

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة سعد دحلب البليدة (1)  
Université SAAD DAHLEB-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

**Etude génétique de l'association du cancer du sein avec cancer de la thyroïde à propos de quelques cas.**

*Présenté par :*

*Soutenu le : 13/07/2023*

MOUZAI Fella

MOULOUD Mouna

Devant le jury :

Nom

Grade/Lieu

Qualité

Mr BEN YAHIA N.

MAA /USDB1

Président

Mme BENCHABANE S.

MCA/USDB1

Examinatrice

Mme CAID N.

MCA/USDB1

Promotrice

Mme GUESSAIBIA N.

MCA/USDB1

Co-promotrice

Année universitaire : 2022/2023

# Remerciements

Nos remerciements vont à notre très aimable et bienveillante promotrice Mme CAID pour nous avoir accepté et assisté dans notre travail de recherche dans un cadre agréable, nous lui témoignant toute notre gratitude.

Nous rendions grâce également à notre co-promotrice Mme GUESSAIBIA pour ses précieux orientation et conseils, nous lui sommes très reconnaissantes.

On tient aussi à remercier tous nos enseignants et le staff administratif de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université

SAAD DAHLEB-BLIDA 1.

# Dédicaces

Je dédie ce travail à mes chers parents, mon frère et ma tante pour leurs soutiens et aides durant toute ma période d'études, et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

Fella

Avec l'expression de ma reconnaissance je dédie ce modeste travail à :

L'homme qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : mon père.

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais épargné aucun effort pour me rendre heureuse : ma mère. A mes chères frères et sœurs qui n'ont pas cessé de m'encourager et soutenir tout au long de mes études. A mes grands-parents, mes oncles et mes tantes. À tous mes cousins, amis et à tous ceux qui m'ont chers. Sans oublier mon binôme pour son soutien mental, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

Enfin, et surtout, je veux me remercier moi. Je veux me remercier d'avoir cru en moi, de ne jamais abandonner et me remercier de réaliser tout ce dur labeur.

Mouna

# **Sommaire**

## Table des matières

Introduction :	1
I. Généralité :	3
I.1. Le sein :	3
I.1.1. Anatomie du sein :	3
I.1.2. Définition du cancer du sein :	4
I.1.3. Epidémiologie :	4
I.1.4. Les facteurs de risque du cancer du sein :	5
I.1.5. Types du cancer du sein :	6
I.2. La thyroïde :	9
I.2.1. Anatomie de la thyroïde :	9
I.2.2. Histologie :	10
I.2.3. Fonction de la thyroïde :	10
I.2.4. Cancer de la thyroïde :	11
I.2.5. Epidémiologie :	11
I.2.6. Les facteurs de risque du cancer de la thyroïde :	11
I.2.7. Génétique du cancer de la thyroïde :	12
I.3. Association cancer du sein et cancer de la thyroïde :	14
II.1. Matériel :	16
II.2. Méthodes :	16
III.1. Répartition selon l'âge :	18
III.2. Répartition selon la prise de contraceptifs hormonaux :	19
III.3. Répartition selon le Eisinger (score INSERM) :	19
III.4. Répartition selon la classification SBR :	20
III.5. Répartition selon le type histo- pathologique :	21
III.6. Répartition en fonction de la classification moléculaire du cancer du sein :	22
III.7. Répartition selon le degré de parenté :	22
III.8. Répartition en fonction du nombre de parents touchés :	23
III.9. Répartition en fonction du type de néoplasie retrouvé dans la famille de chaque cas :	24
III.10. Etude de la généalogie :	24
CONCLUSION :	29



## Liste des tableaux :

Tableau I: Gènes associés au cancer du sein.....	7
Tableau II: Gènes associé au cancer de la thyroïde .....	12
Tableau III: Principaux polymorphismes associés au risque de CDT dans des études.....	13

## Liste des figures :

Figure 1. Anatomie interne du sein. ....	3
Figure 2. Localisation des ganglions lymphatiques du sein. ....	4
Figure 3. Les types et les stades du cancer du sein ....	6
Figure 4. Siège de la glande thyroïde et structures voisines. ....	9
Figure 5. Follicules thyroïdiens et para-follicules thyroïdiens ou cellules C. ....	10

## **Liste des abréviations :**

- I.N.C.A : Institut National du Cancer.
- O.M.S : Organisation Mondiale de la Santé.
- A.D.N : Acide Désoxyribonucléique.
- A.R.N : Acide Ribonucléique.
- B.R.C.A : Brest Cancer Gene.
- C.T : Cancer de la Thyroïde. - C.D.T : Cancer Différencié de la Thyroïde.
- C.P.T : Cancer Papillaire de la Thyroïde.
- R.E : Récepteur d'œstrogène.
- R.P : Récepteurs à la Progestérone.
- H.E.R-2 : Human Epidermal Growth Factory Receptor-2.
- mi-ARN : micro ARN.
- C.S : Cancer du Sein.
- C.C.I.S : Carcinome Canalaire In Situ.
- C.C.I : Carcinome Canalaire Infiltrant.
- C.L.I.S : Carcinome Lobulaire In Situ.
- C.L.I : Carcinome Lobulaire Infiltrant.
- U.N.S.C.E.A.R : United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation.
- T.N.B.C : Triple Negative Breast Cancer.
- A.T.C.D : Antécédent.

## **RÉSUMÉ :**

Le cancer du sein est l'un des cancers les plus fréquents chez la femme. Au cours de la surveillance d'un premier cancer, le dépistage d'un second cancer n'est pas rare. Parmi les métastases existantes, les métastases thyroïdiennes d'origine du sein ou vice-versa sont observables, ces dernières ont soulevé de nombreuses questions sur les facteurs qui réunissent les deux néoplasies (CS et CT).

L'objectif de notre travail est d'étudier l'émergence du cancer de la thyroïde chez la femme, à propos de 3 cas suivis pour un cancer du sein.

Nos résultats démontrent que 57% des 37 cas présentant le cancer du sein seul sont situés dans la tranche d'âge [ 30 - 40 ] ans , c'est à dire que les patientes sont relativement jeunes. 75% d'entre elles présentent un carcinome canalaire infiltrant (CCI). La classification selon le grade SBR montre que la majorité des femmes atteintes ont un grade SBR II à 59%. 51% des femmes traitées avaient pris des contraceptions orales, 68% d'entre elles exposent un score INSERM  $\geq$  05. Toutes les femmes concernées par cette étude ont des antécédents familiaux du cancer, donc on pourrait penser que l'étiologie principale serait d'origine génétique. 32% des cas présentent un 4<sup>ème</sup> degré de parenté. Leur répartition en fonction du nombre de parents touchés par le cancer du sein montre que 41% d'entre elles ont un seul cas de cancer du sein dans la famille. La néoplasie du sein est la plus fréquente chez les familles des 37 cas à 35% ; plus d'autres types de cancers (cancer de l'ovaire, cancer de la prostate, cancer de l'estomac, cancer du côlon, la leucémie, cancer du foie, cancer du pancréas, cancer de la thyroïde) , on remarque aussi une prédominance du groupe luminal A à 57% des cas. Concernant les 3 patientes qui présentent une association entre le cancer du sein et le cancer de la thyroïde sont situées la tranche d'âge [40 - 70] ans. Elles ont des types histo-pathologiques différents, l'une a un CCI, la deuxième a deux types : un (CCI)+ carcinome lobulaire infiltrant (CLI) et la troisième a un carcinome canalaire in situ (CCIS), et quant au grade SBR ; 2/3 des patientes ont un haut grade (II et III), une seule parmi elles a des parents touchés par le cancer du sein , aucune information concernant les produits contraceptifs n'a été trouvée chez les patientes qui ont développé un cancer de la thyroïde.

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.

Mots clés : cancer du sein, cancer de la thyroïde, association de néoplasies, généalogie.

## **Abstract :**

Breast cancer is one of the most common cancers in women. In the course of monitoring a first cancer, the detection of a second cancer is not uncommon. Among existing metastases, thyroid metastases of breast origin or vice versa are observable, and these have raised many questions about the factors that unite the two neoplasias ( CS and CT ).

The aim of our work is to study the emergence of thyroid cancer in women ( 3 cases ) followed up for breast cancer.

Our results show that 57% of the 37 cases presenting with breast cancer alone were in the [30 - 40] age bracket, i.e. the patients were relatively young. Of these, 75% presenting with invasive ductal carcinoma (IDC). Classification according to SBR grade showed that the majority of affected women had SBR grade II at 59%. 51% of women treated had taken contraception, and 68% had INSERM score  $\geq 05$ . All the women in this study had a family history of cancer, so the main étiology could be genetic. 32% of cases had a 4th degree of kinship. Their distribution according to the number of relatives affected by breast cancer shows that 41% have only one breast cancer in the family. Breast neoplasia is the most frequent in the families of the 37 cases at 35% ; in addition to other types of cancer ( ovarien cancer, stomach cancer, colon cancer, Leukemia, liver cancer, pancreatic cancer, thyroid cancer), there is also a predominance of luminal group A at 57% of cases.

The 03 patients presenting an association between breast cancer and thyroid cancer are in the [40 - 70] age bracket. They have different histo-pathological types. One has one ( CCI ), the second two types : a CCI + an infiltrating lobular carcinoma ( CLI ) and the third a ductal carcinoma in situ ( CCIS ), and as for the SBR grade ; 2/3 of the patients have a hight grade ( II and III), only one among them has relatives affected by breast cancer, no informations concerning contraceptive products was found in the patients who developed thyroid cancer.

These results call for particular attention to early diagnostic, and even pre-symptomatic and preventive care for patients and families with a hereditary predisposition.

Key words : breast cancer, thyroid cancer, association of neoplasias, genealogy.

ملخص :

يعد سرطان الثدي من أكثر أنواع السرطان شيوعا عند النساء . اثناء مراقبة اول سرطان ، لا يعد فحص سرطان ثاني أمرا نادرا . من بين النقائل الموجودة، يمكن ملاحظة نقائل الغدة الدرقية من الثدي أو العكس ، و قد أثارت هذه الأخيرة العديد من الأسئلة حول العوامل التي توحد الورمين.

تظهر نتائجنا أن 57% من 37 حالة مصابة بسرطان الثدي وحده تقع في الفئة العمرية [30-40] سنة ، أي أن المرضى صغار السن نسبيا. 75% منهم لديهم ارتشاح الاقنية (CCI) يظهر التصنيف وفقا لدرجة SBR أن غالبية النساء المتأثرات حصلن على درجة SBR II بنسبة 59%. 51% من النساء اللواتي عولجن قد تناولن موانع الحمل. 68% منهن أظهرن درجة  $INSERM \geq 05$  . جميع النساء المعنيات بهذه الدراسة لديهن تاريخ عائلي للإصابة بالسرطان ، لذلك قد يعتقد المرء أن السبب الرئيسي هو الأصل الجيني . 32% من الحالات تظهر الدرجة الرابعة من القرابة . يظهر توزيعهم حسب عدد الأقارب المصابين بسرطان الثدي أن 41% منهن مصابون بسرطان الثدي واحد فقط في الاسرة . تكون أورام الثدي أكثر شيوعا في العائلات بالنسبة لـ 37 حالة ، 35% بالإضافة الى أنواع السرطان الأخرى (سرطان المبيض ، سرطان البروستات، سرطان المعدة ، سرطان القولون، سرطان الدم ، سرطان الكبد ،سرطان البنكرياس و سرطان الغدة الدرقية )، هناك أيضا مجموعة اللمعة A الغالبة في 57% من الحالات .

بالنسبة المرضى الثلاثة الذين يظهرون ارتباطا بين سرطان الثدي و سرطان الغدة الدرقية، فإنهم يقعون في الفئة العمرية [40-70] سنة . لديهم أنواع مختلفة من الأنسجة المرضية إحداهن لديها (CCI) ، الثانية لها نوعان:سرطان مفصص متسلل (CCI) + (CLI) و الثالثة سرطان الاقنية الموضعي (CCIS) و بالنسبة لدرجة SBR 2\3 من المرضى لديهم درجة عالية ، واحدة منهن فقط لديها أقارب مصابين بسرطان الثدي، ولم يتم العثور على معلومات حول منتجات منع الحمل عند المرضى الذين أصبن بسرطان الغدة الدرقية.

تتطلب هذه النتائج اهتماما خاصا من حيث التشخيص المبكر و حتى التشخيص الوقائي قبل الأعراض في إدارة المرضى و الأسر ذات الاستعداد الوراثي.

# **Chapitre I : Synthèse bibliographique.**

## **Introduction :**

Le cancer du sein (CS) constitue un véritable problème de santé publique, il représente le cancer le plus fréquent chez la femme et il est le plus souvent de mauvais pronostic. Près d'une femme sur 12 développe un cancer du sein. Il est actuellement la première cause de décès féminin par cancer chez les femmes de 35 à 64 ans, environ 685000 femmes sont mortes dû à cette maladie en 2020 (OMS) **Organisation Mondiale de la Santé.**

L'existence de formes familiales de cancer du sein est connue depuis longtemps. L'altération génétique héritée d'un parent est présente dès la naissance dans toutes les cellules de l'organisme. Celle-ci peut jouer un rôle dans la survenues d'un cancer, on parle alors de prédisposition génétique car elle est liée à la présence d'une variation génétique constitutionnelle (**INCA**).

Par contre le cancer de la thyroïde (CT) reste relativement rare malgré que son incidence s'est multipliée par 3, et le nombre des survivants est en augmentation (**Kaouache et Nouri, 2023**). Il est généralement de bon pronostic. Le cancer de la thyroïde touche près de 570000 personnes chaque année dans le monde dont 75% sont des femmes. (**OMS**)

La notion de relation entre le CT et le CS semble se dégager de plusieurs études épidémiologiques et de rapports de cas isolés. Le fondement physiopathologique de cette probable association est basé sur l'attachement des deux entités aux mêmes facteurs génétiques et sur les ressemblances entre les récepteurs cellulaires, mammaires et thyroïdiens.

Ces études ont démontré la relation entre la néoplasie du sein et le cancer thyroïdien par la présence de déterminants génétiques communs ainsi que de facteurs hormonaux. (**El Issami et al,2015**)

Les femmes exposées au moment de la puberté aux radiations ionisantes sont les plus vulnérables aux cancer. En effet, à dose égale, le risque de développer un cancer radio- induit (conséquence directe de la radiothérapie) est approximativement dix fois plus élevé pour une irradiation du sein et de la thyroïde que pour une irradiation du côlon et du rectum (**Frikha et al,2021**), cela veut dire que les moyens de diagnostic d'imagerie et la radiothérapie peuvent agir d'une manière indésirable et conduisent à des conséquences dangereuses.



L'objectif de notre travail :

- Réaliser une étude rétrospective et descriptive sur étude de dossiers afin d'estimer la prévalence des patientes développant un cancer de la thyroïde (CT) en association avec le cancer du sein dans une cohorte de 37 patientes suivies pour un cancer du sein au service d'oncologie médicale du CAC (Centre Anti Cancer) à l'hôpital Frantz Fanon Blida.
- Mener une enquête génétique des dites patientes, avec établissement des arbres généalogiques et détermination du mode de transmission.

## I. Généralité :

### I.1. Le sein :

Les seins occupent la partie antéro-supérieure de la poitrine, de chaque côté du sternum en avant des muscles pectoraux et en regard de l'espace compris entre la troisième et la septième côte (Ellis et Mahadevan., 2013).

#### I.1.1. Anatomie du sein :

Le sein est une glande exocrine hormono-sensible, sa fonction biologique est de produire du lait pour nourrir un nouveau-né, chaque sein contient une glande mammaire composée de 15 à 20 compartiments séparés par du tissu graisseux, d'aréole et de mamelon et de tissu de soutien qui contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques et des fibres et de la graisse. Les compartiments des glandes mammaires sont constitués de lobules et de canaux qui assurent successivement la sécrétion du lait et le passage de ce dernier vers le mamelon (INCA).

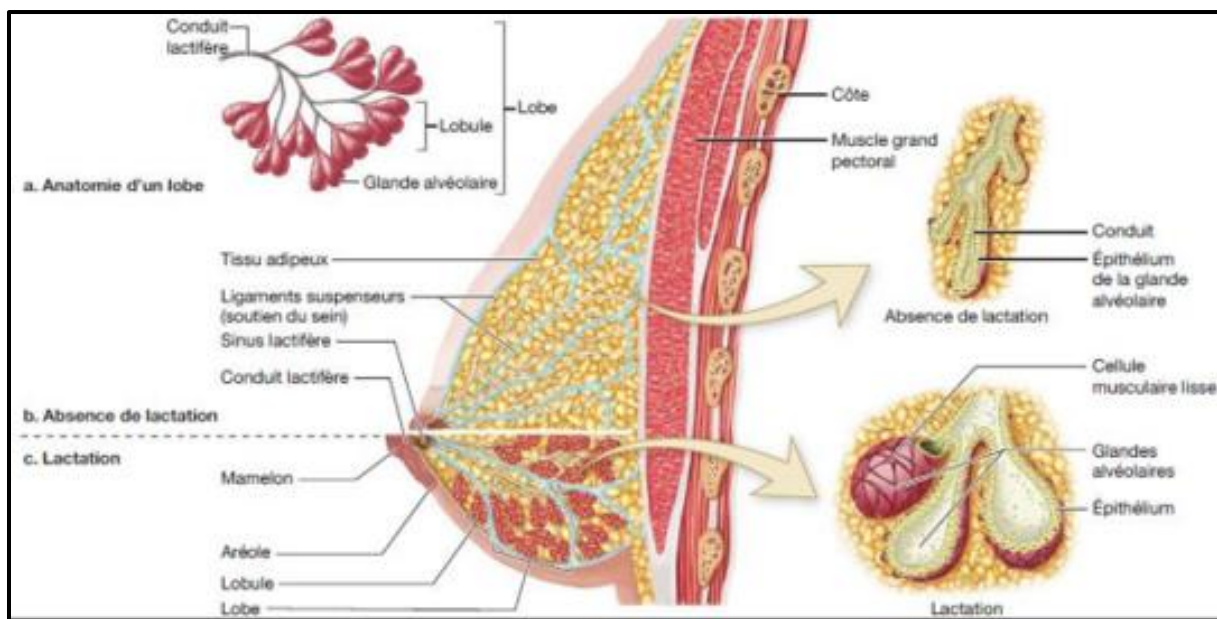


Figure 1. Anatomie interne du sein ( Mader., 2014).

Les ganglions et les vaisseaux lymphatiques composent le système lymphatique qui aide notamment à combattre les infections. Les ganglions lymphatiques du sein sont principalement situés : Aux niveaux de l'aisselle (ganglion auxiliaire), au-dessus de la clavicule ou dessous de la clavicule et à l'intérieur du thorax autour du sternum (Fisher et al., 2018).



**Figure 2. Localisation des ganglions lymphatiques du sein (Fisher et al, 2018).**

### **I .1.2. Définition du cancer du sein :**

Le cancer du sein se définit comme une prolifération maligne de cellules épithéliales bordant les canaux ou les lobules (carcinome canalaire ou carcinome lobulaire). Certains sont agressifs et évoluent très rapidement d'autres plus lentement. Les cellules cancéreuses peuvent rester dans le sein dites carcinome in situ ou intra-canalaire ou elles peuvent aussi se propager dans d'autres organes ce qui est une situation encore plus menaçante se sont les carcinomes infiltrant (métastases) (Mus Grove et al., 2009).

### **I .1.3. Epidémiologie :**

Dans le monde :

Le rapport de l'OMS, paru en 2020, estime à près de 2,3 millions de femmes atteintes du CS et 685 000 décès par cancer du sein dans le monde.

En Algérie :

65.000 nouveaux cas de cancer, tous types confondus, ont été recensés en Algérie en 2021, dont 15.000 cas de CS, a indiqué à Alger, le **président de la Société algérienne d'oncologie médicale.**

L'épidémiologie des cancers est dominée par les CS dont le taux brut d'incidence moyen est de 49.3 nouveaux cas pour 100.000 femmes, dépassant les 60 pour 100.000 dans les wilayas du nord (Alger, Blida, Tizi-Ouzou, Tipaza). Dans toutes les wilayas, plus de 40% des cancers féminins sont des CS (Hammouda et Boutekdjiret., 2020).

#### **I .1.4. Les facteurs de risque du cancer du sein :**

➤ Facteurs de risque non modifiables (intrinsèques) :

- Les antécédents familiaux (facteurs génétiques) : La présence des membres de la famille atteints du CS (mère, sœurs, fille...) augmente le risque de la maladie chez l'individu en question ; de plus, certaines mutations génétiques augmentent le risque (**Frikha et Chlif., 2021**).
- L'âge : L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis au CS. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans, le risque augmente entre 45ans et 75 ans (**Winters et al., 2017**).
- L'âge précoce de la première menstruation : le risque du CS augmente de 50% si les premières règles sont survenues avant l'âge de 12 ans ; (exposition plus longue aux œstrogène) (**Yi-Sheng Sun et al., 2017**).
- La ménopause tardive : Les femmes qui ont leur ménopause après les 50 ans présentent un risque plus élevé de CS en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement ; (production prolongée des hormones ovariennes) (**Yi-Sheng Sun et al., 2017**).
- Le sexe : Moins de 1% des CS sont liés aux hommes. Les femmes augmentent considérablement le risque du CS, ceci est dû au fait que les femmes développent les glandes mammaires qui sont plus exposées aux hormones (**Yi-Sheng Sun et al., 2017**).

➤ Facteurs modifiables (extrinsèques) :

- Obésité et prise de poids : Le CS est non seulement plus fréquent chez les femmes obèses, mais également plus grave avec des métastases ganglionnaires et un pronostic vital plus sévère. L'obésité est liée à un mauvais pronostic pour certains cancers, en particulier les cancers du sein (**Frikha et Chlif.,2021**).
- L'activité physique : L'exercice physique régulier est un facteur de protection prouvé pour réduire les risques du CS. Une activité physique de haute intensité est recommandée modéré à sévère pendant au moins 30 minutes par jour pour limiter les risques. (**Kashyap et al., 2022**).
- Cigarette et Alcool : Le tabac et l'alcool sont les deux facteurs de risques principaux évitables de survenue de cancer et ont un impact non négligeable sur la mortalité, notamment chez les personnes atteintes de cancer du sein (**Winters et al., 2017**).

- Contraception orale : Les femmes qui utilisent régulièrement des pilules contraceptives ont un risque accru de CS ; lorsque l'utilisation est arrêtée ce risque diminue (**Kashyap et al., 2022**).
- Alimentations : Le choix d'aliments de faible qualité nutritionnelle pourrait être lié à une augmentation du risque de cancer. L'augmentation de 100ml de la consommation de boissons sucrées est associée à une augmentation significative du risque de CS (**yi-sheng et al., 2017**).

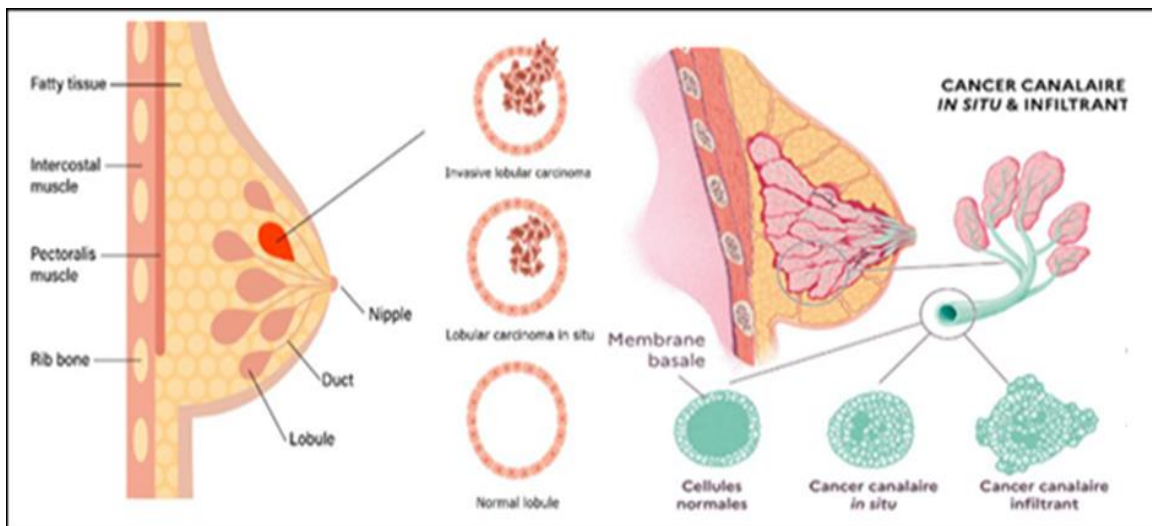
### I.1.5. Types du cancer du sein :

- Carcinomes In Situ :

On parle de carcinomes In Situ lorsque la prolifération des cellules cancéreuses se limite aux canaux ou aux lobules et ne franchit pas la membrane basale (**Bayar et al., 2023**) (**Bouzoubaa et al., 2014**).

- Carcinome infiltrant :

Ce type est également appelé carcinome invasif, il est la conséquence des cellules cancéreuses qui franchissent la lame basale et envahissent ainsi les tissus mammaires environnants et entraînent la formation de métastases en se propageant vers les aisselles et les bras (**Molina – Andréo., 2023**) (**Bouzoubaa et al., 2014**).



**A. Cancer lobulaire in situ et infiltrant**

**B. Cancer canalaire in situ et infiltrant**

**Figure 3. Les types et les stades du cancer du sein (INCA).**

### I.1.6. Cancer du sein est-il héréditaire ?

Lorsqu'un parent du premier degré est touché par le CS, la probabilité de développer ce cancer est très importante. Ainsi, si une femme a moins de 50 ans, et que sa mère, sa sœur ou alors sa fille sont atteintes du CS, le risque qu'elle soit touchée par ce cancer est multiplié par deux par rapport à une femme qui a des parents indemnes. Ainsi, la consultation oncogénétique a pour but de faire la différence entre les familles à risque génétique et les personnes qui sont Inquiètes en raison de nombreux cas de cancers diagnostiqués dans leurs familles (**Cohen-Haguenaer., 2019**).

**Tableau I: Gènes associés au cancer du sein.**

Gène	Locus	Fonction	Son rapport avec le CS	Références
BRCA1	17q21.31	Gène suppresseur de tumeur	Les femmes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 développent des cancers du sein à un âge plus précoce que dans la population générale .	<b>(Antoniou et al., 2005)</b> <b>(Algebaly et al., 2021)</b> <b>(Walker-Smith et Peck., 2019).</b>
BRCA2	13q13.1			
TP53	17p13.1	Gène suppresseur de tumeur.	Des mutations dans 30% des CS	<b>(Varna et al., 2011).</b>
PTEN	10q23.3	Gène suppresseur de tumeur.	Perte d'expression de la protéine PTEN dans jusqu'à 33 % des CS.	<b>(Loibl et al., 2016).</b>
ATM	11q22-q23	Gène suppresseur de tumeur	La mutation d'ATM augmente le risque de 2 à 3 fois en général et de 5 à 9 fois chez les femmes de moins de 50 ans .	<b>(Choi at al., 2016).</b>
PALB2 (Partner and localizer of BRCA2)	16p12.2	Gène suppresseur de tumeur.	Une mutation entraînant un défaut de fonction concernant PALB2 est liée à des erreurs dans les réparations des cassures double brin et expose à un risque de développer un cancer.	<b>(Kurian et al., 2018)</b> <b>(Piffer et al., 2019).</b>

STK11	19p13.3	Gène suppresseur de tumeur	Le risque de CS chez les femmes porteuses de mutations du gène STK11 rapportent un risque très élevé (15 %).	<b>(Giardiello et al., 2000).</b>
CDH1 (E-cadherin)	16q22.1	Gène suppresseur de tumeur	Le risque de CS chez les femmes porteuses de mutations de ce gène est très élevé, notamment de cancers lobulaires.	<b>(Cohen-Haguenaer, 2019).</b>
CHEK2	22q12.1	Gène suppresseur de tumeur	Mutation dans l'allèle CHEK2*1100delC présente un risque élevé de CS.	<b>(Apostolou et Papatirou, 2017)</b>
erbB2 appelé aussi HER-2/neu	17q12	Oncogène	Code pour des récepteurs membranaires à tyrosine kinase. Il est amplifié et/ou surexprimé dans 20 à 30 % des carcinomes mammaires invasifs.	<b>(Gene card., 2023).</b>
c-myc	8q24.21	Oncogène	Code pour des facteurs de transcription qui activent les gènes favorisant la croissance cellulaire.	<b>(Liao et Dickson., 2000).</b>
RB1	13q14.2	Gène suppresseur de tumeur	Inactivation de RB1 dans 20 à 35 % des CS.	<b>(Lefebvre et al., 2016). (Cheng et al., 2010).</b>
NME1	17q21.3	Gène suppresseur de métastases	SNP du gène NME1 associé à une mortalité spécifique au CS plus élevée (HR = 1,4) et aux patientes atteintes d'un cancer à un stade précoce (HR = 1,7) .	<b>(Qu., 2008).</b>
FHIT	3p14.2	Gène suppresseur de tumeur	Le taux d'hyperméthylation FHIT dans le CS était 8,4 fois plus élevé que celui des tissus mammaires normaux.	<b>(Su et al., 2015).</b>
Maspin	18q21.33	Gène suppresseur de tumeur	Expression de Maspin dans 20 à 80 % des CS invasifs.	<b>(Berardi et al., 2013). (Dabiri et al., 2016).</b>
PIK3CA	3q26.3	Oncogène	Mutations dans 37% des métastases HR+/HER2- et 40% des CS précoces.	<b>(Lefebvre et al., 2016).</b>

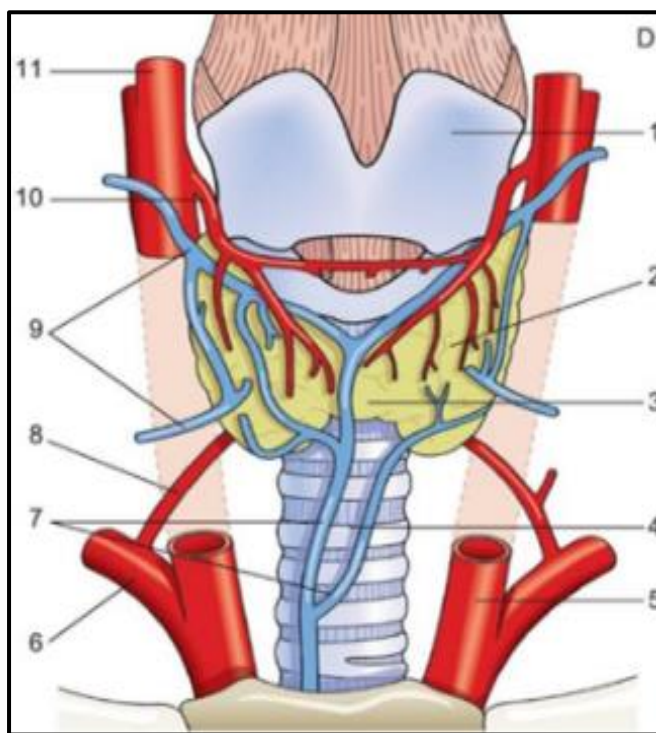
CCND1 (Cyclin D1)	11q13	Oncogène	Surexpression dans 50% des tumeurs mammaires.	<b>(Inoue et al., 2015).</b>
----------------------	-------	----------	---	------------------------------

## I.2. La thyroïde :

### I.2.1. Anatomie de la thyroïde :

La thyroïde est située à la face antérieure du cou, sous le larynx, près de la trachée. Elle est composée de deux lobes (gauche et droite) et d'un isthme qui les lie ensemble. Chaque lobe est d'environ 4 cm de longueur, 2 cm de largeur et 2 à 3 cm d'épaisseur.

L'isthme mesure environ 2 cm de largeur, 2 cm de hauteur, et de 2 à 6 mm d'épaisseur. **(Benvenega et al., 2018).**



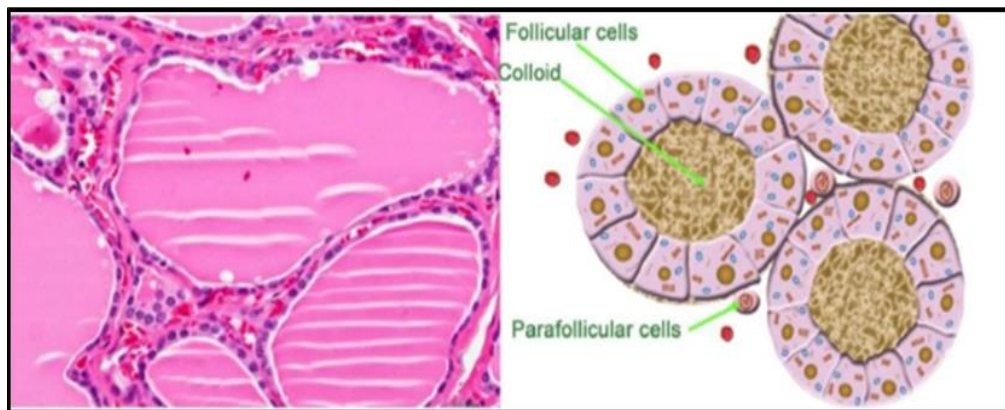
1. Cartilage thyroïde
2. Lobe gauche de la glande thyroïde
3. Isthme de la glande thyroïde
4. Trachée
5. Artère carotide commune gauche
6. Artère subclavière droite
7. Veines thyroïdiennes inférieures
8. Artère thyroïdienne inférieure droite
9. Veines allant à la veine jugulaire interne droite
10. Artère thyroïdienne supérieure droite
11. Artère carotide externe droite

**Figure 4. Siège de la glande thyroïde et structures voisines (Waugh et al., 2019).**



## I .2.2. Histologie :

Dans la thyroïde, on trouve différents types de cellules : les follicules thyroïdiens appelés thyrocytes ; ce sont de petites structures arrondies qui servent à produire, emmagasiner et libérer les hormones thyroïdiennes. Et les cellules C également appelées cellules parafolliculaires (**Kharcha., 2022**). On trouve aussi Le colloïde ; c'est une masse pâteuse jaune contenue dans la lumière folliculaire. Elle constitue une réserve d'hormones thyroïdiennes (**Brouet., 2011**).



*Figure 5. Follicules thyroïdiens et parafollicules thyroïdiens ou cellules C (Arrangoiz et al., 2018).*

On peut également trouver des lymphocytes et des adipocytes. Ce sont l'hypothalamus et l'hypophyse qui contrôlent la quantité d'hormones thyroïdiennes à produire et à sécréter dans le sang (**Kharcha., 2022**).

## I .2.3. Fonction de la thyroïde :

La thyroïde produit des hormones qui régulent plusieurs fonctions vitales (la croissance, le développement, l'utilisation d'énergie du corps, le rythme cardiaque, La respiration ...)

Les hormones produites sont : T4 (la thyroxine) et T3 (triiodothyronine) ainsi que la calcitonine. L'I (iode) nécessaire à la synthèse d'hormone thyroïde est d'origine alimentaire. Les cellules folliculaires le transfèrent du sang vers la substance colloïde et s'en servent pour produire la (T4) et (T3). Elles produisent également une protéine ; la thyroglobuline. Celle-ci emmagasine la T4 et la T3 jusqu'à ce que le corps en ait besoin. La quantité de ces hormones dépend de la TSH (Thyroid-Stimulating Hormone), une hormone sécrétée par l'hypophyse. Un dysfonctionnement de la glande thyroïdienne peut donner lieu à un dérèglement hormonal important qui touche l'ensemble du corps. C'est pourquoi il est très important de la surveiller régulièrement. Il est essentiel de veiller à avoir une alimentation équilibrée, à dormir

suffisamment, à faire de l'exercice et à gérer au mieux son niveau de stress. Cela permet de maintenir l'équilibre de la thyroïde (**Kharcha., 2022**).

#### **I .2.4. Cancer de la thyroïde :**

Le cancer de la thyroïde (CT) est une maladie des cellules de la thyroïde ; les cellules épithéliales folliculaires et les cellules para-folliculaires C. Il se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique jusqu'à former une tumeur maligne (**INCA., 2013**). C'est la tumeur endocrinienne la plus fréquente (**Buran et al., 2023**), elle atteint plus souvent les femmes, 2 à 3 fois plus que les hommes, la plupart des personnes atteintes ont entre 25 et 65 ans (**Belanger et Boucher., 2014**).

#### **I .2.5. Epidémiologie :**

Dans le monde :

Le CT représente la malignité endocrine la plus courante, il reste relativement rare et sa raison d'augmentation rapide n'est pas complètement connue, il touche près de 570000 personnes chaque année dans le monde dont 75% de femmes. Les cancers thyroïdiens ne sont plus rares, bien que ne représentent que moins d'un pour cent des cancers de l'homme, mais 3,7 % des cancers de la femme. Globalement, l'incidence a augmenté de 20% entre 1990 et 2013, actuellement les taux annuels d'incidence pour 100000 personnes sont de 5,5% pour les hommes et de 13,8% pour les femmes **selon l'OMS**

En Algérie :

L'Algérie occupe la deuxième place en Afrique à l'incidence du carcinome thyroïdien (**Le registre des cancers d'Alger., 2018**).

#### **I .2 .6. Les facteurs de risque du cancer de la thyroïde :**

- Le sexe :\_Les femmes sont plus affectées que les hommes, le sexe a été identifié comme un facteur de risque du CT (**Consuelo et Alejandra., 2019**).
- L'âge :\_L'incidence du CT détectée cliniquement augmente avec l'âge, et son étendue initiale est plus limitée chez l'adolescent et l'adulte jeune (**Haugen et al., 2016**).
- L'exposition aux radiations : Les personnes qui reçoivent une radiothérapie à la tête et au cou, plus particulièrement les enfants, ou ceux qui sont exposés à une contamination atmosphérique importante par des substances radioactives risquent d'avantage d'être atteints d'un cancer thyroïdien (**UNSCEAR 2008**), le risque de développer cette tumeur

augmente de manière linéaire avec la dose de radiations, le risque est maximal lorsque l'exposition a lieu à un âge jeune et diminue avec l'augmentation de l'âge. (Veiga et al., 2016) (Lubin et al., 2017).

- L'obésité et l'IMC : L'IMC élevé était associés à un risque plus élevé de CT (INCA).
- Les antécédents familiaux : Un parent au premier degré qui a eu un CT met l'individu en un risque accru d'être un jour atteint de ce cancer (INCA).

### I.2.7. Génétique du cancer de la thyroïde :

Tableau II: Gènes associé au cancer de la thyroïde .

Gène	Locus	Fonction	Références
BRCA1	17q21.31	Gènes suppresseurs de tumeurs	(Nelson et al., 2014)
BRCA2	13q13.1		
RET	10q11.2	Proto -oncogènes , codes pour des tyrosines kinases	(Frio et al., 2011).
PTEN	10q23.3		
Dicer1	14q32		
MAP2K5	15q23	Code pour une protéine tyrosine kinase	(Ye et al., 2019)
	8p23-p22		(Cavaco et al., 2008)
	8p24		(He et al., 2009)
SRGAP1	12p14	Diverses activités cellules dont la mutagénèse	(He et al., 2013)
NOP 53	19q13.33	Assure le maintien de la stabilité chromosomique	(Orois et al., 2019) (Lee et al., 2018)
BRAF	7q34	Code pour la protéine B-Raf	(Liu et al., 2016)
HRAS	11p15.5	Proto-oncogène code pour une serine /tyrosine kinase.	(Fagin et al., 2016)
NRAS	1p13.2		
KRAS	12p12		
TRET	5p15.33		(Yang et al., 2020)

**Tableau III: Principaux polymorphismes associés au risque de CDT dans des études « gène ou SNP candidat ».**

Position	SNP	Allèle à risque	Freq	Gène candidat	Fonction du gène	Référence
14q32.33	rs861539	A	0,36	<i>XRCC3</i>	Réparation de l'ADN et de la régulation du cycle cellulaire	(Bastos et al. 2009; Sturgis et al. 2005)
19q13.31	rs25487 rs1799782	C A	0,73 0,06	<i>XRCC1</i>		(Akulevich et al. 2009; Chiang et al. 2008; Ho et al. 2009)
11q22.3	rs1801516	A	0,13	<i>ATM</i>		(Akulevich et al. 2009)
17p13.1	rs1042522	C	0,71	<i>TP53</i>	Stabilité du génome ; gène suppresseur de tumeur	(Akulevich et al. 2009)
1p13.3	Délétion	-	-	<i>GSTM1</i>	Détoxification. La délétion des gènes correspondants entraîne une perte fonction	(Hernández et al. 2008; Landa and M. Robledo 2011; Tcheandjieu et al. 2020)
22q11.33	Délétion	-	-	<i>GSTT1</i>		(Hernández et al. 2008; Landa and M. Robledo 2011; Tcheandjieu et al. 2020)
8p22	rs1801280	C	0,53	<i>NAT2</i>	Catalyse la N-acétylation et l'O-acétylation des acides aminés aromatiques et hétérocycliques cancérigènes	(Hernández et al. 2008; Landa and M. Robledo 2011)
2p25.3	rs732609 rs2048722	C G	0,40 0,44	<i>TPO</i>	Catalyse de biosynthèse des hormones thyroïdiennes	(Cipollini et al. 2013; Landa and M. Robledo 2011)

En s'intéressant aux rôle des micro-ARN (mi-ARN) dans l'étiologie du CDT il a été montré que les miR-886-3p et miR-20a sont respectivement trois et quatre fois plus exprimés dans les tumeurs des patients présentant une forme familiale de CPT par rapport aux patients atteints de CPT sporadique (Xiong et al., 2011). Les altérations de EIF1AX, des réaménagements des gènes PAX8, PPARG, ALK, NTRK1, NTRK3 (Nicolson et al., 2018), en plus des mutations TP53 ou P13 peuvent être observés lors de dépistage avancé. On trouve un type particulier de carcinomes sont les carcinomes à cellules de Hürthle ont une carcinogénèse spéciale et présente des anomalies mutationnelles correspondant souvent à des mutations du complexe -1 de l'ADN mitochondrial (Gopal et al., 2018) (Ganly et al., 2018).

### **I .3. Association cancer du sein et cancer de la thyroïde :**

La survie à long terme étant de plus en plus observée chez les patients sous traitement anticancéreux, il n'est pas rare qu'un second cancer primitif (SCP) se développe lors de la surveillance d'un premier cancer primitif (CP). Le cancer du sein (BC) est le cancer le plus courant chez les femmes, représentant plus de 30 % de tous les cancers féminins. Le cancer de la thyroïde (TC) est relativement rare et prédomine chez les femmes. Les carcinomes primitifs multiples (MPC) associés au CT et CS sont de plus en plus fréquents chez les femmes. Le concept d'une relation entre CT et CS semble avoir émergé de quelques études épidémiologiques et de rapports de cas isolés. Le fondement physiopathologique de cette éventuelle association repose sur l'attachement des deux entités aux mêmes éléments génétiques et sur des similitudes entre les récepteurs cellulaires, mammaires et thyroïdiens (**El Issami et al., 2015**).

Il existe des gènes associés aux deux cancers, on cite parmi eux le BRCA1 et BRCA2, P53 et Le PTEN (**El Issami et al., 2015**).

# **CHAPITRE II : Matériels et méthodes**

Cette étude a été réalisée de Décembre à Mai , au niveau du service d'oncologie médicale du CAC (Centre Anti Cancer) à l'hôpital Frantz Fanon situé à Blida.

### **II .1. Matériel :**

Nous avons inclus dans notre étude 37 patientes atteintes du cancer du sein, dont 03 présentaient une association du cancer du sein avec le cancer de la thyroïde.

### **II .2. Méthodes :**

Notre travail consiste en une étude rétrospective et descriptive sur étude de dossiers portant sur l'analyse des différents facteurs incriminés dans le cancer du sein seul d'une part, et ceux incriminés dans les deux néoplasies ensemble d'autre part.

Nous avons inclus dans notre étude génétique l'établissement des arbres généalogiques ainsi que les modes de la transmission.

Nous avons d'abord réalisé une enquête génétique grâce à un questionnaire complet sur les antécédents familiaux (voir annexes), à partir duquel nous avons pu établir les arbres généalogiques ainsi que les modes de transmission.

L'étude des dossiers nous a permis également de sortir tous les paramètres associés au cancer du sein de nos patientes pouvant avoir une influence sur la gravité de l'atteinte comme, la prise des contraceptions, le type histologique, le grade SBR, ainsi que la classification moléculaire du cancer du sein.

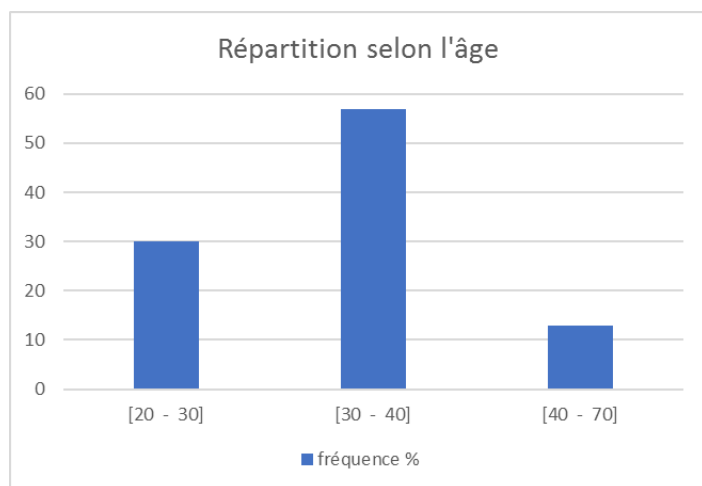
Les paramètres ont été traités grâce au logiciel Excel.

# **CHAPITRE III : RÉSULTATS ET DISCUSSION**



L'étude rétrospective et descriptive des 37 patientes atteintes de cancer du sein, dont 03 présentaient une association entre le cancer du sein et celui de la thyroïde a permis d'obtenir les résultats suivants :

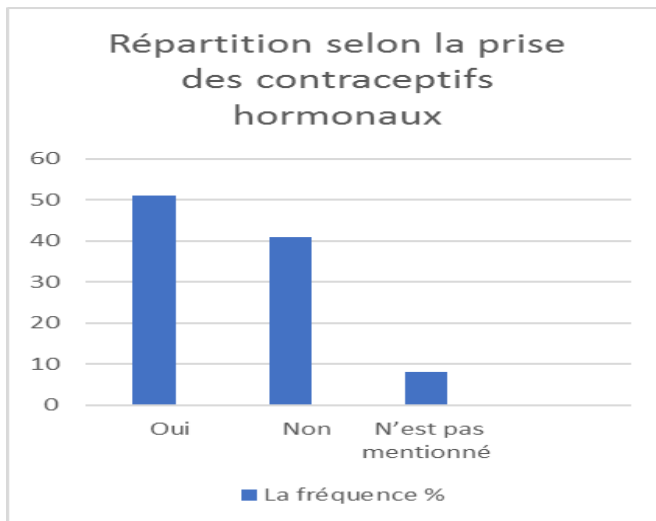
### III .1. Répartition selon l'âge :



Selon les résultats, on observe une prédominance de cas de cancer du sein dans la tranche d'âge [30 – 40] ans 57%. Selon la littérature internationale, (**Amaadour et al., 2020**) avaient trouvé que le cancer du sein touche des femmes dont l'âge moyen est de 36 [21-45]. Une autre étude faite par (**Engbang et al.,2015**) montre des résultats similaires aux précédents dont l'âge moyen des patients était de 46 ans  $\pm$  15,87 ans avec des extrêmes de 13 et 95 ans, le sexe féminin était le plus représenté 97,60%. L'âge précoce de la première menstruation est considéré comme un facteur de risque du CS d'après plusieurs études, ceci est expliqué par l'exposition plus longue aux œstrogènes, contrairement à ce que les études récentes donnent comme résultats concernant la manifestation de plusieurs cancers du sein chez les femmes âgées de 20 à 44 ans, qui montre que l'âge précoce de menstruations n'a pas été statistiquement significative devant les autres facteurs de risques (**Frikha et Chlif., 2021**).

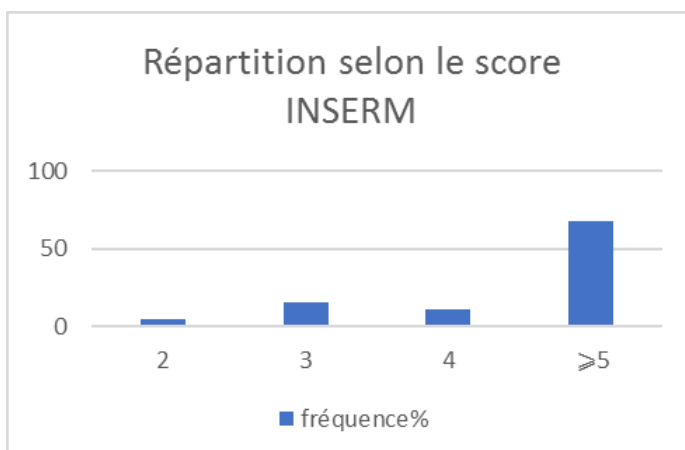
Ceci démontre que notre cohorte comporte en majorité des femmes jeunes. Par contre, les patientes présentant l'association des deux cancers sont situées dans la tranche d'âge [40-70] ans. Selon la littérature internationale, l'âge moyen de ces patientes variait de 39 à 70 ans, avec une moyenne d'âge de 52,3 ans (**Choukry et al., 2018**). Les résultats d'une autre étude faite au Maroc par (**Iftahy., 2017**) sont similaires aux précédentes dont l'âge moyen était de 56 ans. Par contre l'étude faite en Arabie saoudite et qui était sur dix patients : neuf femmes et un homme, l'âge moyen était de 33 ans (**El Bez et al., 2020**).

### III .2. Répartition selon la prise de contraceptifs hormonaux :



Les résultats montrent qu'il y a une prédominance de cas de cancer du sein chez les femmes qui ont pris des contraceptifs hormonaux 51%, ce qui concorde avec les résultats d'(Anne Gompel ., 2019) qui affirme que la contraception hormonale augmente un peu le risque du CS pendant l'utilisation, sachant que la fréquence des femmes atteintes qui n'ont pas pris de traitements hormonaux est de 41% dans notre étude (Manpionona et al., 2021) avaient trouvé dans leur étude que la contraception orale était utilisée par 25,81% des femmes alors que 45,16% ne l'utilisaient pas. Une autre étude qui va avec ce qui précède révèle que la prise des contraceptions orales était associée au CS, les résultats sont similaires à ceux retrouvés par **The collaborative group on hormonal factors in breast cancer** qui, dans une Meta- analyse de 54 études a retrouvé que la contraception orale augmente légèrement le risque du cancer du sein (Laurent et al., 2019).

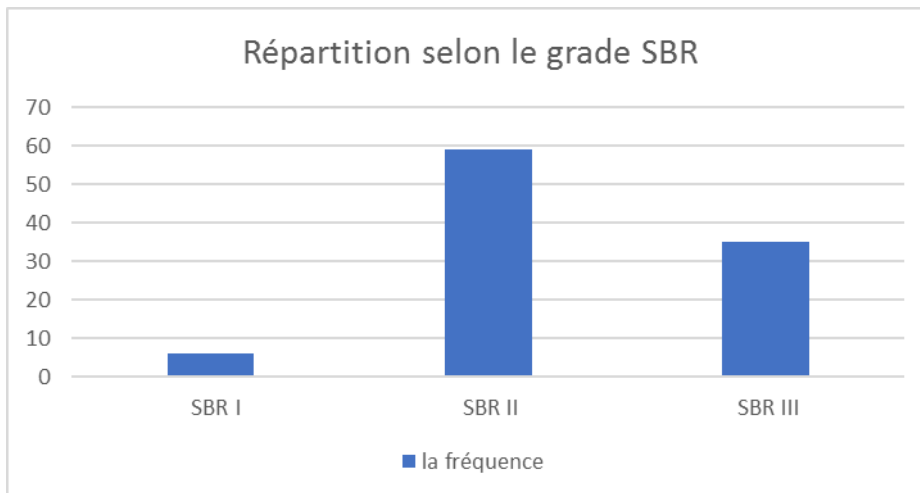
### III .3. Répartition selon le Eisinger (score INSERM) :



D'après l'étude des arbres généalogiques de 37 patientes qui possèdent des antécédents familiaux, on a pu calculer le score INSERM de chacune. Selon les résultats obtenus, il existe une prédominance des patientes présentant un score élevé  $\geq 05$  avec un pourcentage de 68%. Elles représentent les 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).

D'après l'(INCA., 2022), la patiente présente un risque potentiellement "très élevé " de cancer du sein si, dans sa famille proche (mère, sœur, enfant... ect), des cas de cancers du sein ou de l'ovaire ont été diagnostiqués, ou si des hommes de sa famille (père, frère, enfant) ont eu un cancer du sein. Près de 20 à 30% des cancers du sein se manifestent chez des femmes ayant des antécédents familiaux de cancers du sein. On peut déduire que plus le score est élevé, plus le risque est élevé est plus la probabilité de présence d'une mutation autosomique chez la patiente traitée est élevée.

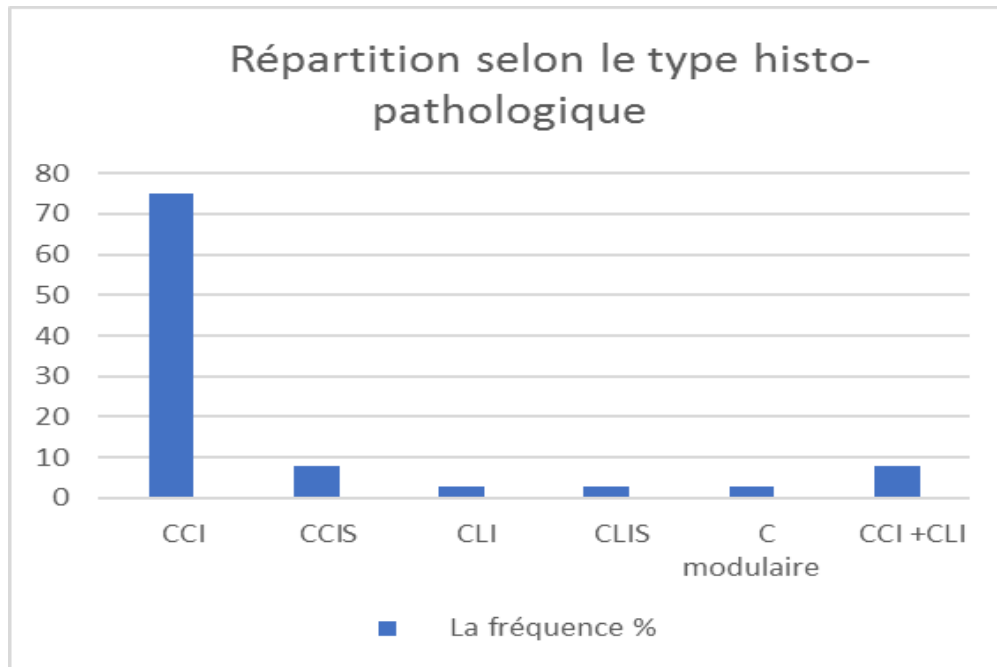
### III .4. Répartition selon la classification SBR :



Selon la répartition en fonction du grade SBR, on remarque que la majorité des patientes ont un grade SBR considéré comme haut grade (SBR II) 59%, tandis que seulement 06% des cas présentent un faible grade (SBR I). Selon (Essiben et al., 2013) les grades histologiques SBR II et III sont les plus fréquents 89,2%. Le grade SBR a montré un taux élevé pour le grade II 69,81% (Mezhoud et Aounallah., 2018). Des résultats presque similaires à ceux de la précédente étude ont été publiés par (Bouaziz et al., 2021) dont les tumeurs de grade II et III étaient respectivement de 42,9% et 50%.

Concernant les trois cas qui ont l'association du cancer de la thyroïde et cancer du sein 2 sur 3 ont un SBR de haut grade.

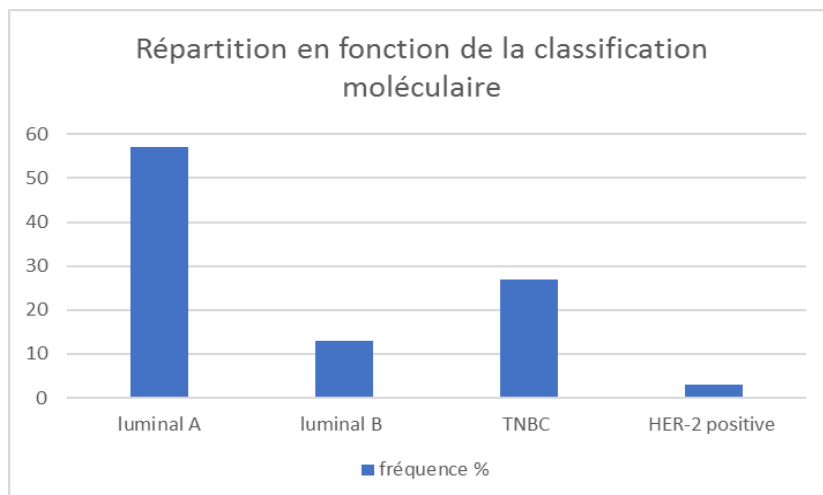
### III .5. Répartition selon le type histo- pathologique :



D'après les résultats obtenus, on observe une valeur extrême de 75% qui désigne la présence du carcinome canalaire in situ (CCI). Dans notre cohorte, un groupe de 03 patientes qui présentent deux types de carcinomes infiltrants en même temps (CCI + CLI), avec l'apparition d'un seul cas diagnostiqué comme carcinome modulaire du sein. Le carcinome canalaire infiltrant représente plus de 79% des différents types histologiques du CS (**Bouaziz et al., 2021**). D'autres études confirment cette supériorité de CCI, comme (**Mezhoud et Aounallah., 2018**) avaient trouvé ; que parmi les patientes atteintes du CS 88,7% ont un CCI.

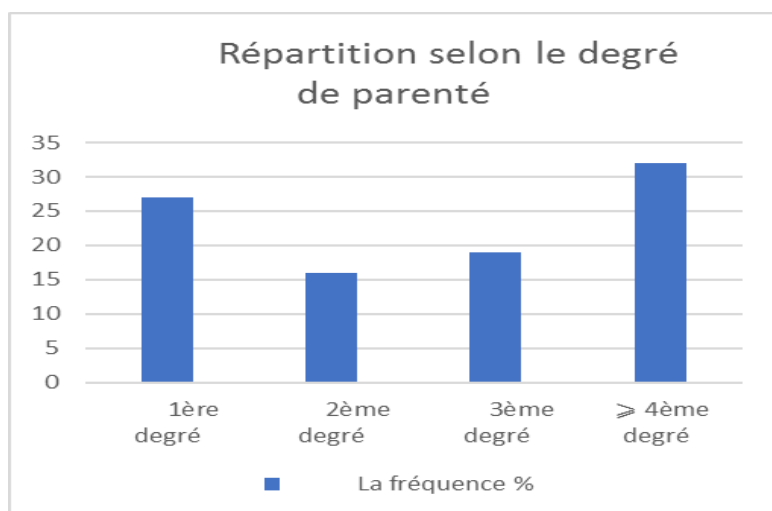
2 sur 3 de nos patientes présentant l'association des deux cancers ont un CCI, ceci correspond à l'étude faite par (**El bez et al., 2020**) qui était faite sur 2 patientes qui ont eu un cancer mammaire après un cancer de la thyroïde, il était de type CCI. Une autre étude faite sur des patientes suivies pour un CDT et qui présentaient comme antécédent un CS, ce CS était aussi de type CCI (**EL Issami et al., 2015**).

### III.6. Répartition en fonction de la classification moléculaire du cancer du sein :



Selon nos résultats, on observe une prédominance du groupe luminal A avec 57 %, ce qui correspond aux résultats de la littérature internationale qui montre les mêmes résultats avec 54,3% du type luminal A (Abbas et al., 2012). Ces résultats concordent avec ceux de (Julia., 2019) ; montrant que le type luminal A est le type le plus courant, représentant 40 % à 50 % du carcinome invasif. Contrairement à ce que montrent les résultats de l'étude d'(El Fouhi et al., 2020) qui était sur 668 cas, qui dit que le Luminal B continue à constituer le phénotype le plus fréquent 46%.

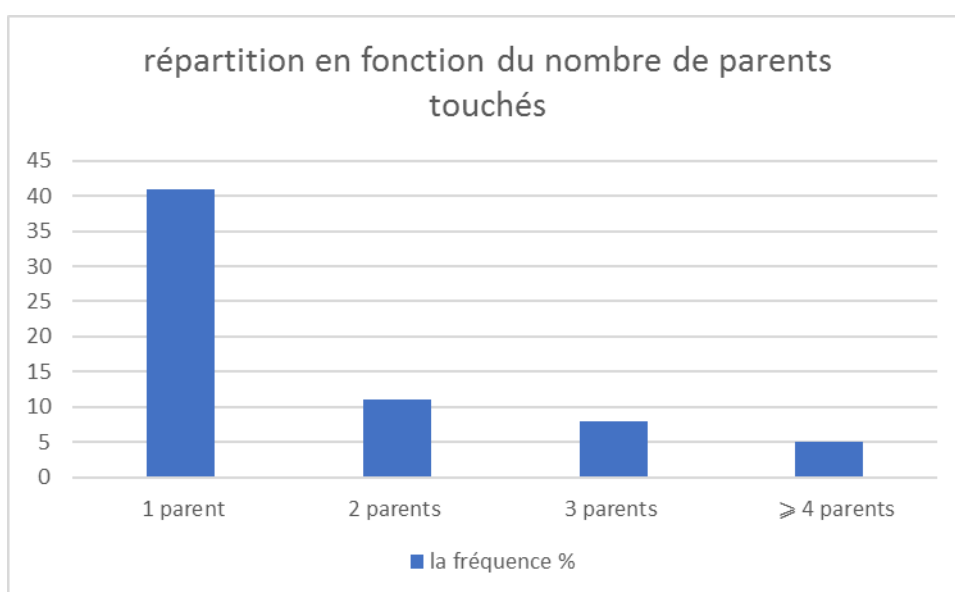
### III .7. Répartition selon le degré de parenté :



Les résultats de la répartition en fonction du nombre de cas par rapport au degré de parenté annoncent que les patientes qui ont des cousins et des cousines germains atteints du cancer du sein (4ème degré de parenté) représentent le pourcentage le plus élevé 32%, et ceux qui ont des grands parents, des frères et sœurs et/ou des enfants atteints de la maladie (2ème degré de parenté) représente le pourcentage le plus faible 16%.

Ceci ne correspond pas aux résultats de l'étude faite par (CAID et al., 2011), qui a trouvé que Le nombre de cas avec antécédents de cancer du sein au 1er degré était le plus élevée 44%.

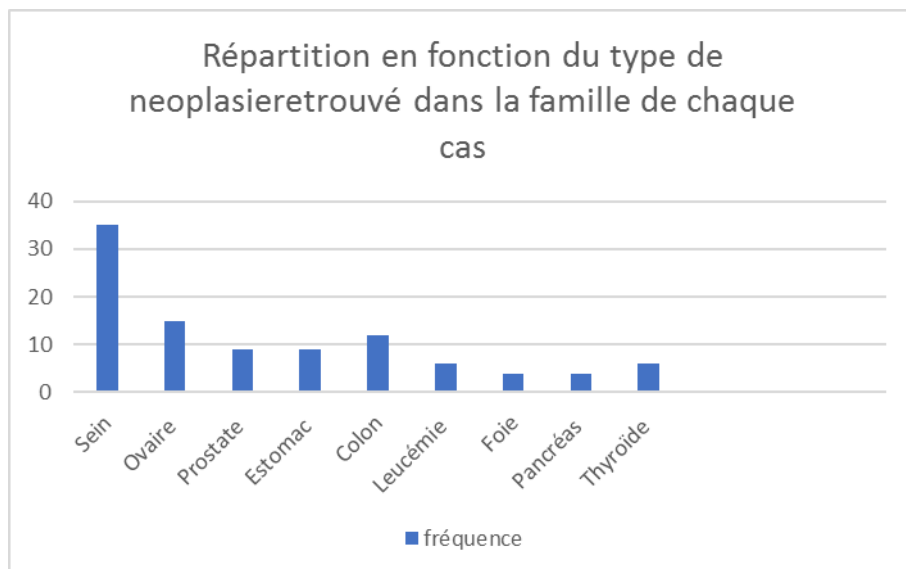
### III .8. Répartition en fonction du nombre de parents touchés :



Chez 41 % des cas, un seul cas de cancer du sein a été retrouvé dans la famille, et 11 % avaient deux parents touchés par le cancer du sein. Contrairement aux trois cas chez qui seul un sur trois patientes avait un parent touché par le cancer du sein.

Ceci ne correspond pas aux résultats de l'étude faite par (CAID et al., 2011), Chez 56% des cas un seul cas de cancer du sein a été retrouvé dans la famille, et 15% avaient deux parents touchés par cancer du sein.

### III .9. Répartition en fonction du type de néoplasie retrouvé dans la famille de chaque cas :



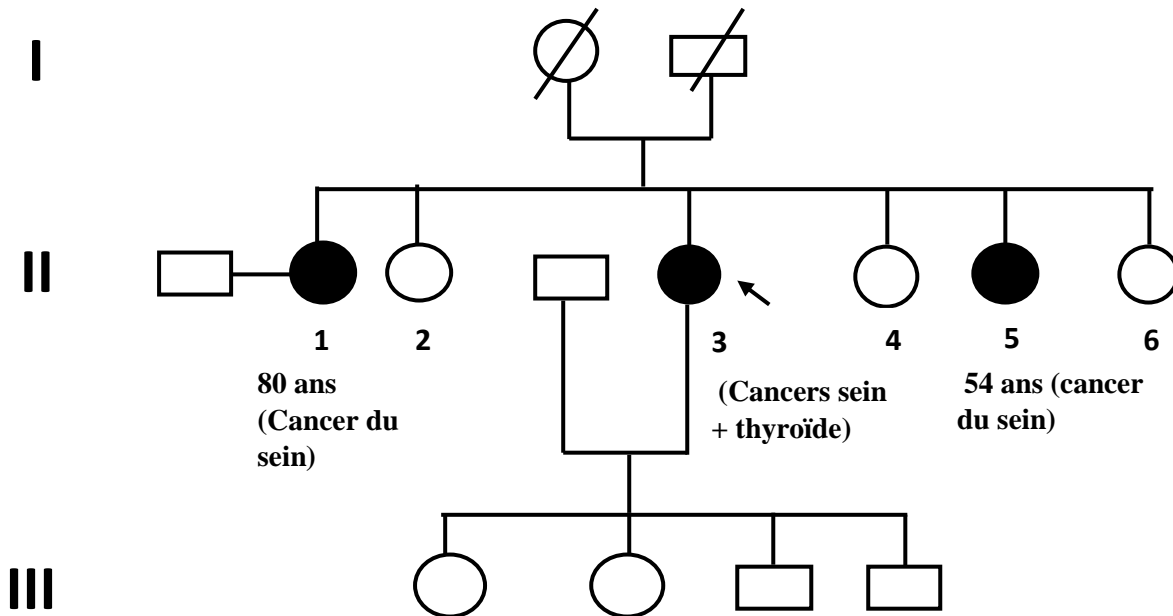
Parmi les 37 cas ayant des antécédents familiaux de néoplasie, nous avons recherché le type de néoplasie retrouvé dans la famille de chaque cas, la localisation la plus fréquente est celle du sein 35%. Ces résultats correspondent à ceux de l'étude faite par (CAID et al., 2011), qui avaient recherché parmi 105 sujets ayant des antécédents familiaux de néoplasie, le type de néoplasie retrouvé au 1er degré, la localisation la plus fréquente est celle du sein 56%.

### III. 10. Etude de la généalogie :

Concernant les 3 cas d'association du cancer du sein avec celui de la thyroïde :

- Femme saine
- Homme sain
- Femme malade
- Homme malade
- ⊘ Femme morte
- ⊠ Homme mort

**1er cas :**

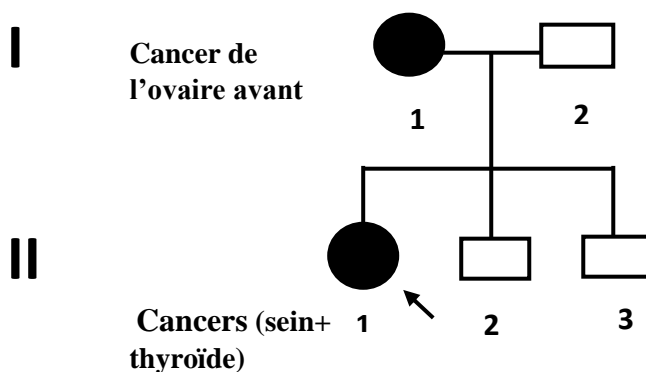


- Notre patiente **II 3** présentant une association du cancer du sein avec celui de la thyroïde est la troisième d'une fratrie de six sœurs dont 3 sont atteintes.

Elle a présenté un cancer du sein à 63 ans de type (CCI) de grade SBR II, a eu comme traitement une chimiothérapie, une radiothérapie et une Mastectomie + curage ; 7 ans après, elle a eu un cancer de la thyroïde à 70 ans de type papillaire, elle a subi une thyroïdectomie totale siège d'un carcinome peu différencié lobulaire gauche de 35 mm.

Les sœurs de la patiente II 1 et II 5 ont eu un CS respectivement à 80 et 54 ans.

**2ème cas :**



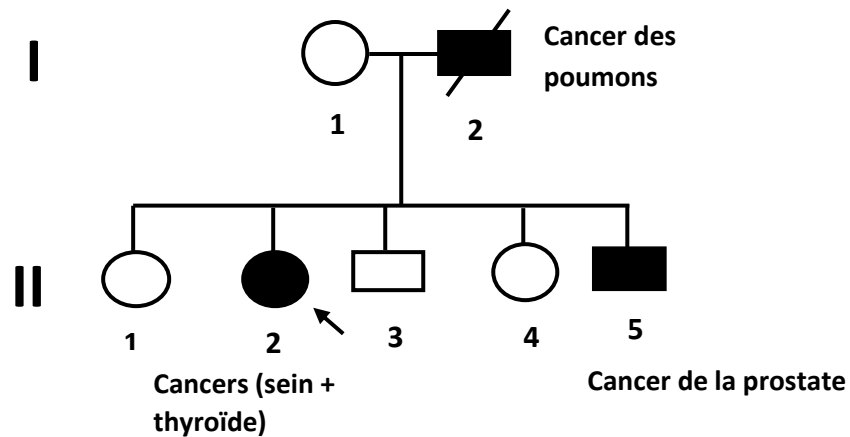


La mère de la patiente **I 1** était malade (cancer de l'ovaire).

La patiente **II 1** a eu un cancer du sein à 44 ans de type (CCI + CLI) de grade SBR I, elle a eu comme traitement une chimiothérapie, une radiothérapie, une hormonothérapie et une mastectomie + curage.

5 ans après, elle a eu un cancer de la thyroïde à 49 ans de type carcinome papillaire.

### 3<sup>ème</sup> cas :



Chez cette famille, on observe que :

- Les hommes et les femmes sont malades.
- Le père de la patiente **I 2** était malade (cancer des poumons).
- Son frère **II 5** présente un cancer de la prostate.
- La transmission est verticale.

La patiente a eu un cancer du sein à 50 ans de type CCIS de haut grade, elle a eu comme traitement une radiothérapie, une Hormonothérapie et une mastectomie + curage.

4 mois plus tard : apparition d'un nodule thyroïdien de type papillaire.

Après avoir analyser les données de nos patientes, on remarque que la période entre le cancer du sein et l'apparition du cancer de la thyroïde varie de 4 mois jusqu'à 7 ans. Ces résultats correspondent à ceux de la littérature internationale ; l'étude de (El Issami et al., 2015) montre que le délai d'apparition du cancer thyroïdien après un cancer du sein variait entre 4 mois et 22

ans avec une moyenne de 5,6 ans, avec une moyenne de 7,1 ans chez les patientes de moins de 50 ans et de 4,75 ans chez les patientes de plus de 50 ans.

Selon l'étude de **(Iftahy et al., 2017)**, le cancer du sein précédait la découverte du cancer thyroïdien dans la moitié des cas avec un délai moyen de 5,8 ans (6 mois et 20 ans).

Concernant le type du cancer thyroïdien apparue après un cancer du sein et de type papillaire dans les 3 cas, ceci correspond totalement à l'étude d' **(Iftahy et al., 2017)** qui a inclusé 45 patients présentant l'association des deux cancers a trouvé que le carcinome papillaire était le type histologique prédominant (93 %), les résultats d'une autre étude faite par **(El bez et al., 2020)** montre des résultats similaires aux précédents.

La radiothérapie externe ne pourrait pas être incriminée dans la genèse du CT chez la patiente 3 chez qui l'intervalle libre était de 4 mois , chez la 1 ère et la 2 ème patiente l'intervalle libre était respectivement 7 et 5 ans , car selon **(El Issami et al., 2015)** , après exposition aux radiations ionisantes, l'incidence du cancer de la thyroïde augmente à partir de cinq à dix ans, passe par un maximum à environ 15–25 ans, puis diminue au-delà de 30 ans mais reste plus élevée que l'incidence dans une population témoin non irradiée.

# **Conclusion :**

## **CONCLUSION :**

Au cours de la surveillance d'un nouveau cancer, l'apparition d'un second cancer est observable, à ce titre, il existe une relation de réciprocité entre les deux néoplasies (CS et CT), laquelle nous a conduit à rechercher les facteurs mis en cause voire incriminés quant à la détermination étiologique.

Au terme de nos résultats préliminaires issus d'un effectif très réduit (37 patientes) pendant une courte période, il semble y avoir vraisemblablement un lien de causalité entre les deux cancers et le terrain génétique

En perspective, il serait souhaitable de pouvoir faire une étude moléculaire pour les membres des familles à risque afin de dépister de façon précoce le développement d'un autre type de cancer pour mettre en place une stratégie thérapeutique adéquate.

## **Référence bibliographique :**

## Référence bibliographique :

Algebaly, A. S., Suliman, R. S., & Al-Qahtani, W. S. (2021). Comprehensive study for BRCA1 and BRCA2 entire coding regions in breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 23, 74-81.

Alnegheimish, N. A., Alshatwi, R. A., Alhefdhi, R. M., Arafah, M. M., AlRikabi, A. C., & Husain, S. (2016). Molecular subtypes of breast carcinoma in Saudi Arabia: a retrospective study. *Saudi Medical Journal*, 37(5), 506.

Antoniou, A. C., Pharoah, P. D. P., Narod, S., Risch, H. A., Eyfjord, J. E., Hopper, J. L., ... & Easton, D. F. (2005). Breast and ovarian cancer risks to carriers of the BRCA1 5382insC and 185delAG and BRCA2 6174delT mutations: a combined analysis of 22 population based studies. *Journal of medical genetics*, 42(7), 602-603.

Apostolou, P., & Papisotiriou, I. (2017). Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 331-335.

Arrangoiz, R., Cordera, F., Caba, D., Muñoz, M., Moreno, E., & de León, E. L. (2018). Comprehensive review of thyroid embryology, anatomy, histology, and physiology for surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 7(4), 160-188.

Bayar, A., Zoukar, O., Mnejja, A., Issa, R., Jemaa, Y., Zouari, I., ... & Faleh, R. (2023). Expérience de la maternité de Monastir avec le carcinome in situ du sein: à propos d'une série de 33 cas et revue de la littérature. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 51(1), 94-95.

BELANGER R.A., BOUCHER M.H., Février 2014. Cancer de la thyroïde, Société canadienne du cancer, 4005131,1-3.

Benvenga, S., Tuccari, G., Ieni, A., & Vita, R. (2018). Thyroid gland: anatomy and physiology. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, 4, 382-390.

Berardi, R., Morgese, F., Onofri, A., Mazzanti, P., Pistelli, M., Ballatore, Z., ... & Cascinu, S. (2013). Role of maspin in cancer. *Clinical and translational medicine*, 2(1), 1-19.

Brouet, C. (2011). Les pathologies thyroïdiennes: enquêtes sur le ressenti des Patients (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).

Buran Chen et al ,2023 livre : Pathology - Research and Practice

CAID.N, A.EDDAIKRA, N.GUISSAIBIA, F.SMAILI , ETUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX DU CANCER DU SEIN CHEZ LES FEMMES JEUNES DE MOINS DE 40 ANS. Service d'oncologie médicale EHS en LCC Blida- Faculté de médecine université de Blida.

Cohen-Haguenaer, O. (2019). Prédilection héréditaire au cancer du sein (1)-Génétique. *médecine/sciences*, 35(2), 138-151.

Choi, M., Kipps, T., & Kurzrock, R. (2016). ATM mutations in cancer: therapeutic implications. *Molecular cancer therapeutics*, 15(8), 1781-1791.

Choukry, S., Benouhoud, J., Choukry, K., & Aschawa, H. (2018). Cancer de la thyroïde chez des patientes antérieurement traitées pour cancer du sein. *Médecine Nucléaire*, 42(3), 164.

Cheng, L., Zhou, Z., Flesken-Nikitin, A., Toshkov, I. A., Wang, W., Camps, J., ... & Nikitin, A. Y. (2010). Rb inactivation accelerates neoplastic growth and substitutes for recurrent amplification of cIAP1, cIAP2 and Yap1 in sporadic mammary carcinoma associated with p53 deficiency. *Oncogene*, 29(42), 5700-5711.

Dabiri, S., Aghtaei, M. M., Shahryari, J., Meymandi, M. S., Amirpour-Rostami, S., & Ardekani, R. F. (2016). Maspin gene expression in invasive ductal carcinoma of breast. *Iranian journal of pathology*, 11(2), 104.

Dharambir Kashyap, Deeksha Pal , Riya Sharma ,Vivek Kumar Garg ,Neelam Goel , Deepika Koundal, Atef Zaguia , Shubham Koundal et Assaye Belay Global Increase in Breast cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *BioMed Research International*, volume 2022 , 18 Avril 2022.

El Fouhi, M., Benider, A., Gaëtan, K. Z. A., & Mesfioui, A. (2020). Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer de sein au CHU Ibn Rochd, Casablanca. *Pan African Medical Journal*, 37(1).

Ellis, H., & Mahadevan, V. (2013). *Anatomy and physiology of the breast*. Surgery (Oxford), 31(1), 11-14.

El Bez, I., Tulbah, R., Alghmlas, F., & Alharbi, M. (2020, September). Association cancer du sein et cancer de la thyroïde: un train peut cacher un autre. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 81, No. 4, p. 321). Elsevier Masson.

- El Issami, S., Sarroukh, F., & Aouad, N. B. R. (2015). L'association cancer du sein et cancer de la thyroïde: quelle relation?. *Médecine Nucléaire*, 39, e33-e38.
- Fouad, A., Yousra, A., Kaoutar, Z., Afaf, A., & Sanae, B. (2012). Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc. *The Pan African Medical Journal*, 13.
- Frikha, N., & Chlif, M. (2021). Un aperçu des facteurs de risque du cancer du sein. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 205(5), 519-527.
- Fagin JA, Wells SA. Biologic and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2307. DOI : 10.1056/NEJMra1501993
- Ganly, I., Makarov, V., Deraje, S., Dong, Y., Reznik, E., Seshan, V., ... & Chan, T. A. (2018). Integrated genomic analysis of Hürthle cell cancer reveals oncogenic drivers, recurrent mitochondrial mutations, and unique chromosomal landscapes. *Cancer cell*, 34(2), 256-270.
- Gopal, R. K., Kübler, K., Calvo, S. E., Polak, P., Livitz, D., Rosebrock, D., ... & McFadden, D. G. (2018). Widespread chromosomal losses and mitochondrial DNA alterations as genetic drivers in Hürthle cell carcinoma. *Cancer Cell*, 34(2), 242-255.
- Giardiello, F. M., Brensinger, J. D., Tersmette, A. C., Goodman, S. N., Petersen, G. M., Booker, S. V., ... & Offerhaus, J. A. (2000). Very high risk of cancer in familial Peutz–Jeghers syndrome. *Gastroenterology*, 119(6), 1447-1453.
- Hammouda, D., & Boutekdjiret, L. (2020). Surveillance épidémiologique des cancers: Résultats préliminaires nationaux. *Algerian Journal of Health Sciences*, 2.
- Isabelle Molina-Andréo Femme enceinte : quand la pathologie bénigne est suspecte et vice-versa. *Imagerie de la femme*, volume 33, Issue 2, juin 2023, pages 84- 90.
- Iftahy, F. Z., El Aziz, S., & Chadli, A. (2017, September). L'association cancer du sein et cancer de la thyroïde: quelle relation?(Résultats préliminaires). In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 78, No. 4, p. 287). Elsevier Masson.
- Inoue, K., & Fry, E. A. (2015). Aberrant splicing of estrogen receptor, HER2, and CD44 genes in breast cancer. *Genetics & epigenetics*, 7, GEG-S35500.
- Kashyap, D., Pal, D., Sharma, R., Garg, V. K., Goel, N., Koundal, D., ... & Belay, A. (2022). Global increase in breast cancer incidence: risk factors and preventive measures. *BioMed research international*, 2022.



Kaouache, N., & Nouri, N. (2023). Facteurs de risque cardio-métabolique et qualité de vie chez les survivants de cancer de la thyroïde (Doctoral dissertation, Université Constantine 3 Salah Boubnider, Faculté de médecine).

Kurian, A. W., Ward, K. C., Hamilton, A. S., Deapen, D. M., Abrahamse, P., Bondarenko, I., ... & Katz, S. J. (2018). Uptake, results, and outcomes of germline multiple-gene sequencing after diagnosis of breast cancer. *JAMA oncology*, 4(8), 1066-1072.

Liao, D. J., & Dickson, R. B. (2000). c-Myc in breast cancer. *Endocrine-related cancer*, 7(3), 143-164.

Liu C, Chen T, Liu Z. Associations between BRAF V600E and prognostic factors and poor outcomes in papillary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2016, 14:241. DOI : 10.1186/s12957-016-0979-1

Loibl, S., Darb-Esfahani, S., Huober, J., Klimowicz, A., Furlanetto, J., Lederer, B., ... & Denkert, C. (2016). Integrated analysis of PTEN and p4EBP1 protein expression as predictors for pCR in HER2-positive breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 22(11), 2675-2683.

Lefebvre, C., Bachelot, T., Filleron, T., Pedrero, M., Campone, M., Soria, J. C., ... & André, F. (2016). Mutational profile of metastatic breast cancers: a retrospective analysis. *PLoS medicine*, 13(12), e1002201.

Musgrove, E. A., & Sutherland, R. L. (2009). Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nature Reviews Cancer*, 9(9), 631-643.

Nicolson, N. G., Murtha, T. D., Dong, W., Paulsson, J. O., Choi, J., Barbieri, A. L., ... & Carling, T. (2018). Comprehensive genetic analysis of follicular thyroid carcinoma predicts prognosis independent of histology. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(7), 2640-2650.

Piffer, A., Luporsi, E., & Mathelin, C. (2018). PALB2, gène majeur de susceptibilité au cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 46(10-11), 701-705.

Qu, S., Long, J., Cai, Q., Shu, X. O., Cai, H., Gao, Y. T., & Zheng, W. (2008). Genetic polymorphisms of metastasis suppressor gene NME1 and breast cancer survival. *Clinical Cancer Research*, 14(15), 4787-4793.

Rodrigo Arrangoiz, Fernando Cordera, David Caba, Manuel Muñoz, Eduardo Moreno, Enrique Luque de León. Comprehensive Review of Thyroid Embryology, Anatomy, Histology, and Physiology for Surgeons. *International Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. July 2018. Vol.7 No.4, DOI : 10.4236/ijohns.2018.74019

Roberts MR, Sucheston-Campbell LE, Zirpoli GR. et al. Single nucleotide variants in metastasis-related genes are associated with breast cancer risk, by lymph node involvement and estrogen receptor status, in women with European and African ancestry. *Molecular carcinogenesis*. 2017;56:1000-1009

Salomon, T., & Houdu, B. (2018). Caractérisation des adénopathies médiastinales en TEP/TDM au 18F-FDG. *Médecine Nucléaire*, 42(4), 237-247.

Salvatore Benvenga, Giovanni Tuccari, Antonio Ieni, Roberto Vita. Thyroid Gland: Anatomy and Physiology. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*, Second Edition. 2018. Volume 4, Pages 382-390 ; DOI : 10.1016/B978-0-12-801238-3.96022-7

Su, Y., Wang, X., Li, J., Xu, J., & Xu, L. (2015). The clinicopathological significance and drug target potential of FHIT in breast cancer, a meta-analysis and literature review. *Drug design, development and therapy*, 5439-5445.

Stella Winters , Charmaine Martin , Daniel Murphy et Navkiran k. Shokar Breast cancer épidémiologique Prévention and screening. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, volume 151,2017, page 1-32.

Sun YS, Zhao Z, Yang ZN, Xu F, Lu HJ, Zhu ZY, Shi W, Jiang J, Yao PP, Zhu HP. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci* 2017; 13(11):1387-1397. doi:10.7150/ijbs.21635.

Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., ... & Zhu, H. P. (2017). Risk factors and preventions of breast cancer. *International journal of biological sciences*, 13(11), 1387.

Thorat, M. A., & Balasubramanian, R. (2020). Breast cancer prevention in high-risk women. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 65, 18-31.

Varna M, Bousquet G, Plassa LF. et al. TP53 status and response to treatment in breast cancers. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:284584

Varna, M., Bousquet, G., Plassa, L. F., Bertheau, P., & Janin, A. (2011). TP53 status and response to treatment in breast cancers. *BioMed Research International*, 2011.

Walker-Smith, T. L., & Peck, J. (2019). Genetic and genomic advances in breast cancer diagnosis and treatment. *Nursing for Women's Health*, 23(6), 518-525.

Waugh, A., Grant, A., Cosserat, J., & Scott, J. (2019). Ross et Wilson. *Anatomie et physiologie normales et pathologiques*. Elsevier Health Sciences.

Wail Bouzoubaa , Meryem Laadioui ,Fatime Zahra Fdili Alaoui , Sofia Jayi , Hakima Bouguern , Hikmat Chaara et Moulay Abdelilah Melhouf The place of the magnetic resonance imagin in lobular Breast Carcinoma .The Pan African Medical Journal, volume 18, Article 21 , 06 May 2014

Yang, J., Gong, Y., Yan, S., Chen, H., Qin, S., & Gong, R. (2020). Association between TERT promoter mutations and clinical behaviors in differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 67, 44-57.

Zhang, H., Feng, M., Feng, Y., Bu, Z., Li, Z., Jia, S., & Ji, J. (2018). Germline mutations in hereditary diffuse gastric cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*, 30(1), 122.