

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de Master dans le domaine SNV
Filière Sciences Biologiques

Option : Génétique

Thème

*Classification hiérarchique de facteurs prédictifs génétiques et
d'autres facteurs de risque : cas du cancer du sein.*

Présenté par :

Date de soutenance : 11/09/2022

Benmouna Mohamed Amine

Oulahcine Mohamed Oussama

Devant le jury

Nom	Grade/Lieu	Qualité
Mohamed Said R.	MCA, USD Blida 1	Président
Benyahia N.	MAA, USD Blida 1	Examineur
Brahim Errahmani M.	Pr, USD Blida 1	Promoteur
Meziani M.	Pr Agrégée, CAC, Frantz Fanon, Blida	Co-promotrice

Promotion : 2021-2022

REMERCIEMENTS

Avant tout, nous remercions Dieu, le clément, le miséricordieux qui nous a donné toute la patience et l'énergie pour la réalisation de ce travail.

*Nous voudrions dans un premier temps remercier notre promoteur, **Mr. Brahim Errahmani Mohamed** qui nous a proposé ce thème de mémoire, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils qui nous ont été très précieux pour la rédaction de notre mémoire.*

*Nos remerciements vont de même à notre co-promotrice, **Pr Agrégée Meziani Mina** pour son accueil dans son service ainsi que toute l'équipe du CAC (Centre Anti Cancer), CHU Frantz Fanon (Blida).*

Nous voulons également remercier très chaleureusement les membres de notre jury:

***Mr Mohamed Said Ramdane**, Président du jury, Responsable du Master Génétique, d'avoir accepté de juger et d'évaluer notre travail.*

***Mr Benyahia Nouredine**, d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

Nos remerciements vont aussi à tous nos enseignants du Département de Biologie ainsi qu'à ceux qui ont, de près ou de loin, contribué au succès de notre stage et à la réalisation de ce mémoire.

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumé, Abstract

Sommaire

Introduction.....	1
Chapitre I : Partie bibliographique	2
I.1 Le cancer du sein dans l’histoire	3
I.2 Le cancer du sein.....	3
I.2.1 Anatomie du sein.....	4
I.2.2 Processus de cancérogenèse.....	5
I.2.3 Les différents types de cancers du sein	6
I.3 Epidémiologie	7
I.4 Facteurs de risque.....	8
I.4.1 Facteurs hormonaux endogènes	8
I.4.2 Facteurs hormonaux exogènes	9
I.4.3 Facteurs environnementaux et mode de vie.....	9
I.4.4 Antécédents familiaux du cancer du sein	10
I.4.5 Facteurs génétiques	11
I.5 Gènes impliqués dans le cancer du sein	11
I.5.1 Mutations des gènes	12
I.6 Classification des cancers du sein	13
I.6.1 La classification TNM du cancer du sein	13
I.6.2 Classification histopronostique « Scarff, Bloom et Richardson » (SBR).....	14
I.6.3 Classification moléculaire.....	14
I.7 Modalités thérapeutiques	15
Chapitre II : Matériels et méthodes	16
II.1 Matériel.....	16

II.1.1	Population étudiée	16
II.1.2	Matériel non biologique.....	16
II.2	Méthodes.....	16
II.2.1	Questionnaire	16
	Analyse statistique.....	19
Chapitre III : Résultats et discussion		19
Statistiques descriptives.....		19
III.1	Distribution des âges	19
III.2	Localisation de la tumeur.....	21
III.3	Contraception orale	21
III.4	Types d'adénopathies	22
III.5	Taille des tumeurs	23
III.6	Grade SBR et ACR (système BI-RADS)	25
III.7	ACR (système BI-RADS).....	25
III.8	Distribution des marqueurs RE, RP, HER2 et du statut Ki67	27
III.9	Intensité du marquage et score.....	28
III.10	Classification Ascendante Hiérarchique (CAH)	30
Conclusion		34
Références bibliographiques		35
Annexes		43

Abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique.
BRCA1	Breast Cancer gene 1.
BRCA2	Breast Cancer gene 2.
CCI	Cancer Canalaire Infiltrant
CCIS	Carcinome Canalaire In Situ
CHEK2	Checkpoint Kinase 2.
CLIS	Carcinome Lobulaire In Situ
FISH	Fluorescence In Situ Hybridization.
HER2	Human Epidermal growth facto receptor r2.
Ki67	Indice de prolifération Ki67.
P53	Protéine 53.
PALB2	Partner and Localizer of BRCA2.
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
RE	Récepteurs aux œstrogènes.
RH	Récepteurs hormonaux.
RP	Récepteurs de la progestérone.
SBR	Scarff-Bloom et Richardson
STK11	Serine/Thréonine Kinase11.
TNM	Tumor-Node-Metastasis.
TP53	Tumor Protein p53.
TSH	Thyroid Stimulating Hormone.

Figures

- Figure 1** Structure du sein vu en coupe sagittale (page 4)
- Figure 2** Différentes étapes de la cancérogenèse (page 5)
- Figure 3** Nombre estimé de nouveaux cas de différents cancers chez la femme (page 7)
- Figure 4** Distribution des âges des patientes (page 19)
- Figure 5** Distribution par classes d'âges (page 20)
- Figure 6** Provenance des patientes (page 20)
- Figure 7** Localisation de la tumeur (page 21)
- Figure 8** Durée d'utilisation de la contraception orale (ans) (page 22)
- Figure 9** Types d'adénopathies (page 23)
- Figure 10** Graphe pyramide des tailles des tumeurs scindées par classes d'âge (page 24)
- Figure 11** Graphe pyramide des tailles des tumeurs scindées par localisation gauche ou droite (page 24)
- Figure 12** Incidence du grade en fonction de l'âge des patientes (page 25)
- Figure 13** Incidence de l'ACR en fonction de l'âge des patientes (page 26)
- Figure 14** Distribution des marqueurs RE, RP, HER2 (page 27)
- Figure 15** Incidence des récepteurs aux œstrogènes (RE) en liaison avec le pourcentage de cellules marquées (page 29)
- Figure 16** Incidence des récepteurs à la progestérone (RP) en liaison avec le pourcentage de cellules marquées (page 29)
- Figure 17** Dendrogramme pour 17 variables d'antécédents liés aux patientes, tous âges confondus (page 30)

- Figure 18** Dendrogramme pour 17 variables d'antécédents liés aux patientes, tous âges confondus (méthode de Ward) (page 31)
- Figure 19** Dendrogramme pour 17 variables d'antécédents liés aux patientes âgées de moins de 40 ans (page 32)
- Figure 20** Dendrogramme pour 17 variables d'antécédents liés aux patientes âgées entre 40 et 60 ans (page 33)
- Figure 21** Dendrogramme pour 17 variables d'antécédents liés aux patientes âgées de plus de 60 ans (page 33)

Tableaux

- Tableau 1** Classification des stades des cancers (page 13)
- Tableau 2** Classification moléculaire du cancer du sein (page 14)
- Tableau 3** Taille, grade, ACR de la tumeur (page 23)
- Tableau 4** Incidence des ACR selon les classes d'âges (page 26)
- Tableau 5** Incidences des antécédents en fonction de l'âge des patientes (page 31)

Résumé

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent dans le monde. C'est une maladie complexe qui peut survenir à cause de plusieurs facteurs, environnementaux, génétiques et autres. Notre étude a porté sur 284 cas issus de dossiers de patientes au CAC (Centre Anti-Cancer, CHU Frantz Fanon, Blida). Le but était de mettre en évidence, grâce à diverses techniques d'analyse statistique, des regroupements remarquables caractérisés par des critères similaires, liés à des antécédents génétiques et autres facteurs de risque. L'analyse a donné une moyenne d'âge égale à 47.3 ± 0.7 ans (amplitude 22–86 ans) avec une tranche d'âge la plus touchée ($\approx 55\%$ des cas) entre 30 et 50 ans. Plus de la moitié des femmes (52.1%) avaient une tumeur au sein gauche, le reste, un peu moins de 48%, au sein droit. Le type histologique CCI (carcinome canalaire infiltrant) est très largement dominant ($\approx 88\%$ des patientes). La taille moyenne des tumeurs a été trouvée égale à 5.0 ± 0.2 cm, avec une amplitude allant de 1 à 15 cm. Les carcinomes mammaires invasifs de grade II prédominent très largement pour pratiquement les $\frac{3}{4}$ des patientes ($\approx 74\%$ des cas), essentiellement dans la tranche d'âge 40-60 ans. Nous avons enregistré les antécédents et incidences familiales avec les fréquences les plus élevées chez les cousines, les sœurs, les mères, les tantes maternelles et paternelles respectivement. Toutefois, les "cousines" se retrouvent plus chez les patientes jeunes et légèrement moins jeunes (<40 ans et 40-60 ans) alors que les "sœurs" mais aussi les "nièces" se retrouvent chez les patientes les plus âgées (>60 ans).

Mots clés : cancer du sein, facteurs de risque, antécédents familiaux, incidences, classification ascendante hiérarchique (CAH).

Abstract

Breast cancer is the most common cancer in the world. It is a complex disease that can occur because of a number of factors, environmental, genetic and others. Our study included 284 cases from CAC patient files (Centre Anti-Cancer, CHU Frantz Fanon, Blida). The aim was to highlight, through various techniques of statistical analysis, remarkable groupings characterized by similar criteria, linked to genetic history and other risk factors. The analysis gave an average age of 47.3 0.7 years (range 22–86 years) with the most affected age group (55% of cases) between 30 and 50 years. More than half of the women (52.1%) had a tumor in the left breast, the rest, just under 48% in the right breast. The histological type CCI (infiltrating ductal carcinoma) is very largely dominant (88% of patients). The mean tumour size was found to be 5.0 0.2 cm, with a range of 1 to 15 cm. Invasive mammary carcinomas of grade II predominate very largely for almost the $\frac{3}{4}$ of patients (74% of cases), mainly in the age group 40-60 years. We recorded family histories and incidences with the highest frequencies in cousins, sisters, mothers, maternal and paternal aunts respectively. however, "cousins" are more common in younger and slightly younger patients (<40 years and 40-60 years) while "sisters" and "nieces" are more common in older patients (>60 years).

Keywords: breast cancer, risk factors, family history, incidence, hierarchical upward classification (CAH).

الملخص

سرطان الثدي هو السرطان الأكثر شيوعًا في العالم. إنه مرض معقد يمكن أن يحدث بسبب عدد من العوامل البيئية والجينية وغيرها. تضمنت دراستنا 284 حالة من ملفات مرضى CAC (مركز مكافحة السرطان، CHU Frantz Blida، Fanon). وكان الهدف هو تسليط الضوء، من خلال مختلف تقنيات التحليل الإحصائي، على مجموعات ملحوظة تتسم بمعايير متشابهة، ترتبط بالتاريخ الجيني وعوامل الخطر الأخرى. أعطى التحليل متوسط عمر 47.3 0.7 سنة (مدى 22-86 سنة) مع الفئة العمرية الأكثر تضررا (55% من الحالات) بين 30 و 50 سنة. أكثر من نصف النساء (52.1%) من ورم في الثدي الأيسر، والباقي، أقل بقليل من 48% في الثدي الأيمن. النوع النسيجي CCI (سرطان القناة المتسلل) هو السائد إلى حد كبير (88% من المرضى). تم العثور على متوسط حجم الورم 5.0 0.2 سم، مع مدى من 1 إلى 15 سم. تسود سرطانات الثدييات الغازية من الدرجة الثانية إلى حد كبير بالنسبة ¼ المرضى تقريبًا (74% الحالات)، وخاصة في الفئة العمرية 40-60 سنوات. سجلنا تاريخًا عائليًا وحوادث ذات أعلى ترددات في أبناء العمومة والأخوات والأمهات والعمات من الأم والأب على التوالي. ومع ذلك، فإن «أبناء العم» أكثر شيوعًا في المرضى الأصغر سنًا والأصغر سنًا (أقل من 40 عامًا و 60-40 عامًا) بينما «الأخوات» و «بنات الأخت» أكثر شيوعًا في المرضى الأكبر سنًا (أكثر من 60 عامًا).

الكلمات الرئيسية: سرطان الثدي، عوامل الخطر، تاريخ الأسرة، الإصابة، التصنيف التصاعدي الهرمي (CAH).

Introduction

Introduction

Le cancer du sein est devenu le type de cancer le plus souvent diagnostiqué à l'échelle mondiale, avec environ 2,3 millions de nouveaux cas (11,7 %) il a dépassé pour la première fois le nombre de nouveaux cas de cancer du poumon (11,4 %) (OMS, 2021).

Si l'on ne connaît pas les causes exactes du cancer du sein, des études épidémiologiques ont mis en évidence des situations favorisantes. Ainsi, de nos jours, plusieurs facteurs de risque de développement du cancer du sein sont désormais connus, tels que les antécédents familiaux du même cancer, l'âge avancé, la puberté précoce, la ménopause tardive, la nulliparité et l'obésité (Hankinson et al., 2004).

Il a de même été montré que l'utilisation des contraceptifs oraux et de l'hormonothérapie substitutive sont associés à une augmentation du risque de cancer du sein se traduisant par des taux d'incidence élevés dans les pays en transition (Bray et al., 2018¹). Concernant l'étiopathogénie de ce cancer, aucun facteur n'a pu directement être impliqué à l'exception de la transmission héréditaire de certains gènes de prédisposition notamment les gènes BRCA1 et BRCA2 retrouvés dans 5% des cas de cancers du sein (King et al., 2003), et particulièrement les gènes CHEK2, ATM, BRIP1 et PALB2 qui sont rares et qui confèrent un risque relatif de cancer du sein (Turnbull et Rahman, 2008). Certains syndromes sont associés à une prédisposition au cancer du sein tels que le syndrome de Li-Fraumeni et la mutation du gène TP53, la maladie de Cowden et la mutation du gène PTEN, le syndrome de Peutz-Jeghers et la mutation du gène STK11 (Lansac et Ouldamer, 2018).

Il y a lieu de noter que le traitement du cancer du sein peut être très efficace lorsque la maladie est suivie après un diagnostic précoce et précis.

Ce travail fait suite à une étude préliminaire ayant porté sur des patientes ayant (ou ayant eu) un cancer du sein, dans une analyse multidimensionnelle utilisant plusieurs techniques d'investigation statistique. L'analyse des données a porté sur un vaste ensemble de données collectées des dossiers de patientes en consultation au CAC (Centre Anti Cancer) de Blida en vue de mettre en évidence des caractéristiques typiques, liées aux antécédents familiaux de ces patientes et aux variables intrinsèques ou extrinsèques analysées (cliniques, génétiques).

Chapitre I : Partie bibliographique

I.1 Le cancer du sein dans l'histoire

Les anciens Égyptiens ont été les premiers à remarquer la maladie il y a plus de 3 500 ans. Hippocrate, quant à lui, décrivait le cancer du sein comme une maladie humorale causée par l'excès de bile noire.

Les médecins de l'époque étaient convaincus que la présence d'une tumeur n'impliquait pas nécessairement un problème plus grave, mais qu'il s'agissait d'une maladie à site unique qui pouvait être chirurgicalement enlevée localement avant qu'elle ne se propage. Cette théorie a duré jusqu'au vingtième siècle et a conduit à la création de la mastectomie radicale (Hellman, 1993). C'est William Halsted, médecin américain, qui a introduit la mastectomie radicale pour le cancer du sein en 1882. Cette technique est devenue une opération standard dans le monde à la fin du 19^{ème} siècle et est restée l'étalon-or pendant la majeure partie du 20^{ème} siècle (Rayter et Janine, 2003).

George Crile, en 1955, a commencé à affirmer que le cancer n'était pas localisé mais qu'il se propageait plutôt dans tout le corps. Bernard Fisher a également révolutionné le traitement du cancer en révisant la théorie des métastases.

Au cours des dernières années, l'attention croissante portée à la thérapie sur mesure et l'intégration des thérapies ciblées à base de cellules souches cancéreuses et des thérapies immunitaires, ainsi que les méthodes thérapeutiques existantes sont devenues prometteuses pour la guérison du cancer du sein (Lukong, 2017).

I.2 Le cancer du sein

Le cancer de sein se caractérise par la présence d'un dérèglement de certaines cellules qui se multiplient et forment généralement une masse appelée tumeur. Les cellules cancéreuses peuvent rester dans le sein, ou se propager dans d'autres organes, entraînant des métastases.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Dans la plupart des cas, son apparition prend plusieurs mois, voire plusieurs années (INCa, 2018). Le traitement du cancer du sein peut être très efficace, avec une probabilité de survie égale ou supérieure à 90%, en particulier si la maladie est détectée rapidement (OMS, 2022).

I.2.1 Anatomie du sein

Chaque sein contient une glande mammaire, elle-même composée de 15 à 20 compartiments séparés par du tissu graisseux, du tissu de soutien qui contient des vaisseaux, des fibres et de la graisse. Chacun des compartiments est constitué de lobules et de canaux. Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement. Les canaux transportent le lait vers le mamelon. La glande mammaire se développe et fonctionne sous l'influence des hormones sexuelles fabriquées par les ovaires (Anatomie du sein, 2022).

Ces hormones sont de deux types :

- l'œstrogène est déterminant dans la survenue des caractères sexuels féminins secondaires lors de la phase de puberté : développement des seins et modification de l'anatomie de la vulve. Les œstrogènes interviennent également dans l'activation de la production du lait maternel (Giorgetta, 2022).
- la progestérone intervient lors de la deuxième phase du cycle menstruel féminin (période post-ovulatoire) et pendant la grossesse. Elle maintient la grossesse au tout début et prépare l'utérus à la nidation (Haberfeld, 2022).

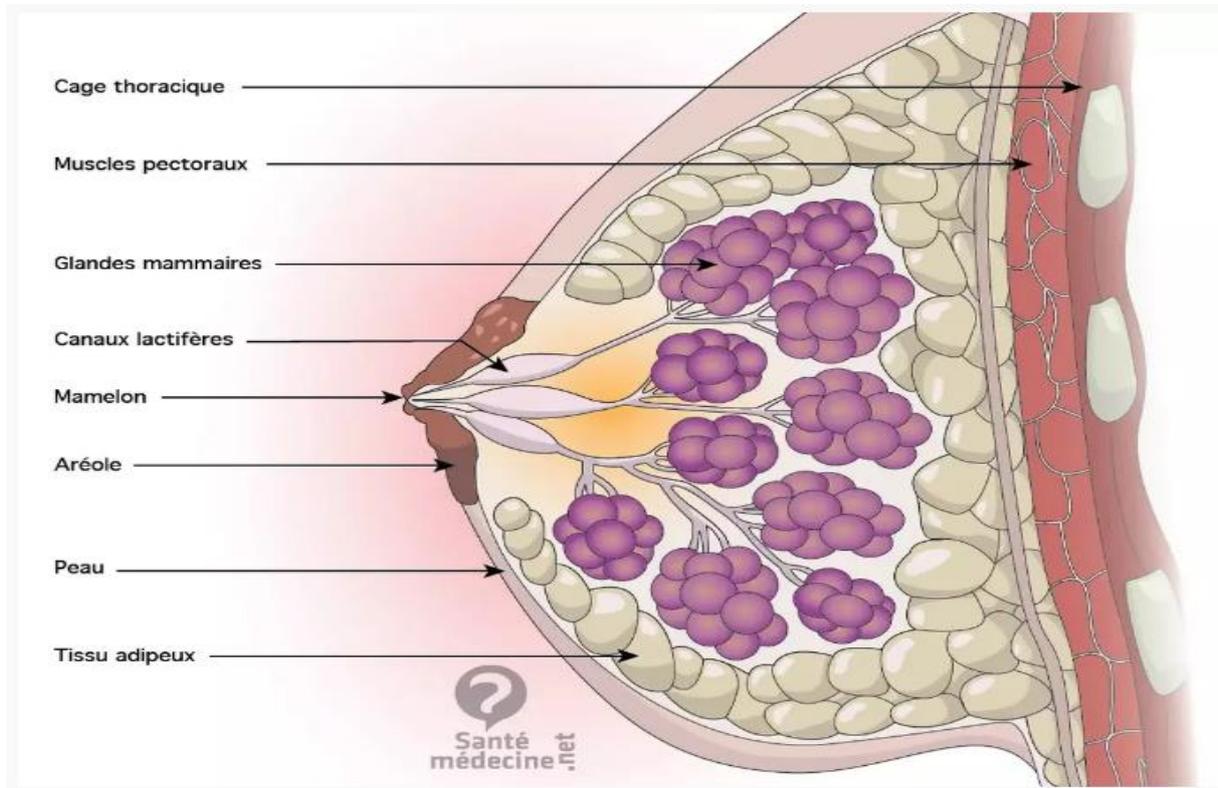


Figure 2 : Structure du sein vu en coupe sagittale (Dasinières, 2022).

1.2.2 Processus de cancérogenèse

La cancérogenèse est l'ensemble des processus multi-étapes impliquant l'activation d'oncogènes ainsi que l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur. Les cellules tumorales acquièrent progressivement de nouvelles propriétés biologiques telles que la capacité accrue à proliférer et envahir les tissus avoisinants (Guengerich, 1992).

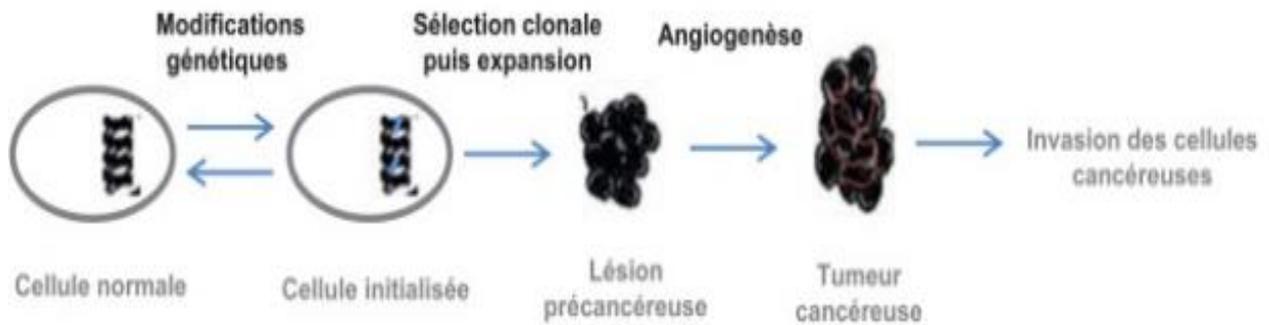


Figure 2 : Différentes étapes de la cancérogenèse (Mongaret et al., 2020).

Étapes d'initiation

C'est une étape induite par des agents mutagènes et des facteurs exogènes, des virus ou des radiations (ultra-violettes, ionisantes) qui stimulent la prolifération cellulaire ou altèrent les communications intercellulaires (Mongaret et Sautou, 2016).

Étapes promotion

La phase de promotion correspondant au maintien des modifications génétiques et par la sécrétion de promoteurs tumoraux du clone des cellules initiées tels que les cytokines et les facteurs de croissance, au niveau du milieu de la tumeur. Cette phase entraînera une transformation cancéreuse en acquérant une nouvelle fonctionnalité (Mongaret et al., 2020).

Étapes de progression

La phase de progression est caractérisée par une prolifération cellulaire indépendante, les cellules cancéreuses acquièrent la capacité de dissémination et deviennent plus agressives et invasives. Différents mécanismes peuvent être observés :

- **L'angiogenèse** : correspondant à la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (néo-vascularisation) se formant à partir du réseau vasculaire préexistant pour l'apport des besoins métaboliques de la tumeur.

- **Le processus métastatique :** il s'agit de la dissémination des cellules à partir d'une tumeur primaire vers des organes à distance. Les cellules cancéreuses peuvent également migrer dans les ganglions lymphatiques (Mongaret et al., 2020).

1.2.3 Les différents types de cancers du sein

Il existe différents types de cancers du sein. Les plus fréquents sont les cancers glandulaires ou adénocarcinomes, représentant 95 % de la totalité des cancers, et qui se développent à partir des cellules des canaux (cancer canalaire) et des lobules (cancer lobulaire) (ACCS, 2020).

Le cancer infiltrant

Il s'agit d'un cancer qui a la capacité de se propager aux ganglions lymphatiques ou vers d'autres parties du corps. Il existe plusieurs types de cancers infiltrants, certains plus fréquents, d'autres plus rares. Dans 7 % des cas, on retrouvera une tumeur mixte, à la fois canalaire infiltrante et lobulaire infiltrante (PQDCS, 2020).

Le carcinome canalaire infiltrant

C'est le cancer du sein le plus fréquent, aux alentours de 8 cas sur 10 des cancers infiltrants. Il se présente sous forme de masse palpable ou être détecté au cours d'un examen mammographique. Le carcinome canalaire infiltrant prend naissance dans les canaux mammaires, mais traverse leurs parois et se propage aux ganglions lymphatiques et d'autres parties de l'organisme (SCC, 2022¹).

Les carcinomes médullaires, mucineux, métaplasiques et tubuleux sont des formes rares. Le carcinome mucineux tend à se développer chez les femmes plus âgées et sa croissance est lente (Choi, 2022).

Le carcinome lobulaire infiltrant

Le cancer lobulaire infiltrant représente environ 10 % des cancers du sein. Il prend naissance dans les lobules du sein mais traverse ces glandes et se propage aux ganglions lymphatiques et à d'autres parties du corps. Le carcinome lobulaire infiltrant peut se retrouver plus fréquemment dans les 2 seins (SCC, 2022²).

Cancer in situ

C'est un cancer localisé uniquement dans les canaux ou les lobules du sein. Il en constitue le stade le plus précoce. Il peut être volumineux et peut même affecter une zone conséquente

du sein, sans avoir envahi les tissus environnants ni s'être propagé vers d'autres parties de l'organisme (Mary, 2020). Il en existe 2 types:

Carcinome canalaire in situ (CCIS)

Environ 85% des carcinomes in situ sont de ce type. Le carcinome canalaire in situ n'est généralement détecté que par mammographie (Choi, 2022). Il est défini comme une prolifération de cellules malignes dans les canaux galactophoriques, sans franchissement de leur membrane basale (Mathelin et al., 2020).

Carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Il se développe à l'intérieur des glandes mammaires qui produisent le lait (lobules). Il apparaît souvent dans différents lobules, dans les deux seins. Généralement, le carcinome lobulaire in situ n'est pas visible sur une mammographie et n'est détecté que par biopsie et retiré par voie chirurgicale (Choi, 2022).

I.3 Epidémiologie

Le cancer du sein occupe la 1^{ère} place en terme d'incidence des cancers féminins dans le monde (Figure 3) et en représente la 1^{ère} cause de mortalité par cancer.

Près d'une femme sur 12 développe un cancer du sein dans sa vie. Environ 685 000 femmes sont mortes du cancer du sein en 2020 pour un total de 2.3 millions de cas recensés (OMS, 2021).

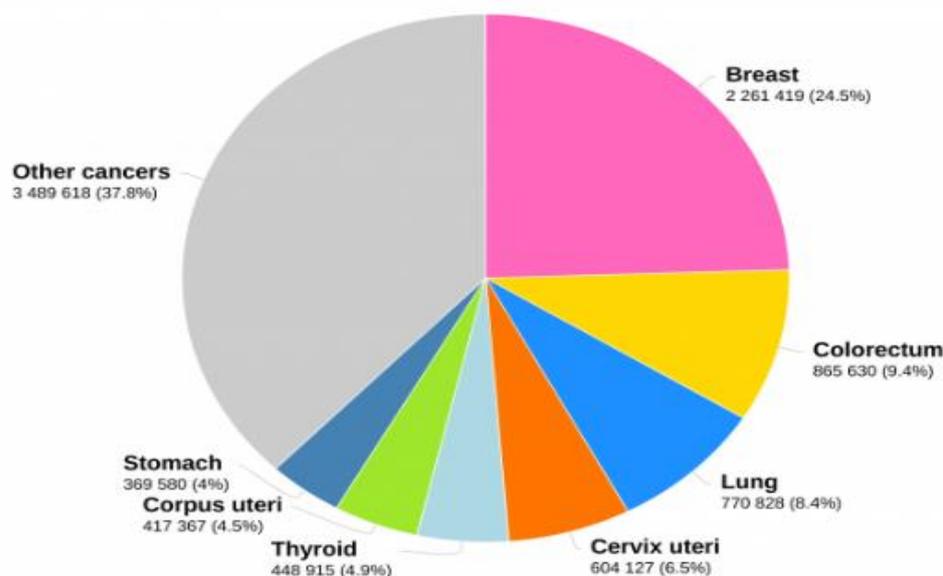


Figure 3 : Nombre estimé de nouveaux cas de cancers chez la femme dans le monde (CIRC, 2020).

I.4 Facteurs de risque

Il existe plusieurs facteurs de risque du cancer du sein : génétiques, environnementaux, démographiques, sanitaires, hormonaux et ceux liés à la reproduction, au mode de vie et aux habitudes alimentaires.

I.4.1 Facteurs hormonaux endogènes

Âge

Les femmes ayant leur ménopause à un âge précoce et un cancer du sein RE+ et/ou RP+ stade I-III étaient plus susceptibles de développer un cancer du sein métastatique. L'âge augmentait le risque de rechute métastatique chez les femmes atteintes d'une maladie RE- et RP-, mais pas pour les cancers RE+ et/ou RP+ (Lao et al., 2021).

La répartition par âge au sein de la population des patientes atteintes d'un cancer du sein est également assez caractéristique. Quatre-vingt pour cent de ces cancers sont diagnostiqués chez des femmes de 50 ans et plus. Par ailleurs, selon les données épidémiologiques, 50 % des cancers du sein surviennent chez des femmes âgées de 50 à 69 ans (Kamińska et al., 2015).

La nulliparité

Les femmes qui ont eu au moins une grossesse à terme ont en moyenne une réduction du risque de 25 %. La protection semble augmenter avec le nombre d'enfants (Sancho-Garnier et Colonna, 2019).

Âge précoce des premières menstruations

De nombreuses études ont montré que le risque de cancer du sein augmente de 50 % si les premières règles sont apparues avant l'âge de 12 ans (Frikha et Chlif, 2021). À l'inverse, l'apparition des premières règles après 14 ans aurait un rôle protecteur (Kelsey et Bernstein, 1996).

Ménopause tardive

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans ont un risque de cancer du sein qui augmente d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire à partir de l'âge présumé de la ménopause (CGHF, 1997).

Densité mammaire

Le risque du cancer du sein est multiplié par 4 à 6 fois pour les femmes ayant une densité mammaire importante (Dalmat, 2019) et 30 % des cas seraient attribuables à une densité mammaire supérieure de 50 % à une mammographie de densité moyenne (Boyd et al., 1998).

L'allaitement

Les études récentes montrent que l'allaitement a un rôle protecteur probable mais uniquement dans les cas où cet allaitement est prolongé, le risque diminuant d'environ 4 % pour chaque année d'allaitement (Breast Cancer and Breastfeeding, 2002). C'est pourquoi ce sont surtout dans les études réalisées dans les pays en développement que l'on retrouve cet effet protecteur de l'allaitement. Ce rôle protecteur pourrait être dû à la sécrétion de prolactine et/ou de périodes anovulatoires avec une réduction de la sécrétion d'œstrogènes (Sancho-Garnier et Colonna, 2019).

I.4.2 Facteurs hormonaux exogènes

Contraceptifs oraux

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Le risque augmente avec l'augmentation de la durée d'utilisation et ce risque diminue progressivement dès l'arrêt de la prise des contraceptifs (CGHF, 1996). Plus récemment, la majorité des études publiées n'ont pas retrouvé, toutes femmes confondues, d'élévation du risque de cancer du sein liée à la contraception orale (Espié et al., 2012).

Traitement hormonal substitutif (THS)

A ce jour, il existe de multiples études qu'il serait fastidieux de citer, concernant l'utilisation du traitement hormonal substitutif avec toutefois des résultats contradictoires donc sans réelle certitude sur le risque d'augmenter ou de diminuer le risque de cancer du sein.

I.4.3 Facteurs environnementaux et mode de vie

Obésité et prise de poids

L'obésité augmente le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées et est associée à un mauvais pronostic indépendamment du statut ménopausique (Fallone et al., 2018).

L'obésité augmente la survenue de ce cancer de 30 à 50% chez la femme ménopausée selon un effet « dose-réponse » (Renehan et al., 2015).

La consommation de tabac et d'alcool

On sait aujourd'hui que fumer est associé avec une augmentation du risque de cancer du sein. Cependant, l'association avec le cancer du sein est moins claire (Land et al., 2014; Gaudet et al., 2017).

Le caractère néfaste de l'alcool sur la santé, et plus particulièrement sur le foie, est connu depuis longtemps. L'alcool est identifié par le CIRC (Centre International de la Recherche contre le Cancer) comme un cancérigène avéré depuis 1988. L'alcool une fois filtré par le foie se transforme en acétaldéhyde, substance qui perturbe l'ADN et détériore les chromosomes. L'alcool induit la survenue de cancers du sein, en France on dénombre 8 000 cas par an sur un total de 55 000 nouveaux cancers du sein par an (Institut du Sein Henri Hartmann, 2020).

L'activité physique

Les conclusions des travaux de Marinari et al. (2019) aboutissent à la conclusion que l'activité physique joue incontestablement un rôle important dans la prévention primaire, secondaire et tertiaire du cancer du sein notamment chez les femmes obèses et est impliquée dans la régulation de divers marqueurs biologiques.

Rayonnements ionisants

Le risque de cancer du sein augmente chez les femmes ayant été exposées à des radiations ionisantes de la région thoracique comme en témoignent des études faites sur des survivantes d'Hiroshima et Nagasaki (Tokunaga et al., 1994). D'ailleurs, le rôle carcinogène des rayonnements ionisants était déjà connu dès le début du 20^{ème} siècle. Ainsi, la prise en compte du risque de cancers radio-induits après irradiation thérapeutique, même s'il s'agit d'évènements heureusement rares, est devenue incontournable (Cosset et al., 2016).

L'exposition aux rayonnements ionisants chez les femmes à un âge plus jeune a également été associée à un risque accru avec des preuves appuyant globalement une relation dose-réponse linéaire (Helm et Rudel, 2020).

I.4.4 Antécédents familiaux du cancer du sein

L'un des principaux facteurs de risque du cancer du sein est tout de même la présence d'antécédents familiaux. Un historique familial détaillé permet d'évaluer le risque de développement d'un cancer et aussi clarifier la probabilité de l'existence d'une prédisposition génétique au cancer du sein (syndrome du cancer du sein/ovaire héréditaire). Environ 5 à 10 % des patientes nouvellement diagnostiquées avec un cancer du sein ont des antécédents

familiaux de cancer du sein ou de cancer de l'ovaire, ce qui suggère le rôle de l'héritage génétique ou non génétique dans le développement du cancer du sein (Bray et al., 2018²)

Parmi les antécédents les plus répertoriés :

- La mère, la sœur ou la fille en particulier pour un diagnostic posé avant la ménopause
- La grand-mère, la tante ou la nièce
- Une parente avec un cancer dans les deux seins avant la ménopause.
- Deux parentes ou plus ont eu un cancer du sein ou de l'ovaire.
- Une parente a eu un cancer du sein et un cancer de l'ovaire.
- Un parent de sexe masculin a eu un cancer du sein (SCC, 2022³).

I.4.5 Facteurs génétiques

Les facteurs héréditaires et génétiques, y compris des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire et des mutations héréditaires (dans BRCA1, BRCA2 et d'autres gènes de susceptibilité au cancer du sein) représentent 5 % à 10 % des cas de cancer du sein (Bray et al., 2018²). Les méta analyses pour les risques cumulés de cancer du sein des femmes à 70 ans étaient de 57 % en moyenne pour les porteuses de BRCA1 et de 49 % en moyenne pour les porteuses de BRCA2 (Chen et Parmigiani, 2007).

I.5 Gènes impliqués dans le cancer du sein

Gènes BRCA1 et BRCA2

Les gènes BRCA1 et BRCA2 codent pour des protéines situées dans le noyau et intervenant dans la régulation de la transcription, ils jouent de même un rôle lors de l'activation de complexes macromoléculaires impliqués dans la réparation de l'ADN (Venkitaraman, 2019).

Gène TP53

Le gène TP53 est un gène suppresseur de tumeur impliqué dans le développement de nombreux cancers humains et qui joue un rôle majeur dans la réponse au stress. La protéine TP53 est un facteur de transcription qui contrôle l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'apoptose et la régulation du cycle cellulaire (Lehmann-Che et al., 2007).

Gène PTEN

Le gène PTEN (phosphatase and tensin homolog) est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 10 intervenant dans la voie chimique qui signale aux cellules d'arrêter de se diviser et contribue à réguler le cycle de division cellulaire (Mahmoud et al., 2019)

Gène STK11

Le gène STK11 (sérine/thréonine kinase 11) est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 19p13.3. Il joue un rôle important dans la tumorigenèse car il est impliqué dans le métabolisme et la régulation du cycle cellulaire et la polarité et la motilité cellulaires (Forte et al., 2022).

Gène CHEK2

CHEK2 (Check point Kinase 2) est un codeur de gène suppresseur de tumeur localisé dans le chromosome 22, codant pour une protéine impliquée dans la réparation de l'ADN, l'arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose en réponse à des dommages de l'ADN (Graffeo et al., 2022).

Gène PALB 2

Le gène PALB2 (Partner and Localizer of BRCA2) situés sur le chromosome 16 code pour une protéine impliquée dans l'interaction avec BRCA1 et BRCA2. PALB2 occupe une place centrale dans le système de réparation des cassures double brin de l'ADN (Piffer et al., 2018).

1.5.1 Mutations des gènes

Mutation des gènes BRCA1 et BRCA2

Les gènes BRCA1 et BRCA2 sont considérés comme les deux gènes majeurs à l'origine d'un risque très élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire. Leur mode de transmission est autosomique dominant (Livon et al., 2019).

Mutation de gène TP53

TP53, identifié en 1979, est actuellement le gène altéré le plus courant dans les tumeurs solides. Les mutations germinales héréditaires sont rares mais toutefois connues pour entraîner le syndrome de Li-Fraumeni (LFS) causant plusieurs types de cancer dont le cancer du sein très précoce (Filippini et Vega, 2013).

Mutation de gène PTEN

Il a été montré que les mutations germinales de PTEN se produisent dans 80 % des cas du syndrome de Cowden classique. C'est un syndrome des hamartomes multiples héréditaires avec un risque élevé de carcinomes du sein, de la thyroïde et de l'endomètre (Eng, 2003).

Mutation de gènes PALB2

Les femmes porteuses d'une mutation PALB2 ont un risque accru de cancer du sein, une mutation bi-allélique de PALB2 est responsable d'une anémie de Fanconi bien que les mutations mono-alléliques prédisposent aux cancers du sein (Xia et al., 2007).

Mutation de gène STK11

Les patientes porteuses de gène muté, responsable du syndrome de Peutz-Jeghers, présentent un risque de cancer du sein (mais aussi d'autres types de cancer) (Schumacher et al., 2005).

I.6 Classification des cancers du sein

I.6.1 La classification TNM du cancer du sein

La classification TNM repose sur l'extension anatomique de la tumeur pour traduire la situation oncologique d'un patient, le système est utilisé pour évaluer le pronostic oncologique de façon aussi précise et fiable que possible. Il repose sur l'évaluation de trois paramètres T, N, et M.

- T (Tumeur) c'est le prolongement local de la tumeur primaire, avec des nombres croissants de 0 à 4.
- N (Node) la présence ou l'absence d'atteinte ganglionnaire métastatique régionale, avec des valeurs de 0 à 3.
- M (Métastases) la présence ou l'absence d'atteinte métastatique à distance, avec deux valeurs 0 et 1 (Lambiel et Dulguerov, 2017).

On distingue généralement cinq stades.

Stade	Tumeur (T)	Ganglion (N)	Métastase (M)	Description
0	Tis (in situ)	N0	M0	Cancer non invasif
I	T1	N0	M0	Tumeur < 2 cm, pas de propagation à l'extérieure du sein
II	T0/1 T2 T3	N1 N0/1 N0	M0	Tumeur de 2 à 5 cm et/ou atteinte ganglionnaire satellite mineure
III	T0/1/2 T4 Tout T	N2 N0/1/2 N3	M0	Atteinte locale importante et/ou atteinte ganglionnaire satellite majeure
IV	Tout T	Tout N	M1	Tumeur avancée localement et métastases à distance

Tableau 3: Classification des stades des cancers (Verbeke, 2010).

1.6.2 Classification histopronostique « Scarff, Bloom et Richardson » (SBR)

Le grade SBR est un score correspondant à la somme de trois critères, architectural, nucléaire et compte mitotique, et se décline en 3 catégories (I, II et III).

- Le grade I (score 3, 4 ou 5) pour les tumeurs les moins agressives.
- Le grade II (score 6 ou 7) dans le cas des tumeurs intermédiaires.
- Le grade III (score 8 ou 9) en ce qui concerne les tumeurs les plus agressives (Barbier et al., 2020).

1.6.3 Classification moléculaire

La classification moléculaire est basée sur les propriétés tumorales associées aux cancers du sein tels que la présence de récepteurs hormonaux aux œstrogènes (RE+) et à la progestérone (RP+), le récepteur des facteurs de croissance le HER2 et le Ki67 qui exprime en pourcentage la vitesse de croissance des cellules cancéreuses (HUG, 2021).

Les cancers du sein ont été classifiés en cinq grands groupes:

- **luminal A** : (RE + et/ou RP +, HER2 négatif, Ki67 % < 15 %).
- **luminal B** : HER2 négatif (RE + et/ou RP +, HER2 positif, Ki67 % > 15 %).
- **luminal B** : HER2 positif (RE + et/ou RP +, HER2 positif).
- **HER2** : (RE-/RP-, HER2 positif).
- **Triple Négatif** : (RE- /RP-, HER2 négatif) (Lansac et Ouldamer, 2018).

Tableau 4 : Classification moléculaire du cancer du sein (Manuel de Prise en charge du cancer du sein., 2016)

	RH	HER2	KI67
Luminal A	Positif	Négatif	<14%
	Score élevé		
Luminal B	Positif	Négatif	>14%
HER2	Négatif	Positif	Taux élevé
HER2/Luminal	Positif	Positif	
Triple Négatif	Négatif	Négatif	Taux élevé

I.7 Modalités thérapeutiques

Différents types de traitements peuvent être utilisés pour traiter un cancer du sein

La chirurgie

La chirurgie reste une étape essentielle dans le traitement des cancers du sein, qui sont la plupart du temps diagnostiqués à un stade précoce, notamment par le dépistage (Chauvet, 2019).

La radiothérapie

Elle permet de réduire de 60 % le risque de récurrence locale après une mastectomie ou une chirurgie conservatrice. La radiothérapie utilise des rayonnements ionisants (photons X) qui provoquent des coupures sur les brins d'ADN entraînant la mort cellulaire. Seules les cellules en division sont radiosensibles, avec une sensibilité plus élevée pour les tissus tumoraux, les cellules tumorales se divisant rapidement (Clere, 2016).

Les thérapies ciblées

Il s'agit de l'introduction d'inhibiteurs de HER2 tel que le trastuzumab, qui est un anticorps monoclonal humanisé. Sa fixation à HER2 inhibe la prolifération des cellules tumorales surexprimant HER2 (Clere, 2016).

L'hormonothérapie

L'hormonothérapie du cancer du sein a pour but d'éliminer l'action stimulante des œstrogènes sur les cellules tumorales. Elle est basée :

- Soit sur la privation en estrogènes des cellules tumorales (suppression ovarienne chez la femme jeune, inhibiteurs de l'aromatase chez la femme ménopausée).
- Soit sur le blocage des RE (antiœstrogènes : tamoxifène, fulvestrant) (Delozier, 2010).

Chapitre 2 : Matériels et méthodes

Ce travail a été réalisé au CAC (Centre Anti-Cancer, Hôpital Frantz-Fanon, Blida) du 18 mars au 20 mai 2022. Un questionnaire type est documenté lors des consultations à partir des fiches des patientes ou de dossiers archivés entre 2017 et 2020, pour les données morphologiques ou cliniques, les antécédents familiaux et autres facteurs spécifiques.

I.1 Matériel

I.1.1 Population étudiée

Notre étude a porté sur près de 400 enregistrements dont nous n'avons retenu que 284 selon la disponibilité des données en vue d'une analyse fiable et sans biais statistique.

I.1.1 Matériel non biologique

- Questionnaire-type.
- Logiciels d'analyse des données Statistica de Statsoft Inc. et SPSS d'IBM Statistics Corp.
- Fiches et dossiers médicaux des patientes.

I.2 Méthodes

L'étude a consisté en une analyse statistique des données de 284 patientes atteintes d'un cancer du sein.

I.2.1 Questionnaire

Le questionnaire comporte les variables et rubriques suivantes (Annexe 1).

Informations générales

- Code numérique identifiant la patiente.
- Date de la consultation.
- Nom et prénoms
- Taille.
- Lieu d'habitation

- Numéro de téléphone
- Type de consultation
- Sein atteint (gauche, droit ou les deux).
- Prise ou non de contraceptifs oraux.
- Statut de la ménopause (pré ou post).

Données spécifiques

- Taille de la tumeur.
- Type de cancer (CCI, CLI ...).
- Grade SBR.
- Statut des marqueurs (RE, RP, HER2, Ki67).
- Mammographie (ACR).
- Adénopathie (Axillaire homolatérale, sus-claviculaire...)

Antécédents familiaux (de cancers)

- Mère
- Sœur
- Frère
- Tantes maternelle et paternelle
- Père
- Oncles maternel et paternel
- Cousine et cousin
- Nièce et neveu
- Grand-mères maternelle et paternelle
- Grands-pères maternel et paternel

Analyse statistique

L'analyse a porté sur divers types de variables : numériques (âge, tailles des tumeurs ...) catégorielles dichotomiques (Oui/Non, Gauche/Droit, +/- ...) ou à plusieurs modalités (CCI/CLI/Mixte ...). Les moyennes sont données sous forme $\bar{x} \pm SE$, où SE est l'erreur standard (écart-type de la moyenne) égale à $\frac{s}{\sqrt{n}}$ avec s, écart-type estimé et n le nombre de données. Certaines dissymétries observées dans les distributions des données nous ont amené à donner les médianes (valeurs médianes), mieux à même pour bien interpréter ces données puisque la médiane qui coupe une série en 2 parties égales est insensible aux fluctuations des valeurs extrêmes qui perturbent artificiellement la moyenne.

Divers types de graphes sont proposés comme les graphes type "pyramide" qui scindent visuellement la distribution d'un paramètre en fonction d'un autre paramètre (exemple de la distribution des tailles des tumeurs en fonction de la classe d'âges). Nous avons de même opté pour des graphes dits "bubble" qui donnent une meilleure idée des incidences les plus faibles (ou les plus fortes) de certains paramètres mettant ainsi en relief les patientes les plus touchées par tel ou tel caractère (symptôme).

Une analyse complète des antécédents familiaux des cancers contractés a été établie pour mettre en évidence les incidences les plus significatives. Ceci a pu être établi grâce à des CAH (Classifications Ascendantes Hiérarchiques). Cette technique permet les regroupements par similarité d'un vaste ensemble d'individus (branches d'un dendogramme). Statistiquement, ces groupes se caractérisent par un maximum de similarités intra-classe et un minimum de similarités inter-classes. Ce sont les distances inter-classes euclidiennes, basées sur les données brutes, qui ont été utilisées. Les règles d'agrégation ont été établies par la méthode de Ward, utilisant l'analyse de variance pour évaluer les distances entre les classes en minimisant le rapport (Variance intra-classes)/(Variance inter-classes) (Ward, 1963).

L'analyse statistique a été établie sur Statistica 64, version 12 de Stat Soft Inc., Tulsa, OK, USA et sur IBM SPSS Statistics, version 26 d'IBM Corp., USA, Edition 64 bits. Les différences ont été jugées significatives pour $p < 0.05$.

Chapitre 3 : Résultats et discussion

Statistiques descriptives

Notre étude a porté sur 284 patientes pour lesquelles les données ont été collectées à partir de données documentées et archivées en consultation. Les questionnaires renseignés nous ont permis d'établir une analyse statistique portant souvent sur des effectifs inférieurs à l'effectif de l'échantillon, selon la disponibilité des diverses données.

III.1 Distribution des âges

L'âge moyen calculé pour 269 patientes a été trouvé égal à 47.3 ± 0.7 ans (Annexe 2, Figure 4). La plus jeune patiente avait 22 ans, la plus âgée 86 ans, avec un âge médian à 46.0 ans. Ainsi, la moitié des patientes avaient moins de 46 ans.

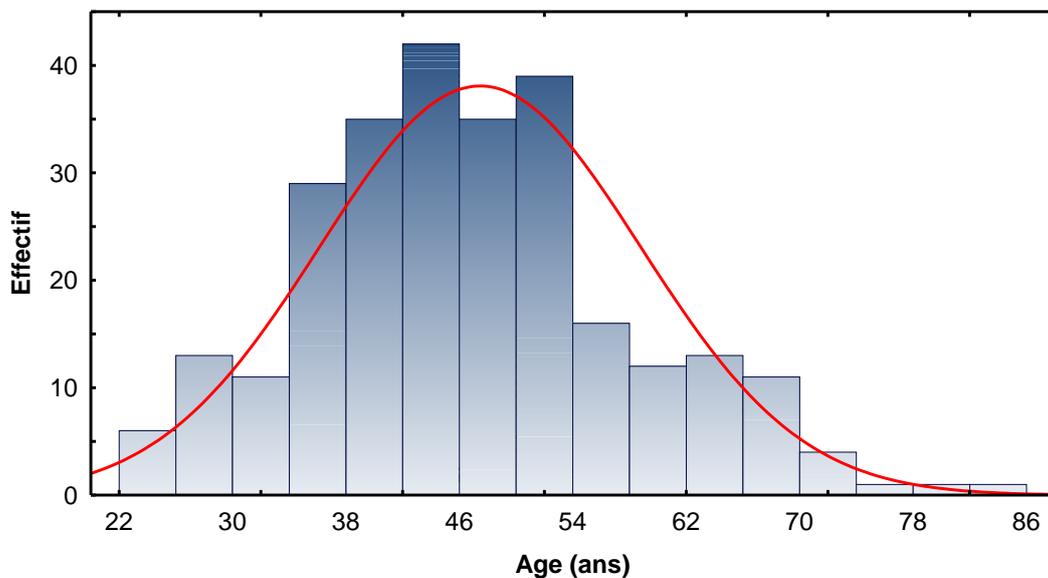


Figure 4 : Distribution des âges des patientes

Quinze patientes (5.3%) étaient âgées de moins de 30 ans (Annexe 2, Figure 5), un peu plus de la moitié des patientes étaient dans la tranche d'âge 30-50 ans (156 patientes exactement soit 54.9%) et 98 patientes (34.5%) soit un peu plus du tiers dépassaient les 50 ans. Le facteur âge est connu comme facteur important dans la survenue d'un cancer du sein, son incidence augmentant de façon rapide entre 20 et 50 ans (Merviel et al., 2011). Ainsi, près de 50% des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans et environ 28% le sont après 69 ans (INCa, 2010).

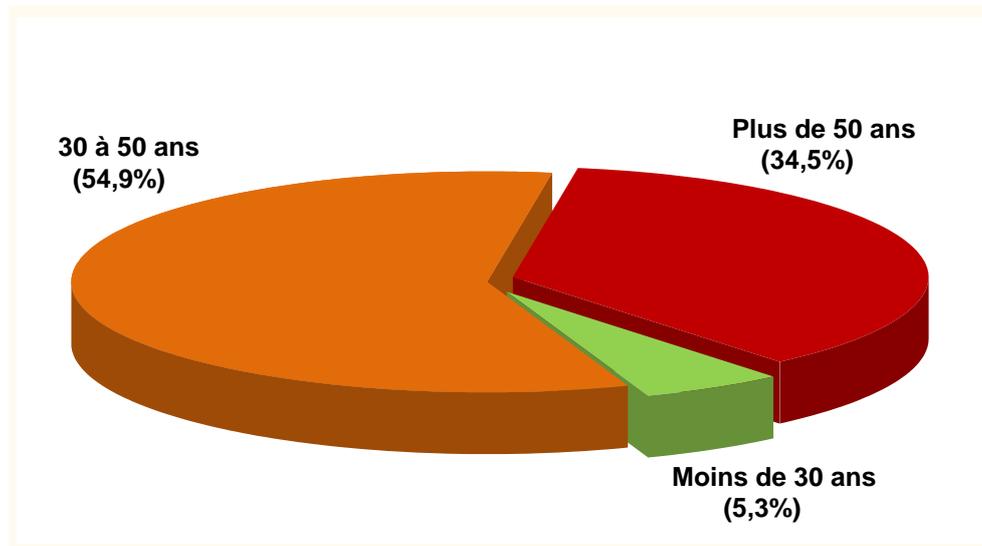


Figure 5 : Distribution par classes d'âges

Les patientes viennent essentiellement de Blida même (35.4%, Figure 6), mais aussi de Médéa (14.9%), d'Alger (11.3%) et d'autres villes plus ou moins limitrophes de notre wilaya.

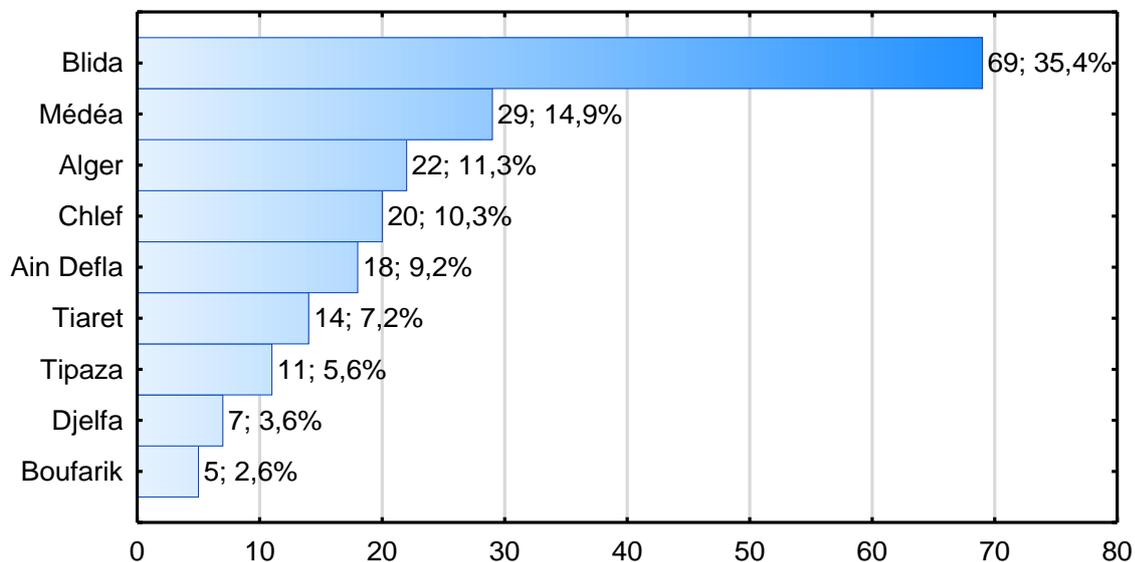


Figure 6 : Provenance des patientes

Parmi les causes de consultation, 105 patientes ($\approx 37.0\%$) présentaient un nodule, 44 ($\approx 15.4\%$) souffraient de douleurs au sein (mastodynie) et 15 ($\approx 5.3\%$) pour une masse au sein.

III.2 Localisation de la tumeur

La tumeur était localisée au sein gauche pour un peu plus de la moitié des patientes, 137 exactement soit 52.1% parmi les 263 enregistrements documentés (Annexe 2, Figure 7). La localisation droite touchait 126 patientes (47.9%). Une seule patiente a présenté l'atteinte simultanée des 2 seins. Cette légère prédominance du sein gauche est toutefois non significative ($\chi^2=0.46$, $p\approx 0.50 >> 0.05$).

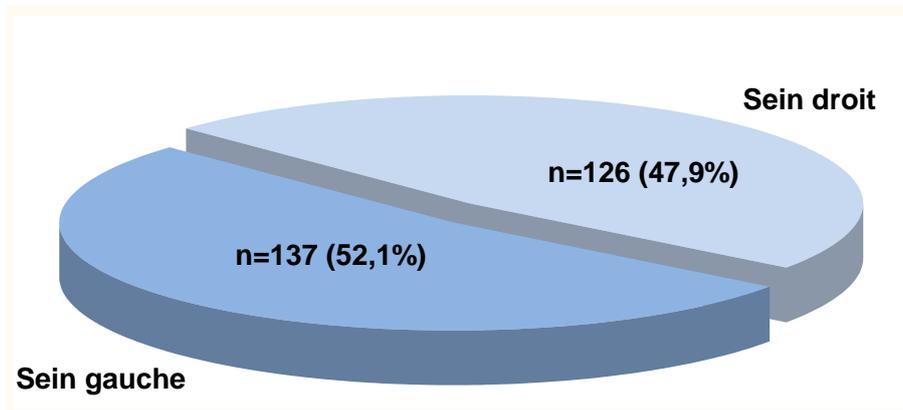


Figure 7 : Localisation de la tumeur

III.3 Contraception orale

Presque une femme sur deux a déclaré utiliser la contraception orale (136 patientes soit 47.9%, Annexe 2). Cinq patientes seulement ont déclaré ne pas l'utiliser, le reste ne se sont pas prononcées.

Les utilisatrices régulières de la contraception orale le sont en moyenne depuis près de 9 ans (8.7 ± 0.5 ans) avec une médiane à 9.0 ans ce qui signifie que la moitié des patientes prennent la pilule contraceptive depuis plus de 9 ans (Figure 8).

- L'utilisatrice la plus récente est âgée de 35 ans et utilise la CO depuis 4 mois.
- La plus ancienne est âgée de 54 ans et utilise la CO depuis 25 ans.
- Curieusement, l'âge médian de prise de la pilule est égal à 39 ans, ce qui signifie que la moitié de nos patientes ont adopté cette pratique après cet âge.
- En allant plus loin, on remarque que le 1/4 des femmes (1^{er} quartile) ont débuté la prise avant l'âge de 31 ans et le 1/4 (dernier quartile) continuent cette prise après 47 ans.

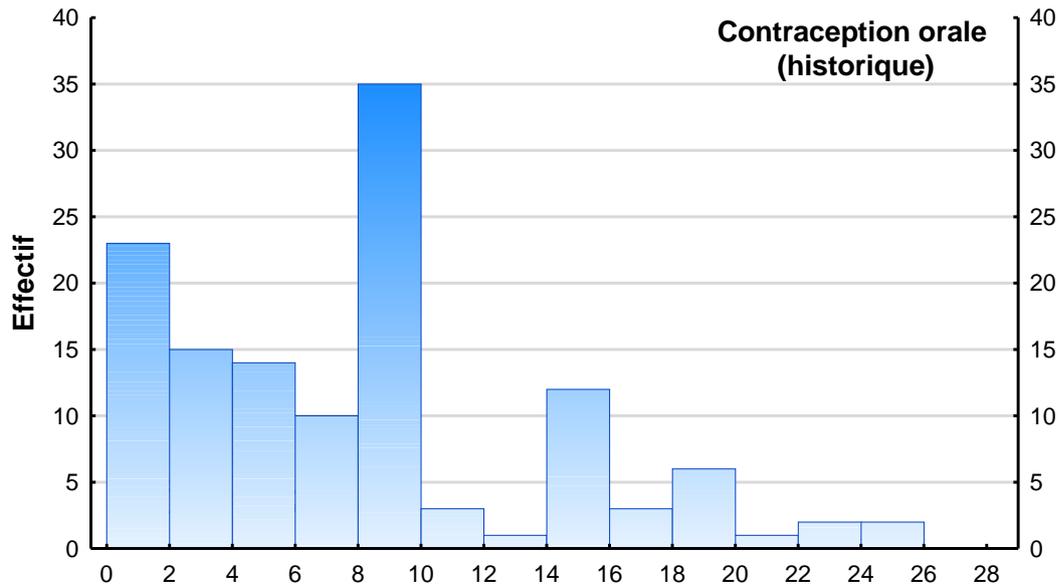


Figure 8 : Durée d'utilisation de la contraception orale (ans)

La contraception hormonale estroprogestative (COP), la plus utilisée aujourd'hui, a une balance bénéfices-risques très favorable pour une très grande majorité de femmes. Toutefois, son utilisation est associée à une discrète augmentation du risque de cancer du sein mais les bénéfices méconnus, qui persistent de nombreuses années après son arrêt, vis-à-vis du risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre, contrebalancent largement ce risque mammaire (Plu-Bureau et Raccah-Tebeka, 2022). Une récente analyse, portant sur près de deux millions de femmes a révélé que les femmes utilisant des contraceptifs oraux ont un risque légèrement accru de cancer du sein par rapport aux femmes ne les utilisant pas (InfoCancer, 2021).

III.4 Types d'adénopathies

Le type histologique CCI (carcinome canalaire infiltrant) est très largement dominant (Figure 9) avec pratiquement 9 patientes sur 10 (249 cas soit 87.7%). Seules 18 patientes (6.3%) présentaient le type CLI (carcinome lobulaire infiltrant) et 8 patientes (2.8%) le type mixte.

Les cancers du sein se développent à partir des canaux (cancers canaux) et des lobules (cancers lobulaires) de la glande mammaire (Latour, 2016).

Les cancers canaux sont les plus répandus représentant en moyenne 8 cancers sur dix.

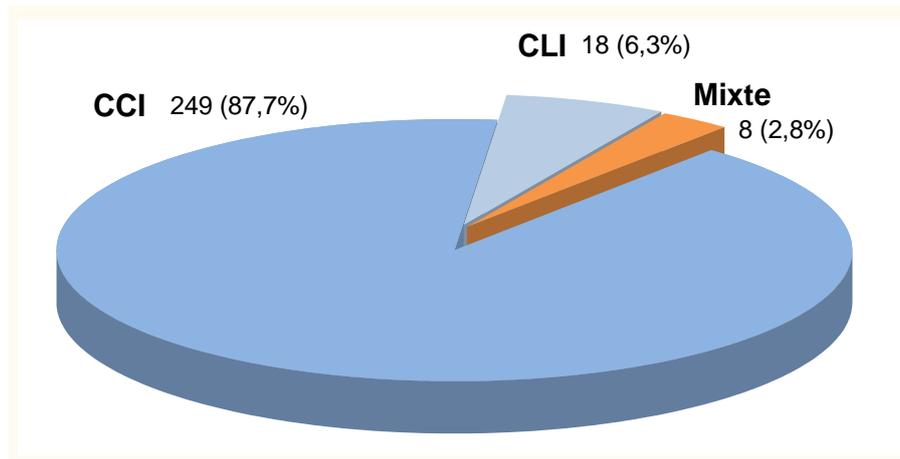


Figure 9 : Types d'adénopathies

III.5 Taille des tumeurs

Les tumeurs n'étant pas souvent de forme homogène (non sphériques mais plutôt ellipsoïdales), nos statistiques ont porté sur la plus grande longueur (ou plus grand diamètre). L'analyse des données a mis en évidence une taille moyenne des tumeurs égale 5.0 ± 0.2 cm (Tableau 3, Annexe 3) avec une amplitude allant de 1 à 15 cm. La taille médiane est à 4.5 cm, ainsi la moitié des patientes souffraient de tumeurs dépassant cette valeur.

Tableau 3 : Taille, grade et ACR de la tumeur

Paramètre	N	$\bar{x} \pm SE$	Médiane (cm)	Min (cm)	Max (cm)
Taille (cm)	244	5.0 ± 0.2	4.5	1	15
Grade	268	2.06 ± 0.03	2.0	1	3
ACR	250	4.6 ± 0.1	5.0	0	6

Pour mieux mettre en évidence les incidences les plus élevées de certaines tailles des tumeurs, un graphe adéquat est le graphe pyramide (Figure 10). Scindé en fonction des classes d'âges, on y observe l'incidence élevée des tailles aux alentours de 4 cm en moyenne, essentiellement chez les femmes âgées de 40 à 60 ans.

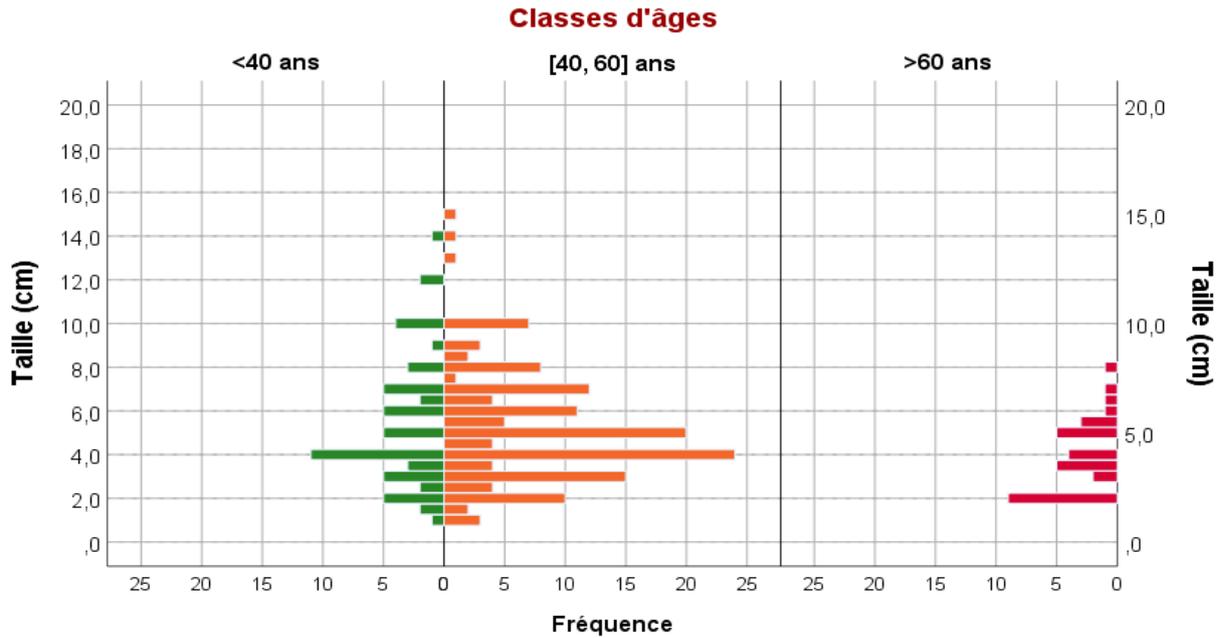


Figure 10 : Graphe pyramide des tailles des tumeurs scindées par classes d'âge

Scindé en fonction de la localisation gauche ou droite (Figure 11), l'analyse a donné une taille médiane égale à 4 cm pour le sein gauche et 5 cm pour le sein droit pour des tailles moyennes pratiquement égales pour les 2 seins (5.0 cm). Ainsi, une taille moyenne > taille médiane pour le sein gauche signifie une légère dissymétrie vers les grandes tailles de tumeurs pour ce sein, bien visible sur la figure 11 (au-delà de 8 cm environ).

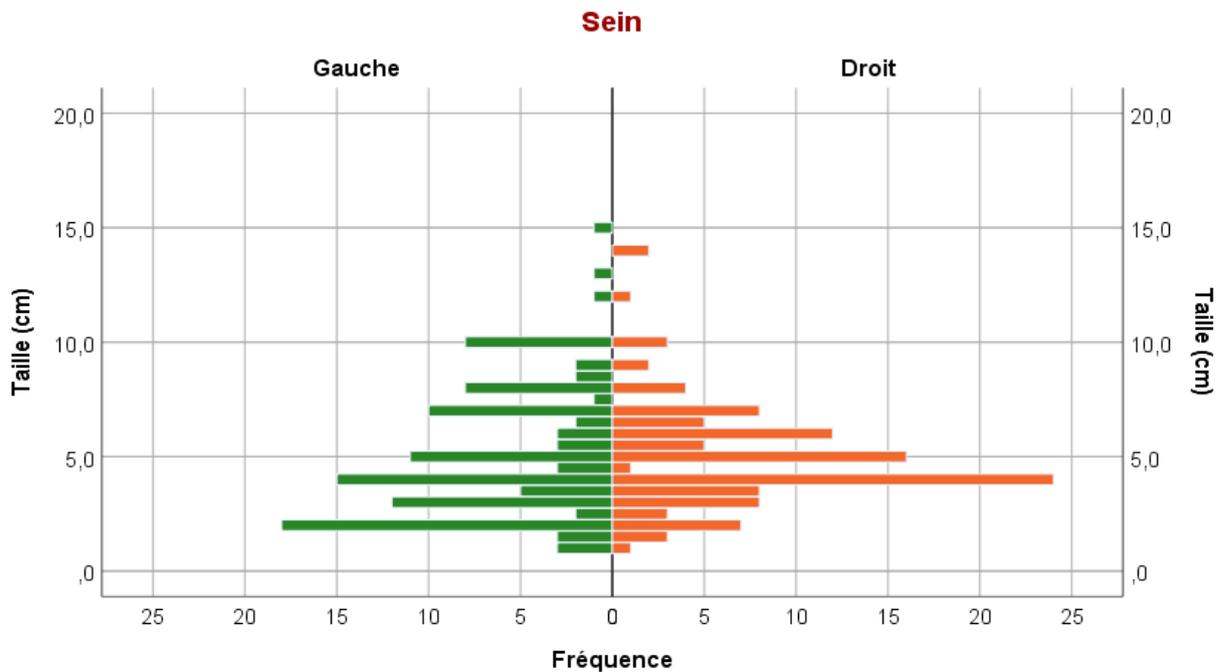


Figure 11 : Graphe pyramide des tailles des tumeurs scindées par localisation gauche ou droite.

III.6 Grade SBR

Le grade histopronostique SBR varie de I à III selon la gravité de la maladie. Il a été établi pour 268 patientes avec une moyenne égale à 2.1 (Annexe 3), parmi lesquelles

- 43 patientes (16%) avec un cancer en grade III
- 198 patientes ($\approx 74\%$) avec un cancer en grade II
- et uniquement 27 patientes (10%) avec un cancer en grade I

Ainsi

- le taux le plus élevé est celui des cancers en grade II (plus de 7 patientes sur 10)
- le taux le plus bas est celui des cancers en grade 1 avec en moyenne 1 patiente sur 10.

De même, il y a lieu de signaler l'incidence la plus élevée qui est clairement mise en évidence dans la tranche d'âge 40-60 ans tous grades confondus, mais dans une plus large mesure chez les patientes en grade II (Figure 12).

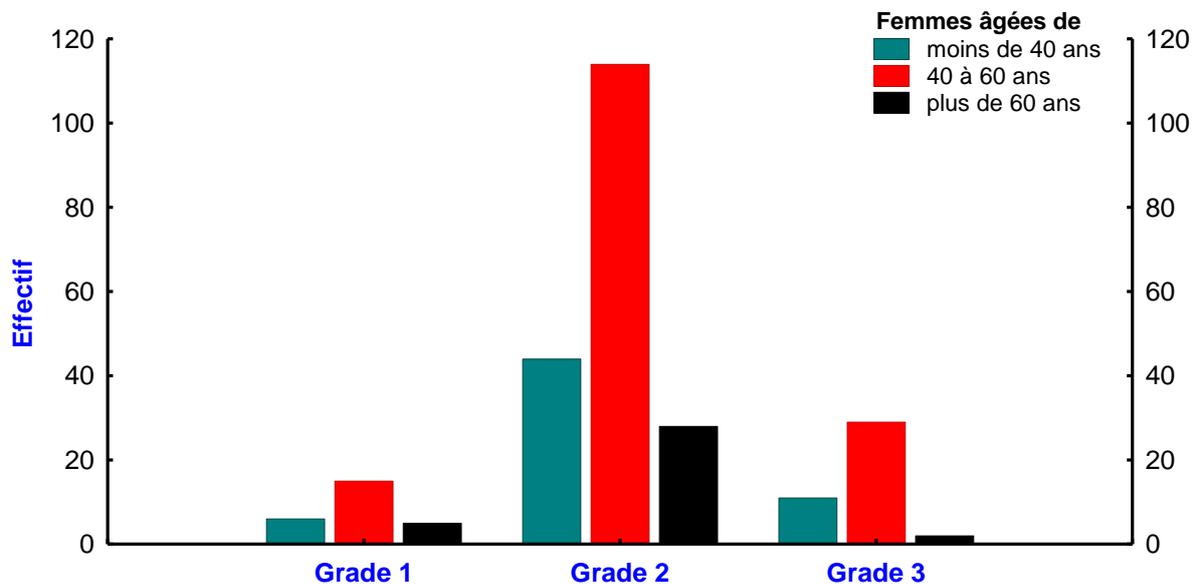


Figure 12 : Incidence du grade en fonction de l'âge des patientes

III.7 ACR (système BI-RADS)

La classification BI-RADS (Breast Imaging Reporting And Data System) de l'ACR (American College of Radiology) est le système de classement des images radiologiques

comportant 7 catégories (0 à 6) allant d'une mammographie normale (1) à une très forte suspicion de cancer ou de cancer avéré (5 à 6).

L'analyse a donné un ACR moyen de 4.6 ± 0.1 (Annexe 4).

Près des 2/3 des patientes ont présenté un ACR égal à 5, exactement 160 parmi 250 (64% du total des patientes) puis s'ensuit l'ACR 4 avec une incidence d'environ 24% (59 patientes sur 250). Nous observons une faible incidence des ACR 1 à 3 pour un total de 22 patientes et une seule patiente avec l'ACR 0.

L'incidence la plus élevée de l'ACR est clairement mise en évidence dans la tranche d'âge 40-60 ans essentiellement dans les classes 4 et 5 (Figure 13, Tableau 4, Annexe 4) totalisant plus de la moitié des patientes (exactement 128 parmi 235 soit 54.5%).

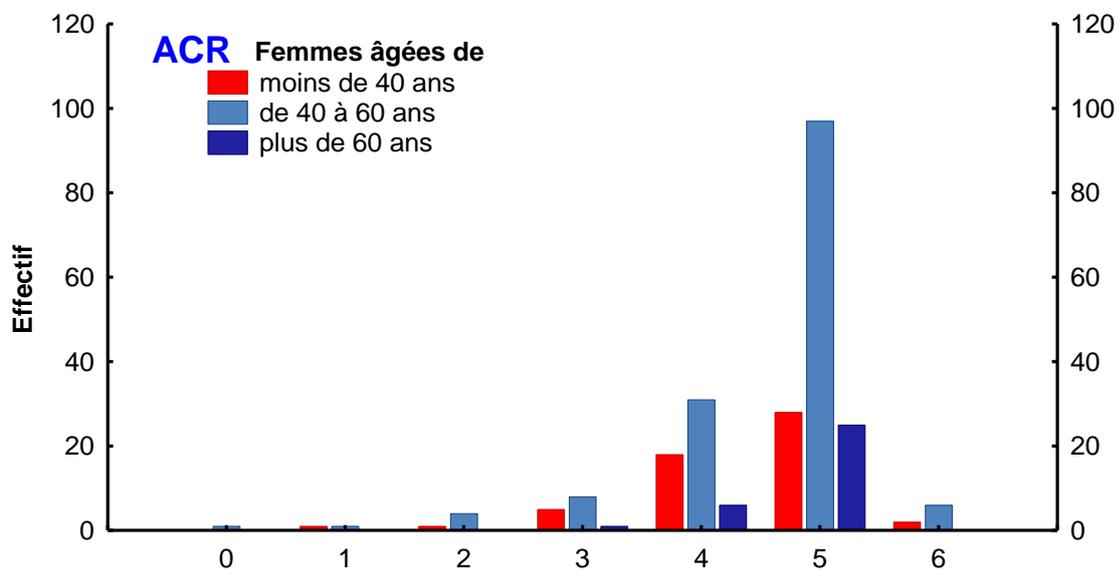


Figure 13 : Incidence de l'ACR en fonction de l'âge des patientes

Tableau 4 : Incidence des ACR selon les classes d'âges

Classe d'âges	ACR		
	0 à 3	4 et 5	6
Moins de 40 ans	7	46	2
De 40 à 60 ans	14	128	6
Plus de 60 ans	1	31	0

III.8 Distribution des marqueurs RE, RP, HER2 et du statut Ki67

Le statut des récepteurs hormonaux était documenté pour 173 patientes parmi lesquelles seuls 4 étaient incertains (annexe 5) et dont nous n'avons pas tenu compte dans les analyses ou calculs).

Le travail porte donc sur $(173-4) = 169$ patientes.

Les résultats ont montré que :

- Le statut **RE+RP+HER2-** est le statut dominant avec 129 patientes parmi 169 (76.3%, Figure 14). Pour ce statut,
 - 28 patientes ont présenté un $Ki67 < 15\%$ qui exprime le type Luminal A
 - 82 autres se retrouvent avec un $Ki67 > 20\%$ donc relativement élevé.
 - Pour le reste des patientes, un $Ki67$ intermédiaire dans la tranche 15-20 %.
- Avec une incidence moindre, on retrouve le statut **RE+RP+HER2+** pour 27 patientes (16.0%).
- Les autres statuts totalisent 13 cas (7.7%) dont
 - **RE+RP-HER2-** (7 cas),
 - **RE-RP-HER2-** (5 cas), TNBC, triple négatif, cancer le plus agressif et le plus redouté, dont il y a lieu de remarquer la faible prévalence (5/169 soit 3.0%)

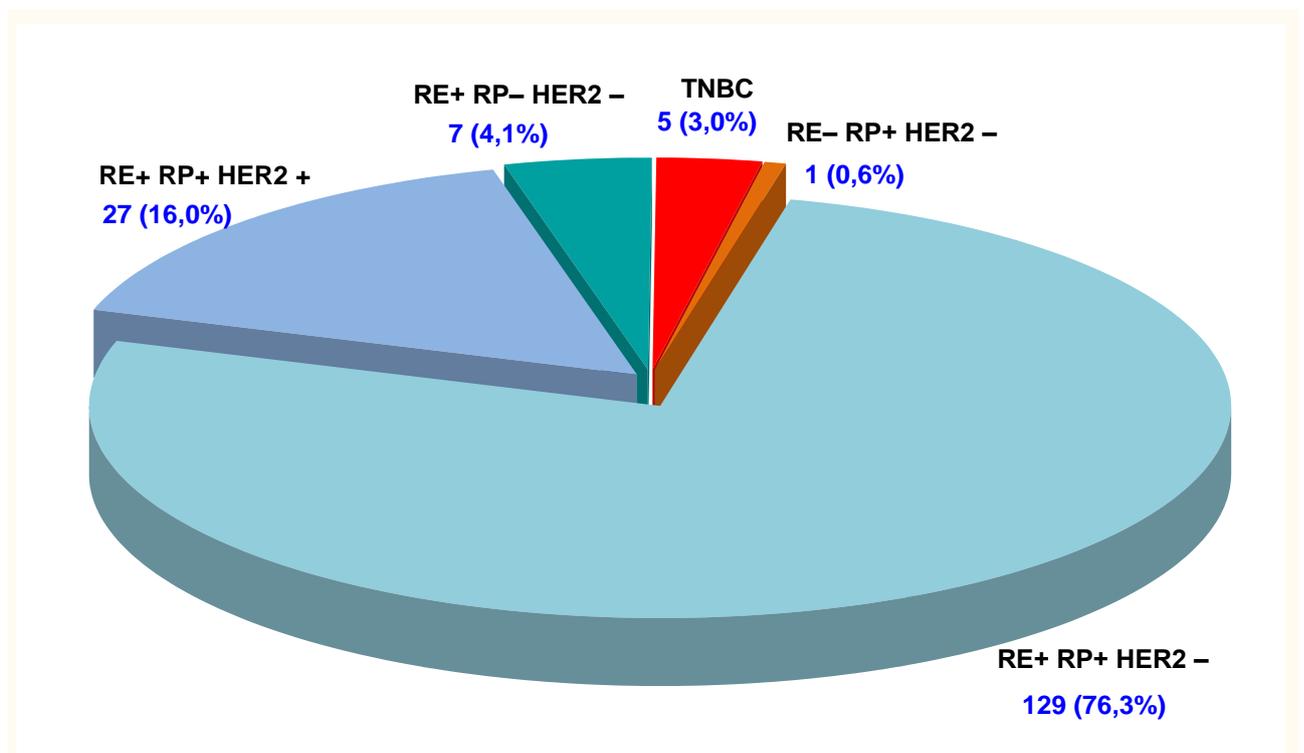


Figure 14 : Distribution des marqueurs RE, RP, HER2

On sait aujourd'hui (Arfi Rouche et al., 2020) que les cancers du type luminal A (les moins agressifs) apparaissent en mammographie sous forme d'opacités spiculées alors que les cancers les plus agressifs sont plus difficiles à diagnostiquer (imagerie imitant une lésion bénigne). Les cancers du sein triple négatifs sont associés à un risque plus élevé de métastases, de récurrence locorégionale et de médianes de survie plus courtes (Anders et Carey, 2009).

III.9 Intensité du marquage et score

L'expression des récepteurs des œstrogènes (RE) et de la progestérone (RP) est déterminée à l'heure actuelle par l'immunohistochimie. Les résultats sont donnés sous forme d'un score tenant compte de l'intensité du pourcentage de cellules marquées.

Récepteurs des œstrogènes

En dépit d'une distribution balayant tous les pourcentages de cellules marquées de 0 à 100% et des scores allant de 0 à 8, il ressort clairement dans le "graphe fréquence" (Figure 15) des dénombrements élevés des patientes pour le couple de valeurs :

- pourcentage de cellules marquées supérieur à 80 %
- score égal à 8 (score maximal, encadré rouge).

Récepteurs à la progestérone

Cette situation est un peu moins marquée pour les récepteurs à la progestérone (Figure 16) où l'on observe néanmoins les dénombrements élevés des patientes pour le couple de valeurs :

- pourcentage de cellules marquées essentiellement à 80 %
- score maximal 8.

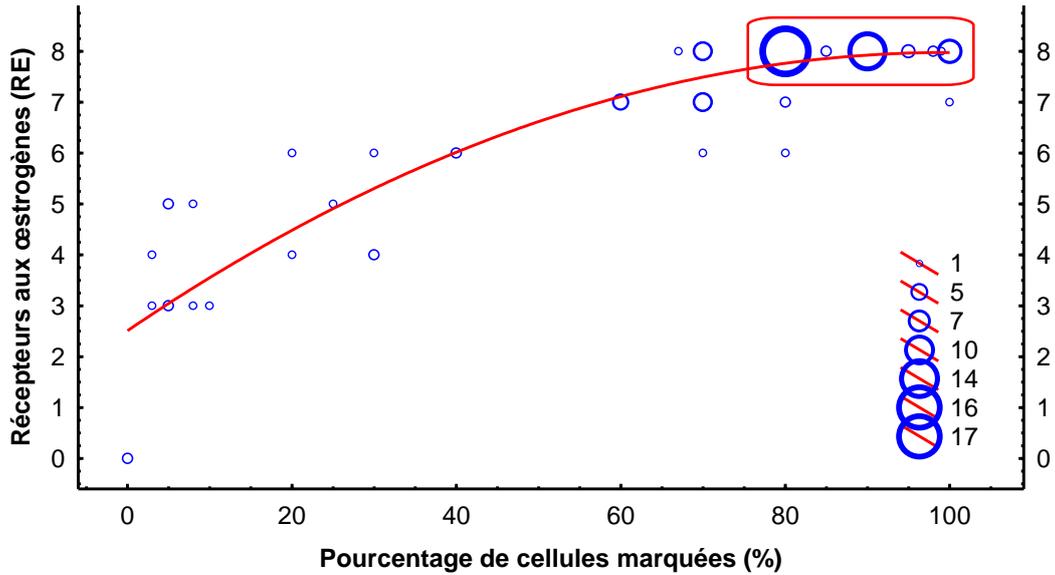


Figure 15 : Incidence des récepteurs aux oestrogènes (RE) en liaison avec le pourcentage de cellules marquées.

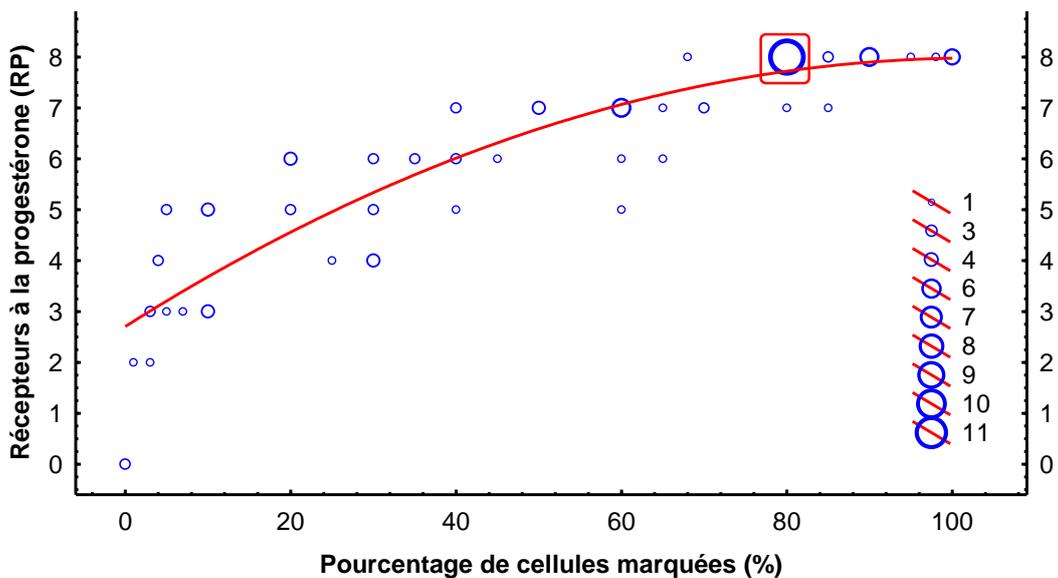


Figure 16 : Incidence des récepteurs à la progestérone (RP) en liaison avec le pourcentage de cellules marquées.

Plus de 70 % des cancers du sein expriment des récepteurs hormonaux aux œstrogènes (RE+) ou à la progestérone (RP+), d'où le rôle essentiel de l'hormonothérapie dans la stratégie de prise en charge de ces cancers en situation adjuvante et métastatique (Cavadias et al., 2020).

III.10 Classification Ascendante Hiérarchique (CAH)

La classification ascendante hiérarchique (CAH) est une technique utilisée lorsque nous ne disposons pas (ou ne voulons pas poser) d'hypothèses a priori concernant les divers paramètres, comme, par exemple, affecter un poids (une incidence) plus forte (ou plus faible) à l'une ou à l'autre des variables étudiées (membres de la famille). Cette technique se traduit par des graphes (dendogrammes) qui sont des arbres à branches distinctes, où les regroupements présentant les plus fortes similarités et incidences sont mis en évidence ce qui nous permet d'établir des profils types de l'impact des antécédents familiaux dans cette étude du cancer du sein.

Nous avons, dans ce travail, indifféremment utilisé la distance euclidienne, avec comme méthode de convergence le "Single Linkage" ou la "Méthode de Ward".

Nous observons pour l'effectif global des patientes (Figure 17) les différents regroupements en fonction de leur incidence décroissante. L'ascendance des cousines y est bien discriminée ainsi qu'une présence forte des antécédents chez les sœurs et le groupe "mère-tante maternelle", puis dans une moindre mesure les tantes paternelles.

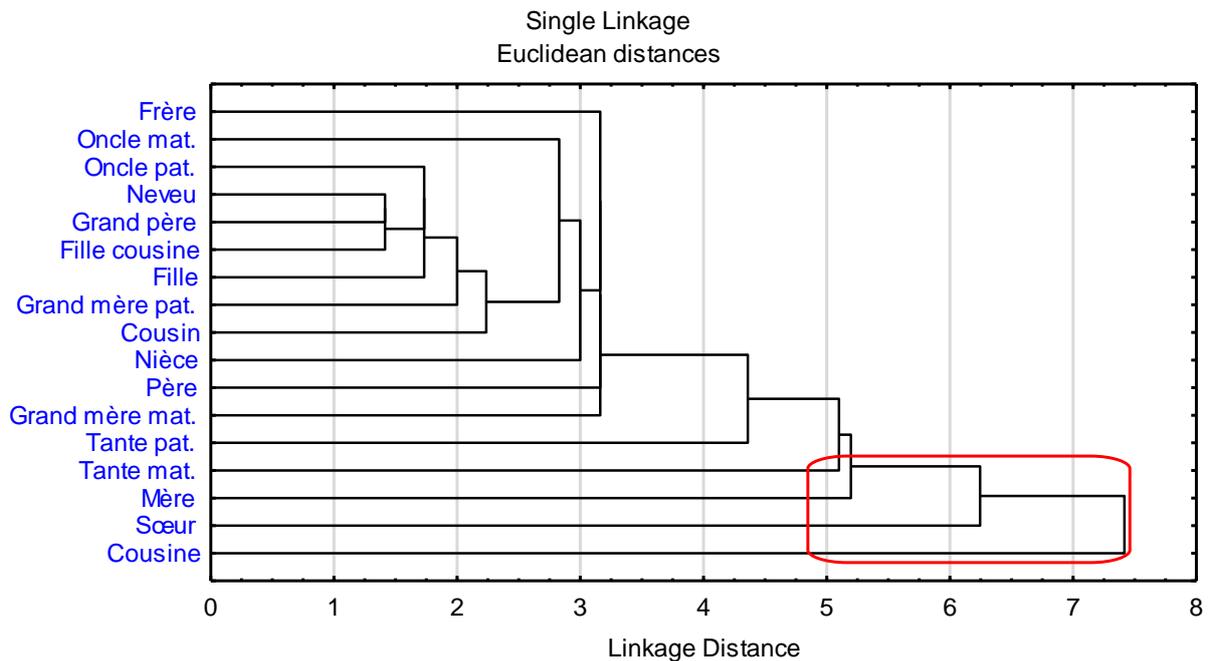


Figure 17 : Dendrogramme pour 17 variables d'antécédents liés aux patientes, tous âges confondus.

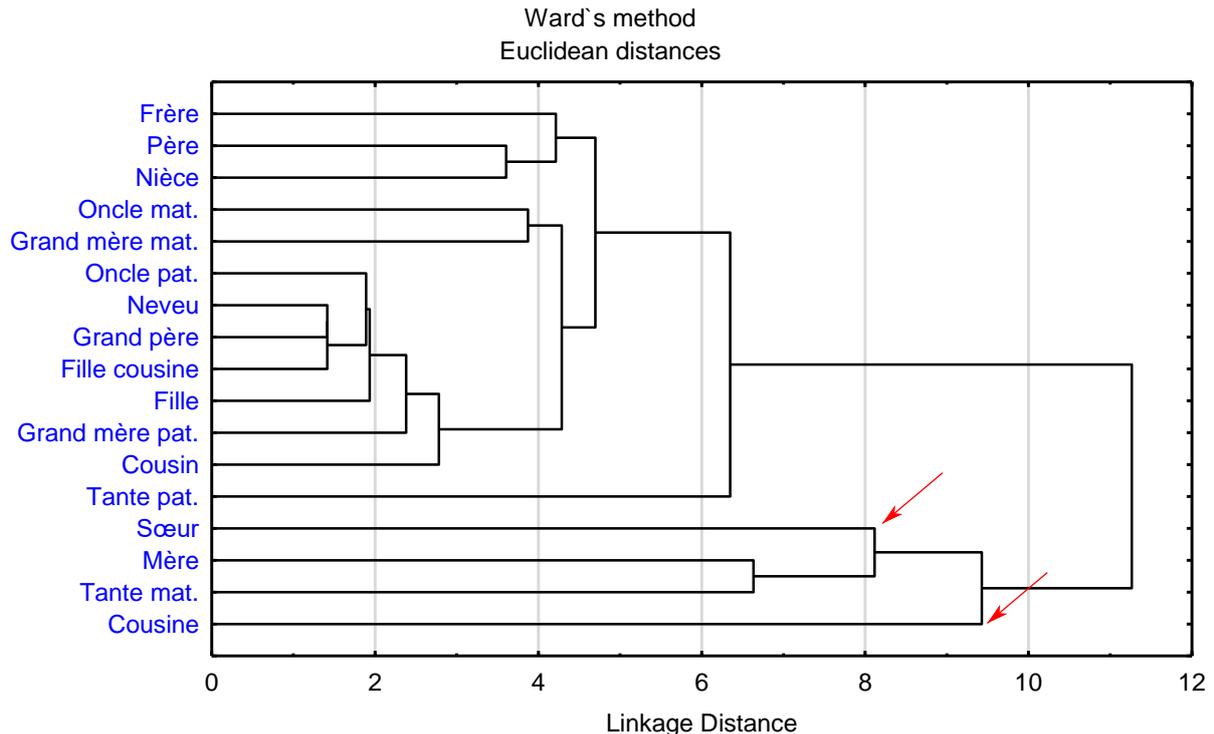


Figure 18 : Dendrogramme pour 17 variables d'antécédents liés aux patientes, tous âges confondus (méthode de Ward).

Ces résultats sont confirmés en utilisant comme convergence la méthode de Ward (Figure 18). Considérons maintenant l'impact de ces antécédents par classes d'âges et donc probablement pour des patientes ayant contracté un cancer de façon précoce ou plus tardivement (Figures 19 à 21, Tableau 5).

- **Groupe 1**, patientes âgées de moins de 40 ans (Figure 19) : l'ascendance dominante reste celle des cousines, des tantes maternelles mais aussi paternelles et des mères. La présence des sœurs, par contre, y est beaucoup moins présente.
- **Groupe 2**, patientes âgées de 40 à 60 ans (Figure 20) : ce groupe semble représentatif de la distribution générale puisqu'on y retrouve par ordre d'incidence décroissante le schéma global : cousines, sœurs, mères, tantes maternelles et paternelles.
- **Groupe 3**, patientes âgées de plus de 60 ans (Figure 21) : les cousines et les sœurs restent toujours en position dominante, mais on y voit la présence frappante des nièces et des filles.

Cette présence des filles (qui sont dans la descendance des patientes) est assez remarquable chez ces patientes relativement âgées (âge > 60 ans). En effet, c'est une confirmation de l'effet des antécédents "Mère" (vu plus haut, groupe 1) chez nos patientes plus jeunes (âgées de moins de 40 ans). Il y a lieu de remarquer aussi la

disparition totale comme antécédents de beaucoup de membres de la famille comme les frères, les cousins, les neveux, les oncles etc...

Tableau 5 : Incidences des antécédents en fonction de l'âge des patientes

Antécédents	Age des patientes			Global
	<40 ans	40-60 ans	>60 ans	
Cousines	****	****	***	****
Sœurs		***	****	***
Mère	*	**		**
Tantes maternelles	***	**		**
Tantes paternelles	**	*		*
Nièces			**	
Filles			*	

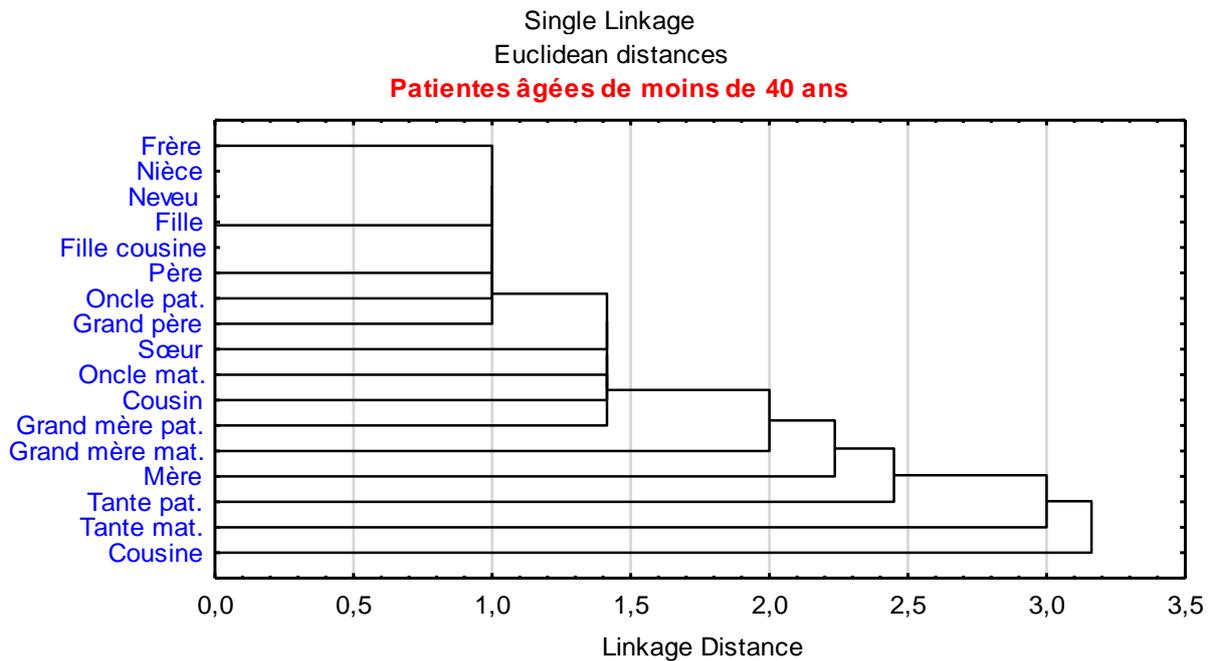


Figure 19 : Dendrogramme pour 17 variables d'antécédents liés aux patientes âgées de moins de 40 ans

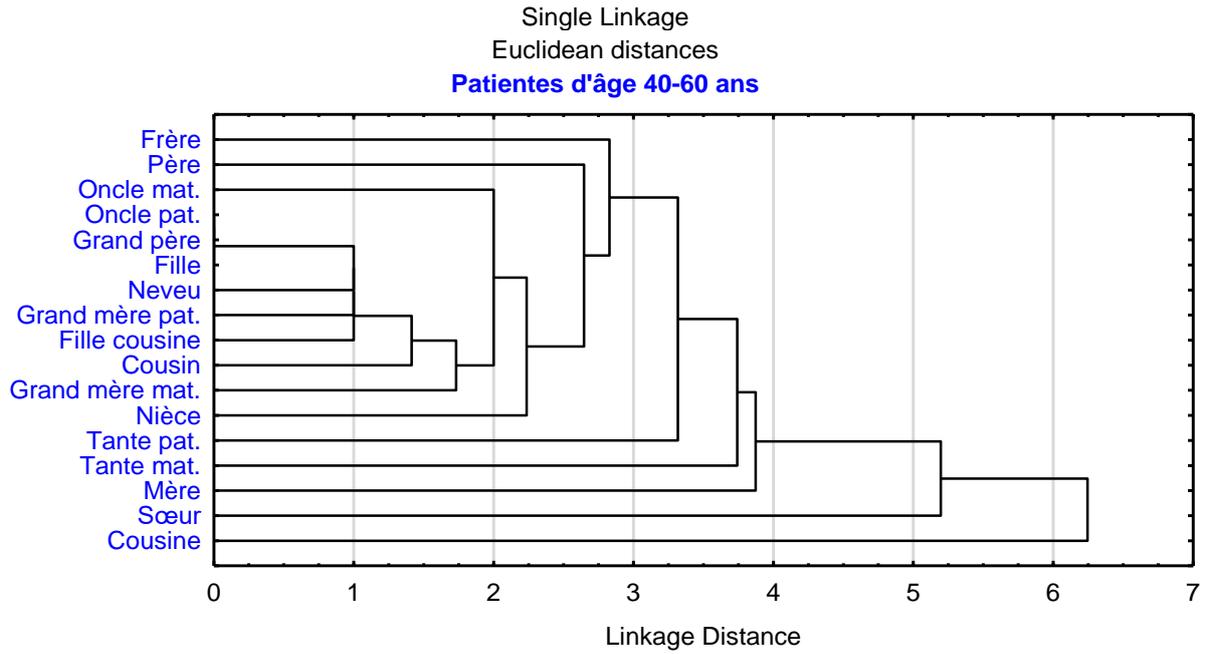


Figure 20 : Dendrogramme pour 17 variables d'antécédents liés aux patientes âgées entre 40 et 60 ans

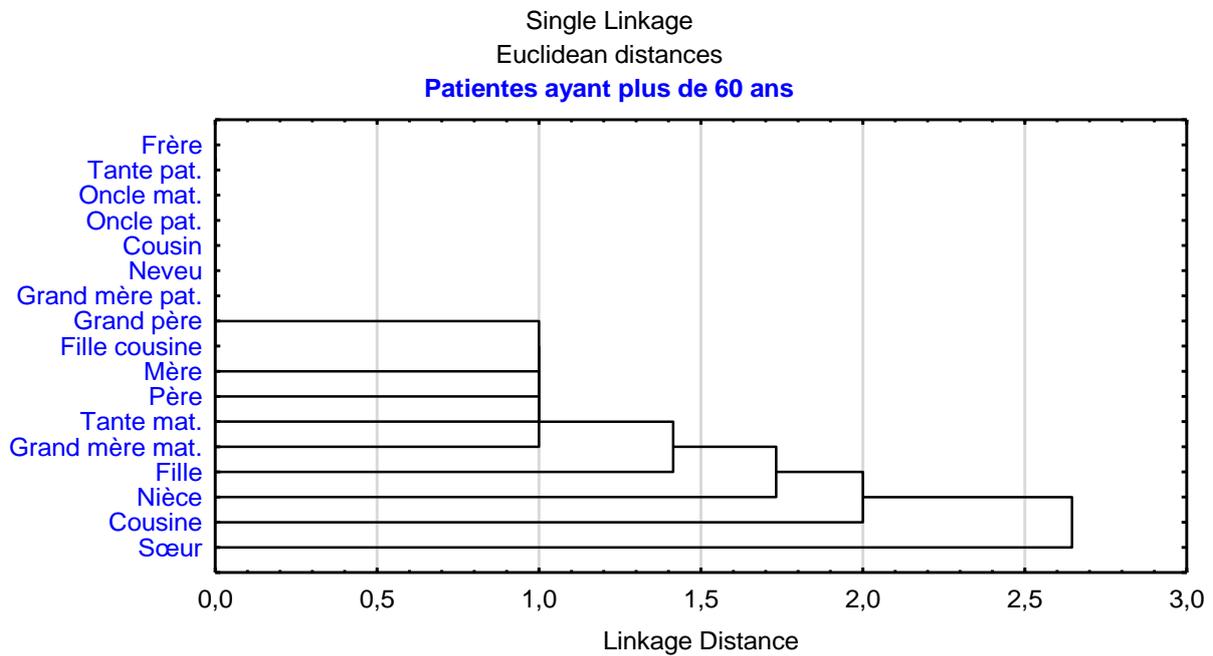


Figure 21 : Dendrogramme pour 17 variables d'antécédents liés aux patientes âgées de plus de 60 ans

Conclusion

Le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente chez la femme, ayant de multiples répercussions, plus ou moins graves les unes que les autres, sur la vie des patientes et de leur entourage, touchant pratiquement tous âges après la puberté.

Nos résultats ont mis en évidence

- Une moyenne d'âge de 47.3 ± 0.7 ans avec une amplitude 22-86 ans.
- Une tranche d'âge la plus touchée à 30–50 ans avec un taux de 54.9%.
- Une tumeur localisée au sein gauche pour un peu plus de la moitié des patientes (52.1%).
- Pratiquement une moitié des patientes utilisant la contraception orale ($\approx 48\%$).
- Une taille moyenne des tumeurs égale 5.0 ± 0.2 cm avec une médiane à 4.5 cm, et une amplitude 1–15 cm.
- Un type histologique CCI très largement dominant ($\approx 88\%$ des cas).
- Des carcinomes mammaires invasifs différenciés de grade II prédominants de façon significative avec $\approx 74\%$ des cas.
- Un grade histologique II majoritaire dans la tranche d'âge 40–60 ans.
- Plus de la moitié des patientes (64%) avec un ACR égal à 5.

Concernant les antécédents et incidences familiales, nous avons observé une présence dominante chez les cousines, les sœurs, les mères et les tantes maternelles et un peu moins paternelles. A retenir aussi :

- Pour les patientes jeunes, une présence plus marquée chez les cousines et les tantes maternelles.
- Pour celles plus âgées, c'est toujours les cousines mais aussi une présence plus forte des sœurs.
- A remarquer aussi, les nièces et les filles qui apparaissent de façon notable chez les patientes âgées de plus de 60 ans.

Références bibliographiques

- ACCS, (2020). Le cancer –du –sein, le cancer du sein différents types de cancer. Europa Donna. <https://www.europadonna.fr/>.
- Anatomie du sein, (2022). <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Anatomie-du-sein>.
- Anders, C.K., Carey, L.A. (2009). Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 9 (Sup.2):S73–81. In: Weymuller, V., Caille, A., Diguisto, C., Chas, M. *et al.* (2019). Influence des facteurs hormonaux sur le pronostic des cancers du sein triple négatifs. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie* 47:471–477.
- Arfi Rouche, J., Moalla, S., Balleyguier, C. (2020). Formes précoces des cancers du sein en fonction des différents sous-types moléculaires: présentations en imagerie. *Imagerie de la Femme* 20(2):85–97. <https://doi.org/10.1016/j.femme.2020.06.008>.
- Barbier, G., Mansi, L., Chaigneau, L., Kroemer, M., Nerich, V. (2020). Chapitre 15— Cancer(s) du sein. In: l'Association nationale des enseignants de pharmacie clinique (Éd.), *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie (Deuxième Édition)* (p. 121-138.e3). Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-76375-5.00015-4>.
- Boyd, N.F., Lockwood, G.A., Byng, J.W. *et al.* (1998). Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 7:1133–44. In: Nkondjock et Ghadirian, 2005.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel *et al.* (2018¹) . Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2018;68:394—424. In: Frikha, N., et Chlif, M. (2021). Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein. *Bull Acad Natl Med* 205; 519–527. (2018²). In: Liu, L., Hao, X., Song, Z., Zhi, X. *et al* (2021). Correlation between family history and characteristics of breast cancer. *Nature, Scientific Reports*, 11:6360. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-85899-8>.
- Breast Cancer and Breastfeeding : Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease, (2002). *The Lancet*, 360(9328), 187-195. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09454-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09454-0).

- Cavadias, I., Rouzier, R., Lerebours, F., Héquet, D. (2020). Bouffées de chaleur et cancer du sein avec récepteurs hormonaux positifs : mécanismes et prise en charge. Société Française du Cancer, Elsevier Masson SAS, France. doi : 10.1016/j.bulcan.2020.07.005.
- CGHF, 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: 1713-27. In: Nkondjock, A., et Ghadirian, P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. Risk factors and risk reduction of breast cancer. *Médecine Sciences*, 21(2):75–180. <https://doi.org/10.1051/medsci/2005212175>.
- CGHF, Collaborative group on hormonal factors in breast cancer (1997). Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet*, 350:1047–59. In: Nkondjock, A., et Ghadirian, P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. Risk factors and risk reduction of breast cancer. *Médecine Sciences*, 21(2):75–180. <https://doi.org/10.1051/medsci/2005212175>.
- Chauvet, M.P. (2019). Nouvelle chirurgie du cancer du sein. *La Presse Médicale*, 48(10), 1123-1130. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.08.020>.
- Chen, S. et Parmigiani, G. (2007). Meta-Analysis of BRCA1 and BRCA2 Penetrance. *J Clin Oncol*.25(11):1329–1333. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.1066>.
- Choi, L. (2022). Cancer du sein. Karmanos Cancer Center. In: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/troubles-du-sein/cancer-du-sein?query=mucineux>.
- CIRC, (2020). <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>.
- Clere, N. (2016). Les traitements du cancer du sein. *Actualités Pharmaceutiques*, 55(558), 20-25. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2016.06.012>.
- Cosset, J.M., Chargari, C., Demoor, C., Giraud, P. *et al.* (2016). Prévention des cancers radio-induits. Prevention of radio-induced cancers. *Cancer Radiother*, 20:S61–8. doi: 10.1016/j.canrad.2016.07.030.
- Dalmat, Y.M. (2019). Densité mammaire et prédiction du risque de cancer. *Option Bio*, 30(605), 6. [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(19\)30419-2](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(19)30419-2).

Références bibliographiques

- Dasinières, L. (2022). Sein: anatomie, examen et maladies. In: <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2571039-sein-anatomie-examens-et-maladies/>.
- Delozier, T. (2010). Hormonothérapie du cancer du sein. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 39(8, Supplement), F71–F78. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2010.10.004>.
- Eng, C. (2003). PTEN: one gene, many syndromes. *Hum. Mutat.* 22(3):183–98. doi: 10.1002/humu.10257. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12938083/>.
- Espié, M., Nicolas, C., Lalloum, M., Coussy, F. (2012). Dossier Thématique, Hormones avant et après cancer du sein. Contraception et cancer du sein. *Contraception and breast cancer. La Lettre du Sénologue*, n° 57.
- Fallone, F., Deudon, R., Muller, C., Vaysse, C. (2018). Cancer du sein, obésité et tissu adipeux—Un trio à haut risque. *médecine/sciences*, 34(12), 1079–1086. <https://doi.org/10.1051/medsci/2018298>.
- Filippini S.E. et Vega, A. (2013). Breast cancer genes: beyond BRCA1 and BRCA2. *Front Biosci*, 18, 1358-1372. doi: 10.2741/4185. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23747889/>.
- Forte, G., Cariola, F., De Marco, K., Manghisi *et al.* (2022). A novel STK11 gene mutation (c.388dupG, p.Glu130Glyfs*33) in a Peutz-Jeghers family and evidence of higher gastric cancer susceptibility associated with alterations in STK11 region aa 107-170. *Genes & Diseases*, 9(2), 288-291. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.11.002>.
- Frikha, N., et Chlif, M. (2021). Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 205(5), 519-527. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.10.018>.
- Gaudet, M.M., Carter, B.D., Brinton, L.A. *et al.* (2017). Pooled analysis of active cigarettes smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *Int J Epidemiol.* 46(3):881–893. <https://doi.org/10.1093/ije/dyw288>. In: Lilleborge, M., Falk, R.S., Sørli, T, Ursin, G., Hofvind, S. (2021). Can breast cancer be stopped ? Modifiable risk factors of breast cancer among women with a prior benign or premalignant lesion. *Int J Cancer*. 1–10. Doi :10.1002/ijc.33680.
- Giorgetta, J. (2022). Œstrogène : Définition, rôle, taux bas ou trop élevé. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2654825-oestrogene->

[role-definition-femme-dosage-taux-eleve-bas-manque-symptomes-traitement-naturel/](#).

Graffeo, R., Rana, H.Q., Conforti, F., Bonanni, B. *et al.* (2022). Moderate penetrance genes complicate genetic testing for breast cancer diagnosis : ATM, CHEK2, BARD1 and RAD51D. *The Breast*, 65, 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.06.003>.

Guengerich, F.P. (1992). Metabolic activation of carcinogens *Pharmacol Ther* [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(92\)90050-a](https://doi.org/10.1016/0163-7258(92)90050-a).

Haberfeld, I. (2022). Progestérone : Définition, injection, taux, effet secondaire. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2617947-progesterone-definition-injection-taux-effet-secondaire-aliments-exces/>.

Hankinson, S.E., Colditz, G.A., Willett, W.C. (2004). Towards an integrated model for breast cancer etiology: The lifelong interplay of genes, lifestyle, and hormones. *Breast Cancer Res* 2004;6:213-218. In: Contribution à l'étude de l'implication des virus et évaluation de leur valeur pronostique dans le cancer du sein de la femme dans la région du centre tunisien (2009). Thèse de Doctorat, M.R. Hachana, Monastir.

Hellman, S. (1993). Dogma and inquisition in medicine. Breast cancer as a case study. *Cancer*, 71(7), 2430-2433. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930401\)71:7<2430::AID-CNCR2820710743>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930401)71:7<2430::AID-CNCR2820710743>3.0.CO;2-Z).

Helm, J.S., et Rudel, R.A. (2020). Adverse outcome pathways for ionizing radiation and breast cancer involve direct and indirect DNA damage, oxidative stress, inflammation, genomic instability, and interaction with hormonal regulation of the breast. *Archives of Toxicology*, 94(5), 1511-1549. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02752-z>.

HUG, (2021). <https://www.hug.ch/centre-du-sein/differents-types-cancers-du-sein>.

INCa, (2010). Facteurs de risque, âge. In: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Age/>.

INCa, (2018). Qu'est-ce qu'un cancer du sein ? <https://cancersdusein.e-cancer.fr/infos/qu-est-ce-qu-un-cancer-du-sein/>.

InfoCancer, (2021). Facteurs de risque. In: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/facteurs-de-risque/les-facteurs-environnementaux.html/>.

- Institut du Sein Henri Hartmann, (2020). Alcool, tabac et cancer du sein. In: <https://ishh.fr/cancer-du-sein/alcool-et-cancer-du-sein-trop-de-femmes-ignorent-le-lien/>.
- Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., Starosławska E. (2015). Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny*, 14(3):196–202. doi: 10.5114/pm.2015.54346.
- Kelsey, J.L., et Bernstein, L. (1996). Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 7:47–67. In: Merviel, P., Jouvance, O., Naepels, P., Fauvet, R. *et al.* (2011). Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? 39(9), 486-490. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2010.10.015>.
- King, M.C., Marks, J.H., Mandell, J.B. (2003). Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*, 302:643–646. In: Contribution à l'étude de l'implication des virus et évaluation de leur valeur pronostique dans le cancer du sein de la femme dans la région du centre tunisien. Thèse de Doctorat, M.R. Hachana, Monastir, 2009.
- Lambiel, S., et Dulguerov, P. (2017). Changements dans la nouvelle classification TNM en oncologie cervico-faciale. *Revue Médicale Suisse*, 13(577), 1684-1689. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2017.13.577.1684>.
- Land, S.R., Liu, Q., Wickerham, D.L., Costantino, J.P., Ganz, P.A., (2014) Cigarette smoking, physical activity, and alcohol consumption as predictors of cancer incidence among women at high risk of breast cancer in the NSABPP-1 trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 23(5):823-832. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1105-T>. In: Lilleborge, M., Falk, R.S., Sørli, T., Ursin, G., Hofvind, S. (2021). Can breast cancer be stopped ? Modifiable risk factors of breast cancer among women with a prior benign or premalignant lesion. *Int J Cancer*. 1–10. Doi :10.1002/ijc.33680.
- Lansac, J., et Ouldamer, L. (2018). Cancer du sein, Ch. 19. In: Lansac J. et Marret H., (Éds.), *Gynécologie pour le Praticien* (9^{ème} édition), p. 276-300. Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-75637-5.00019-3>.
- Lao, C., Elwood, M., Kuper-Hommel, M., Campbell, I. *et al.* (2021). Impact of menopausal status on risk of metastatic recurrence of breast cancer. *Menopause*, 28(10):1085–1092. doi: 10.1097/GME.0000000000001817.

- Latour, J.F. (2016). Cancer du sein, ch. 16, p. 113-126. In: Aulagner, G., Cazin, J.L., Lemare, F., Limat, S. (2016). *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*, Elsevier Masson Ed. Issy-les-Moulineaux.
- Lehmann-Che, J., Turpin, E., Bertheau, P., Espié, M., Thé, H. (2007). Facteur prédictif majeur de la réponse à une chimiothérapie dose-intense dans le cancer du sein. Exquisite sensitivity of TP53 mutant breast cancers to dose-dense chemotherapy. *Med Sci (Paris)*; 23:1021–1023.
- Livon, D., Moretta, J., et Noguès, C. (2019). Les femmes à haut risque de cancer du sein : Quelle attitude ? *La Presse Médicale*, 48(10), 1092-1100. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.07.014>.
- Lukong, K.E. (2017). Understanding breast cancer – The long and winding road. *BBA Clinical*, 7, 64-77. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2017.01.001>.
- Mahmoud, A.H., Taha, N.M., Zakhary, M., Tadros, M.S. (2019). PTEN gene & TNF-alpha in acute myocardial infarction. *IJC Heart and Vasculature*, 23, 100366. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100366>. In: Gil, A., Andrés-Pons, A., Fernández, E. *et al.* (2006). Nuclear Localization of PTEN by a Ran-dependent Mechanism Enhances Apoptosis : Involvement of an N-Terminal Nuclear Localization Domain and Multiple Nuclear Exclusion Motifs. <https://doi.org/10.1091/mbc.e06-05-0380>.
- Manuel de Prise en charge du cancer du sein, (2016). RADP, Direction Générale des Structures de Santé.
- Marinari, G., Espitalier-Rivière, C., Fédou, C., Romain, A.J. *et al.* (2019). Activité physique, obésité et cancer du sein : Quelles conclusions pratiques ? *Science & Sports*, 34(4), 191-198. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2019.04.009>.
- Mary, A.K. (2020). Cancer du sein, types de cancers du sein. In: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/probl%C3%A8mes-de-sant%C3%A9-de-la-femme/maladies-du-sein/cancer-du-sein>.
- Mathelin, C., Antoni, D., Lodi, M., Chenard, M.P., Molière, S. (2020). Carcinomes canaux in situ. *EMC-Gynécologie*, Vol. 35, n° 4. <https://www.em-consulte.com/article/1381852/resume/carcinomes-canaux-in-situ>. Doi: 10.1016/S0246-1064(20)57620-2.
- Merviel, P., Jouvance, O., Naepels, P., Fauvet, R. *et al.* (2011). Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39:486–490.

Références bibliographiques

- Mongaret, C., et Sautou V. (2016). Cancérogénèse et maladie cancéreuse, Ch. 4. In: Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie (p. 25-29e1), Elsevier Masson ed..
- Mongaret, C., Slimano, F., Sautou, V. (2020). Cancérogénèse et maladie cancéreuse, Ch. 4, p. 31-35.e1). In: Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie (2020), 2^{ème} édition. Elsevier Masson ed. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-76375-5.00004-X>.
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé), (2021). Cancer du sein. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>.
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé), (2022). Cancer du sein. In: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer#:~:text=Traitement>.
- Piffer, A., Luporsi, E., Mathelin, C. (2018). PALB2, gène majeur de susceptibilité au cancer du sein. Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, 46(10), 701-705. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.08.006>.
- Plu-Bureau, G., et Raccah-Tebeka, B. (2022). La balance bénéfices-risques des contraceptions hormonales estroprogestatives. The risk-benefit balance of estrogen-progestogen hormonal contraception. Med Sci (Paris), 38(1):58-59. doi.org/10.1051/medsci/2021238.
- PQDCS, (2020). Carcinome infiltrant. In: <http://www.depistagesein.ca/carcinome-infiltrant/#.YprbTflBzIU>.
- Rayter, Z., et Janine, M. (2003). History of breast cancer therapy, Medical therapy of breast cancer: Cambridge University Press. In: Lukong, K.E. (2017). Understanding breast cancer – The long and winding road. BBA Clinical, 7, 64-77. <https://doi.org/10.1016/j.bbacli.2017.01.001>.
- Renehan, A.G., Zwahlen, M., Egger, M. (2015). Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. Nat Rev Cancer 2015 ; 15 : 484–498. In: Fallone, F., Deudon, R., Muller, C., Vaysse, C. (2018). Cancer du sein, obésité et tissu adipeux, Med Sci (Paris), vol. 34, n° 12, p. M/S Revues, 1079-1086, <https://doi.org/10.1051/medsci/2018298>.
- Sancho-Garnier, H., et Colonna, M. (2019). Épidémiologie des cancers du sein. La Presse Médicale, 48(10), 1076-1084. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.022>.
- SCC (2022¹). Société Canadienne du Cancer. Carcinome canalaire infiltrant. In: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/cancerous-tumours/ductal-carcinoma>. (2022²), Société Canadienne du Cancer.

- Carcinome canalaire. In: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/what-is-breast-cancer/cancerous-tumours/lobular-carcinoma>. (2022³), Société Canadienne du Cancer. Facteurs de risques du cancer du sein. In: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/breast/risks>.
- Schumacher, V., Vogel, T., Leube, B. *et al.* (2005). STK11 genotyping and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *J Med Genet*, 42:428–435. In: Cohen-Haguenauer, O. (2019). Prédilection héréditaire au cancer du sein (1)Génétique. *médecine/sciences*, 35(2), 138-151. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019003>.
- Tokunaga, M., Land, C.E., Tokuoka, S., Nishimori *et al.* (1994). Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, 1950-1985. *Radiat Res*, 138(2):209–23. In: Sancho-Garnier, H., et Colonna, M. (2019). Épidémiologie des cancers du sein. *La Presse Médicale*, 48(10), 1076-1084. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.022>.
- Turnbull, C., et Rahman, N. (2008). Genetic Predisposition to Breast Cancer : Past, Present, and Future. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 9(1), 321-345. <https://doi.org/10.1146/annurev.genom.9.081307.164339>.
- Venkitaraman, A.R. (2019). How do mutations affecting the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 cause cancer susceptibility. *DNA Repair (Amst)*, 81:102668. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2019.102668>.
- Verbek, S. (2010). Thèse de Doctorat. <https://pepite-depot.univ-lille.fr/LIBRE/Autres/2010/50376-2010-Verbeke.pdf>.
- Ward, J.H. Jr (1963). Hierarchical Grouping To Optimize An Objective Function. *Journal of the American Statistical Association*, 58(301):236–244. *American Statistical Association*.
- Xia, B., Dorsman, J.C., Ameziane, N., de Vries, Y. *et al.* (2007). Fanconi anemia is associated with a defect in the BRCA2 partner PALB2. *Nat Genet*, 39(2):159–61. In: Piffer, A., Luporsi, E., Mathelin, C. (2018). PALB2, gène majeur de susceptibilité au cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 46(10), 701-705. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.08.006>.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire

Questionnaire : Cancer du sein (Cons/Arch) Code :

Date de la consultation :			
Nom et prénoms :		Née le / / ou âge :	
Poids (kg) :	Taille (m) :	Lieu :	Tél :
Type de consultation : Douleurs /		Sein : Gauche / Droit	
Ménopausée : Pré/Post	Contraceptifs oraux : Oui / Non		depuis ans
Taille de la tumeur	(cm)		
Type	CCI	CLI	
Grade SBR	I	II	III
Marqueurs	RE :	%	
	RP :	%	
	HER2 :		
	Ki67 (%) :		
Adénopathie	Axillaire homolatérale / sus-claviculaire ...		
Mammographie	ACR : 0 / 1 / 2 / 3 / 4 / 5		

Antécédents familiaux

	Sein	Ovaire	Autre (Préciser)	A l'âge de (ans)	Observations
Mère	O / N	O / N			
Sœur	O / N	O / N			
Frère	O / N	O / N			
Tante maternelle	O / N	O / N			
Tante paternelle	O / N	O / N			
Oncle maternel	O / N	O / N			
Oncle paternel	O / N	O / N			
Cousine	O / N	O / N			
Cousin	O / N	O / N			
Nièce	O / N	O / N			
Neveu	O / N	O / N			

Annexe 2

Age

Variable	Descriptive Statistics						
	Valid N	Mean	Standard Error	Median	Minimum	Maximum	Coef.Var.
Age (ans)	269	47,3	0,7	46,0	22,0	86,0	23,8

Classes d'âges

Category	Frequency table Classes d'âges			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
<30 ans	15	15	5,3	5,3
[30, 50] ans	156	171	54,9	60,2
>50 ans	98	269	34,5	94,7
Missing	15	284	5,3	100,0

Localisation de la tumeur

Category	Frequency table Sein			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Sein droit	126	126	47,9	47,9
Sein gauche	137	263	52,1	100,0

Contraception orale

Category	Frequency table: CO			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Oui	136	136	47,9	47,9
Non	5	141	1,8	49,6
Missing	143	284	50,4	100,0

Variable	Descriptive Statistics						
	Valid N	Mean	Standard Error	Median	Minimum	Maximum	Coef. Var.
CO depuis (mois)	127	8,7	0,5	9,0	0,33	25,0	68,9
Age_début CO (ans)	122	39,7	1,0	39,0	19,0	69,0	28,7

Annexe 3 : Taille et grade de la tumeur

Variable	Descriptive Statistics					
	Valid N	Mean	Standard Error	Median	Minimum	Maximum
Taille	244	5,0	0,2	4,5	1,0	15,0
Grade SBR	268	2,06	0,03	2,0	1,0	3,0

Category	Frequency table: Grade			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Grade I	27	27	10,1	10
Grade II	198	225	73,9	84
Grade III	43	268	16,0	100

Annexe 4 : ACR

Variable	Descriptive Statistics						
	Valid N	Mean	Standard Error	Median	Minimum	Maximum	Coef. Var.
ACR	250	4,6	0,1	5,0	0	6	18,6

Category	Frequency table: ACR			
	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
0	1	1	0,4	0,4
1	2	3	0,8	1,2
2	5	8	2,0	3,2
3	14	22	5,6	8,8
4	59	81	23,6	32,4
5	160	241	64,0	96,4
6	9	250	3,6	100,0

Summary Frequency Table Marked cells have counts > 4 (Marginal summaries are not marked)								
C_Age	ACR	Row Totals						
	0	1	2	3	4	5	6	
<40 ans	0	1	1	5	18	28	2	55
[40, 60] ans	1	1	4	8	31	97	6	148
>60 ans	0	0	0	1	6	25	0	32
All Grps	1	2	5	14	55	150	8	235

Annexe 5 : Statut des RE, RP et HER

Summary Frequency Table Marked cells have counts > 4 (Marginal summaries are not marked)					
RE N/P	RP N/P	HER2 N/P Nég	HER2 N/P Pos	HER2 N/P Incertain	Row Totals
Nég	Nég	5	0	1	6
Nég	Pos	1	0	0	1
Pos	Nég	7	0	0	7
Pos	Pos	129	27	3	159
Column Total		142	27	4	173