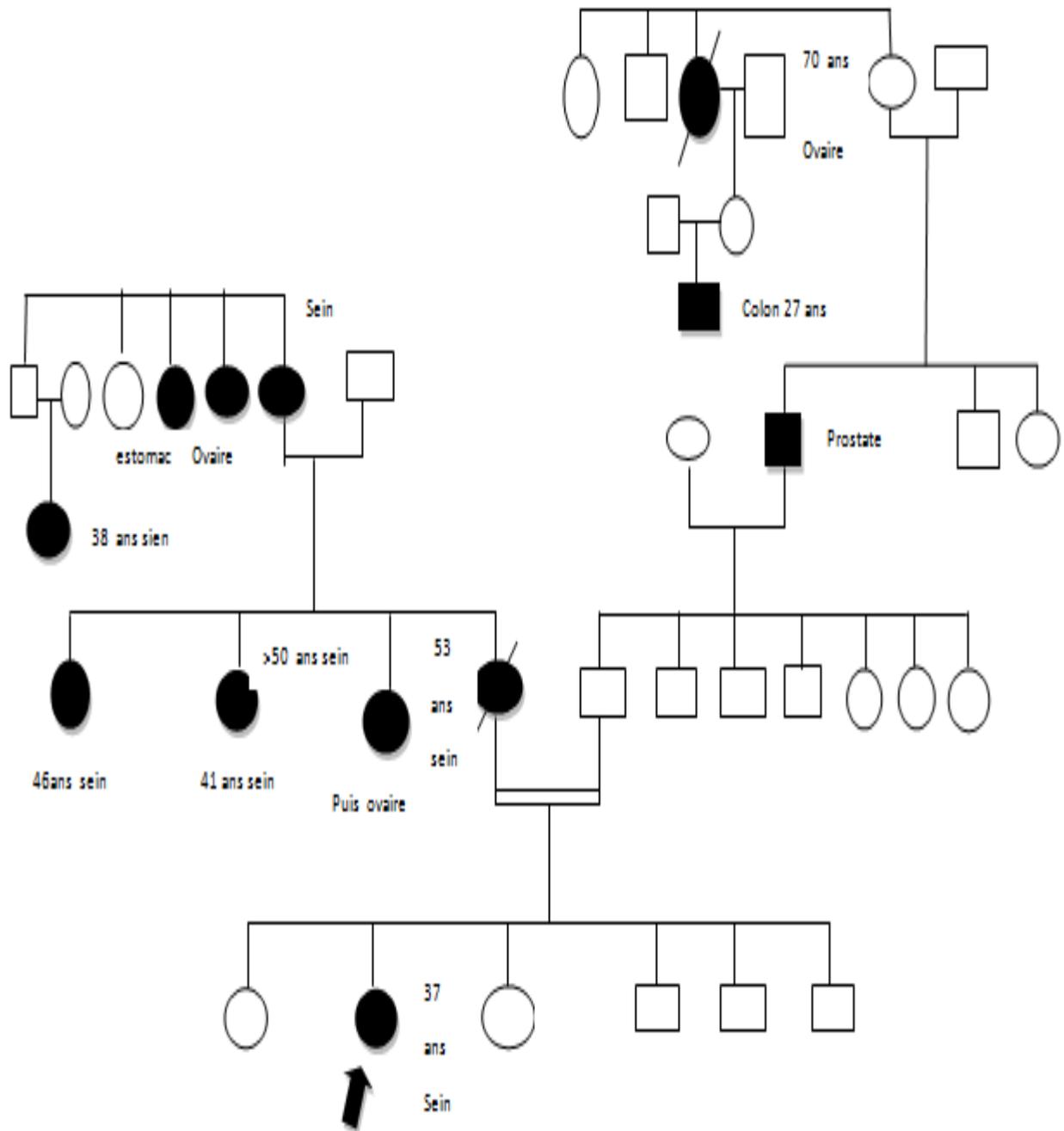
Arbre généalogique de la patiente Numéro 4

INSERM 12



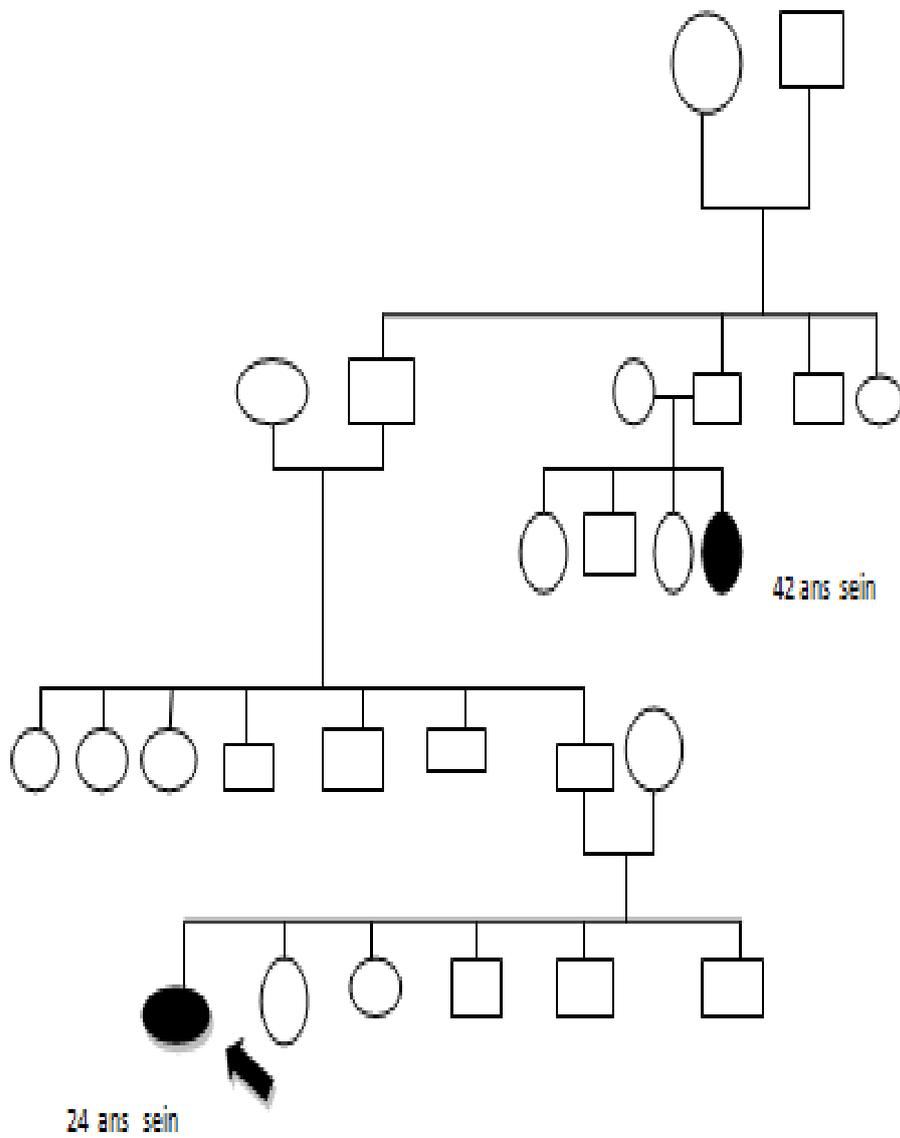
Arbre généalogique de la patiente Numéro 8

INSERM 18



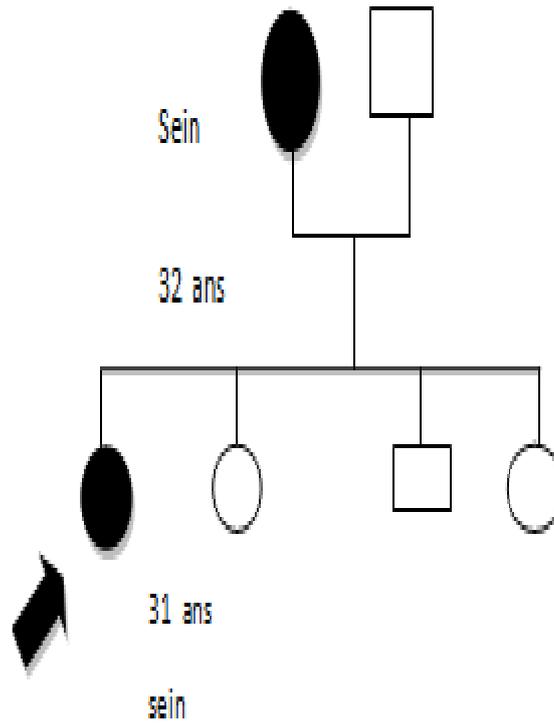
Arbre généalogique de la patiente Numéro 9

INSERM 6



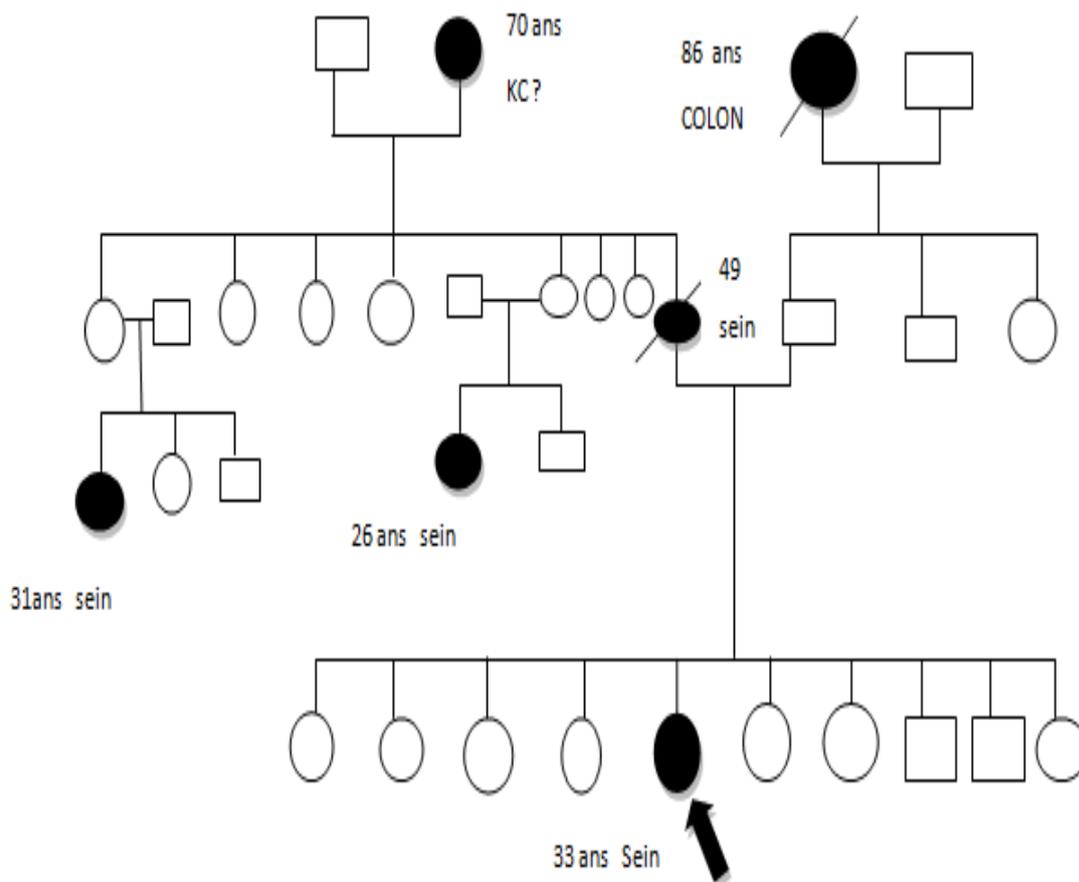
Arbre généalogique de la patiente Numéro 11

INSERM 6



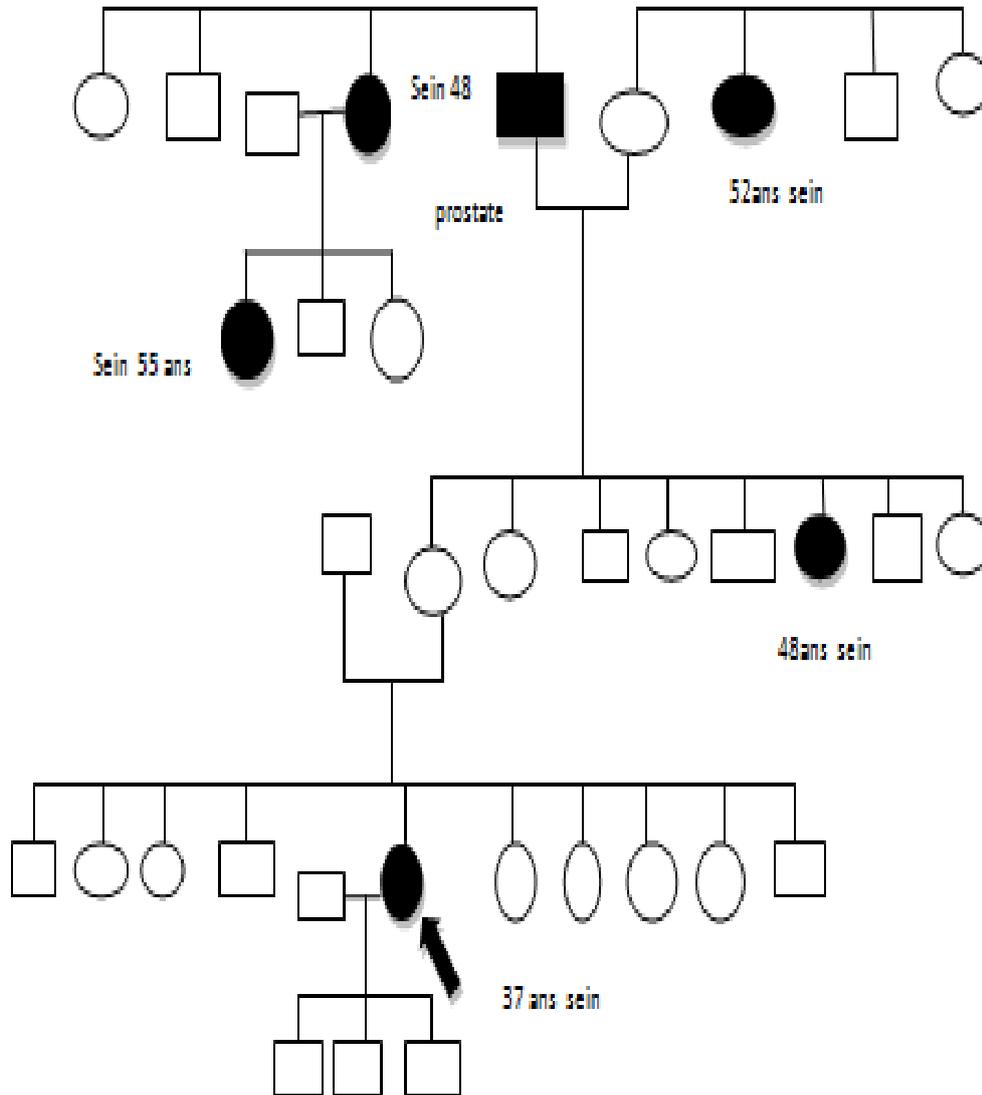
Arbre généalogique de la patiente Numéro 12

INSERM 12



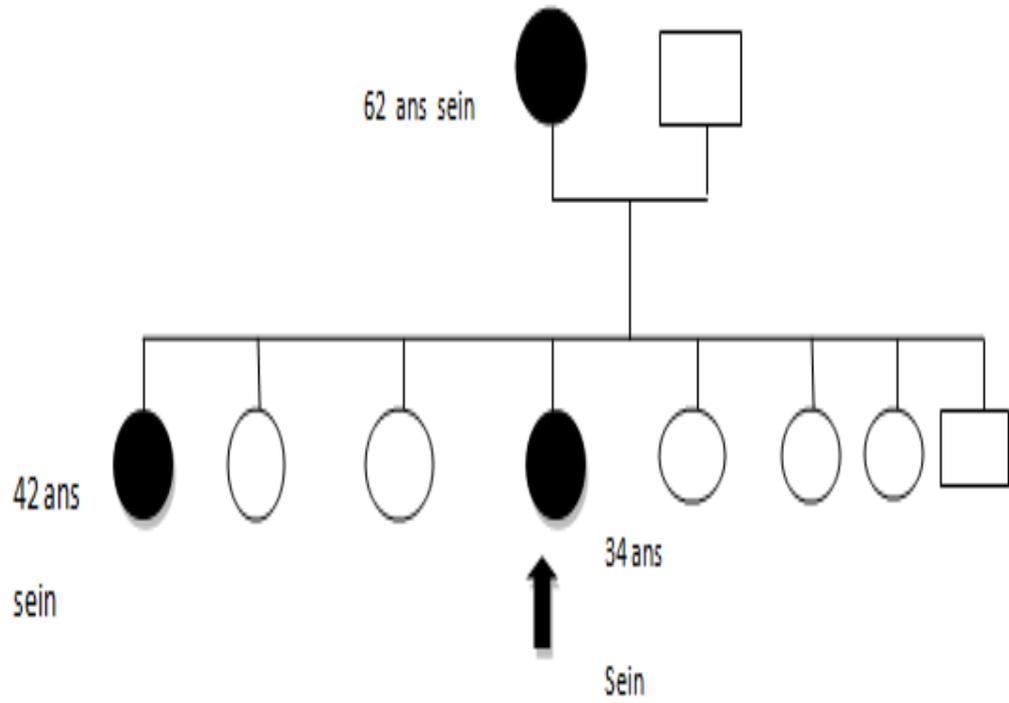
Arbre généalogique de la patiente Numéro 13

INSERM 9



Arbre généalogique de la patiente Numéro 15

INSERM 6



Arbre généalogique de la patiente Numéro 17

Tableau 63 : Caractéristiques Epidémiologiques des patientes_(Annexe 14)

caractéristiques	Effectifs (n)	Fréquences (%)
Lieu		
Rural	34	22,51
Semi-rural	56	37,08
Urbain	61	40,39
Niveau socio-économique		
Bas	31	20,52
Moyen	95	62,91
Bon	25	16,55
Niveau d'instruction		
Analphabète	12	7,94
Primaire	28	18,54
Moyen	70	46,35
Supérieur	42	27,81
Statut Martial		
Célibataire	39	25,82
Mariée	109	72,18
Divorcée	3	1,98
Veuve	0	0
Ménarche		
≤12 ans	57	38
13-14ans	68	45
>14ans	26	17
Périodicité du cycle		
≤28 jours	87	75
>28 jours	29	25
Contraception orale		
oui	76	50
Contraceptifs oraux avant l'âge de 25 ans		
oui	36	24
Antécédents familiaux de néoplasie	105	70
Antécédents familiaux de néoplasie de sein	61	40
Antécédents familiaux de néoplasie de sein (1^{er} degré)	34	22.5
Score INSERM ≥5	56	37
Antécédents familiaux de néoplasie de l'ovaire	24	16
Mutations BRCA1 et BRCA2	7/18	38.88

Tableau 64 : Répartition des patientes selon la Grossesse (Annexe 15)

	Moyenne ± ET	Effectifs totaux (n)
Age de Mariage (ans)	23,57±3,82	112
Age à la première grossesse	24,87±3,99	104
Nombre totale de grossesse (n=3)	-	104
Nombre d'avortement (n=2)	-	97
Nombre totale d'enfants nés vivants [0-4]	-	104
Age de la 1^{ère} grossesse menée à terme (ans)	24,85±3,90	103
Age de la dernière grossesse	30,65±4,17	99
Durée globale d'allaitement par mois	26,36±19,61	77
Nombre de grossesse avec abcès au sein [1à2]	-	3
Intervalle maximum entre deux grossesses	3,39±1,83	92

Tableau 65 : Caractéristiques clinique et anatomo-pathologiques des patientes (Annexe 16)

	Effectifs (n)	Fréquences (%)
Taille tumorale		
] 0 -2]	15	10
] 2 -5]	92	61
Plus que 5cm	44	29
Type histologique		
carcinome Infiltrant de type non spécifique		84
Carcinome lobulaire infiltrant		5
Carcinome mixte		4
Carcinome colloïde muqueux		2
Autres		4
Grade nucléaire		
Grade I		5
Grade II		74
Grade III		21
Infiltration ganglionnaire histologique		
N ⁻	61	40
N ⁺ [1-3]	45	30
N ⁺ [4-9]	22	15
N+ ≥ 10	12	8
Pas de curage	11	7
Emboles tumoraux	55	36
Composante intra-canaulaire	43	28
Dystrophie fibro-kystique	16	11
Récepteurs hormonaux		
RE + RP-		6
RE -RP +		3
RE+ RP+		66
RE - RP -		25
Surexpression HER2		
HER 2 +		23
HER 2 -		77
Ki 67		
Ki 67 < 14		19
Ki 67 > 14		81

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références Bibliographiques

- 1- **Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al.**
Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis.
Lancet 2011; published online Sept 15.DOI:10.1016/S0140-6736(11)61351-2
- 2- **Curado MP, Edwards BK, Shin H et al**
Cancer incidence in five continents.
IARD Scientific publications Lyon : IARC ; 2007
- 3- **Anders CK et al**
Breast cancer before age 40years,
semin oncol 2009.
- 4- **Espié M, Cott P H :**
Cancer du sein de la femme jeune : problèmes et questions,
pathol Biol 2003 ; 51 : 391-2
- 5- **B.Leclère et al**
Trends in incidence of breast cancer among
Cancer Epidemiology 37 (2013) 544-549.
- 6- **Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A.**
Breast Cancer Before Age 40 years. Semin Oncol.
Juin 2009 ;36(3) :237-249
- 7- **Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE et al.**
Breast cancers among very young premenopausal women (united states)
Cancer Causes and control. 2003 ;14(2) : 151-160
- 8- **Winchester DP, Osteen RT, Menck HR.**
The National Cancer Data Base report ou breast carcinoma Characteristics and ontcome in relation to age.
Cancer. 15.oct 1996 ;78(8) :1838-1843
- 9- **Pollan M,**
Epidémiology of breast cancer in young women. Breast Cancer Res.
Treat. Sept 2010 ; 123 suppl 1 :3-6.
- 10- **Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ.**
The diagnosis of breast cancer in women younger than 40
Breast aout 2004 ;13(4) :297-306.
- 11- **NETTER, Fran.k.**
ATLAS d'anatomie humaine.
4éme Edition. Issy- les Moulineaux : Masson, 2007-548PI ISBN 978-2-294-08042-5. 5eme Edition 2011
- 12- **Goumot P.A**
Le sein-Son image-Ed. Vigot 1993
- 13- **Lane-Claypon J.E**

Références Bibliographiques

A further report on cancer of the breast, with special reference to its associated antecedent conditions-
Reports on Public Health and medical Subjects-Ministry of Health,
H.M.S.O , London, 1926

- 14- **Tubiana M**
Histoire de la pensée médicale –
Les chemins d’Esculape- Ed Flammarion, 1995
- 15- **Montpellier J.M.et MUSSINI-MONTPPELLIER J**
Le cancer en Afrique du nord française.
Editions Malouine, Paris, 1950.
- 16- **Bremond A, LASSET C, MARTIN J.P**
Dépistage du cancer du sein
Bristol-Myers-Squibb, division oncologie, 01/2000
- 17- **Eisinger F et Sobol H**
Risque héréditaires des cancers du sein et de l’ovaire-Identification et stratégies de prise en charge-
Editions technique. Encycl.Méd ; Chir. (Paris-France), Gynécologie, 860-A-15, 8 p, 1999
- 18- **Lefranc J.P, Bremond A et Dauplat J**
Mastectomie prophylactique-Risque héréditaires de cancer du sein et de l’ovaire-Quelle prise en charge ?
Fédération Nationale des centres de lutte contre le cancer- Expertise collective- Ed INSERM, 1998
- 19- **B.Leclere et al**
Cancer Epidemiology Trends in incidence of breast cancer among women under 40 in seven European countries
A GRELL cooperative study 37(2013)544–549
- 20- **Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ, et al.**
The Decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. N. Engl. J. Med. 19 avr 2007;356 (16) :
1670-1674] Glass AG, Lacey JV, Carreon JD, Hoover RN. Breast Cancer Incidence, 1980–2006: Combined Roles
of Menopausal Hormone Therapy, Screening Mammography, and Estrogen Receptor Status.
JNCI J Natl Cancer Inst. 1 août 2007;99(15):1152-1161
- 21- **Tarone RE.**
Breast cancer trends among young women in the United States.
Epidemiology. Sept 2006;17(5):588-590
- 22- **Brinton LA, Sherman ME, Carreon JD, Anderson WF.**
Recent Trends in Breast Cancer Among Younger Women in the United States.
J Natl Cancer Inst. 19 nov 2008;100(22):1643-1648
- 23- **Merlo D, Ceppi M, Filiberti R, Bocchini V, Znaor A, Gamulin M, et al.**
Breast cancer Incidence trends in European women aged 20– 39 years at diagnosis. Breast Cancer Research
and Treatment. 2012;134(1):363-370
- 24- **Mouret-fourme E, Stevens D, Jouanneau et al.**

Références Bibliographiques

Cancer du sein de la femme jeune: prise en charge et suivi à l'hôpital René Huguenin (Institut Curie/Saint Cloud) entre 1980 et 2008. La femme jeune face au cancer, 32eme journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire (SFSPM). Edimark santé, 2010;42-55.

- 25- **Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N.**
Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980-2012. Partie 1. Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : institut de veille sanitaire, 2013.122p.
- 26- **El Saghir NS, Khalil MK, Eid T et al**
Trends in epidemiology and management of breast cancer in developing arab countries: a literature and registry analysis Int J Surg 2007;5:225-33
- 27- **Hance KW, Anderson WF, DeVessa SS, Young HA, Levine PH**
Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute J Nat Cancer Inst 2005;97:966-75
- 28- **Benider A, Bennani Othmani M, Harif M et al,**
Registre des cancers de la région de grand Casa-blanca année 2004, Édition 2007
- 29- **Abahssain H, Lalya I, El M'rabet Fet al.**
Outcome in young women with breast cancer: maroccan experience.
Abstract book of the 35th European society of medical oncology congress, Milan 8-12 oct 2010
- 30- **Khanfir A, Frikha M, Kallel F et al**
Breast cancer in young women in the south of Tunisia
Cancer Radiother 2006;10:565-71
- 31- **Maalej M, Hentati D, Messai T et al**
Breast cancer in Tunisia in 2004:
a comparative clinical and epidemiological study Bull Cancer 2008;95:E5-9
- 32- **Ben Abdallah M, Zehani S, Maalej M et al**
Breast cancer in Tunisia:
epidemiologic characteristics and trends in incidence Tunis Med 2009;87:417-25
- 33- **Caid N, Hasnaoui D et al**
Breast cancer in young women in Algeria
ESMO 2011 stockholm Book abstract
- 34- **Registre des cancers d'Oran année 2006**
- 35- **Registre des cancers de Sétif années (2000-2008)**
- 36- **ARMSTRONG K, EISEN A, WEBER B,**
Assessing the risk of breast cancer –
the New England Journal of médecine, 24 February, vol 342 N° 8 P. 564-571, 2000.

Références Bibliographiques

- 37- **JANIN N** :
La prédisposition génétique au cancer du sein,
Masson, t. 7, N°1, PP 4-18, 1997
- 38- **BREMOND A , LASSET C, MARTIN.J.P.**
Dépistage du cancer du sein-
Bristol-myers squibb, division oncologie, 01/2000
- 39- **Leblond D, Brédart A, Dolbeault S, De Pauw A, Stoppa-Lyonnet D, Sultan S.**
Adéquation de la perception du risque de prédisposition génétique BRCA1/2 chez des femmes atteintes de cancer du sein (cas index) et facteurs associés
Bull Cancer 2012 ; 99:673 – 84.
- 40- **Economopoulou P, Dimitriadis G, Psyrri A. Beyond**
BRCA: New hereditary breast cancer susceptibility genes
Cancer Treatment Reviews 2015 ; 41:1 – 8
- 41- **PUJOL P** :
Prédisposition génétique au cancer du sein, du décalage entre connaissance scientifique et pratique médicale-J.le sein Ed . Masson, N°2 P 100-102,1998.
- 42- **Newman B, Mu H, Butler L M, Millikan R C, Moorman P G, King M G** :
Frequency of breast cancer attributable to BRCA 1 in population-based series of american women-JAMA,
March 25, vol 279, N° 12, p.915-921, 1998
- 43- **Peto J., Mack TM.,**
2000. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer.
Nat genet., 26 (4), 411-4.
- 44- **Lichtenstein P., Holm NV., 2000.**
Environmental and heritable factors in the causation of cancer – analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland .
N Engl J Med., 343 (2), 78 -85.
- 45- **Berliner JL., Fay AM., 2007.**
Practice Issues Subcommittee of the National Society of Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian
Genet Couns., 16 (3), 241-6.
- 46- **Kelsey JL, Bernstein L.**
Epidemiology and prevention of breast cancer.
Annu Rev Public Health 1996;17:47–67
- 47- **Rockhill B, Weinberg C R, Newman B ;**
Population attributable fraction estimation for established breast cancer risk factors : considering the issues of high prevalence and unmodifiability- Am.
J . Epidimiol ;147 : 826-833,1998

Références Bibliographiques

- 48- **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer Menarche, menopause, and breast cancer risk:** individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies
Lancet Oncol 2012 ; 13:1141 – 5
- 49- **Gomes Ana L.R.R, Guimaraes Mark D.C, Gomes Carlos C Chaves Indelecio G. Gobbi Het Camargos Aroldo F :**
A case-control study of risk factors for breast cancer in Brazil, 1978-1987 –
international Journal of Epidemiology, vol. 24 N°2, 1995.
- 50- **LI C.I , Stanford J L et Daling J R :**
Anthropometric variables in relation to risk of breast cancer in middle-aged women –
Journal of Epidemiologie ; 29 : 208-213 ,2000
- 51- **Pathak D. R and Whittemore A.S :**
Combined effects of body size, parity and menstrual events on breast cancer incidence in seven countries.
American journal of Epidemiology Vol. 135 B°2, 153-168,1992
- 52- **Bouchardy C, LE M G and Hill C :**
Risk factors for breast cancer according to age and diagnosis in french case-control study.
Clin. Epidemiol vol 43, n° 3, 267-275,1990.
- 53- **Yoo Keun-Youn, Tajima Kazuo, Miura Shigeto, Takeushi Tohru, Hirose Kaoru, Risch Harvey and Dubrow Robert :**
Breast Cancer Risk Factors According to Combined Estrogen and Progesterone receptor Status : A case-control Analysis. Am.
J. epidemiol. Vol 146 N°, 307-314, 1997
- 54- **Potter J.D , Cerhan J.R. Sellers T. A et al :**
Progesterone and oestrogen receptors and mammary neoplasia in the Iowa Women's Health Study : how many kinds of breast cancer are there,
Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev, 4, 319-26,1995
- 55- **Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A, Verhaeghe J-L**
Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins
Cancer/Radiothérapie 2003 ;7:153– 159
- 56- **Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvaloy G, Lund E, Meirik O, et al.**
Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from Nordic countries Int J
Cancer 1990 ; 46:597 – 603
- 57- **Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-goubet R, Gagneur O, et al.**
Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ?
Gynécol Obstét Fertil 2011 ; 39:486 – 490.
- 58- **Minami Y, Ohuchi N, Fukao A, Hisamichi S. Risk factors for breast cancer:**
a case-control study of screen-detected breast cancer in Miyagi prefecture, Japan
Breast Cancer 1997 ; 44:225 – 3

Références Bibliographiques

- 59- **Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O.**
Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy
Obstet Gynecol 2009 ; 113:65 - 73
- 60- **Plu-Bureau G, Husson T, Mauvais-Jarvis P.**
Contraception orale et cancer du sein.
Cancérologie ; 3(3) : 131-131-135,1994
- 61- **Skegg D.C.G., Paul C, Spears G.F.S. et williams S.M :**
Progesteron-only oral contraceptives and risk of breast cancer in New Zealand-
cancer causes control, Vol 7, pp. 55513-519,1996
- 62- **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996).**
Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data on 53 297
women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological
studies. Lancet, 347(9017), pp1713-1727. 1996
- 63- **Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al.**
Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women Cancer Epidemiology
Biomarkers and Prevention 2010 ; 19:2496 – 2502
- 64- **Huang W Y, Newman B, Millikan R. C, Schell M. J, Hulka B.S et Moorman P. G**
Hormone-related factors and risk of breast cancer in relation to Estrogen receptor and progesterone
receptor status-
American journal of epidemiology, vol 151, N°7 pp 703-713, 2000
- 65- **Webb PM, Byrne C, Schnitt SJ, Connolly JL, Jacobs T, Peiro G, Willett W, Colditz GA (2002).**
Family history of breast cancer, age and benign breast disease.
Int J Cancer, 100(3), pp375.378
- 66- **Yang L, Jacobsen KH.**
A systematic review of the association between breastfeeding and breast cancer
J Womens Health (Larchmt) 2008 ; 17:1635 – 45
- 67- **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 50302
women with breast and 96973 women without the disease
LANCET 2002 ; 360:187 – 9
- 68- **IARC.** International Agency for Research on Cancer (2002) IARC handbooks of cancer preventio, Handbook 6.
Weight
Control and Physical activity.
IARC Press, Lyon, France
- 69- **Gerald V. Denis and Palmer**
Obesity-Associated Breast cancer in Lean women : Metabolism and inflammation as Critical Modifiers of Risk
Cancer Prevention Research 2017 ; 10(4) :235-43

Références Bibliographiques

- 70- **La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B.**
Overweight, Obesity, Diabetes, and Risk of Breast Cancer: Interlocking Pieces of the Puzzle *The Oncologist* 2011 ; 16:726 – 72
- 71- **Eichholzer M, Schmid SM, Bovey F.**
Impact of overweight and obesity on postmenopausal breast cancer : Analysis of 20-year data from Switzerland *Arch Gynecol Obstet* 2012 ; 285:797 – 803
- 72- **Delort L, Bougaret L, Billard H, Mojallal A, Damour O, Vasson M-P, et al.**
Interaction entre cellules mammaires et adipocytaires en situation d'obésité : implication dans le cancer du sein
Nutrition Clinique et Métabolisme 2014 ; 28:154
- 73- **Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D ;**
Million Women Study Collaboration (2007). Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in million Women Study : cohort study.
BMJ, 335(7630), p1134
- 74- **Maitre C.**
Relations entre activité physique, équilibre pondéral et cancer du sein
Annales d'Endocrinologie 2013 ; 74:148 – 15
- 75- **Melbye M M, Wohlfahrt J, Olsen J H, Frish M, Westergaard T, Helweg-Larsen K et Per Kragh Andersen :**
Induced abortion and the risk of breast cancer-
The New England Journal of Medicine, Vol. 336, N°2 January 9,1997.
- 76- **Espié M., De Roquancourt A, Tournant B, Perret F.**
Mastopathies bénignes et risque de cancer du sein
JTA 2002
- 77- **Page DL, Schuyler PA, Dupont WD, Jensen RA, Plummer WD JR, Simpson JF.**
Atypical lobular hyperplasia as a unilateral predictor of breast cancer risk: a retrospective cohort study.
LANCET 2003 ; 361:125 – 9
- 78- **Boyd N.F, Cousins M, Lockwood G.et Trichler D. :**
The feasibility of testing experimentally the dietary fat-breast cancer hypothesis-
Br.J. cancer, 62,878-881,1990
- 79- **Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA et al.**
Premenopausal fat intake and risk of breast cancer
J Natl Can Inst 2003 ; 95:1079 – 85
- 80- **Whitney E.N. et Rolfes S.R. :**
Understanding nutrition- Ed.
West Publishing Company, seventh edition, New York, 1996.

Références Bibliographiques

- 81- **Bastide N, Gabet A, Kangas S, Revois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault M-C.**
Étude de l'association entre la capacité antioxydante totale de l'alimentation et le risque de cancer du sein chez les femmes de la cohorte E3N
Cahiers de Nutrition et de Diététique 2013 ; 48:75
- 82- **Rice S and Whitehead SA (2006).**
Phytoestrogens and breast cancer – promoters or protectors ?
Endocrine-Related Cancer, 13, pp995-1015
- 83- Clinical Cancer Research : *Publié le : Avr 22, 2015*
- 84- **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast cancer (2002a).**
Alcohol, tobacco and breast cancer. Collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58.515 women with breast cancer and 95.067 women without the disease.
Br J Cancer, 87(11), pp1234.1245
- 85- **Xue F, Willett WC, Rosner BA, Hankinson SE, Michels KB.**
Cigarette Smoking and the Incidence of Breast Cancer
Arch Intern Med 2011 ; 171:125 – 133
- 86- **Johnson KC, Hu J, Mao Y.**
Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada
Can Caus Control 2000 ; 11:211 – 2
- 87- **Demoor-Goldschmidt C, Supiot, Mahe BF.**
Cancers du sein après radiothérapie : facteurs de risque et proposition de définition du sein chez la jeune fille prépubère comme organe à risque
Cancer/Radiothérapie 2012 ; 16:140 – 151
- 88- **Sanna G, Lorizzo k, Rotmenz N, Bagnardi V, Cinieri S, Colleoni M, Nolé F, Goldhirsch A. (2007).** Breast cancer in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma survivors. Ann Oncol. ,18(2), pp288.92 Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. (1993). Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease.
J Natl Cancer inst. , 85(1), pp25.31.
- 89- **Helzlsouer KJ., Harris EL., Parshad R. et al., 1995.**
Familial clustering of breast cancer: possible interaction between DNA repair proficiency and radiation exposure in the development of breast.
Int J Cancer., 64 (1), 14-17.
- 90- **Davis S, Mirick DK, Stevens RG 2001**
Night shift work, light at night, and risk of breast cancer.
J Natl Cancer Inst. 93(20), pp1557.1562.
- 91- **Perry N, Broeders M, deWolf C et al.**
European Guidelines for Quality Assurance in Breast Cancer Screening and Diagnosis, 4th edition.
Luxembourg:

Références Bibliographiques

European Commission Office for Official Publications of the European Communities 2006

- 92- **Sardanelli F, Boetes C, Borisch B et al.**
Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group.
Eur J Cancer 2010; 46: 1296–1316
- 93- **Lakhani S R, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan P H, van de Vijver M J.** WHO Classification of Tumors of the Breast. 4th Edition. IARC Lyon, 2012
- 94- **Reprinted from Allred D et al,**
Mod Pathol, 1998 ;11 ;155-168
- 95- **Recommendations for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer:**
American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Update.
Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2013 ;137:12,1-1
- 96- **Starborg M, Gell K, Brundell E.**
The murine Ki67 cell proliferation antigen accumulations in the nucleochromatin regions of interphase cells and at the nucleolar and at the periphery of the mitotic chromosomes in a process essential for cell cycle progression.
J Cell Sci 1996; 109 (Pt 1) : 143-53
- 97- **Cheang M C. U, Chia S K, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, Watson M, Davies S, Bernard P S, Parker J S, Perou C M, Ellis M J, Nielsen T O.**
Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer.
J Natl Cancer Inst 2009;101: 736 – 750
- 98- **Puglisi F, Follador A, Minisini AM, et AL.**
Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications.
Ann Oncol 2005;16:263-266.14
- 99- **Knudson A.G.JR (2001)**
Two genetic hits (more or less) to cancer. *Ltd*, 1 ;157-162.
- 100- **Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal P A, K Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett L M, Ding W et al (1994)**
A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA 1.
Science. 266 ; (5182) 66-71
- 101- **Huyton T, Bates PA, Zhang X, Sternberg MJ, Freemont PS. 2000**
The BRCA1 C-terminal domain : structure and function.
Mutat Res ; 460(3-4) :319—32
- 102- **Koonin, E. V., Altschul, S. F. & Bork, P.**
BRCA1 protein products. Functional motifs.

Références Bibliographiques

Nat Genet 13, 266-8 (1996)

103-Yoshida, K. & Miki, Y.

Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage.

Cancer Sci 95, 866-71 (2004)

104-Narod SA, Foulkes WD, (1994)

BRCA 1 and BRCA2 : and beyond (2004).

Nature reviews ; 4 :655-676.

105-AbelKJ XuJ., Yin GY., Lyons RH., Meisier MH., Weber BL., 1995.

Mouse BRCA1 localization, sequence analysis and identification of evolutionarily conserved domains.

Hum Mol Genet., 4, 2265-2273.

106-El-Deiry., W. S., 2002.

Transactivation of repair genes by BRCA1.

Cancer BiolTher., 1, 490-1

107- Kerangueven F., Essloux L., Dib A. et al., 1995 .

Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma: indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8.

Oncogene.,10, 1023-1026.

108-Welcsh PL, King MC(2001)

BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer.

Hum Mol Genet ; 10(7) :705-13.

109-Mazoyer S., Lalle P., Moiret C.et al.,1994 .

Two germ-line mutations affecting the same nucleotide at codon 257 of p53 gene, a rare site for mutations.

Oncogene .,9, 1237-1239.

110-Bork P, Blomberg N, Nilges M (1996)

Internal repeats in the BRCA2 protein sequence.

Nat Genet. 13(1) :22-3.

111-Badie S, Escondell J, M Bouwman P, Carlos Ana Rita et al (2010)

BRCA1 acts as RAD51 loader to factors telomeres replication and cappingNat Struct

Mol Biol. 17(12) : 1461-9

112-Salhi N, Gargouri R, Bakour R, Benzidane N, Boualgua K, Guargouri A, Cherbal F.

BRCA1 Mutations in breast cancer identification of new mutations in the BRCA1 gene in Algerian population.

Proc Amer cancer 2006 Res ; vol 47.

113- Cherbal F, Bakour R, Adane S, Boualgua K, Benais-Pont G, Maillet P, 2010

BRCA1 and BRCA2 germline mutations screening in algerian Breast/ovarian cancer families.

Dis Markers ; 28(6) :377-84

114-Cherbal F, Salhi N, Bakour R, Adane S, Boualgua K, Maillet P, 2012 BRCA1 and BRCA2 unclassified

variants and missense polymorphisms in Algerian breast/ovarian cancer families. Dis Markers. ;

32(6) :343-53

Références Bibliographiques

- 115- **Griéne L**
III^{ème} Journées internationales d'oncologie médicale d'Oran 25-27 Novembre 2016
- 116- **Mavaddat N, Antonis C, Antoniou, Douglas F, Easton and Montserrat Garcia Closas (2010)**
Moloncol Genetic susceptibility to breast cancer.
Molecular oncology ; 4(3) : 174-91.
- 117- **Wooster R, Baraka L, Weber, M.D,(2003)**
Breast and ovarian cancer
N Engl J Med ; 348 :2339-47 .
- 118- **Eisinger F. Bressac B, et al.**
Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004),
Bull, Cancer 91(2004) 219-237.
- 119- **Thompson M G, MC Innes RR, et Willard H F :**
Génétique médicale –
Ed Flammarion, 5^{ème} édition, Paris 1995.
- 120- **Stoppa-Lyonnet D, Nogues C, Sobol H et Eisnger F :**
Consultations de génétique et prédisposition aux cancers du sein extrait de Risque héréditaires de cancer du sein et de l'ovaire quelle prise en charge ? Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer – Expertise collective
Ed INSERM , 1998.
- 121- **Tang N, e t al.**
Coffee consumption and risk of breast cancer: a metaanalysis.
Am J Obstet Gynecol 2009 ; 200 : 290.
- 122- **Li J, et al.**
Coffee consumption modifies risk of estrogen-receptor negative breast cancer.
Breast Cancer Res 2011 ; 13 : R49
- 123- **Arab L.**
Epidemiologic evidence on coffee and cancer.
Nutr Cancer 2010 ; 62 : 271-83.
- 124- **Nkondjock A, e t al.**
Coffee consumption and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.
Int J Cancer 2006 ; 118 : 103-7.
- 125- **Collaborative Group on Hormonal factors in Breast Cancer (2002b).**
Breast cancer and breast feeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease.
Lancet, 360(9328), pp187.195.
- 126- **Schack-Nielsen L Larnkjaer A, Michaelsen KF (2005).**
Long term effects of breast feeding on the infant and mother.
Adv Exp Med Biol., 569, pp16.23.

Références Bibliographiques

- 127- **Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D ;**
Million Women Study Collaboration (2007). Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in million Women Study : cohort study.
BMJ, 335(7630), p1134.
- 128- **Transition épidémiologique et système de santé**
Projet TAHINA
Contrat n° ICA3-CT-2002-10011
- 129- **GLOBOCAN 2012**
- 130- **Anders C. K, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A.**
Breast Cancer Before Age 40 Years.
Seminars in Oncology 2009 ;36 :237 – 24
- 131- **Molinié F, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Tretarre B.**
Épidémiologie du cancer du sein de la femme jeune
32eme Journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010
- 132- **Livi L, Meattini I, Saieva C, Borghesi S, Scotti V, Petrucci A et al.**
The impact of young age on breast cancer outcome
Eur J Surg Oncol 2010 ; 36:639 – 4
- 133- **Yeo W, Lee HM, Chan A, Chan EY, Chan MC, Chan KW, et al**
Risk factors and natural history of breast cancer in younger Chinese women
World J Clin Oncol 2014 ; 5:1097 – 1106
- 134- **Bouزيد N, Lahmar R, Tebra S, Bouaouina N.**
Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie : étude rétrospective à propos de 124 cas
Gynécologie Obstétrique & Fertilité 2013 ; 41:356 – 360
- 135- **Guendouz H, Chetibi W, Abdelouahab A, Bendib A.**
Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans : étude rétrospective à propos de 612 cas
La Lettre du Sénologue n° 52 - avril - mai - juin 2011
- 136- **Tazi MA, Er-Raki A, Benjaafar N.**
Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006-2008.
E cancer medical science 2013 ; 7:338
- 137- **Boufettal H, Noun M, Samouh N.**
Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc
Cancer/Radiothérapie 2010 ; 14:698 – 70
- 138- **Bakkali H, Marchal C, Lesur-Schwander A, Verhaeghe JL.**
Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins
Cancer/Radiothérapie 2003 ; 7:153 – 159

Références Bibliographiques

- 139- **Filleron T, Maid FD, Kramar A, Spielmann M, Levy C, Fumoleau P, et al.**
Prognostic factors of young women (≤ 35 years) with node positive breast cancer: possible influence on post-therapeutic follow-up
Bull Cancer 2013 ; 100:22 - 29
- 140- **Hussein A. Assi, Katia E. Khoury, Haifa Dbouk, Lana E. Khalil, Tarek H. Mouhieddine, Nagi S. El Saghir**
Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women
J Thorac Dis 2013 ; 5:2 - 8
- 141- **Cancello G, Maisonneuve P, Mazza M, Montagna E, Rotmensz N, Viale G.**
Pathological features and survival outcomes of very young patients with early breast cancer: How much is “very young”?
The Breast 2013 ; 22:1046 – 1051
- 142- **Molinié F, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Tretarre B.**
Épidémiologie du cancer du sein de la femme jeune
32es Journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010 Ann Intern Med. 2012 May 1; 156(9): 635–648.
- 143- **Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL et al.** Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history : a combined analysis of 22 studies
Am J Hum Genet 2003 ; 72:1117 – 30
- 144- **Heidi D. Nelson and al,**
Risk Factors for Breast Cancer for Women Age 40 to 49:
A Systematic Review and Meta-analysis
Ann intern Med 2012 1.156(9) : 635-648.
- 145- **Clavel-chapelon F EN EPIC Group.**
Differential effects of reproductive factors on risk of pre-and postmenopausal breast cancer. Resultats from a large cohort of French women.
Br J Cancer. Cancer. 2003 :151-60
- 146- **Mac Mahon B.**
Reproduction and cancer of the breast.
Cancer. 1993;71(10):3185–8
- 147- **Tamakoshi K, Yatsuya H, Wakai K, Suzuki S, Nishio K, Lin Y, et al.**
Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan: Results of the JACC study.
Cancer Science. 2005;96(1):57–62.
- 148- **Meriem Slaoui, Fatima Zahra Mouh, Imane Ghanname, Rachid Razine, Mohammed El Mzibri, Mariam Amrani**
Outcome of Breast Cancer in Moroccan Young Women Correlated to Clinic-Pathological Features, Risk Factors and Treatment: A Comparative Study of 716 Cases in a Single Institution
PLoS One. 2016; 11(10): e0164841.

Références Bibliographiques

- 149- **Yang L, Jacobsen KH,**
A systematic review of the association between breastfeeding and breast cancer
J Womens Health (larchmt) 2008, 17 : 1635-45.
- 150- **Wrensch M, Chew T, Farren G, Barlow J, Belli F, Clarke C, et al.**
Risk factors for breast cancer in a population with high incidence rates.
Breast Cancer Res. 2003 : R88-102.
- 151- **Morris EA, Schwartz LH, Drotman MB, Kim SJ, Tan LK, Liberman L et al.**
Evaluation of pectoralis major muscle in patients with posterior breast tumors on breast MR images: early experience Radiol 2000 ; 214:67 – 72
- 152- **Partik.Hillan**
obésité diabète et risque de cancer
Poste -4 (2013) 207-212
- 153- **Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjostrom-Mattson J.**
Breast cancer in very young women
European Journal of Surgical Oncology 2011 ; 37:1030 – 1037
- 154- **Samphao S, Wheeler AJ, Rafferty E, Michaelson JS, Specht MC, Gadd MA, et al.**
Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging
The American Journal of Surgery 2009 ; 198:538 – 543
- 155- **Mouna Kallel,^{a,*} Fatma Elloumi,^a Abdelmajid Khabir,^{a,b} Lilia Ghorbal,^a Souhir Chaabouni,^a Habib Amouri,^{a,c} Mounir Frikha,^{a,b} and Jamel Daoud^a**
Breast cancer in young women in southern Tunisia: Anatomical study and clinical prognostic factors: About a series of 83 patients
Rep Pract Oncol Radiother. 2015 May-Jun; 20(3): 155–160.
- 156- **Natori A, Hayashi N, Soejima K, Gautam A, Takahashi O, Cristofanilli M, et al.**
A Comparison of Epidemiology, Biology, and Prognosis of Inflammatory Breast Cancer in Japanese and US Populations
Clinical Breast Cancer 2013 ; 13:460 - 464.
- 157- **Matro JM, Li T, Cristofanilli M, Hughes ME, Ottesen RA, Weeks JC, et al.**
Inflammatory Breast Cancer Management in the National Comprehensive Cancer Network: The Disease, Recurrence Pattern, and Outcome
Clinical Breast Cancer 2015 ; 15:1 - 7
- 158- **Kolb TM, Lichy J, Newhouse JH.**
Comparison of the performance of screening mammography, physical examination and breast US and evaluation of factors that influence them : an analysis of 27825 patients evaluations
Radiol 2002 ; 225:165 - 75.
- 159- **Scheel JR, Lee JM, Sprague BL, Lee CI, Lehman CD.**

Références Bibliographiques

Screening ultrasound as an adjunct to mammography in women with mammographically dense breasts
American Journal of Obstetrics and Gynecology, January 2015 ; 212:9 - 17.

160-Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarell E.

Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity
The Breast 2003 ; 12:247 - 250

161-Rapiti E, Fioretta G, Verkooijen HM, Vlastos G, Schäfer P, Sappino AP, et al.

Survival of young and older breast cancer patients in Geneva from 1990 to 2001
European Journal of Cancer 2005 ; 41:1446 – 1452

162-Botteri E, Bagnardi V, Goldhirsch A, Viale G, Rotmensz N.

Axillary Lymph Node Involvement in Women With Breast Cancer: Does It Depend on Age?
Clinical Breast Cancer 2010 ; 10:318 - 321

163-Desiris K, Dragoumis D, Assimaki A, Tsiftoglou A, Lukes ST.

Very Young Women (<35 Years) with Primary Breast Cancer. Single Institution Retrospective Analysis Eur J Cancer 2012 ; 48 – 55.

164-Kothari AS, Fentiman IS.

Breast cancer in young women
Int J Clin Pract 2002 ; 56:184 – 7

165-Ravanel N, Brand FX, Pasquier D, Mousseau M, Gauchez AS.

Cerb-B2 ou Her-2 : marqueur d'intérêt dans la prise en charge du cancer du sein ?
Immuno - analyse & Biologie Spécialisée 2005 ; 20:92 – 95

166-Matsuo K, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Hasegawa T, Tsuda H.

Histological grade, p 53, HER2 and hormone receptor status of synchronous bilateral breast carcinoma
Breast Can 2002 ; 9:127 – 33

167-Niikura N, Masuda S, Kumaki N, Xiaoyan T, Terada M, Terao M, et al.

Prognostic Significance of the Ki67 Scoring Categories in Breast Cancer Subgroups
Clinical Breast Cancer 2014 ; 14:323 - 32 9

168-Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, Pharoah P.

Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systemic review and meta- analysis of 85 studies in 32,825 patients
Breast 2008 ; 17:323 – 34

169-Vasseur F, Baranzelli MC, Fournier C, Bonneterre J.

Ki67 chez les patientes jeunes présentant un cancer du sein
Obstétrique & Fertilité 2013 ; 41:16 - 19

170-Turpin A, Mailliez A, Vennin P, Bonneterre J.

What do clinicians do with the results of the systematic staging imaging at the time of the breast cancer diagnosis?
Gynecol Obstet Fertil 2014 ; 42:325 – 30.

Références Bibliographiques

- 171- **Liukkonen S, Leidenius M, Saarto T, Sjostrom-Mattson J.**
Breast cancer in very young women
European Journal of Surgical Oncology 2011 ; 37:1030 – 1037
- 172- **Thangjam S, Laishram RS, Debnath K.**
Breast carcinoma in young females below the age of 40 years: A histopathological perspective. South Asian Journal of Cancer 2014 ; 3:97 - 100
- 173- **Boisserie-Lacroix M, MacGrogan G, Debled M, Ferron S, Lippa N, Hurtevent-Labrot G.**
Le cancer du sein triple-négatif. Le triple-négatif est fréquent chez les patientes mutées : comment ne pas le rater ? Comment le caractériser ? De manière plus générale, l'imagerie peut-elle orienter vers le diagnostic histologique ?
Imagerie de la Femme 2014 ; 24:105 – 11
- 174- **Chukwuemeka U. Ihemelandu, LaSalle D. Leffall.**
Molecular Breast Cancer Subtypes in Premenopausal and Postmenopausal African- American Women: AgeSpecific Prevalence and Survival.
Journal of Surgical Research 2007 ; 143:109 – 118.
- 175- **Montella M, Crispo A, Grimaldi M, Botti G, Di Bonito M, Arpino G, et al.**
Difference of clinical features and molecular subtypes between under-forty and post- menopausal breast cancer patients in southern Italy The Breast 2014 ; 23:9 – 10.
- 176- **Mazoyer S., Lalle P., Moiret C. et al., 1994 .**
Two germ-line mutations affecting the same nucleotide at codon 257 of p53 gene, a rare site for mutations.
Oncogene, 9, 1237-1239
- 177- **Hammond et al.**
ASCO/CAP Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast cancer.
J Clin Oncol 2010
- 178- **Wolf AC et al.**
American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer.
J Clin Oncol 2007; 25:118--45
- 179- **Koonin, E. V., Altschul, S. F. & Bork, P.**
BRCA1 protein products. Functional motifs.
Nat Genet 13, 266-8 (1996)