

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biochimie - Biologie Cellulaire et Moléculaire

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم الكيمياء الحيوية - البيولوجيا الخلوية و الجزيئية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Biochimie*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Étude statistique comparative des facteurs de risque
impliqués dans le développement du cancer du sein
entre les régions de Constantine et de Souk-Ahras**

Présenté et soutenu par : MERAH Sabrina

Le 20/09/2021

SMARA Roumaissa

Jury d'évaluation :

Président : CHELLAT Djalila (PROF - Université frères Mentouri - Constantine 1).

Encadreur : REZGOUN Mohamed Larbi (MC-A - Université frères Mentouri - Constantine 1).

Examineur : MOKRANI El Hassen (MC-B - Université frères Mentouri - Constantine 1).

**Année universitaire
2020 - 2021**

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier **ALLAH**, le tout puissant, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nos sincères remerciements et nos respects vont en premier lieu à notre encadreur Monsieur **REZGOUN Mohamed Larbi**, Maître de conférences A à l'Université frères Mentouri Constantine 1, pour nous avoir faits l'honneur d'accepter de diriger ce travail. Vous avez toujours réservé un bon accueil pour nous, malgré vos obligations professionnelles. Votre modestie, vos qualités scientifiques et pédagogiques, vos compétences et votre sens du devoir méritent toute admiration.

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury : **Pr CHELLAT Djalila**, présidente, et **Dr MOKRANI El Hassen**, examinateur, pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner et évaluer notre travail et de l'enrichir par leurs propositions, suggestions et remarques constructives.

Nous adressons nos sincères remerciements et nos gratitude à tout le personnel médical de CHU Ben Badis, et EPH KAARAR SEBTI, en particulier le Dr MAARFI, le Dr ZAROUK et Dr MAHAFDIA, qui nous a aidés beaucoup.

Enfin, nous remercions toutes personnes ayant contribué et aidées de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

*À ceux qui me sont les plus chers
À ceux qui ont toujours cru en moi
À ceux qui m'ont toujours encouragé
C'est tout simplement que... Je dédie cette Mémoire.*

À ma mère, à qui aucune dédicace ne saurait exprimer l'affection et l'amour que j'éprouve pour elle. Puisse ce travail être la récompense de tes soutiens moraux et de tes sacrifices. Que dieu te garde et t'accorde une parfaite santé et bonheur en permanence. Pour que tu restes la splendeur de ma vie.

À mon père, qu'ils trouvent dans ce travail le fruit de ses sacrifices consentis pour mon éducation et l'expression de mon amour et de ma gratitude pour bienveillance dont m'a toujours entourés. Puisse Dieu te prêter longue vie, santé et bonheur.

À mes frères, TAKI & Mohamed,

À tous mes amis (es), Tahani, Adra, Ines, et ma chère binôme Sabrina Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et sœurs et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

À tous les étudiants de Master Biochimie.

À tous les maîtres et les professeurs durant tout mon chemin d'étude.

Dédicaces

*À l'aide d'**Allah** tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :*

*À la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur : **ma mère** Nabila, c'est pour son soutien, son amour et son sagesse, celui qui m'a toujours entouré et motivé à m'améliorer constamment.*

*À l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir à toi **mon père** Houcin.*

*À **ma chère sœur** Lina, pour son amour, son soutien et ses encouragements, qui m'ont toujours soutenu dans les moments les plus difficiles, que Dieu la sauve.*

*À **ma famille** et **mes amis** pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire, et pour leurs précieux conseils, leur aide et leur soutien dans les moments difficiles. que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués.*

*À **ma chère douce binôme** et sœur Roumaïssa, pour son soutien moral et sa patience, et pour son entente et sa sympathie et son aide.*

À tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible.

Merci d'être toujours là pour moi.

Abréviations

ADN :	A cide D éoxyribo- N ucléique
AAS :	A uto- E xamen des S eins
ATCD :	A ntécédent
ATM :	A taxia T elangiectasia M utated
BMI :	B ody M ass I ndex
BRCA :	B Reast C ANcer
CAC :	C entre A nti- C ancer
CCIS :	C arcinome C analaire <i>In Situ</i>
CHEK2 :	C HEckpoint K inase 2
CIS :	C arcinome <i>In Situ</i>
CLIS :	C arcinome L obulaire <i>In Situ</i>
CS :	C ancer du S ein
cTNM :	stade clinique p ré-thérapeutique
ECS :	E xamen C linique des S eins
FIV :	F écondation <i>In Vitro</i>
HER2 :	H uman E pidermal growth factor R eceptor 2
IGFBP :	I nsulin-like G rowth F actor B inding P rotein
IGF :	I nsulin-like G rowth F actor
IL-6 :	I nterleukine 6
IMC :	I ndice de M asse C orporelle
IRM :	I magerie par R ésonnance M agnétique
LDL :	L ow D ensity L ipoprotein
MAPK :	M itogen- A ctivated P rotein K inases
mTOR :	M ammalian T arget O f R apamycin
NF :	F acteur N ucléaire
RTH :	R apport T aille/ H anche
TDLU :	U nités T erminales D uctulo- L obulaires
TEP :	T omographie par É mission de P ositrons
THS :	T raitement H ormonal S ubstitutif.
TNFα :	T umor N ecrosis F actor α
TNM :	T umor N ode M etastasis
TP53 :	T umor P rotein 53
TPS :	T umeurs P hyllodes du S ein
OCDE :	O rganisation de C oopération et de D éveloppement É conomique
OMS :	O rganisation M ondiale de la S anté
PAI-1 :	P lasminogen A ctivator I nhibitor- 1
PIC :	P apillome I ntra- C analaire
PI3K :	P hospho- I nositide 3 - K inase
PMA :	P rocréation M édicalement A ssociée
pTNM :	stade anatomopathologique p ost-chirurgical
SBR :	S carff- B loom et R ichardson
SHBG :	S ex H ormone- B inding G lobulin
UICC :	U nion for I nternational C ancer C ontrol
USA :	U nited S tates of A merica - E tats- U nis d' A mérique
WCRF :	W orld C ancer R esearch F und I nternational

Table des matières

Introduction

Page 01

Partie bibliographique

Chapitre I : cancer du sein

1. Généralités sur le sein.....	03
1.1. Anatomie du sein.....	03
1.1.1. Anatomie du sein non-lactant.....	03
1.1.2. Anatomie du sein en lactation.....	05
1.1.3. Vascularisation du sein.....	05
1.1.4. Drainage lymphatique.....	05
1.1.5. Innervation sensorielle.....	06
1.2. Histologie du sein.....	06
1.3. Physiologie du sein.....	06
1.3.1. Développement du sein.....	06
1.4. Pathologies mammaires.....	07
1.4.1. Pathologies bénignes du sein.....	07
1.4.2. Pathologies malignes du sein.....	09
2. Cancer du sein.....	09
2.1. Historique.....	10
2.2. Épidémiologie.....	10
2.3. Classification.....	11
2.3.1. Classification histologique.....	11
2.3.2. Classification clinique.....	13
2.4. Facteurs de risque.....	13
2.4.1. Facteurs de risque personnel.....	13
2.4.2. Facteurs hormonaux.....	14
2.4.3. Facteurs environnementaux, démographiques et sanitaires.....	14
2.4.4. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition.....	15
2.4.5. Facteurs génétiques.....	16
2.5. Symptomatologie clinique et biologique.....	16
2.6. Pronostic.....	17
2.7. Dépistage.....	17
2.8. Prise en charge thérapeutique.....	18
2.8.1. Traitement localisé.....	18
2.8.2. Traitement systémique.....	19

Chapitre II : Obésité

1.	Définition	20
2.	Formes d'obésité	20
2.1.	Obésité androïde (abdomino-mésentérique).....	20
2.2.	Obésité gynoïde (fessio-crurale).....	20
3.	Mesures d'obésité	21
4.	Causes	21
4.1.	Facteurs génétiques.....	22
4.2.	Facteurs environnementaux, psychologiques et sociaux.....	22
4.3.	Déséquilibre de la balance énergétique.....	22
5.	Conséquences d'obésité	23
5.1.	Maladies cardiovasculaires.....	23
5.2.	Pathologies respiratoires.....	24
5.3.	Pathologies métaboliques.....	24
5.4.	Pathologies de l'appareil locomoteur.....	24

Chapitre III : Cancer du sein et Obésité

1.	Obésité et cancers	25
1.1.	Constat épidémiologique.....	25
1.2.	Hypothèses physiopathologiques.....	26
2.	Obésité et cancer du sein	28
2.1.	Constat épidémiologique.....	28
2.2.	Hypothèses physiopathologiques.....	28

Partie pratique

Patients et méthodes

1.	Cadre de l'étude	31
2.	Critères d'inclusion et d'exclusion	31
3.	Collecte et exploitation des données	31

Résultats et discussion

1.	Facteurs de risque non-modifiable	33
1.1.	Âge.....	33
1.2.	Sexe.....	35
2.	Facteurs gynéco-obstétriques	36
2.1.	Âge des ménarches.....	36
2.2.	Statut marital.....	38
2.3.	Âge au cours de la première grossesse.....	39
2.4.	Multiparité.....	41
2.5.	Allaitement.....	43

2.6.	Statut ménopausique.....	45
2.7.	Qualité des menstruations.....	47
2.8.	Facteurs hormonaux.....	48
3.	Facteurs environnementaux et de mode de vie.....	51
3.1.	IMC.....	51
3.2.	Habitudes alimentaires.....	55
3.3.	Activité physique.....	61
4.	Antécédents personnels et familiaux.....	63
4.1.	ATCD familiaux.....	63
4.2.	Pathologies associées.....	65
5.	Aspects cliniques et biologiques.....	66
5.1.	Motif de consultation.....	66
5.2.	Répartition selon le type de prélèvement.....	67
5.3.	Répartition selon la localisation.....	69
5.4.	Répartition selon le type histologique.....	70
5.5.	Répartition selon le grade.....	72
5.6.	Thérapeutique.....	73
5.7.	Bilan radiologique.....	76

Conclusion et perspectives	78
---	-----------

Références bibliographiques	82
--	-----------

Annexe

Résumés

Liste des figures

Figure 01 : Anatomo-histologie du sein.....	04
02 : Nombre de cancers attribuables au surpoids et à l'obésité en France en 2015.....	26
03 : Obésité et cancérogénèse mammaire ; hypothèses physio-pathologiques.....	29
04 : Relations entre insuline, IGF-I, hormones stéroïdes et cancer du sein.....	30
05 : Répartition en tranches d'âges.....	35
06 : Répartition en tranches d'âges (Constantine vs Souk-Ahras).....	34
07 : Répartition selon l'âge des ménarches.....	36
08 : Répartition selon l'âge de ménarche (Constantine vs Souk-Ahras).....	37
09 : Répartition selon le statut marital.....	38
10 : Répartition selon l'âge au cours de la première grossesse.....	39
11 : Répartition selon l'âge de la première grossesse (Constantine vs Souk-Ahras).....	41
12 : Répartition selon le nombre d'enfants.....	41
13 : Répartition selon l'allaitement.....	43
14 : Répartition selon la durée de l'allaitement.....	43
15 : Répartition selon le statut ménopausique.....	45
16 : Répartition selon l'âge de la ménopause.....	46
17 : Répartition selon la régularité du cycle menstruel.....	48

18 : Répartition selon les facteurs hormonaux.....	49
19 : Répartition selon le statut pondéral.....	52
20 : Répartition selon le statut pondéral (Constantine vs Souk-Ahras).....	53
21 : Répartition selon le statut pondéral (ménopausées vs non-ménopausées).....	54
22 : Répartition selon l'IMC (ménopausées vs non-ménopausées).....	55
23 : Répartition selon la maîtrise du poids corporel.....	55
24 : Répartition selon le nombre de repas par jour.....	56
25 : Répartition selon la prise de collations entre les repas.....	57
26 : Répartition selon les portions quotidiennes de fruits et légumes.....	58
27 : Répartition selon la fréquentation des restaurants et fast-foods.....	59
28 : Répartition selon la fréquence de fréquentation de restaurants et fast-foods.....	60
29 : Répartition selon la pratique d'une activité physique régulière.....	61
30 : Répartition selon la durée de la pratique physique (la marche).....	62
31 : Répartition selon les ATCD familiaux de CS dans la fratrie.....	63
32 : Répartition selon le degré de parenté des ATCD familiaux de CS.....	63
33 : Répartition selon la présence ou non de pathologies associées.....	65
34 : Répartition de la population selon les antécédents médicaux.....	65
35 : Répartition selon le motif de consultation.....	67
36 : Répartition selon le type de prélèvement.....	68

37 : Répartition selon la localisation.....	69
38 : Répartition selon le type histologique.....	70
39 : Répartition selon le type histologique (Constantine vs Souk-Ahras).....	71
40 : Répartition selon le grade.....	72
41 : Répartition selon la thérapeutique utilisée.....	74
42 : Répartition selon le bilan radiologique prescrit.....	76

Liste des tableaux

Tableau I : Histopathologie du cancer du sein.....	09
II : Interprétation de l'IMC.....	20
III : Répartition selon le type histologique (Constantine vs Souk-Ahras).....	71
IV : Répartition selon thérapeutique utilisée.....	74
V : Répartition selon le bilan radiologique prescrit.....	76

INTRODUCTION

De nos jours, le cancer est l'une de principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde. Le Cancer du Sein (CS) est le type de cancer le plus fréquent chez les femmes. En 2020, plus de 2,2 millions de cas de cancers du sein ont été dénombrés, et près de 685 000 femmes sont décédées des suites de cette pathologie (**OMS, 2021**). En Algérie, c'est l'un des principaux problèmes de santé publique ; en comparaison à d'autres types de cancers, le CS occupe la première place en termes d'incidence soit 29 pour 100 000 et avec une mortalité à raison de 4 271 décès par an (**Badid, 2012**).

Il existe actuellement assez de preuves permettant d'affirmer que la susceptibilité génétique, l'exposition à des facteurs environnementaux et à des facteurs liés au mode de vie jouent un rôle prépondérant dans l'étiologie de cette maladie. L'âge avancé, l'âge précoce lors des premières menstruations, la ménopause tardive, la grande taille à l'âge adulte, les maladies bénignes du sein, la densité élevée du tissu mammaire en mammographie, l'obésité après la ménopause, l'histoire familiale de cancer du sein, les radiations ionisantes, certaines mutations génétiques, l'utilisation des contraceptifs oraux et du traitement hormonal substitutif sont associés à un risque accru de CS. La maternité précoce, la multiparité, l'activité physique régulière, l'allaitement, ainsi que le maintien de la balance énergétique de l'organisme réduisent ce risque. Une exploration assidue des facteurs de risque, modifiables, sur lesquels il est possible d'agir, devrait aider à la mise en œuvre de stratégies efficaces de prévention (**Nkondjock et Ghadirian, 2005**).

L'obésité en tant que facteur de risque du cancer du sein a été proposée pour la première fois par *Fritz de Waard* et ses collègues en 1964, mais ce n'est que plus récemment que son rôle dans l'augmentation de l'incidence de différents cancers, commence à être plus ou moins compris. Entre 2002 et 2008, la proportion de cancers imputables à l'obésité s'est élevée de 2,5% (1,5 - 3,6%) à 3,2% (2,1 - 4,3%) chez l'homme, et de 4,1% (2,3 - 5,9%) à 8,6% (5,6 - 11,5%) chez la femme. Les cancers de l'endomètre, du sein après la ménopause, et les cancers colorectaux représentent 65% de ces cancers (**Rehnan et Soerjomataram, 2016**). Aujourd'hui, l'obésité est formellement associée à une augmentation du risque de cancers du sein (essentiellement chez les femmes ménopausées) et aggrave le pronostic de cette pathologie, qu'elle survienne avant ou après la ménopause. Les liaisons entre cancer du sein et obésité restent encore mal comprises à ce jour : elles font l'objet de toute l'attention de la recherche (**Stephenson et al., 2003**).

La montée de l'obésité se constate à l'échelle mondiale, sans discrimination de richesse ou de pauvreté. En 2016, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) recense dans le monde 1,9 milliard d'adultes en surpoids et 650 millions définis comme obèses. À l'échelle mondiale, le nombre de cas d'obésité a quasiment triplé depuis 1975 (**OMS, 2021**).

En France, environ 1 individu sur 2 est en surpoids et le nombre d'obèses est estimé à 7 millions. Environ 15% des enfants et 40% des adultes sont en surpoids d'après l'Organisation de Coopération et de Développement Économique (OCDE) (OCDE, 2021).

L'obésité est scrutée aujourd'hui par de nombreux experts comme une « maladie » de la transition économique et nutritionnelle. Elle est liée principalement à l'évolution des styles de vie, à des facteurs environnementaux et économiques, sur un fond de prédisposition génétique, et aggravée par de nombreux facteurs (médicamenteux, hormonaux). D'un point de vue clinique, l'obésité se définit par un excès d'adiposité ou encore un excès de masse grasse dans des rapports tels qu'ils peuvent avoir une influence néfaste sur l'état de santé de l'individu. Beaucoup plus qu'un simple problème esthétique, le concept de risque pour la santé fait partie intégrante de la définition de l'obésité. En effet, les complications de l'obésité et du surpoids sont multiples, allant des maladies cardiovasculaires à certains cancers (Cole *et al.*, 2000).

Les études réalisées indépendamment sur les thématiques de l'obésité et du cancer du sein depuis quelques années, ont montré que l'Algérie, pays en pleine transition socio-démographique, est de plus en plus confrontée à ces deux problèmes, constituant actuellement une préoccupation majeure de santé publique (Senhadji et El Kébir, 2010 ; Chaher *et al.*, 2012 ; Cherif *et al.*, 2014 ; Fetni, 2020). De plus en plus de recherches s'intéressent, d'une part, aux facteurs qui pourraient favoriser le développement de l'adiposité ainsi qu'à ses conséquences sur la santé de l'Algérien, et d'autre part, à l'identification de ces facteurs de risque modifiables du cancer du sein sur lesquelles une politique de prévention pourrait être focalisée. Cette approche est d'un grand intérêt dans les pays en voie de développement, afin d'adopter des interventions préventives, planifiées et ciblées dès le bas âge, et une prise en charge précoce et efficace.

À la lumière de ces données publiées dans la littérature, et pour apporter une contribution à la définition de l'impact de l'obésité dans le cancer du sein en Algérie, nous avons entrepris ce travail de recherche. Nous nous sommes assigné les objectifs suivants :

- Faire une étude statistique descriptive, prospective, comparative au niveau des régions de Constantine et de Souk-Ahras, sur des patientes atteintes d'un CS. Les données anthropométriques, socio-démographiques, gynéco-obstétriques, cliniques et biologiques des patientes retenues dans notre prospection seront recueillies par la réalisation d'un questionnaire.
- Évaluer l'impact du statut pondéral (surcharge pondérale et obésité) dans la survenue, ainsi que sur le pronostic du cancer du sein sur notre population d'étude.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

CANCER DU SEIN

1. Généralités sur le sein

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3^{ème} et la 7^{ème} côte. Le mamelon se situant au niveau de la 9^{ème} vertèbre dorsale. En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra-mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax. Elles sont semi-sphériques chez les femmes européennes et Asiatiques, plutôt coniques chez les femmes africaines. La taille est d'environ 12 cm en hauteur et largeur. Les 2 mamelons sont distants d'environ 20 cm. Les seins sont fréquemment asymétriques. Le poids du sein varie selon la morphologie de la femme et la grossesse et lactation : de 200 g chez la jeune fille, il peut atteindre 500 g chez la femme allaitante et 900 g dans certains cas. La consistance est irrégulière, en particulier lors de la grossesse et de l'allaitement. En comprimant le sein contre le thorax, la consistance est plus homogène (**Hamdi et al., 2005**).

1.1. Anatomie du sein

1.1.1. Anatomie du sein non-lactant

Le sein de la femme est situé sur la paroi thoracique antérieure. Environ deux tiers du sein recouvrent le grand muscle pectoral, et le reste du sein est en contact avec le muscle serratus antérieure et la partie supérieure du muscle oblique abdominal (**Pandya et Moore, 2011**).

a- Tissus et peau du sein

Le sein est composé de tissu glandulaire (sécrétoire) et adipeux (gras), et est soutenu par une structure lâche de tissu conjonctif fibreux appelé les ligaments de Cooper (**Geddes, 2007**). Le sein est séparé du fascia de placement du muscle grand pectoral par la bourse ou l'espace rétro mammaire qui permet au sein de se déplacer librement contre la paroi thoracique (**Pandya et Moore, 2011**). La distribution hétérogène des tissus glandulaires et adipeux dans le sein a entravé la mesure de ces tissus (**Geddes, 2007**). Il existe deux couches fasciales :

- Le fascia superficiel se situe en profondeur du derme,
- Le fascia profond se situe en avant du fascia du muscle grand pectoral.

La peau du sein est reliée au tissu mammaire sous-jacent par une couche faciale antérieure ainsi que par des prolongements fibreux superficiels des ligaments de Cooper (**Jesinger, 2014**). Le tissu mammaire se trouve dans l'aponévrose superficielle, juste en dessous du derme. Il comprend des éléments parenchymateux épithéliaux et le stroma (**Pandya et Moore, 2011**).

b- Complexe mamelon-aréole

Le mamelon est situé au-dessus du quatrième espace intercostal dans un sein non suspendu et est entouré d'une aréole circulaire pigmentée. La pigmentation devient plus foncée et le mamelon s'élève de la surface pendant la puberté et pendant la grossesse, l'aréole s'agrandit et la pigmentation devient plus proéminente. L'aréole contient des glandes sébacées et des glandes sudoripares apocrines, mais pas de follicules pileux. La surface entourant le mamelon est de couleur rosée ou brunâtre, elle protège le sein contre les infections et le dessèchement (**Wautier et al., 2019**).

c- Sein

Le sein est divisé en quadrants : supérieur interne, supérieur externe, inférieur interne et inférieur externe. La majorité du volume du sein est présente dans le quadrant supérieur externe, qui est également l'emplacement le plus fréquent des tumeurs du sein (**Pandya et Moore, 2011**). Il est aussi divisé en 4 segments : le segment 1 représenté par la partie thoracique ayant de la clavicule jusqu'à au sillon sus-mammaire, le segment 2 s'étendant sur le sillon sus-mammaire au bord supérieur, segment 3 s'étendant du bord inférieur au sillon sous-mammaire, ainsi que le segment 4 qui s'étend du sillon sous mammaire rebord costal (**Razali, 2018**).

d- Lobes

Le tissu glandulaire constitué de 15 à 20 lobes qui sont composés de lobules contenant entre 10 à 100 alvéoles qui mesurent environ 0,12 mm de diamètre (**Geddes, 2007**). Les lobules sont séparés les uns des autres par du tissu conjonctif interlobulaire, ce dernier entourant les canaux à l'intérieur de chaque lobule est moins fibreux et plus vascularisé (**Verbek, 2010**).

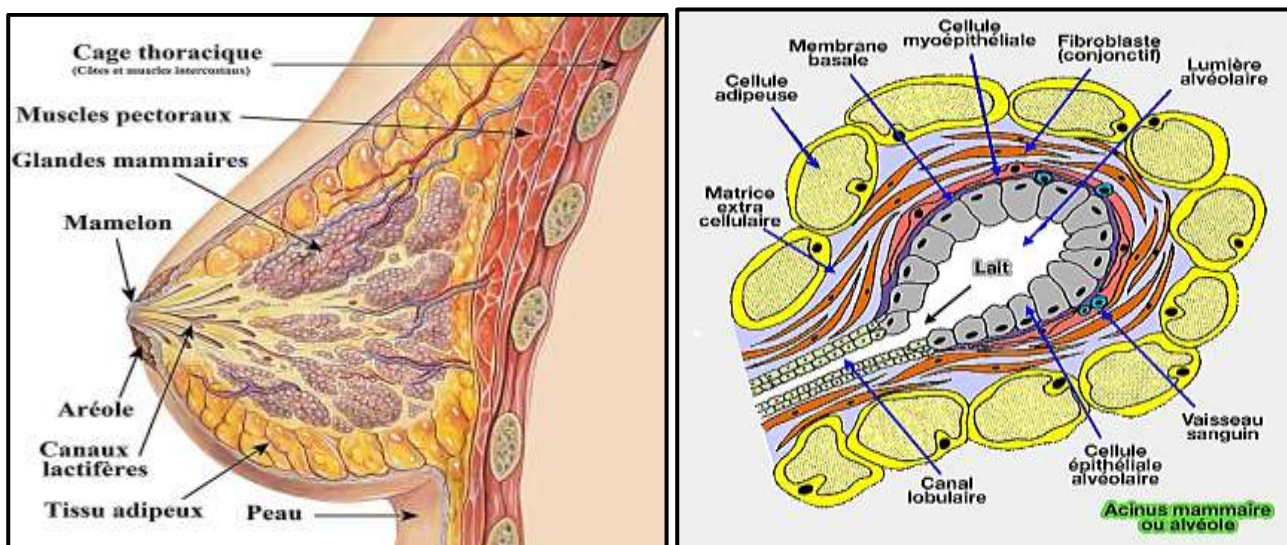


Figure 01 : anatomo-histologie du sein (**Traoré, 2008**).

1.1.2. Anatomie du sein en lactation

Le développement anatomique de la glande mammaire commence dès les premières semaines de la vie fœtale et suit les étapes hormonales de la vie de la femme : puberté, grossesse, allaitement, sevrage et ménopause. La structure anatomique fonctionnelle permettant la lactation n'est atteinte qu'au moment de la lactation (**Freund et al., 2005**). Le sein atteint sa pleine capacité fonctionnelle au moment de la lactation et, par conséquent, plusieurs changements internes et externes se produisent. Pendant la grossesse, la couleur de l'aréole s'assombrit et les glandes de Montgomery, qui sont une combinaison de glandes sébacées et de glandes à lait mammaires, augmentent de taille. Les sécrétions de ces glandes offrent une protection maternelle contre le stress mécanique de la succion et l'invasion pathogène. Il a été démontré que l'augmentation du nombre des glandes de Montgomery est associée à une augmentation de la prise de poids du nourrisson dans les 3 premiers jours après la naissance (**Geddes, 2007**).

1.1.3. Vascularisation du sein

Au niveau artériel, la partie externe du sein est vascularisée par : les branches de l'artère axillaire, l'artère thoracique latérale ainsi que l'artère acromiale. La partie interne du sein est vascularisée par : des rameaux perforants de l'artère thoracique interne et des rameaux des artères intercostales. La partie interne du sein est surtout vascularisée par la veine thoracique interne, et la partie externe du sein est par les branches de la veine axillaire.

1.1.4. Drainage lymphatique

Le drainage lymphatique mammaire comprend un réseau superficiel (cutané) drainant la peau de la région mammaire, et un réseau profond (glandulaire) drainant la glande mammaire elle-même. La voie de drainage axillaire recueille la lymphe du réseau superficiel et majoritairement celle du réseau profond (**Kane et al., 2013**). Il est important de connaître le drainage lymphatique du sein, car si le cancer est un cancer infiltrant, il peut atteindre les ganglions lymphatiques et engendrer par la suite le développement de métastases.

- Si le cancer se situe au niveau de la partie externe du sein, les cellules cancéreuses auront tendance à migrer vers les ganglions axillaires homolatéraux.
- S'il se situe au niveau de la partie supérieure du sein, les cellules cancéreuses auront tendance à migrer vers les ganglions supra-claviculaires.
- S'il se situe au niveau interne, les cellules cancéreuses auront tendance à migrer soit vers les ganglions thoraciques internes (C), soit vers les ganglions axillaires controlatéraux (**Belaid et al., 2010**).

1.1.5. Innervation sensorielle

L'innervation du sein et de la paroi thoracique antérolatérale provient des branches cutanées latérales et antérieures des deuxièmes à sixièmes nerfs intercostaux. La distribution et le trajet de ces nerfs sont complexes et variables. Les nerfs antérieurs ont un trajet superficiel dans les tissus sous-cutanés, tandis que les nerfs latéraux ont un trajet profond dans le sein. Le mamelon et l'aréole sont alimentés par les branches cutanées antérieures et latérales des 3^{èmes} à 5^{ème} nerfs intercostaux, le plus souvent le 4^{ème} nerf intercostal (**Geddes, 2007 ; Pandya et Moore, 2011**).

1.2. Histologie du sein

Les seins ont de la structure complexe, qui constitués des tissus graisseux contenant les glandes mammaires. Le sein est une glande exocrine hormonodépendante qui referme la glande mammaire (**Ghennou et al., 2016**). La glande mammaire contient plusieurs types cellulaires. Elle est composée de 15 à 20 lobes glandulaires, ce dernier contient de 20 à 40 lobules composés d'une multitude d'acini (alvéole). Dans la période d'allaitement ; la production du lait se fait par les lobules, et transporté par les canaux vers mamelon (**Verbek, 2010 ; Ghennou et al., 2016**). Les lobes glandulaires sont entourés par le tissu adipeux et séparés par les tissus conjonctifs, ainsi que les lobules sont entourés par le tissu conjonctif (**Catala et al., 2008**). Les acini sont groupés autour d'un canal alvéolaire de façon très dense. Plusieurs canaux alvéolaires se réunissent et forment un canal lobulaire, et l'accumulation de ces canaux lobulaires forment un galactophore (**Ghennou et al., 2016**). Le mamelon est le site de convergence des canaux galactophores, se derniers va s'élargissent pour formés les sinus lactifères, puis se contractent et débouchent au niveau des pores du mamelon (**Roux, 2013**).

1.3. Physiologie du sein

Le sein évolue selon les différents stades de la vie : la puberté, la grossesse, l'accouchement, l'allaitement et la ménopause.

1.3.1. Développement du sein

Avant la puberté, les conduits du sein du nouveau-né sont rudimentaires et présentent de petites extrémités en forme de massue qui régressent peu après la naissance. À la puberté, la glande mammaire se développe et fonctionne sous l'influence des facteurs de croissance et des hormones sexuelles telles que l'œstrogène et la progestérone fabriquées par les ovaires qui permet la formation des canaux et des lobules et la différenciation totale des lobules se fait que par la gestation (**Geddes, 2007 ; Sayah et Sebiat, 2018**).

Pendant la grossesse, le développement de la glande mammaire excessivement pour une production du lait maximale. Pendant l'allaitement, le volume des seins augmente à cause de la production du lait élevé par les cellules laticifères. À la ménopause, les seins s'affaissent à cause de la grossesse passée aussi moins fermes (**Bicar, 2018**).

1.4. Pathologies mammaires

1.4.1. Pathologies bénignes du sein

1.4.1.1. Pathologies kystiques

Les kystes sont définis comme une masse bien limitée, le kyste est le plus souvent bénin et ne provoquent pas un risque de cancer du sein. Touche la femme à partir de l'âge 35 ans et jusqu'à la ménopause. Il est constitué une cavité néoformée à contenu liquidien, possédant un revêtement propre dit épithélium. On distingue 3 types de kystes : simple, compliqué et complexe (**Lavoué et al., 2015**). Le kyste est la partie de la maladie fibrokystique appelée aussi une dystrophie. Il peut être solitaire (unique) ou multiple (**Tahari, 2008**).

1.4.1.2. Lésions inflammatoires

L'inflammation du sein ou bien mastite est une pathologie mammaire rare (moins de 1%), caractérisée par la rougeur du sein et chaud avec des douleurs souvent (**Lavoué et al., 2015**). La mastite peut être infectieuse, non infectieuse, maligne. Alors que l'abcès est défini comme une complication de la mastite, une collection de pus dans le sein (**Boutet, 2012**).

- **Mastite inflammatoire infectieuse non puerpérale** : ces mastites peuvent être infectieuses aiguës (abcès) qui peuvent être classées selon leur localisation en centraux et périphériques. Les mastites peuvent être péri-aréolaires ; elles surviennent chez les femmes jeunes avec un âge moyen de 40 ans et sont caractérisées par une rougeur douloureuse localisée péri-aréolaire et peuvent s'accompagner d'un écoulement au niveau du mamelon. Il y'a aussi les abcès périphériques qui sont les moins fréquents chez les femmes quand elle n'allait pas. Le sein caractérisé par une rougeur, chaud, augmentation de volume rapidement, des douleurs agressives avec une peau luisante (**Boutet, 2012**).
- **Mastite infectieuse chronique** : les abcès récidivants peuvent être secondaires à un abcès pas bien traité à cause de germes spéciaux (**Laas et al., 2015**).
- **Mastite inflammatoire non infectieuse** : Concerne uniquement des mastites granulomateuses qui peuvent être primitives (idiopathiques) ou secondaires à une autre pathologie (**Laas et al., 2015**).

- **Mastite granulomateuse idiopathique** : défini comme lésion inflammatoire rare qui peut se présenter comme une masse inflammatoire, la cause reste inconnue (**Boutet, 2012**).

1.4.1.3. Adénofibrome

Est une tumeur solide bénigne la plus fréquente de l'adolescente. Elle est caractérisée par une forme ronde, ferme, indolore et non fixée. Leur taille peut augmenter légèrement durant le cycle menstruel (**Boisserie-Lacroix et al., 2013 ; Bruant-Rodier et al., 2016**).

1.4.1.4. Adénofibrome « géant »

Une tumeur rare, mais plus fréquente chez l'adolescente caractérisée par une taille géant aussi sa croissance rapide. Il est présenté par 2 types soit classique définie par sa taille ou son poids (>500 g), soit de type juvénile qui contient un stroma particulièrement cellulaire (**Boisserie-Lacroix et al., 2013 ; Bruant-Rodier et al., 2016**).

1.4.1.5. Adénofibrome phyllode

Les Tumeurs Phyllodes du Sein (TPS) sont des tumeurs fibro-épithéliales rares. Elles sont caractérisées par une double prolifération épithéliale et conjonctive, ils sont des tumeurs solides, nodulaires (**Ngou Mve Ngou et al., 2005**). En 1981, la classification de l'OMS a distingué 3 catégories de TPS : bénignes (grade 1), borderline (grade 2) et malignes (grade 3) (**Bendifallah et Canlorbe, 2015**).

1.4.1.6. Papillomes (papillomatoses)

Le Papillome Intra-Canalaire (PIC) est une tumeur bénigne à l'intérieur d'un canal galactophore et deux couches de cellules épithéliales qui couvre un axe fibro-conjonctif (**Seror, 2021**). Il est de taille en moyenne de 1 à 2 cm. On distingue : les papillomes centraux appelés aussi les papillomes solitaires qui se développent dans la région intra-mamelonnaire. Les papillomes périphériques (dits aussi multiples) sont développés dans les Unités Terminales Ductulo-Lobulaires (TDLU). On a aussi d'autres types tels que : papillome intra-kystique, papillomatose juvéniles, hyperplasies canalaire micro-papillaires, papillome intra-canalaire atypique, papillome associé à un CCIS (**Abbou ou cherif, 2019**).

1.4.1.7. Tumeurs rares

Adénome,
Schwannome,
Calcification.

1.4.2. Pathologies malignes du sein

Sont rares pour les jeunes filles, la plus fréquente est le carcinome sécrétoire juvénile, aussi on a carcinome inflammatoire et le carcinome médullaire qui sont agressifs et rares (**Bruant-Rodier et al., 2016**). Le tableau suivant présente les différentes formes histopathologies du cancer du sein.

Tableau I : histopathologie du cancer du sein (**Bruant-Rodier et al., 2016**).

Cancers <i>in situ</i> (non infiltrants)	Cancers infiltrants
Carcinome Canalaire <i>In Situ</i> (ou intra-canalaire) (CCIS)	Carcinomes canaux infiltrants
	Carcinomes lobulaires infiltrants
	Carcinome médullaire
	Carcinome mucoïde
	Carcinome tubuleux
Carcinome Lobulaire <i>In Situ</i> (CLIS)	Carcinome apocrine
	Carcinome papillaire infiltrant
	Carcinome adénoïde kystique
	Carcinome sécrétant
	Carcinome métaplastique
	Maladie de Paget

2. Cancer du sein

Le cancer du sein est défini comme une croissance relativement autonome au niveau de la glande mammaire de tissu néoformé (**Traoré, 2008**). Il est le type de cancer le plus fréquent chez les femmes (**OMS, 2021**). Le CS humain est une maladie clonale, résulte à partir d'une série de mutations somatiques, acquises ou germinales, il est une seule cellule transformée (**Tahari, 2008**). On distingue deux formes typiques du CS :

- **Forme lobulaire** : qui est la forme la moins fréquente, se développe aux dépens des canaux galactophoriques.
- **Forme canalaire** : qui est la forme la plus commune, se développe aux dépens du reste de la structure galactophorique (**Keïta, 2018**).

2.1. Historique

Le cancer du sein est une maladie connue depuis les époques antiques, les premiers qui ont remarqué la maladie sont les Égyptiens antiques, et sa y a plus de 3500 ans. Les informations du cancer sont inscrites sur des papyrus qui découverte par *Edwin Smith* et *George Ebers*. Les papyrus contiennent la description du cancer comme un gonflement qui ne possède pas de traitement. Elle contient des classifications du CS et une description d'un traitement des 8 cas du cancer du sein qui basés sur la brulure des boutons au niveau des seins. Les hindous appliquaient de l'arsenic comme un traitement pour les tumeurs, mais la plupart des personnes empoisonnées par l'arsenic (**Bicar, 2018**). En l'an 460 av. J.-C, le père de la médecine occidentale *Hippocrate* mettre les *karkinos* comme un nom du cancer à cause de la forme des tumeurs qui contient les pieds d'un crabe. En l'an 200, le médecin Galen a proposé que l'excès de la bile noire soit un facteur premier du cancer comme Hippocrate (**Razali, 2018**). Après, au XVII^{ème} siècle pour les médecins la maladie est bien connue et définie comme un dysfonctionnement des liquides (sang, lymph), pour les traitements disponibles alors : le scalpel ou un cautère, une tache brulée par une tige métallique chauffée ou bien un produit chimique pour l'éliminer. La femme de Louis XIII et mère de Louis XIV sont meurent à cause de la maladie. Au XIX^{ème} siècle, le cancer devient un peu bien compréhensible par les médecins. La diffusion de la maladie passe d'abord par les structures adjacentes au sein puis les ganglions lymphatiques qui provoquent une mastectomie radicale du sein.

Au début du XX^{ème} siècle, les traitements des cancers va modifiées comme : la mastectomie qui utilisée dans nos jours qui inventer par *Patey* en 1948 ; aussi la découverte du radium pour l'utiliser dans la radiothérapie, ensuite la tumorectomie est suivie de radiothérapie qui indique un taux de survie de 49%. La chimiothérapie découverte suite à l'usage du gaz moutarde dans les deux guerres mondiales qui sera utilisée par les médecins militaires américains dans les traitements des cancers dès 1944. Finalement, ce n'est qu'avec la découverte de l'ADN dans les années 50 que nous avons pu commencer à comprendre le rôle de la génétique, aussi la reconstruction mammaire (**Nait Behloul, 2018**).

2.2. Épidémiologie

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. En 2011, il était responsable de 5178 décès chez les femmes d'âge plus de 75 ans (**Hiron, 2015**). Dans le monde, chaque année, plus de 1 million de nouveaux cas apparaissent, soit 30% des nouveaux cas de cancers féminins dans les pays industrialisés (**Geffroy-Bellan, 2010**).

En 2012, 1 674 000 nouveaux cas (2 millions en 2018), représentant 25% des cancers féminins, dans les régions les plus développées 788 000 cas et 883000 dans celles en développement (**Sancho-Garnier et Colonna, 2019**).

Il est le plus diagnostiqué chez les femmes dans 140 des 184 pays, étudiés par GLOBOCAN dans le monde. L'incidence a augmenté de 2008 à 2012 de plus de 20% et la mortalité de 14%. Dans la plupart des régions du monde l'incidence est en augmentation, mais le taux les plus élevées dans les régions plus développées probablement à cause de dépistage organisé et les meilleurs accès aux structures de santé, alors que pour la mortalité est beaucoup plus élevées dans les régions non développées à cause de la détection tardive (**Dufrois, 2018**).

En France, en 2012, le nombre de nouveaux cas diagnostiqués à plus de 48 600 qui représente 31,5% des cancers féminins ; dans la même année, le nombre de mortalités était de l'ordre de 11 600 soit 19% de la mortalité par cancer féminin. La France a situé ainsi en 3^{ème} position du taux d'incidence de l'Europe et du taux de mortalité représente + 2,5%. Les taux de l'incidence et de la mortalité varient en fonction d'âge, où les taux d'incidences augmentent de façon irrégulière en fonction de l'âge en 45, 70 et 85 ans, donc est un facteur de risque pour le cancer du sein (**Sancho-Garnier et Colonna, 2019**).

En Algérie, le cancer est actuellement l'un des principaux problèmes de santé publique. Des études montrent une incidence significativement augmentation significative de l'incidence chez l'homme et chez la femme. Cette augmentation est due à la transition épidémiologique, marquée par l'évolution démographique, l'augmentation de l'espérance de vie, la transformation de l'environnement, les changements de vie et l'alimentation, en particulier l'augmentation du tabagisme. Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme. Il représente 59% de toutes les tumeurs de la femme. Selon le registre, les nouveaux cas de cancer étaient au nombre de 41250 dont 22540 femmes et l'âge médian au moment du diagnostic est de 47 ans (**Hamdi Cherif et al., 2015**).

2.3. Classification

2.3.1. Classification histologique

La classification actuellement utilisée est la classification de l'OMS 2012. Les cancers et les tumeurs malignes représentant la plus grande majorité des tumeurs malignes du sein. Les tumeurs malignes non carcinomateuses (sarcomes, lymphomes malins non hodgkiniens primitifs, métastases intra mammaires) sont rares (moins de 1% des cancers du sein) (**Hamdi et Merzouk, 2017**).

2.3.1.1. Carcinomes non-infiltrants (carcinome *in situ*)

La prolifération épithéliale maligne est dans la lumière soit des acini situés dans les lobules : carcinome intra-lobulaire (10 à 15%), soit du canal galactophorique : carcinome intra-canaux (85 à 90%) des carcinomes *in situ*, mais la membrane basale est toujours respectée. Il n'a pas d'infiltration (**Hamdi et Merzouk, 2017**). À partir de là, il existe deux modèles :

a. Carcinome canalaire *in situ*

Selon l'OMS, le Carcinome Canalaire *In Situ* (CCIS) est une lésion présente à l'intérieur d'un canal, caractérisée par l'augmentation cellulaire, et des penchants inhérents, des atypies cellulaires légères à remarquer. Mais non obligatoire vers un carcinome mammaire infiltrant. Pour le moment, la typologie de ces carcinomes est basée sur la présence de nécrose, type d'architecture et le grade nucléaire (**Chahbouni, 2009**). Pour cette entité, la présence ou l'absence de nécrose doit être clarifiée : comédonécrose où la zone de nécrose est centrale, linéaire en section longitudinale, nécrose ponctuée où la nécrose est non linéaire en section longitudinale. Sur le plan architectural, il existe plusieurs types de CCIS : comédo-carcinome, cibroforme, de type micro-papillaire ou de type massif. Selon le grade nucléaire, il existe trois grades :

- **Noyaux de bas grade** : noyaux d'une taille double de la taille des hématies avec une chromatine fine et des nucléoles ou mitoses rarement et un aspect monotone.
- **Noyaux de haut grade** : noyaux pléomorphes d'une taille supérieure à 2,5 fois de taille des hématies avec une chromatine hétérogène, ayant de multiples nucléoles.
- **Noyaux de grade intermédiaire** : Il ne correspond à aucun des grades 1 et 3 (**Chahbouni, 2009**).

b. Carcinome lobulaire *in situ*

Le Carcinome Lobulaire *In Situ* (CLIS) est une tumeur constituée d'une reproduction unifiée et un arrangement de petites cellules rondes, et non cohésives. Il est rarement que sont nucléoles, leur noyau est rond et son cytoplasme est rare et il peut contenir une sécrétion de la membrane muqueuse (**Chahbouni, 2009**).

2.3.1.2. Carcinome infiltrant (invasif)

Les carcinomes invasifs se sont des cancers qui va conquérir le tissu mammaire vers la membrane basale. Il a été constaté que la tumeur s'était propagée et que son origine était l'unité périphérique canalaire lobulaire. De nombreux types de tissus, même si la grande majorité des cancers étaient de type canalaire, cependant ils sont décrits (**Verbeke, 2010**).

Ils représentent la majorité des cancers du sein, à un taux de 98%. Le plus souvent ce sont les formes canalaire (75%) et lobulaire (4 à 11%). Les autres entités, beaucoup plus rares, sont : les carcinomes tubuleux, mucineux, médullaires, apocrines, adénoïdes, cribriformes et inflammatoires (Verbeke, 2010).

2.3.2. Classification clinique

La classification différente des cancers du sein et le degré de leur développement local et métastatique sont réalisés selon des étapes bien définies, en fonction de l'apparence des cellules, et ces stades sont résumés par l'indice TNM (Tumor Node Metastasis) où la lettre T indique la taille de la tumeur primaire, la lettre N indique les anomalies des ganglions lymphatiques et le M est la présence ou non de métastases (Chahbouni, 2009). Cette classification est proposée par Pierre Denaix qui se base sur le principe de l'extension anatomique par la clinique et l'histologie. Elle a été retenue comme base de classification par le comité de nomenclature et de statistique de l'UICC (Union for International Cancer Control) (Yahia, 2011). Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté cTNM et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté pTNM (Hamdi et Merzouk, 2017).

2.4. Facteurs de risque

Le cancer du sein occupe la cinquième cause de décès par cancer, ainsi que les causes du cancer du sein sont multiples, en raison de l'augmentation de son incidence devient une préoccupation majeure de santé dans le monde (Classe, 2016).

2.4.1. Facteurs de risque personnel

a- Âge

L'âge est le facteur du risque le plus important, avec l'âge l'incidence du cancer du sein augmente rapidement de 20 ans jusqu'à 50 ans, aussi après la ménopause, mais de la façon lente (Merviel *et al.*, 2011). La maladie est rare chez les femmes moins de 30 ans (Le Corgne, 2016).

b- Sexe

Le cancer du sein touche les femmes, il peut être observé chez des hommes, mais à un pourcentage faible presque 1% (Bicar, 2018).

2.4.2. Facteurs hormonaux

a. Facteurs hormonaux endogènes

- **Allaitement** : l'allaitement a un effet protecteur contre le risque du cancer du sein et plus la durée de l'allaitement est longue, plus le risque du cancer du sein chez les femmes diminue. L'apparition et le développement du CS sont réprimés par la diminution de l'œstrogène par la lactation et augmentation de la production de la prolactine (Nkondjock et Ghadirian, 2005).
- **Âge aux premières règles et à la ménopause** : l'âge précoce aux premières règles ou une ménopause tardive est un facteur du risque du cancer du sein chez les femmes. Le risque augmente pour les femmes dont la ménopause survient après l'âge de 55 ans, que pour les femmes ménopausées avant 45 ans (Classe, 2016).
- **Grossesse et la parité** : la parité est l'un des facteurs les plus importants, l'effet protecteur de la grossesse augmente avec le nombre d'enfants et l'âge précoce de la première grossesse. Ainsi, une première grossesse avant 30 ans diminue de 25% le risque par rapport à une femme qui n'a pas eu d'enfant. Une différenciation accélérée du tissu mammaire est faite lors de la grossesse aussi une prolifération rapide de l'épithélium (Le Corgne, 2016).

b. Facteurs hormonaux exogènes

- **Contraceptifs oraux** : l'augmentation de la prise des contraceptifs oraux chez les femmes favorise le risque du cancer du sein de 25%, mais diminue avec la durée depuis l'arrêt de la consommation, alors que l'utilisation tardive de ces médicaments provoque une augmentation du risque du cancer du sein (Nkondjock et Ghadirian, 2005).
- **Traitement hormonal substitutif (THS)** : le traitement hormonal substitutif de la ménopause augmente le risque du cancer du sein par une association œstroprogestative et plus la durée d'utilisation du traitement augmente plus le risque augmente (Sancho-Garnier et Colonna, 2019).

2.4.3. Facteurs environnementaux, démographiques et sanitaires

a- Exposition aux radiations ionisantes

Le sein est l'un des organes les plus sensibles surtout aux effets des radiations. La femme avant l'âge de 40 ans, lorsqu'elle est exposée aux radiations ionisantes augmente le risque de cancer du sein parce que ces radiations permettent d'endommager l'ADN et ses constituants (Le Corgne, 2016).

b- Maladies bénignes du sein

Elles constituent un facteur de risque de CS. Ces maladies divisées histologiquement 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 (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

c- Densité mammographie

Plus le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie augmente plus le risque de cancer du sein augmente aussi. Le risque est multiplié de 2 à 6 fois lorsque les femmes ayant des seins denses en mammographie (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

2.4.4. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition**a- Surpoids et obésité**

L'obésité et le surpoids diminuent le risque de cancer du sein avant la ménopause mais l'augmentent au-delà. La perte de poids ne pas forcément réduire le risque de cancer du sein (Bicar, 2018).

b- Activité physique

Un rôle protecteur et important de l'activité physique qu'elle soit professionnelle ou domestique. Une activité physique intense diminuée le risque de cancer du sein, mais pour la jeune fille peut perturber et retarder la puberté et même diminuer le taux d'hormones circulantes (Cordina-Duverger, 2015).

c- Tabac

Le tabac est une importante source de substances carcinogènes. En 2005, une méta-analyse publiée qu'il y a un lien entre le tabac actif et passif et le risque de cancer du sein que soit pré et post-ménopauses. 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 (Sancho-Garnier et Colonna, 2019).

d- Alcool

Le risque augmente en cas de consommation d'alcool est de 30% et augmenter de 7% pour 10g consommés par jour (**Merviel et al., 2011**). En 2017, selon le WCRF (World Cancer Research Fund International) peut considérer le rôle de l'alcool comme convaincant dans les cancers du sein post-ménopausique et pré-ménopausique (**Sancho-Garnier et Colonna, 2019**).

2.4.5. Facteurs génétiques

On peut les classer en deux catégories

- **Facteurs de prédisposition génétique à forte pénétrance** : certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Les gènes sont *BRCA1* et *BRCA2* (BReast CAncer gene) qui jouent un rôle dans la réparation de l'ADN.
- **Facteurs génétiques à faible pénétrance** : qui sont des polymorphismes génétiques relativement fréquents dans la population qui entraîne individuellement un risque de cancer du sein faible (**Cordina-Duverger, 2015**).

2.5. Symptomatologie clinique et biologique

Les symptômes du cancer du sein peuvent apparaître soudainement et sont différents d'une personne à l'autre. Les signes cliniques peuvent être absents et la lésion peut être découverte fortuitement sur un examen mammographique ou échographique. Le cancer peut également être découvert devant une masse du sein, un sein rouge, inflammatoire, des anomalies du revêtement cutané, des ganglions axillaires, un eczéma du mamelon, un écoulement du mamelon (**El Yakoubi, 2019**). Des examens paracliniques sont alors pratiqués. Ces examens comportent une mammographie bilatérale et une échographie mammaire bilatérale. Dans certains cas une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) complémentaire peut être demandée par l'équipe pluridisciplinaire. Des examens cyto/histologiques sont fondamentaux pour établir le diagnostic de cancer. Il peut être proposé selon les cas une biopsie sous échographie ou une macro-biopsie sur une antenne de mammographie dédiée (**Kaddouri et Hasni, 2020**). L'objectif du bilan diagnostique initial est de confirmer la suspicion diagnostique et préciser le type histologique de la tumeur. Il vise également à recueillir les éléments nécessaires pour guider la décision thérapeutique et préciser le stade du cancer selon la classification du cancer, selon le stade de la classification internationale cTNM et les autres critères pronostiques.

Le bilan d'extension peut se faire soit avant la chirurgie si le stade est avancé soit le plus souvent après la chirurgie. Il comportera en fonction des caractéristiques de la maladie un scanner du thorax et de l'abdomen et d'une scintigraphie osseuse. Dans certains cas un TEP (Tomographie par Émission de Positrons) scanner (**El Yakoubi, 2019**).

2.6. Pronostic

Le pronostic est pour le but de définir un traitement adapté et approprié au degré de gravité de la maladie. Il est appliqué à l'évolution possible de la maladie. Il porte sur la connaissance anticipée de l'évolution d'une maladie donnée au stade où elle se trouve au moment du diagnostic (**Belhafiane et Khouchani, 2015**). Les facteurs pronostiques de cancer du sein sont classés ordre décroissant d'importance :

- **Statut ganglionnaire** : le facteur pronostique le plus fort.
- **Taille tumorale** : il est associé au statut ganglionnaire, il permet de prédire de façon relativement précise la survie à 5 ans. Les deux facteurs précédents permettent l'établissement du stade TNM.
- **Présence ou pas de signes inflammatoires** : le signe inflammatoire du cancer du sein représente un facteur pronostique très important.
- **Grade histologique de SBR (Scarff Bloom et Richardson)**
- **Récepteurs hormonaux** : les récepteurs à l'œstrogène et surtout à la progestérone sont des facteurs prédictifs de la survie d'après plusieurs études.
- **Âge** : le risque augmente chez les patientes de moins de 35 ans et très difficile à soigner car il y a une prédisposition héréditaire.
- **Autres** : il y a aussi d'autres facteurs comme le type histologique, les marqueurs de prolifération, les embolus tumoraux, l'amplification des gènes *HER2*, *p53*, etc. (**Belhafiane et Khouchani, 2015 ; Sakhri, 2015 ; Elhadri, 2018**).

2.7. Dépistage

L'objectif du dépistage du cancer du sein est de détecter les lésions malignes aux stades précoces afin de réduire la mortalité. Dans la plupart des études, on note que l'efficacité de ce test chez les patients de plus de 50 ans, après quatre ans de dépistage, il y a aussi une augmentation de la survie. Les patients âgés de plus de 70-75 ans sont exclus de l'examen en raison d'autres maladies (**Dialla, 2014**). Différentes approches sont utilisées pour le dépistage :

- **Auto-Examen des Seins (AAS)** : depuis 1970, des campagnes de sensibilisation et de recommandations ont été lancées afin d'améliorer la détection du cancer du sein, dont elle pourra traiter à un stade précoce, afin que chaque femme ait une capacité sans aucune aide, et à la fin du cycle mensuel, si des symptômes ou signes anomaux apparaissent elle informe son médecin.
- **Examen Clinique des Seins (ECS)** : il s'agit d'une consultation mammaire qu'un professionnel de la santé effectue par un examen des seins et des zones ganglionnaires lymphatiques afin d'identifier tout changement dans les tissus mammaires. Le médecin effectue des conseils individuels, surveille l'examen et recommande de renforcer la prévention en combinant le ECS avec d'autres stratégies de prévention.
- **Mammographie** : grâce à la mammographie, il peut révéler une tumeur dont la taille est inférieure à 34 cm, et c'est la meilleure méthode pour la détection précoce et le traitement du cancer. Il s'agit d'une radiographie consistant à comprimer les seins jusqu'à ce qu'ils soient immobilisés et exposez-les à une faible dose de rayons X, ce qui permet au radiologue de photographier les structures mammaires (lésion bénigne ou maligne). Malgré les avantages de cet examen, des inconvénients ont été observés, parmi lesquels un diagnostic excessif de cancer du sein, des résultats faussement négatifs (**Khelifi, 2019**).

2.8. Prise en charge thérapeutique

Le but du traitement du cancer du sein est pour obtenir la plus grande probabilité de guérison et aussi pour augmenter la chance de survie ; tout ça pour une qualité de vie bien (**Bicar, 2018**). Le choix du traitement dépend du cancer lui-même (type, stade, grade, etc.), et aussi l'état de santé du patient (âge, comorbidités) (**Wolff, 2018**). Les moyens de traitement sont :

2.8.1. Traitements localisés

a- Chirurgie

C'est le traitement de référence du cancer du sein pour le but d'obtenir une résection complète de la tumeur. On peut proposer deux types de chirurgie :

- **Chirurgie conservatrice**, dite aussi « tumorectomie », dont le but d'éliminer uniquement la tumeur, permet de conserver le sein qui reste un critère esthétique important pour la femme.
- **Chirurgie non conservatrice**, dite aussi mastectomie : réalisée dans le cas où les tumeurs sont multifocales et/ou de grande taille, permet de pratiquer une ablation complète du sein atteint (**Jahanmohan, 2019**).

Lors de la chirurgie des cancers du sein, parfois il est nécessaire d'éliminer un ensemble de ganglions lymphatiques, dit « curage axillaire » pour diminuer le risque de récurrence de la maladie et d'enlever les cellules cancéreuses (Carayol, 2014). Si la lésion initiale est trop importante, une chimiothérapie néoadjuvante avant la chirurgie pour le but de réduire la taille de la tumeur et pour faciliter leur résection est utilisée (Jahanmohan, 2019).

b- Radiothérapie

Est un traitement locorégional proposé en cas de traitement conservateur ; utilisé pour détruire les cellules cancéreuses par des rayonnements ionisants. Elle est utilisée sur les carcinomes *in situ*, les carcinomes infiltrants et peut aussi sur des cancers métastatiques (Colin, 2013). Il existe trois types de radiothérapie lesquels :

- **Radiothérapie externe** : la plus utilisée, par des rayons qui traversent la peau jusqu'à atteindre le tissu ciblé.
- **Radiothérapie interne (curiethérapie)** : par des rayons placés directement au niveau de la zone ciblée et donc à l'intérieur du sein.
- **Radiothérapie peropératoire** : elle est peu utilisée, permet d'utiliser l'irradiation directement sur la tumeur pendant la chirurgie (Jahanmohan, 2019).

2.8.2. Traitements systémiques

a- Chimiothérapie

On utilise une chimiothérapie après le traitement chirurgical dans le cas où une atteinte métastatique ganglionnaire axillaire ou l'absence d'expression des récepteurs hormonaux (Geffroy-Bellan, 2010). Bien que, elle est relativement efficace, mais provoquer des toxicités à cause de manque de sélectivité ainsi des effets secondaires qui conduit la chute des cheveux, vomissement... etc. (Colin, 2013). Les grandes catégories de médicaments en chimiothérapie sont :

- Les inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques (le 6-mercaptopurine),
- Celles réagissant avec l'ADN (la doxorubicine et l'épirubicine),
- Celles réagissant avec les protéines comme la tubuline (vinblastine et paclitaxel).

b- Hormonothérapie

La diminution des concentrations des hormones grâce à l'hormonothérapie provoque le ralentissement de la croissance et l'élimination des cancers hormono-dépendants. Il est proposé dans le cas des tumeurs hormonosensibles (œstrogène, progestérone). Il y a aussi les thérapies ciblées comme trastuzumab (Herceptin®) ciblant spécifiquement le récepteur HER2 (Wolff, 2018).

CHAPITRE II

OBÉSITÉ

1. Définition

L'OMS définit le surpoids et l'obésité comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé ». Le plus souvent, l'obésité est estimée par le poids, mais il faut noter qu'il n'y a pas de stricte équivalence entre poids et obésité puisque dans le poids interviennent, outre la masse grasse, le tissu osseux, l'eau et le muscle (OMS, 2021). L'obésité est définie par l'Indice de Masse Corporelle (IMC), aussi appelé indice de Quételet ou en anglais Body Mass Index (BMI). Cet indice fournit une estimation indirecte de l'adiposité à partir de deux mesures anthropométriques simples : le poids et la taille. L'IMC est calculé en divisant le poids de la personne par le carré de sa taille (kg/m²) (Schlienger, 2010). Si l'indice est compris entre 25 et 30, on parle de surpoids. Lorsqu'il est supérieur ou égal à 30 l'individu est considéré comme obèse. Au-delà de 40 kg/m², l'individu présente une obésité morbide (Abbes, 2017 ; Pachot, 2009) (tableau).

Tableau II : interprétation de l'IMC (OMS, 2021).

IMC	IMC<16,5	16,5<IMC<18,5	18,5<IMC<25	25<IMC<30	30<IMC<35	35<IMC<40	40<IMC
État	Dénutrition	État de maigreur	Corpulence normale	Surpoids	Obésité modérée	Obésité sévère	Obésité morbide

2. Formes d'obésité

Dès 1956, Vague et coll., ont classés l'obésité en deux formes, selon l'emplacement de la graisse (Daoudi, 2016).

2.1. Obésité androïde (abdomino-mésentérique)

C'est une obésité qui touche la plupart des hommes, et elle représente l'accumulation de tissu adipeux qui entoure les organes internes, c'est-à-dire l'abdomen, et elle donne la forme d'une pomme (Touil, 2017). Cette forme d'obésité est associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire (athérosclérose) ainsi que de métabolisme (diabète) ou de maladie hépatique (Daoudi, 2016).

2.2. Obésité gynoïde (fessio-crurale)

C'est une obésité qui touche particulièrement les femmes. La graisse s'accumule au niveau la région fémorale fessière (Daoudi, 2016). C'est une forme dans laquelle les personnes atteintes peuvent être exposées au risque de développer des problèmes articulaires ou une insuffisance veineuse (Touil, 2017). On distingue deux tissus selon la distribution de la graisse :

- **Le tissu adipeux sous-cutané** : on le trouve souvent dans l'obésité gynoïde chez les femmes. Il se situe surtout sur les hanches, les cuisses et les fesses.
- **Le tissu adipeux viscéral** : on le trouve dans l'obésité androïde des hommes. Il se situe sur l'abdomen (**Daoudi, 2016**).

3- Mesures d'obésité

L'IMC, aussi appelé indice de Quételet, est l'outil de mesure le plus simple et le plus largement utilisé pour évaluer le degré d'obésité (**Sanchez, 2019**). Cependant, ce simple rapport poids/taille, n'est pas suffisant pour évaluer un risque de morbidité chez la personne obèse. Il existe donc d'autres indicateurs de surpoids comme le rapport tour de taille/tour de hanches. Il doit être inférieur à 1 chez l'homme et à 0,85 chez la femme (**Touil, 2017**). Ces indices sont complémentaires puisque l'homme et la femme ne présentent pas un profil de répartition de la masse grasseuse identique. En effet, chez l'homme elle s'accumule généralement sur l'abdomen et le thorax où l'on parle d'obésité androïde (en forme de pomme) tandis que la masse de graisse se répartit préférentiellement sur les hanches et les cuisses chez la femme qui présente alors une obésité gynoïde (en forme de poire) (**Blouin et al., 2008**). De ce fait, et au-delà de la classification établie sur la base de l'IMC, les spécialistes évaluent également les risques qu'encourt une personne obèse en fonction de la répartition de sa masse grasseuse. L'obésité est dite androïde lorsque le corps stocke la masse grasseuse dans sa partie supérieure. Cette répartition est particulièrement inquiétante, puisqu'elle se lie souvent à des maladies graves telles que le diabète, l'hypertension artérielle, l'excès de graisses dans le sang ou les maladies cardiovasculaires. La forme gynoïde de l'obésité est caractérisée par un stockage de l'excédent de masse grasseuse dans la partie inférieure. Moins dangereuse que la précédente, elle peut néanmoins, chez les personnes les plus touchées, causer des problèmes articulaires et circulatoires (**Pathak, 2007**).

4- Causes

L'étiologie de l'obésité est multifactorielle avec une prédominance des facteurs environnementaux sur les facteurs génétiques. Il y a 30 ans, *Pierre Aimez* avait déjà proposé cette élégante formule : « l'hérédité prédispose, l'environnement propose, la psychologie impose ». Dans les facteurs de développement de l'obésité, on retrouvera donc des facteurs génétiques, mais aussi des facteurs environnementaux et psycho-sociaux. Combinés à une balance énergétique positive (excès d'apports ou défauts de dépenses), ces facteurs vont entraîner un gain progressif de masse grasse, qui peut aboutir à une obésité (**Apfeldorfer, 2001**).

4.1. Facteurs génétiques

Dans de très rares cas, la génétique seule sera responsable de l'obésité et l'environnement ne sera pas impliqué. Ainsi, seulement 6 atteintes monogéniques ont été identifiées comme responsables d'obésité pour moins de 150 individus. Dans la plupart des cas, l'obésité est le résultat de l'interaction gènes/environnement. Cette interaction peut être illustrée par l'image suivante : « la génétique constitue la gâchette du fusil armé et l'environnement représente le doigt pressant sur cette gâchette » (Pigeyre, 2010 ; Oussaada *et al.*, 2019).

4.2. Facteurs environnementaux, psychologiques et sociaux

L'alimentation implique également les aspects sociaux, culturels et émotionnels de la vie quotidienne. Ainsi, les habitudes familiales, les sollicitations professionnelles, l'arrêt du tabac, un état anxiodépressif sont autant de facteurs qui vont conditionner la prise alimentaire. De plus, la surabondance des produits alimentaires attirants et accessibles à tous a également contribué au développement de l'obésité (Oussaada *et al.*, 2019). La qualité nutritionnelle joue un rôle très important comme un facteur d'obésité tel que : la consommation élevée de matières grasses surtout l'animale, les sucres simples, une diminution de consommation de fibres (Jacobi *et al.*, 2010). Une relation inverse entre l'obésité et l'activité physique. Le manque d'activité physique est à cause de la nature sédentaire comme l'urbanisation, l'évolution des modes de transport ...etc. (Jacobi *et al.*, 2010). Des effets positifs d'activité physique comme la protection contre l'obésité, diminuer le bilan énergétique, un rôle dans la régulation physiologique du poids, ainsi qu'un rôle sur la composition corporelle, les capacités fonctionnelles (Abbes, 2017).

4.3. Déséquilibre de la balance énergétique

Quels que soient la susceptibilité génétique, l'environnement et la situation psychologique de l'individu, la prise de poids ne peut survenir que s'il existe au préalable, et de façon prolongée, un déséquilibre du bilan énergétique et donc un excès des apports alimentaires par rapport aux dépenses. Un excès d'apport n'a pas besoin d'être important pour entraîner une prise de poids. Un bilan énergétique très faiblement positif cumulé sur des années peut être à l'origine d'un gain de masse grasse de plusieurs kilos. De même, si la dépense énergétique diminue, et que l'apport reste inchangé, la balance énergétique sera positive et pourra entraîner une prise de poids (Oussaada *et al.*, 2019).

5. Conséquences d'obésité

Le tissu adipeux n'est pas un simple site de stockage énergétique, mais un tissu endocrine. Les propriétés du tissu adipeux (mécaniques et sécrétoires) et sa localisation (périphérique ou viscérale) sont l'origine de complications distinctes (mécaniques, métaboliques ou inflammatoires). L'obésité est à la fois une pathologie d'organe du fait des altérations de la structure du tissu adipeux, et une pathologie systémique en raison de ses effets à distance (**Oussaada et al., 2019**).

Les complications de l'obésité (ou même de la surcharge pondérale) sont multiples. Elles peuvent être d'ordre cardio-vasculaire (hypertension artérielle, accident vasculaire cérébral), respiratoire (dyspnée, asthme), mécanique (gonarthrose, lombalgies), digestif (hernie hiatale, reflux gastro-œsophagien), endocrinien (diabète de type II, troubles de l'ovulation) et cancéreuses (cancers du sein, des ovaires). Certaines de ces complications sont donc bénignes, mais peuvent altérer plus ou moins fortement la qualité de vie de ces patients (arthrose, lombalgies, dyspnée, reflux gastro-œsophagien), d'autres engendrent un risque de mortalité accrue parmi la population adulte obèse (cardio-vasculaires, cancers, etc.) (**Malnick et Knobler, 2006**).

Les complications associées à l'obésité sont différentes d'un sujet à l'autre et dépendent de son âge, de la répartition et de l'ancienneté de la surcharge pondérale, des éventuels autres facteurs de risque cardiovasculaires, de la prédisposition génétique à certaines pathologies comme le diabète de type 2, ou encore de facteurs sociaux. Ensuite, parce que les inconvénients de l'excès de poids ne se limitent pas aux aspects somatiques, mais concernent également la sphère psychologique. Les liens physiopathologiques entre l'obésité et ses complications doivent être pris en considération (**Rasouli et Kern, 2008**).

Ainsi, selon Ciangura *et al*, l'espérance de vie serait réduite de 2 à 4 ans pour un IMC compris entre 30 et 35 et de 8 à 10 ans pour un IMC compris entre 40 et 45, ce qui est comparable à l'excès de mortalité lié au tabac (**Ciangura et al, 2011**). Chaque année, l'OMS estime que plus de 2,8 millions de personnes meurent et cela est dû à des maladies associées à l'obésité, et donc les conséquences sont nombreuses et différentes (**Sanchez, 2019**).

5.1. Maladies cardiovasculaires

Aujourd'hui, parmi les principales causes de décès chez les personnes obèses, on trouve les maladies cardiovasculaires ; l'IMC augmenté est considéré comme un facteur de risque d'hypertension artérielle, d'infarctus du myocarde, de maladie coronarienne et de mort subite. Il existe deux principales maladies cardiovasculaires qui sont :

- **Les maladies vasculaires cérébrales** : responsables d'environ 25% des décès.
- **Les cardiopathies ischémiques** : responsables de 27% des décès liés à l'appareil circulatoire.

Comme la prise de poids a également d'autres effets néfastes sur le système cardiovasculaire, la plupart des décès surviennent chez les hommes et les femmes après 65 ans (Miegueu, 2012).

5.2. Pathologies respiratoires

Sur le plan respiratoire, l'obésité entraîne une atteinte restrictive, des modifications de la mécanique ventilatoire et une altération de la commande respiratoire. Outre le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil, l'obésité est associée à deux autres pathologies respiratoires. D'une part, des données épidémiologiques et animales révèlent un lien de causalité probable entre obésité et asthme. D'autre part, l'obésité morbide est liée, via une altération de la commande respiratoire impliquant notamment la leptine, à une hypoventilation alvéolaire diurne et nocturne définissant le syndrome obésité-hypoventilation (Hernandez, 2016).

5.3. Pathologies métaboliques

Les troubles métaboliques responsables du développement de maladies cardiovasculaires, qui comprennent des modifications des particules de Lipoprotéines de Basse Densité (LDL), en plus de lipoprotéine B, et ces troubles sont associés à l'obésité à l'intérieur de l'abdomen. Les acides gras, qui sont impliqués dans l'athérosclérose et dégradation des grandes artères (Miegueu, 2012). Il existe des complications qui sont liées à une obésité abdominale et soutenue par une inflammation de bas grade et une résistance à l'insuline : dyslipidémie, diabète de type 2 et hypertension artérielle (Hernandez, 2016).

5.4. Pathologies de l'appareil locomoteur

L'obésité a également un effet sur le système musculo-squelettique, c'est-à-dire sur l'ensemble du corps, où une distinction doit être faite entre une charge accrue sur le système musculo-squelettique et l'effet des changements métabolique (l'effet de la prise de poids). Il est possible que ces deux mécanismes aient des effets opposés. Parmi les maladies les plus couramment associées au ce système on trouve : ostéoporose, obésité sarcopénique et l'arthrose (Dechaumet, 2017).

CHAPITRE III
CANCER DU SEIN
ET OBÉSITÉ

1. Obésité et cancers

1.1. Constat épidémiologique

Le rapprochement entre l'incidence des pathologies cancéreuses dans les différentes populations et ethnies à l'échelle mondiale illustre bien le rôle important joué par l'environnement, dont le style alimentaire et l'activité physique qui conditionnent l'IMC, sur l'apparition de nombreux cancers. En effet, d'après les données de l'OMS, la fréquence des cancers est plus de dix fois supérieure dans les pays développés et est intimement corrélée aux apports énergétiques, à la sédentarité et à l'IMC (**IARC, 2021**). Ces observations, relativement biaisées par une différence de longévité distincte dans ces pays-là, ont été à l'origine de nombreux travaux de recherche dont l'objectif était, d'une part, de préciser la nature des cancers favorisés par un IMC excessif et, d'autre part, de déterminer un « style » alimentaire potentiellement protecteur (**Willett, 2000**).

Plusieurs études publiées ces dernières années rapportent l'existence d'un rapport démontré entre obésité (et dans certains cas le surpoids) et l'accroissement de risque de cancers. Sur l'échelle mondiale, 3,6% des nouveaux cas de cancers chez les adultes de 30 ans et plus sont imputables à l'obésité ou au surpoids, soit 481 000 nouveaux cas en 2012. En 2015 en France, il a été estimé que 5,4% des cancers (18 600 nouveaux cas) sont dus à une surcharge pondérale (**Lauby-Secretan et al., 2019**).

Il a été constaté, et ce à l'échelle mondiale, que les femmes sont la population la plus touchée par les cancers liés à l'obésité (**Ly et al., 2015**). En 2016, il a été estimé que 9% des cancers dans la population féminine d'Amérique du Nord, de Europe et du Moyen-Orient été liés à l'obésité (**Salauen et al., 2017**).

Dans le monde, des prospections menées particulièrement par les USA, la Norvège, le Danemark, et le Royaume-Uni, ont démontré que le surpoids ou l'obésité au cours de l'enfance et/ou l'adolescence accroissaient le risque d'avoir un cancer à l'âge adulte. Chez les jeunes garçons, une surcharge pondérale est corrélée à une augmentation du risque de cancer du côlon, de l'œsophage (adénocarcinome), du foie (carcinome hépatocellulaire), du pancréas, du rein et l'urothélial à l'âge adulte. Pour les jeunes filles, la surcharge pondérale est liée à une élévation du risque de cancer du côlon, de l'œsophage, du foie et des ovaires à l'âge adulte (**Schlienger et al., 2010**). Toutefois, les études n'ont pas montré d'association entre surcharge pondérale dans l'enfance et cancer de la prostate chez l'homme ou du sein chez la femme, y compris après la ménopause (**Fallone et al., 2018 ; Lauby-Secretan et al., 2019**).

Une augmentation de cinq points de l'IMC au-dessus de 25 kg/m² a été associée à un risque accru de développer certains types de cancer, comme celui de l'utérus, la vésicule biliaire, le foie, le col de l'utérus, la thyroïde et la leucémie. Des valeurs d'IMC trop élevées augmentaient également le risque global de cancer du foie, du côlon et de l'ovaire. À titre d'exemple, l'obésité augmente de 8% le risque de cancer du sein après la ménopause et de 55% le risque de développer un adénocarcinome de l'œsophage. Le surpoids et l'obésité sont responsables de 37,1% des adénocarcinomes de l'œsophage et de 34,1% des cancers de l'endomètre (CIRC, 2018).

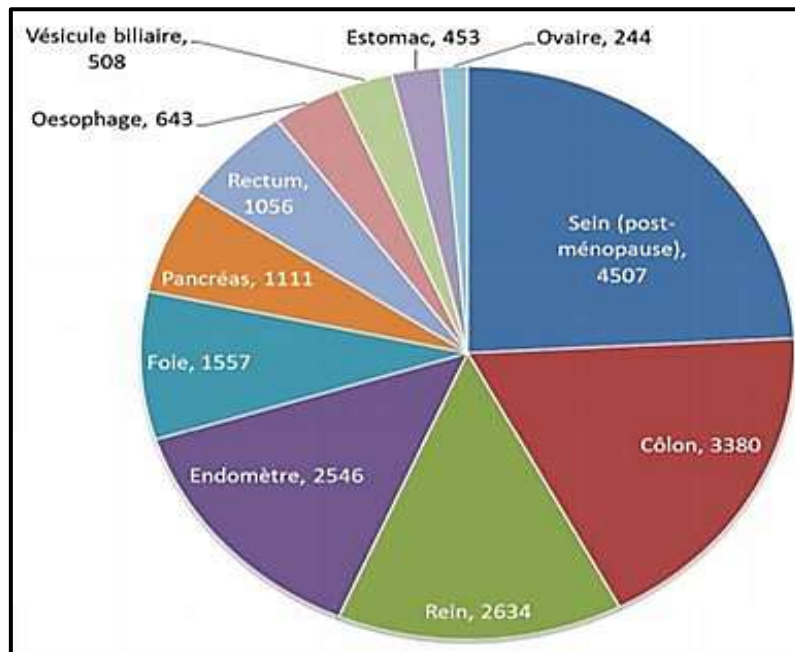


Figure 02 : nombre de cancers attribuables au surpoids et à l'obésité en France en 2015 (Lauby-Secretan *et al.*, 2019).

1.2. Hypothèses physiopathologiques

Différentes hypothèses physiopathologiques sont retrouvées dans la littérature pour expliquer le lien entre obésité (surpoids) et cancer. Celle du dysfonctionnement du tissu adipeux, la plus décrite, la plus communément acceptée par la communauté scientifique, comprend de nombreux mécanismes incluant : insulino-résistance, inflammation chronique et production de stéroïdes sexuels (Van Kruijsdijk *et al.*, 2009). Divers changements hormonaux ou peptidiques susceptibles d'agir comme des facteurs de croissance ont été décrits dans l'obésité et plus particulièrement dans l'obésité viscérale (Latino-Martel *et al.*, 2015).

L'une des interrogations auxquelles la recherche dans ce domaine s'attèle à y répondre est la suivante : « **la croissance tumorale est-elle favorisée par les conditions conduisant à l'obésité (excès d'apport calorique et sédentarité) ou par l'excès de masse grasse qui définit l'obésité ?** »

Il paraît aujourd'hui que le surplus de tissu adipeux viscéral est davantage associé au risque de cancer que l'excès de tissu adipeux sous-cutané et du poids lui-même dans différents types de cancer. L'insulino-résistance, liée à un hyperinsulinisme et à une élévation du taux d'IGF1 (Insulin-like Growth Factor 1), serait incriminée. Les anomalies hormonales, l'accroissement des taux de leptine, du PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1), du facteur nucléaire NF-kappa B, la réduction de la production d'adiponectine, l'aggravation du stress oxydatif, observés dans l'obésité sont également associés au risque de cancer, mais pareillement à celui de progression tumorale et de mortalité, présupposant leur imputation dans la physiopathologie initiale du cancer lié à l'obésité. En effet, des études ont rapporté que les concentrations circulantes d'adiponectine produites le tissu adipeux, qui sont d'ailleurs définies par plusieurs facteurs génétiques, nutritionnels, sont faibles chez les patients présentant un cancer du sein, de l'endomètre, de la prostate et du côlon. Elle pourrait même diminuer le risque de cancer par le biais de ses effets protecteurs. Différents types de cellules néoplasiques en possèdent effectivement le récepteur ; elle pourrait moduler l'insulinorésistance à leur niveau. Les carcinogènes environnementaux pourraient être également davantage néfastes chez les patients obèses dont le tissu adipeux constitue un réservoir pour ces composés liposolubles (Salauen *et al.*, 2017 ; Lauby-Secretan *et al.*, 2019).

L'obésité semble aussi favoriser un état inflammatoire chronique qui se traduit par une augmentation des taux sanguins de facteurs pro-inflammatoires tels que le Tumor Necrosis Factor α (TNF α), l'interleukine 6 (IL-6), et la protéine C-réactive. La présence de ces facteurs a pour conséquence de favoriser la prolifération cellulaire et le processus d'initiation de la cancérogenèse (INCa, 2013). Chez les sujets ayant un IMC élevé, on observe également une augmentation des taux endogènes (produit par l'organisme lui-même) de plusieurs hormones, facteurs de croissance et cytokines : insuline, leptine, hormones sexuelles (Fallone *et al.*, 2018).

Certains mécanismes sont communs à toutes les localisations de cancers, tels que l'aggravation de la résistance à l'insuline due à l'excédent de tissus adipeux. D'autres mécanismes paraissent plus typiques de certaines tumeurs. C'est le cas des changements hormonaux en cause dans les cancers du sein et de l'endomètre. En effet, des études ont montré que des taux élevés d'hormones sexuelles (œstrogènes et androgènes) étaient corrélés à une élévation du risque de cancer du sein en post-ménopause, et de cancer de l'endomètre (Lauby-Secretan *et al.*, 2019). Un postulat physiopathologique distinctif aux cancers gynécologiques est que le tissu adipeux synthétise des enzymes impliqués dans le métabolisme des hormones et la formation d'œstrogènes à partir de précurseurs androgéniques. Après la ménopause, alors que l'activité ovarienne est suspendue, le tissu adipeux devient une source majeure de production d'œstrogènes (Zaman *et al.*, 2012).

Les femmes obèses ménopausées ont donc une production d'hormones sexuelles plus importante, tandis que l'hyperinsulinisme accompagnant l'obésité diminue la production de leurs transporteurs (SHBG : Sex Hormone-Binding Globulin). Cette association contribue à un accroissement de la biodisponibilité des œstrogènes et de la progestérone, aidant ainsi à la croissance des cellules cancéreuses et l'inhibition de l'apoptose de celles-ci (Salauen *et al.*, 2017).

2. Obésité et cancer du sein

2.1. Constat épidémiologique

L'existence d'une corrélation entre le poids, ou l'IMC, et l'incidence du cancer du sein est bien établie chez les femmes ménopausées. Ainsi, le risque relatif de mortalité par cancer du sein augmente proportionnellement avec le degré d'excès pondéral passant de 1 pour un IMC inférieur à 25 à 1,34 en cas de surpoids, 1,63 en cas d'obésité, 1,70 en cas d'obésité sévère et 2,12 en cas d'obésité massive (Reeves *et al.*, 2007). Un IMC excessif majore également le risque de cancer d'un facteur 2 dans les formes familiales. Chez les femmes européennes obèses, le cancer du sein est non seulement plus fréquent, mais également plus grave avec davantage de métastases ganglionnaires et un pronostic vital plus sévère (Schlienger *et al.*, 2009).

Les relations entre l'apport en graisses et le risque de cancer du sein restent débattues. Dans la *Women's Intervention Study* la réduction des apports lipidiques selon un protocole randomisé est associée à un moindre risque de récurrence du cancer du sein pris en charge à un stade précoce. Cet effet favorable a été imputé à une perte de poids modérée et à une amélioration de l'insulinorésistance. L'effet délétère de l'apport lipidique qui est associé à une augmentation de l'œstradiolémie a été confirmé dans plusieurs études (Blackburn *et al.*, 2007).

2.2. Hypothèses physiopathologiques

Les données issues des études épidémiologiques rapportent que l'obésité favorise l'apparition du cancer du sein chez les femmes ménopausées. Elle aggrave également le pronostic indépendamment du statut ménopausique. De nombreuses études menées ces dernières années ont essayé d'élucider les mécanismes de cette association délétère. Différentes hypothèses physiopathologiques sont évoquées pour tenter d'expliquer les liens entre l'obésité et la survenue / la rechute du cancer du sein. Trois mécanismes, probablement intriqués, incriminent : le métabolisme des hormones sexuelles, la résistance à l'insuline, ainsi que les adipokines (Zaman *et al.*, 2012) (figure 03).

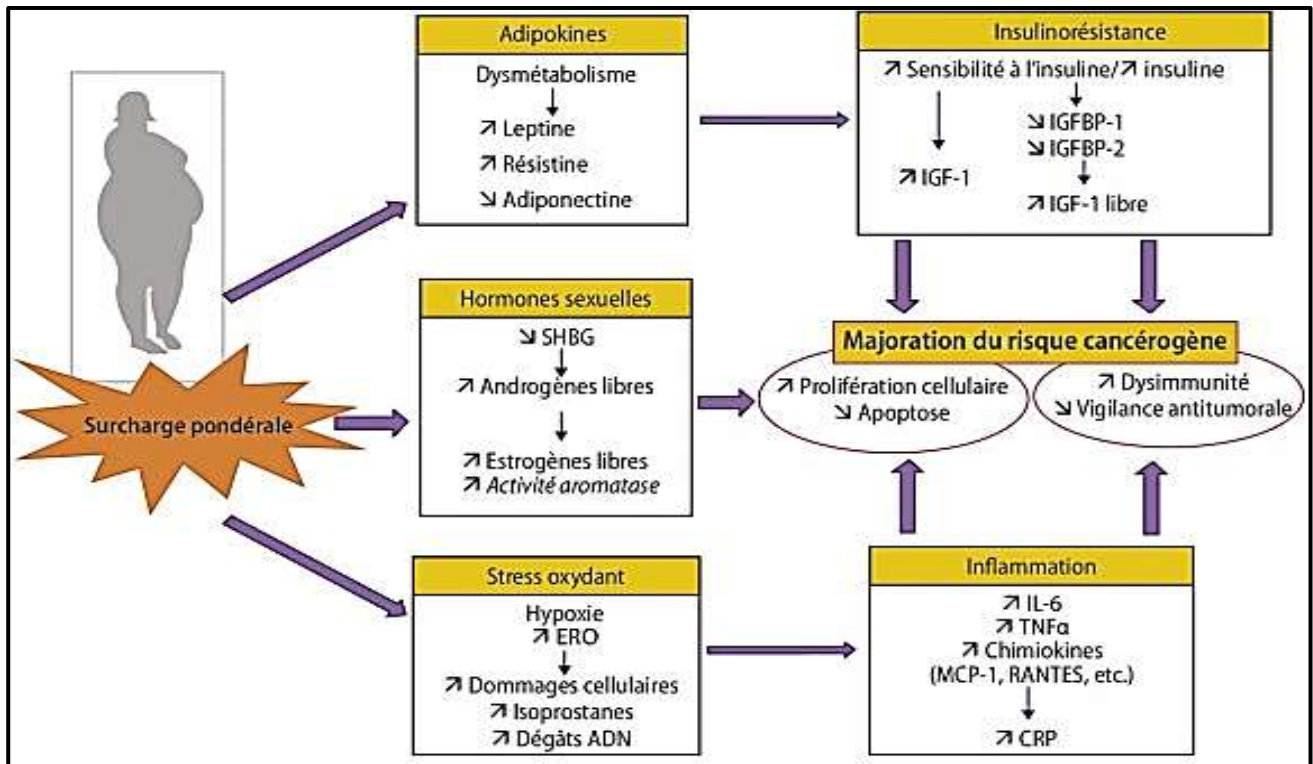


Figure 03 : obésité et cancérogenèse mammaire ; hypothèses physiopathologiques (Salauen *et al.*, 2017).

- **La première** est que le taux d'œstrogènes est plus élevé chez les femmes ménopausées obèses, car le tissu adipeux est riche en aromatase et donc synthétise des œstrogènes à partir d'androgènes. Pour étayer cette hypothèse, plusieurs preuves expérimentales démontrent que les œstrogènes ont un effet mitogène sur les tissus mammaires normaux et néoplasiques. Le rôle possible des œstrogènes en tant que substances potentiellement cancérogènes dans le déclenchement de la tumorigenèse mammaire a également été évalué, car les œstrogènes peuvent induire directement ou indirectement des lésions de l'ADN à médiation radicalaire, une instabilité génétique et des mutations dans les cellules en culture et *in vivo*. Il existe des preuves cohérentes et solides que des concentrations accrues d'œstrogènes circulants augmentent le risque de cancer du sein chez les femmes post-ménopausées. Il a été prouvé également que l'adiposité est positivement liée aux concentrations de testostérone chez les femmes, mais inversement liée chez les hommes (Renehan et Soerjomataram, 2016).

Plusieurs études démontrent que des concentrations sanguines élevées d'androgènes sont associées à un risque accru de cancer du sein chez les femmes pré et post-ménopausées, et que les androgènes peuvent donc être des candidats potentiels au lien entre l'obésité et cancer du sein (Renehan *et al.*, 2008 ; Zaman *et al.*, 2012 ; Salauen *et al.*, 2017).

- **La deuxième** est que le tissu graisseux occasionne également l'augmentation d'autres hormones telles que l'insuline et l'IGF. La résistance à l'insuline est fréquente chez les obèses et un taux plus élevé d'insuline à jeun a été associé aux risques de rechute et de décès liés au cancer du sein. L'IGF a été identifié comme un facteur favorisant la prolifération et la survie cellulaire tumorales par stimulation des voies MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinases) et PI3K (Phospho-Inositide 3-Kinase) (Zaman *et al.*, 2012 ; Salauen *et al.*, 2017). Il paraît également que l'excès d'insuline réduit la production des protéines de liaison à l'IGF : IGFBP-1 et IGFBP-2 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein) et inhibent son action (Krempf, 2011), ce qui entraîne une augmentation des taux d'IGF-I libre ou bioactif et des modifications concomitantes de l'environnement cellulaire favorisant le développement des tumeurs (Renehan *et al.*, 2008 ; Salauen *et al.*, 2017) (figure 04).

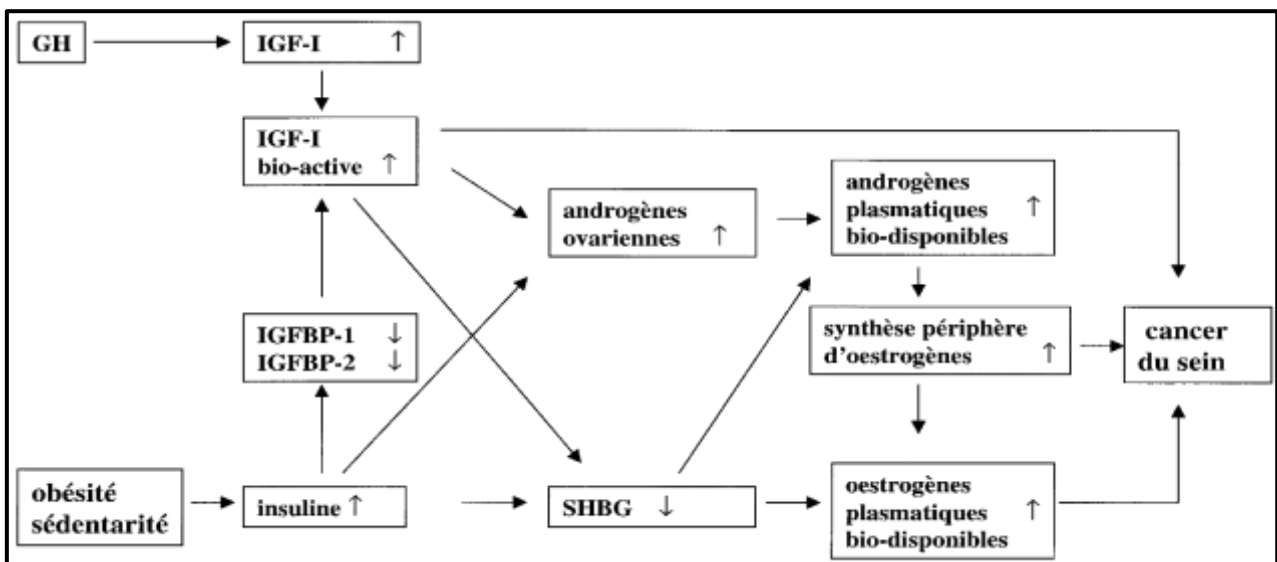


Figure 04 : relations entre insuline, IGF-I, hormones stéroïdes, et cancer du sein (Kaaks, 2001).

- **La troisième** est que le tissu graisseux sécrète aussi des adipokines. Un taux élevé de leptine, un taux abaissé d'adiponectine ou un rapport leptine/adiponectine élevé ont été rapportés comme facteurs de risque de développement du cancer du sein ou de mortalité. La leptine agit comme facteur de croissance sur les cellules tumorales mammaires. Quant à l'adiponectine, son taux est inversement corrélé à l'IMC, à la masse graisseuse et à la résistance à l'insuline. Certaines études suggèrent que l'adiponectine réduit la carcinogenèse mammaire par diminution de l'activité aromatasase et donc du taux d'oestrogènes local, ainsi que par l'inhibition des différentes voies de prolifération et de survie tumorale, PI3K, MAPK et mTOR (mammalian Target Of Rapamycin) entre autres. La preuve étant que la chirurgie bariatrique, qui occasionne une perte pondérale conséquente, semble diminuer le risque de cancer du sein (Zaman *et al.*, 2012 ; Latino-Martel *et al.*, 2015 ; Salauen *et al.*, 2017).

Partie pratique

Patients et méthodes

1- Cadre de l'étude

Nous avons réalisé entre le 01 mars et le 31 mai 2021, une étude statistique transversale, descriptive et comparative, avec recrutement prospectif par la réalisation d'un questionnaire, multicentrique au niveau des structures de prise en charge spécialisées du CS (CAC : Centre Anti-Cancer) des villes de Constantine (CHU Benbadis) et de Souk-Ahras (EPH Kaarar Sebti). L'objectif étant de contribuer à déterminer le profil clinique et biologique, ainsi que les facteurs de risques associés au développement du CS au niveau de ces deux régions. Les patients inclus dans notre étude ont été tous diagnostiqués avec un CS typique confirmé histologiquement par des médecins cliniciens spécialistes. Tous ces patients, après explications exhaustives sur place, nous ont donné leur consentement nous autorisant ainsi à l'utilisation de leurs données cliniques et biologiques pour la réalisation de cette étude. Ces patients ont répondu au questionnaire (**voir annexe**) visant à recueillir les informations en rapport avec le dysfonctionnement étudié.

2- Critères d'inclusion et d'exclusion

- Nous avons inclus dans notre prospection tous les patients, hommes ou femmes, ayant passé une consultation (des cas nouvellement diagnostiqués ou suivis) au niveau des structures de santé citées précédemment pendant notre période d'étude, et qui ont donné leurs consentements pour participer à notre travail de recherche.
- Nous avons exclu de notre prospection tous les patients ayant donné des informations incomplètes et/ou non exploitables (particulièrement les femmes trop âgées avec des troubles de mémoire), ainsi que ceux refusant de participer à notre étude.

3- Collecte et exploitation des données

Les données utilisées dans notre étude ont été collectées à partir des dossiers des malades, ainsi que par la réalisation d'un questionnaire en marge de la consultation. Chaque patiente est questionnée individuellement après lui avoir expliqué l'objectif du travail et obtenu son consentement verbal. La date d'inclusion est définie comme la date de cette consultation. Le questionnaire est rempli auprès des patientes des services d'oncologie, et dans certaines situations, l'information est complétée auprès du médecin traitant ou par un contact téléphonique avec la patiente. En ce qui concerne les dossiers médicaux des patientes incluses dans notre étude, nous avons reçu au préalable l'autorisation d'accès qui nous a été dispensée par les médecins responsables des unités concernées.

Dans notre étude, le questionnaire utilisé comprend cinq volets :

- **Caractéristiques socio-démographiques** : cette partie est remplie en posant ces questions à la patiente, et complétées, si besoin, à partir du dossier médical. Il s'agit de l'âge, l'âge au diagnostic du CS, l'adresse, la profession, le niveau d'études, ainsi que le motif de consultation.
- **Caractéristiques anthropométriques** : les données sont obtenues en posant des questions à la patiente ou en effectuant le processus de mesure avec un pèse-personne et un mètre-ruban. Les informations collectées comprennent : poids, taille, IMC, tour de taille, tour de hanche, et Rapport Taille / Hanches (RTH).
- **Caractéristiques cliniques et biologiques du CS** : les informations collectées comprennent le type de prélèvement utilisé pour confirmer histologiquement le CS (biopsie, mastectomie, tumorectomie, etc.), la localisation (sein droit, sein gauche ou bilatéral), le type histologique (CCI, CLI, adénocarcinome, carcinome *in situ*, carcinome mixte, etc.), le grade SBR (I, II, III ou IV), le bilan radiologique, ainsi que la thérapeutique utilisée. La présence d'antécédents personnels de maladies bénignes du sein et/ou familiaux de CS ou toute autre pathologie cancéreuse a été prospectée. La présence d'éventuelles pathologies associées (comorbidités) a été relevée.
- **Facteurs gynéco-obstétricaux** : ces données liées à la vie reproductive des patientes incluent : l'âge des ménarches, la situation maritale, le nombre d'enfants, l'âge au cours de la première grossesse, l'allaitement, le statut ménopausique, la qualité et rythme des menstruations. L'exposition à des facteurs hormonaux endogènes (présence d'une pathologie endocrinienne) et exogènes (prise de contraceptifs oraux, utilisation de TSH), la présence d'éventuels problèmes de fertilité ainsi que le recours à des techniques de Procréation Médicalement Assistée (PMA) a été inspectée.
- **Facteurs environnementaux et de mode de vie** : la dernière partie de notre questionnaire concerne le recueil des informations liées aux habitudes alimentaires (nombre de repas par jour, nombre de collations entre repas par jour, rythme de fréquentation des restaurants et fast-foods) ainsi que la pratique de l'activité physique (sport et/ou marche, ainsi que le rythme auquel l'activité en question est pratiquée).

Les données ont été traitées et analysées statistiquement avec le logiciel « Excel » Microsoft Office® 2016. La comparaison des données des deux régions a été faite en utilisant le test de l'ANOVA disponible en ligne sur le site <https://www.anastats.fr/>.

**Résultats
et
discussion**

Entre le 01 mars et le 31 mai 2021, **117** femmes présentant un cancer du sein typique confirmé par un médecin spécialiste ont été enrôlées dans notre étude. Toutes ces femmes sont actuellement prises en charge pour ce dysfonctionnement au niveau des structures de santé des régions de **Constantine (50 femmes)** et de **Souk-Ahras (67 femmes)**.

1. Facteurs de risque non-modifiables

1.1. Âge

La probabilité de développer un cancer du sein augmente significativement avec l'âge. Il représente un facteur de risque important. En effet, la maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans, mais le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein). L'âge jeune au diagnostic (< à 35 ou 40 ans selon les séries) est considéré comme étant un facteur de mauvais pronostic retrouvé dans de nombreuses études : il favorise également le risque de rechute à distance, mais aussi le risque de rechute locorégionale (Belkacémi *et al.*, 2010 ; Sancho-Garnier et Colonna, 2019).

Dans notre série, la moyenne d'âge de notre cohorte était de **51,62 ans ($\pm 10,89$)**, la plus jeune patiente avait **29 ans**, la plus âgée **78 ans**. La moyenne d'âge au diagnostic était de **48,98 ans ($\pm 11,06$)**, avec un minimum de **28 ans** et un maximum de **77 ans**. Nous avons réparti nos patientes en 06 tranches d'âges de dix ans chacune, en fonction de l'âge auquel le diagnostic du cancer du sein a été posé et confirmé, les résultats obtenus sont illustrés dans la figure ci-dessous (**figure 05**).

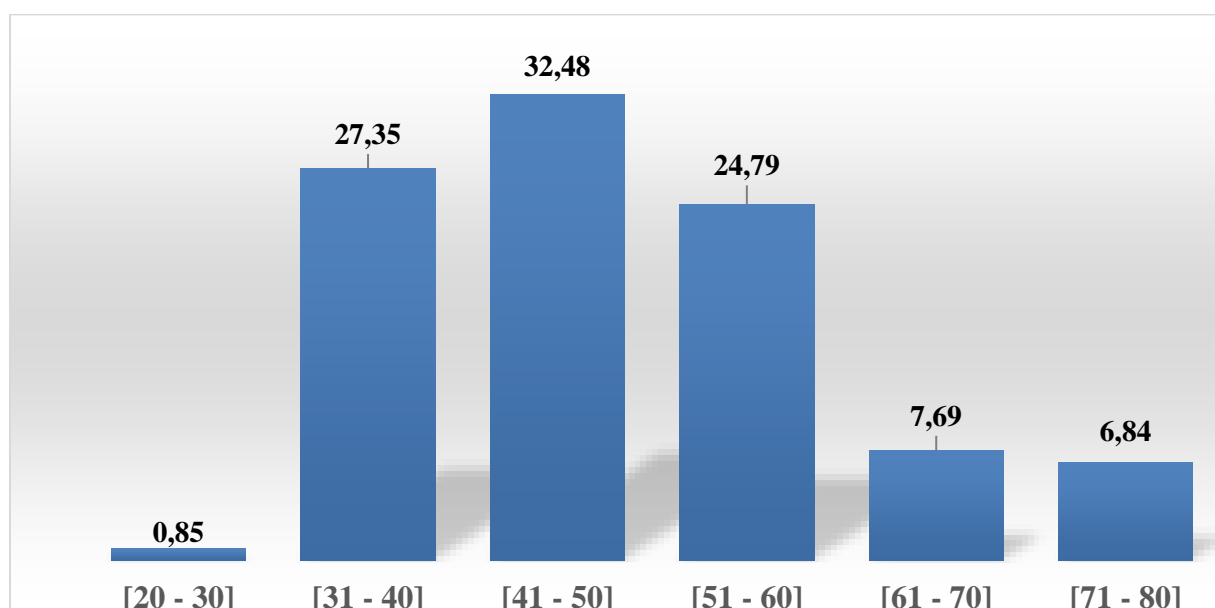


Figure 05 : répartition en tranches d'âge.

L'analyse de cette représentation montre que le CS est diagnostiqué essentiellement entre 31 et 60 ans. En effet, la tranche d'âge au diagnostic [41 à 50], la plus évoquée dans notre cohorte avec 38 patientes représente **32,48%**, suivie par la tranche d'âge des femmes [31 à 41] et [51 à 60] avec respectivement **32 (27,35%)** et **29 (24,79%)**. Il est à signaler que **17 patientes (14,53%)** ont été diagnostiquées après l'âge de 60 ans. Nous avons également signalé dans notre population d'étude la présence d'une femme dont l'atteinte par le cancer du sein a été confirmée à l'âge de 28 ans.

En séparant les patientes issues des régions de Constantine et de Souk-Ahras, nous avons constaté que, pour les patientes avec un CS issues de la région de Constantine ($n = 50$), la moyenne d'âge était de **51,28 ans ($\pm 11,18$)**. Pour celles issues de la ville de Souk-Ahras ($n = 67$), la moyenne d'âge était de **47,27 ans ($\pm 10,74$)**. Malgré le constat d'une différence apparente, la comparaison des deux moyennes a donné une valeur de $p = 0,0520$ supérieure au seuil de significativité choisi (0,05), ce qui suggère qu'il n'existe aucune différence significative concernant l'âge du diagnostic entre nos deux sous-groupes définis en fonction de la provenance géographique (**figure 06**).

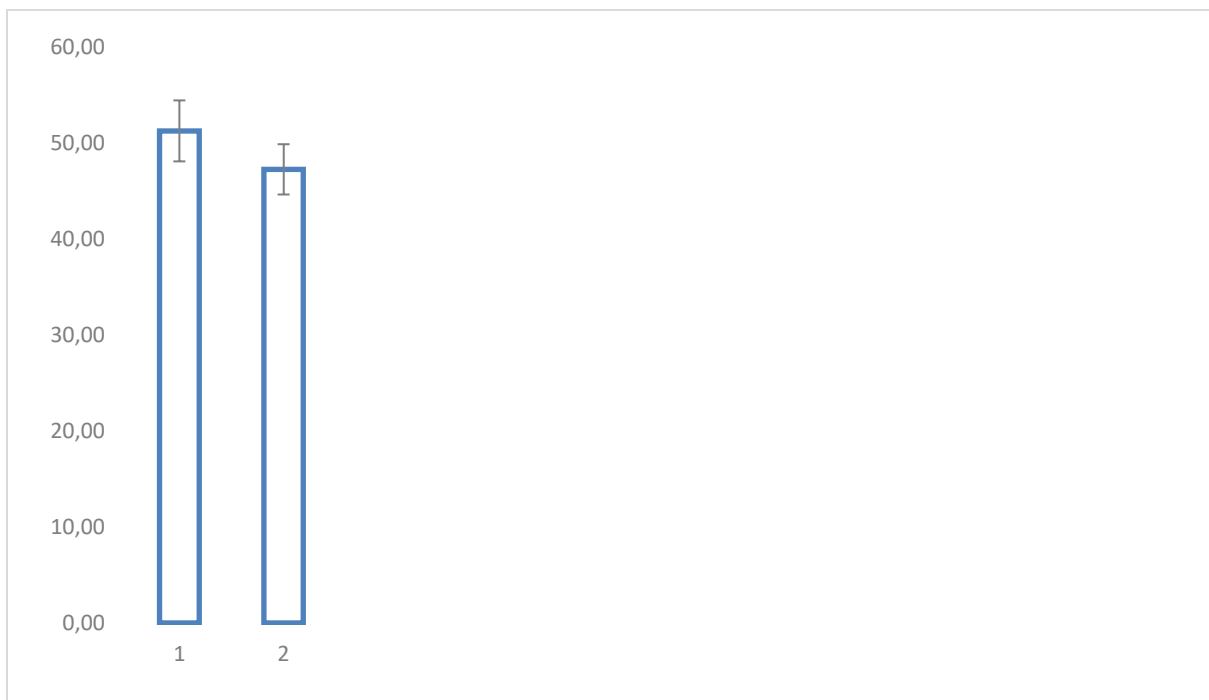


Figure 06 : répartition en tranches d'âge (Constantine vs Souk-Ahras).

Dans notre étude, le cancer du sein touche plusieurs tranches d'âge. Ces résultats sont en accord avec les données rapportées par **Merviel *et al.*, 2011** qui montrent que l'âge est le facteur de risque le plus important, et que le risque du CS dont la fréquence augmente très rapidement entre 20 et 50 ans, puis diminue plus lentement après l'âge de 50 ans, pour se stabiliser enfin après 80 ans, très probablement en rapport avec l'augmentation de la mortalité à partir de cet âge. Par contre, **Nkondjock *et al.*, 2005** ont démontré que le CS est rare chez les femmes de moins de 30 ans ; le risque augmente entre 50 et 75 ans, ce qui représente près des deux tiers des cancers du sein. Dans une autre étude, les résultats obtenus par **Jaba** en 2016, rapportent une moyenne d'âge de 28 ans avec des âges extrêmes de 17 à 40 ans. La tranche de 36 à 40 ans était la plus touchée avec un taux de 60% (**Jaba, 2016**).

Dans l'étude algérienne qui a été menée sur la population de Constantine par **Henouda, 2017**, les résultats obtenus montrent clairement que le cancer du sein frappe à tous les âges, la tranche d'âge la plus touchée est celle allant de 36 à 40 ans, qui comptabilise plus de 65% des cas, suivie de celle de 31 à 35 ans, soit 21,48%. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 36,29 ans, inférieur au nôtre. Environ 34,7% de la population cible avait un âge ≤ 35 ans et plus de 55% des cas avaient un âge ≥ 38 ans (**Henouda, 2017**).

Hormis le risque de survenue, des études ont démontré que les patientes âgées de moins de 40 ans au moment du diagnostic, ont une moins bonne survie ainsi qu'un taux de rechutes locorégionales plus important, et même le facteur « jeune âge » est souvent associé à des paramètres de mauvais pronostic. Dès le début des tentatives de traitement adjuvant, la chimiothérapie est apparue plus efficace pour les femmes non ménopausées tandis que l'hormonothérapie bénéficie principalement aux femmes ménopausées (**Jahanmohan, 2019**).

1.2. Sexe

Le cancer du sein est quasi exclusivement féminin ; il est 100 fois moins fréquent chez l'homme. Lorsqu'il y a une atteinte masculine dans des familles regroupant de nombreux cas de cancers du sein, c'est une mutation du gène *BRCA2* qui est la plus fréquemment observée. Un homme apparenté à une femme atteinte d'un cancer du sein voit son risque multiplié par 2 (**Belkacémi *et al.*, 2010 ; Sancho-Garnier et Colonna, 2019**). Dans notre série, pour la période d'étude mentionnée, nous n'avons recensé aucun cas de cancer du sein masculin.

2. Facteurs gynéco-obstétriques

Le rôle des facteurs gynéco-obstétriques dans la genèse du CS est évoqué de façon indirecte depuis fort longtemps. En effet, une fréquence de cancer du sein particulièrement élevée a été observée chez les nonnes. En 1842, *Domenico Rigoni-Stern* confirmait la fréquence du cancer du sein, non seulement chez les religieuses, mais également chez les célibataires (**Rouëssé, 2011**). Aujourd’hui, il est reconnu de façon consensuelle que le cancer du sein est un cancer hormono-dépendant et qu’il s’explique par l’imprégnation hormonale de la femme au cours de sa vie. La durée d’exposition aux hormones endogènes, en particulier celles produites par l’ovaire, a une influence sur le risque de survenue d’un cancer du sein. En effet, les œstrogènes peuvent induire des dommages sur l’ADN et exercer des effets prolifératifs directs et indirects sur les cellules cancéreuses (**Nkondjock et Ghadirian, 2005**). Ces facteurs incluent l’âge aux premières règles et à la ménopause, la densité mammaire, grossesses menées à terme, allaitement, interruptions de grossesse, prise de contraceptifs, ainsi que la prise de traitements hormonaux substitutifs (**Gompel, 2019**). Il est à signaler que, dans notre étude, la densité n’a pas été prospectée et ce faute d’avoir cette information à la disposition des patientes incluses dans notre série.

2.1. Âgé des ménarches

Dans notre cohorte, la moyenne d’âge des ménarches (premières menstruations) de nos patientes avec CS est **13,52 ans ($\pm 1,42$)**, avec un minimum de 11 ans et un maximum de 17 ans. L’âge des ménarches était compris **entre 11 et 12 ans pour 24,35%**, **entre 13 et 14 ans pour 52,17%**, et **entre 15 et 16 ans pour 21,74%** d’entre elles. Pour **1,74%** de nos patientes, elles ont eu leurs premières règles **après l’âge de 16 ans**. Il est à signaler que, dans notre cohorte, aucune femme n’a eu ses premières règles avant l’âge de 11 ans (**figure 07**).

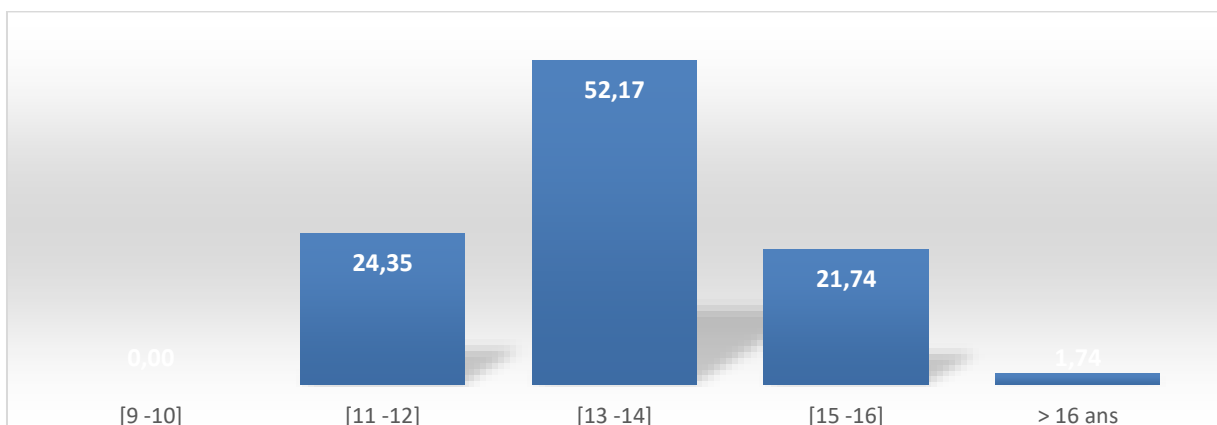


Figure 07 : répartition selon l’âge des ménarches.

Pour les femmes de notre cohorte issues de la région de Souk-Ahras, la moyenne d'âge pour les ménarches était de **13,67 ans ($\pm 1,48$)**. Pour celle originaire de la région de Constantine, cette moyenne était légèrement plus basse, de **13,33 ans ($\pm 1,33$)**. L'analyse de cette hétérogénéité a donné une valeur de $p = 0,2021$ non significative au seuil choisi (**figure 08**).

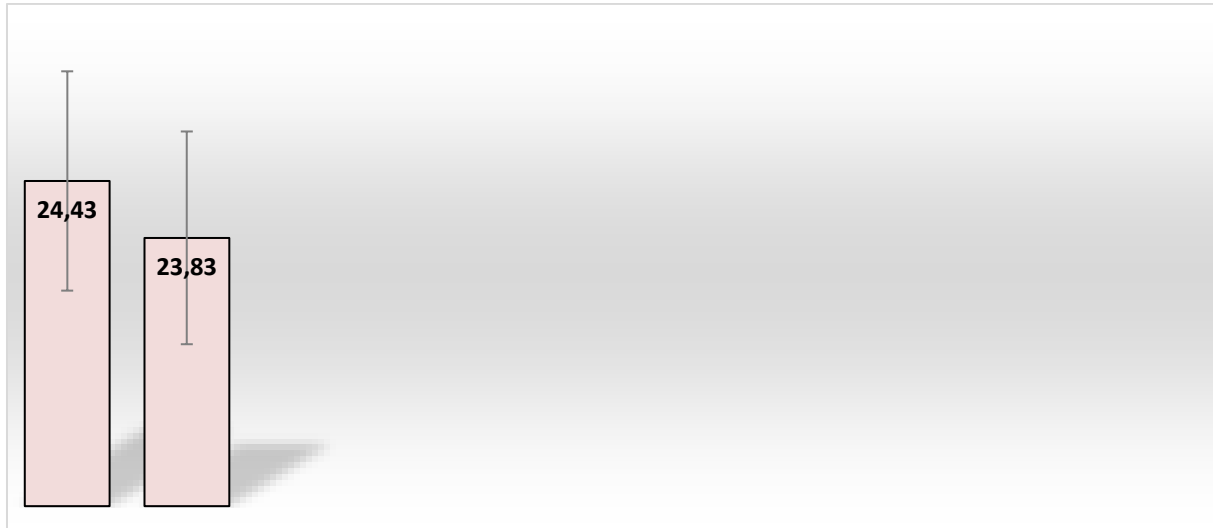


Figure 08 : répartition selon l'âge des ménarches (Constantine vs Souk-Ahras).

Aujourd'hui, de nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein. En effet, l'âge aux premières règles détermine le moment de production des œstrogènes et progestérones par les ovaires, et ce, jusqu'à la ménopause où cette production cesse (**Nkondjock et Ghadirian, 2005**). Plusieurs travaux de recherche ont rapporté que les patientes ayant un CS étaient plus jeunes à la ménarche et au moment de leur première grossesse, et qu'une proportion plus élevée de ces patientes étaient en pré-ménopause. Une telle observation concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement (**Merviel et al., 2011**).

Au Maroc, plusieurs études indiquent que l'âge des ménarches est un facteur de risque important. En effet, les résultats obtenus montrent que plus la période est précoce, plus le risque est grand (**Bouaalloucha et al., 2012**). Dans une autre étude réalisée par **Ayyad et al., 2010**, l'âge de la ménarche était en moyenne de 13 ans, avec des extrêmes de 11 et 17 ans. Toujours au Maroc, une étude menée par **Brahimi et Belaabidia, en 2009**, la médiane d'âge était de 47,5 ans, la moyenne était de 42,5 ans. Quarante-deux pour cent des patientes avaient un âge de ménarche supérieur à 12 ans.

Des études menées en Tunisie confirment également cette tendance. En effet, selon **Mamouch (2019)**, l'âge du premier cycle menstruel est un facteur de risque de cancer du sein, plus les menstruations sont précoces, c'est-à-dire avant l'âge de 12 ans, plus le risque est grand, car le risque du cancer diminue de 10% et ce à tous les deux ans de retard de puberté. Dans une étude tunisienne réalisée en 2019 sur 208 femmes atteintes de CS, le pourcentage de celles qui ont eu leurs premières règles avant l'âge de 12 ans était de 56%. Il est à signaler que dans cette étude, uniquement 24 patientes ont pu rapporter de façon exacte l'âge à la ménarche. Chez ces patientes ; il était entre 13 et 14 ans dans 62% des cas, et dont l'âge moyen à la menstruation était de 13,51%. Ce qui est à peu près le même que l'âge moyen de notre étude (**Mamouch, 2019**).

Paradoxalement, dans un autre travail de recherche mené en 2008 sur le CS dans deux centres hospitaliers de Bamako (Mali), environ 40% des patientes ont eu leurs premières règles au-delà de 14 ans. Aucun cas de puberté précoce n'a été constaté bien que la littérature montre que le début des premières règles avant l'âge de 12 ans est associé à un risque plus élevé de cancer du sein et conclue donc au fait que l'âge de la première menstruation n'est pas significativement associé au risque de survenue du cancer du sein (**Traoré, 2008**).

2.2. Statut marital

L'évaluation du statut marital des femmes de notre cohorte a révélé que la majorité de nos patientes sont mariées **96 (82,05%)** et **21 (17,95%)** sont célibataires (**figure 09**).

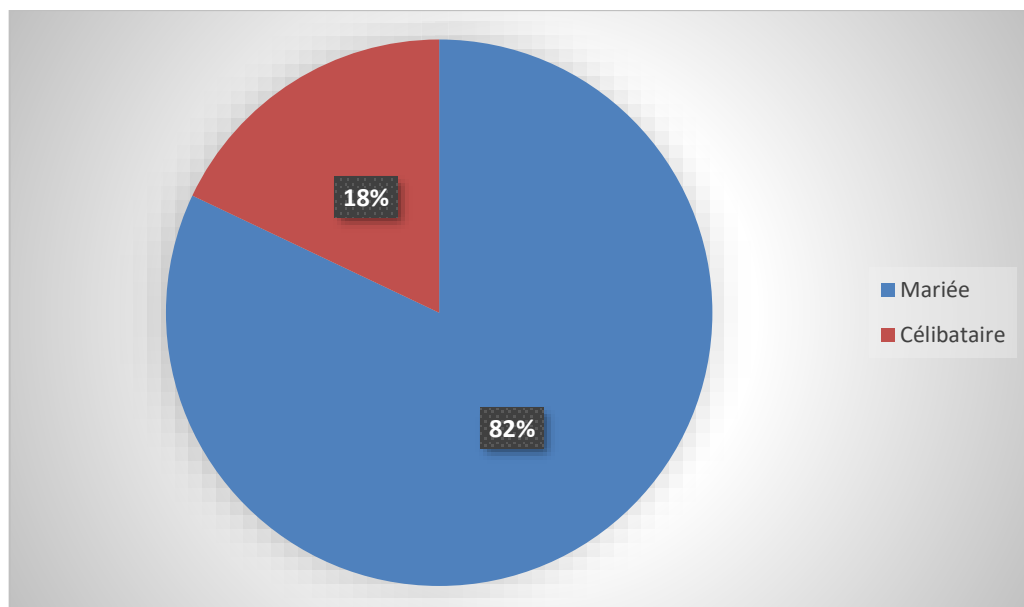


Figure 09 : répartition selon le statut marital.

Dans une étude menée sur le CS dans la région d'EL-Oued, leur analyse des données a montré qu'il y a un pourcentage très élevé de femmes mariées, estimé à 96%, et un pourcentage très faible de femmes célibataires, estimé à 4%, ce qui indique que la population la plus touchée sont des femmes mariées. Dans notre étude, le cancer du sein touche tous les types de femmes, qu'elles soient mariées ou célibataires. Ces résultats sont accords avec ceux qui montrent que l'impact du statut marital sur le survenue des cancers du sein et qui est retrouvé presque dans toutes les études épidémiologiques, et ce cancer augmente, surtout chez les femmes mariées, et il est plus faible chez les femmes célibataires (Zemmouli, 2020). Par contre, Senhadji et El Kébir (2010), montre que les femmes célibataires sont plus susceptibles de développer un cancer du sein que les femmes mariées. Une autre étude réalisée dans l'ouest de l'Algérie indique pareillement que les femmes célibataires sont plus susceptibles de développer un cancer du sein que les femmes mariées. De même, les femmes qui se marient tardivement sont plus touchées par ce cancer, et ce risque double lorsqu'elles se marient après l'âge de 30 ans (Senhadji, 2010).

2.3. Âge au cours de la première grossesse

L'âge moyen auquel les femmes incluses dans notre étude ont eu leur première grossesse est de 24,11 ans \pm 4,29 avec des extrêmes allant de 16 à 35 ans. Les tranches d'âge les plus représentées étaient celles des [20 - 24] et des [25 - 29] ans, avec respectivement 39,33% et 38,20%. Les deux tranches qui suivent étaient celles des [15 - 19] ans (13,48%) ainsi que celle des [30 - 34] ans (7,87%). Dans notre série, la tranche d'âge la moins représentée était celle des [35 - 39] ans avec une seule femme ayant enfanté pour la première fois à l'âge de 39 ans. Il est à signaler qu'aucune femme dans notre série n'a eu sa première grossesse avant 15 ans ou après 40 ans (figure 10).

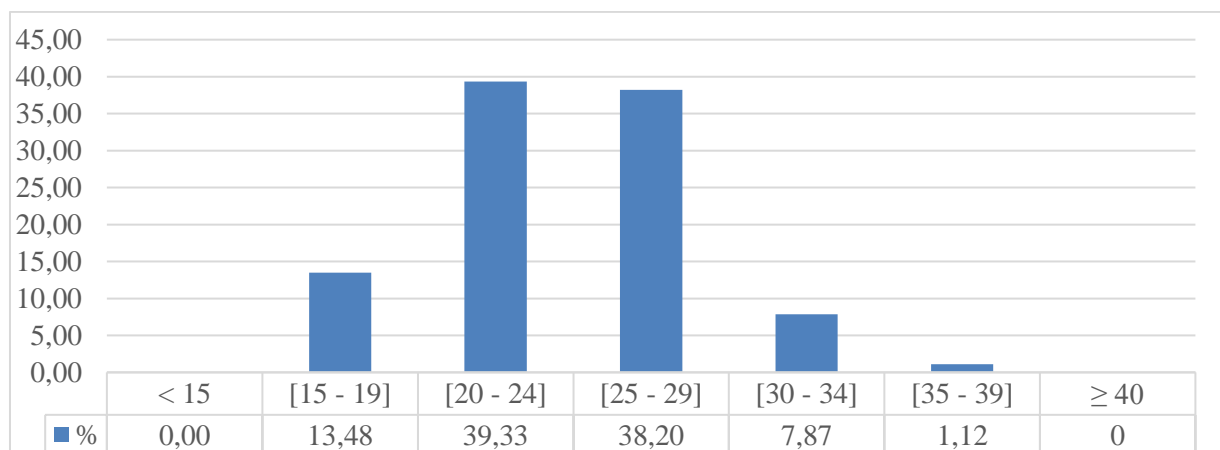


Figure 10 : répartition selon l'âge au cours de la première grossesse.

Généralement, les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein moins de 25% par rapport aux femmes nullipares. Plusieurs études montrent une diminution du risque de cancer du sein plus importante chez les femmes ayant eu leur première grossesse menée à terme avant l'âge de 20 ans. La nulliparité et l'âge tardif de la première naissance augmentent tous deux l'incidence du cancer du sein au cours de la vie. Le risque de cancer du sein chez les femmes qui ont leur premier enfant après l'âge de 30 ans est environ deux fois supérieur à celui des femmes qui ont leur premier enfant avant l'âge de 20 ans. Le groupe le plus à risque est celui des femmes qui ont un premier enfant après l'âge de 35 ans ; ces femmes semblent présenter un risque encore plus élevé que les nullipares. Un âge précoce à la naissance d'un deuxième enfant réduit encore le risque de cancer du sein (**Recoules-Arché et Fourchette, 2012 ; Sancho-Garnier et Colonna, 2019**). Dans notre série, les résultats obtenus ne vont pas dans ce sens parce que même les femmes ayant une grossesse précoce ont eu un cancer du sein. En effet, 91,01% des femmes incluses dans notre étude ont enfanté avant l'âge de 30 ans. Cette hétérogénéité par rapport aux données mondiales pourrait s'expliquer par des considérations d'ordre socio-culturelles. En effet, l'Afrique est le continent où il y a le plus de mariages précoces. C'est dans ce continent également que les femmes ont leurs enfants précocement.

En Algérie, une étude menée sur des femmes habitant la wilaya de Tlemcen rapportent que 73,24% des femmes avaient une grossesse précoce. Malgré qu'une première grossesse tardive (après 30 ans) augmente le risque par rapport aux grossesses précoces (avant 20 ans), mais peut être expliqué par le fait que d'autres facteurs de risque sont intriqués (**Amrani et Belaili, 2017**). Selon **Hamdi et al., (2017)**, au niveau de la wilaya de Bouira, le pourcentage des femmes atteintes de CS ayant aussi une grossesse précoce est de 78,69%, et une grossesse tardive soit 21,31%.

Dans une méta-analyse réalisée par **Ewertz et al., (1990)** il a été conclu qu'une première grossesse avant 30 ans diminue de 25% le risque par rapport à une femme qui n'a pas eu d'enfant, et une première grossesse avant 20 ans diminue le risque de 30% par rapport à une femme qui a eu sa première grossesse après 35 ans.

Selon **Layde et al., (1989)**, les données épidémiologiques indiquent que le risque de cancer du sein augmente avec la nulliparité et l'âge tardif de la première grossesse. Ainsi, les femmes ayant eu leur première 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. (**Jaba, 2016**).

Pour les femmes de notre cohorte recrutées au niveau de la région de Souk-Ahras, la moyenne d'âge au cours de laquelle elles ont eu leur première grossesse était de **23,83 ans** ($\pm 4,60$). Pour celle issue de la région de Constantine, cette moyenne, légèrement plus haute, était de **24,43 ans** ($\pm 4,07$). L'analyse de cette hétérogénéité a donné une valeur non significative, car supérieure au seuil choisi de 0,05 ($p = 0,4653$) (**figure 11**).

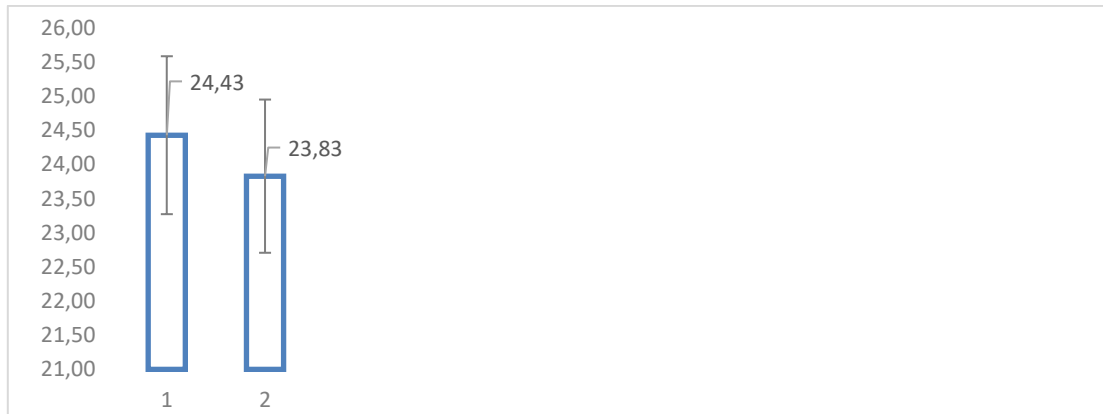


Figure 11 : répartition selon l'âge de la première grossesse (Constantine vs Souk-Ahras).

Une certaine hétérogénéité par rapport à quelques facteurs de risque gynéco-obstétriques du cancer du sein tels que l'âge du mariage et l'âge auquel ces femmes ont eu leurs premiers enfants, est due, en grande partie, à des considérations d'ordre socio-culturelles. Cette hétérogénéité pourrait s'observer même entre les régions d'un même pays.

2.4. Multiparité

Dans notre série, 93,68% des femmes ont mené au moins une grossesse à terme et plus de 53,68% ont eu plus de 3 enfants. Parmi nos patientes, 6,32% sont nullipares (**figure 12**).

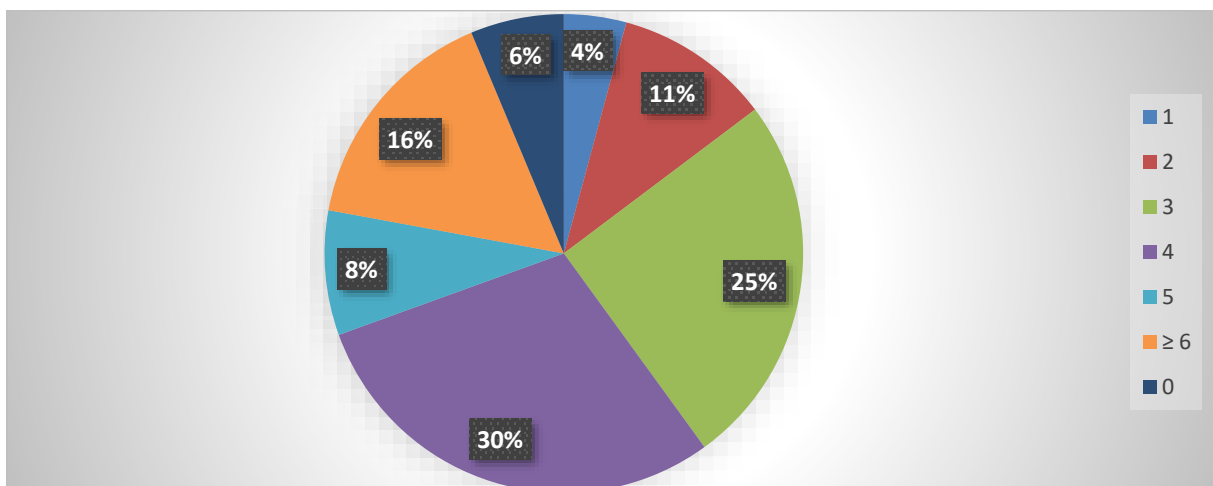


Figure 12 : répartition selon le nombre d'enfants.

La multiparité semble avoir un effet protecteur. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30%, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements. La période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. Plusieurs auteurs ont retrouvé que le risque de cancer du sein est augmenté pendant 10 ans après une grossesse avec un risque relatif de 2 à 3 dans les trois premières années suivant une naissance. Cette augmentation transitoire du risque de cancer du sein aboutit à un effet protecteur tardif des grossesses menées à terme, c'est-à-dire après l'âge de 40 à 50 ans selon les études. L'explication biologique à cela est que la grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium (**Woo *et al.*, 2003 ; Recoules-Arché et Fourchette, 2012**).

Selon **Nkondjock et Ghadirian 2005**, le cancer du sein est notamment lié au nombre de grossesses. Le risque diminue de 25% pour les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans par rapport aux femmes nullipares. L'effet protecteur de la multiparité augmente proportionnellement avec le nombre d'accouchements. En effet, les femmes qui ont eu de 8 à 9 accouchements présentent un risque réduit d'environ 30% par rapport aux femmes qui ont eu 5 accouchements.

Dans notre étude, la proportion des femmes paucipares (celles ayant au moins 3 enfants) est de **40% (39 femmes)**, est inférieure par rapport aux femmes ayant plus de 3 enfants **53,68% (51 femmes)**, mais largement supérieure à celle des femmes nullipares (**6,32% : 6 femmes**). Même si la multiparité est reconnue comme étant un facteur protecteur contre la survenue du CS, et qu'une certaine proportionnalité avec le nombre d'enfants a été constatée, il y'a des études publiées qui contredisent cette corrélation. Une étude réalisée au Pakistan par **Fatima, *et al.*, 2010** a rapporté que les femmes multipares ont une incidence du cancer du sein relativement élevée par rapport aux femmes faiblement ou nullipares, ce qui va à l'encontre du probable l'effet protecteur de la multiparité. En Algérie, une étude menée dans la wilaya de Bouira rapporte des proportions de multiparité de 64,7%, de pauciparité de 29,41% et de nulliparité de 5,88% ; un ordre décroissant similaire au nôtre (**Hamdi et Merzouk, 2017**). Cela pourrait laisser penser qu'il y a des facteurs génétiques ou bien d'autres facteurs non génétiques impliqués. Cette corrélation devrait être confirmée à l'avenir par des études cas-témoins menées en tenant compte de l'origine ethnique ainsi que des considérations socio-démographiques.

2.5. Allaitement

Parmi nos 90 patientes ayant enfanté, la grande majorité (**86,67%**) ont allaité au moins un enfant pendant une durée minimale de 3 mois. Environ **13,33%** des mamans incluses dans notre série déclarent n'avoir jamais allaité aucun de leurs enfants (**figure 13**).

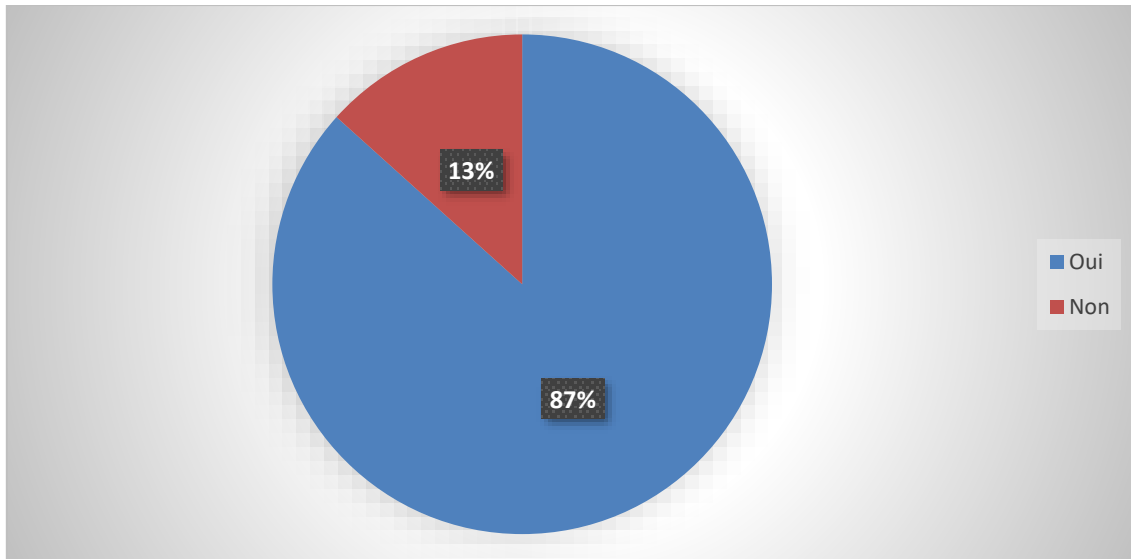


Figure 13 : répartition selon l'allaitement.

Dans notre population d'étude, la durée moyenne de l'allaitement est de **39,37 mois** (\pm **31,80**) avec des écarts très conséquents allant de 2 à 144 mois. Pour **7,79%** cette durée est non précisée (**figure 14**).

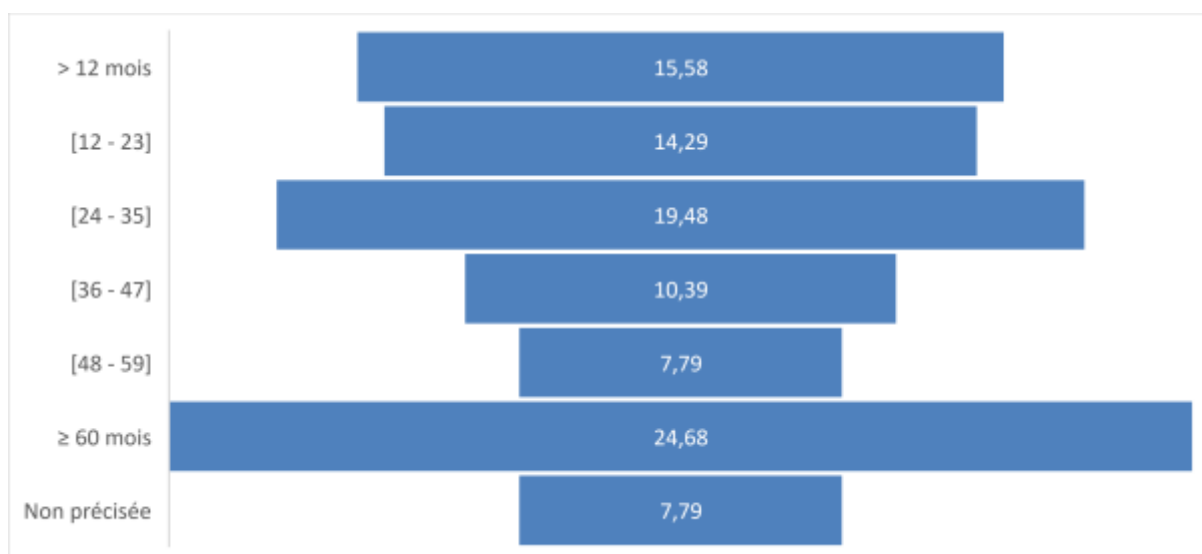


Figure 14 : répartition selon la durée de l'allaitement.

L'allaitement maternel semble avoir un effet protecteur expliqué par le niveau de différenciation cellulaire constatée chez les femmes allaitantes. Les femmes qui ont nourri au sein pendant une durée totale d'au moins 25 mois montrent un risque réduit de 33% de développer un CS, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Une réduction significative du risque de cancer du sein de plus de 4,3% a été rapportée pour chaque cycle d'allaitement de 12 mois. L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein paraît plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées (**Freund et al., 2005 ; Laas et al., 2015**). Plusieurs mécanismes ont été avancés pour expliquer cette corrélation, la lactation engendre des changements hormonaux endogènes, et engendre en particulier une augmentation de la production de prolactine et une réduction d'œstrogènes, qui sont supposées diminuer l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme. De plus, l'allaitement retarde le retour des menstruations et de la production hormonale ovarienne (**Recoules-Arché et Fourchette, 2012**).

Pratiquement toutes les études publiées sur la thématique s'accordent sur le rôle protecteur de l'allaitement contre le cancer du sein, mais se contredisent par rapport à la durée de l'allaitement qui confère cette protection (**Laas et al., 2015**). Au Maroc, l'allaitement est souvent décrit comme un facteur de protection. Mais ce n'est pas remarquablement et absolument prouvé, sauf pour la longue période d'allaitement, qui est de plus de deux ans (**Bouaalloucha et al., 2012**).

Une méta-analyse de 2002 relative à l'allaitement rassemblant des données provenant de 47 études menées dans 30 pays différents, où 96 973 femmes sans cancer du sein et 50 302 diagnostiquées avec un cancer du sein ont été incluses. L'augmentation de la durée de l'allaitement entraîne une protection accrue contre le CS, quel que soit le pays, l'âge de la première grossesse ou l'état de la ménopause. Il a été constaté que tous les 12 mois d'allaitement, le risque de développer un CS diminue de 4,3% (**Freund et al., 2005**).

Cet effet protecteur de l'allaitement est souvent difficile à mettre en évidence car cela nécessite la réalisation d'étude cas-témoins comprenant un très grand nombre de femmes saines ayant allaités leurs enfants en comparaison avec celles ayant un CS. Plusieurs études réalisées en Algérie indiquent qu'une forte proportion de femmes atteintes d'un CS ont déjà allaité. **Zemmouli, 2020** rapporte une proportion de 76% dans une étude réalisée dans la ville de Ouargla, **Korichi, 2016** indique un taux de 86%. En Tunisie, **Jedidi et al., 2004** signale un taux de 80%.

2.6. Statut ménopausique

La ménopause est un état physiologique défini par le moment où les ovaires arrêtent de fabriquer les œstrogènes. Une ménopause plus tardive expose une femme pendant une plus longue durée aux œstrogènes et accroît donc son risque de développer un CS. De même, la longueur des cycles ovariens est un facteur hormonal de risque. En effet, des cycles menstruels plus courts de quelques jours vont, sur une vie entière à âge de puberté et âge de ménopause semblables, augmenter le nombre de cycles donc augmenter l'exposition aux œstrogènes, et par conséquent le risque de CS (**Riboli et al., 2002**). Dans notre série, sur les 117 cas de cancer du sein étudiés, environ 56,41% sont ménopausées par rapport à 43,59% non ménopausées (**figure 15**).

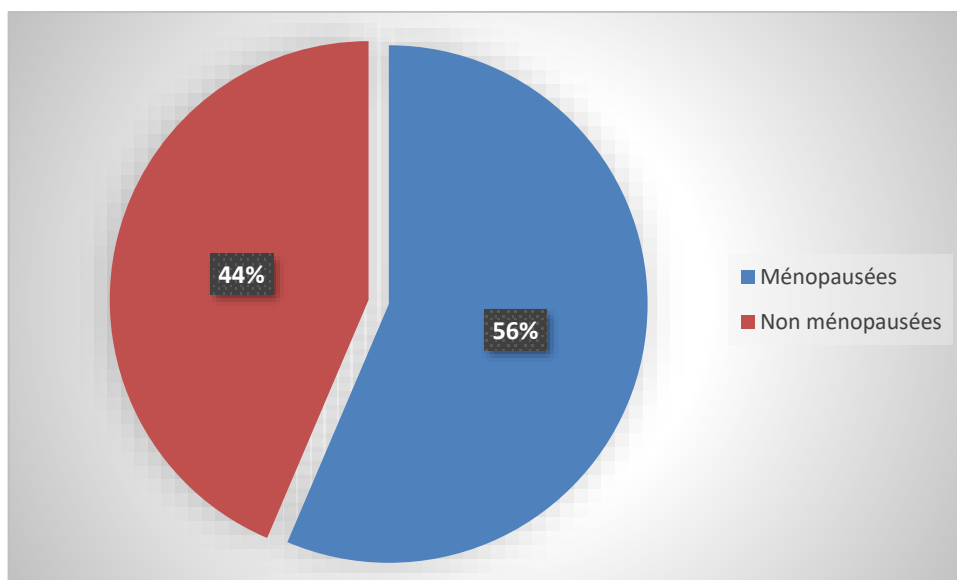


Figure 15 : répartition selon le statut ménopausique.

Nos résultats sont en accord avec des études épidémiologiques qui rapportent que la ménopause est un facteur de risque du CS et que la plupart des femmes qui en sont atteintes, le sont après la ménopause (**Jamin, 2011**). Cependant, quelques études indiquent des observations contradictoires. Lors d'une étude réalisée à Tlemcen, la proportion des femmes ménopausées étaient de 34,68% et celle des femmes en activité génitale 69,01% (**Amrani et Belaili, 2017**). Ces observations peuvent être probablement dues à un biais statistique d'échantillonnage, sachant que les études qui reproduisent cette observation ont été menées sur des cohortes de tailles réduites, ou cela est dû au fait de la présence de nombreux cas familiaux de CS caractérisés par un âge de survenue plus précoce en comparaison avec les formes sporadiques.

L'âge auquel les femmes ménopausées de notre cohorte ont eu leur ménopause est en moyenne de **47,48 ans ($\pm 4,76$)** avec des extrêmes allant de 34 à 58 ans. L'essentiel des femmes ménopausées incluses dans notre étude ont connu un arrêt des règles à un âge compris entre 45 et 49 ans (41,54%), entre 50 et 54 ans (30,77%) et entre 40 et 44 ans (16,92%). Une proportion réduite de femmes (6,15%) a connu la ménopause à partir de l'âge de 55 ans, et environ 4,62% d'entre elles ont connu une ménopause précoce avant l'âge de 40 ans (**figure 16**).

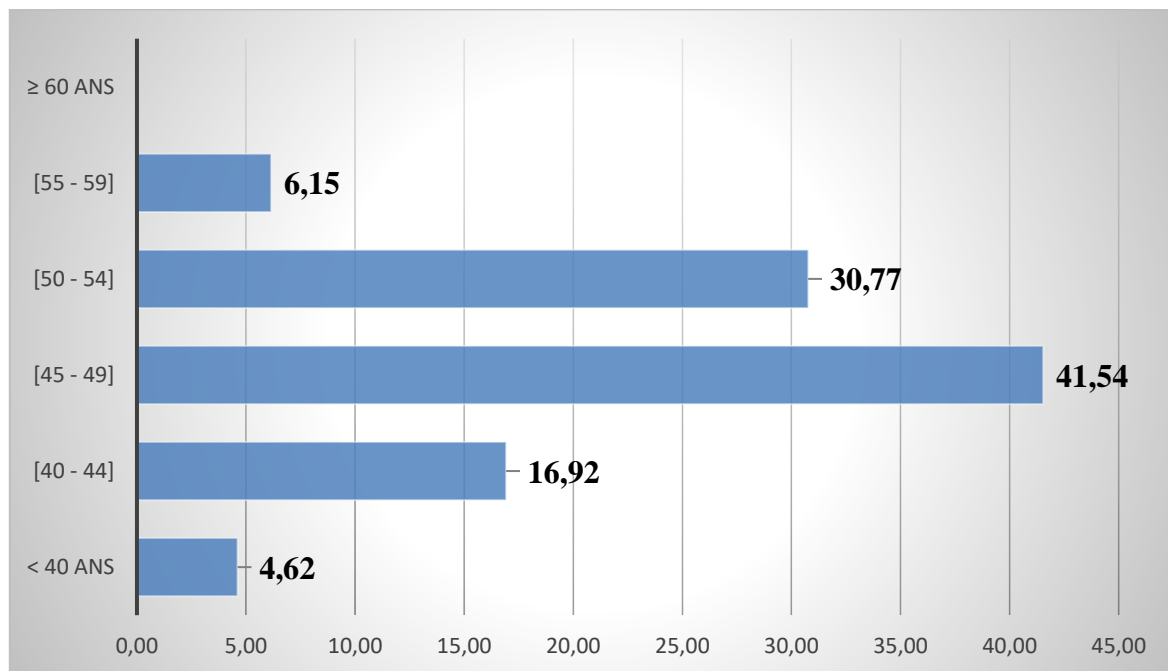


Figure 16 : répartition selon l'âge de la ménopause.

Un âge tardif de la ménopause est également un facteur de risque reconnu du cancer du sein. Il est associé à une augmentation du risque de cancer de 3% par année supplémentaire. La survenue de la ménopause après 50 ans constitue un risque accru de cancer du sein ; le fondement biologique s'explique par l'exposition plus prolongée aux hormones (Nkondjock et Ghadirian, 2005 ; Gompel, 2019).

Une étude menée à Marrakech par Housni-Alaoui en 2011 sur des femmes ménopausées atteintes par un CS a trouvé que l'âge moyen de la ménopause est de 51 ans avec des extrêmes allant de 42 et 61 ans, et que 45% de ces femmes ont eu leurs ménopauses après 50 ans. Néanmoins, cette étude conclue que la ménopause précoce a un effet protecteur surtout chez les femmes de plus de 70 ans (Housni-Alaoui, 2011).

Dans notre série, les femmes qui ont eu leurs ménopauses avant l'âge de 50 ans prédominent avec un taux de **63,08% (41 femmes)** des cas. Ces résultats sont en accord avec le rapport d'**Ihab (2016)**, qui trouve dans son étude que les femmes qui ont eu leurs ménopauses avant l'âge de 50 ans prédominent avec une proportion de 49%. Dans cette étude, c'est la même tranche d'âge qui prédominait dans notre la nôtre ; celle des [45 - 49], avec plus de 40% des cas de CS.

Il a été estimé que le risque de CS augmente de 3% pour chaque année supplémentaire (**Espie et al., 2001**). En effet, le risque pour les femmes dont la ménopause survient après l'âge de 55 ans est deux fois plus élevé que les femmes ménopausées avant 45 ans (**Classe, 2016**). Une ménopause tardive comme facteur de risque du CS s'explique par une exposition plus prolongée aux œstrogènes. Le mécanisme sous-jacent serait lié à une plus longue imprégnation des cellules mammaires par les hormones ovariennes. Comme cela est largement admis aujourd'hui : le cancer du sein est hormono-dépendant. D'après plusieurs études, l'augmentation des taux d'œstrone, d'œstradiol et de testostérone entraînerait une élévation significative du risque de développer un CS (**Sancho-Garnier et al., 2019**).

2.7. Qualité des menstruations

Une étude publiée par **Talamini et al** en 1996 rapporte une augmentation minime du risque de CS associée à des cycles menstruels ovulatoires réguliers. Celui-ci pourrait être 2 fois plus élevé chez les femmes dont les cycles deviennent réguliers dans l'année suivant les premières règles par rapport aux femmes dont les cycles ne deviennent réguliers qu'après 5 ans ou plus. Probablement que la durée et la régularité des cycles chez la femme constituent aussi un facteur de risque ; des cycles courts et réguliers pourraient augmenter le risque de CS par une augmentation de la durée d'exposition aux hormones sexuelles. Cependant, en explorant ces paramètres, aucune corrélation entre le nombre de jours de saignement et le risque de CS n'a été rapporté. De même, en explorant la durée du cycle, aucune corrélation entre la durée des cycles et le risque de CS et ce en dépit du fait que, théoriquement, des cycles longs et un nombre de menstruations annuel réduit, signifie moins d'expositions aux œstrogènes et donc un risque réduit (**Talamini et al, 1996 ; Riboli et al., 2002**).

Dans notre série, nous avons exploré le caractère des cycles (réguliers ou irréguliers), la durée du cycle menstruel (jours), le nombre annuel de menstruations ainsi que les problèmes associés aux menstruations.

En ce qui concerne le caractère des cycles, **103 (88,03%)** déclarent avoir des cycles réguliers et **14 (11,97%)** déclarent avoir des cycles irréguliers (**figure 17**).

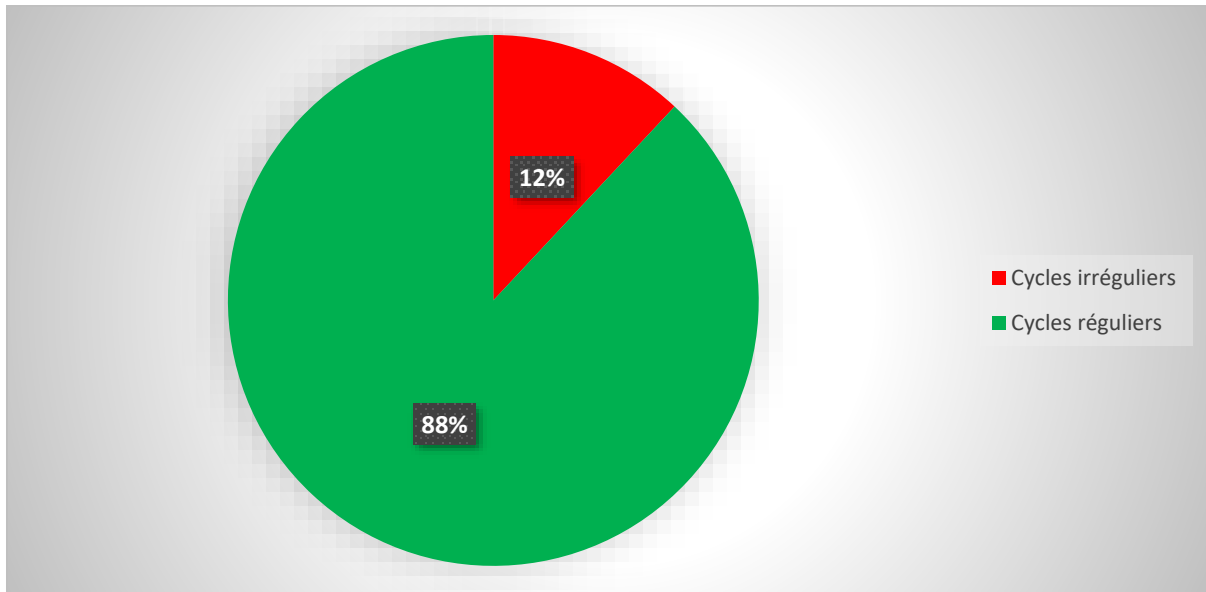


Figure 17 : répartition selon la régularité du cycle menstruel.

En ce qui concerne la durée des saignements pendant la période des règles, celle-ci varie de 5 à 7 jours sans pour autant sortir de cet intervalle de normalité.

En ce qui concerne le nombre annuel de menstruations, toutes les femmes ayant répondu à cette question déclarent avoir en moyenne 12 menstruations par ans. Aucune n'entre elle n'a signalé un problème d'oligoaménorrhée.

Enfin, en ce qui concerne les symptômes associés aux menstruations, aucun problème particulier n'a été signalé.

2.8. Facteurs hormonaux

Des études cliniques et épidémiologiques ont formellement établi la particularité de l'hormono-dépendance du CS et de nombreux facteurs relatifs au statut hormonal ont été incriminés comme étant associés au risque de développer cette pathologie. L'exposition aux hormones endogènes, de même que l'utilisation d'hormones exogènes sous forme de contraceptifs oraux ou de traitements hormonaux de la ménopause, ou également des traitements de l'infertilité semblent associés à une augmentation du risque de CS (**Cordina-Duverger, 2015 ; Gompel, 2019**).

Dans notre série, sur les 117 patientes qui la composent, **10,26%** d'entre elles présentent des antécédents de maladies endocriniennes causées par un dysfonctionnement des hormones sécrétées. Concernant la prise orale des contraceptifs, nous avons noté que **68,38%** en ont pris sur une durée qui varie de 5 mois jusqu'à 15 ans, mais sans que le type de contraceptif soit précisé après la réalisation du questionnaire. Environ **32,48%** des femmes de notre population d'étude ont été sous THS (**figure 18**).

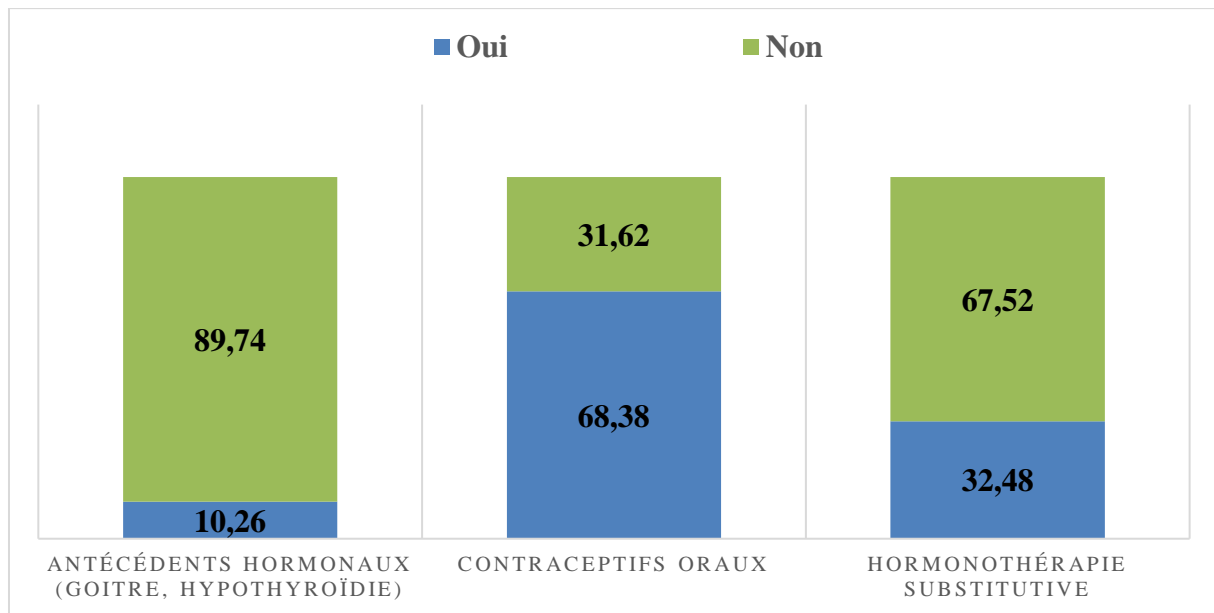


Figure 18 : répartition selon les facteurs hormonaux.

Le risque pour une femme de développer un CS découle de nombreux facteurs dont l'imprégnation hormonale. Une exposition importante du tissu mammaire aux hormones pendant une période prolongée peut augmenter le risque de cancer comme une ménarche précoce, une ménopause tardive, une première grossesse tardive, pas de grossesse, etc. (**Gompel, 2019**).

En ce qui concerne la contraception hormonale, les résultats des différentes études concernant le risque de développer un CS ne sont pas unanimes (**Beliard, 2015**). Néanmoins, la majorité des prospections publiées n'ont pas rapporté d'augmentation du risque de CS liée à la contraception orale. Plusieurs études se sont principalement intéressées à l'élévation du risque de CS avant l'âge 45 ans. Certaines ont retrouvé une légère élévation du risque pour une durée globale de la prise plus longue, et en particulier pour une longue durée avant la première grossesse à terme. En ce qui concerne les femmes plus âgées, aucune association avec la contraception orale n'a été retrouvée, certaines études évoquant même une possible réduction du risque (**Nkondjock et Ghadirian, 2005 ; Fournier et al., 2008**).

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause est prescrit aux femmes pour remédier à la carence oestrogénique et ses effets secondaires indésirables consécutifs à l'arrêt de la fonction ovarienne survenant à la ménopause. Il peut améliorer, voire faire disparaître complètement certains symptômes de la ménopause, et à long terme, il prévient l'ostéoporose. Malencontreusement, les femmes sous THS montrent un risque accru de développer un CS en comparaison à celles qui ne l'ont jamais utilisé. En effet, pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, il peut y avoir une augmentation du risque de 26 à 35% (**Espié, 2006**).

Un autre cadre d'exposition exogène à des facteurs hormonaux exogènes est dans le cadre d'une prise en charge d'un problème de fertilité. Théoriquement, on peut supposer que la stimulation de l'ovulation pourrait intervenir dans la genèse des CS (hypothèse oestrogénique). Cela a été supposé du fait que le risque de CS dépend de la durée d'exposition aux œstrogènes ; il est réduit en cas de ménopause précoce et accru en cas de puberté précoce et/ou de ménopause tardive (**Gompel, 2019**). En conséquence, les femmes qui subissent des traitements de l'infécondité sont plus à risque que d'autres pour le CS. Néanmoins, en pratique, aucune étude n'a montré d'augmentation des cas de CS après traitement de l'infertilité ou la réalisation d'une Fécondation *In Vitro* (FIV). Dans une étude menée par **Schenker et al (1984)** sur 950 patientes infertiles traitées, 16 cas de CS ont été observés, soit 1,7%, ce qui est la proportion relevée dans la population générale. **Braga et al (1997)** ont confronté 2 569 cas de CS et 2 588 contrôles et n'ont mis en évidence aucune corrélation significative entre CS et traitement de l'infertilité. **Venn et al (1996)** ont étudié 10 358 patientes infertiles, 5 564 ayant reçu une stimulation de l'ovulation en vue de FIV et 4 794 n'ayant pas reçu de traitement, avec un suivi de 1 à 15 ans, ils n'ont pas observé d'augmentation des cas de CS dans le groupe traité, ni par rapport au groupe non traité, ni par rapport à la population générale (**Lerner-Geva et al., 2006 ; Jacquesson et al., 2010**).

Des facteurs hormonaux endogènes peuvent jouer un rôle dans le développement du CS. Dans ce sens, des maladies endocriniennes diverses telles que l'hyperprolactinémie, l'hyper- ou l'hypothyroïdie, la présence de nodules thyroïdiens, thyroïdite, et même l'obésité (considéré comme étant une maladie endocrinienne), peuvent théoriquement favoriser le développement d'un CS. De nombreuses études ont été menées sur cette corrélation. Néanmoins, les résultats obtenus restent assez controversés (**Bouziane et al., 2020**).

Selon une étude parue dans la revue *European Journal of Endocrinology* en avril 2016, les femmes atteintes d'hyperthyroïdie seraient plus à risque de développer un CS (+11%) que la population féminine générale alors que les femmes atteintes d'hypothyroïdie seraient, au contraire, moins à risque (-6%). Cette conclusion a été faite par un groupe de chercheurs danois qui ont suivi un groupe de 61 873 femmes diagnostiquées hypothyroïdiennes et un groupe de 80 343 femmes diagnostiquées hyperthyroïdiennes sur une période de 5 à 7 ans afin de comparer leurs taux de développement de CS par rapport à la population générale (**Søgaard et al., 2016**).

3. Facteurs environnementaux et de mode de vie

Les facteurs environnementaux de risque du cancer du sein incluent les facteurs liés au mode de vie et les facteurs de l'environnement proprement dit. Les études épidémiologiques ont essentiellement étudié l'alimentation, l'activité physique, le surpoids et l'obésité, la consommation de tabac, l'alcool et les radiations ionisantes. Dans la présente étude, nous avons essayé d'évaluer l'effet de l'IMC, des habitudes alimentaires ainsi que la pratique de l'activité physique.

3.1. IMC

Plusieurs études rapportent que l'obésité, définie par un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, a un effet assez controversé sur le CS (**Schlienger et al., 2009**). En effet, elle accroît le risque d'environ 50% chez les femmes ménopausées, vraisemblablement en raison de l'élévation des concentrations sériques d'œstradiol libre. Alors qu'elle réduit le risque de CS avant la ménopause, car les femmes obèses (ou même en surpoids) ont un nombre d'ovulations plus faible et une chute des niveaux d'hormones sanguins. À la ménopause, la production d'œstrogènes est bloquée dans les ovaires, mais elle se prolonge dans les tissus adipeux. En conséquence, l'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production, et donc le prolongement du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes. Le tissu adipeux fait office également d'un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatase des androgènes dans le tissu adipeux devient l'une des sources d'œstrogènes circulants les plus importantes (**Fallone et al., 2018 ; Lauby-Secretan et al., 2019**).

Le moyenne de l'IMC des femmes enrôlées dans notre cohorte était de **27,95** (\pm **5,00**) avec des écarts conséquents allant de **16,64**, minimum, à un maximum de **44**. Dans notre cohorte, **26 femmes (22,22%)** avaient une corpulence normale définie par un IMC compris entre $18,5 \leq \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$. Un total de **53 (45,30%)** était en surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$). Trente-quatre (**29,05%**) femmes de notre population d'étude présentaient des problèmes d'obésité allant de l'obésité modérée (de classe I : $30 \leq \text{IMC} < 35$) (**19,66%**) à l'obésité sévère (de classe II : $35 \leq \text{IMC} < 40$) (**7,69%**) et enfin à l'obésité dite morbide (de classe III : $40 \leq \text{IMC}$) (**1,71%**). Il est à signaler que **4 femmes (03,42%)** de notre population d'étude étaient en insuffisance pondérale (**figure 19**).

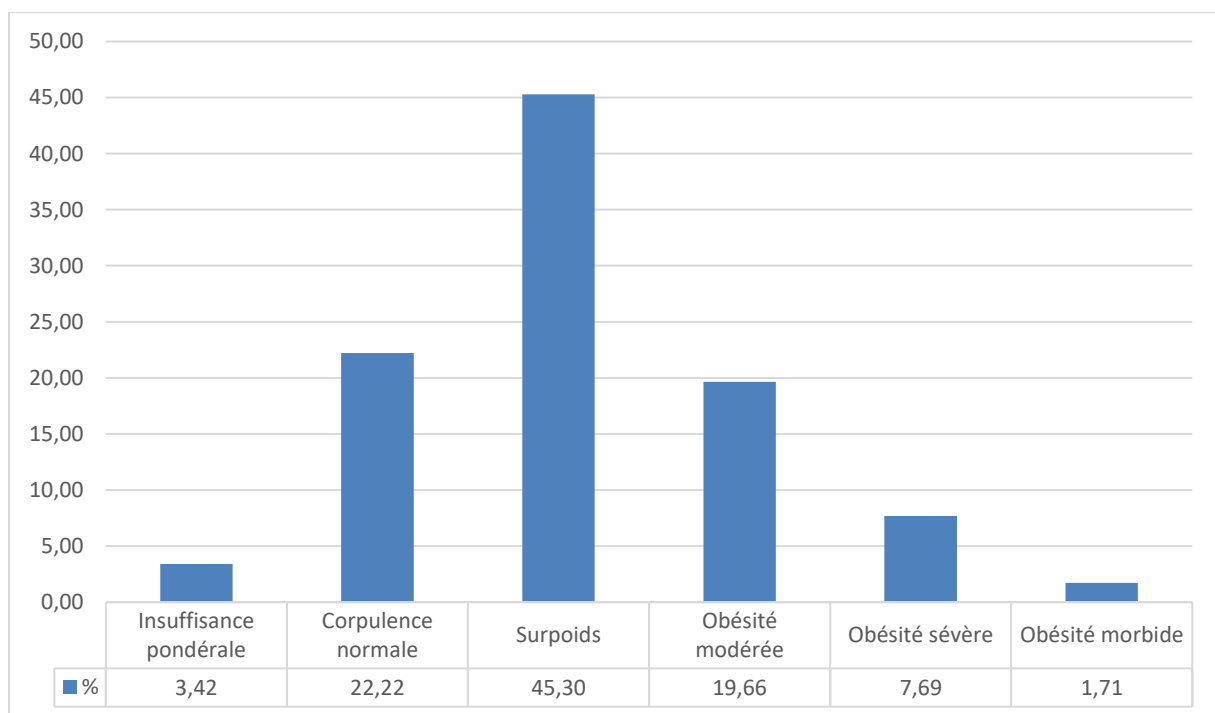


Figure 19 : répartition selon le statut pondéral.

Nous avons observé que, pour les patientes avec un CS issues de la région de Constantine présentent une moyenne de l'IMC de **27,58 kg/m²** (\pm **4,44**). Pour celles issues de la ville de Souk-Ahras, cette moyenne était de **28,22 kg/m²** (\pm **5,40**). La comparaison des deux moyennes a donné une valeur de $p = 0,4959$ largement supérieure au seuil de significativité choisi (0,05), ce qui suggère qu'il n'existe aucune dissemblance relative à l'IMC entre les deux sous-groupes (**figure 20**).

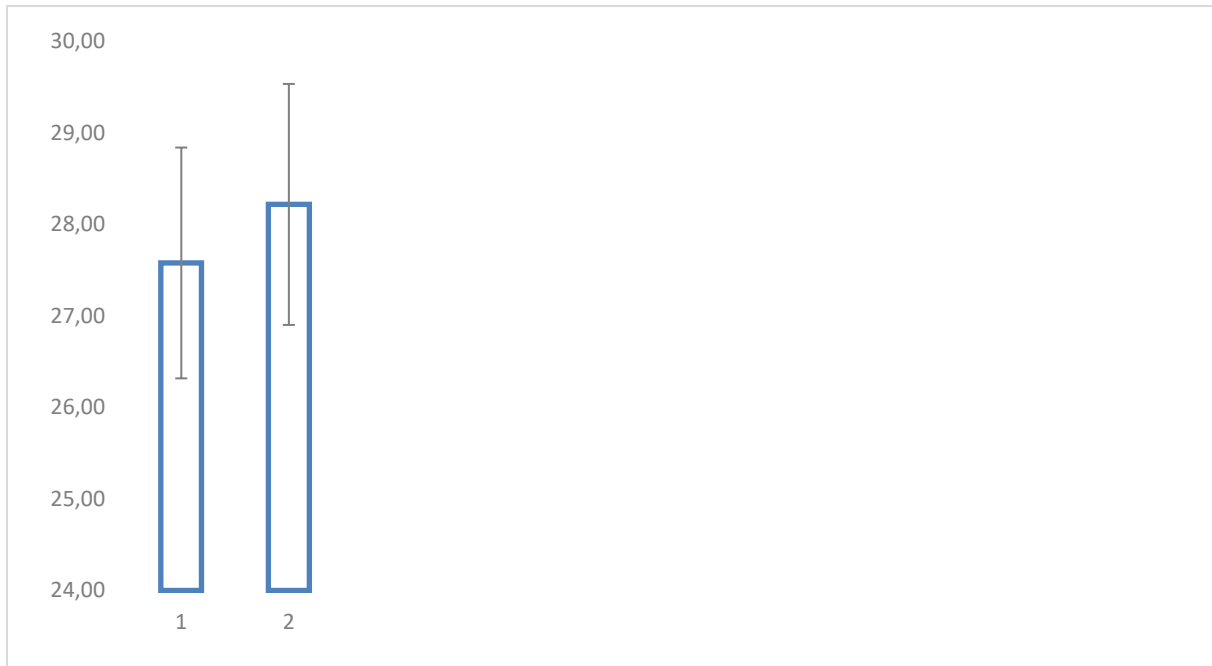


Figure 20 : répartition selon le statut pondéral (Constantine vs Souk-Ahras).

Il est clairement établi que l'excès de poids influe sur de nombreuses pathologies notamment le CS, dont l'incidence est augmentée chez les femmes post-ménopausées (**Zaman et al., 2012**). Dans une étude réalisée par **Zemmouli** en 2020 sur la population d'El-Oued, l'obésité était prédominante dans la cohorte de femmes incluses avec un taux 50% des cas. Ce taux est très supérieur au nôtre (**29,05%**) ainsi qu'à d'autres études réalisées sur la population algérienne. En effet, **Guendouz et al., 2011** ainsi que **Merair et al., 2017** rapportent des proportions de femmes obèses atteintes d'un CS de 24,5% et 40% respectivement. Dans une étude marocaine réalisée par **Jaba (2016)** ce taux était de 40%. Cependant, l'impact de l'obésité (50%) et du surpoids (36%) observés dans la population étudiée surtout chez les femmes post-ménopausées est plus important que pour les autres femmes. Dans une étude conduite par **Henouda (2017)** sur la population de Constantine, il a été rapporté que les IMC calculés des 135 patientes montrent que 62,9% sont en surpoids, 34,1% sont obèses, dont 1,17% souffrent d'obésité morbide. En résumé, plusieurs études reproduisent l'observation que le surpoids ou l'obésité à l'âge adulte, témoin partiel d'une alimentation non équilibrée, augmente le risque de survenue de CS en post-ménopause (**Gouandouz et al., 2011 ; Zaman et al., 2012 ; Jaba, 2016 ; Merair et al., 2017 ; Garnier et al., 2017 ; Zemmouli, 2020**).

Dans ce sens, et pour clarifier dans notre cohorte l'impact de l'obésité et du surpoids en pré- et post-ménopause, nous avons séparé les femmes de notre série en tenant compte du statut ménopausique. Les résultats obtenus sont détaillés ci-après (**figure 21**).

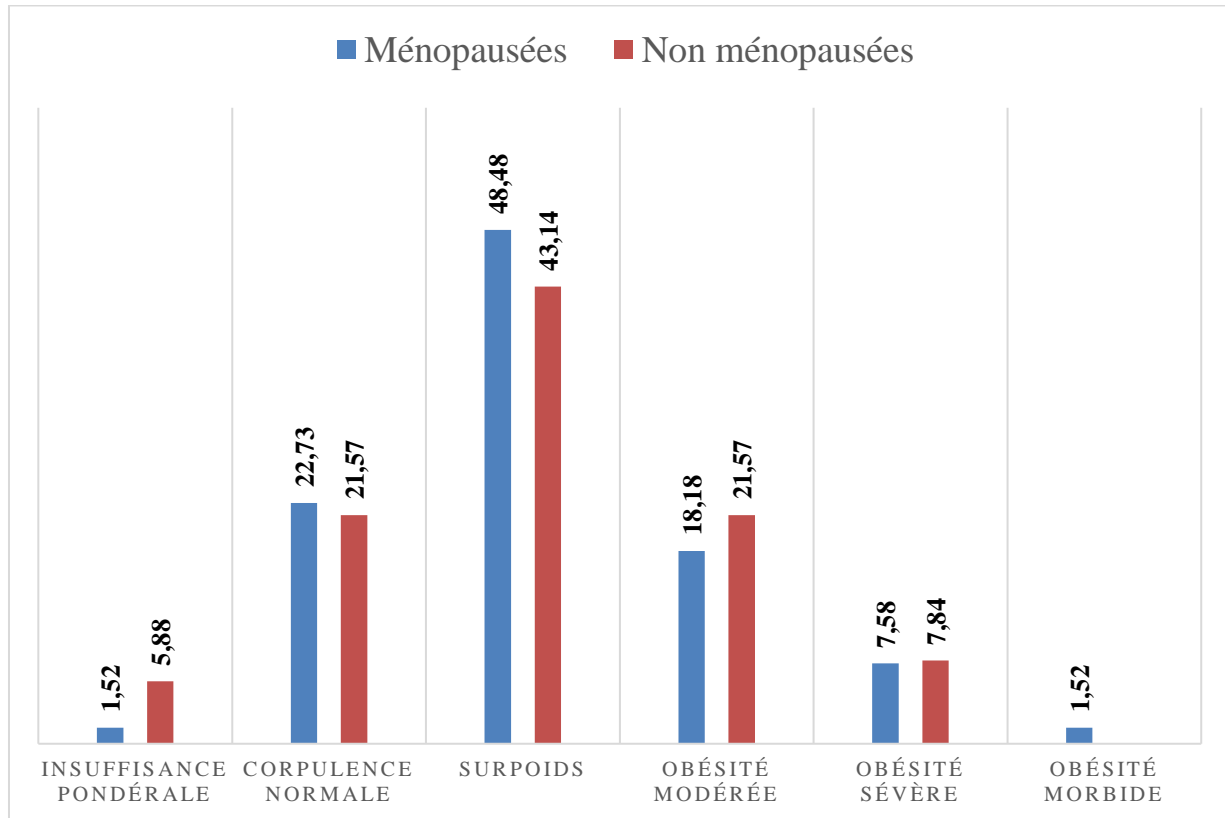


Figure 21 : répartition selon le statut pondéral (ménopausées vs non- ménopausées).

Dans les deux groupes de notre série, nous avons constaté que le surpoids prédomine avec **48,48%** pour les femmes ménopausées et **43,14%** pour les femmes non-ménopausées, suivi par corpulence normale et l'obésité modérée, et ce dans les deux groupes. La proportion de femmes ménopausées obèses est de **27,27%** alors que pour les femmes non-ménopausées cette proportion est de **29,41%**.

Pour les femmes ménopausées de notre série, la moyenne de l'IMC est **27,95 ± 4,67**, contre une moyenne de **27,68 ± 5,17** pour les femmes non-ménopausées. La comparaison des moyennes de l'IMC en utilisant le test statistique de l'ANOVA a donné une valeur de $p = 0,7678$ supérieure au seuil de significativité fixé à 0,05. Ces résultats indiquent qu'il n'y a aucune corrélation entre l'IMC et le statut ménopausique dans notre population d'étude (**figure 22**).

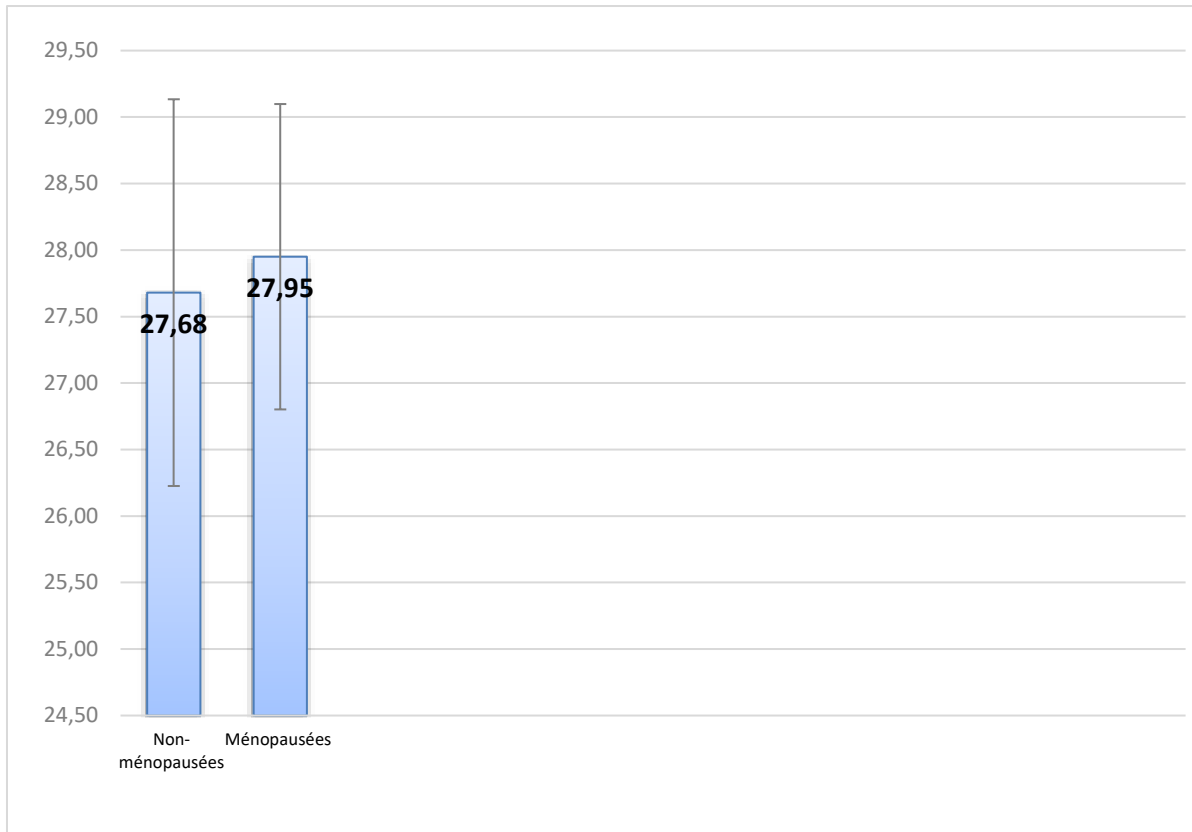


Figure 22 : répartition selon l'IMC (ménopausées vs non- ménopausées).

Après interrogatoire, et à la question « Avez-vous des difficultés à maintenir votre poids idéal ? » **25,64%** des femmes ont répondu Oui (**figure 23**). Les réponses à cette question contredisent notre observation des IMC de nos patientes qui révélant que **22,22%** seulement ont une corpulence normale, alors que **45,30%** sont en surpoids et **29,06%** obèses.

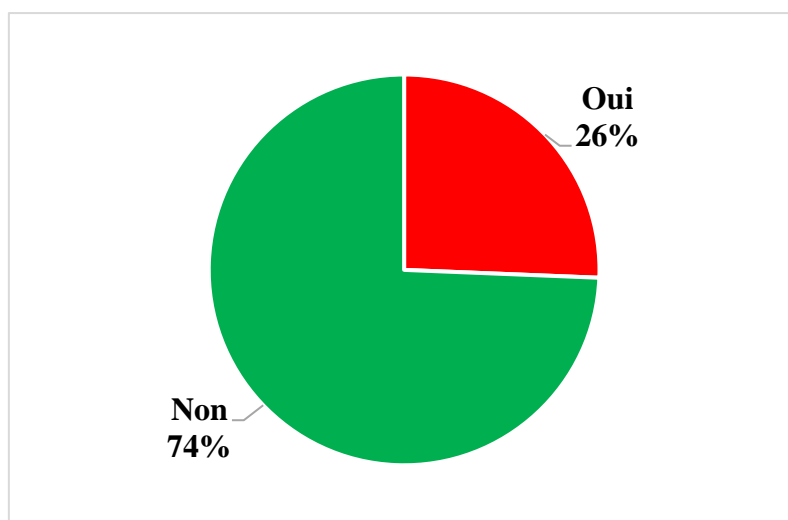


Figure 23 : répartition selon la maîtrise du poids corporel.

Même si cela reste assez controversé par la communauté scientifique, plusieurs études prospectives retrouvent une faible association entre la taille et le risque de cancer du sein. Cette association a été bien étudiée dans les pays scandinaves et aux Pays-Bas. En effet, dans une étude menée par **Van den Brandt (1997)**, il a été rapporté un risque multiplié par deux pour les patientes de plus de 1,75 m par rapport à celles de moins de 1,55 m ($p < 0,001$) (**Espié, 2008**). Cet effet minime pourrait se conjuguer à celui de la surcharge pondérale ou de l'obésité augmentant significativement le risque de survenue d'un CS.

3.2. Habitudes alimentaires

Le rôle de l'alimentation dans le CS est très difficile à apprécier, pour la simple raison que l'alimentation est difficile à mesurer et que ses conséquences sont excrémentent complexes. Depuis plusieurs années, les facteurs alimentaires mis en cause dans la genèse du CS ont en premier lieu été l'apport énergétique, les graisses alimentaires et les fibres, et ont été élargis par la suite à d'autres éléments. De nombreuses études ont été menées sur l'association entre le risque de CS et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les fruits et les légumes, les produits laitiers, les viandes, les vitamines, les fibres, etc. (**Nkondjock et Ghadirian, 2005 ; Dandamudi et al., 2018**).

Pour évaluer l'impact de certaines habitudes alimentaires dans la survenue du CS dans notre série, nous avons mené un questionnaire auprès des femmes enrôlées dans notre étude. Nous avons évalué le nombre de repas consommés par jour, la fréquence de prise des collations entre les repas, le suivi d'un régime spécial, la fréquentation des restaurants et fast-foods et à quelle fréquence. En ce qui concerne le nombre quotidien de repas, les résultats sont consignés ci-après (**figure 24**).

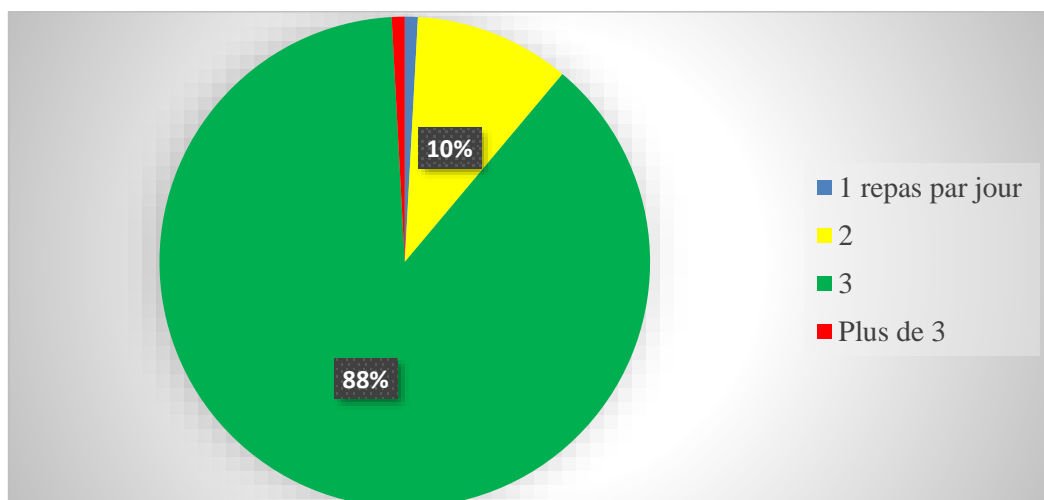


Figure 24 : répartition selon le nombre de repas par jour.

Dans notre série, nous avons constaté que la majorité des patientes (**88,03%**) mangent 3 repas par jour, alors que **10,26%** en affirment manger deux quotidiennement. La proportion de femmes atteintes de CS consommant plus de trois repas par jour est de **0,85%** dans notre série. Dans une étude réalisée à Constantine, 29,63% des patientes atteintes de CS interrogées sont caractérisées par un profil nutritionnel calorique excessif, et affirment manger plus de trois repas par jour sans compter les collations (**Henouda, 2017**).

En ce qui concerne le nombre de collations prises par jour, **39,32%** de nos patientes affirment n'en prendre jamais, alors que **27,35%** affirment en prendre très rarement. La prise systématique des collations entre les repas a été mentionnée par **5,98%** des femmes incluses dans notre série (**figure 25**).

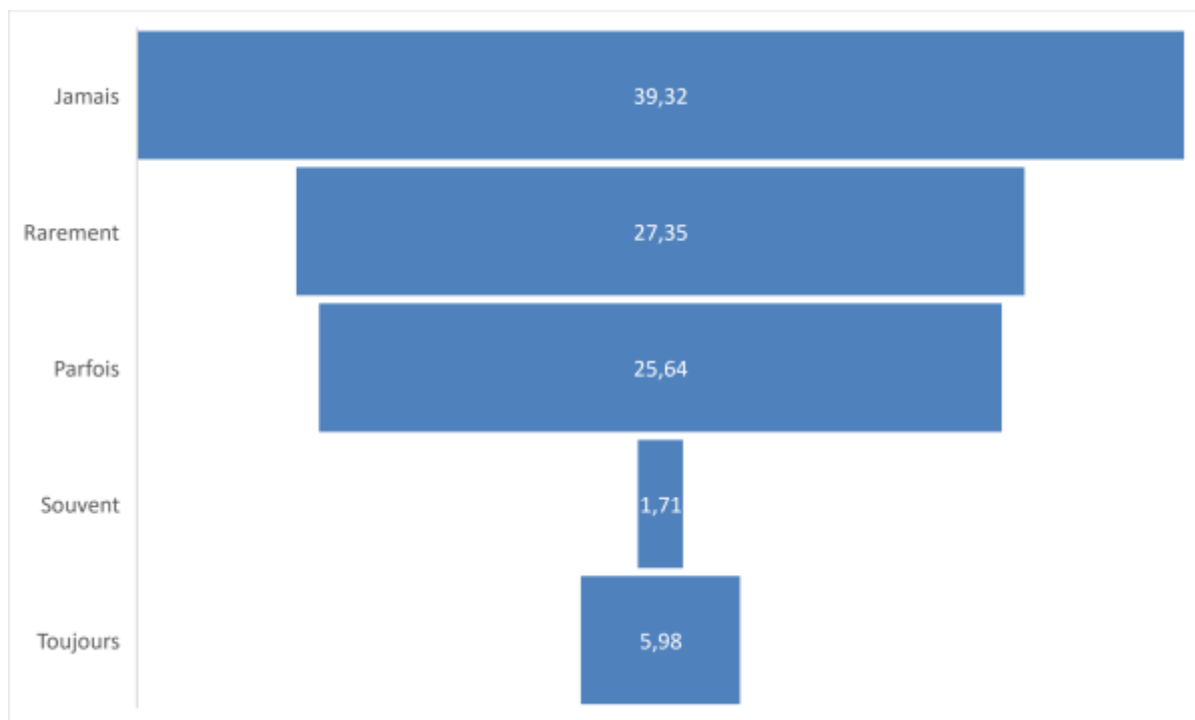


Figure 25 : répartition selon la prise de collations entre les repas.

En ce qui concerne la consommation quotidienne de fruits et de légumes, environ 78,63% des femmes de notre série affirment consommer au moins 2 portions par jour : 47,86% de 2 à 4, 21,37% de 3 à 5 et 5,88 plus de 6 portions par jour. La proportion de femmes consommant moins de 2 portions par jours est de 24,79% (**figure 26**).

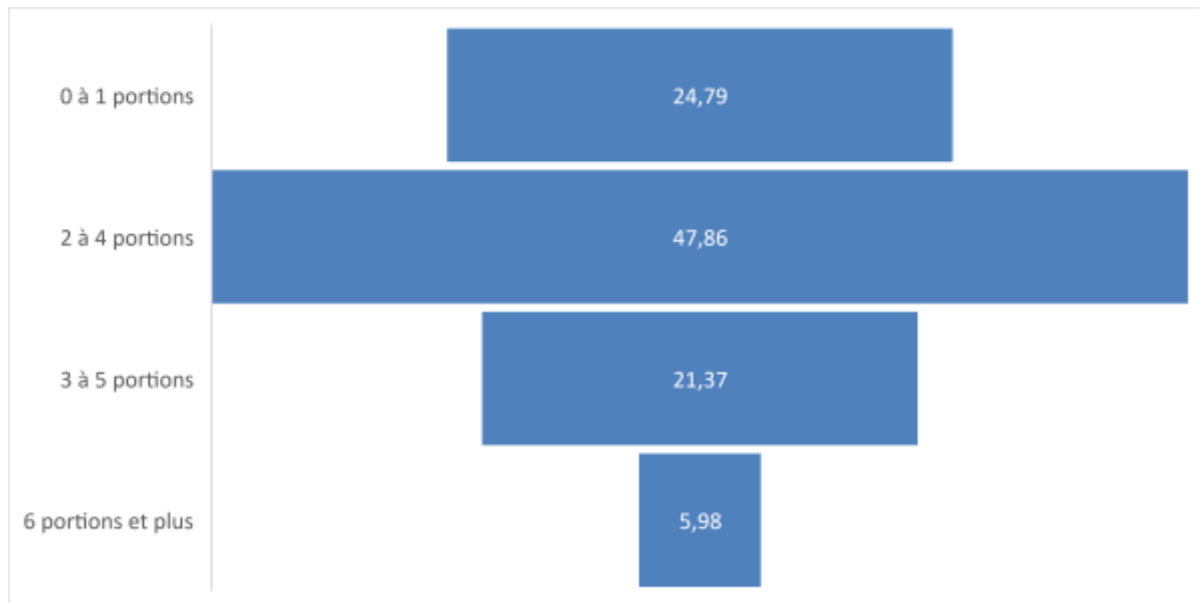


Figure 26 : répartition selon les portions quotidiennes de fruits et de légumes.

Plusieurs études construites selon le modèle cas-témoins ont été menées pour tenter de mettre en évidence une relation entre le niveau de consommation de fruits, de légumes et le CS. Les résultats sont généralement en faveur d'un effet protecteur, notamment pour les crudités (**Espie *et al.*, 2001**).

Une méta-analyse menée par **Howe *et al.*, 1990** a conclu à un effet aussi important des fortes consommations de fruits et de légumes que des fortes consommations de graisses saturées, mais en sens inverse, protecteur cette fois. **Freudenheim *et al.*, 1996** précise que l'effet protecteur éventuel est lié à la consommation globale de légumes et non à tel ou tel nutriment, expliquant de ce fait l'inefficacité de la supplémentation en vitamines. **Gandini *et al.*, 2000** ont réalisé une méta-analyse s'intéressant à la consommation de fruits et de légumes en association avec le risque de CS. Pour les légumes, il a retrouvé une réduction du risque pour les fortes consommations, en revanche, pour les fruits, il ne note pas de modification statistiquement significative du risque. Il semble exister un effet protecteur pour les fortes consommations de légumes riches en vitamine C et en bêta-carotène (**Espie *et al.*, 2001 ; Dandamudi *et al.*, 2018**).

Dans notre recherche de la bibliographie sur la relation alimentation *vs* cancer du sein, nous avons constaté l'existence d'un nombre considérable d'études ayant examiné l'effet des phyto-œstrogènes. Il s'agit en fait d'un groupe de composés non stéroïdiens produits naturellement par les plantes, qui du fait de la similarité de leur structure moléculaire avec l'œstradiol (17 β -œstradiol) ont la capacité de provoquer des effets œstrogéniques ou anti-œstrogéniques (**Canivenc-Lavier et Bennetau-Pelissero, 2012**). Ces composés pourraient avoir un effet protecteur du CS comme cela a été rapporté par **Ingram *et al.*, 1997**. L'explication biologique plausible à cela est que ces phyto-œstrogènes pourraient agir en modifiant le métabolisme hormonal, en entrant en compétition avec l'œstradiol, en élevant la production de SHBG et en inhibant l'aromatase (**Dandamudi *et al.*, 2018**).

Actuellement, les scientifiques s'accordent pour considérer comme « probable » le fait que la consommation de légumes verts diminue le risque de développer un CS, alors que celle des fruits ne le réduit pas. Malgré le nombre considérable d'études nutritionnelles menées, les éléments protecteurs des légumes demeurent inconnus. Il pourrait s'agir des caroténoïdes, des folates, de la vitamine C, des phyto-œstrogènes et de certaines fibres alimentaires (les fibres solubles semblaient protéger davantage que les fibres insolubles). Il est possible également que les graisses animales accroissent ce risque et que certains acides gras poly-insaturés le réduisent. En revanche, aucun effet potentiellement lié à l'apport lipidique total ou au cholestérol n'a été mis en évidence (**Karroumi, 2015 ; Fetni, 2020**).

Dans notre étude, nous avons prospecté également certaines habitudes alimentaires chez nos patientes et qui consiste en la fréquentation des restaurants et fast-foods. Après demande, et à la question « Allez-vous régulièrement à des restaurants et des fast-foods ? » **37,61%** des femmes ont répondu Oui. Une proportion de **62,39%** des femmes recrutées pour notre prospection affirme éviter ces endroits pour manger (**figure 27**).

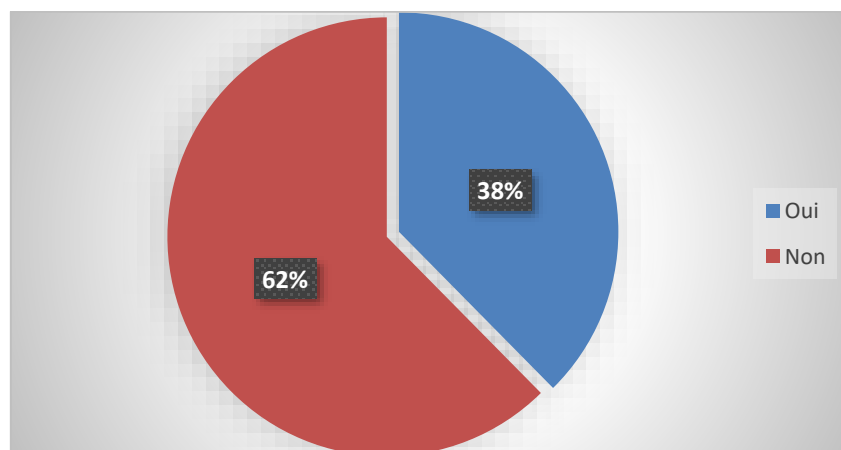


Figure 27 : répartition selon la fréquentation des restaurants et fast-foods.

Concernant, le niveau de fréquentation de ces restaurants et fast-food, nous avons relevé chez les femmes de notre série une fréquentation relativement occasionnelle (moins d'une fois par semaine) a été rapportée chez **73,33%**. Une fréquentation hebdomadaire régulière a été indiquée pour **16,67%**. Environ **10%** des femmes de notre série déclarent fréquenter ces lieux de restauration plus d'une fois par semaine (**figure 28**).

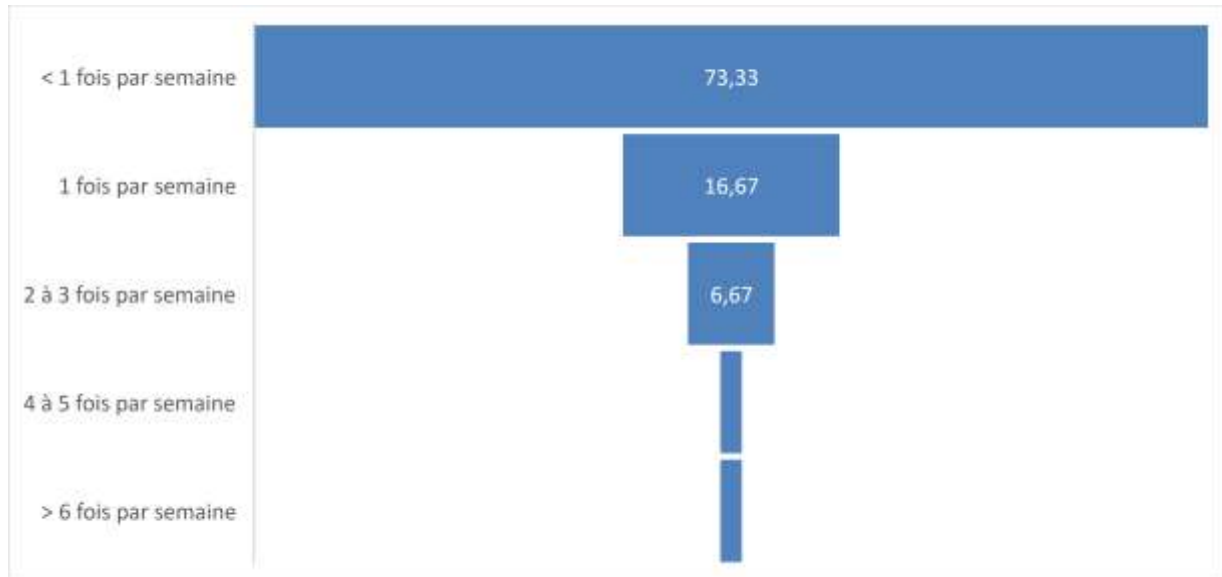


Figure 28 : répartition selon la fréquence de fréquentation des restaurants et fast-foods.

Même si l'impact réel de ces habitudes alimentaires est très difficile à apprécier par questionnaire, des études épidémiologiques ont essayé d'examiner le rapport entre les profils alimentaires et le CS. Les données recueillies suggèrent pour la plupart que les profils alimentaires « sains », principalement riches en fruits, légumes et céréales complètes et pauvres en gras saturés, viandes rouges et charcuteries, diminuent le risque de CS d'environ 10% (**Edefonti et al., 2009 ; Brennan et al., 2010**). D'autres revues de la littérature démontrent que l'adhésion à certains régimes alimentaires (méditerranéenne par exemple), est associée à un risque réduit de cancer du sein (**Dandamudi et al., 2018**).

Par ailleurs, sachant que l'obésité constitue un facteur de risque du CS, tout ce qui favorise cet état peut être considéré comme étant un facteur de risque indirect pour le développement du CS. Concernant les apports alimentaires, et contrairement à ce que l'on pourrait croire, les études épidémiologiques montrent que l'augmentation de la prévalence de l'obésité, observée ces dernières années, n'est pas liée à une augmentation de l'apport énergétique total ou de l'apport en matière grasse, mais serait plutôt causée par des mauvaises habitudes ou comportements alimentaires (**Schlienger et al., 2009 ; Karroumi, 2015**).

En effet, la déstructuration des repas (saut du petit déjeuner et apport calorique important le soir) ainsi que le fait de manger à l'extérieur du foyer dans des restaurants, surtout ceux de type « fast-food », favorisent la prise de poids. Les repas pris en dehors du foyer se caractérisent par une alimentation souvent grasse et pauvre en fibres (légumes et fruits), des boissons sucrées et des portions importantes constituant un facteur prépondérant dans l'élévation de la prise de poids (**Brennan *et al.*, 2010 ; Karroumi, 2015**).

3.3. Activité physique

L'activité physique réduit-elle le risque de développer un cancer du sein ? Théoriquement la réponse à cette question est oui, car celle-ci contribue à la diminution de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique évite la prise de poids, et en particulier après la ménopause. Après avoir effectué une revue de la littérature, nous avons constaté que la majorité des études retrouvent un risque diminué en cas d'activité physique, généralement pour le sous-groupe des femmes ménopausées. Cependant, il ne faudra pas perdre de vue que ces études sont souvent sujettes à des biais importants car les participantes à ces études ne répondent pas toujours correctement aux questionnaires établis. Aussi, la quantification de l'activité physique est difficile et une relation de causalité « dose-effet » n'a pas été mise en évidence (**Espie *et al.*, 2001 ; Boiron *et al.*, 2011**).

À la question « Pratiquez-vous une activité physique régulière? » **55,56%** des femmes ont répondu Oui. Une proportion de **44,44%** des femmes intégrées dans notre prospection affirme avoir un mode de vie sédentaire (**figure 29**).

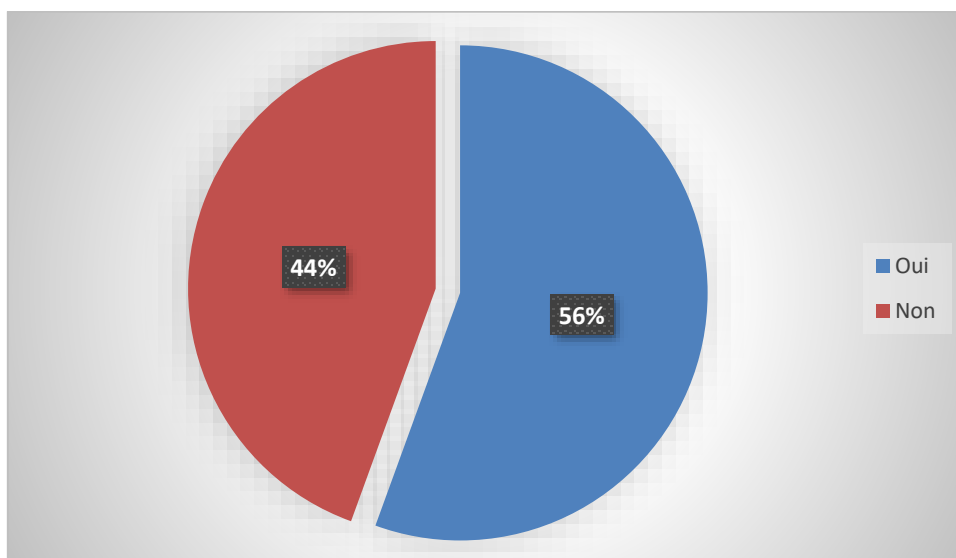


Figure 29 : répartition selon la pratique d'une activité physique régulière.

Pour toutes ces femmes ayant déclaré avoir une activité physique régulière, toutes ont précisé que c'était la marche. Nous avons essayé d'apprécier le nombre d'heures de marche quotidienne (**figure 30**).

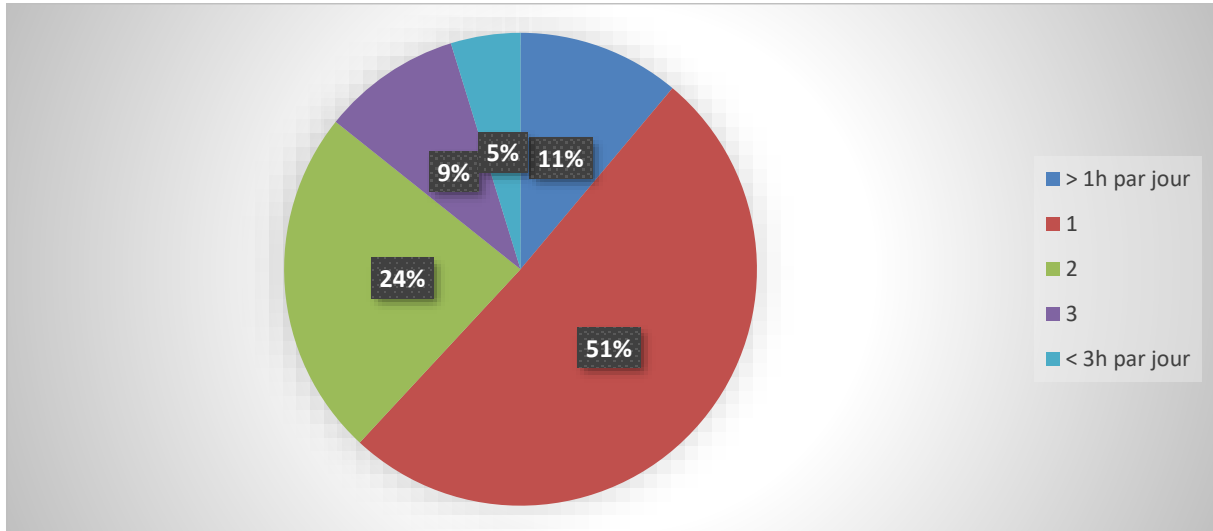


Figure 30 : répartition selon la durée de la pratique physique (la marche).

Selon **Henouda (2017)**, la quasi-totalité des patientes avec un CS n'adhérait à aucune activité physique, seules 14 en pratiquaient régulièrement avec un rythme de 2 à 4 fois par semaine. La pratique de l'activité physique régulièrement n'intéresse que les femmes ayant un âge ≥ 32 ans. Ces études contredisent nos résultats, qui montrent qu'il y a 55,56% des femmes qui pratiquent une activité physique, tandis que 44% n'en pratiquaient aucune.

L'activité physique, qu'elle soit professionnelle, domestique ou de loisirs joue un rôle protecteur avéré dans la survenue du CS. Sur le plan physiologique, l'activité physique contribue à la diminution de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique. Une activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) réduit le risque de CS d'environ 35%, particulièrement chez les femmes ménopausées. Une activité physique soutenue chez la jeune fille peut perturber et repousser la puberté (ménarches) et diminuer ainsi le niveau d'hormones circulantes, réduisant ainsi l'exposition (par rapport à la quantité ainsi que la durée) aux œstrogènes endogènes, et donc le risque de cancer du sein va diminuer proportionnellement avec l'intensité de l'activité physique. L'activité physique influence également le risque de CS en diminuant la prise de poids, en particulier après la ménopause. L'obésité (surcharge pondérale aussi), en post-ménopause est un facteur de risque indépendant du CS et peut être évitée par l'activité physique, qui permet de préserver la balance calorique (**Nkondjock et al., 2005 ; Boiron et al., 2011**).

4. Antécédents personnels et familiaux

4.1. ATCD familiaux

Environ **35,90%** des femmes présentent des antécédents de CS dans leurs apparentés au premier et/ou au deuxième degré. Environ **64,10%** déclarent n'avoir, à leur connaissance, aucun ATCD familial de CS (**figure 31**).

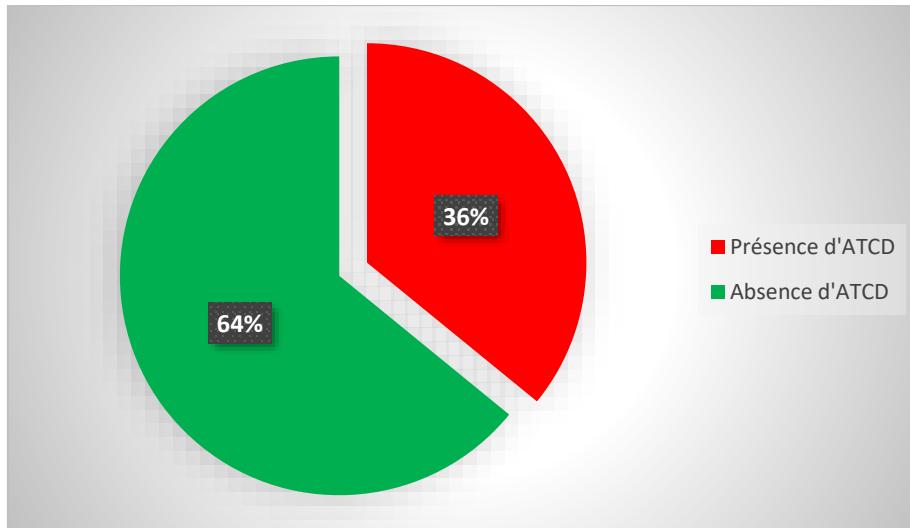


Figure 31 : répartition selon les ATCD familiaux de CS dans la fratrie.

Pour nos patientes présentant des antécédents familiaux de CS, nous avons 58,82% qui ont déclaré avoir dans leurs apparentés au premier degré (mère, sœur) des femmes souffrant de cette pathologie cancéreuse. Pour 11,76% et 29,41%, il s'agit d'apparentés au IIème et au IIIème degré respectivement (**figure 32**).

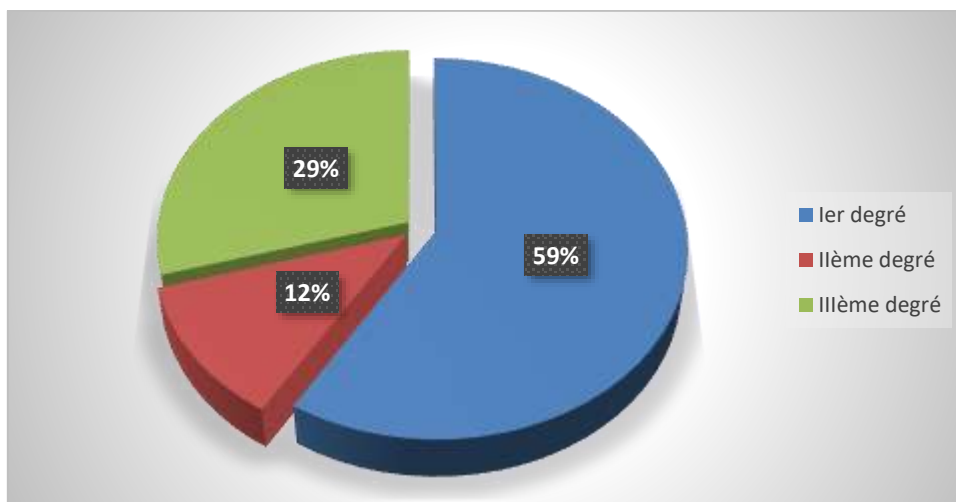


Figure 32 : répartition selon le degré de parenté des ATCD familiaux de CS.

La présence d'antécédents de CS dans la famille constitue un facteur de risque majeur. Il a été établi qu'un ATCD familial matri- ou patrilinéaire de CS accroît le risque ultérieur de développer ce cancer. Ce risque est d'autant plus sérieux que l'ATCD familial de CS est apparu jeune, ou qu'il était bilatéral. Ce risque augmente avec le nombre d'apparentés du premier degré (mère, sœur, fille) atteintes. En effet, les femmes ayant dans leur famille un, deux ou trois apparentés du I^{er} degré atteints d'un CS, s'exposent respectivement à un risque deux, trois et quatre fois plus grand par rapport aux femmes sans antécédents (**Townend et al., 2015**).

L'étude de **Claus et al., 1991** a bien montré que le risque en fonction des ATCD familiaux varie en fonction du temps. Le risque relatif des femmes prédisposées est d'environ 80 avant 30 ans, 50 avant 40 ans, et 30 avant 50 ans. Une estimation du risque a même été faite en fonction du degré et du type de parenté, de la bilatéralité, du caractère pré- ou post-ménopausique et de l'âge d'apparition chez l'apparenté atteint : mère (1,7 à 4), sœur (2 à 3), sœur avant la ménopause (3,6 à 5), sœur après la ménopause (2), sœur avec CS bilatéral avant 40 ans (11), sœur et mère (2,5 à 14), sœur et mère, avant la ménopause CS bilatéral (39), apparenté du 2^{ème} degré (2) et du 3^{ème} degré (1,35) (**Espie et al., 2001**).

Grâce aux avancées de la génétique, l'origine de cette prédisposition commence à être comprise. Aujourd'hui, il est admis qu'approximativement 5 à 10% des CS sont vraisemblablement d'origine familiale. En effet, certaines mutations génétiques héréditaires sont associées à un risque accru d'avoir un CS. Globalement, celles les plus impliqués concernent les gènes *BRCA1* (17q21) et *BRCA2* (13q12). En effet, les femmes portant une mutation *BRCA1* ont un risque cumulé de 65% de développer un CS et pour *BRCA2* il est de 45%. D'autres mutations sont susceptibles aussi d'augmenter ce risque, essentiellement celles d'*ATM*, *CHEK2* et *TP53* (**Mavaddat et al., 2010**).

Nos résultats sont en accord avec les données rapportées par une étude réalisée à Oran en 2018 par **Nait-Behloul** qui a conclu au fait que 38% des patientes avaient des ATCD familiaux de CS. Pour 37% d'entre elles c'était des apparentés au premier degré, 35% du deuxième degré et 27% du troisième degré. Ces proportions sont très différentes des nôtres où la proportion des apparentés au premier degré est de **58,82%**. Cela pourrait révéler la présence d'une plus forte proportion de cas familiaux dans notre étude. Ces proportions diffèrent d'une étude à une autre. En effet, **Traoré (2008)** rapporte l'absence d'ATDs familiaux chez 89,2%, alors que pour **Mamouch (2019)** ce taux est de 88%. **Razali (2018)** dans une étude réalisée à Bejaia déclare que ce taux est de 8%.

4.2. Pathologies associées

Après requête, et à la question « Avez-vous des pathologies ou un problème de santé autre que le CS ? » **39,32%** des femmes ont répondu Oui. Une proportion de **60,68%** des femmes enrôlées dans notre prospection affirme n'avoir aucun problème de santé particulier (**figure 33**).

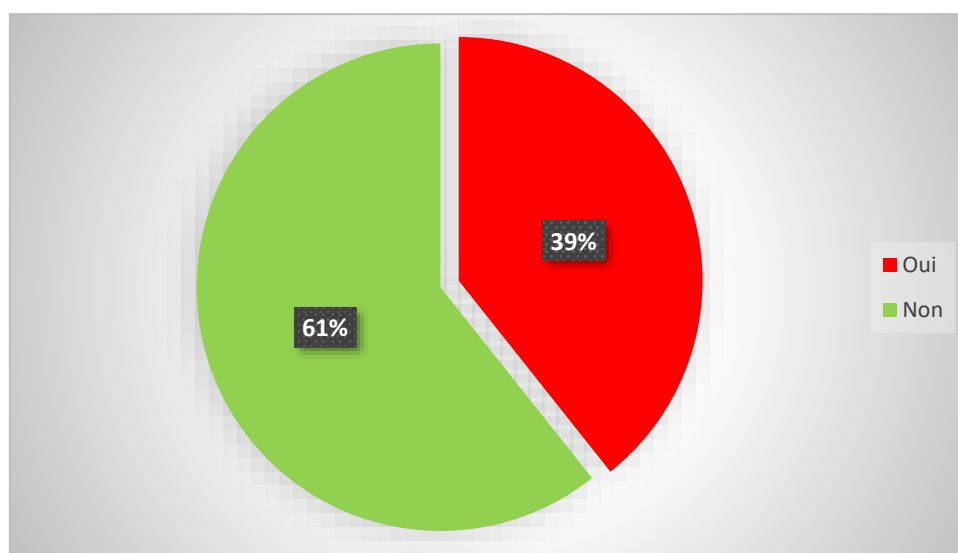


Figure 33 : répartition selon la présence ou non de pathologies associées.

Pour les femmes ayant déclaré avoir des soucis de santé associés à leur condition CS, plusieurs problèmes de santé ont été rapportés. Ces problèmes sont marqués essentiellement par l'hypertension artérielle (**47,27%**) et le diabète (**30,91%**) (**figure 34**).

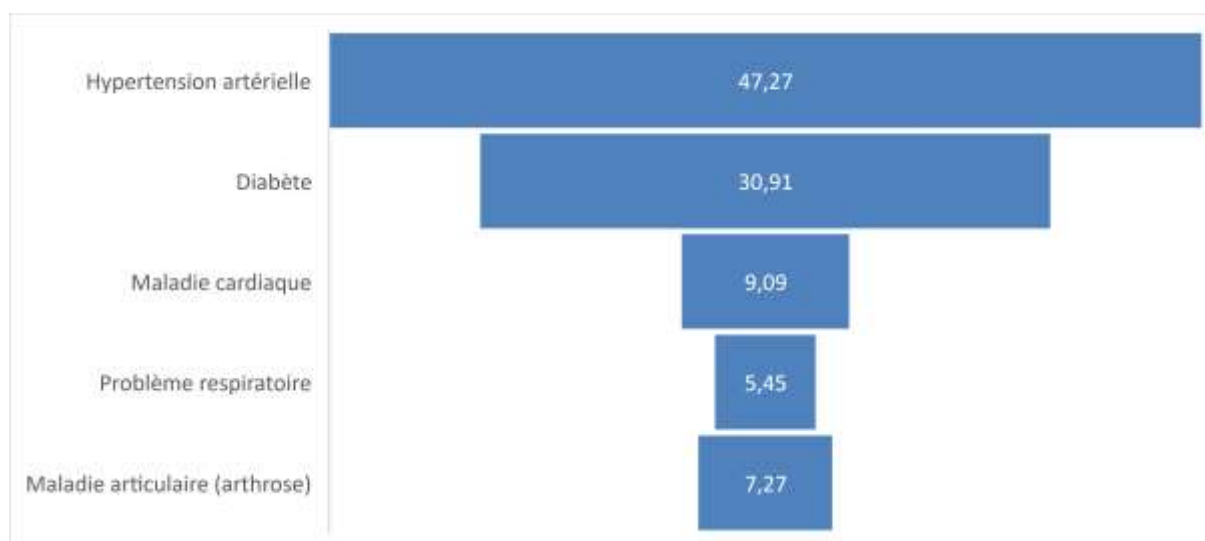


Figure 34 : répartition de la population selon les antécédents médicaux.

Il a été constaté que des pathologies mammaires bénignes peuvent prédisposer à la survenue d'un CS. Ce sont particulièrement les hyperplasies atypiques qui augmentent significativement le risque ultérieur de CS (RR = 3,7). Ce risque est d'autant plus important en pré-ménopause (RR = 5,9) et pour certains en cas d'ATCD familial de CS (RR = 7,3) (Colditz, 1993 ; Espie *et al.*, 2001). Dans notre série, aucun ATCD de pathologies mammaires bénignes n'a été signalé. Nos résultats sont en contradiction avec ceux rapportés par Krim *et al.*, 2017, qui, dans une étude menée sur des femmes de Maghnia, a constaté que 20% des patientes présentent un ATCD de maladies bénignes du CS.

Hormis ces pathologies mammaires bénignes, celles constatées en association avec le CS sont pour l'essentiel des comorbidités plutôt que des facteurs de prédispositions. Ces comorbidités, selon Satariano et Ragland (1994), sont un indicateur pronostic majeur chez les patientes atteintes de CS. En effet, quand leur nombre augmente, le nombre de décès dus à des causes intercurrentes dépasse le nombre de décès dus au cancer en lui-même. Selon une étude à grande échelle menée par Gironès (2010) en Espagne, le diabète ainsi que les pathologies cardio-vasculaires représentent les comorbidités les plus souvent retrouvées. Ces proportions, proches des nôtres, ont été rapportées également dans une étude dans la région d'El-Oued qui indique que 52,9% des patientes ont le diabète, alors que 74,4% ont des problèmes d'hypertension (Zemmouli, 2020).

5. Aspects cliniques et biologiques

5.1. Motif de consultation

Le CS peut se manifester par un écoulement mamelonnaire, une mastodynie, une déformation et/ou augmentation du volume du sein, une rétraction du mamelon ou une rougeur au niveau du sein. D'après plusieurs données de la littérature, la tumeur peut être découverte suite autopalpation d'un nodule et celle-là est la plus fréquente en Europe et aux États-Unis. Un CS peut être suspecté lors d'une mammographie de dépistage ou lors de la palpation des seins ou des aisselles au cours d'une consultation médicale. Dans certains cas, le CS peut provoquer des symptômes qui doivent pousser la femme à consulter.

Dans notre série, globalement le motif de consultation le plus fréquent est représenté par la néoplasie mammaire pour un pourcentage de **56,41%**, puis l'autopalpation d'un nodule du sein pour **24,79%** aussi des douleurs osseuses et mammaires pour **6,84%** et **5,98%** respectivement, le nodule mammaire pour **3,42%**, alors que la rétraction mamelonnaire, la tuméfaction, l'écoulement mamelonnaire porte le même pourcentage **0,85%** (figure 35).

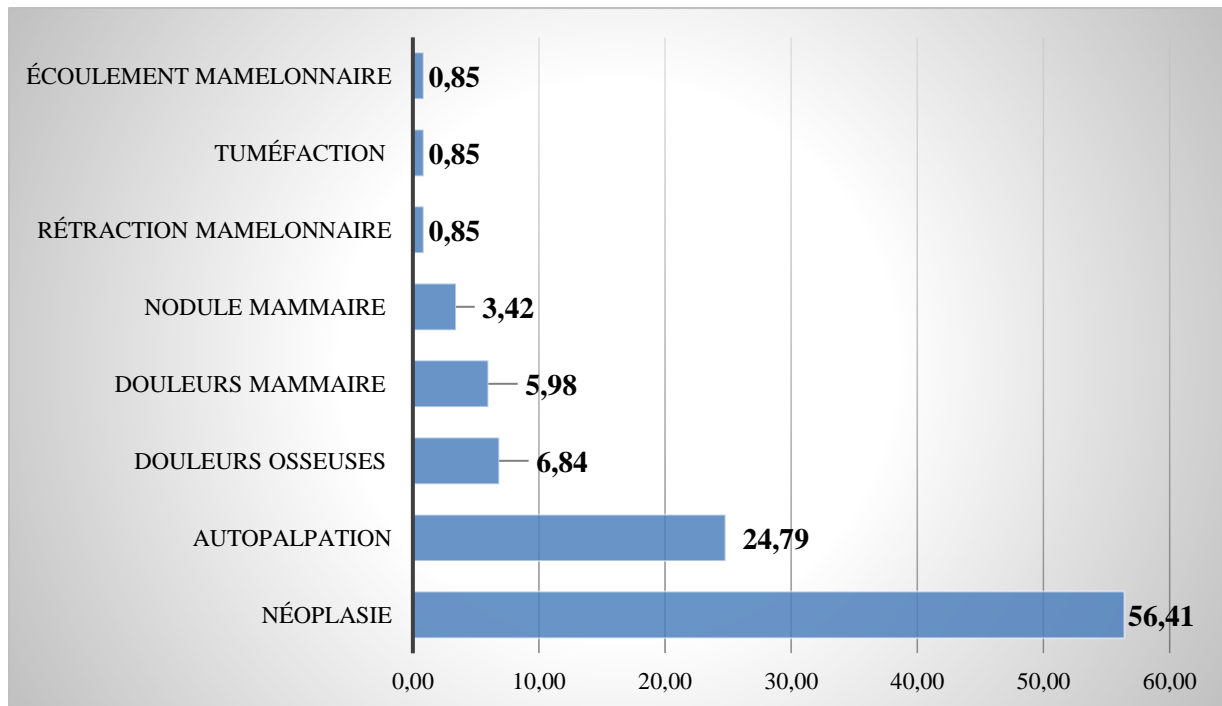


Figure 35 : répartition selon le motif de consultation.

Selon une étude réalisée à Tlemcen, l'autopalpation est le mode de découverte le plus fréquent dans 69% des cas, ce qui est en contradiction avec nos observations (Sihem *et al.*, 2019). Une autre étude menée à Bamako (Mali), présente un autre motif fréquent de consultation qui est le nodule ou d'une tuméfaction, et ce pour 52,3% des cas. Dans cette étude, l'association douleur et écoulement mammaire et/ou déformation de la peau comme motif de consultation a été notée dans 34,8% des cas (Diallo, 2006).

5.2. Répartition selon le type de prélèvement

Lorsqu'une lésion suspecte est détectée dans un sein à l'occasion d'une mammographie, des examens complémentaires sont nécessaires pour déterminer s'il s'agit ou non d'un cancer. Pour cela, on pratique un prélèvement de la lésion, c'est-à-dire une biopsie. Il est impossible de savoir sur la seule base d'une mammographie si une lésion est cancéreuse ou non. Pour cela, il faut étudier directement les tissus de la lésion au microscope, ce qui permet de voir si des cellules cancéreuses sont présentes ou pas. Il est ainsi nécessaire d'effectuer un prélèvement de tissus. Différentes techniques existent, le choix de l'une ou l'autre dépend essentiellement de la localisation de la lésion et de sa taille.

Dans notre série, le type de prélèvement histologique le plus répandu était représenté par les biopsies (35,90%), suivis respectivement par les micro-biopsies (26,50%) et l'association mastectomie + biopsie (24,79%). Un prélèvement par mastectomie a été réalisé dans 7,69% des cas. En ce qui concerne le prélèvement fait à partir de la tumorectomie, cela a été réalisé pour 3,42% de nos patientes. Enfin, nous avons révélé un unique cas d'un cancer du sein diagnostiqué en post mortem à partir de l'autopsie (figure 36).

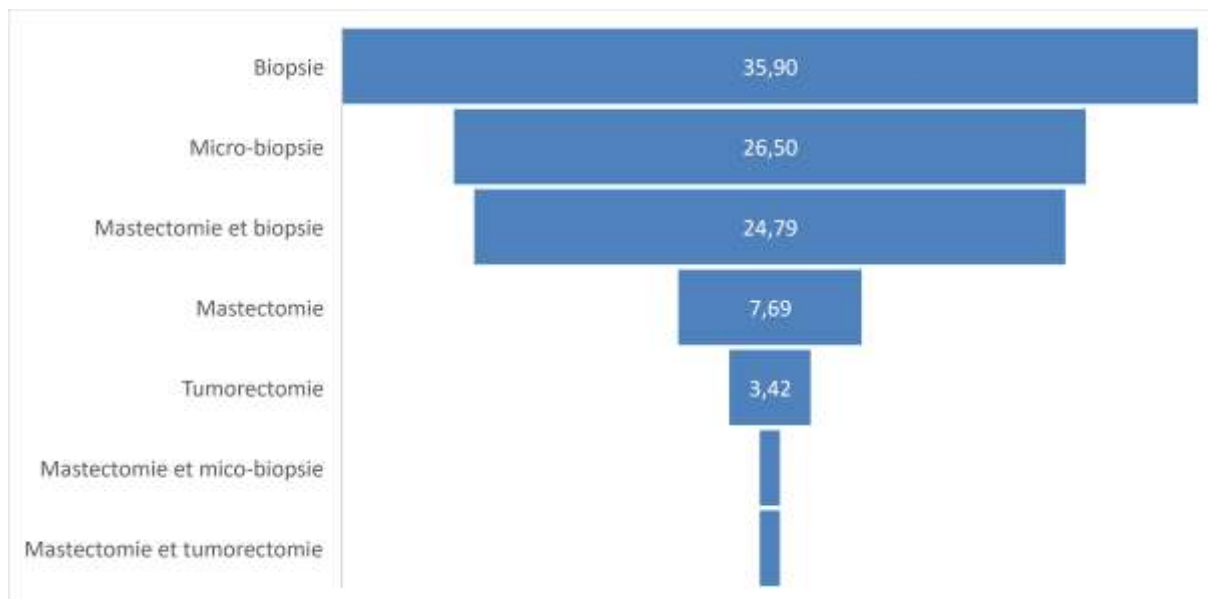


Figure 36 : répartition selon le type de prélèvement.

Selon **Traoré (2008)**, le type de prélèvement le plus utilisé est la mastectomie (47,7%), ce qui est en contradiction avec nos résultats qui la place en 3^{ème} position avec 24,79% des prélèvements derrière les biopsies (35,90%) et les micro-biopsies (26,5%). Dans une étude menée en 2017 à Bejaïa par **Zenati**, les prélèvements qui ont porté sur des pièces de mastectomie représentent 55,90%, suivis par des biopsies 26,74% et ensuite la tumorectomie qui était réalisée dans 17,36% des cas. En général, le CS diagnostiqué tardivement nécessite un geste de mastectomie qui diminue le risque de cancer controlatéral d'environ 95% mais sans modifier la survie (**Lostumbo et al., 2010 ; Zenati, Z et al., 2017**). Une étude marocaine rapporte des résultats similaires et trouve que la mastectomie représente 43% des prélèvements, suivi par la biopsie (39,7%) puis la tumorectomie (13,7%) (**Sanae, 2009**).

5.3. Répartition selon la localisation

Notre prospection a révélé que le sein droit est le plus touché par rapport au sein gauche (50,43% vs 42,74%). Dans 5,98% des cas, l'atteinte était bilatérale. Dans notre étude, cette information n'a pas été précisée pour une de nos patientes (0,85%) (**figure 37**).

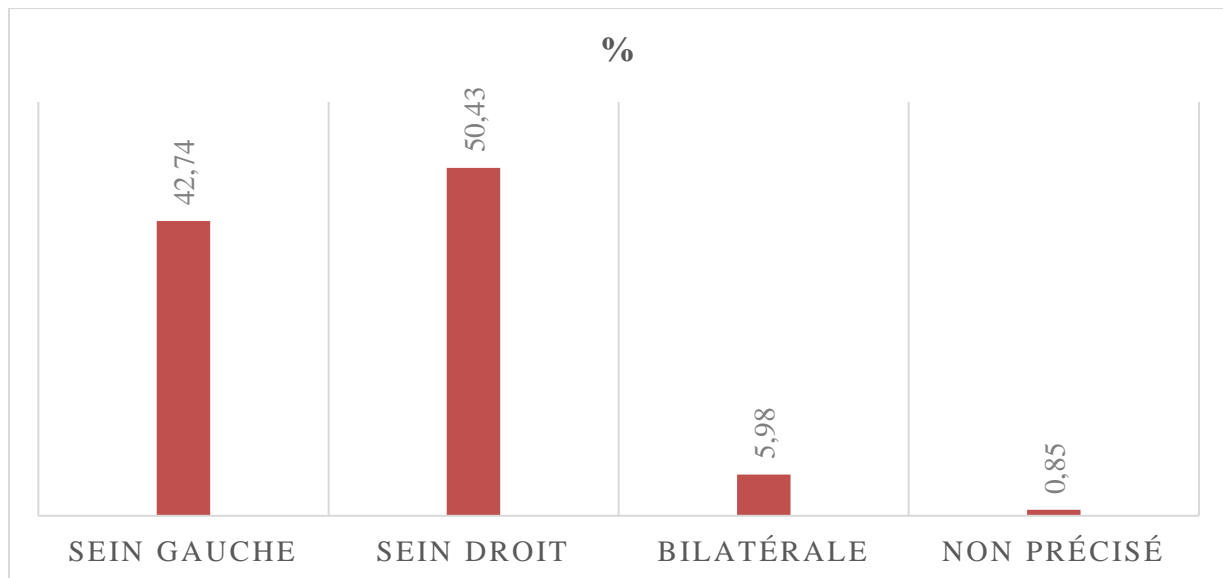


Figure 37 : répartition selon la localisation.

Pratiquement toutes les études rapportent que le CS n'a pas de préférence particulière pour le sein droit ou gauche, les deux sont touchés avec presque une même fréquence. Selon **Nait-Behloul, 2018**, 47,5% des tumeurs sont localisées sur le sein droit et 48,2% sur le sein gauche, 4,3% sur les deux (forme bilatérale du CS). **El-Yakoubi, 2019** rapportent quant à lui une légère prédominance du sein droit, ce qui est en accord avec notre série. Cependant, la proportion des formes bilatérale rapportée dans cette étude est 7,5% ; légèrement supérieure à la nôtre, ainsi qu'à celle mentionnée par **Nait-Behloul, 2018**. Nos résultats sont également en contradiction avec ceux de **Zemmouli, 2020** qui indique que le sein gauche (56%) est plus touché que le sein droit (44%), et qu'aucun cas de CS bilatéral n'a été détecté.

La prévalence du CS bilatéral est d'environ 3 à 13%. Des auteurs ont exploré les facteurs de risque de cette bilatéralisation. Ces facteurs sont nombreux et de mieux en mieux connus. Parmi eux, les plus fréquemment avancés sont l'existence d'ATCD familiaux, les mutations de l'un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, et le jeune âge. Aussi, environ 10% des femmes atteintes d'un CS auront un cancer bilatéral dans les 10 ans qui suivent (**El Mahfoudi et al., 2011**).

5.4. Répartition selon le type histologique

Dans notre série, le CCI représente le type le plus fréquent avec **70,09%** des cas, suivi par CLI avec **11,11%** des cas répertoriés. Dans notre cohorte, l'adénocarcinome ainsi que les carcinomes mixtes (CCI + CLI) étaient relativement peu fréquents avec des proportions respectives de **7,69%** et **5,13%**. La forme la plus rare était le carcinome *in situ* avec un seul cas répertorié qui représente **0,85%**. Il est à signaler que le carcinome mucineux était absent de notre cohorte et que les formes pour lesquels le type histologique n'a pas été défini (6 cas) représentent **5,13%** de notre cohorte (**figure 38**).

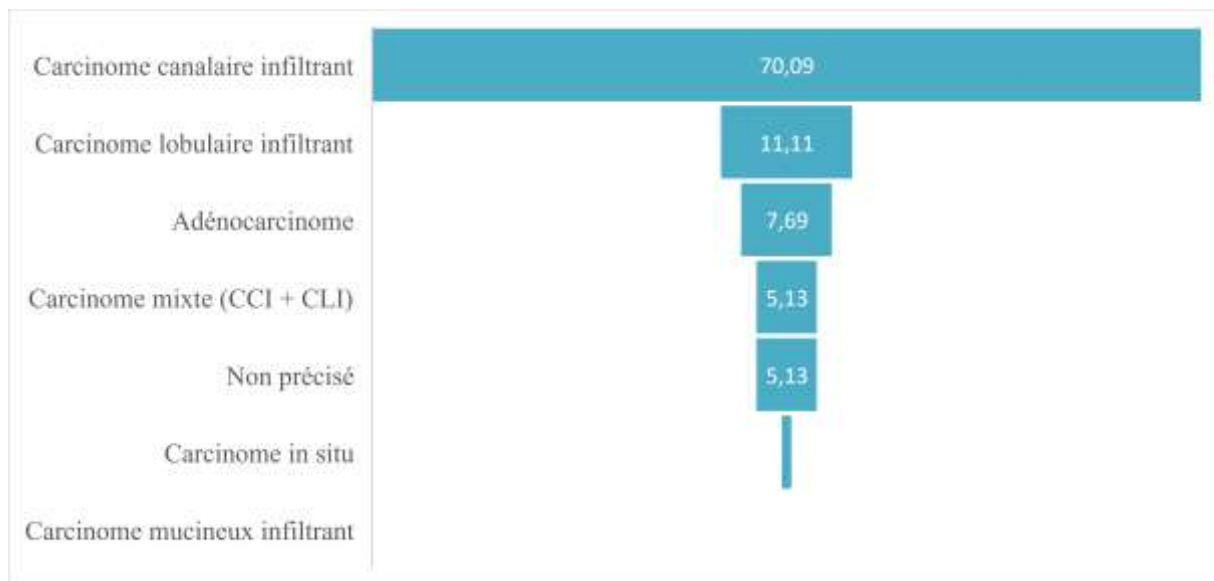


Figure 38 : répartition selon le type histologique.

En considérant ce paramètre dans les deux groupes pris indépendamment, une grande hétérogénéité par rapport au type histologique du CS a été constatée. En effet, à Constantine, nos résultats indiquent la présence de deux types histologiques : le CCI diagnostiquée chez **48 femmes (96%)** issue de cette région, ainsi qu'**un cas (2%)** de carcinome mixte et un autre dont le type histologique n'a pas été précisé (**tableau III et figure 39**).

Tableau III : répartition selon le type histologique (Constantine vs Souk-Ahras).

Type histologique	Cohorte		Constantine		Souk-Ahras	
	N	%	N	%	N	%
Adénocarcinome	09	07,69	/	/	09	13,43
Carcinome canalaire infiltrant	82	70,09	48	96	34	50,75
Carcinome <i>in situ</i>	01	00,85	/	/	01	01,49
Carcinome lobulaire infiltrant	13	11,11	/	/	13	19,40
Carcinome mixte (CCI + CLI)	06	05,13	01	02	05	07,46
Carcinome mucineux infiltrant	/	/	/	/	/	/
Non précisé	06	05,13	01	02	05	07,46

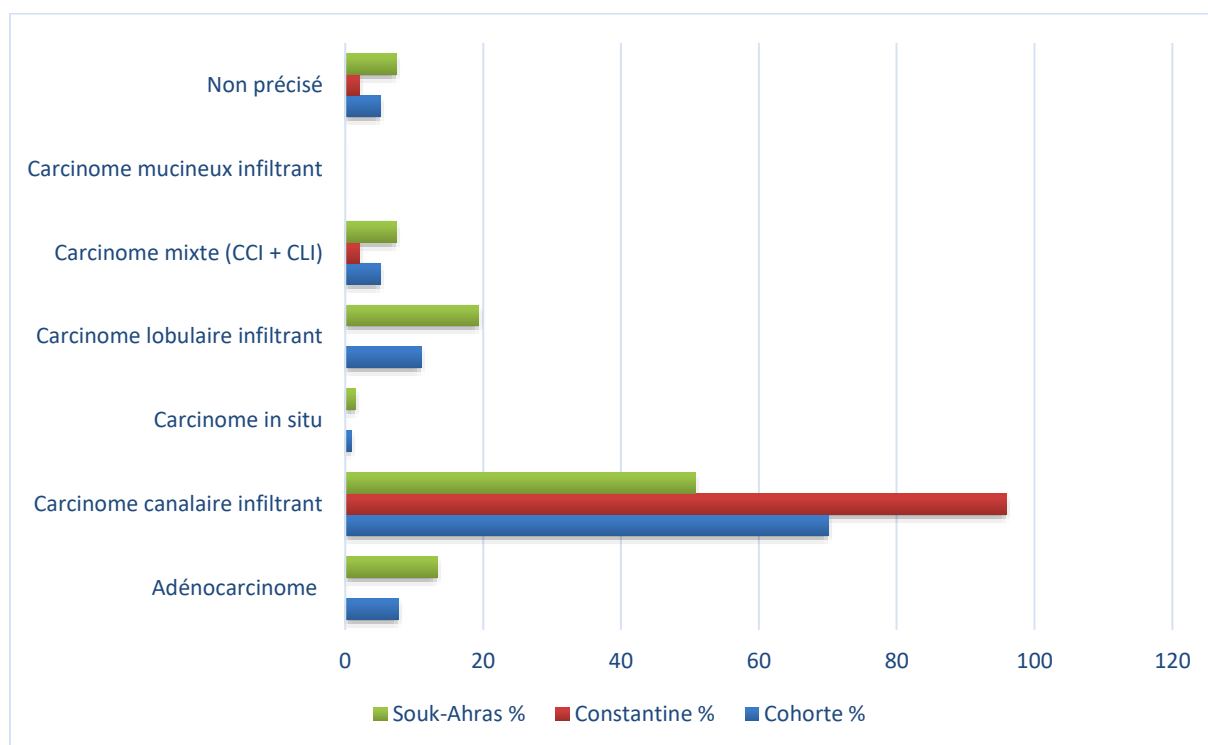


Figure 39 : répartition selon le type histologique (Constantine vs Souk-Ahras).

Au Maroc, dans une étude réalisée par **Khalil et al., 2016**, le carcinome canalaire infiltrant est le type le plus fréquent pour 80,70% des cas, suivi par le carcinome invasif avec 8,1% des cas, le CLI et les autres types histologiques étaient respectivement de 4,6% et 6,6% des cas. Le CCI est caractérisé par un bas grade histologique et un indice de prolifération faible (**Khalil et al., 2016**). Au Cameroun, **Engbang et al., 2015** rapportent que le type histologique le plus fréquent est le CCI avec une proportion de 74,38% des cas, suivi par le CLI avec 4,30%, ainsi que les autres entités : CIS, carcinome, carcinome médullaire, carcinome papillaire infiltrant, carcinome tubulaire, etc. Selon **Derouache et al., 2016** le CCI est le type histologique le plus prédominant avec un taux de 79% suivi du CLI avec un taux de 14%. Les autres types histologiques étaient retrouvés à des taux plus faibles 11%. Les résultats relevés à Tlemcen sont en accord avec les nôtres et concordent avec la littérature. Une autre étude réalisée par **Hamdi et al., 2017** au niveau de la région de Bouira trouve que le type le plus fréquent est toujours le CCI avec 81,98% des cas, suivi par le carcinome mixte infiltrant qui représentait 6,3% des cas. Le CLI était présent dans 3,6%, et le carcinome mucineux chez 2,3% des patientes (**Hamdi et al., 2017**).

5.5. Répartition selon le grade

Sur le total des 117 cas présentant un CS dans notre série, le grade majoritairement présent avec environ **79,49%** des cas était le grade II, suivi respectivement par les grades III et I avec **16,24%** et **2,56%** des cas. Il est important de mentionner que le grade n'a pas été précisé pour **1 (0,85%)** patiente, alors qu'une autre présentait un grade IV (**figure 40**).

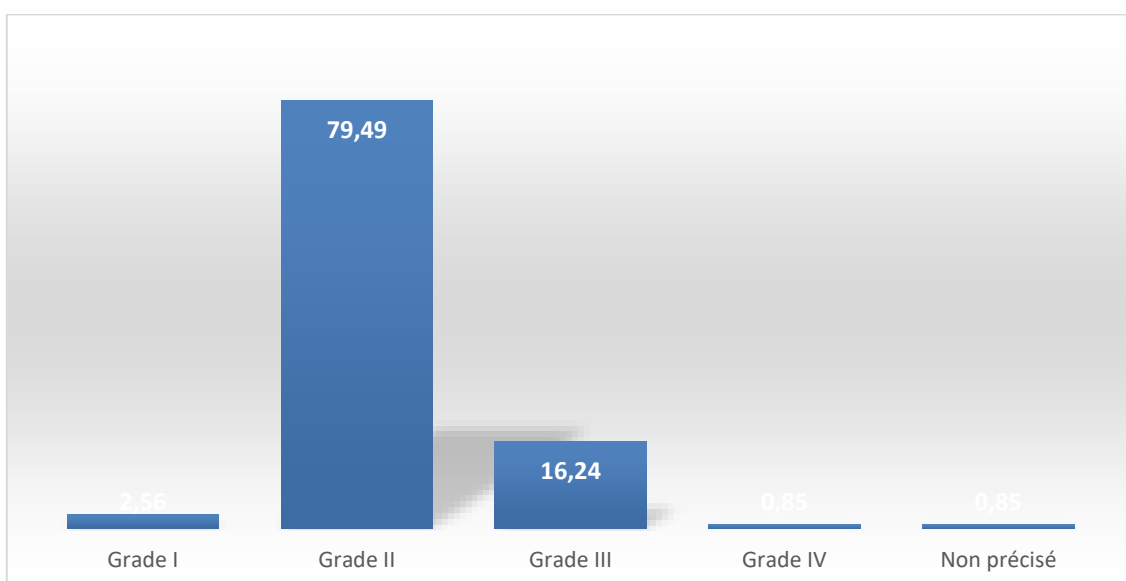


Figure 40 : répartition selon le grade.

Actuellement, le grade le plus utilisé est celui de Scarff-Bloom et Richardson (SBR). Le grade SBR est basé sur la somme de trois scores, déterminés à partir de 3 caractéristiques histologiques indépendantes : pauvreté en structures glandulaires bien définies, irrégularité des noyaux et richesse des noyaux. Le score total permet ainsi de séparer les tumeurs en 3 catégories : grade I pour les tumeurs très différenciées, grade II pour les tumeurs moyennement différenciées et grade III pour les tumeurs faiblement différenciées. Ce grade est utilisé pour tous les carcinomes infiltrant. On trouve que 50 à 60% des tumeurs sont classées dans le grade II ; or, ce grade regroupe à la fois des patientes qui évoluent très favorablement et d'autres qui évoluent très défavorablement. Plusieurs études ont montré que la survie globale et la survie sans rechutes sont meilleures chez des patientes présentant une tumeur très différenciée (grade I), comparé à des patientes présentant une tumeur moyennement (grade II) ou peu différenciée (grade III), et ce en situation adjuvante comme en néo-adjuvante.

Dans l'étude d'El Yakoubi (2019), les résultats rapportés sont en accords avec les nôtres. En effet, le grade SBR II était le plus prédominant avec un taux de 70,28%, suivi par le grade III avec 24%, puis le premier avec 5,71% des cas de CS. Sur une série de femmes atteintes par le CS au Mali, Feupi, 2019 a conclu à des résultats similaires plaçant les grades histologiques des patientes, selon un ordre décroissant de fréquence : grade II (68,9%), suivi des grades III (27,2%) et I (3,9%). Cette hiérarchie des grades a été constatée dans de nombreuses études. Cependant, certaines publications mentionnent des résultats différents. En effet, selon Dehayni, 2009, dans une étude menée au Maroc, il a été constaté que 38,46% des patientes sont du premier grade, alors que 35,04% sont du grade II et 21,36% du grade III, ce qui est en contradiction avec nos résultats.

5.6. Thérapeutique

Traiter un cancer du sein consiste le plus souvent à faire appel à de multiples méthodes complémentaires, afin de garantir une guérison ou permettre le contrôle de la tumeur. Le choix des thérapeutiques dépend du type de cancer, en particulier au niveau moléculaire, de ses caractéristiques, de son degré d'invasion ou de métastases, et de l'état général du patient.

Nous avons essayé d'évaluer, dans notre série, la fréquence d'utilisation des différentes thérapeutiques du CS des patientes incluses dans notre série, prises d'abord dans leur ensemble puis en considérant les deux sous-groupes de Constantine et de Souk-Ahras séparément (**tableau IV et figure 41**).

Tableau IV : répartition selon la thérapeutique utilisée.

Thérapeutique	Cohorte (%)	Constantine (%)	Souk-Ahras (%)
Hormonothérapie adjuvante	46,73	34,00	49,25
Chimiothérapie	45,79	34,00	47,76
Chimiothérapie métastatique	32,71	6,00	47,76
Chimiothérapie adjuvante	28,97	38,00	17,91
Radiothérapie	19,63	24,00	13,43
Hormonothérapie	18,69	12,00	20,90
Thérapeutique ciblée	16,82	4,00	23,88
Chimiothérapie néo-adjuvante	15,89	26,00	5,97
Radiothérapie adjuvante	10,28	22,00	0,00
Hormonothérapie métastatique	7,48	2,00	10,45
Thérapeutique ciblée adjuvante	4,67	6,00	2,99
Radiothérapie néo-adjuvante	2,80	6,00	0,00
Radiothérapie métastatique	1,87	0,00	2,99
Thérapeutique ciblée néo-adjuvante	1,87	4,00	0,00
Hormonothérapie néo-adjuvante	0,93	2,00	0,00

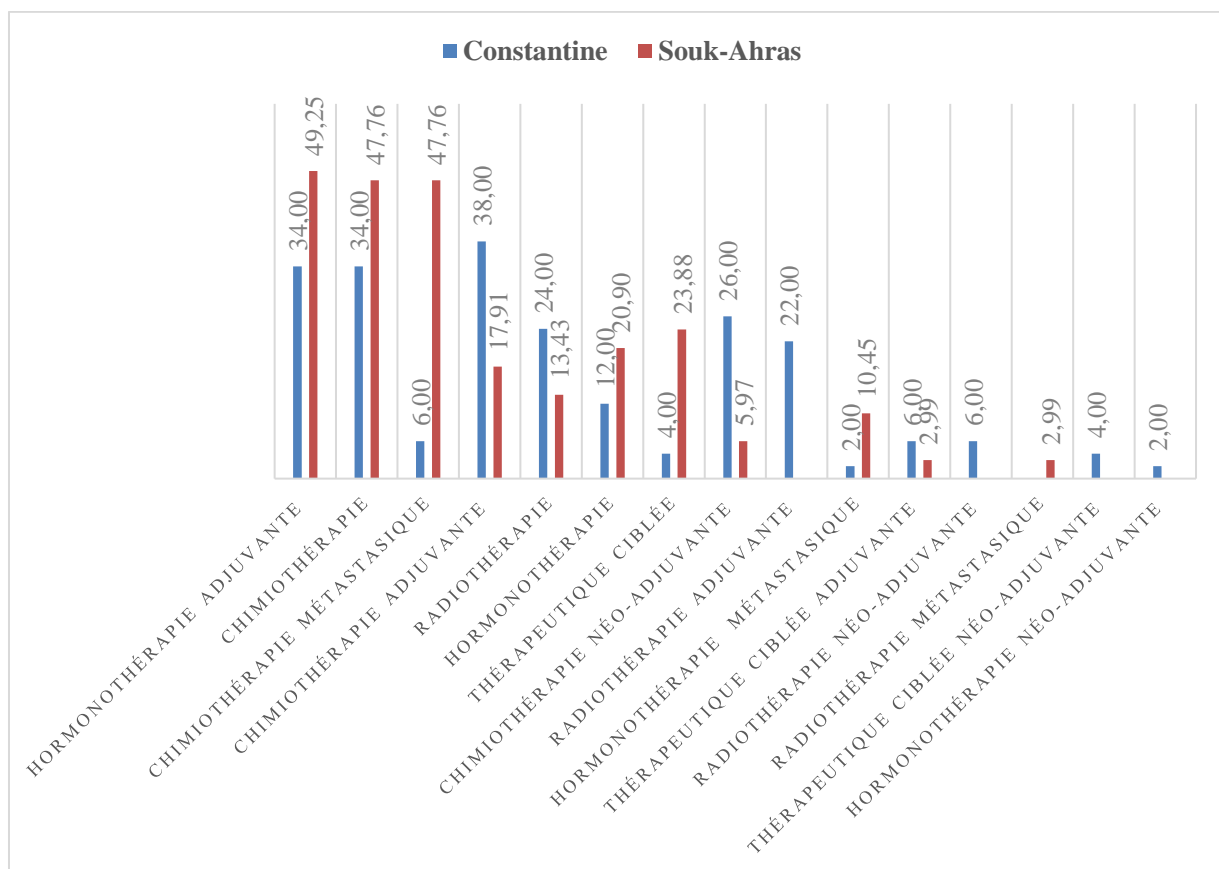


Figure 41 : répartition selon thérapeutique utilisée.

Dans notre série, la thérapie la plus utilisée est l'hormonothérapie adjuvante avec **46,73%** des cas, suivie par la chimiothérapie qui représentait **45,79%**, ainsi que de la chimiothérapie métastatique avec **32,71%**. La radiothérapie a été utilisée pour 19,63% des cas de CS. Environ 16,82% ont bénéficié d'une thérapeutique ciblée. Des disparités importantes ont été constatées entre les types de thérapeutiques utilisées pour la prise en charge du CS dans les régions de Constantine et Souk-Ahras, les plus marquées concernent l'utilisation de la chimiothérapie (métastatique, adjuvante et néo-adjuvante), la radiothérapie adjuvante, ainsi que le recours à la thérapeutique ciblée. En effet, pour cette dernière approche, environ 4% des patientes atteintes de notre série issues de Constantine ont bénéficié d'une thérapeutique ciblée contre 23,88% issues de la région de Souk-Ahras. Après un survol des données de la bibliographie, nous avons constaté d'importantes divergences entre pays et même entre régions du même pays (**Samphao et al., 2009 ; Derouache et al., 2016 ; Amrani et al., 2017 ; Zemmouli, 2020**).

Il existe différents traitements aujourd'hui permettant la prise en charge d'un CS. Ils peuvent être utilisés seuls ou en association et sont choisis selon les caractéristiques cliniques, biologiques et génétiques de chaque tumeur. L'arsenal thérapeutique pour lutter contre les CS s'amplifie de jour en jour et offre des médicaments de plus en plus ciblés. D'importantes avancées ont été faites grâce à de nouveaux traitements. Cet arsenal comprenant chimiothérapie, radiothérapie et hormonothérapie s'est enrichi, en effet, des thérapies ciblées. L'idée est de s'orienter vers les mécanismes biologiques menant au développement des tumeurs et d'ajuster la prise en charge. Il ne faudra pas perdre de vue qu'il n'y a pas un, mais plusieurs types de CS. De ce fait, il est nécessaire combiner les thérapies ciblées à la chimiothérapie, la radiothérapie et à l'hormonothérapie « classiques » (**Waks et Winer, 2019**).

Des considérations géographiques et socio-économiques doivent être prises en considération lorsqu'on parle de thérapeutique du CS. Les inégalités d'accès aux services de soins sont étroitement associées au statut socio-économique, avec des populations pauvres et vulnérables qui ne disposent pas de moyens suffisants pour se procurer les médicaments et rencontrent également d'autres difficultés comme le coût des transports et le logement à proximité des centres de traitement. Aussi, les populations habitant dans des zones rurales ou isolées peuvent arborer des résultats distincts en termes de taux de traitement et de survie au CS. Généralement, la répartition des services oncologiques est inégale avec une tendance à se concentrer dans les zones urbaines, ce qui restreint l'accès à des services spécialisés et à des professionnels de la santé au fur et à mesure que l'on s'éloigne des grandes villes.

5.7. Bilan radiologique

Nous avons apprécié à travers notre étude la fréquence de recours aux différentes techniques d'imagerie médicale (bilan radiologique) dans le cadre de la prise en charge du CS des patientes incluses dans notre série, prises d'abord dans leur ensemble puis en considérant les deux sous-groupes séparément (**tableau V et figure 42**).

Tableau V : répartition selon le bilan radiologique prescrit.

Technique de radiographie	Cohorte (%)	Constantine (%)	Souk-Ahras (%)
Mammographie	95,33	84	89,55
Scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien (TAP)	92,52	68	97,01
Scintigraphie osseuse	65,42	80	44,78
Radiologie du thorax	61,68	22	82,09
Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mammaire	21,50	6	29,85
Tomodensitométrie (TDM)	5,61	4	5,97

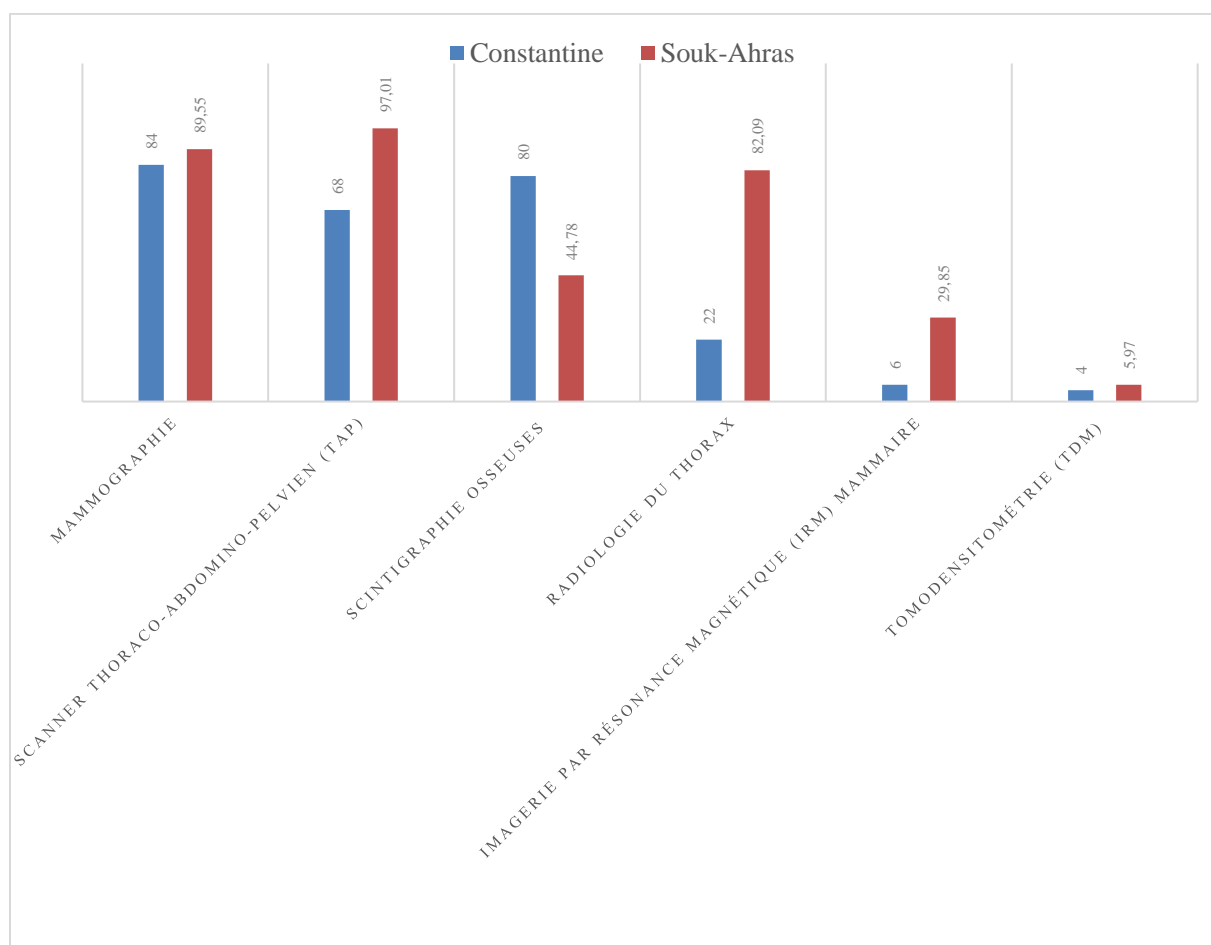


Figure 41 : répartition selon le bilan radiologique prescrit.

Dans notre série, le bilan radiologique le plus fréquent est la mammographie avec un pourcentage de 95,33%, suivie par le Scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien pour 92,52%, ensuite la scintigraphie osseuse avec un pourcentage de 65,42%, et la radiologie du thorax pour 61,68%, et d'autres bilans moins utilisés tels que IRM 21,50%, et TDM de 5,61%. À l'instar de ce qui a été discuté pour la thérapeutique utilisée, là encore, en ce qui concerne le bilan radiologique, d'importantes disparités ont été constatées. En effet, alors qu'à Constantine la Mammographie et la Scintigraphie osseuse ont été ordonnées en premier pour 84% et 80% respectivement des cas de CS de cette région, dans la ville de Souk-Ahras, le Scanner Thoraco-Abdomino-Pelvien (TAP) est l'examen radiologique le plus prescrit et ce pour 97,01% des patientes, suivi par la mammographie (89,55%), ainsi que la radiologie du thorax (82,09%). La scintigraphie osseuse a été peu pratiquée à Souk-Ahras (44,78%) en comparaison avec Constantine (80%). De même pour la radiologie du thorax, l'IRM mammaire et la TDM, peu pratiquées à Constantine en comparaison avec la structure de prise en charge de nos patientes à Souk-Ahras.

Selon les recommandations, la mammographie bilatérale est l'examen de référence des lésions du sein. Elle peut être réalisée en cas de signes d'appel cliniques ou dans le cadre d'un dépistage systématique. La mammographie est associée à une échographie mammaire bilatérale comprenant l'examen des aires axillaires. Celle-ci est particulièrement contributive en cas d'image douteuse à la mammographie, ou en cas d'examen mammaire anormal avec une mammographie non informative. En complément, d'autres examens d'imagerie peuvent exceptionnellement s'avérer nécessaires au diagnostic : IRM mammaire ou un TAP. En ce qui concerne le bilan d'extension et de suivi de la maladie, on a recours à d'autres examens d'imagerie médicale : scanner thoracique, scintigraphie osseuse, échographie abdominale et pelvienne (Gosset *et al.*, 2008 ; El-Yakoubi, 2019).

Conclusion
et
Perspectives

Les études épidémiologiques ont mis en exergue ces dernières années le fait que le risque de développer un CS est très inégal d'un pays à l'autre, nous amenant à émettre l'hypothèse que les facteurs de risque de cette pathologie cancéreuse varient considérablement d'une population à une autre. La communauté scientifique cherche aujourd'hui à identifier les facteurs de risque du CS, dans quelle mesure ils agissent, et comment les modifier en vue de réduire son incidence. On en distingue trois grands types de ces facteurs de risque : génétiques, hormonaux et reproductifs, ainsi que les facteurs comportementaux et environnementaux. Ces derniers comprenant entre autres l'alimentation, l'activité physique et l'obésité. Néanmoins, et malgré les avancés scientifiques majeurs dans le domaine de la cancérogenèse mammaire, moins de 50% des CS sont expliqués par les facteurs de risque connus. Pour l'essentiel, l'étiologie demeure méconnue.

En Algérie, le CS constitue une réelle préoccupation de santé publique du fait de sa charge de morbidité, de mortalité lourde, et de son impact socio-économique. Son incidence a connu une recrudescence rapide et inquiétante au cours de ces dernières années (son incidence a été multipliée par 5 en moins de 20 ans). Cette augmentation peut être imputée, pour une grande partie, aux changements de notre mode de vie (obésité, habitudes alimentaires, manque d'activité physique, etc.), du comportement reproductif des femmes (parité, allaitement, etc.), et de l'environnement. Malheureusement, ces changements seront à l'origine d'une transition épidémiologique pouvant entraîner une plus grande fréquence d'exposition à certains facteurs de risque, et donc d'une augmentation des cas CS dans les années à venir à laquelle on doit s'attendre.

En Algérie, relativement peu de prospections étendues à grande échelle ont été conduites sur les facteurs de risque associés au CS, tandis que les femmes algériennes, et celles de l'Afrique du Nord en général, ont des particularités distinctes de celles des pays occidentaux, spécialement en ce qui concerne les facteurs gynéco-obstétriques : le nombre d'enfants, l'âge de la première grossesse, la durée de l'allaitement maternel, l'utilisation des THS et les contraceptifs oraux.

Actuellement en Algérie, les études réalisées sur ce sujet restent rares, et celles qui ont été menées l'ont été, pour la plupart, sur de faibles effectifs. Aussi, ces études sont rarement publiées. En effet, en introduisant les mots clefs « *Breast Cancer* » « *Algeria* » dans le moteur de recherche PubMed, le nombre d'articles publiés sur la thématique est relativement réduit au regard de l'importance de cette thématique de recherche.

Ces constats nous ont amenés à développer et mettre en place cette étude réalisée dans le cadre d'un mémoire de Master en Biochimie, axé essentiellement sur les facteurs de risque du CS dans deux wilayas de l'Est algérien : Constantine et Souk-Ahras. Ce travail de recherche avait pour objectif principal de déterminer l'impact des principaux facteurs de risque reconnus et suspectés du CS (hormonaux, reproductifs, anthropométriques, professionnels, et de style de vie) chez les femmes algériennes dans ces deux régions de l'Est algérien.

Nos résultats montrent que l'âge et le sexe sont les facteurs de risque non-modifiables les plus prépondérants dans cette pathologie cancéreuse. En effet, l'incidence augmente graduellement avec l'âge, avec un pic majeur constaté entre 40 et 50 ans, pour diminuer au-delà de 60 ans. Des cas de CS sont diagnostiqués à un âge de plus en plus précoce. Cela pourrait être dû à la démocratisation de l'accès au dépistage, ainsi qu'à la sensibilisation de la femme algérienne à l'importance de se faire dépister systématiquement, même en l'absence de signes avant-coureurs. Des facteurs de risques gynéco-obstétriques reconnus comme étant impliqués dans le développement du CS n'ont pas été incriminés dans notre série. En effet, l'âge précoce de la ménarche, la nulliparité, l'âge tardif au cours de la première grossesse, l'allaitement, l'âge tardif de la ménopause n'ont pas été significativement associés à une augmentation de risque de CS. Cela pourrait être expliqué par le faible effectif de notre échantillon ou par des particularités de l'implication des facteurs gynéco-obstétriques par rapport à la femme algérienne. En ce qui concerne les facteurs liés au mode de vie, le surpoids et l'obésité étaient associés à une augmentation de risque de CS chez les femmes en pré- et en post-ménopause, et ce dans la région de Constantine et de Souk-Ahras. En effet, 45,30% des femmes étaient en surpoids et 29,05% présentaient des problèmes d'obésité allant de l'obésité modérée (19,66%) à l'obésité sévère (7,69%). En dépit du fait que plusieurs études incriminent l'obésité comme étant un facteur de risque du CS uniquement après la ménopause, ce constat n'a pas été affirmé dans notre étude.

L'évaluation de l'impact de certaines habitudes alimentaires (repas consommés par jour, prise des collations, le suivi d'un régime spécial, la fréquentation des fast-foods) et à l'activité physique dans notre série a donné des résultats en faveur d'une alimentation saine et plus ou moins équilibrée pour la plupart de nos patientes. Ces résultats sont plus ou moins contradictoires avec les données rapportées concernant l'IMC. Il paraît évident que l'impact réel de ces habitudes alimentaires est très difficile à apprécier par questionnaire et que les résultats obtenus sont sujets à un biais certain.

Dans notre série, 35,90% des femmes présentent des ATCD familiaux de CS chez leurs apparentés au premier (58,82%), au deuxième (11,76%) ou au troisième degré (29,41%). Ces résultats peuvent mettre en évidence la présence importante des formes génétiques, familiales de CS dans notre série. Une part non négligeable des CS en Algérie seraient probablement liés à une prédisposition génétique. Néanmoins, la fréquence réelle de ces formes dans la population algérienne reste à préciser par des études moléculaires à grande échelle.

L'étude des aspects cliniques et biologiques du CS dans notre étude a mis en évidence des disparités importantes entre les villes de Constantine et de Souk-Ahras, et ce concernant le type histologique, le bilan radiologique ainsi que la thérapeutique utilisée, particulièrement en ce qui concerne l'accès à la thérapeutique ciblée.

Le CS est le plus fréquent des cancers de la femme en Algérie, et il est indéniable que son incidence a augmenté régulièrement au cours des dernières décennies. Néanmoins, le développement des pratiques de dépistage, la sensibilisation et la prise de conscience des femmes algériennes concernant ce cancer, ne suffisent pour rendre compte de cette augmentation. Globalement, les facteurs de risque connus, principalement liés à la vie hormonale et reproductive (âge précoce des ménarches, parité, âge tardif à la première grossesse et de la ménopause, etc.) ne permettent d'expliquer qu'une minorité de cas de CS. Par ailleurs, la part attribuable aux facteurs génétiques n'est pas très élevée, car les mutations sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2* par exemple n'étant retrouvées que dans moins de 5% des cas de CS. Les études de migrants ont également montré que l'incidence des cancers du sein s'aligne sur l'incidence du pays d'accueil en une ou deux générations. Ces éléments suggèrent que d'autres facteurs, notamment d'origine environnementale ou liés au mode de vie, ont un rôle à jouer dans l'étiologie de ce cancer. Parmi cela, les habitudes alimentaires ainsi que la pratique d'une activité physique régulière paraissent jouer un rôle important.

Les résultats de notre étude peuvent orienter les mesures et les activités de prévention de CS dans notre pays, et ce en s'attaquant à des facteurs de risques « facilement » modifiables. Par ailleurs, des études complémentaires à plus grande échelle sont nécessaires pour déterminer le rôle des différents facteurs étiologiques et pour identifier de nouvelles approches thérapeutiques de ces cancers.

Après la finalisation de notre travail de recherche, et à la lumière des résultats obtenus, nous proposons les perspectives suivantes :

- **Dépistage et prévention :** une stratégie de lutte contre le CS qui vise à réduire l'incidence, la morbidité et la mortalité de la maladie et améliorer la qualité de vie des patients doit être adoptée par la mise en œuvre systématique d'interventions fondées sur la prévention, le dépistage, le diagnostic et le traitement. Des campagnes nationales d'information et de sensibilisation doivent être menées. L'objectif étant de faire prendre conscience aux femmes qu'il existe des gestes simples à mettre en œuvre, dans son quotidien, pour lutter contre le CS qui favorisent la réduction du risque ; alimentation saine et équilibrée, pratique d'une activité physique régulièrement (à défaut de faire du sport, les bienfaits de la marche sont indéniables). Ces campagnes doivent mettre en évidence l'intérêt primordial du dépistage par auto-examen des seins et la réalisation d'une mammographie systématique au-delà d'un certain âge, particulièrement chez les femmes à risque ayant des antécédents de CS dans la famille ; des démarches simples que chaque femme peut aisément s'approprier. Il est important de rappeler que les connaissances actuelles sur le CS indiquent que 40% des cas pourraient être évités (prévention) et 40% pourraient être bien soignés s'ils sont dépistés tôt.
- **Prise en charge :** des inégalités d'accès aux soins existent et sont étroitement associées au statut socio-économique, avec des populations pauvres et vulnérables ne disposant pas de moyens suffisants pour se procurer les médicaments et rencontrent également d'autres difficultés comme le coût des transports et le logement à proximité des CAC qui se trouvent généralement dans les zones urbaines, ce qui restreint l'accès à une prise en charge adéquate au fur et à mesure que l'on s'éloigne des grandes villes. L'accès à des médicaments développés dans le cadre d'une stratégie de thérapeutique ciblée tels que L'Herceptin® (trastuzumab) et l'Avastin® (Bevacizumab) doit être généralisé et pris en charge intégralement par la sécurité sociale.
- **Comprendre l'étiologie de la maladie :** mettre en place des études épidémiologiques multicentriques à grande échelle (nationale) pour essayer de comprendre l'étiologie des CS en Algérie qui est en grande partie méconnue. Ces études doivent tenir compte des particularités socio-culturelles qui distinguent les femmes algériennes de celles des pays occidentaux, spécialement en ce qui concerne les facteurs gynéco-obstétriques et ceux liés au mode de vie. La mise en évidence de ces spécificités pourra nous aider à améliorer grandement le dépistage et la prise en charge de cette pathologie.

Références bibliographiques

1. **Abbes, M. A. (2017).** Étude de l'impact du poids corporel sur l'hypertension artérielle cas des hypertendus de Tiaret. Thèse de doctorat en science en ligne. Université Djillali Liabes. Pagination multiple.
2. **Abbou ou cherif, Y. (2019).** Papillome mammaire bénin (à propos de 10 cas). Thèse de doctorat en ligne. Université Mohammed V-Rabat. Faculté de médecine et de pharmacie Rabat, pagination multiple.
3. **Amrani, A., & Belaili, A. (2017).** Cancer du sein chez la femme. Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen. Mémoire de fin d'étude en médecine en ligne. Pagination multiple.
4. **Annonier, C. (1983).** L'exploration des seins de la femme: guide théorique et pratique de diagnostic sénologique. Vigot.
5. **Apfeldorfer, G., & Zermati, J. P. (2001).** Cognitive restraint in obesity. History of ideas, clinical description. *Presse médicale (Paris, France: 1983)*, 30(32), 1575-1580.
6. **Ayyad, A. (2010).** Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans (à propos de 48 cas). Thèse de doctorat en ligne. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Pagination multiple.
7. **Badid, N. (2012).** Stress oxydatif et profil nutritionnel chez une population de femmes atteintes de cancer du sein dans la région de Tlemcen. Thèse de doctorat en ligne. Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen. Pagination multiple.
8. **Bakkali, H., Marchal, C., Lesur-Schwander, A., & Verhaeghe, J. L. (2003).** Breast cancer in women thirty years old or less. *Cancer radiothérapie: journal de la Société française de radiothérapie oncologique*, 7(3), 153-159.
9. **Belaid, A., Kanoun, S., Kallel, A., Ghorbel, I., Azoury, F., Heymann, S., ... & Bourgier, C. (2010).** Cancer du sein avec atteinte ganglionnaire axillaire. *Cancer/radiothérapie*, 14, S136-S146.
10. **Belhafiane, S., & Khouchani, M. (2015).** Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 40 ans. Thèse de doctorat en ligne. Université de Cadi Ayyad - Marrakech. Pagination multiples.
11. **Beliard, A. (2015).** Contraception et risque carcinologique. *Réalités en Gynécologie-Obstétrique*, 179, 1-4.

12. **Belkacémi, Y., Boussem, H., Hamdi-Cherif, M., Benider, A., Errihani, H., Mrabti, H., ... & Gligorov, J. (2010).** Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord. 32^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Journées, Strasbourg, FRA, 2010-11-03: *La femme jeune face au cancer du sein (Strasbourg, 3-5 novembre 2010)/Young woman facing breast cancer.*
13. **Bendifallah, S., & Canlorbe, G. (2015).** Prise en charge des tumeurs bénignes du sein épidémiologiquement fréquentes de type adénofibrome, phyllode (grade 1 et 2), et papillome : recommandations. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de La Reproduction*, 44(10), 1017-1029.
14. **Benlghazi, A. (2018).** Cancer du sein chez la femme jeune de 40 ans et moins expérience de l'hôpital militaire Mohamed V Rabat: à propos de 60 cas. Thèse de doctorat en médecine en ligne. Université Mohammed V, Rabat. Pagination multiple
15. **Bicar, A. (2018).** Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge. Thèse de doctorat en pharmacie en ligne. Université de Limoges, faculté de pharmacie. Pagination multiple.
16. **Blackburn, G. L., & Wang, K. A. (2007).** Dietary fat reduction and breast cancer outcome: results from the Women's Intervention Nutrition Study (WINS). *The American journal of clinical nutrition*, 86(3), 878S-881S.
17. **Blouin, K., Boivin, A., & Tchernof, A. (2008).** Androgens and body fat distribution. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 108(3-5), 272-280.
18. **Boiron, C., Bouillet, T., Calmels, P., Dauchy, S., Duret, J., Pavic, M., ... & Serin, D. (2011).** Bénéfices sur la survie de l'activité physique avant ou après un cancer du sein. *Oncologie*, 13(12), 797-805.
19. **Boisserie-Lacroix, M., Lippa, N., Ferron, S., Hurtevent-Labrot, G., & Bullier, B. (2013).** Pathologie mammaire de l'adolescente et de la jeune fille. *Imagerie de La Femme*, 23(2), 70-75.
20. **Bouaalloucha, S., Asmouki, H., & Soummani, A. (2012).** Le profil épidémiologique et clinique du cancer du sein chez la femme au CHU Mohammed VI de Marrakech. *Marrakech-Maroc. Faculté de médecine et de pharmacie Marrakech.*
21. **Bouamama, I., Bourhaleb, Z., Moukhliissi, M., Benchakroun, N., Jouhadi, H., Tawfiq, N., ... & Benider, A. (2009).** Le cancer du sein chez la femme jeune: particularités épidémiologiques, génétiques, pathologiques, biologiques et thérapeutiques. *Cancer/Radiothérapie*, 6(13), 691.

22. **Boutet, G. (2012).** Le sein inflammatoire: examen clinique, orientations étiologiques. *Journal de radiologie diagnostique et interventionnelle*, 93(2), 85-92.
23. **Bouziane, T., Bensouda, M., Salhi, H., & El Ouahabi, H. (2020, September).** Hyperthyroïdie et cancer de sein: y a-t-elle un lien ?. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 81, No. 4, p. 332). Elsevier Masson.
24. **Braga, C., La Vecchia, C., Negri, E., Franceschi, S., & Parpinel, M. (1997).** Intake of selected foods and nutrients and breast cancer risk: an age-and menopause-specific analysis.
25. **Brahimi, M., & Belaabidia, B. (2009).** Le cancer du sein : étude moléculaire. Thèse de doctorat en ligne. Faculté de Médecine et Pharmacie - Marrakech. Pagination multiples.
26. **Brennan, S. F., Cantwell, M. M., Cardwell, C. R., Velentzis, L. S., & Woodside, J. V. (2010).** Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 91(5), 1294-1302.
27. **Bruant-Rodier, C., Dissaux, C., Baratte, A., Francois Fiquet, C., & Bodin, F. (2016).** Le sein de l'adolescente. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*, 61(5), 629-639.
28. **Canivenc-Lavier, M. C., & Bennetau-Pelissero, C. (2012).** Risques et bénéfices des phyto-œstrogènes. *Phytomicronutriments*, 263.
29. **Carayol, M. (2014).** L'activité physique pour la prévention des effets indésirables du traitement adjuvant du cancer du sein: quelle efficacité en recherche interventionnelle?. Thèse de doctorat en ligne. Université Toulouse III-Paul Sabatier, Pagination multiple.
30. **Catala, M., André, J. M., Katsanis, G., & Poirier, J. (2008).** Histologie: organes, systèmes et appareils. Université Pierre et Marie Curie. Service d'Histologie-Embryologie. pp109-122.
31. **Chahboubni, S. (2009).** La classification moléculaire du cancer du sein. Thèse de doctorat en ligne. Université Sidi Mohammed Abdellah. Pagination multiple.
32. **Chaher, N., Arias-Pulido, H., Terki, N., Qualls, C., Bouzid, K., Verschraegen, C., ... & Royce, M. (2012).** Molecular and epidemiological characteristics of inflammatory breast cancer in Algerian patients. *Breast cancer research and treatment*, 131(2), 437-444.

33. **Cherif, M. H., Serraino, D., Mahnane, A., Laouamri, S., Zaidi, Z., Boukharouba, H., ... & Bidoli, E. (2014).** Time trends of cancer incidence in Sétif, Algeria, 1986-2010: an observational study. *BMC cancer*, 14(1), 1-8.
34. **Ciangura, C., Coupaye, M., Deruelle, P., Gascoïn, G., Calabrese, D., Cosson, E., ... & Nizard, J. (2011).** Clinical practice guidelines for childbearing female candidates for bariatric surgery, pregnancy, and post-partum management after bariatric surgery. *Obesity surgery*, 29(11), 3722-3734.
35. **Classe, J. M. (2016).** *Cancer du sein: dépistage et prise en charge*. Elsevier Masson.
36. **Claus, E. B., Risch, N., & Thompson, W. D. (1991).** Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *American journal of human genetics*, 48(2), 232.
37. **Cole, T. J., Freeman, J. V., & Preece, M. A. (2000).** Body mass index reference curves for the UK, 1990. *Archives of disease in childhood*, 73(1), 25-29.
38. **Colditz, G. A. (1993).** Epidemiology of breast cancer: findings from the Nurses' Health Study. *Cancer*, 71(S4), 1480-1489.
39. **Colin, C. (2013).** Activité PPAR-indépendante des ligands de PPAR: une piste pour le traitement des cancers du sein ?. Thèse de doctorat en ligne. Université de Lorraine. Pagination multiple.
40. **Cordina-Duverger, E. (2015).** *Facteurs de risques hormonaux et anthropométriques dans le cancer du sein de la femme: Étude CECILE*. Thèse de doctorat en ligne, Université Paris Sud-Paris XI. Pagination multiple.
41. **Dahlstrom, J. E., Sutton, S., & Jain, S. (1996).** Histological precision of stereotactic core biopsy in diagnosis of malignant and premalignant breast lesions. *Histopathology*, 28(6), 537-541.
42. **Dandamudi, A., Tommie, J., Nommsen-Rivers, L., & Couch, S. (2018).** Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review. *Anticancer research*, 38(6), 3209-3222.
43. **Daoudi, H. (2016).** L'obésité de l'adolescent Constantinois : étude épidémiologique, prédisposition génétique, hormonale, et conséquences métaboliques. Thèse de doctorat en ligne. Université des frères Mentouri Constantine 1. Pagination multiple.

44. **Dechaumet, B. (2017).** Effets des troubles métaboliques et du surpoids liés à l'obésité sur le système musculosquelettique murin arthrosique ou non. Traitement potentiel par vibrations corps entier. Thèse de doctorat en ligne. Université Jean Monnet de Saint-Etienne. Pagination multiple.
45. **Dehayni, B. (2009).** Le traitement conservateur du cancer du sein :A propos de 117 cas Expérience du service de gynécologie-obstétrique Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V. Thèse de doctorat en ligne. Université Mohammed V. Pagination multiple.
46. **Derouache, N. E. H., Dib, N., & Hachim, A. (2016).** *Cancer Du Sein Chez La Femme.* Université Abou Bakr Belkaid– Tlemcen, faculté de médecine. Memoire Présentée En Vue De L'obtention Du Diplôme De Docteur En Medecine en ligne. Pagination multiple.
47. **Dialla, D. (2014).** Impact de l'âge dans le cancer du sein: du diagnostic à la qualité de vie des patientes. Thèse de doctorat en Médecine en ligne. Université de Bourgogne. Pagination multiple.
48. **Diallo, S. (2006).** Etude des facteurs de risque du cancer de sein diagnostiqués dans les hôpitaux de Bamako et Kati. Thèse de médecine en ligne. Bamako. Pagination multiple.
49. **Dubard-Gaul M, (2013).** Le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010, Thèse du doctorat en médecine, faculté des sciences médicales Bordeaux, France. Pagination multiple.
50. **Dufrois, E. (2018).** Étude descriptive des circonstances diagnostiques du cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans et place de l'autopalpation mammaire dans cette population. Thèse de doctorat en ligne. Université de Bordeaux U.F.R. Des Sciences Médicales. Pagination multiple.
51. **Edefonti, V., Randi, G., La Vecchia, C., Ferraroni, M., & Decarli, A. (2009).** Dietary patterns and breast cancer: a review with focus on methodological issues. *Nutrition reviews*, 67(6), 297-314.
52. **El Mahfoudi, A., Janati, S., Elomrani, A., Khouchani, M., & Tahri, A. (2011).** Facteurs de risque de bilatéralisation du cancer mammaire à propos de dix cas et revue de la littérature. *Cancer/Radiothérapie*, 6(15), 578.
53. **Elhadri, H. (2018).** Les tumeurs évoluées du sein à propos de 35 cas. Etude rétrospective et revue de la littérature. Thèse du doctorat en médecine en ligne. Université de Cadi Ayyad Marrakech. Pagination multiple.

54. **Elyakoubi, S. (2019).** Les limites du traitement conserveur du sein (A propos de 200 cas).Thèse de doctorat en ligne. Université de Mohammed V de Rabat. Pagination multiple.
55. **Engbang, J. P. N., Essome, H., Koh, V. M., Simo, G., Essam, J. D. S., Mouelle, A. S., & Essame, J. L. O. (2015).** Cancer du sein au Cameroun, profil histo-épidémiologique: à propos de 3044 cas. *Pan African Medical Journal*, 21(1).
56. **Espie, M., Tournant, B., Cuvier, C., & Cottu, P. H. (2001).** Épidémiologie des lésions malignes du sein. *EMC-Gynécologie*, 15, 840-850.
57. **Espié, M. (2006).** Traitement hormonal substitutif et cancer du sein. *Cancer du sein*, 1-13.
58. **Espié, M. (2018).** Alimentation et risque de cancer du sein. *La Lettre du Gynécologue*. 2018; 412:36-40.
59. **Ewertz, M., Duffy, S. W., Adami, H. O., Kvåle, G., Lund, E., Meirik, O., ... & Tulinius, H. (1990).** Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *International journal of cancer*, 46(4), 597-603.
60. **Fallone, F., Deudon, R., Muller, C., & Vaysse, C. (2018).** Cancer du sein, obésité et tissu adipeux-Un trio à haut risque. *médecine/sciences*, 34(12), 1079-1086.
61. **Fatima, N., Zaman, M., & Fatima, T. (2010).** Increased risk of breast cancer in multiparous and lactating women attending a breast care clinic in Pakistan: a paradigm shift. *Asian Pac J Cancer Prev*, 11(5), 1219-23.
62. **Fetni, S. (2020).** Le cancer du sein chez une population de femmes de l'Est algérien: facteurs de risques hormonaux, anthropométriques, du stress oxydant et des habitudes alimentaires. *Algerian Journal of Health Sciences*, 2(4), 9-22.
63. **Feupi, L. (2019).** Le statut hormonal et les antécédents familiaux de cancer du sein au Mali. Thèse de doctorat en ligne. Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako. Pagination multiple.
64. **Fouad A, Akasbi Y, Znati K, El Mesbahi O, Amarti A et Bennis S. (2012).** Classification moléculaire du sein au Maroc. *Pan African Medical Journal*, 13(91) :1-14.
65. **Fournier, A., Touillaud, M., & Clavel-Chapelon, F. (2008).** Facteurs de risque de cancer du sein. 30^e Journées de la Société Française de Sénologie et de Pathologie Mammaire. Journées, La Baule, FRA, 2008-11-05: Prévention du cancer du sein (mythe ou réalité?)/Breast cancer prevention (Myth or reality?).

66. **Freudenheim, J. L., Marshall, J. R., Vena, J. E., Laughlin, R., Brasure, J. R., Swanson, M. K., ... & Graham, S. (1996).** Premenopausal breast cancer risk and intake of vegetables, fruits, and related nutrients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 88(6), 340-348.
67. **Freund, C., Mirabel, L., Annane, K., & Mathelin, C. (2005).** Allaitement maternel et cancer du sein. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 33(10), 739-744.
68. **Gandini, S., Merzenich, H., Robertson, C., & Boyle, P. (2000).** Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *European journal of cancer*, 36(5), 636-646.
69. **Garnier, L. (2017).** Les biomarqueurs à visée pronostique dans le cancer du sein. Thèse de doctorat en pharmacie en ligne . Université d'Aix-Marseille. Pagination multiple.
70. **Geddes, D. (2007).** Inside the Lactating Breast: The Latest Anatomy Research. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 52(6), 556-563.
71. **Geffroy-Bellan, M. (2010).** Traitement chirurgical des récidives mammaires après traitement conservateur initial du cancer du sein. Y a-t-il une place pour un second traitement conservateur ?, Thèse de doctorat en ligne. UHP-Université Henri Poincaré. Pagination multiple.
72. **Ghennou, A., Brahmi, Y., Ouaha, S., & Rouabhi, A. (2016).** « grossesse molaire » Étude descriptive rétrospective au service de la Gynéco-Obstétrique à l'EHS mère-enfant de Tlemcen (À propos de 81 cas). Thèse de doctorat en médecine en ligne. Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen. Pagination multiple.
73. **Ghomari, C. (2018).** Etude des facteurs de risque hormonaux du cancer du sein chez les femmes traitées au niveau du service d'Oncologie Médicale du CHU de Tlemcen. Mémoire de fin d'étude en ligne. Université Abou Bekr Belkaid. Pagination multiple.
74. **Gironés, R., Torregrosa, D., & Díaz-Beveridge, R. (2010).** Comorbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast cancer survivors. Results of a single-center experience. *Critical reviews in oncology/hematology*, 73(3), 236-245
75. **Gompel, A. (2019).** Hormones et cancers du sein. *La Presse Médicale*, 48(10), 1085-1091.

76. **Gosset, J., Guerin, N., Toussoun, G., Delaporte, T., & Delay, E. (2008, April).** Aspects radiologiques des seins traités par lipomodélage après séquelles du traitement conservateur du cancer du sein. In *Annales de chirurgie plastique esthétique* (Vol. 53, No. 2, pp. 178-189). Elsevier Masson.
77. **Guedjali, A. (2017).** Aspects anatomo-histopathologiques du cancer du sein. Mémoire de fin d'étude en ligne. Université A. Mira - Bejaia. Pagination multiple.
78. **Guendouz, H., Chetibi, W., Abdelouahab, A., & Bendib, A. (2011).** Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans: étude rétrospective à propos de 612 cas. *Société française de sénologie et de pathologie mammaire La Lettre du sénologue*, 52.
79. **Hamberg, P., Verweij, J., & Seynaeve, C. (2007).** Cytotoxic therapy for the elderly with metastatic breast cancer: a review on safety, pharmacokinetics and efficacy. *European Journal of Cancer*, 43(10), 1514-1528.
80. **Hamdi Cherif, M., Bidoli, E., Birri, S., Mahnane, A., Zaidi, Z., Boukharouba, H., ... & Serraino, D. (2015).** Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther*, 3(9), 100-104.
81. **Hamdi, M., Würinger, E., Schlenz, I., & Kuzbari, R. (2005).** Anatomy of the breast: a clinical application. In *Vertical scar mammoplasty* (pp. 1-8). Springer, Berlin, Heidelberg.
82. **Hamdi, N., & Merzouk, K. (2017).** Etude épidémiologique et Anatomopathologique Du cancer du sein dans la région de Bouira .Université de Bouira. Mémoire de fin d'étude en biologie en ligne. Pagination multiple.
83. **Haute Autorité de Santé (HAS). (2010).** Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : cancer du sein. 2010-04.
84. **Henouda, S. (2017).** Profil épidémiogénétique du cancer du sein de la femme jeune à l'Est Algérien. Thèse de doctorat en ligne. Université des frères Mentouri Constantine 1. Pagination multiple.
85. **Hernandez, M. (2016).** Obésité de l'adulte: Pratiques et attentes des médecins généralistes dans le dépistage et la prise en charge en Picardie en 2015. Thèse de doctorat en ligne. Université de Picardie - Jules Vernes. Pageiaon multiple.
86. **Hiron, M. L. (2015).** Implantation d'une consultation d'oncogériatrie: schéma et organisation. Thèse de doctorat en ligne. Université de Rouen Normandie. Pagination multiple.

87. **Housni-Alaoui, I. (2011).** Cancer du sein chez la femme âgée. Université Cadi Ayyad - Marrakech. Thèse de doctorat en médecine interne en ligne. Pagination multiple.
88. **Howe, G. R., Hirohata, T., Hislop, T. G., Iscovich, J. M., Yuan, J. M., Katsouyanni, K., ... & Shunzhang, Y. (1990).** Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 82(7), 561-569.
89. **Hsairi, M., Dridi, Y., Ben Abdallah, M., Boussen, H., & Ben Hamida, A. (2009).** Estimation du nombre potentiel d'années de vie sauvées à travers l'expérience pilote de dépistage de masse du cancer du sein à L'Ariana. *Tunisie médicale*, 87(7), 484-488.
90. **Huang, Z., Willett, W. C., Colditz, G. A., Hunter, D. J., Manson, J. E., Rosner, B., ... & Hankinson, S. E. (1999).** Waist circumference, waist: hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *American journal of epidemiology*, 150(12), 1316-1324.
91. **Ihab, Y. (2016).** Cancer de sein: Etude rétrospective à propos de 120 cas sur une période de 5 ans (du janvier 2010 à décembre 2014). Université Mohammed V Rabat. Thèse de doctorat en médecine. Pagination multiple.
92. **Ingram, D., Sanders, K., Kolybaba, M., & Lopez, D. (1997).** Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *The Lancet*, 350(9083), 990-994.
93. **Jaba, S. (2016).** Cancer du sein chez la femme jeune: Facteurs de risque et prévention (à propos de 23 cas). Université Mohammed V Rabat. Thèse de doctorat en médecine en ligne. Pagination multiple.
94. **Jacobi, D., Buzele, R., & Couet, C. (2010).** Are we facing an obesity pandemic?. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*, 39(9), 902-906.
95. **Jacquesson, L., Belaisch-Allart, J., & Ayel, J. P. (2010).** L'induction de l'ovulation. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 39(8), S67-S74.
96. **Jahanmohan, J. P. (2019).** Les cancers du sein agressifs : conséquences de la ménopause chimio-induite chez les femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein non métastatique et facteurs pronostiques de la rechute du cancer du sein triple négatif. Thèse de doctorat en ligne. Université Clermont Auvergne. Pagination multiple.
97. **Jamin, C. (2011).** Effets des facteurs de reproduction sur le risque de cancer du sein: revoir les croyances. *La Lettre du gynécologue*, (363), 20-24.

98. **Jedidi, J., Amouri, H., Toumi, N., Sourour.** (2010). Le cancer du sein chez la femme âgée épidémiologie et caractéristiques cliniques. *Journal de l'Information Médicale de Sfax*, 19(20), 36-46.
99. **Jesinger, R. A.** (2014). Breast anatomy for the interventionalist. *Techniques in vascular and interventional radiology*, 17(1), 3-9.
100. **Jonathan, W.** (2020) .Etude comparative du cancer du sein triple négatif et le cancer de sein de type luminal expérience de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed de Rabat. Thèse de doctorat en ligne. Université Mohammed V - Rabat. Pagination multiple.
101. **Kaaks, R.** (2001). Plasma insuline, IGF-I et cancer du sein. *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 29(3), 185-191.
102. **Kaddouri, S. & Hasni, S.** (2020). Etude rétrospective sur le cancer du sein dans la région de Ain-Defla. Mémoire de fin d'étude en ligne. Université Djilali Bounaama Khmis Miliana. Pagination multiple.
103. **Kane, A., Frey, C., & Villet, R.** (2013). Drainage lymphatique du sein et des tumeurs mammaires. *Oncologie*, 15(6), 277-283.
104. **Karroumi, S.** (2015). Paramètres anthropométriques et habitudes alimentaires chez les étudiants de médecine. Thèse de doctorat en ligne. Université Cadi Ayyad. Pagination multiple.
105. **Keïta, M. M.** (2018). Cancer du sein chez les femmes de moins de 35 ans au mali profils épidémiologiques et histopathologies. Thèse de doctorat en médecine en ligne. Université des sciences, des techniques et des technologies de Bamako (USTTB). Pagination multiple.
106. **Khalil, A. I., Bendahhou, K., Saile, R., Afghar, S., Mestaghanmi, H., & Benider, A.** (2016). Antécédent familial et âge de survenue du cancer du sein chez les patientes triples-négatives ou non triples-négatives prises en charge au centre Mohammed VI pour le traitement des cancers. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 64, S150.
107. **Khalil, A. I., Bendahhou, K., Mestaghanmi, H., Saile, R., & Benider, A.** (2016). Cancer du sein au Maroc: profil phénotypique des tumeurs. *The Pan African Medical Journal*, 25.
108. **Khelifi, R.** (2019). Barrières et facilitateurs au dépistage du cancer du sein et à la mammographie auprès de femmes immigrantes. Thèse de doctorat en médecine en ligne. Université de Montréal. Pagination multiple.

109. **Korichi, M. A., (2016).** Randomisation Mendélienne des facteurs de risque de survenu de cancer du sein d'une population de Ouargla. Mémoire de fin d'étude en biologie moléculaire et génétique en ligne. Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen. Pagination multiple.
110. **Krempf, M. (2011).** Cancer et obésité: Cancer and obesity. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 5(1), 19-22.
111. **Krim, B., & Razi, H. (2017).** Prévalence du cancer du sein sur l'antécédent familial dans la région de Maghnia. Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen. Mémoire de fin d'étude en biologie en ligne. Pagination multiple.
112. **Laas, E., Touboul, C., Kerdraon, O., & Catteau-Jonard, S. (2015).** Mastites inflammatoires et infectieuses du sein en dehors de la grossesse et de la période d'allaitement: recommandations. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 44(10), 996-1016.
113. **Latino-Martel, P., Raynard, B., Zelek, L., & Senesse, P. (2015, October).** Jeûne et thérapie du cancer. In *Colloque «Nutrition, microbiote, métabolisme et cancer» NACRe*.
114. **Lauby-Secretan, B., Dossus, L., Marant-Micallef, C., & His, M. (2019).** Obésité et cancer. *Bulletin du Cancer*. 106(7-8), 635-646.
115. **Lavoue, V., Fritel, X., Antoine, M., Beltjens, F., Bendifallah, S., Boisserie-Lacroix, M., ... & Daraï, E. (2015).** Tumeurs bénignes du sein: recommandations pour la pratique clinique du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF)–Texte court. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 44(10), 1049-1064.
116. **Layde, P. M., Webster, L. A., Baughman, A. L., Wingo, P. A., Rubin, G. L., Ory, H. W., & Cancer and Steroid Hormone Study Group. (1989).** The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. *Journal of clinical epidemiology*, 42(10), 963-973.
117. **Le Corgne, A. (2016).** Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein après chirurgie mammaire. Thèse de doctorat en pharmacie en ligne. Université de Bourgogne UFR des sciences de sante circonscription pharmacie. Pagination multiple.
118. **Lerner-Geva, L., Keinan-Boker, L., Blumstein, T., Boyko, V., Olmar, L., Mashiach, S., ... & Lunenfeld, B. (2006).** Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer - a historical prospective cohort of Israeli women. *Breast cancer research and treatment*, 100(2), 201-212.

119. **Lostumbo, L., Carbine, N. E., & Wallace, J. (2010).** Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane database of systematic reviews*, (11).
120. **Ly, M., Antoine, M., André, F., Callard, P., Bernaudin, J. F., & Diallo, D. A. (2011).** Le cancer du sein chez la femme de l'Afrique sub-saharienne: état actuel des connaissances. *Bulletin du cancer*, 98(7), 797-806.
121. **Ly, A., Shevelev, A., & Trojan, J. (2015).** L'obésité, un poids lourd dans la survenue des cancers. *Journal Africain du Cancer/African Journal of Cancer*, 7(4), 163-167.
122. **Malnick, S. D., & Knobler, H. (2006).** The medical complications of obesity. *Journal of the Association of Physicians*, 99(9), 565-579.
123. **Mamouch, F. (2019).** Etude Observationnelle clinique, moléculaire et thérapeutique des cancers du sein inflammatoires à l'Institut National d'Oncologie. Thèse de doctorat en ligne. Université Mohammed V Rabat. Pagination multiple.
124. **Mavaddat, N., Antoniou, A. C., Easton, D. F., & Garcia-Closas, M. (2010).** Genetic susceptibility to breast cancer. *Molecular oncology*, 4(3), 174-191.
125. **McPherson, K., Steel C. M., Dixon J. M. (2000).** ABC of breast diseases. *Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. BMJ*, 321, 624-628.
126. **Mecheri-Touati, D., Bensalem, A., & Oulamara, H. (2014).** P249: Allaitement maternel et facteurs associés à Constantine (Algérie). *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 28, S199.
127. **Merair, N., Ali, A. D., Adnane, D., & Koudjeti, R. (2017).** Association Trastuzumab-Vinorelbine en première ligne métastatique dans le cancer du sein surexprimant Her2/Neu. *La Revue Médicale De L'HMRUO. Volume*, 4, 542-547.
128. **Merviel, P., Jouvance, O., Naepels, P., Fauvet, R., Cabry-Goubet, R., Gagneur, O., & Gondry, J. (2011).** Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 39(9), 486-490.
129. **Miegueu, P. (2012).** Impact des peptides gastro-intestinaux dans la pathogénèse de l'obésité. Thèse de doctorat en ligne. Université Laval. Pagination multiple.
130. **Nait-Behloul, N. (2018).** Etude des facteurs de risque du cancer du sein féminin dans la Wilaya d'Oran. Thèse de doctorat en ligne. Université d'Oran 1. Pagination multiples.
131. **Ngou Mve Ngou, J. P., Mayi-Tsonga, S., Boukanga, N. P., & Ondo Ndong, F. (2005).** Les tumeurs phyllodes du sein à Libreville. *Imagerie de La Femme*, 15(1-2), 32-35.

132. **Nkondjock, A., & Ghadirian, P. (2005).** Facteurs de risque du cancer du sein. *médecine/sciences*, 21(2), 175-180.
133. **Oussaada, S. M., van Galen, K. A., Cooman, M. I., Kleinendorst, L., Hazebroek, E. J., van Haelst, M. M., ... & Serlie, M. J. (2019).** The pathogenesis of obesity. *Metabolism*, 92, 26-36.
134. **Pachot, C. (2009).** Évaluation du dépistage et de la prise en charge de l'obésité de l'enfant par les médecins généralistes libéraux en milieu rural de l'aire urbaine de Paris. Thèse de doctorat en médecine en ligne. Université Paris Diderot - Paris 7. Pagination multiple
135. **Pandya, S., & Moore, R. G. (2011).** Breast development and anatomy. *Clinical obstetrics and gynecology*, 54(1), 91-95.
136. **Pathak, R. (2007).** Rimonabant: a novel selective cannabinoid-1 receptor antagonist for treatment of obesity. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 64(5), 481-489.
137. **Pigeyre, M. (2010).** Évolution des concepts physiopathologiques de l'obésité. *La Presse Médicale*, 39(9), 907-912.
138. **Rasouli, N., & Kern, P. A. (2008).** Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(11_supplement_1), s64-s73.
139. **Razali, S. (2018).** Cancer du sein suivi d'une population sous chimiothérapie. Université Abdelhamid Benbadis - Mostaganem. Mémoire de Master en Sciences Biologiques en ligne. Pagination multiple.
140. **Recoules-Arché, A., & Fourchette, V. (2012).** Cancer du sein, parité et allaitement. *La Lettre du sénologue*, (55), 8-11.
141. **Reeves, G. K., Pirie, K., Beral, V., Green, J., Spencer, E., & Bull, D. (2007).** Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *Bmj*, 335(7630), 1134.
142. **Rehman, A. G., Harvie, M., Cutress, R. I., Leitzmann, M., Pischon, T., Howell, S., & Howell, A. (2016).** How to manage the obese patient with cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 34(35), 4284-4294.
143. **Riboli, E., Hunt, K. J., Slimani, N., Ferrari, P., Norat, T., Fahey, M., ... & Saracci, R. (2002).** European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public health nutrition*, 5(6b), 1113-1124.

144. **Rouëssé, J. (2011).** *Une histoire du cancer du sein en Occident : Enseignements et réflexions.* Springer.
145. **Roux, M. (2013).** Fibroadénome géant chez l'adolescente et influence hormonale : analyse d'une série de 90 cas. Thèse de doctorat en ligne. Université Paris 7 - Paris. Pagination multiple.
146. **Sakhri, S. (2015).** Chimiothérapie néo adjuvante associée à l'acide zoledronique dans le cancer du sein localement avancée étude prospective 2012-2014. Thèse de doctorat en ligne. Université Mouloud Mammeri Tizi Ouzou. Pagination multiple.
147. **Salauen, H., Thariat, J., Vignot, M., Merrouche, Y., & Vignot, S. (2017).** Obésité et cancer. *Bulletin du cancer*, 104(1), 30-41.
148. **Samphao, S., Wheeler, A. J., Rafferty, E., Michaelson, J. S., Specht, M. C., Gadd, M. A., ... & Smith, B. L. (2009).** Diagnosis of breast cancer in women age 40 and younger: delays in diagnosis result from underuse of genetic testing and breast imaging. *The American journal of surgery*, 198(4), 538-543
149. **Sanae, C. (2009).** La classification moléculaire du cancer du sein. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Thèse de doctorat en médecine en ligne. Pagination multiple.
150. **Sanchez, M. (2019).** Les probiotiques et le contrôle pondéral chez l'adulte. Thèse de doctorat en ligne. Université Laval. Pagination multiple.
151. **Sancho-Garnier, H., & Colonna, M. (2019).** Épidémiologie des cancers du sein. *La Presse Médicale*, 48(10), 1076-1084.
152. **Satariano, W. A., & Ragland, D. R. (1994).** The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Annals of internal medicine*, 120(2), 104-110.
153. **Sayah, A., & Sebiat, S. (2018).** Etude Histo-pathologique et immunohistochimique du cancer du sein. Mémoire de fin d'étude en ligne. Université Akli Mohand Oulhadj - Bouira. Pagination multiple.
154. **Schenker, J. G., Levinsky, R., & Ohel, G. (1984).** Multiple primary malignant neoplasms in breast cancer patients in Israel. *Cancer*, 54(1), 139-144.
155. **Schlienger, J. L. (2010).** Conséquences pathologiques de l'obésité. *La Presse Médicale*, 39(9), 913-920.

156. Schlienger, J. L., Luca, F., Vinzio, S., & Pradignac, A. (2009). Obésité et cancer. *La Revue de médecine interne*, 30(9), 776-782.
157. Senhadji, R., & El Kébir, F. Z. (2010). Statut hormonal, obésité, âge et risque de cancer du sein: résultats d'une étude cas-témoins sur une population de l'ouest de l'Algérie. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 2(2), 72-76.
158. Sihem, B., Nassira, K., Arselan, B., & Khalaidji, P. D. (2019). Dépistage du cancer du sein. Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen. Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine en ligne. Pagination multiple.
159. Sogaard, M., Farkas, D. K., Ehrenstein, V., Jørgensen, J. O., Dekkers, O. M., & Sørensen, H. T. (2016). Hypothyroidism and hyperthyroidism and breast cancer risk: a nationwide cohort study. *European journal of endocrinology*, 174(4), 409-414.
160. Stephenson, G. D., & Rose, D. P. (2003). Breast cancer and obesity: an update. *Nutrition and cancer*, 45(1), 1-16.
161. Tahari, Z. (2008). Etude histopathologique et immunohistochimique des cancers mammaires : à propos de 50 cas. Thèse de doctorat en ligne. Université d'Oran1 - Ahmed Ben Bella. Pagination multiple.
162. Talamini, R., Franceschi, S., La Vecchia, C., Negri, E., Borsa, L., Montella, M., ... & Rossi, C. (1996). The role of reproductive and menstrual factors in cancer of the breast before and after menopause. *European Journal of Cancer*, 32(2), 303-310.
163. Togo, A., Traoré, A., Traoré, C., Dembele, B. T., Kante, L., Diakite, I., ... & Diallo, G. (2010). Cancer du sein dans deux centres hospitaliers de Bamako (Mali): aspects diagnostiques et thérapeutiques. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 2(2), 88-91.
164. Touil, A. (2017). Etude de la prévalence de l'obésité dans la population de Ouled Mimoun (Tlemcen - Algérie). Thèse de doctorat en ligne. Université Abou Bekr Belkaid - Tlemcen. Pagination multiple.
165. Townend, J., Minelli, C., Harrabi, I., Obaseki, D. O., El-Rhazi, K., Patel, J., & Burney, P. (2015). Development of an international scale of socio-economic position based on household assets. *Emerging themes in epidemiology*, 12(1), 1-11.
166. Traoré, S. T. (2008). Cancer du sein au Mali: Anatomie clinique et suivi. Thèse de Doctorat de médecine en ligne. Université de Bamako - Mali. Pagination multiple.

167. **Trentham-Dietz, A., Newcomb, P. A., Egan, K. M., Titus-Ernstoff, L., Baron, J. A., Storer, B. E., ... & Willett, W. C. (2000).** Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer causes & control*, 11(6), 533-542.
168. **Van den Brandt, P. A., Dirx, M. J., Ronckers, C. M., van den Hoogen, P., & Goldbohm, R. A. (1997).** Height, weight, weight change, and postmenopausal breast cancer risk: the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes & Control*, 8(1), 39-47.
169. **Van Kruijsdijk, R. C., Van Der Wall, E., & Visseren, F. L. (2009).** Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 18(10), 2569-2578.
170. **Venn, A., Watson, L., Lumley, J., Giles, G., King, C., & Healy, D. (1996).** Breast and Ovarian Cancer Incidence After Infertility and *In Vitro* Fertilisation. *Obstetrical & gynecological survey*, 51(5), 286-287.
171. **Verbeke, S. (2010).** Étude des voies de signalisation du récepteur p75^{ntr} impliquées dans la croissance des cellules de cancer du sein. Thèse de doctorat en ligne. Université de Lille 1. Pagination multiple.
172. **Waks, A. G., & Winer, E. P. (2019).** Breast cancer treatment: a review. *Jama*, 321(3), 288-300.
173. **Willett, W. C. (2000).** Diet and cancer. *The oncologist*, 5(5), 393-404.
174. **Wolff, E. (2018).** Le dépistage du cancer du sein chez des femmes de plus de 74 ans: Enquête d'opinion auprès de 144 femmes. Thèse de doctorat en ligne. Sorbonne Université. Pagination multiple.
175. **Woo, J. C., Yu, T., & Hurd, T. C. (2003).** Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Archives of Surgery*, 138(1), 91-98.
176. **Yahia, R. (2011).** Recherche des marqueurs sérologiques du virus Epstein-Barr (EBV) chez des femmes ayant un cancer du sein et issue de l'Ouest Algérien. Mémoire de fin d'étude en ligne. Université d'Oran. Pagination multiple.
177. **Zaman, K., Bodmer, A., & Pralong, F. (2012).** Cancer du sein et obésité, une liaison dangereuse. *Rev Med Suisse*, 8, 1101-4.
178. **Zemmouli, S. (2020).** Etude épidémiologique et histo-pathologique du cancer du sein dans la région d'EL-Oued. Université Echahid Hamma Lakhdar. El-Oued. Mémoire de fin d'étude en ligne. Pagination multiple.

179. **Zenati, Z., Guedjali, A., & Djoudad-Kadji, H. E. (2017).** Aspects anatomo-histopathologiques du cancer du sein. Université Abderrahmane Mira - Bejaia. Mémoire de fin d'étude en ligne. Pagination multiple.
180. **Zoure, A. A. (2017).** Etude de facteurs de risques génétiques du cancer du sein chez des femmes Burkinabè. Université Mohammed V - Rabat. Thèse de Doctorat en biologie en ligne. Pagination multiple.

Webographie

1. **CIRC. (2018).** Obésité et cancer - un constat lourds. <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/news/news/2014/11/high-cancer-burden-due-to-overweight-and-obesity-in-most-european-countries>. Consulté le 13/04/2021.
2. **IARC. (2018).** Dernières données mondiales sur le cancer. <https://www.iarc.who.int>. Consulté le 17/05/2021.
3. **INCa. (2013).** Institut national du cancer. Rapport scientifique 2012-2013. <https://www.e-cancer.fr/>. Consulté le 21/04/2021.
4. **OCDE. (2021).** https://www.oecd.org/fr/els/systemes_sante. Consulté le 30/05/2021.
5. **OMS. (2021).** Cancer du sein - principaux faits. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Consulté le 05/06/2021.
6. **OMS. (2021).** Obésité et surpoids- principaux faits. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Consulté le 19/05/2021.
7. **Seror, J. (2010).** Apport de l'imagerie dans la pathologie bénigne du sein. www.lesjta.com. Consulté le 02/06/2021.
8. **Wautier, A. (2019).** <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2571039-sein-anatomie-examens-et-maladies/>

Annexes

Questionnaire

Généralités

Nom : Prénom : Âge :
Âge du diagnostic : Adresse : Situation familiale :
Niveau socio-professionnel : Profession :
Médecin traitant : Motif de consultation :

Paramètres anthropométriques de la femme

Taille : Poids actuel : IMC :
Poids minimal : Kg, à quel âge ; Poids maximal : Kg, à quel âge ;
Tour de taille : Cm Tour de hanche : Cm RTH (rapport taille hanches) : ...
Statut pondéral : Normal Surpoids Obésité Non précisé
Avez-vous des difficultés à maintenir votre poids idéal ? Oui Non

Paramètres liés au cancer du sein

Type histologique

Carcinome *in situ* Carcinome canalaire infiltrant Carcinome lobulaire infiltrant
Carcinome papillaire infiltrant Carcinome mucineux infiltrant Carcinome mixte
Carcinome cribriforme infiltrant Sarcome Maladie mammaire bénigne non précisé

Grade : Grade I Grade II Grade III Non précisé

Prélèvement : Mastectomie Tumorectomie Biopsie Micro-biopsie Autopsie

Localisation : Sein gauche Sein droit Bilatérale Sein surnuméraire Non précisé

Facteurs hormonaux

Antécédents hormonaux (goitre, hypothyroïdie) : Oui Non Précisez :

Contraceptifs oraux : Oui Non Précisez :

Hormonothérapie substitutive : Oui Non Précisez :

Antécédents hormonaux non précisés : Oui Non

Traitement prescrit par le médecin traitant :
.....

Informations complémentaires (bilan clinique, biochimique et radiologique) :
.....
.....
.....

Avez-vous d'autres pathologies ? Oui Non Si oui, lesquelles :

Âge du diagnostic : Traitement suivi :
.....

Avez-vous dans la famille des femmes avec un cancer du sein ? Oui Non

Si oui, précisez le lien de parenté :
.....

Avez-vous des problèmes dans la famille (apparentés au premier degré) ? Oui Non

Si oui, précisez lesquels ainsi que lien de parenté :
.....

Paramètres liés à la santé reproductive de la femme

Caractère des cycles : Réguliers Irréguliers Durée du cycle menstruel (jours) :

Nombre annuel de menstruations : Problèmes associés aux menstruations :

.....

Âge des premières règles : Âge du mariage : Nombre d'enfants :

Problème d'infertilité ? Oui Non Si oui, précisez la durée :

Si infertilité ; primaire secondaire

Âge à la première grossesse Nombre de grossesses y compris la présente à terme

Nombre de fausses couches Date de la dernière Nombre d'enfants vivants

Cause de fausse couche :

Nombre d'enfants qui sont : Mort Mort-nés nés prématurés

Utilisation d'une contraception ? Oui Non Si oui, laquelle :

Allaitement Oui Non Durée moyenne de l'allaitement :

Avez-vous allaité tous vos enfants ? Oui Non Si non, précisez combien :

Statut ménopausique : êtes-vous en ménopause Oui Non à quel âge ?

Informations complémentaires :

.....

.....

.....

Habitudes alimentaires

Combien de repas mangez-vous en moyenne chaque jour ?

De 0 à 1 repas 2 repas 3 repas Plus de 3 repas

Prenez-vous généralement des collations entre les repas ?

Toujours Souvent Parfois Rarement Jamais

Suivez-vous un régime spécial ? Oui Non Type :

Pourquoi ? Qui vous l'a conseillé ?

Combien de portions de fruits et légumes consommez-vous en moyenne chaque jour ? une portion est soit un fruit ou légume moyen ou encore une demi-tasse de jus de fruits ou de légumes

0 à 1 portion 2 à 4 portions 3 à 5 portions 6 portions et plus

Allez-vous au fast-food, au restaurant ? Oui Non

À quelle fréquence consommez-vous des aliments de type restauration rapide ?
restauration rapide, mets congelés, repas minute, etc.

Moins d'une fois par semaine 1 fois par semaine 2-3 fois par semaine

4-5 fois par semaine 6 fois par semaine et plus

Pratiquez-vous une activité physique ? Oui Non

De quels types (marche, aérobique, natation, etc.) ? :

Combien d'heures par semaine ? :

Sur une échelle de 0 à 10, à combien évaluez-vous votre niveau de stress ?

Informations complémentaires :

.....

.....

.....

Résumés

Comparative statistical study of risk factors involved in the development of breast cancer between the regions of Constantine and Souk-Ahras

Abstract:

The incidence of Breast Cancer (BC) has increased considerably in Algeria, making this pathology a real public health concern. The risk factors vary considerably and are of three types: genetic, hormonal and reproductive, behavioral and environmental. The latter include weight status, diet and physical activity. Scientists are therefore seeking to identify the risk factors for BC, the extent to which they act, and how to modify them in order to curb its incidence. In Algeria, the impact of these factors is not well known.

Between March 1 and May 31, 2021, we conducted a cross-sectional, descriptive and comparative statistical study with prospective, multicenter recruitment in the CACs of Constantine and Souk-Ahras. The objective is to study anthropometric, socio-demographic, gynecological-obstetric, clinical and biological data of patients with BC.

Our series is composed of 117 women (50 from Constantine and 67 from Souk-Ahras). The average age was 48.98 years (± 11.06). The most affected women were [41-50], [31-41] and [51-60], with respectively 32.48%, 27.35% and 24.79%. For gynecological-obstetric factors, the average age of menarche was 13.52 years (± 1.42), between 11 and 12 years for 24.35%, between 13 and 14 years for 52.17% and between 15 and 16 years for 21.74%. The average age of the first pregnancy was 24.11 ± 4.29 years, the most represented were [20-24] and [25-29] years, with 39.33% and 38.20% respectively. For multiparity, 93.68% of women had at least one full-term pregnancy and more than 53.68% had more than 3 children, and 6.32% were nulliparous. As for breastfeeding, 86.67% have breastfed at least one child for at least 3 months, and 13.33% have never done so. The average duration of breastfeeding was 39.37 months (± 31.80). 56.41% of the women were menopausal and 43.59% were non-menopausal. The average age of menopause was 47.48 years (± 4.76). For most, the cessation of menstruation occurred at an age between 45 and 49 years (41.54%), between 50 and 54 years (30.77%) and between 40 and 44 years (16.92%). For hormonal factors, 10.26% had a history of endocrine diseases, 68.38% had taken oral contraceptives for a period ranging from 5 months to 15 years, and 32.48% were on HRT. For lifestyle factors, overweight and obesity were associated with an increased risk of BC in pre- and post-menopausal women in the region of Constantine and Souk-Ahras. Indeed, 45.30% of women were overweight and 29.05% had obesity problems ranging from moderate obesity (19.66%) to severe obesity (7.69%). 35.90% of the women had a family history of BC in their 1st (58.82%), 2nd (11.76%) or 3rd (29.41%) relatives. These results may suggest the presence of genetic, familial forms of BC in our series. The study of the clinical and biological aspects revealed important disparities between the cities of Constantine and Souk-Ahras, concerning the histological type, the radiological assessment as well as the therapy used, particularly with regard to the access to targeted therapy.

The preliminary results of this research suggest the existence of associations between certain risk factors and the occurrence of BC in women from our region. These results may help guide BC prevention measures and activities in our country. Nevertheless, larger-scale studies are needed to confirm and complete our results.

Keywords: breast cancer, risk factors, obesity.

دراسة إحصائية لمقارنة عوامل الخطر المرتبطة بتطور سرطان الثدي بين منطقتي قسنطينة وسوق أهراس

الملخص:

ارتفاع معدلات الإصابة بسرطان الثدي بشكل كبير في الجزائر جعل هذا المرض مصدر قلق حقيقي للصحة العامة. تختلف عوامل الخطر على نطاق واسع وهي ثلاثة أنواع: وراثية وهرمونية وإنجابية وسلوكية وبيئية. وتشمل هذه الأخيرة في الوزن والنظام الغذائي والنشاط البدني. لذلك يسعى العلماء لتحديد عوامل الخطر الخاصة بسرطان الثدي، وإلى أي مدى تعمل، وكيفية تعديلها من أجل الحد من حدوثها. في الجزائر، لا يزال تأثير هذه العوامل غير مفهوما بشكل جيد.

قمنا بدراسة إحصائية مقطعية وصفية ومقارنة ما بين 1 مارس و31 ماي 2021 على مستوى مصلحة الأورام لمدينتي قسنطينة وسوق أهراس بهدف دراسة البيانات البشرية والاجتماعية والديموغرافية والتوليد والسرييرية والبيولوجية لمرضى سرطان الثدي.

تتكون سلسلتنا من 117 امرأة (50 من قسنطينة و67 من سوق أهراس) كان متوسط العمر 48.98 سنة (± 11.06). حيث كانت نسبة الأكثر إصابة من [41-50]، [31-41] و [51-60]، بنسبة 32.48%، 27.35% و 24.79% على التوالي. وبالنسبة لعوامل التوليد وأمراض النساء، كان متوسط عمر الحيض 13.52 سنة (± 1.42)، وبين 11 و12 سنة لـ 24.35%، وبين 13 و14 سنة لـ 52.17%، وبين 15 و16 سنة لـ 21.74%. أما متوسط عمر الحمل الأول هو 24.11 ± 4.29 سنة، وكان الأكثر تمثيلاً [24-20] و [25-29] سنة، على التوالي 39.33% و 38.20%.

بالنسبة للتعددية، 93.68% من النساء حملن حملاً واحداً على الأقل حتى نهايته وأكثر من 53.68% أنجبن أكثر من 3 أطفال، و6.32% عديم الولادة. بلغت نسبة الرضاعة الطبيعية 86.67% يرضعون طفلاً واحداً على الأقل لمدة 3 أشهر على الأقل، و13.33% لم يرضعوا مطلقاً. كان متوسط مدة الرضاعة عن طريق الثدي 39.37 شهر (± 31.80). بلغ عدد النساء في مرحلة ما بعد انقطاع الطمث 56.41% و43.59% منهن في فترة ما قبل انقطاع الطمث. وبلغ متوسط سن انقطاع الطمث 47.48 سنة (± 4.76 سنة). كان سن توقف معظم فترات الحيض في 45-49 (41.54%)، 50-54 (30.77%)، 40-44 (16.92%).

أما العوامل الهرمونية 10.26% من لديهم تاريخ هرموني وأمراض الغدد الصماء، 68.38% أخذوا موانع الحمل الفموية لفترة تتراوح من 5 أشهر إلى 15 سنة، و32.48% تناولوا العلاج التعويضي بالهرمون. وبالنسبة لعوامل نمط الحياة، ارتبطت زيادة الوزن والسمنة بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي لدى النساء قبل وبعد انقطاع الطمث في قسنطينة ومنطقة سوق أهراس. وبالفعل، 45.30% من النساء يعانين من زيادة الوزن و29.05% يعانين من مشاكل بدانة تتراوح من السمنة المعتدلة (19.66%) إلى السمنة الشديدة (7.69%).

وصرحت 35.90% من النساء بوجود مرض سرطان الثدي في العائلة وبالدرجة الأولى (58.82%)، الثانية (11.76%) أو في الثالثة (29.41%). وقد تشير هذه النتائج إلى وجود أشكال وراثية وعائلية من مرض سرطان الثدي في سلسلتنا. أظهرت دراسة الجوانب السرييرية والبيولوجية وجود تباينات كبيرة بين مدينتي قسنطينة وسوق أهراس فيما يتعلق بالنوع النسيجي والتقييم الإشعاعي وكذلك العلاج المستخدم، لا سيما فيما يتعلق بالوصول إلى العلاج الموجه.

تشير النتائج الأولية لهذا العمل البحثي إلى وجود ارتباطات بين بعض عوامل الخطر وحدوث CS عند النساء في منطقتنا. ويمكن أن تساعد هذه النتائج في توجيه تدابير وأنشطة الوقاية من CS في بلدنا. ومع ذلك، هناك حاجة لدراسات على نطاق أوسع لتأكيد واستكمال نتائجنا.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، عوامل الخطر، السمنة.

Année universitaire : 2020-2021

Présenté par : MERAH Sabrina et SMARA Roumaissa

Étude statistique comparative des facteurs de risque impliqués dans le développement du cancer du sein entre les régions de Constantine et de Souk-Ahras

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie

L'incidence du Cancer du Sein (CS) a considérablement augmenté en Algérie, faisant de cette pathologie une réelle préoccupation de santé publique. Les facteurs de risque varient considérablement et sont de trois types : génétiques, hormonaux et reproductifs, comportementaux et environnementaux. Ces derniers comprenant le statut pondéral, l'alimentation et l'activité physique. Les scientifiques cherchent donc à identifier quels sont les facteurs de risque du CS, dans quelle mesure ils agissent, et comment les modifier en vue de freiner son incidence. En Algérie, l'impact de ces facteurs demeure assez méconnu.

Nous avons réalisé entre le 01 mars et le 31 mai 2021, une étude statistique transversale, descriptive et comparative, avec recrutement prospectif, multicentrique au niveau des CAC des villes de Constantine et de Souk-Ahras. L'objectif étant d'étudier les données anthropométriques, socio-démographiques, gynéco-obstétriques, cliniques et biologiques de patientes atteintes d'un CS.

Notre série est composée de 117 femmes (50 de Constantine et 67 de Souk-Ahras). La moyenne d'âge était de 48,98 ans ($\pm 11,06$). Les plus touchées étaient celles des [41-50], [31-41] et [51-60], avec respectivement 32,48%, 27,35% et 24,79%. Pour les facteurs gynéco-obstétriques, la moyenne d'âge des ménarches était de 13,52 ans ($\pm 1,42$), compris entre 11 et 12 ans pour 24,35%, entre 13 et 14 ans pour 52,17%, et entre 15 et 16 ans pour 21,74%. L'âge moyen de la première grossesse est de 24,11 ans $\pm 4,29$, les plus représentées étaient les [20-24] et [25-29] ans, avec respectivement 39,33% et 38,20%. Pour la multiparité, 93,68% des femmes ont mené au moins une grossesse à terme et plus de 53,68% ont eu plus de 3 enfants, et 6,32% sont nullipares. Pour l'allaitement, 86,67% ont allaité au moins un enfant pendant une durée minimale de 3 mois, et 13,33% ne l'ont jamais fait. La durée moyenne de l'allaitement est de 39,37 mois ($\pm 31,80$). 56,41% des femmes sont ménopausées et 43,59% non ménopausées. L'âge moyen de la ménopause est de 47,48 ans ($\pm 4,76$). Pour la plupart, l'arrêt des règles s'est produit à un âge compris entre 45 et 49 ans (41,54%), entre 50 et 54 ans (30,77%) et entre 40 et 44 ans (16,92%). Pour les facteurs hormonaux, 10,26% présentent des ATCD de maladies endocriniennes, 68,38% ont pris des contraceptifs oraux sur une durée qui varie de 5 mois jusqu'à 15 ans, et 32,48% étaient sous THS. Pour les facteurs liés au mode de vie, le surpoids et l'obésité étaient associés à une augmentation du risque de CS chez les femmes en pré- et en post-ménopause, et ce dans la région de Constantine et de Souk-Ahras. En effet, 45,30% des femmes étaient en surpoids et 29,05% présentaient des problèmes d'obésité allant de l'obésité modérée (19,66%) à l'obésité sévère (7,69%). 35,90% des femmes présentaient des ATCD familiaux de CS chez leurs apparentés au I^{er} (58,82%), II^{ème} (11,76%) ou au III^{ème} (29,41%). Ces résultats peuvent suggérer la présence de formes génétiques, familiales de CS dans notre série. L'étude des aspects cliniques et biologiques a mis en évidence des disparités importantes entre les villes de Constantine et de Souk-Ahras, et ce concernant le type histologique, le bilan radiologique ainsi que la thérapeutique utilisée, particulièrement en ce qui concerne l'accès à la thérapeutique ciblée.

Les résultats préliminaires de ce travail de recherche suggèrent l'existence d'associations entre certains facteurs de risque et la survenue du CS chez les femmes de notre région. Ces résultats peuvent contribuer à orienter les mesures et les activités de prévention du CS dans notre pays. Néanmoins, des études à plus grande échelle sont nécessaires pour confirmer et compléter nos résultats.

Mots-clés : cancer du sein, facteurs de risque, obésité.

Laboratoires de recherche : Biologie Moléculaire et Cellulaire (UFM Constantine 1).

Président du jury : Pr CHELLAT Djalila (PROF- UFM Constantine 1).

Rapporteur : Dr REZGOUN Mohamed Larbi (MC.A - UFM Constantine 1).

Examineur : Dr MOKRANI El Hassen (MC.B - UFM Constantine 1).