

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE CONSTANTINE 1**



*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale
Mémoire Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master II
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Biologie Animale
Spécialité : Immunologie et Oncologie*

Intitulé :

**Dosage plasmatique du facteur de croissance Analogue à
L'insuline 1 (IGF 1) chez les patients atteints d'un cancer du
sein**

Présenté par : - Bounaas Karim

Soutenu Le 08/07/2014

- Mebarek Haddad Hamza

Devant le jury d'évaluation

Président du jury : Mme Naimi Dalila Prof Université Constantine 1

Rapporteur : Mme Boudaoud Khadîdja MCA Université Constantine 3

Examinatrice Mme Ben Mebarek Karima MCA Université Constantine 3

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2013 / 2014

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE CONSTANTINE 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale
Mémoire Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master II
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Biologie Animale
Spécialité : Immunologie et Oncologie

✚ **Intitulé :**

**Dosage plasmatique du facteur de croissance Analogue à
L'insuline 1 (IGF 1) chez les patients atteint d'un cancer du
sein**

✚ **Présenté par : - Bounaas Karim**

Soutenu Le : 08/07/2014

- Mebarek Haddad Hamza

✚ **Devant le jury d'évaluation**

Président du jury :	Mme Naimi Dalila	Prof Université Constantine 1
Rapporteur :	Mme Boudaoud Khadîdja	MCA Université Constantine 3
Examinatrice	Mme Ben Mebarek Karima	MCA Université Constantine 3

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2013 / 2014

REMERCIEMENTS

En premier lieu, nous tenons à remercier les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail. Nous souhaitons remercier notre encadreur Pr Boudaoud K (dont le prénom démontre bien sa générosité) qui a bien voulu nous encadrer et a veillé au grain au bon suivi de notre travail par son expertise, ses précieux conseils et ses orientations.

Nos remerciements vont également vers toute l'équipe du CAC de CHU Constantine (service radiothérapie), et l'équipe de laboratoire de biochimie et Hormonaux

Nous tenons aussi à remercier l'ensemble de nos enseignants qui nous ont transmis

Leur savoir et leur expérience durant tout notre cursus universitaire et permis ainsi d'atteindre le niveau scientifique nécessaire pour la réalisation de ce travail. Spécifiquement Pr Naimi.D .et nous remercier toute l'équipe de département de biologie animale, et finalement nous remercier mes familles

Tous autant que vous êtes mes sentiments respectueux

DEDICACES

Que tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réussite de ce travail trouvent

Ici mes sincères remerciements.

Je ne remercierai jamais assez mes chers et adorables parents qui m'ont toujours

Soutenue et encouragée durant toute ma scolarité sans oublier mes frères

Je remercie tous mes amis et particulièrement hamza (elghonge) et Bilal, Tarek, Salem, Hamza ayadi, Ahmed (diss), riadh et mon binôme qui ont toujours été à mes côtés et m'ont soutenu psychologiquement. Notre amitié est une histoire sacrée, elle est plus qu'une fraternité ! Que serions-nous les uns sans les autres ?

- A toute personne qui m'a aidé de près ou de loin pour terminer ce travail.

- A toute ma grande famille qui m'a soutenu.

Bounaas Karim

-Je dédie ce mémoire à :

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Mes frères et sœurs qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

Mes amis Abderrahmane, Khaled, Djamel, Zinedine, bilhel, Feteah Sakla, tout en leur souhaitant la réussite dans tout ce qu'ils entreprennent

Mes professeurs de l'Immuno-oncologie qui doivent voir dans ce travail la fierté d'un savoir bien acquis.

Mebarek Haddad Hamza.

Sommaire

Première partie : Étude théorique

I. Introduction.....	7
II. Cancer du sein	8
II.1.Épidémiologie	8
II.2. Facteurs de risque	9
II.3. Rappel anatomique	13
II.4. Rappels histologiques et histoire naturelle de la maladie.....	15
II.5. Diagnostic.....	18
II.6. Diagnostic différentiel.....	21
II.7. Modalités thérapeutiques	22

Hormone de croissance analogue à l'insuline

III .1-Hormones de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1)	24
III. 2-Nature et structure de l'igf1	24
III. 3. Le récepteur de l'IGF1	25
III. 4. Les inhibiteurs d'IGF-1/IGF-1R	27
III. 5. La transduction du signal insuline/IGF	27
III. 6. Les fonctions biologiques du système insuline/IGF	28
III. 7. L'IGF1 dans les cancers	28
III. 7.1. Les mécanismes d'action de l'IGF-1 dans le développement tumoral :	29
III .7.2.IGF-1 et cancer du sein	29

Deuxième parties : partie pratique

Présentation de l'étude :

I. Objectif :.....	31
II. Déroulement de l'étude :	31
II .1-Patients et méthodes :.....	31
II .1.1-recrutement du sujet :.....	31
II .1.2. Prélèvement.....	31
II .1.3 Questionnaire et Enregistrement.....	32
II. 1.4. Méthode de dosage d'IGF1.....	32
II.2.Analyse statistique.....	33

Troisième partie : Résultat et Discussion

I. Étude rétrospective sur dossiers	34
III.1. Les caractéristiques épidémiologiques des patients.....	34
III .2.Caractéristiques de la tumeur.....	39
II. Etude prospective de la population.....	44
III.3.Caractéristique épidémiologique des patientes.....	47
III.4. Caractéristique de la tumeur clinique.....	49
III.5. Dosage d'IGF1.....	53
IV. Conclusion.....	54

Liste des principales abréviations

AA:	acides amines
ADN:	Acide Désoxyribonucléique
BRCA1	: Breast Cancer1 / BRCA2: Breast Cancer2
CAC:	centre anti cancer
GH:	growth factor
IGF1:	insulin like growth factor 1
IGF2:	insulin like growth factor 2
IGF1R:	insulin like growth factor 1 receptor
IGF2R:	insulin like growth factor 2 receptor
IGFBP-1:	<i>insulin-like growth factor binding proteins-1</i>
IGFBP-2:	<i>insulin-like growth factor binding proteins-2</i>
IL 6 :	Interleukine 6
INSR :	Récepteur à insulín
IR:	insulin receptor
IRS :	insulin receptor substrates
MAPK :	Mitogen activated protein kinase
MM :	Myélome Multiple
OMS :	organisation mondial de santé
THS:	traitement hormonal substitutif
TNM:	Tumor Node Metastasis
SBR :	Scarff-Bloom-Richardson
<i>SHBG:</i>	<i>sex-hormone binding globulin</i>

Listes des figures

- Figure N° 01: Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde
- Figure N°02 : structure de la glande mammaire
- Figure N°03 : carcinomes in situ
- Figure N° 04 : Carcinomes infiltrants
- Figure N°05 : carcinome lobulaire infiltrant
- Figure N°06 : voies de dissémination des cellules cancéreuses
- Figure N°07 : Progression des cellules cancéreuses par voie lymphatique
- Figure N°08 : structure de l'igf1
- Figure N°09 : localisation chromosomique de l'IGF1
- Figure N°10 : Le récepteur de l'IGF1
- Figure N°11: Les voies de signalisations de l'IGF-1R
- Figure N°12: La signalisation d'IGF-1 dans l'oncogenèse
- Figure N°13: Les mécanismes d'action de l'IGF-1 dans le développement tumoral
- Figure N°14 : Répartition des patientes selon le sexe
- Figure N°15 : Répartition des patientes par tranche d'âge
- Figure N° 16: Répartition des patientes par le statut matrimonial
- Figure N° 17 : Répartition des patientes par le lieu de résidence
- Figure N° 18 : Répartition des tumeurs (Sein droit, Sein gauche, Atteinte bilatérale).
- Figure N° 19 : Répartition des tumeurs selon type histologique
- Figure N° 20 : Répartition des tumeurs selon Taille tumorale « stade T du TNM »
- Figure N° 21 : Répartition des ganglions positifs selon le stade N du TNM
- Figure N° 22 : Répartition selon le statut métastatique
- Figure N°23 : Répartition des patientes selon IMC
- Figure N°24 : Répartition des patientes selon l'activité génitale
- Figure N°25 : Répartition des patientes et témoins selon la tranche d'âge
- Figure N°26 : Répartition des patientes selon antécédents familiaux
- Figure N°27: Répartition des patientes selon Le siège de la tumeur primitive
- Figure N°28: Répartition des patientes selon Taille de tumeur et envahissement ganglionnaire
- Figure N°29: Répartition des patientes selon Le type histologique
- Figure N°30 : Répartition des patientes selon Le grade histologique
- Figure N°31 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

Liste des tableaux

- Tableau N°1 : Répartition des malades selon le sexe
- Tableau N°2 : Répartition des malades selon l'âge des patientes
- Tableau N°3 : Répartition des malades selon le statut matrimonial
- Tableau N°4 : Répartition des malades selon le lieu de résidence
- Tableau N°5 : Répartition des malades selon le sein concerné
- Tableau N°6 : Répartition des patientes selon le résultat de l'histologie
- Tableau N°7 : Répartition des patientes selon la taille de la tumeur
- Tableau N°8 : Répartition des malades selon l'atteinte ganglionnaire
- Tableau N°9 : Répartition des malades selon métastases
- Tableau N°10 : Répartition des patientes selon IMC
- Tableau N°11 : Répartition des patientes selon L'Activité génital
- Tableau N° 12 : Répartition des patientes et témoins selon la tranche d'âge
- Tableau N°13: Répartition des patientes selon antécédents familiaux
- Tableau N°14: Répartition des patientes selon Le siège de la tumeur primitive
- Tableau N°15: Répartition des patientes selon Taille de tumeur et envahissement ganglionnaire
- Tableau N°16: Répartition des patientes selon Le type histologique
- Tableau N°17: Répartition des patientes selon Le grade histologique
- Tableau N°18: Répartition des patientes selon récepteur hormonaux
- Tableau N°19 : les résultats de dosage d'IGF1
- Tableau N°20: Répartition des patientes selon l'IMC, âge, activité génitale et le taux d'igf1

Premier partie : Partie Théorique

I. Introduction

Le cancer du sein est la pathologie maligne la plus fréquente de la femme aussi bien dans le monde qu'en Algérie son incidence ne cesse d'augmenter ces dernières années.

Les taux d'incidence annuels les plus bas (inférieurs à 32 pour 100 000 femmes) sont enregistrés en Asie et en Afrique ; les taux intermédiaires (entre 40 et 60 pour 100 000) sont observés en Amérique du Sud et en Europe de l'Est ; les taux les plus élevés (plus de 70 pour 100 000) affectent l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord [1]

Depuis longtemps un certain nombre de facteurs clés (génétiques, environnementaux, et nutritionnels) sont incriminés dans la survenue de ce cancer.

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que le risque de cancer du sein est augmenté chez les femmes ayant des concentrations plasmatiques élevées de testostérone, des concentrations réduites de globuline se liant aux hormones sexuelles (*sex-hormone binding globulin* ou *SHBG*), et donc des taux élevés d'estradiol biodisponible non lié à la SHBG. Ce profil endocrinien est en général associé à l'obésité et à une hyperinsulinémie chronique, Un manque d'activité physique, l'obésité, et la consommation de quantités importantes d'aliments riches en hydrates de carbones raffinés et pauvres en fibres peuvent favoriser le développement de la résistance à l'insuline. L'hyperinsulinémie chronique résultante est à son tour liée à une diminution des taux d'IGFBP-1 et d'IGFBP-2 (protéines-1 et -2 se liant à l'IGF ou *insulin-like growth factor binding proteins-1 et -2*) dans le plasma et dans des tissus, ce qui augmente ainsi la biodisponibilité d'IGF-1 vis-à-vis de ses récepteurs. De même que l'insuline, l'IGF-1 inhibe la production hépatique de SHBG, alors que ces hormones peptidiques peuvent toutes deux stimuler la production ovarienne d'hormones stéroïdes. De plus, l'insuline et l'IGF-1 peuvent tous deux stimuler directement le développement des tumeurs mammaires, via leurs récepteurs spécifiques présents dans le tissu mammaire. Ce qui conduit à l'hypothèse selon laquelle le risque de cancer du sein est augmenté chez les femmes ayant des taux plasmatiques élevés d'insuline, et/ou une augmentation des taux d'IGF-1 biodisponible.

L'objectif de ce travail est d'étudier la relation entre le taux plasmatique de l'IGF1 et le cancer du sein.

II. CANCER DU SEIN

II.1.EPIDEMIOLOGIE

Le cancer du sein est presque exclusivement féminin, il est nettement plus fréquent dans les pays industrialisés que les pays en voie de développement ou sous-développés.

Dans le monde

1,7 million de femmes ont un diagnostic de cancer du sein chaque année et en 2012, 6,3 millions de femmes vivaient avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes. Depuis les dernières estimations pour 2008, l'incidence a augmenté de plus de 20%, et la mortalité de 14%. Le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes (522 000 décès) et le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes. Il représente un cancer sur quatre chez les femmes (OMS (organisation mondial de santé) ; Décembre 2012) [2]

En Algérie

Représente le premier cancer de la femme (29,5%) [3]. Et la première cause de mortalité par cancer chez la femme [2].

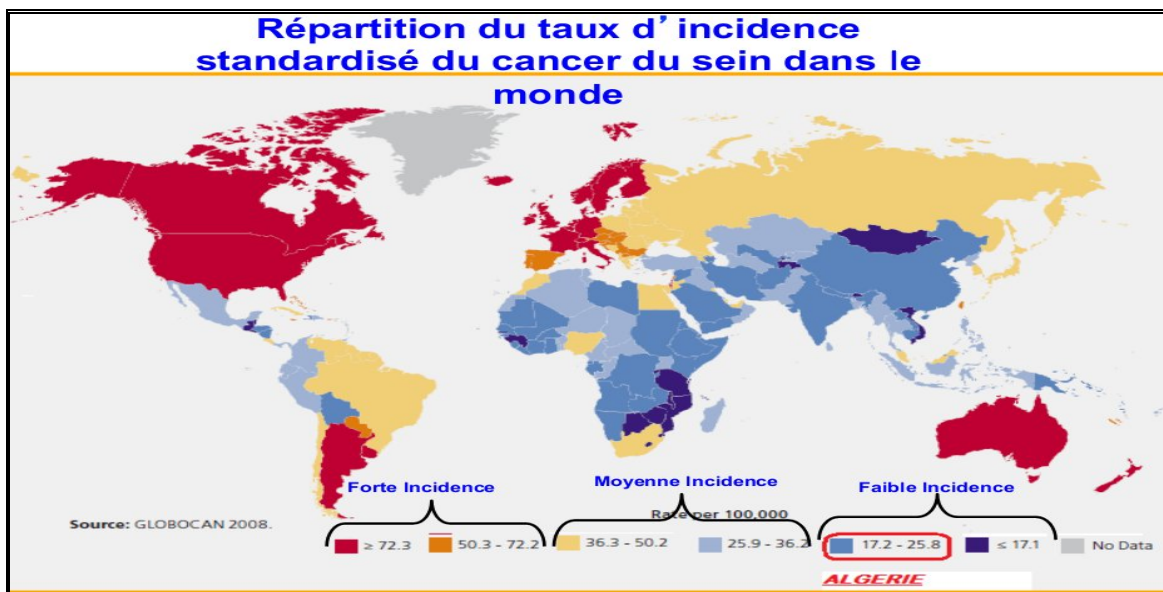


Figure N°01 : Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde

II.2. FACTEURS DE RISQUE

Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales menées à travers le monde ont mis en évidence des facteurs génétiques, environnementaux, et nutritionnels intervenant dans l'étiologie de ce cancer.

II.2.1-Facteurs hormonaux endogènes

☐ Âge précoce des premières menstruations

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement. [4, 5].

☐ Ménopause tardive

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes [6].

5.2-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 de cancer du sein est indépendant de la durée d'utilisation et du type d'œstrogène ou de la combinaison des préparations utilisées.

☐ Traitement hormonal substitutif (THS)

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, Ce risque augmente avec la durée du traitement. Pour une durée de cinq ans ou plus, le risque augmente de 26 % à 35 Cependant, il diminue dès l'arrêt du traitement. Le risque relatif est double chez les femmes utilisant une association œstro-progestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement ostrogénique seul. Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde la ménopause. [6-8]

5.3-Facteurs liés à la reproduction

□ Multiparité et âge précoce à la première grossesse

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares. L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements. [9, 10]

□ Allaitement naturel

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois. Cet effet protecteur semble être plus important chez les femmes jeunes [11,12].

5. 4-Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires

□ Histoire familiale et mutations génétiques

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein. Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans .Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Deux gènes, BRCA1 et BCRA2, semblent les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes, lorsque le sujet porteur de ces gènes atteint l'âge de 70 ans Le fait d'avoir le même environnement, le même style de vie et un patrimoine génétique commun, ajouté à l'instabilité génomique en rapport avec les mutations, expliquerait en partie le risque accru de cancer du sein associé à l'agrégation familiale et aux mutations génétiques [13-15].

Radiations ionisantes

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

augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants [5,16]

❑ **Âge**

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein) [17].

❑ **Maladies bénignes du sein**

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible. Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois.

[5]

❑ **Densité mammographique**

Le risque du cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque est multiplié de deux à six fois. Cette augmentation du risque est indépendante de l'effet des autres facteurs de risque. On estime que 30 % des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50 % par rapport à la moyenne [18].

5.5-Facteurs liés à la nutrition

❑ **Obésité et prise de poids**

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre. Cependant, parce qu'elle donne souvent lieu à des cycles menstruels anovulatoires, l'obésité n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause. Elle serait même associée à un risque réduit chez ces femmes dans les pays économiquement développés. Toutefois, l'obésité apparaît comme un facteur de risque important après la ménopause. Par ailleurs, les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kg à partir de l'âge de 18 ans, présentent, après la ménopause, un risque de cancer du sein multiplié par deux. L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes. Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatase des androgènes dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'œstrogènes circulants [4, 5, 19,20].

❑ **Activité physique**

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées. Un bénéfice maximal est tiré d'une activité physique intense et soutenue tout au long de la vie.

Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique serait associée à une diminution de risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique. L'obésité après la ménopause est un facteur de risque bien circonscrit et indépendant du cancer du sein ; elle peut être évitée par l'activité physique, une composante majeure du maintien de l'équilibre énergétique [4,21]

❑ **Cigarette**

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes. Pourtant, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein. Certains investigateurs ont trouvé que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque, d'autres ont rapporté une augmentation de risque associé au tabagisme. Le tabagisme passif semble associé à un risque augmenté d'environ 60 % ; ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause. L'effet protecteur de la cigarette dans le cancer du sein serait dû à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti-ostrogénique du tabac. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'œstrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel. [22, 23]

❑ **Taille**

Une grande taille à l'âge adulte est associée à un risque accru de cancer du sein. Le risque augmente de 10 %, par tranche de 10 cm supérieure à la taille moyenne, chez les femmes ménopausées. Cette relation serait en partie expliquée par la nutrition pendant l'enfance et l'adolescence. Durant ces périodes, il a été montré que la nutrition détermine la taille et influence le risque de cancer du sein. Par ailleurs, l'effet de la taille sur le risque de cancer du sein implique un mécanisme hormonal. Les hormones et les facteurs de croissance, déterminants de la taille, affectent la fermeture de l'épiphyse et contribuent à la promotion de la cancérogenèse mammaire, en particulier durant la puberté, période pendant laquelle le sein se développe rapidement [4,24].

❑ **Alcool**

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour. Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool. L'alcool

provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause [25-27].

❑ **Autres déterminants nutritionnels**

L'association entre le risque de cancer du sein et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les fruits et les légumes, les produits laitiers, la viande, les vitamines, les fibres et les phyto-œstrogènes a fait l'objet de nombreuses études. Un intérêt particulier a été porté sur les graisses alimentaires. D'une manière générale, les résultats restent discordants. Par ailleurs, la restriction de l'apport énergétique durant l'enfance ou avant la première grossesse réduit le risque de cancer du sein de 23 % à 76 %. Le mécanisme de cette association impliquerait le recul de l'âge d'apparition des premières règles et la diminution du niveau de l'hormone de croissance IGF-I et des œstrogènes [4,28,29].

II.3. RAPPEL ANATOMIQUE

Le sein est un organe glandulaire assurant la sécrétion lactée de la surface à la profondeur. On décrit : - peau et mamelon

La glande mammaire est constituée de 15-25 lobes glandulaires séparés par des cloisons conjonctives divisés en lobules et acini. Les canaux galactophoriques se réunissent pour se terminer au niveau de mamelon situé au centre de l'aréole (Figure 02). [30]

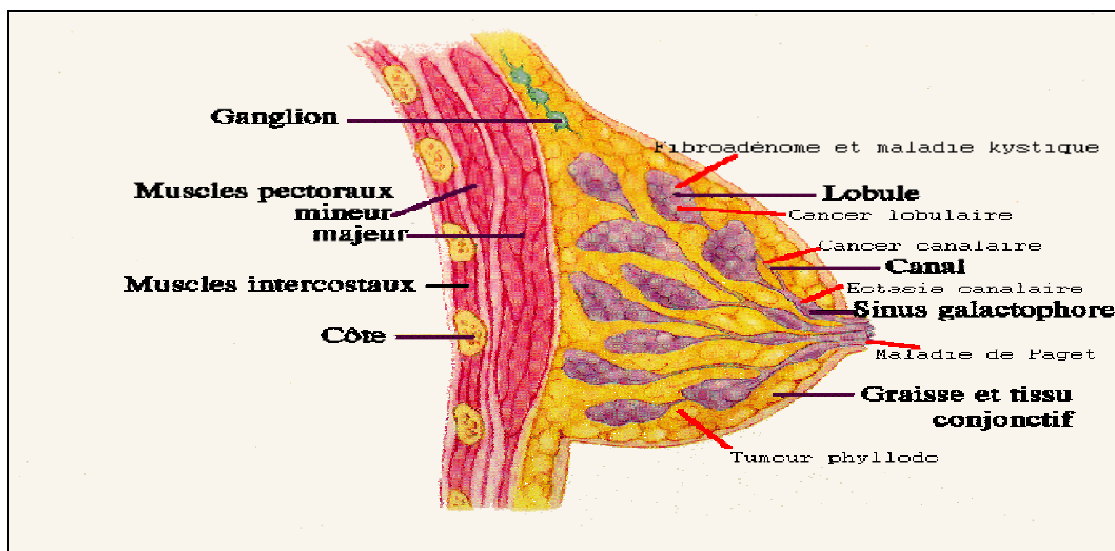


Figure N°02: structure de la glande mammaire

À partir des réseaux aréolaires le drainage lymphatique s'effectue par trois voies

1. La voie externe axillaire :

Comprend les ganglions mammaires externes, scapulaires, centrale huméral et sous claviculaire, ces 5 relais axillaires sont classés en trois étages selon la classification de BERG

- **étage axillaire inférieur** : Situé en dessous du muscle petit pectoral, comprenant le groupe mammaire externe situé à mi-épaisseur dans l'aisselle.
- **étage moyen** : Situé derrière le muscle petit pectoral comprenant le groupe central, huméral et scapulaire situé à mi-épaisseur dans l'aisselle.
- **étage axillaire supérieur** : Situé au dessous du muscle petit pectoral et de la veine axillaire comprenant le groupe sous claviculaire le plan superficiel, seulement à 3 cm de la peau antérieure de l'aisselle.

2. La voie interne :

Le drainage se fait dans les espaces intercostaux avec par ordre de fréquence l'atteinte du 1,2, 3^{ème} espace inter costal exceptionnellement 4, 5^{ème}.

3. La voie sus claviculaire :

L'atteinte se fait soit par voie externe axillaire soit par voie mammaire interne.

II.4. RAPPELS HISTOLOGIQUES ET HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE.

II.4.1. RAPPELS HISTOLOGIQUES

Classiquement on distingue les carcinomes in situ et les carcinomes infiltrants

II. 4. 1.1. Les carcinomes in situ

Il s'agit d'une prolifération carcinomateuse qui se développe dans la lumière des canaux et des lobules, sans franchir la membrane basale et sans envahir le tissu conjonctif (Figure 03)

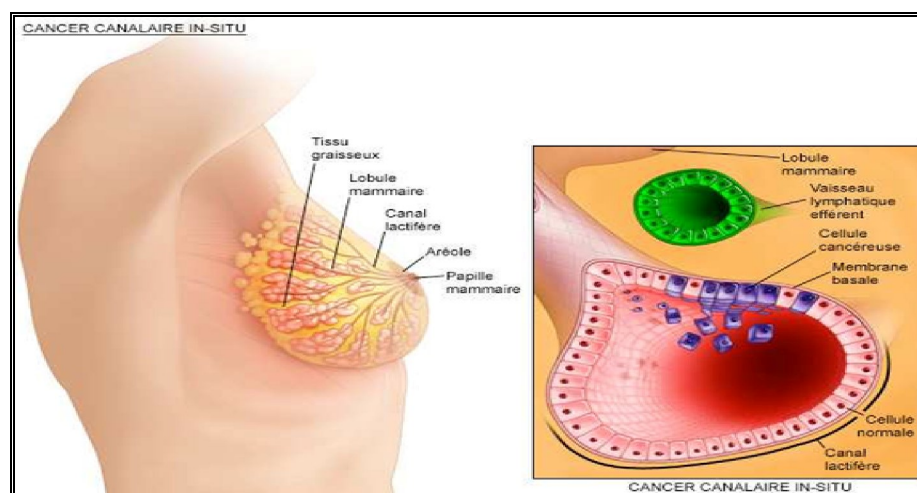


Figure N°03: carcinomes in situ

II. 4.1.2. Les carcinomes infiltrant

Le tissu conjonctif est envahie par les cellules tumorales et peuvent êtres à l'origine des métastases (Figure 04)

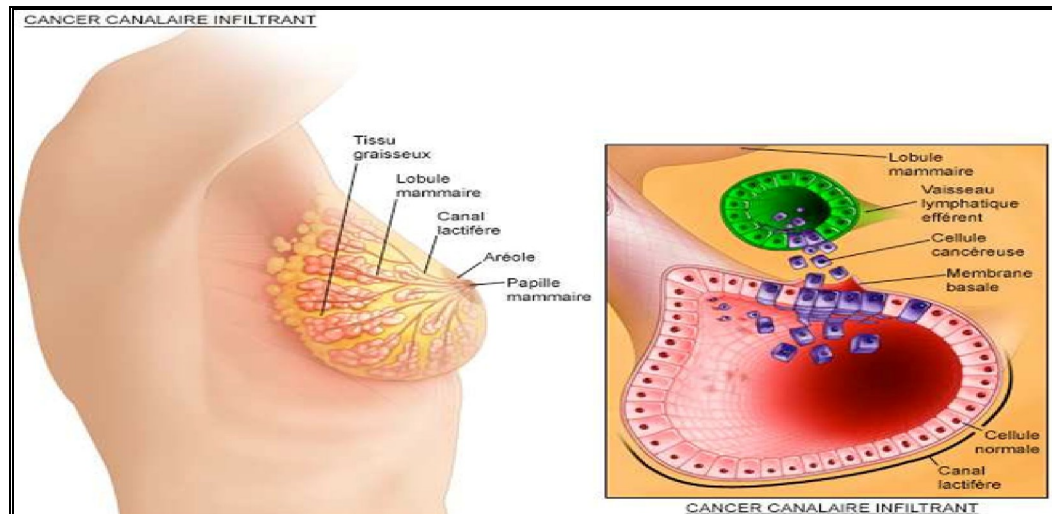


Figure N°04: Carcinomes infiltrants

II.4.1. 3. Carcinomes lobulaires in situ

Ils sont rares (environ 0,5 % des carcinomes mammaires)

II.4.1.5. Carcinome lobulaire infiltrant

Qui se développe dans les lobules et infiltre la membrane basale (Figure 05)

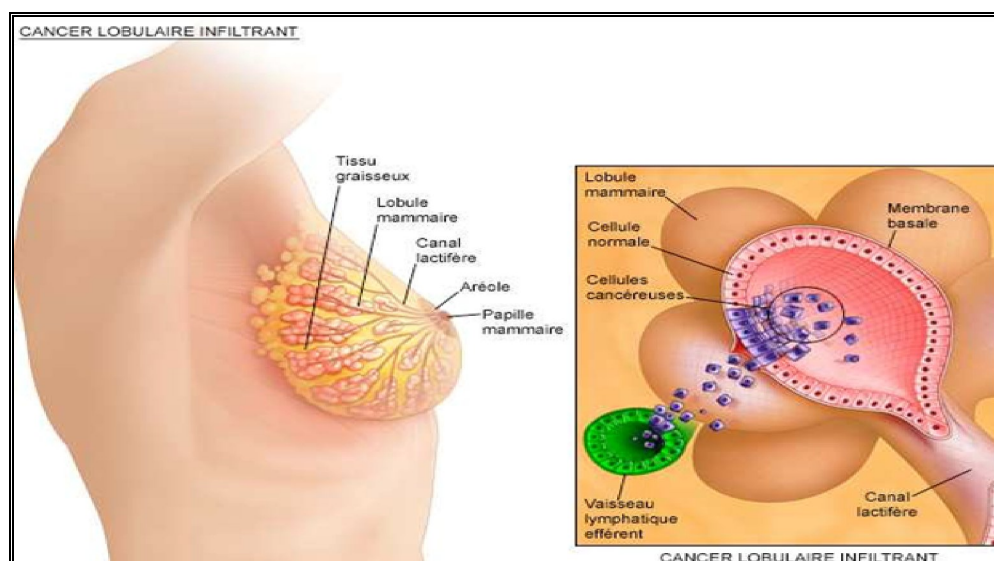


Figure N°05: carcinome lobulaire infiltrant

II.4.2. HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE.

❖ *Evolution locale*

Le cancer du sein est une maladie d'évolution relativement lente (6-8 ans pour le développement d'une tumeur de 2cm à partir d'une cellule maligne), pendant cette phase infra clinique, il existe des phénomènes d'invasion microscopique de la membrane basale qui font passer la tumeur d'un état de carcinome in situ à un carcinome invasif.

❖ **L'Evolution loco régionale et générale**

La dissémination se fait par 03 voies (Figure06):

- **Contiguïté**

- **voie lymphatique :**

L'envahissement ganglionnaire est le reflet du potentiel métastatique, il est corrélé à la taille de la tumeur et au grade histologique. Les ganglions atteints sont les ganglions axillaires inférieurs, moyens supérieurs puis sus claviculaires. L'atteinte de la chaîne mammaire interne est essentiellement en cas de "tumeur centrale ou interne " ou en cas d'envahissement des ganglions axillaires quelque soit le siège de la tumeur (Figure 07).

- **sanguine**

Le cancer du sein peut donner des métastase à distance les plus fréquentes sont : l'os, foie, poumon, plèvre, cerveau.

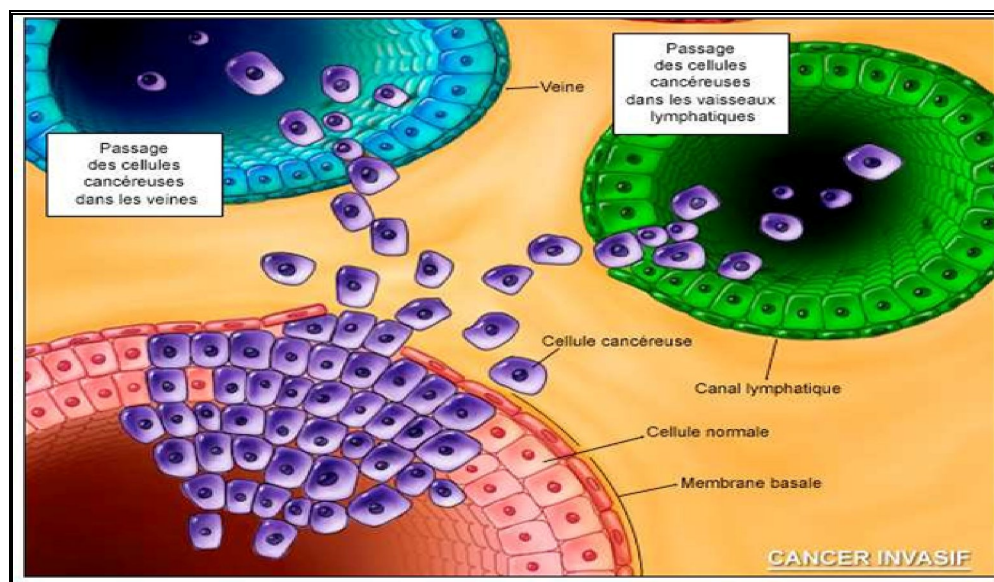


Figure N°06 : voies de dissémination des cellules cancéreuses

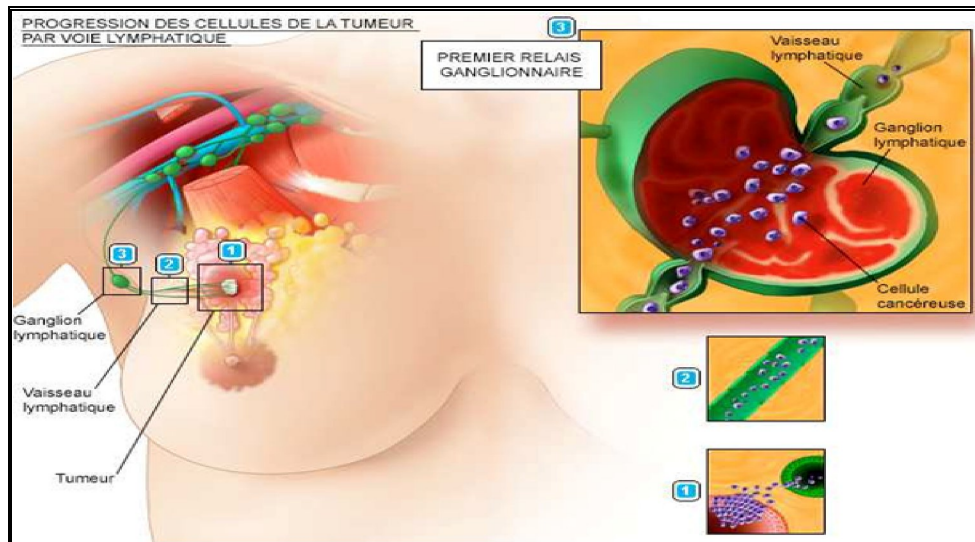


Figure N°07: Progression des cellules cancéreuses par voie lymphatique

II.5. Diagnostic

II.5.1. Circonstance de découverte

➤ **La tumeur**

La tumeur est le motif de révélation le plus fréquent des cancers mammaires cliniques. Elle s'observe chez 65 à 80 % des patientes.

L'interrogatoire doit essayer de préciser la nature de la tumeur (nodule, placard, épaissement, granulation), ses variations au cours du cycle et ses circonstances de découverte. Environ 90 % des tumeurs sont découvertes par la patiente (autopalpation). Seules 10 % des tumeurs sont décelées par le médecin.

➤ **La douleur (mastodynie)**

Classiquement, les cancers du sein ne sont pas douloureux, mais il faut toujours se méfier d'une douleur persistante après les règles. En effet, 1 % à 15 % des cancers mammaires sont révélés par une douleur du sein. [31]

➤ **Modifications cutanées et aréolo-mamelonnaires;**

Elles s'observent chez 5 à 7 % des patientes traitées pour un cancer du sein symptomatique. Les motifs de consultation sont les modifications globales de la taille d'un sein, l'œdème généralisé ou localisé, la rougeur, l'ulcération, les nodules dermo-épidermiques, la rétraction cutanée ou mamelonnaire, l'érythème ou le prurit du mamelon.

Ecoulement mamelonnaire; □ Hématome, ecchymose spontanée; Adénopathies axillaires isolées;
Rares;

« **Gros bras** »; Ce mode tardif de révélation du cancer mammaire ne s'observe que chez une minorité des patientes.

Examen clinique en l'absence de symptômes: Le dépistage permet la découverte de lésions radiologiques infra-cliniques.

II.5.2.EXAMEN CLINIQUE:

a-Inspection:

▪ **Signes inflammatoires:**

La rougeur peut être accompagnée d'une augmentation de la chaleur locale ou d'un œdème qui se traduit cliniquement par une peau d'orange.

▪ **Tumeur:**

La tumeur est parfois visible lorsqu'elle est superficielle. Certaines grosses tumeurs se manifestent par une augmentation globale de la taille d'un sein ou des deux seins quand il s'agit d'une forme bilatérale [32].

▪ **Modifications du mamelon et de l'aréole:**

Modifications des contours du sein: Ulcérations:

▪ **Autres signes:** ecchymoses, circulation veineuse collatérale...

b-Palpation:

• **Tumeur:**

Une tumeur étant reconnue, il faut préciser son siège, sa taille, ses limites, sa consistance, sa forme, sa mobilité, sa focalité, et l'existence d'une poussée inflammatoire; il faut toujours apprécier l'évolutivité de la tumeur entre deux consultations.

• **Écoulement mamelonnaire:** On note le caractère uni- ou bilatéral, uni-, pauci- ou multiporique de l'écoulement ainsi que la couleur du liquide et le siège du ou des pores présentant l'écoulement.

• **Œdème cutané:** Le pincement de la peau peut faire apparaître ou majorer une peau d'orange témoignant d'un œdème.

• **Aires ganglionnaires:** Le creux axillaire ; les Creux sus-claviculaires et sous-claviculaires doivent être examinés systématiquement.

II.5.3.EXPLORATION PARACLINIQUE:

II.5.3.1.Imagerie

Elle est essentielle et dominée par la mammographie et l'échographie des deux seins.

❑ La mammographie

Deux types d'images mammographiques sont pratiquement pathognomoniques du cancer quand elles sont associées et extrêmement évocatrices lorsqu'elles sont isolées. Ce sont les opacités stellaires à centre dense et certains types de microcalcifications.

- **Opacité stellaire à centre dense:** Elle comporte une condensation centrale plus ou moins dense et hétérogène, de dimensions inférieures à celles de la masse palpée. Son contour est irrégulier, frangé, spiculé, avec des prolongements opaques linéaires.
- **Microcalcifications malignes typiques:** Elles sont pratiquement toujours d'origine canalaire et ont été particulièrement bien décrites par Le Gal et par Lanyi [33].

Ce sont des calcifications irrégulières, vermiculaires ou granuleuses, en grain de sel, Elles sont nombreuses, polymorphes.

La mammographie peut également montrer des signes d'extension ou des Manifestations inflammatoires; Le plus souvent évidentes dès l'examen clinique.

❑ L'échographie

L'image échographique maligne typique est celle d'une masse hétérogène, non compressible, d'aspect lacunaire, à contour irrégulier avec cône d'ombre postérieur ou ayant des dimensions antéropostérieures supérieures à ses dimensions transversales.

Il existe des Cancers d'aspect radiologique atypique ou trompeur.

II.5.3.2. Cytologie:

Le Diagnostic cytologique (Écoulements ; lésions mamelonnaire; Cytoponction des formations palpables ou des ganglions satellites) garde toute sa fiabilité, mais se heurte souvent à des difficultés d'interprétation.

II.5.3.3.Histologie:

Le but de la biopsie est :

- d'affirmer la malignité, de préciser le type de la tumeur en confirmant son caractère invasif
- d'établir le grade histologique de malignité : « grading » histopronostique de Scarff-Bloom Richardson (SBR) et grade modifié (MSBR).
- De doser les récepteurs hormonaux d'œstrogènes et de progestérones par des méthodes

Biochimiques. Différents types histologiques existent; le plus fréquent est le carcinome canalaire infiltrant (75 %). (Classification histologique : Annexe N°03)

II.5.4 CLASSIFICATION TNM DU CANCER DU SEIN

La classification des cancers du sein est réalisée selon celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2003 et fait suite à celle de 1981, qui était basée uniquement sur les aspects morphologiques. Les critères utilisés sont le stade, le statut histologique, le grade de différenciation ainsi que l'expression de gènes ou de protéines au niveau de la tumeur.

L'évaluation de ces paramètres est fortement corrélée au pronostic et représente un critère essentiel pour la détermination du traitement approprié [34].

La classification du stade ou extension de la tumeur suit un code standard international représenté par la classification TNM (Tumor Node Metastasis). Les 3 lettres symbolisent la propagation de la maladie sur le site de la tumeur primitive (T), dans les ganglions lymphatiques régionaux (N) ainsi qu'à distance pour d'éventuelles métastases (M).

Chaque lettre est affectée d'un coefficient. Dans son principe, cette classification considère seulement les données cliniques et ne s'applique qu'à des cancers qui n'ont pas encore été traités. Chaque organe ou groupe d'organes possède une classification TNM qui lui est propre, celle des cancers du sein a été révisée pour la dernière fois en 2002 (6^{ème} édition) et est

applicable depuis janvier 2003 (Annexe N°02) [35, 36]

II.6. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

II.6.1.Devant un nodule mammaire

Les diagnostics qui peuvent être évoqués sont :

- **Fibroadénome**
 - Tumeur bénigne de la femme jeune
 - Cliniquement masse ferme indolore et mobile sans ADP satellite.
 - La mammographie montre une opacité régulière avec par fois des macro calcification, la taille clinique et mammographie sont superposables.
 - La ponction biopsie confirme le diagnostic.
- **Kystes**
 - Tumeur d'apparition brutale chez une femme jeune.

- Cliniquement tuméfaction rénitente et sensible de volume variable en fonction de cycle
- L'échographie montre une tumeur anéchogène.
- Cytologie négative (liquide jaune citrin et la ponction affaisse le kyste).

- **Tumeur phyllode bénigne**

- Age d'apparition pré pubertaire et ménopausique.
- Mêmes caractéristiques que l'adénofibrome (seulement volume plus important)

- **Hématome et cytotéatonecrose post traumatique**

- Envisagé selon le contexte.
- Mammographie : calcifications arciformes situées en périphérie de la lésion traumatique.

II.6.2.Devant un sein inflammatoire

- **abcès du sein ou granulome inflammatoire**

En période d'allaitement.

- **Thrombophlébite superficielle**

- infarctus du sein
- vascularite.

- **Kyste surinfecté**

- Aspect kystique échographique.
- La cytoponction est négative.

II.6.3. Devant une mastite

- **Mastite infectieuse**

- *Tuberculose* : notion de contagé ; IDR ; recherche des BK.
- *A germes banaux*
 - o Mastite puerpérale : post partum.
 - o Mastite lymphocytaire.
 - o Mastite à plasmocytes.

II.6. 4. Devant un écoulement mamelonnaire

- **Ectasie canalaire :**

- **Papillome retro-galactophorique :**

Pour ces deux pathologies l'exérèse chirurgicale du galactophore pathologique guéri définitivement l'écoulement.

- **Galacthorite hyperplasique.**

- **Galacthorite d'origine hypothalamo-hypophysaire.**

II.6. 5. Devant une masse radiologique mammographique :

- **Nodule d'Ashoff** : opacité avec de large spécule (image séquellaire).
- **Nodule bien limité d'aspect bénin**

II.7. MODALITES THERAPEUTIQUES

II.7.1. Chirurgie

La chirurgie peut être conservatrice (tumorectomie.) ou radicale (mastectomie) avec curage ganglionnaire dans la majorité des cas.

II.7.2. Radiothérapie

La radiothérapie fait partie intégrale du traitement conservateur du cancer du sein. Son indication après mastectomie est reconnue lorsque le risque de rechute locale est élevé. Les facteurs de risque actuellement reconnus incluent la taille et le grade histologique de la tumeur, l'infiltration de la peau ou de la paroi thoracique, la présence d'une lymphangite carcinomateuse sous cutanée, l'atteinte des berges d'exérèse, l'indication de l'irradiation ganglionnaire associée, la présence d'embolies lymphatiques et/ou sanguins et l'âge jeune de la patiente. Une méta-analyse récente démontre une réduction d'environ 2/3 du taux de récurrence locale, quel que soit le type de chirurgie effectuée [37].

La radiothérapie diminue également la mortalité par cancer du sein de 9%.

II.7.3. Chimiothérapie anticancéreuse

La chimiothérapie a démontré son efficacité sur la survie sans rechute et la survie globale en situation adjuvante chez les femmes traitées pour un cancer du sein, elle permet de

- Réduire le risque de mortalité et de rechute locale;
- Réduire le risque annuel de décès de 38% (moins de 50 ans) et de □ (entre 50 et 69 ans).

II. 7. 4. Hormonothérapie:

Elle n'est indiquée que si les dosages des récepteurs hormonaux (œstrogéniques et progestéroniques) dans la tumeur sont positifs (seuil >10%).

II.7. 5. Thérapies ciblées

Représentent de nouvelles armes thérapeutiques le plus souvent associées à une chimiothérapie en phase métastatique et adjuva

III .1-Hormones de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1)

III .2-Nature et structure de l'igf1

En 1976, Rinderknecht et Humbel a isolé deux substances actives à partir de sérum humain, qui en raison de leur ressemblance structurelle à la pro-insuline ont été renommés «insulin-like growth factor 1 et 2" (IGF-1 et 2). IGF-1 est le médiateur de l'activité anabolique et mitogène de GH [38.39]. En 1978 on obtient la séquence complète de la protéine IGF-1 qui ne comprend que 70 résidus. Actuellement le gène est isolé et on obtient une séquence totale plus longue qui correspond à un précurseur de cette entité. Un portrait-robot peut être établi et l'on assigne actuellement différentes zones au sein de cette séquence de 195 AA.

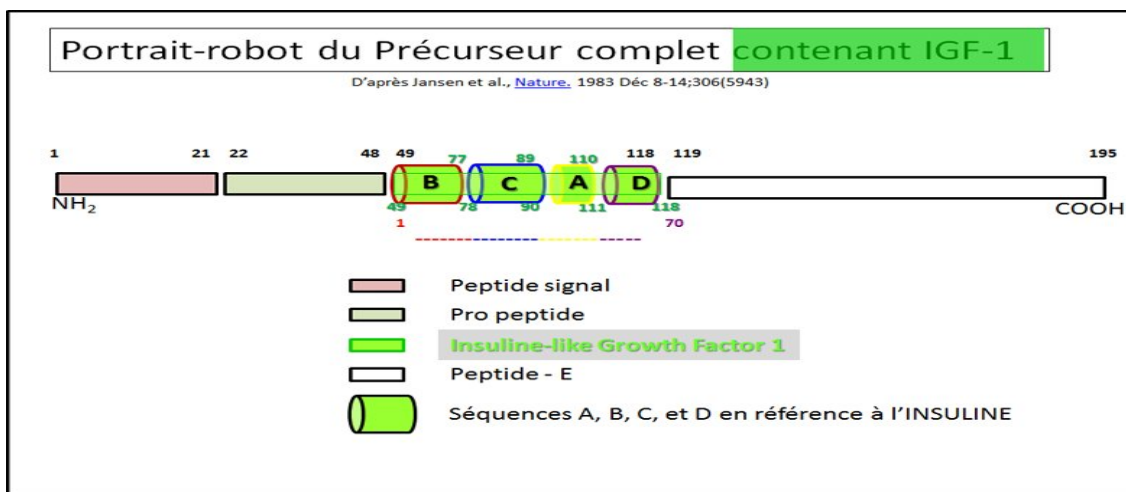


Figure N°08 : structure de l'igf1

Le gène de l'IGF-1 est sur le bras long du chromosome 12q22-24, Le gène de l'IGF-1 humain se compose de six exons, y compris les deux exons de tête, et possède deux promoteurs [40-42] Les données de séquences sur les facteurs de croissances de type 1 « Insulin-like growth factor » sont réunies dans le tableau suivant :

Protéine	Taille	Gène	Statut
IGF-1	21,8 kDa	12(q22-q24)	protéine sécrétée

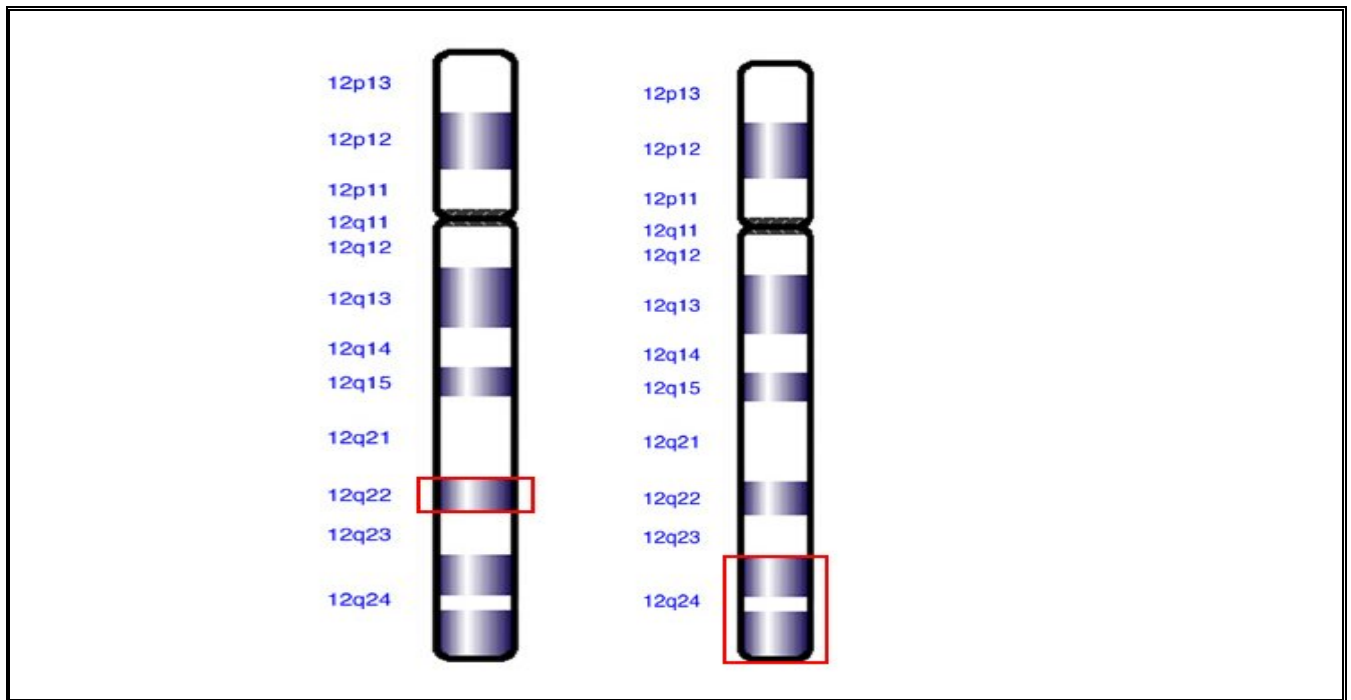


Figure N°09: localisation chromosomique de l'IGF1

III .3-Le récepteur de l'IGF1

Les IGF-1R sont des RTK transmembranaires qui sont tous les 2 synthétisés sous forme d'un précurseur ayant une unique chaîne polypeptidique (180 kDa). Ce précurseur est glycosylé, dimérisé et soumis à des clivages protéolytiques afin de séparer les chaînes α (135 kDa) et β (95 kDa) qui s'assemblent pour former un récepteur mature dimérique $\alpha_2\beta_2$. Les domaines de liaison des ligands sont situés majoritairement dans les sous-unités α qui sont extracellulaires

Les IGF-1R possèdent les mêmes domaines de structure. L1 et L2 : large domaine (répétitions riches en leucines) ; CR : domaine riche en cystéines ; Fn0, Fn1 et Fn2 : domaine fibronectine de type III ; Ins : domaine insert dans Fn1 ; TM : domaine Transmembranaire ; JM : domaine juxtamembranaire ; TK : domaine tyrosine kinase ; CT : extrémité carboxy-terminal.

Les flèches vertes indiquent les sites de liaisons au ligand définis « hot spots ». Les 2 sous-unités α sont reliées par 4 ponts disulfures : 1 se trouvent dans le domaine Fn0 et 3 dans Fn1. Un seul pont disulfure relie les sous-unités α et β entre Fn1 et Fn2 [43-50].

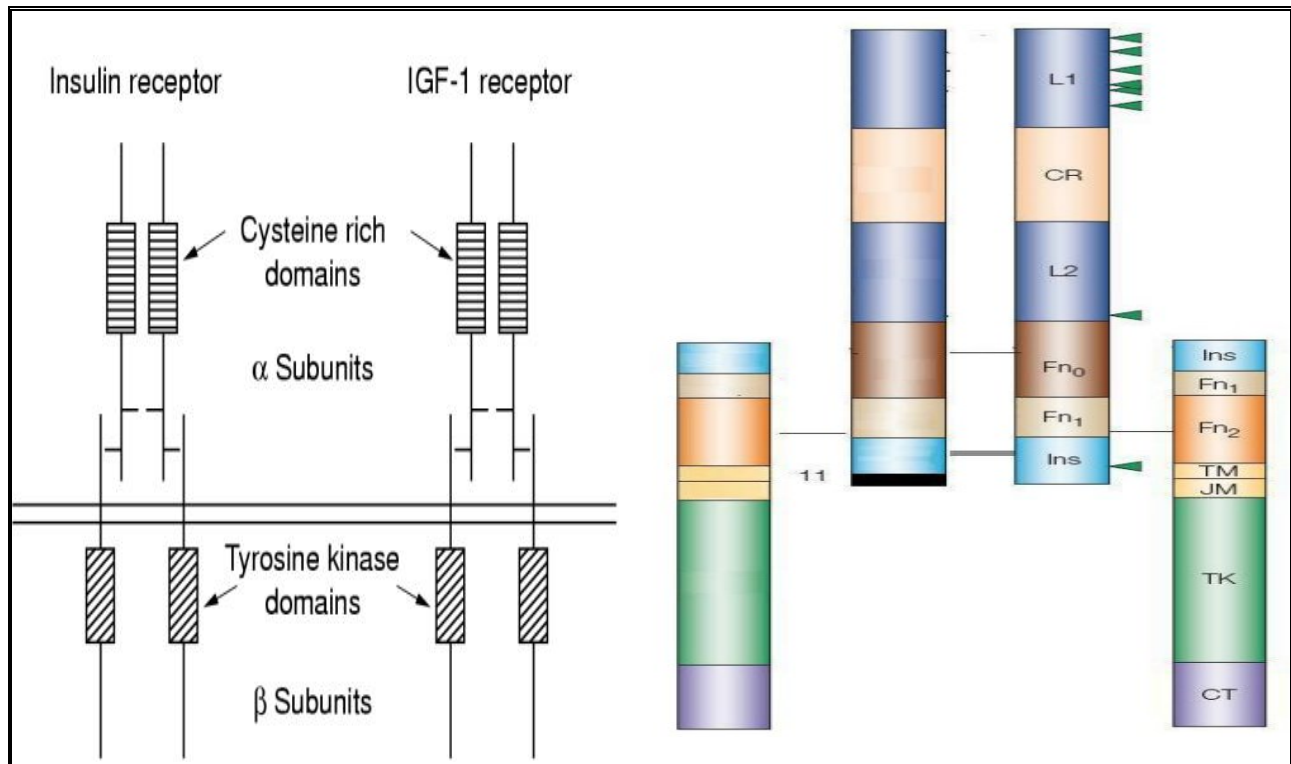


Figure N°10 : Le récepteur de l'IGF1 [51].

III. 4- Les inhibiteurs d'IGF-1/IGF-1R

De nombreuses approches ont été adoptées pour inhiber la signalisation de l'IGF-1 telles que les mutants dominants négatifs, les mutants de kinases inactifs, les Oligonucléotides anti-sens, les IGFBP, les IGF-1R solubles, les anticorps antagonistes ou neutralisants et les petites molécules inhibiteurs de kinase. Les Anticorps et les inhibiteurs de tyrosine kinase sont les meilleures options pour une Utilisation en clinique. Une trentaine de molécules ciblant l'IGF-1R ont été étudiées. La première stratégie adoptée a été l'utilisation d'anticorps ciblant l'IGF-1. Ces anticorps ne se sont pas révélés efficaces dûs à la faible réduction d'IGF-1 circulant qui n'engendrait pas de réponse anticancéreuse [52-54].

III .5-La transduction du signal insuline/IGF

L'insuline et l'IGF-1 entraînent des effets biologiques en se liant sur leur récepteur respectif, l'INSR et l'IGF-1R. Bien que leurs abondances respectives varient en fonction des tissus, ces deux récepteurs sont exprimés à la surface de la plupart des cellules ainsi que les récepteurs hybrides qui sont fonctionnels. Clairement distincts au niveau extracellulaire par leur ligand spécifique, les deux récepteurs vont phosphoryles globalement les mêmes protéines de signalisation intracellulaire. Ces hormones activent avant tout les IRS

(insulin receptor substrates 1 à 4) qui servent d'adaptateurs pour recruter les voies de transduction PI3K/AKT et Ras/MAPK [55].

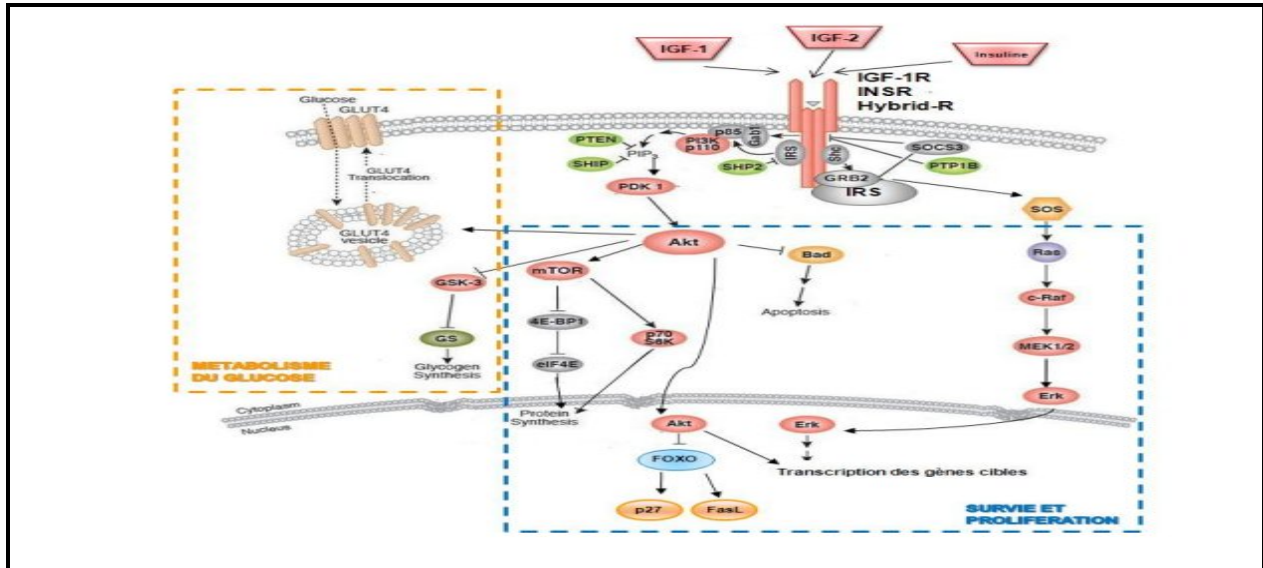


Figure N°11 : Les voies de signalisations de l'IGF-1R. [56].

L'activation de l'IGF-1R par leurs ligands entraîne la phosphorylation des IRS qui vont induire les voies PI3K/AKT/mTOR et ras/raf/MAPK. Le métabolisme du glucose sera médié par AKT qui va favoriser l'entrée du glucose par une translocation de GLUT4 à la membrane plasmique et inhiber la synthèse du glycogène en inactivant GSK-3. La survie et la prolifération seront engendrées par l'activation de la voie MAPK et également l'activation d'AKT qui va induire mTOR et inhiber FOXO et Bad. L'inhibition de la signalisation insuline/IGF peut être entraînée par de nombreuses protéines qui déphosphorylent directement le récepteur tel que PTP1B, SOCS3 ou IRS tel que SHP2.

III .6-Les fonctions biologiques du système insuline/IGF

L'insuline/IGF sont des protéines clés de la vie des mammifères à travers L'activation des IRS qui contrôle la croissance, le métabolisme et la reproduction. L'IGF-1R est impliqué dans le développement fœtal et la croissance postnatale via L'IGF-1 joue un rôle dans le développement fœtal

III .7-L'IGF1 et cancers

En

1995, des chercheurs de l'Institut national de la Santé a indiqué que l'IGF-1 joue un rôle central dans la progression de nombreux cancers infantiles et à la croissance de tumeurs dans le cancer du sein, cancer bronchique à petites cellules, mélanome et les cancers du pancréas et la prostate. Plusieurs

études ont mis en évidence le rôle des IGF dans le développement des tumeurs.

L'augmentation d'IGF-1 sérique augmente le risque de cancer du sein, du colon, de la prostate et des poumons. En effet, la présence d'IGF-1 induit une prolifération cellulaire continue et bloque l'apoptose, ce qui favorise la survie des Cellules accumulant des anomalies génétiques et l'oncogenèse [56,57].

Freund et al. ont été les premiers à mettre en évidence le rôle de l'IGF-1 et de l'insuline dans l'augmentation de la mitose et de la production du lactate dans une Lignée de MM.

L'IGF-1 potentialise l'effet de l'IL-6. Ou induit la prolifération des lignées qu'elles soient dépendantes ou indépendantes de l'IL-6. Comme cité précédemment, l'IGF-1 active les voies de signalisation Ras/Raf/MAPK, PI3K/AKT et NF- α B (via PI3K/AKT) mais pas la voie JAK2/STAT3 contrairement à l'IL-6 [59,60].

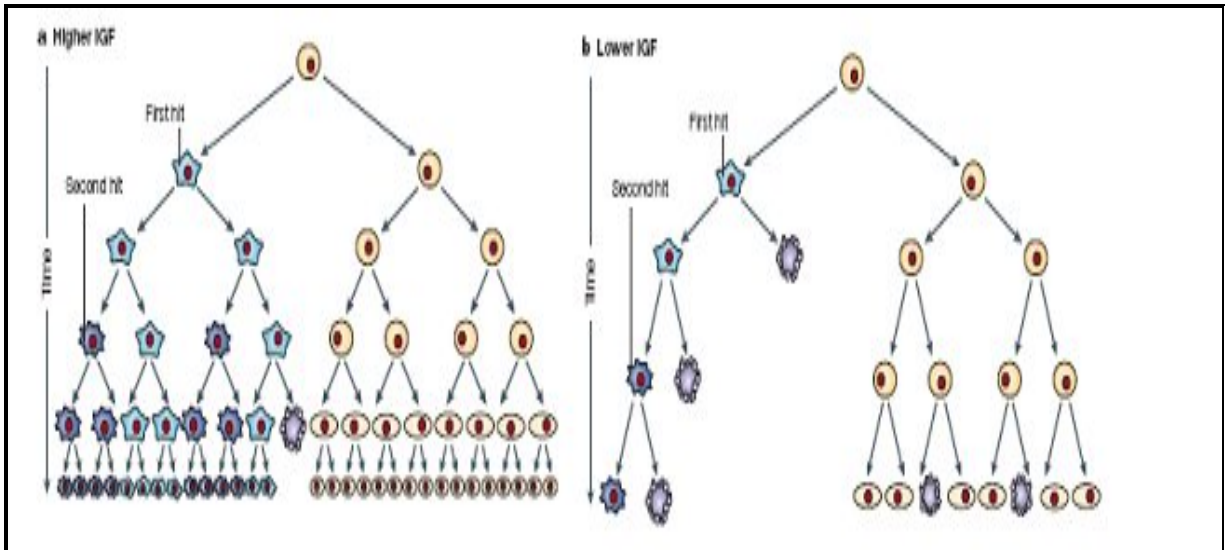


Figure N°12 : La signalisation d'IGF-1 dans l'oncogenèse selon Pollak et al. [56]

III .7.1- Les mécanismes d'action de l'IGF-1 dans le développement tumoral :

L'action de l'IGF-1 et ses mécanismes dans le développement tumoral d'après Clemmons et al. Les tumeurs augmentent le nombre de vaisseaux sanguins qui sont une source abondante d'IGF-1. L'IGF-1 peut être également synthétisée par les cellules stromales qui sont adjacentes aux cellules cancéreuses ou par les cellules tumorales elles-mêmes. L'IGF-1 autocrine, paracrine ou endocrine stimule la prolifération de ces cellules cancéreuses exprimant l'IGF-1R, ainsi que la migration cellulaire et les métastases. Ce facteur de croissance peut aussi altérer les métastases en modifiant l'habilité des cellules tumorales à pénétrer la barrière de cellules

endothéliales ou en stimulant la production de la matrice extracellulaire dans le but de former un nid permettant l'attachement des cellules cancéreuses à la tumeur [57].

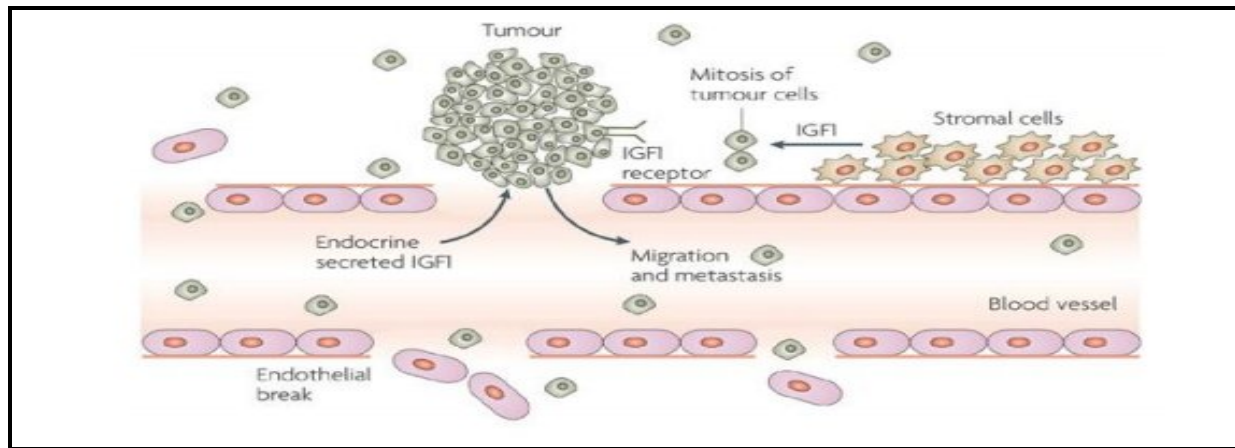


Figure N°13: Les mécanismes d'action de l'IGF-1 dans le développement tumoral [58].

III .7.2-IGF-1 et cancer du sein

Le facteur de croissance cellulaire IGF-1 peut affecter la prolifération des cellules épithéliales du sein, différents éléments permettent de penser qu'il joue un rôle dans le cancer touchant cet organe. S. E. Hankinson et coll. ont mesuré sur des échantillons sanguins collectés durant la période 1989-1990, dans le cadre de la *Nurse's Health study cohort*, la concentration plasmatique d'IGF-1 chez 397 femmes ayant un cancer du sein et 620 témoins. Après ajustement en régression logistique pour les autres facteurs de risque, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre les concentrations d'IGF-1 et une augmentation de risque de contracter un cancer du sein chez les femmes post ménopausées. En revanche, chez les femmes pré ménopausées, un tel lien a pu être mis en évidence. Ainsi, le dosage d'IGF-1 pourrait constituer un moyen d'identifier, chez le pré ménopausée, celles qui présentent un risque élevé de tumeur mammaire [61,62].

Deuxième partie : Partie pratique

I. Objectif :

Objectif de notre travail est d'étudier la relation entre IGF1 et le risque de cancer du sein

II. Déroulement de l'étude

II .1-Patients et méthodes :

Notre étude s'est étalée sur 3 mois. Nous avons étudié rétrospectivement (618) dossier des malades atteints d'un cancer du sein et recrutés au Centre Anticancéreux de Constantine(CAC) (service radiothérapie) l'année 2008. Nous avons également entrepris une étude transversale de 12 patientes atteints d'un cancer du sein et 10 témoins.

II .1.1-recrutement des sujets :

Pour, l'étude transversal, il s'agit de

- 12 sujets atteintes d'un cancer du sein âgées entre 18 et 80 ans admis au CAC de Constantine (service oncologie médical) et 10 témoins présumé sains.

Pour l'étude rétrospective, Il s'agit de (618) dossiers des patients atteints d'un cancer du sein, traité au CAC service radiothérapie.

❑ Critères d'inclusions :

Pour les patientes, nous avons inclus dans notre étude :

- Toute patiente atteint d'un cancer du sein prouvé histologiquement
- Agée entre 18 et 80 ans
- Pas de traitement préalable (chirurgie, chimiothérapie, hormonothérapie ou de radiothérapie)
- En état générale, conservé (PS< 2) (annexe 08)

Pour les témoins, nous avons inclus dans notre étude :

- Des sujet sains cliniquement et ne présentant aucun symptôme lié a la maladie
- Agées entre 31 et 70 ans

❑ Critters de non inclusion:

Pour le sujet atteint d'un cancer du sein

- Cancer du sein métastatique
- Cancer du sein en cours de traitement ou traité

Pour les témoins

- sujets présentant une mastodynie

- sujets présentant un nodule du sein palpable

II .1.2. Prélèvement

Les prélèvements ont été effectués au CAC de Constantine

✓ Le déroulement du prélèvement :

Concernant l'étude prospective

Toutes les patientes ont été prélevées avant tout traitement thérapeutique.

Le prélèvement a été effectué au CAC de Constantine ; chez des sujets au repos avec des tubes héparines.

- Choix du site du prélèvement
- Choix de l'aiguille du prélèvement
- Choix du type de tube
- Mise en place d'un garrot au moment de la ponction veineuse
- Désinfection soigneuse du site de ponction
- Réalisation de la ponction veineuse
- Identification du tube (nom, prénom du sujet prélevé, âge)

II .1.3 Questionnaire et Enregistrement

▪ Questionnaire

Un recueil de données a été effectué au niveau du service d'hospitalisation concerné ; en plus du dossier médical, un interrogatoire du patient

▪ Enregistrement

Toutes les informations recueillies sont identifiées soigneusement (nom, prénom des sujets associés à la numérotation 1, 2, 3, 4, sur chaque questionnaire, numéro du dossier clinique.

II. 1.4. Méthode de dosage d'IGF1

Le prélèvement : est effectué à jeun .Il s'agit du sang capillaire ou veineux, le plasma obtenu par centrifugation du sang total recueilli en présence d'héparinate de lithium ou sec ; dans la mesure où le plasma EDTA risque d'affecter les résultats, il ne doit pas être, utilisé comme anticoagulant.

Pour éviter les résultats erronés dus à la présence de fibrine, une assurance sur de formation complète du callot avant de centrifuger les échantillons est nécessaire.

Le sang ainsi prélevé, est acheminé directement au laboratoire Central de Biochimie, pour l'analyser.

- Séparation du sérum

- Les prélèvements sanguins sont centrifugés pendant 15 min à 4000 rpm,
- pour obtenir le sérum.

Le volume nécessaire est 20µl de sérum ou de plasma hépariné

- Conservation : les échantillons conservés à 2-8°C sont stables pendant 24 heures. à -25° les échantillons peuvent être conservés pendant 12 mois
- Plusieurs de méthodes sont actuellement disponibles pour déterminer l'IGF1. Dans notre étude, l'IGF1 a été déterminé suivant un dosage immuno-chimiluminescent enzymatique en phase solide, dans, l'IMMULITE2000® (annexe N°04)
- Les taux de l'igf1 sont soumis à de grandes variations interindividuelles. Les valeurs usuelles sont fonction du réactif utilisé, selon les données de la littérature, les valeurs usuelles standardisées, par technique chimiluminescence, (annexe N°05)

II.2. Analyse statistique

Les résultats statistiques de tous les échantillons obtenus ainsi que tous les paramètres considérés ont été traités par le logiciel SPSS

Troisième partie : Résultats et discussion

I. Étude rétrospective sur dossiers

Nous avons recensé 618 dossiers des malades atteints d'un cancer du sein traités au service d'oncologie radiothérapie du CHU de Constantine durant l'année 2008,

III.1. Les caractéristiques épidémiologiques des patients

III.1.1. Le Sexe :

Dans 98.22% des cas nos patients étaient de sexe féminin, 11 hommes (1.78%) ont été recensés.

Tableau 01 : Répartition des patients selon le sexe

Sexe	Effectives	Pourcentage %
Femmes	607	98.22
Hommes	11	1.78
TOTAL	618	100

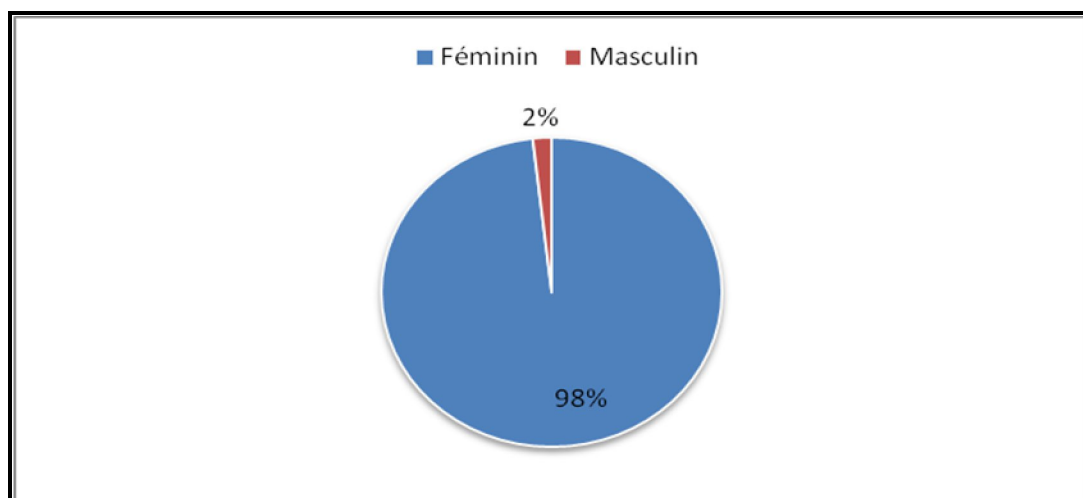


Figure N° 14: Répartition des patients selon le sexe

La faible fréquence du sexe masculin constatée dans l'effectif rejoint la plupart des études où les auteurs ont noté une prédominance féminine, le sexe masculin n'est concerné que dans 1% des cas DIALLO Sano D et al, Bamako [63 ,64].

III.1.2. L'âge

Dans notre étude de dossiers, l'âge moyen de nos patients était de 50 ans avec des extrêmes de 19 à 90 ans. En effet, la tranche d'âge la plus représentée est celle de 41 à 50 ans (40.13%), suivie de la tranche 51-60 ans (23.79%).

Tableau 02 : Répartition des patients selon l'âge des patients

Age	effectives	Pourcentage %
[11-20]	1	0.16
[21-30]	21	3.40
[31-40]	119	19.25
[41-50]	248	40.13
[51-60]	147	23.79
[61-70]	52	8.41
[71-80]	17	2.75
[81-90]	4	0.65
Non identifier	9	1.46
Total	618	100

Ce résultat concorde avec ceux de l'étude Malienne DIALLO [63] réalisée en 2007.

Dans notre étude, nous avons retrouvé un seul patient (0.16%) âgé de moins de 20 ans. Dans la pluparts des études, le jeune âge représente un facteur de mauvais pronostic. Le seuil de 35 ans a été fixé par un consensus international (ESPIE *et al.* 2003) [65].

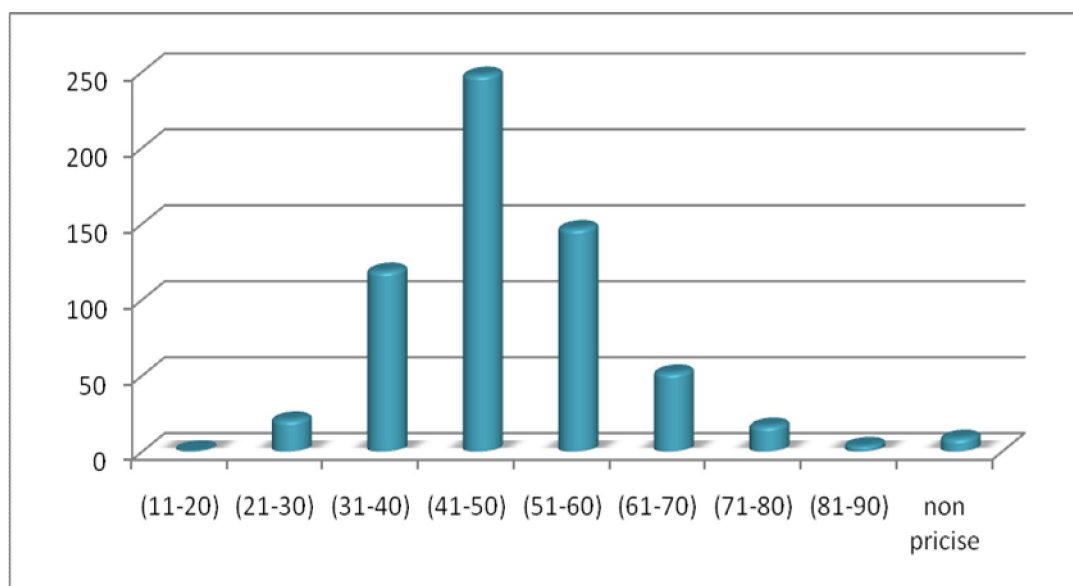


Figure N° 15: Répartition des patients par tranche d'âge

III.1.3. Statut matrimonial des patients:

- Lors du diagnostic 409 (66.18%) patients étaient mariées

Tableau 03 : Répartition des patients selon le statut matrimonial

Statut	Effectives	Pourcentage %
Mariée	409	66.18
Célibataire	62	10.03
Stérilité	28	4.53
Non identifier	119	19.25
Total	618	100

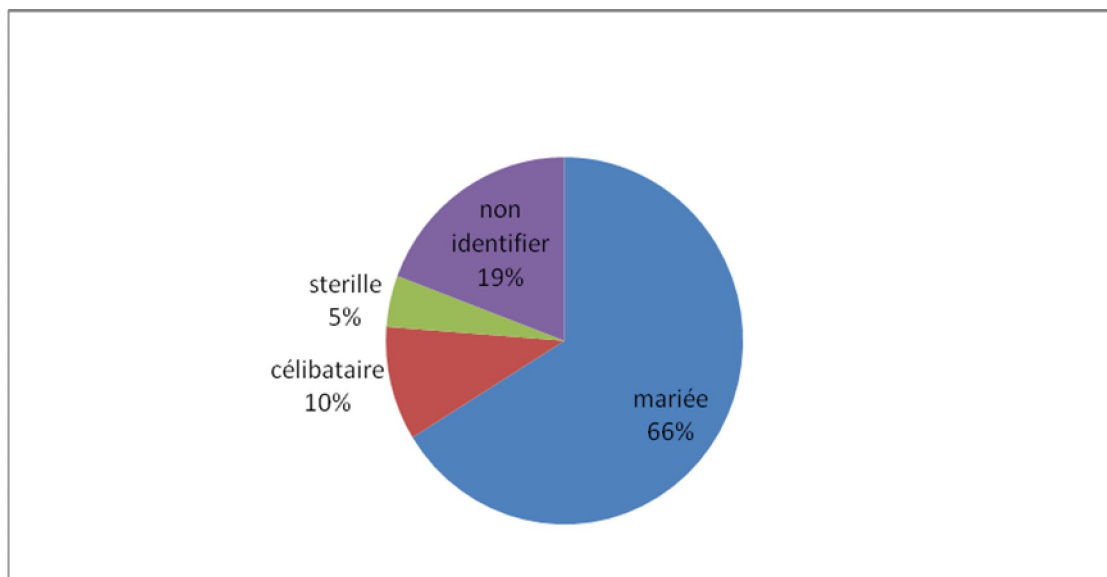


Figure N° 16: Répartition des patients par statut matrimonial

Lamine. I. Traoré [66] a retrouvé que dans 66,5% des cas, il s'agissait d'une femme mariée. Ce pourcentage était de 66,1% dans l'étude de Thiam. D [67]. Le mari est un pilier important dans la prise en charge médico-psychologique de sa femme

III.1.4. Le lieu de résidence des patients

La moitié des patients résidaient dans les grandes villes (117 patients) dans la wilaya de Constantine, Sétif (43), Annaba (70).

Tableau 04: Répartition des patients selon le lieu de résidence

Nb	Residence	Effectives	Pourcentage %
1	Constantine	117	18.93
2	Mila	41	6.63
3	Annaba	70	11.33
4	Skikda	50	8.10
5	Tébessa	34	5.50
6	tafef	31	5.02
7	khenchla	21	3.40
8	Sétif	43	6.96
9	Biskra	14	2.26
10	Oued souf	6	0.97
11	Jijel	24	3.88
12	Batna	46	7.44
13	BBa	7	1.13
14	Souk ahras	16	2.59
15	Oum bouagui	30	4.85
16	Msila	6	0.97
17	bedjia	1	0.16
18	Oran	1	0.16
19	Guelma	48	7.77
20	Ouargla	3	0.48
21	Non identifier	9	1.46
	Total	618	100

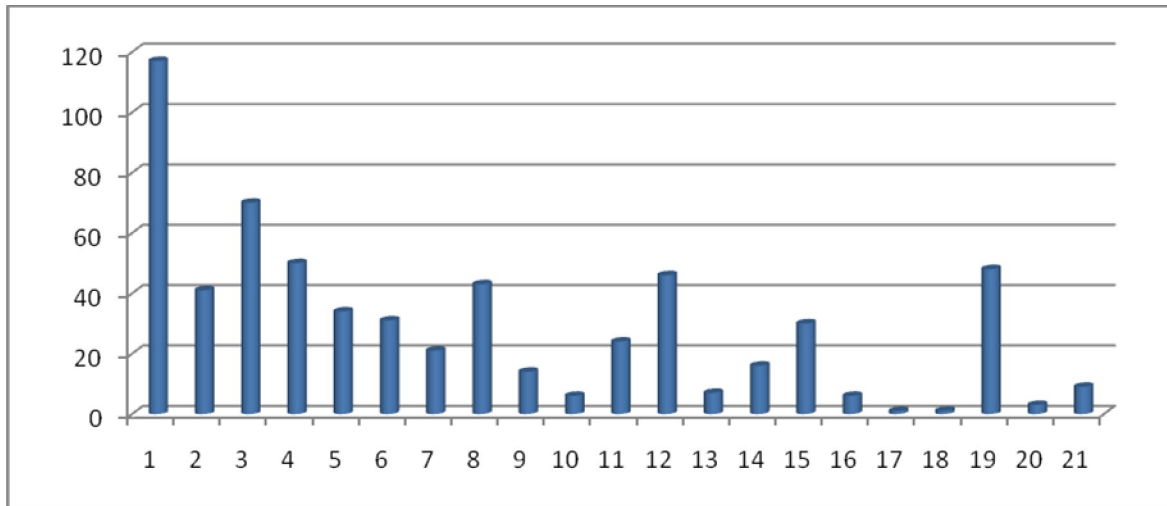


Figure N° 17 : Répartition des patients selon le lieu de résidence

Dans 93.7% des cas, les patients résidaient à l'est Algérien. Cette prédominance peut être expliquée par la prise en charge des patients de l'est Algérien (17 wilayas) par le centre anticancéreux de Constantine [68].

III .2.Caractéristiques de la tumeur

III.2.1. Localisation de la tumeur:

La maladie était localisée dans 53% des cas au niveau du sein gauche (330cas), le sein droit était concerné chez 280 patients (45 %).

Tableau 05 : Répartition des patients selon le sein concerné

Siège	Effectives	Pourcentage %
Sein gauche	330	53.40
Sein droit	280	45.31
Bilateral	8	1.29
Total	618	100

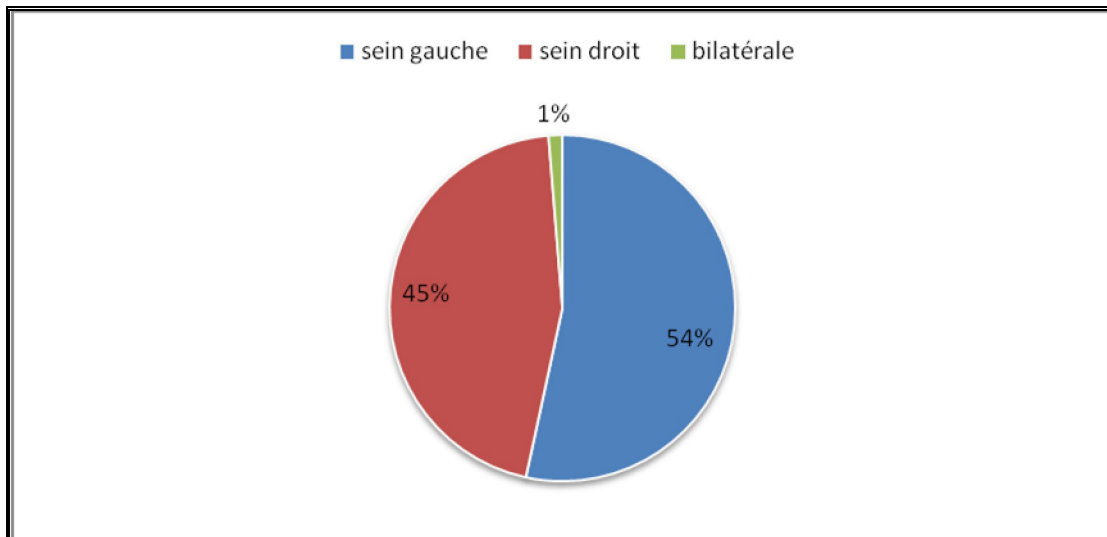


Figure N° 18: Répartition des tumeurs selon (Sein droit, Sein gauche, Atteinte bilatérale).

La prédominance de la localisation au niveau du sein gauche a également été retrouvée dans plusieurs autres études, notamment des études maliennes telles que celle de LUTULA (2008) [69] qui a retrouvé un pourcentage de 53%, et l'étude de KEITA(2005)[70] qui a noté un taux de 52%. Ce pourcentage était légèrement inférieur à celui de l'étude de Diallo(2006) [63] qui était de 60.4% et celle de WELE(1998)[71] qui a retrouvé un pourcentage de 64.9%. Cependant, dans l'étude de RADESA(1979) [72] en Tananarive la maladie prédominait au niveau du sein droit.

Dans notre série, la maladie était localisée dans les deux seins (seins bilatérales) chez huit patients (2%). Dans l'étude de KEITA [70] en 2005, l'atteinte des deux seins était retrouvée dans 1,4% des cas. La prédominance de la maladie au niveau du sein gauche peut être expliquée par l'hypothèse des habitudes d'allaitement (SANCHEZ et al. 2004) [73].

III .2.2.Type histologique

Dans notre série, 555 patients (90%) ont présenté un CCI, le CLI a été retrouvé dans seulement 8% des cas (49patients).

Tableau 06 : Répartition des patients selon le résultat de l'histologie

histologie	Effectives	Pourcentage %
Carcinome canalaire infiltrant	555	89.8
Carcinome médullaire	3	0.49
Carcinome lobulaire infiltrant	49	7.93
CLI+CCI	2	0.33
Benin	1	0.16
phyllode	4	0.65
Carcinome colloïde	1	0.16
carcinome adenoïde kystique	1	0.16
sarcome	2	0.32
Total	618	100

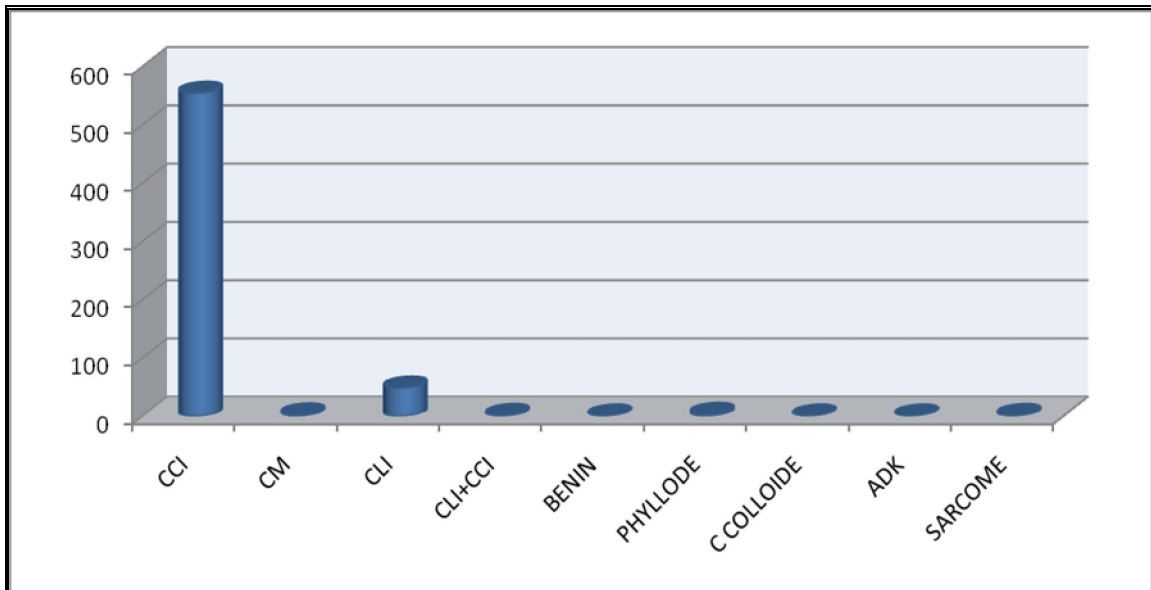


Figure N° 19 : Répartition des tumeurs selon type histologique

Le type histologique prédominant était le Carcinome Canalaire infiltrant (CCI), retrouvé dans 89.8% des cas (555 patients), suivi du Carcinome Lobulaire Infiltrant (CLI) chez 49 patients (7.93%). Ce résultat est proche des résultats de la littérature [74,75]

Dans l'étude Marocaine de HAMMAS(2009) [76] le CCI a été retrouvé dans 86% des cas. Dans l'étude de (SAGLIER et al. 2003) [77] le CLI a été noté dans 5% des cas.

III .2.3. La taille de la tumeur et envahissement ganglionnaire

Tableau 07: Répartition des patients selon la taille de la tumeur

Taille de la tumeur	Effectives	Pourcentage %
Carcinome in situ	00	00
T1 > 2 cm	3	0.48
T2 comprise = 3cm	48	7.77
T3 > 3cm	311	50.32
T4 > 5cm	94	15.21
Non precise (Tx)	162	26.21
Total	618	100

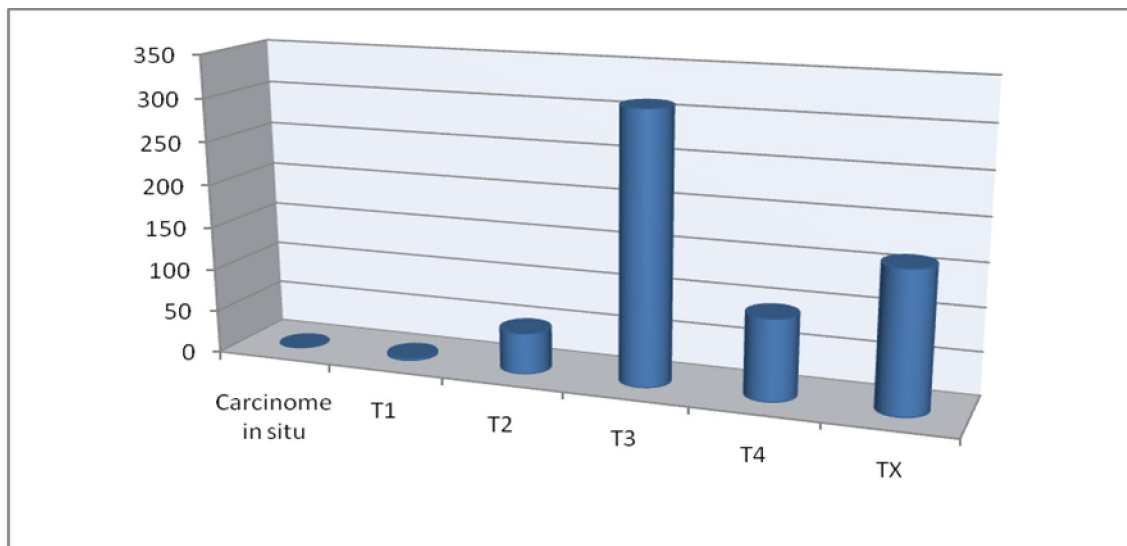


Figure N° 20 : Répartition des tumeurs selon la Taille tumorale « stade T du TNM

Dans 65% des cas, la taille de la tumeur était plus de 3 cm. Le principal caractère pris en compte pour prédire l'agressivité et l'évolution d'un cancer est l'atteinte ganglionnaire locorégionale qui constitue le mode métastatique le plus fréquent. Le stade N a été évalué chez la totalité de nos patients. Il a été (N0) chez 80 patients (12.93%) et (N1) chez 361 patients soit un pourcentage de 58.40%. Chez 20 patients (3,27%) il s'agissait d'un N2. La taille de la tumeur n'a pas été précisée chez 156 patients (malades opérés d'emblée).

Tableau 08: Répartition des patients selon l'atteinte ganglionnaire

Atteinte ganglionnaire	Effectives	Pourcentage %
N0	80	12.93
N1	361	58.40
N2	20	3.27
N3	1	0.16
Non precise (Nx)	156	25.24
Total	618	100

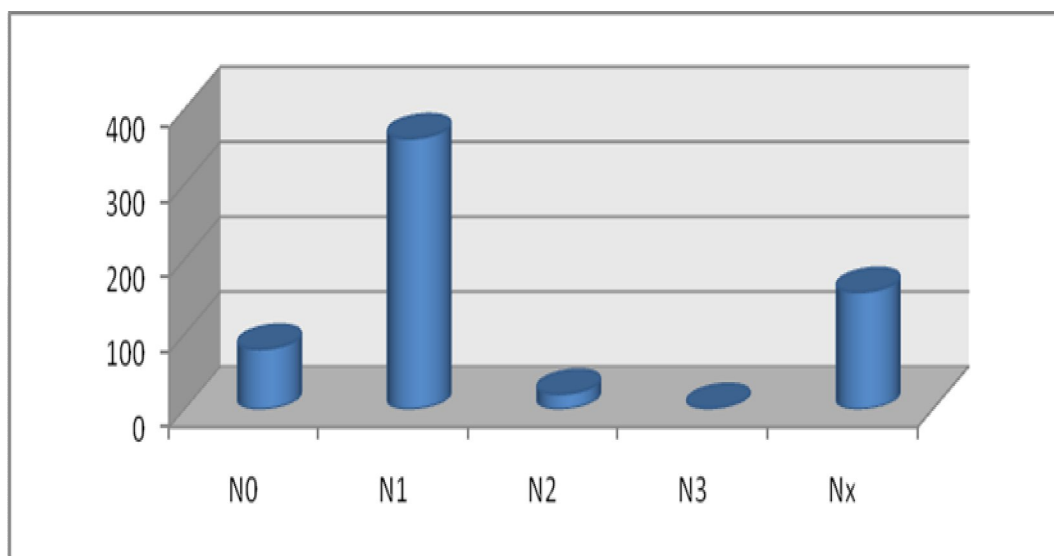


Figure N°21: Répartition des ganglions positifs selon le stade N du TNM

Nous avons remarqués que plus de 65% des patients ont été diagnostiqués lorsque la taille de la tumeur a dépassé 3cm et que 21 patients (4%) avaient un envahissement ganglionnaire N2, N3. Ces deux facteurs sont considérés comme prédictifs de l'évolution métastatique, et de réduction de la survie à 5 ans, Ce retard diagnostique s'explique par le retard de consultation des patients, mais aussi par le manque de dépistage général ou ciblé des femmes à risques dans le cadre de la santé publique [78 -84]

III .2.4.Statut métastatique « stade M du TNM

Dans notre étude, les patients non métastatiques, classés M0, représentaient 93.85% (580 patients). Seulement 38 patients (6.15%) ont présenté des métastases à distance (M1).

Tableau 09: Répartition des patients selon métastases

metastases	effectives	Pourcentage %
M0	580	93.85
M1	38	6.15
Total	618	100

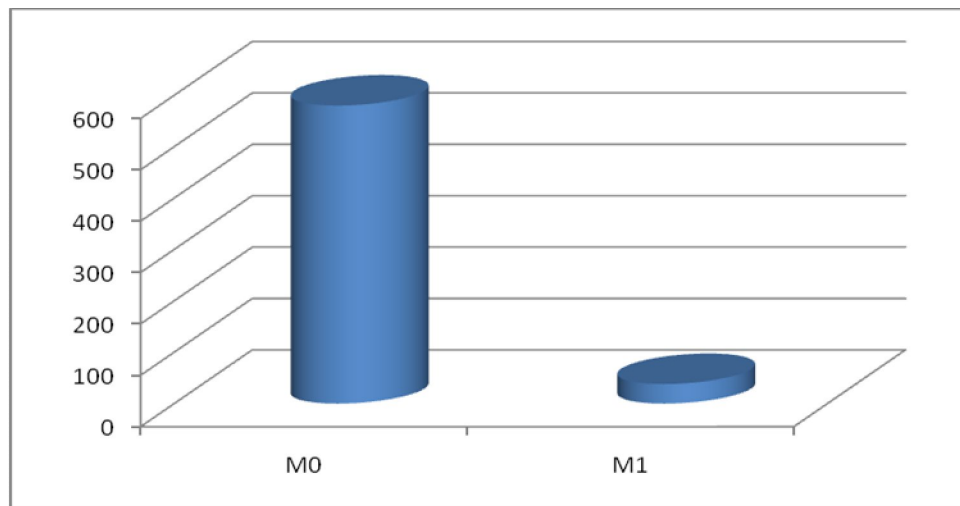


Figure N°22 : Répartition selon le statut métastatique

Nos résultats sont proches de ceux de l'étude Marocaine de LAMRAHI (2011)[85]. Qui note 95% de cas de M0 contre 5% de patients présentant des localisations secondaires (M+). Par contre, HAMMAS (2009) [76] a retrouvé un pourcentage de 87,3% de M0 versus 12,7% pour les M1. Notre étude de dossiers a été réalisée au service d'oncologie-radiothérapie qui prend en charge les patients atteints du cancer du sein pour un traitement locorégional ce que explique le faible taux des patients métastatiques

II. Etude prospective de la population

Notre étude a porté sur 22 sujets dont 12 patientes atteintes d'un cancer du sein prouvé histologiquement et prises en charge au niveau du service d'oncologie médicale et 10 Témoins présumés sains. Ce travail a été réalisé pendant une période de 3 mois.

III.3.Caractéristique épidémiologique des patientes.

III.3.1.Obésité

Dans notre étude, toutes les patientes étaient de sexe féminin (12 patientes), selon l'interprétation internationale de l'IMC un surpoids a été noté chez 5 patientes (41,6%), l'obésité modérée a été retrouvée chez 5 patientes, et seulement deux patientes avaient un IMC normal.

Le rôle de la surcharge pondérale dans la survenue du cancer du sein a été étudié dans plus de 200 études épidémiologiques (cohorte, études cas-témoins et écologiques) [86]. Il a été démontré que l'obésité représente non seulement un facteur de risque de survenu du cancer du sein mais également un facteur de mauvais pronostic [87].

Tableau N°10 : Répartition des patientes selon IMC

IMC	Effectives	Pourcentage%
obésité	5	41.67%
surpoids	5	41.67%
Corpulence normale	2	16.66
Total	12	100%

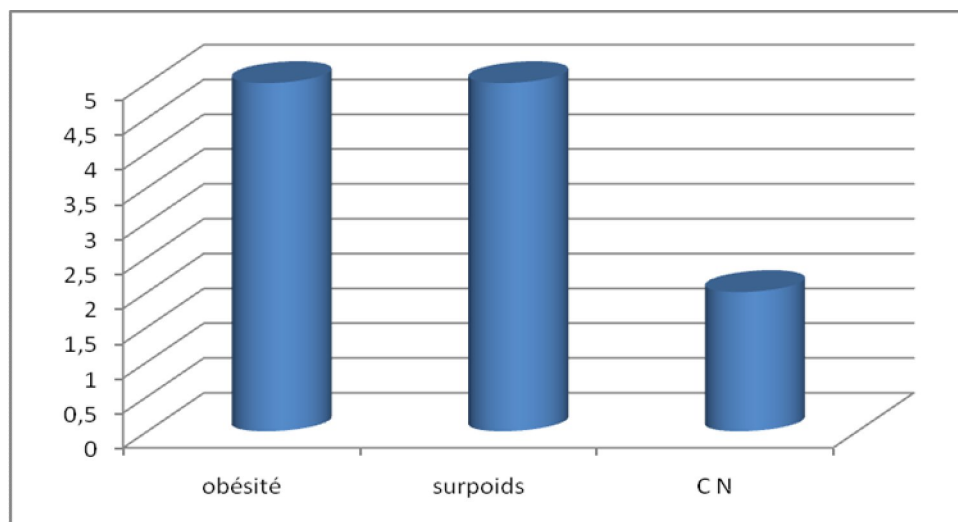


Figure N°23 : Répartition des patientes selon IMC

III.3.2. Activité génital

Tableau N°11 : Répartition des patientes selon L'Activité génital

Activité génital	Effectives	Pourcentage%
Ménopausée	7	58.33%
Non ménopausée	5	41.67%
total	12	100%

Plus de 50% de nos patientes étaient ménopausées (58,33), dont 4 patientes avaient une ménopause tardive > 50 ans. Dans la littérature le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause [26].

Le rôle de l'obésité comme facteur de risque dans cancer du sein a été mis en évidence pour la première fois par De Waard (1974), qui a montré que chez les femmes ménopausées, une grande taille et un poids élevé étaient des facteurs de risque de cancer du sein. Des nombreuses études ont confirmé cette observation en Europe, aux Etats Unis et au Japon. Cependant, avant la ménopause, on observe une diminution du risque de cancer du sein la plupart des études [88].

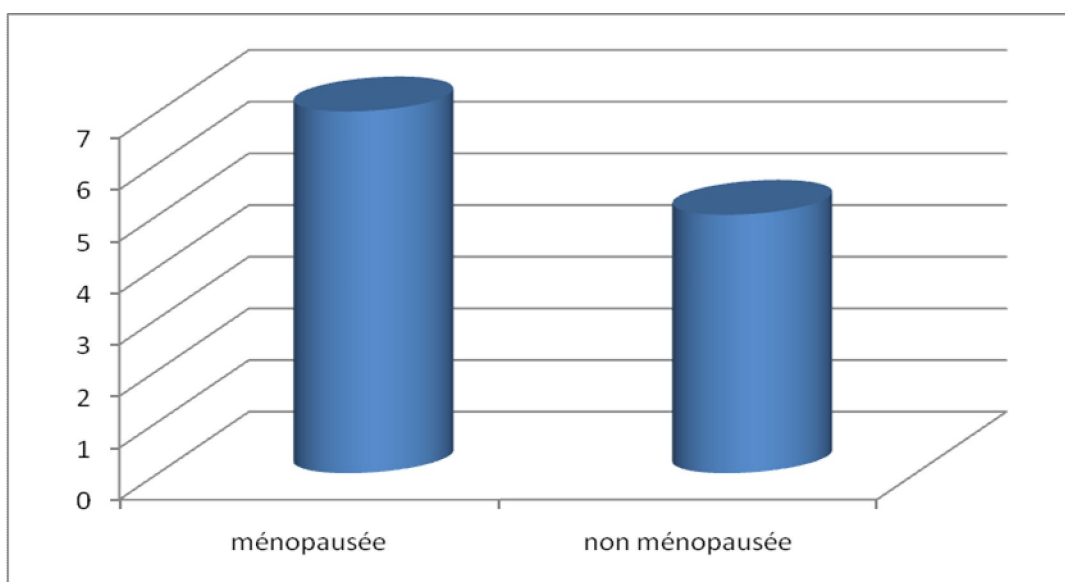


Figure N°24 : Répartition des patientes selon l'activité génitale

III.3.3.L'âge

La moyenne d'âge de nos patientes était de 51.82 ± 9.98 , la tranche d'âge la plus concernée par la maladie était 41 à 50 ans (Tableau 12) (mêmes résultats que l'étude rétrospective des dossiers). Dans la littérature, la maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans et le risque du cancer du sein augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein). [17].

Tableau 12 : Répartition des patientes et témoins selon la tranche d'âge

Les patientes			Les témoins		
Age	Effectives	pourcentage%	Age	Effectives	pourcentage%
[31-40]	2	16.67	[31-40]	3	30
[41-50]	6	50	[41-50]	2	20
[51-60]	2	16.67	[51-60]	2	30
[61-70]	2	16.67	[61-70]	3	30
Total	12	100	Total	10	100

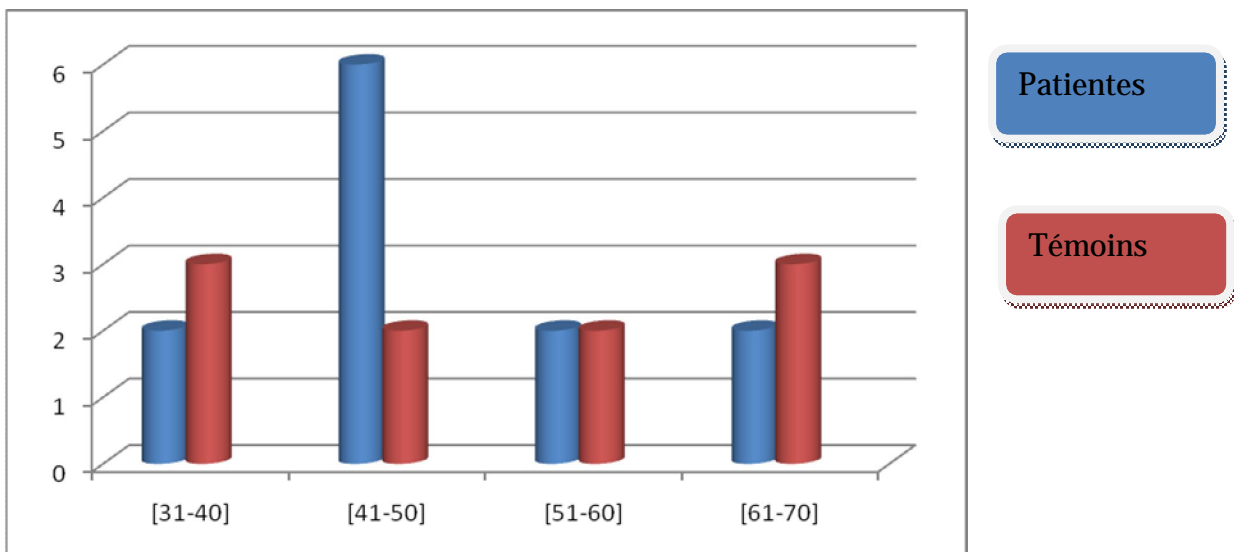


Figure N°25 : Répartition des patientes et témoins selon la tranche d'âge

III.3.4. les antécédents familiaux

Tableau 13: Répartition des patientes selon antécédents familiaux

antécédents familiaux	Effectives	Pourcentage %
cancer	1	8.33%
Ras (rien a signifier)	8	66.67%
Cancer du sein	3	25%
total	12	100%

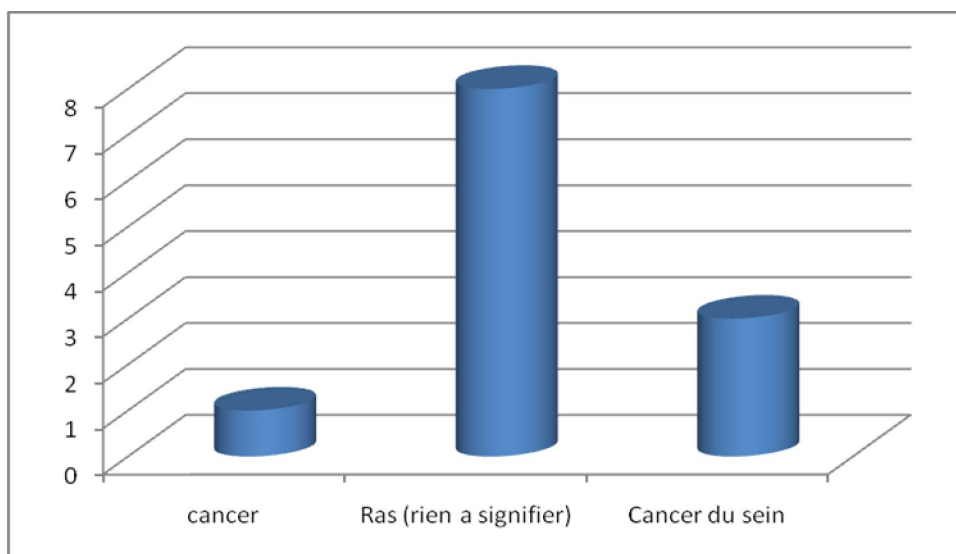


Figure N°26 : Répartition des patientes selon antécédents familiaux

Des antécédents familiaux de cancer au premier degré ont été retrouvés dans 33% des cas (tableau 13). Les antécédents du cancer du sein ont été retrouvés chez 3 patientes (25%). Nos résultats étaient supérieurs à ceux de la littérature ou la fréquence du cancer du sein familial est de 5-10[89].

III.4. Caractéristique de la tumeur clinique

III.4. 1.Le siège de la tumeur primitive

Dans 75% des cas la tumeur siégeait au niveau du sein droit (9 patientes). Dans les données de la littérature la maladie prédomine au niveau du sein gauche [69,70]

Tableau14: Répartition des patientes selon Le siège de la tumeur primitive

siège de la tumeur	Effectives	Pourcentage%
Sein droit	9	75%
Sein gauche	3	25%
totale	12	100%

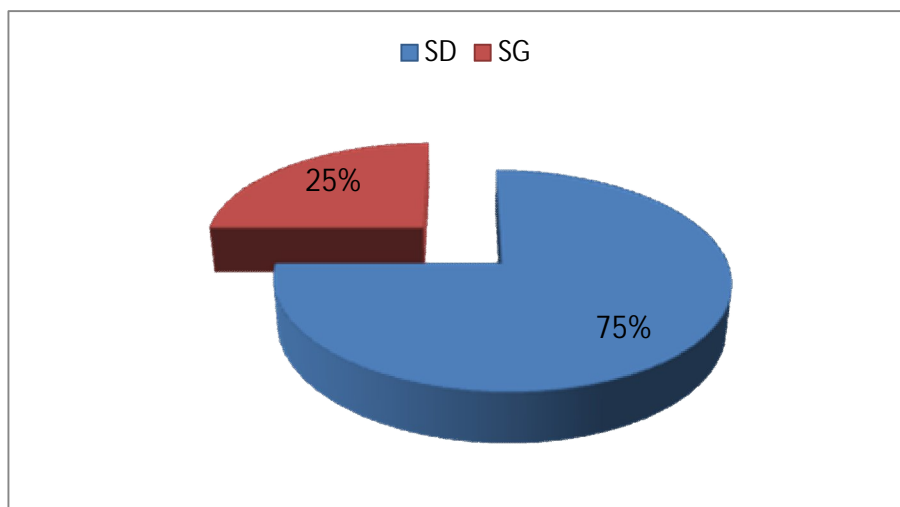


Figure N°27: Répartition des patientes selon Le siège de la tumeur primitive

III. 4.2. La classification TNM

Il existe une corrélation entre la taille tumorale et l'envahissement ganglionnaire. Dans notre travail la taille de la tumeur était de plus de 2 cm chez 7 patientes (58.33%). 7 patientes ont présenté un envahissement ganglionnaire (5N1 et 2N2). Une patiente (8.33%) a été métastatique à distance. Ces facteurs sont considérés comme prédictifs de l'évolution métastatique, et de réduction de la survie à 05 ans [90,91].

Tableau 15: Répartition des patientes selon Taille de tumeur et envahissement ganglionnaire

Taille de tumeur et envahissement ganglionnaire	Effectives	Pourcentages%
T>2cm+ Eg	7	58.33%
T<2cm et pas de Eg	5	41.67%
totale	12	100%

Eg= envahissement ganglionnaire

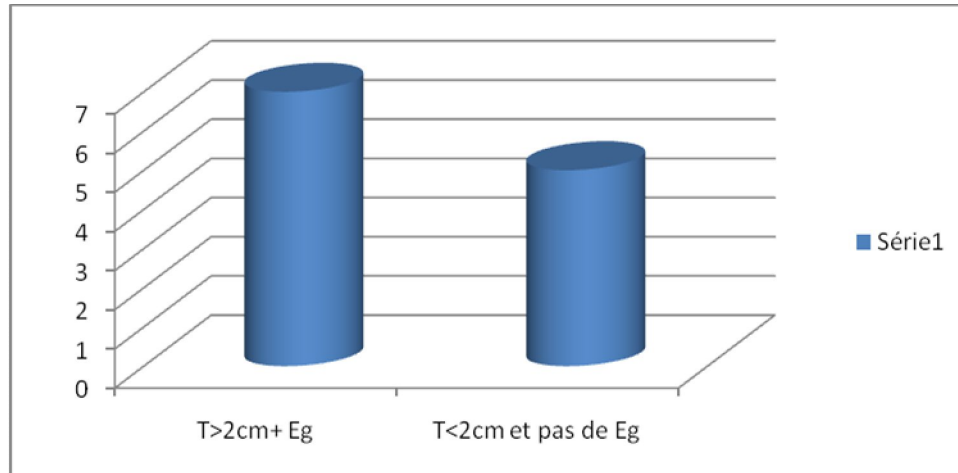


Figure N°28:Répartition des patientes selon Taille de tumeur et envahissement ganglionnaire

III.4.3. Le type histologique

Le type histologique prédominant a été représenté par le carcinome canalaire infiltrant chez 11 patientes (91,67% des cas). Une seule patiente a présenté un carcinome colloïde muqueux. Ces résultats sont identiques à ceux de notre étude rétrospective de dossiers et ceux de la littérature qui ont retrouvé la prédominance du carcinome canalaire infiltrant [92,93]

Tableau16: Répartition des patientes selon Le type histologique

type histologique	Effectives	Pourcentage%
CCI	11	91.67%
CCM	1	8.33%
total	12	100%

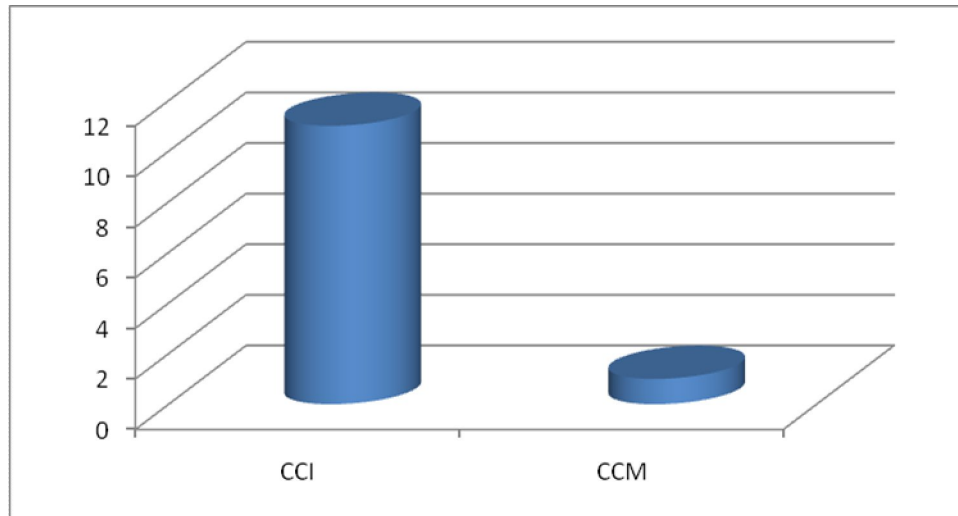


Figure N°29: Répartition des patientes selon Le type histologique

III.4.4. Le grade histologique

On note la prédominance du grade II chez 9 patientes (75%) des cas et le grade III chez 3 patientes (25%). qui sont corrélés à un risque de rechute et de décès à 10 ans plus important que pour le grade I [94]

Tableau 17: Répartition des patientes selon Le grade histologique

Le grade histologique	Effectives	Pourcentage%
SBR II	9	75%
SBR III	3	25%
TOTAL	12	100%

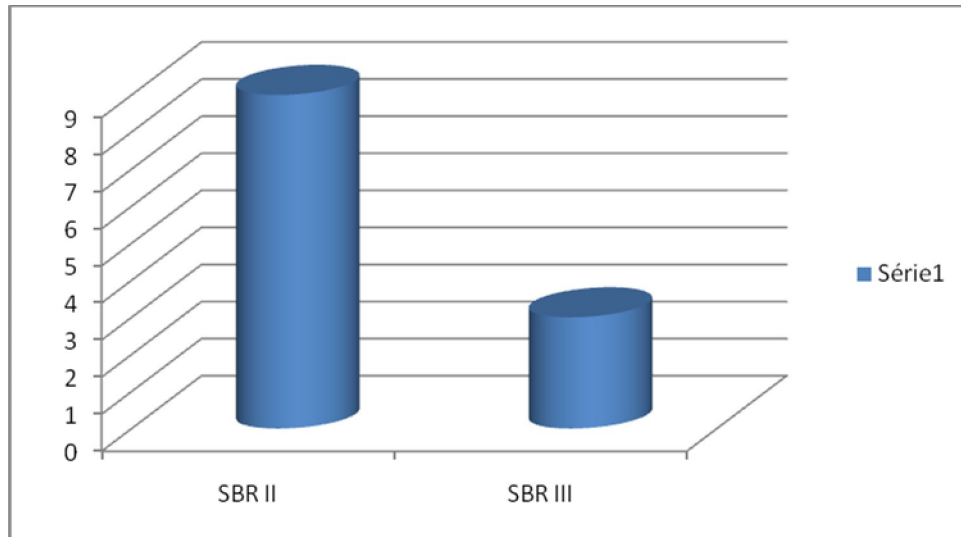


Figure N°30 : Répartition des patientes selon Le grade histologique

III.4.5. Les récepteurs hormonaux

Tableau 18: Répartition des patientes selon récepteur hormonaux

Plus de 50% de nos patientes étaient de récepteurs hormonaux positifs (58.33%)

Les récepteurs hormonaux	Effectives	Pourcentage
RH (+)	7	58.33%
RH (-)	5	41.67
Total	12	100%

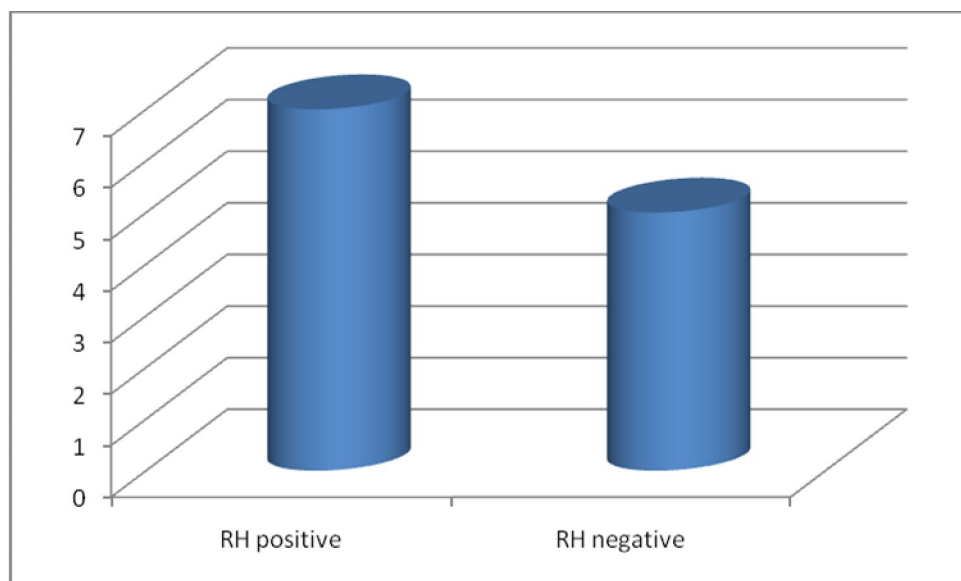


Figure N°31 : Répartition des patientes selon les récepteurs hormonaux

III.5. Dosage d'IGF1

Tableau N°19 : les résultats de dosage d'IGF1

Patientes			Témoins		
Age	IGF1	Taux normal d'IGF1	Age	IGF1	Taux normal d'IGF1
36	170	109-284ng/ml	31	172	115-307ng/ml
40	87.1	109-284ng/ml	35	171	115-307ng/ml
41	166	101-267ng/ml	38	148	109-284ng/ml
42	93.9	101-267ng/ml	44	122	101-267ng/ml
43	108	101-267ng/ml	48	95.1	94-252ng/ml
45	87.3	101-267ng/ml	52	68.9	87-238ng/ml
45	63.3	101-267ng/ml	55	94.2	87-238ng/ml
48	223	94-252ng/ml	64	104	75-212ng/ml
51	151	87-238ng/ml	68	71.1	69-200ng/ml
51	116	87-238ng/ml	70	63.8	69-200ng/ml
62	89	75-212ng/ml			
66	130	69-200ng/ml			

Tableau 20: Répartition des patientes selon l'IMC, âge, activité génitale et le taux d'igf1

patientes					Témoins			
IMC	âge	RE	A.G	TAUX IGF1	IMC	âge	A.G	TAUX IGF1
Surpoids	36	(+)	N.M	N	Surpoids	31	N. M	N
obésité	40	(+)	N.M	B	surpoids	35	N. M	N
surpoids	41	(+)	N.M	N	obésité	38	N. M	N
Corpulence normale	42	(+)	N.M	B	Surpoids	44	N. M	N
surpoids	43	(-)	M	N	obésité	48	M	N
Obésité	45	(-)	N.M	B	obésité	52	M	B
surpoids	45	(-)	M	B	obésité	55	M	N
obésité	48	(+)	M	N	Surpoids	64	M	N
obésité	51	(+)	M	N	Corpulence normale	68	M	N
obésité	51	(+)	M	N	Corpulence normale	70	M	B
Corpulence normale	62	(-)	M	N				
surpoids	66	(-)	M	N				
		7(+)	7 M	8 N /4B	7/10obéses3 /10 non		6M	8N/2B
		5(-)	5N.M				4N.M	

M : ménopausée /N.M : non ménopausée / A.G : activité génitale/N : taux normal
B : taux bas

Le taux plasmatique moyen de l'IGF1 était de 134.96 ± 47.14 chez les patientes et de 123.34 ± 42.83 chez les témoins, malgré que le taux moyen soit élevé chez les malades atteints du cancer du sein sa valeur reste normale.

La Concentration sérique d'IGF-1 varie physiologiquement avec, l'âge. La fiabilité de l'interprétation de la mesure de l'IGF-1 est fondée sur l'utilisation de valeurs de référence bien documentées, car les concentrations varient considérablement avec l'âge (Tableau 19). Nos résultats sont montrés que le taux plasmatique de l'IGF1 était normal chez notre population (malades et témoins). Dans une méta-analyse publiée en 2010 dans le Lancet Oncologie incluant 17 études prospectives, il a été démontré qu'il existait une relation entre le taux élevé de l'IGF1 et le risque de survenue du cancer du sein.

Cette relation taux IGF1 et risque du cancer du sein a été analysée en fonction de certains facteurs de risque ; tel que l'âge, la parité, l'activité génitale, l'âge de la ménarche, l'âge de la première grossesse, la contraception, et l'IMC, et il a été démontré que ces facteurs n'influençaient pas cette relation. Cependant, elle semble être liée aux tumeurs à récepteurs hormonaux ostrogéniques positifs. Des études en laboratoire ont montré que les œstrogènes augmentent les niveaux des récepteurs de l'IGF1 dans les cellules du cancer du sein. Tandis que dans les cellules du cancer du sein récepteurs ostrogéniques négatif, les niveaux de récepteur de l'IGF1 sont réduits [95-97]

VI. Conclusion

Malgré, l'amélioration récente des prises en charge diagnostique et thérapeutique, la fréquence du cancer du sein reste élevée, il représente le premier cancer de la femme. Une meilleure connaissance de facteurs de risque permet d'adopter des mesures de prévention adéquates. Actuellement, outre les facteurs de risque classiques (hormonaux, héréditaires ou personnels) plusieurs études épidémiologiques ont déterminé qu'il existe une relation de causalité entre un taux élevé d'IGF1 plasmatique et la survenue du cancer du sein. Cette relation n'a pas été démontrée dans notre étude. A ce stade de notre travail nous ne pouvons tirer des conclusions en ce qui concerne la relation entre le taux plasmatique d'IGF1 et la survenue du cancer du sein. IL nous parait primordial d'élargir l'échantillon de notre population.

BIBIOGRAPHIE

Référence :

- [1]. International Agency for Research on Cancer. Overweight and lack of exercise linked to increased cancer risk. In : IARC Handbooks of cancer prevention, vol. 6. Weight control and physical activity. Lyon: IARC Press, 2002.
- [2]. Organisation mondiale de santé (OMS); Décembre 2012
- [3] D.Hammouda ; N. Aït-Hamadouche; M. Afiane; A. Bouhadef ; Enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers INSP 2002
- [4] Bloom H. J., Richardson W. W., Histological grading and prognosis in breast cancer ; a study of 1409 cases of which 359 have been followed for 15 years , Br J Cancer. 1957; 11(3): 359-77.
- [5].Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol 2001 ; 2 : 13340
- [6].Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. 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 1997; 350 1047-59.
- [7].Writing group for the Women's Health Initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA2002; 288: 321-33.
- [8].Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone : replacement therapy in the Million Women study. Lancet2003 ; 362 : 419-27.
- [9].Layde PM, Webster LA, Baughman AL, et al.The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. J Clin Epidemiol1989 ; 42 : 963-73.
- [10].Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. Cancer Causes Control2001 ; 12 : 491-500.
- [11].Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and breastfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. Lancet2002 ; 360 : 18795.
- [12].Petrakis NL, Wrensch MR, Ernster VL, et al. Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels : implications for breast cancer risk. Int J Cancer1987 ; 40 : 587-91.
- [13].Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al.Family history and the risk of breast cancer : a systematic review and meta-analysis. Int J Cancer1997 ; 71 : 800-9.
- [14].Ford D, Easton DF, Stratton M, et al.Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J

Hum Genet1998 ; 62 : 676-89.

[15]. Wolpert N, Warner E, Seminsky MF, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada. Clin Breast Cancer 2000 ; 1 : 57-63.

[16]. Boice JD. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. Med Pediatr Oncol1996; 1 (suppl): 29-34.

[17]. Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. Annu Rev Publ Health1996 ; 17 : 47-67.

[18]. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, et al. Mammographic densities and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev1998 ; 7 : 1133-44.

[19]. Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM. Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. Ann Epidemiol2002 ; 12 : 435-44.

[20]. Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. J Clin Endocrinol Metab1990 ; 70 : 473-9.

[21]. Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. Epidemiology 2001 ; 12 : 604-12.

[22]. Johnson KC, Hu J, Mao Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Cancer Causes Control 2000; 11 : 211-21.

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

[24]. de Waard F. Risk factors for breast cancer at various ages. Eur J Cancer Prev1998 ; 7 (suppl 1) : S13-5.

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

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

[27]. Yu H. Alcohol consumption and breast cancer risk. JAMA1998; 280:1138-9.

[28]. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE. Diet, nutrition and the prevention of cancer. Publ Health Nutr2004; 7: 187-200.

[29]. Michels KB, Ekblom A. Caloric restriction and incidence of breast cancer. JAMA2004; 291: 1226-309.

- [30]. J.-B. Olivier, J.-L. Verhaeghe, M. Butarelli, F. Marchal, G. Houvenaeghel; *Annales de chirurgie*, Volume 131, n° 10, pages 608-615 (décembre 2006)
- [31]. Preece PE, Baum M, Mansel; Importance of mastalgia in operable breast cancer. *Br Med J* 1982; 284: 1299-1300.
- [32]. Robbins GF, Berg JW Bilateral primary breast cancers. *cancer* 1964; 17: 1501-1527.
- [33]. -LANYI M; Differential diagnose der Microverkalkungen Röntgenbildanalyse von 60 intraductalen Carcinomen, das « Dreieckprinzip». *Radiologie* 1977; 17: 213-216.
- [34]. Tavassoli F. A., Devilee P., *Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press: 2003.
- [35] Singletary S. E., Allred C., Ashley P., et al., Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer, *J Clin Oncol*. 2002; 20(17): 3628-36.
- [36] Singletary S. E., Greene F. L., Revision of breast cancer staging: the 6th edition of the TNM Classification, *Semin Surg Oncol*. 2003; 21(1): 53-9.
- [37]. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. □ Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355:1757-70.
- [38]. Rinderknecht E, Humbel RE. Polypeptides with non-suppressible insulin-like and cell-growth promoting activities in human serum: isolation, chemical characterization, and some biological properties of forms I and II. *U S A* 1976; 73:23659.
- [39]. Laron Z. Somatomedin-1 (recombinant insulin-like growth factor-I). Clinical pharmacology and potential treatment of endocrine and metabolic disorders. *Biodrugs* 1999; 11:55-70.
- [40]. Brissenden JE, Ullrich A, Francke U. Human chromosomal mapping of genes for insulin-like growth factors I and II and epidermal growth factor. *Nature* 1984; 310:781-4
- [41]. Mullis PE, Patel MS, Brickell PM, *et al*. Growth characteristics and response to growth hormone therapy in patients with hypochondroplasia: genetic linkage of the insulin-like growth factor I gene at chromosome 12q23 to the disease in a subgroup of these patients. *Clin Endocrinol* 1991; 34:265-74.
- [42]. Rotwein P. Structure, evolution, expression and regulation of insulin-like growth factors I and II. *Growth Factors* 1991; 5:3-18.
- [43]. Favori, R. E. & de Cupis, A. (2000) *Pharmacol Rev* 52, 179-206.
- [44]. Khandwala, H. M., McCutcheon, I. E., Flyvbjerg, A., & Friend, K. E. (2000) *Endocr Rev* 21, 215-244.
- [45]. Le Roith, D. & Butler, A. A. (1999) *J Clin Endocrinol Metab* 84, 4355-4361.

- [46]. Combettes-Souverain, M. & Issad, T. (1998) *Diabetes Metab* 24, 477-489.
- [47]. Frasca, F., Pandini, G., Scalia, P., Sciacca, L., Mineo, R., Costantino, A., Goldfine, I. D., Belfiore, A., & Vigneri, R. (1999) *Mol Cell Biol* 19, 3278-3288.
- [48]. Sciacca, L., Costantino, A., Pandini, G., Mineo, R., Frasca, F., Scalia, P., Sbraccia, p. Goldfine, I. D., Vigneri, R., & Belfiore, A. (1999) *Oncogene* 18, 2471-2479.
- [49]. Garrouste, F. L., Remacle-Bonnet, M. M., Lehmann, M. M., Marvaldi, J. L., & Pommier, G. J. (1997) *Endocrinology* 138, 2021-2032.
- [50]. Belfiore, A., Pandini, G., Vella, V., Squatrito, S., & Vigneri, R. (1999) *Biochimie* 81, 403- 407.
- [51]. De Meyts P, Whittaker J. Structural biology of insulin and IGF1 receptors: implications for drug design. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:769-783..
- [52]. Hofmann F, Garcia-Echeverria C. Blocking the insulin-like growth factor-I receptor as a strategy for targeting cancer. *Drug Discov Today.* 2005;10:1041-1047.
- [53]. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer.* 2008; 8:915-928.
- [54]. Dupont J, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor I receptors: similarities and differences in signal transduction. *Horm Res.* 2001;55 Suppl 2:22-26.
- [55]. Nakae J, Kido Y, Accili D. Distinct and overlapping functions of insulin and IGF-I receptors. *Endocr Rev.* 2001;22:818-835.
- [56]. Pollak MN. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Novartis Found Symp.* 2004; 262:84-98; discussion 98-107, 265-108.
- [57]. Clemmons DR. Modifying IGF1 activity: an approach to treat endocrine disorders, Atherosclerosis and cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6:821-833.
- [58]. Freund GG, Kulas DT, Mooney RA. Insulin and IGF-1 Increase Mitogenesis and Glucose Metabolism in the Multiple Myeloma Cell Line, RPMI-8226. *J Immunol.* 1993;151:1811-1820.
- [59]. Jelinek DF, Witzig TE, Arendt BK. A role for insulin-like growth factor in the regulation of IL-6- responsive human myeloma cell line growth. *J Immunol.* 1997; 159:487-496.
- [60]. Qiang YW, Kopantzev E, Rudikoff S. Insulin like growth factor-I signaling in multiple Myeloma: downstream elements, functional correlates, and pathway cross-talk. *Blood.* 2002; 99:4138-4146
- [61]. Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, et al. Circulating concentrations of insulin like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;351:1393-96.

- [62]. Westley BR, May FEB. Role of insulin-like growth factors in steroid modulated proliferation. *J Steroid Biochem Molec Biol*1994; 51:1–9. 0662009984
- [63]-Diallo S. : Etude des facteurs de risque du cancer de sein diagnostiqués dans les hôpitaux de Bamako et Kati. Thèse de médecine. Bamako, 2006.
- [64]- Sano D, Dao B, Lankoandé J, Touré B, Sakandé B, Traoré SS, Wandaogo A, Dakouré R, Sanou A: Male breast cancer in africa, A propos of 5 Cases at the Ouagadougou University Teaching Hospital. *Dakar Méd.* 1998; 43(1):9 – 12.
- [65]. ESPIE M., COTTU PH. (2003). Cancer du sein de la femme jeune : Problèmes et questions pathologie biologie 51, 391-392.
- [66]. Lamine I. Traoré: le cancer du sein dans le service de chirurgie « A » de l'hôpital National du point « G » : aspects cliniques et thérapeutiques. (05 M 189).
- [67]. Thiam. D. Cancer du sein étude clinique dans le service de gynéco obstétrique de l'hôpital national du point « G » : à propos de 43 cas. 02M122 Bamako.
- [68]. C.P. ZINSOU*, L. FOURN*, T. ZOHOUN* ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DES CANCERS AU CENTRE NATIONAL HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE COTONOU
- [69]. LUTULA S. (2008). Etude épidémiologique des tumeurs du sein au Mali, thèse Méd. Bamako, p.93.
- [70]. KEITA M. (2005). Etude des caractères anatomo-cliniques des cancers du sein au Mali, thèse Méd. Bamako ; p. 66.
- [71]. WELE A. (1998). Etude clinique du cancer du sein en chirurgie à l'HP.G à propos de 94 cas, thèse Méd. Bamako, N°65, p.103.
- [72]. RADESA F., DIOC R., ZAFY A. (1979
- [73]. SANCHEZ L.C., LOPEZ A.P., ESQUIVEL E.L. (2004). Hormon risk factors during breast tumoral promotion, progression and prognosis. *Ginercol. Obstet Mex.*72, p.545.
- [74]. Contesso G., Bertin S., Mathieu M.C. et coll. Anatomie pathologique des cancers mammaires. *Encycl Med Chir* 1991 ; 865 (B 10) : 1-17. Vols. 865 (B 10) : 1-17.
- [75] J.G., Azzopardi. Problems in breast pathology. In : Major problems in pathology. WB Saundersed. London 1979;. London : WB Saundersed. London 1979; 2 : 2., 1979;. Vol. 2 :
- [76] . HAMMAS N. (2009). Evaluation de l'immuno-marquage par les RH et l'Herceptest dans le cancer du sein, thèse Méd. Sidi Mohamed ben Abdellah, FES, Maroc, 47.
- [77]. Saglier j., pommeyrol A., Bouillet T., Hennebicbicque A.S (2003). cancer du sein. Questions et réponses au quotidien .2°éd .paris : Masson : 173.
- [78] Nemoto T., Vana J., Bedwani R.N. et al. Management and survival of female breast cancer :

- results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980. Vol. 45: 2917-24.
- [79] Vinh-Hung V, Burzykowski T, Cserni G, Voordeckers M, Van de Steene J, Storme G. Functional form of the effect of the numbers of axillary nodes on survival in early breast cancer. *Int J Oncol* 2003 .2003 , Vol. 22 : , 697-704.
- [80]. MARTY M., ROSSIGNOL C., SRRYS G., PETERISSANS JL., BAILLET F., NETLER-PIMON G., ROMIEUX G., SAEZ S. (1992). Le cancer du sein au moment du diagnostic, étude nationale de la CANAM : analyse de 3007 cas, *press Méd.* 21(22).
- [81]. Gharbi Olfa, Landolsi Amel, Ben Fatima Leila. Le cancer du sein chez la femme âgée en Tunisie étude rétrospective à propos de 106 patientes de plus de 65 ans. *Tunisie médicale* 2003 vol 81, n° 696 – 701.
- [82] J. R. Garbay, S. Yacoub, K, Marène, M Trubiant. Les facteurs cliniques de pronostics dans le cancer du sein étude rétrospective de 6509 cas. *Bull cancer* (1994) 81, 1078- 1084.
- [83]. N'Daw D. Les cancers du sein au Sénégal à propos d'une statistique hospitalière de 533 observations. Thèse, médecine, Dakar, 1983 ; 33.
- [84]. Pape Touré : Bilan de la prise en charge des cancers du sein chez la femme expériences annales de pathologie. Masson Paris 2003; 23 492 – 5
- [85]. LAMRAHI S. (2011). Confrontation clinico-radio-cyto-histologique des tumeurs mammaire (A propos de 159 cas). Thèse Méd, Sidi Mohamed ben Abdellah. FES. Maroc.
- [86] .Body Fatness (2007) In: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. AICR, Washington DC, 210–28.
- [87]. Bastarrachea J, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. (1994) Obesity as an adverse prognostic factor for patients receiving.
- [88]- Hill C, Doyon Fr, Sancho-Garnier H. *Epidémiologie des cancers. Médecine-Sciences, Flammarion* 1995: 49-53
- [89]. Conroy, T. Question ECN no 159-Tumeurs du sein. 2005.
- [90]. Nemoto T., Vana J., Bedwani R.N. et al. Management and survival of female breast cancer : results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980 . Vol. 45 : , 2917-24.
- [91] Vinh-Hung V, Burzykowski T, Cserni G, Voordeckers M, Van de Steene J, Storme G. Functional form of the effect of the numbers of axillary nodes on survival in early breast cancer. *Int J Oncol* 2003 .2003 , Vol. 22 : , 697-704.
- [92]. J.G., Azzopardi. Problems in breast pathology. In : Major problems in pathology. WB Saunders ed. London 1979;. London : WB Saunders ed. London 1979; 2 : 2., 1979;. Vol. 2 : 2.

[93]. Contesso G., Bertin S., Mathieu M.C. et coll. Anatomie pathologique des cancers mammaires. *Encycl Med Chir* 1991 ; 865 (B 10) : 1-17. Vols. 865 (B 10) : 1-17.

[94] Contesso G., Mouriesse H., Friedman S. et al. The importance of histologic grade in long-term prognosis of breast cancer : a study of 1 010 patients, uniformly treated at the Institut Gustave-Roussy. *J Clin Oncol* 1987 ;. Vols. 5 (9) : 1378-86.

[95] Timothy J Key, Paul N Appleby, Gillian K Reeves and al ; Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies ; *Lancet Oncol.* Jun 2010; 11(6): 530–542.

[96] Maor S, Mayer D, Yarden RI. Estrogen receptor regulates insulin-like growth factor-I receptor gene expression in breast tumor cells: involvement of transcription factor Sp1. *Endocrinal.* 2006; 191:605–612.

[97] Surmacz E, Bartucci M. Role of estrogen receptor alpha in modulating IGF-I receptor signaling and function in breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2004;23:385–394.

Annexe N°01/ Fiche de renseignement :

N° du dossier : Service :

Nom : Prénom :

Adresse : Tel :

Taille : Poids : Prise de poids :

Age : Situation familiale : mariée : célibataire :

Activité génitale : ménopausée : non ménopausée :

Age du menarche : Age du mariage :

Age de 1ere grossesse : Contraception :

Antécédent personnelles :

Antécédent familiaux :

Tabac (actif ou passif) : Statut socioéconomique :

Siege de la tumeur : s. droite s. gauche :

Taille de la tumeur : Histologie de la tumeur :

Date de prélèvement :/...../.....

ANTECEDENTS	PERSONNELS	FAMILIAUX
CANCER		
CHIRURGIE		
DIBETE		
RAS (rein a signifier)		

Annexe N°02/Regroupement des stades selon la classification TNM

STADE	T	N	M
STADE 0	Tis	N0	M0
STADE 1	T1, T2	N0	M0
STADE 2	T3, T4	N0	M0
STADE 2A	T3	N0	M0
STADE 2B	T4a	N0	M0
STADE 2C	T4b	N0	M0
STADE 3	Quelque soit T	N1 N2	M0
STADE 3A	T1, T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
STADE 3B	T3, T4a	N1	M0
	T2, T3	N2a	M0
	T1, T2	N2b	M0
STADE 3C	T4a	N2a	M0
	T3 T4a	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
STADE 4A	Quelque soit T	Quelque soit N	M1a
STADE 4B	Quelque soit T	Quelque soit N	M1b

Classification clinique

Tumeur primitive



Tx: aucune information sur la tumeur
T0: pas de tumeur primitive

Tis: carcinome in situ



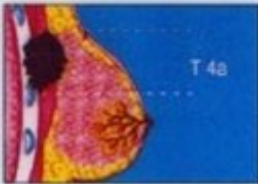
T1: tumeur de moins de 2 cm

T1a: < 0,5 cm
T1b: 0,5 à 1 cm
T1c: 1 à 2 cm



T2: tumeur de 2 à 5 cm

T3: tumeur de plus de 5 cm



T4a: tumeur étendue à la paroi thoracique, quelle que soit sa taille

Tumeur évoluée



T4b: tumeur étendue à la peau, quelle que soit sa taille: œdème, peau d'orange, ulcération, nodules internes sur le sein



T4c: T4a + T4b



T4d: cancer inflammatoire

Adénopathies régionales



Nx: aucune information sur les adénopathies
N0: pas d'adénopathie régionale

N1: adénopathie homolatérale mobile



N2: adénopathie homolatérale fixée



N3: adénopathie mammaire interne homolatérale

Métastases à distance



Mx: aucune information sur les métastases
M0: pas de métastase

M1: métastase(s) à distance (y compris adénopathie sus-claviculaire)

Système de classification TNM

Annexe N°03/ Classification histologique des cancers du sein selon l'OMS 2002-2003

Classification histologique des carcinomes mammaires de l'OMS
Tumeurs épithéliales non infiltrantes
Carcinome canalaire in situ (intra-canalaire) (CCI)
Carcinome lobulaire in situ (CLI)
Tumeurs épithéliales infiltrantes
Carcinome canalaire infiltrant cSAI (sans autre indication)
Carcinome canalaire infiltrant avec composante intra-canalaire prédominante
Carcinome lobulaire infiltrant
Carcinome mucineux (colloïde)
Carcinome médullaire
Carcinome papillaire
Carcinome tubuleux
Carcinome adénoïde kystique
Carcinome sécrétant juvénile
Carcinome apocrine
Carcinome métaplasique de type épidermoïde
Carcinome métaplasique de type à cellules fusiformes
Carcinome métaplasique de type chondroïde et osseux
Carcinome métaplasique de type mixte
Maladie de Paget du mamelon

Annexe N°04 /Principe du test

IMMULITE/IMMULITE 2000 IGF1 est un dosage immuométrique chimiluminescent enzymatique en phase solide.

Cycle d'incubation : 1x60 minute

Annexe N°05 : La concentration sérique d'IGF1 avec l'âge

AGE	IGF1 mediane ng/ml	IGF1ng/ml
21-25	203	116-358ng/ml
26-30	196	117-329ng/ml
31-35	188	115-307ng/ml
36-40	176	109-284ng/ml
41-45	164	101-267ng/ml
46-50	154	94-252ng/ml
51-55	144	87-238ng/ml
56-60	135	81-225ng/ml
61-65	126	75-212ng/ml
66-70	118	69-200ng/ml
71-75	110	64-188ng/ml
76-80	102	59-177ng/ml
81-85	95	55-166ng/ml

La concentration sérique d'IGF1 varie physiologiquement avec l'âge. La fiabilité de l'interprétation de la mesure de l'IGF1 est fondée sur l'utilisation de valeurs de référence bien documentées, car les concentrations varient considérablement avec l'Age. Elles sont très basses chez le nouveau-né

Annexe N°06 : Analyse statistique

Pour l'étude rétrospective, nous avons utilisée la statistique descriptive

-Le calcul de la moyenne arithmétique, et l'écart type

$$\bar{X} = \frac{\sum (n_i x_i)}{n} \quad \text{si } (n > 30)$$

$$\bar{X} = \frac{\sum (n_i x_i)}{n-1} \quad \text{si } (n \leq 30)$$

Pour l'écart type de la moyenne

$$L'écart\ type = \delta = \sqrt{\text{variance}} = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n-1}} \quad \text{si } (n \leq 30)$$

$$L'écart\ type = \delta = \sqrt{\text{variance}} = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{n}} \quad \text{si } (n > 30)$$

Annexe N°07/ Interprétation de l'IMC

IMC (kg·m ⁻²)	Interprétation
moins de 16,5	dénutrition ou famine
16,5 à 18,5	maigreur
18,5 à 25	corpulence normale
25 à 30	surpoids
30 à 35	obésité modérée
35 à 40	obésité sévère
plus de 40	obésité morbide ou massive

Selon la classification de l'OMS (Organisation Mondiale de la

$$\text{IMC} = \frac{\text{masse}}{\text{taille}^2}$$

Annexe N°08

COTATION OMS = INDEX D'EVALUATION DE L'ETAT GENERAL

0 : Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans restriction

1 : Activité physique diminuée, mais malade ambulatoire et capable de travailler

2 : Ambulatoire, capable de prendre soin de soi, incapable de travailler, alité moins de 50 %
Des heures de veille

3 : Capable seulement de quelques activités, alité ou au fauteuil de 50 à 99 % des heures de
Veille

4 : Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

Résumé

Le cancer du sein est la pathologie maligne la plus fréquente de la femme aussi bien dans le monde qu'en Algérie son incidence ne cesse d'augmenter ces dernières années. Depuis longtemps un certain nombre de facteurs clés (génétiques, environnementaux, et nutritionnels) sont incriminés dans la survenue de ce cancer.

L'insuline et l'IGF-1 peuvent tous deux stimuler directement le développement des tumeurs mammaires, via leurs récepteurs spécifiques présents dans le tissu mammaire.

L'objectif de notre travail était de rechercher la relation entre le taux des IGF1 plasmatique et la survenue du cancer du sein. Nous avons également étudié les caractéristiques épidémiologiques, histologiques et cliniques des patientes atteintes d'un cancer du sein traitées au service d'oncologie radiothérapie de Constantine.

Patients et méthodes

Entre Avril et Juin 2014, nous avons menés deux études, l'une rétrospective qui a concerné l'étude de 618 dossiers des patients atteints d'un cancer du sein traité au service d'oncologie-radiothérapie du CHU de Constantine. L'autre prospective, qui a porté sur 22 sujets dont 12 patientes atteintes d'un cancer du sein prouvé histologiquement 10 témoins présumées saines, le dosage du taux de l'IGF1 a été réalisé sur un prélèvement sanguin pratiqué au service d'oncologie médicale, et étudié au laboratoire de biochimie.

Résultat : L'étude rétrospective a concerné les dossiers de 607 femmes et 11 hommes, avec une moyenne d'âge de 50 ans. La tumeur a été localisée au niveau du sein gauche dans 53% des cas. Le type histologique prédominant était représenté par le CCI dans 89,8% des cas. La taille tumorale était supérieure à 3 cm dans 65% des cas.

L'étude prospective a concerné 22 sujets dont 12 patientes et 10 témoins présumées saines. Le taux de l'IGF1 était normal chez toute la population, nous n'avons pas noté de relation entre le taux de l'IGF1 et le risque de survenue du cancer du sein.

Conclusion : Le cancer du sein représente le premier cancer de la femme. Une meilleure connaissance de facteurs de risque permet d'adopter des mesures de prévention adéquates. Actuellement, outre les facteurs de risque classiques (hormonaux, héréditaires ou personnels) plusieurs études épidémiologiques ont déterminé qu'il existe une relation de causalité entre un taux élevé d'IGF1 plasmatique et la survenue du cancer du sein. Cette relation n'a pas été démontrée dans notre étude. A ce stade de notre travail nous ne pouvons tirer des conclusions en ce qui concerne la relation entre le taux plasmatique d'IGF1 et la survenue du cancer du sein. Il nous paraît primordial d'élargir l'échantillon de notre population.

Summary

Breast cancer is the most common cancer, among worldwide and Algerian woman. Its incidence does consistently increased in recent years. For a long time a number of risk factors (genetic, environmental, and nutritional) are incriminated. The insulin and IGF-1 can stimulate directly the development of mammary tumors, via their specific receptors present in the breast tissue. The objective of our work was to find the relationship between the rate of IGF1 plasma and breast cancer. We have also studied the epidemiological, clinical and histological characteristics, of patients with breast cancer, treated at Oncology-radiation therapy department in Constantine university hospital.

Patients and methods

Between April and June 2014, we have conducted two studies, one retrospective which has concerned the study of 618 records of patients with breast cancer treated at oncology radiation therapy department Constantine CHU. The second study was prospective; which has focused on 22 topics including 12 patients with breast cancer histologically proved, and 10 controls included volunteer healthy women without any clinical signs or medical history of any type of cancer. Blood was sampled at the department of medical oncology; Plasma IGF-1 was measured at biochemistry laboratory.

Results

The retrospective study has concerned the folders of 607 women and 11 men; the average age was 50 years. Tumor was localized at the left breast in 53% cases. The predominant histological type was CCI in 89.8 % cases. The tumor size was greater than 3 cm in 65% cases. The prospective study has concerned 22 subjects including 12 patients and 10 controls. The rate of IGF1 was normal among the entire population; we did not note any relationship between the rate of IGF1 and the breast cancer risk.

Conclusion

Breast cancer represents the first women cancer. A better knowledge of factors risk allows adopting appropriate preventive measures. Currently, after adjusting for known risk factors for breast cancer like (hormonal, hereditary or personal), data from several studies suggest that high plasma IGF1 rate was associated with breast cancer. However this relationship has not been demonstrated in our study. Future study including more number of patients is warranted.

الملخص

سرطان الثدي هو المرض الخبيث الأكثر شيوعا بين النساء في العالم كما في الجزائر وأثاره لا تزال في تزايد مستمر في السنوات الأخيرة الماضية. منذ زمن بعيد العديد من العوامل الرئيسية (وراثية، بيئية و غذائية) تداخلت في حدوث السرطان.

الأنسولين وهرمون النمو الانسولين I الاثنان يمكنهما على حد سواء التأثير مباشرة في تحفيز و تطوير أورام الثدي، عن طريق المستقبلات الخاصة الموجودة في أنسجة الثدي.

الهدف من هذا العمل هو دراسة العلاقة الموجودة بين هرمون النمو الانسولين I الموجود في البلازما و حدوث السرطان. من خلال دراستنا للخصائص الوبائية و السريرية و النسيجية للمرضى الذين يعانون من سرطان الثدي و يعالجون في قسم علاج الأورام بالإشعاع بالمستشفى الجامعي قسنطينة.

المرضى والطرق

بين أبريل وجوان عام 2014، أجرينا دراستين، الأولى دراسة استيعادية ل 618 ملف لمرضى الذين يعانون من سرطان الثدي عالجوا في قسم علاج الأورام بالإشعاع المستشفى الجامعي قسنطينة. والأخرى دراسة نظرية والتي يشارك 22 شخصا، 12 مريضة تعاني من سرطان الثدي مثبت تشريحيًا و 10 شهود لا تحمل أي دلائل الإصابة بسرطان الثدي، ومعايرة جرعات IGF1 تم على عينة دم التي أجريت في قسم علم الأورام الطبية و قمنا بدراستها في المختبر الكيمياء الحيوية.

النتيجة

وشملت نتائج الدراسة الاستيعادية على الملفات 607 حالة للنساء و 11 رجلا، و بمتوسط عمر 50 عاما. وكان الورم في الثدي الأيسر في 53٪ من الحالات. كان نوع النسيجي السائد الذي يمثلته CCI في 89.8٪ من الحالات. وكان حجم الورم أكبر من 3 سم في 65٪ من الحالات.

وشملت الدراسة النظرية ل 22 شخصا، 12 مريضا و 10 شهود. كان معدل IGF1 طبيعي في كل العينة، ونحن لم نلاحظ وجود علاقة بين معدل IGF1 وخطر الإصابة بسرطان الثدي.

الاستنتاج

سرطان الثدي هو السرطان الأكثر شيوعا من النساء. ولفهم أفضل عوامل الخطر يسمح باعتماد التدابير الوقائية المناسبة. حاليا، بالإضافة إلى العوامل التقليدية (الهرمونية، وراثية أو شخصية)، قد كشفت العديد من الدراسات الوبائية أن هناك علاقة بين زيادة مستويات IGF1 في الدم و حدوث سرطان الثدي. و لم تثبت هذه العلاقة في دراستنا. في هذه المرحلة من عملنا لا نستطيع استخلاص استنتاجات بشأن العلاقة بين IGF1 في البلازما و حدوث سرطان الثدي. يبدو لنا من المهم الزيادة في عدد العينات لدينا.

Dosage plasmatique du facteur de croissance Analogue à l'insuline1 (IGF 1) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein

Mémoire pour l'obtention du Diplôme de Master en Immunologie - Oncologie.

Résumé

Le cancer du sein est la pathologie maligne la plus fréquente de la femme aussi bien dans le monde qu'en Algérie son incidence ne cesse d'augmenter ces dernières années. Depuis longtemps un certain nombre de facteurs clés (génétiques, environnementaux, et nutritionnels) sont incriminés dans la survenue de ce cancer.

L'insuline et l'IGF-1 peuvent tous deux stimuler directement le développement des tumeurs mammaires, via leurs récepteurs spécifiques présents dans le tissu mammaire.

L'objectif de notre travail était de rechercher la relation entre le taux des IGF1 plasmatique et la survenue du cancer du sein. Nous avons également étudié les caractéristiques épidémiologiques, histologiques et cliniques des patientes atteintes d'un cancer du sein traitées au service d'oncologie radiothérapie de Constantine.

Entre Avril et Juin 2014, nous avons menés deux études, l'une rétrospective qui a concerné l'étude de 618 dossiers des patients atteints d'un cancer du sein traité au service d'oncologie-radiothérapie du CHU de Constantine. L'autre prospective, qui a porté sur 22 sujets dont 12 patientes atteintes d'un cancer du sein prouvé histologiquement 10 témoins présumées saines, le dosage du taux de l'IGF1 a été réalisé sur un prélèvement sanguin pratiqué au service d'oncologie médicale, et étudier au laboratoire de biochimie.

L'étude rétrospective a concerné les dossiers de 607 femmes et 11 hommes, avec une moyenne d'âge de 50 ans. La tumeur a été localisée au niveau du sein gauche dans 53% des cas. Le type histologique prédominant était représenté par le CCI dans 89,8% des cas. La taille tumorale était supérieure à 3 cm dans 65% des cas.

L'étude prospective a concerné 22 sujets dont 12 patientes et 10 témoins présumées saines. Le taux de l'IGF1 était normal chez toute la population, nous n'avons pas noté de relation entre le taux de l'IGF1 et le risque de survenue du cancer du sein.

Le cancer du sein représente le premier cancer de la femme. Une meilleure connaissance de facteurs de risque permet d'adopter des mesures de prévention adéquates. Actuellement, outre les facteurs de

risque classiques (hormonaux, héréditaires ou personnels) plusieurs études épidémiologiques ont déterminé qu'il existe une relation de causalité entre un taux élevé d'IGF1 plasmatique et la survenue du cancer du sein. Cette relation n'a pas été démontrée dans notre étude. A ce stade de notre travail nous ne pouvons tirer des conclusions en ce qui concerne la relation entre le taux plasmatique d'IGF1 et la survenue du cancer du sein. Il nous paraît primordial d'élargir l'échantillon de notre population.

Mots-clés : cancer du sein, IGF1, étude rétrospective, étude prospective

Centre Hospitalier Universitaire Iben-Badis de Constantine au Centre Anticancéreux (CAC)
(service radiothérapie)

Encadreur : Mme Boudaoud Khadîdja

Date de soutenance : 08/07/2014