

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université des Frères Mentouri Constantine

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Étude statistique, histologique et moléculaire du cancer du sein
dans la région de Constantine.**

Présentée et soutenue par : BELLEL Maroua Sarah

le 01 /07/2018

BOUKHENAF Yasmina

Jury d'évaluation :

Président : SATTA Dalila - Professeur - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Encadreur : REZGOUN Mohamed Larbi - MC-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Examineurs : HADDAD Souad- MA-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Année universitaire
2017 - 2018

Remerciements

Nous tenons à remercier les membres du jury de nous avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail :
À notre encadreur, **Mr. REZGOUNE ML.**, Maître de conférences A à l'Université frères Mentouri Constantine, ces quelques mots sont insuffisants pour vous exprimer toute notre gratitude, merci infiniment pour votre engagement et dévouement envers nous, toute notre promotion, les promotions précédentes, et sans aucun doute, les prochaines.

Pr. SATTA D., responsable de la filière de génétique et présidente du jury, merci pour tout votre enthousiasme, vos précieux conseils, ainsi que vos encouragements, qui nous ont aidés non seulement dans notre travail mais également dans notre cursus universitaire ainsi que dans la vie quotidienne.

Mme. HADDAD S., Maître assistante A, merci tout d'abord pour votre engagement désintéressé au début de notre partie pratique, et d'avoir accepté de l'évaluer.

Des remerciements du fond du cœur aux médecins ainsi qu'aux techniciens des services d'anatomopathologie, d'oncologie et de biochimie du CHU Ibn Badis de Constantine.

Merci tout d'abord au **Pr. BEDDAR L.**, de nous avoir ouvert les portes de son service d'anatomopathologie et de nous avoir permis de travailler à notre aise.

Ensuite un remerciement très très spécial au **Dr. BOUKHENAF M.**, pour nous avoir supportés durant cette période très difficile, pour votre générosité, patience, professionnalisme, merci de nous avoir accompagnés, étape par étape, tout au long de ce travail et de nous avoir rassurés quand nous en avons besoin, sans vous nous aurions lâché prise. Merci énormément.

Nos remerciements vont aussi au **Pr. FILALI T.**, pour nous avoir accueillis chaleureusement au niveau de son service. Merci au chef de service ainsi qu'aux infirmiers de l'hôpital de jour pour toute leur aide.

Merci infiniment à **Mme. REZGOUNE D.**, **Mme. DADCI Y.**, **Mme. MEDJANI S.**, merci pour toute l'aide que vous nous avez apportée durant notre stage pratique, cette partie n'aurait jamais été possible sans vous.

Enfin, merci à tous les professeurs de la spécialité GÉNÉTIQUE, ainsi qu'aux doctorantes **Mme. LACHEBI A.** et **Mme. ZIDOUNE H.**

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail a toutes les personnes de mon entourage qui on su me rassurer et m'encourager, sans eux ce travail n'aurait pas eu lieu :

À la mémoire de mon très cher défunt père, que Dieu tout puissant t'accorde sa sainte Miséricorde et t'accueille dans son vaste paradis. J'espère que de là où tu es, ce travail te rendra fière de moi.

À ma très chère maman, aucun mot ne saurait exprimer ma gratitude, pour ton amour, ta tendresse ainsi que ton dévouement. Tu m'as toujours poussée et motivée pour aller de l'avant. Ce travail représente donc l'aboutissement du soutien et des encouragements que tu m'as prodigué tout au long de mes années d'études.

À ma très chère sœur, Meriem tu es mon modèle, sans toi ce travail n'aurait pas aboutit. Merci infiniment pour ton soutien morale et pour ton aide professionnel.

À mon cher frère Mehdi, merci pour tes encouragements et d'avoir toujours cru en moi

À nos deux petits anges Rassim et Fella, vous remplissez nos vie de joie.

À ma grand-mère , tous mes oncles et tantes, qui m'ont soutenu de près ou de loin.

À tous mes cousins et cousines, je suis très chanceuse de vous avoir dans ma vie.

À mon binôme et amie d'enfance Maroua, alias Mimi, je me souviens du premier jour où l'on s'était rencontrée, j'étais « étrangère » et tu as su m'accueillir parmi vous, merci. On a choisi le même parcours et j'espère qu'on atteindra ensemble nos objectifs et que notre amitié durera éternellement.

À mes meilleurs amies Ines, Wissem avec Maroua, vous êtes les plus belles rencontres que j'ai faites durant ce parcours universitaire. Nous avons partagé beaucoup de moment ensemble, j'espère que ça continuera.

À tous mes camarades de la promotion, nous avons partagé durant ces 3 ans tant de choses ensemble, je vous en remercie.

Yasmina

Dédicaces

Ce modeste travail aura été un ascenseur émotionnel pour moi, c'est pour cela que je le dédie aux personnes qui ont su me comprendre, me rassurer, et m'aider tout au long de cette période :

Mes parents

Merci pour tous vos sacrifices, votre patience, ainsi que votre amour infini. J'espère vous rendre fier, chaque jour qui passe.

Ma sœur & mon petit frère

Rania et Nazim, sans vous je m'ennuierai, vous êtes la meilleure chose qui me soit arrivée.

Ma grand-mère

Houria, tu es mon modèle, tu m'inspire par ta force et ton courage, que DIEU te guérisse.

Ma famille

J'ai de la chance de tous vous avoir, que dieu vous garde à mes côtés.

Mon amie d'enfance, ma sœur de cœur

Yasmina, 18 ans d'amitié, nous avons passé ensemble les bons comme les mauvais moments depuis notre enfance, et j'espère que sa continuera.

Spécial dédicace à Meriem, ta grande sœur mais aussi la mienne, merci infiniment pour cette grande bulle d'amitié et de fraternité

À tous mes amis

Wissem, Ines avec Yasmina, avec moi, les quatre mousquetaires de choc, nous sommes devenus inséparable, merci pour les fous rires, les pleurs, les conseils, la nourriture... et j'en passe.

Djawaher, Rofeida, Sara et Ryma, malgré la distance nous serons toujours inséparables.

Mes camarades de la promotion, 3 ans de stresse, de joie, merci pour tous ces moments.

Maroua Sarah

Abréviations

- **ADN** : Acide **D**éoxyribo**N**ucléique
- **AJCC** : American **J**oint **C**ommittee of **C**ancer
- **ARN** : Acide **R**ibo**N**ucléique
- **ARNm** : **ARN** messenger
- **ATM** : **A**taxia **T**elangiectasia **M**utated
- **Av. J.-C.** : **Avant Jésus Christ**
- **BARD1** : **BRCA1-Associated RING Domain 1**
- **BASC** : **BRCA1-Associated genome Surveillance Complex**
- **BBP** : **B**leu de **B**romo-**P**hénol
- **BET** : **B**romure d'**É**thidium
- **BRCA1** : **B**Reast **C**Ancer **1**
- **BRCA2** : **B**Reast **C**Ancer **2**
- **BRCT** : **B**Reast cancer **C**Terminus
- **BRPI1** : **BRCA1-Interacting Protein 1**
- **CA15-3** : **C**arbohyrate **A**ntigen**15-3**
- **CCI** : **C**arcinome **C**analaire **I**nfiltrant
- **CCIS** : **C**arcinome **C**analaire **I**n **S**itu
- **CDH** : **C**a**D**Herin-**1**
- **CHEK2** : **C**H**E**ckpoint **K**inase **2**
- **CHU** : **C**entre **H**ospitalier **U**niversitaire
- **CLI** : **C**arcinome **L**obulaire **I**nfiltrant
- **CLIS** : **C**arcinome **L**obulaire **I**n **S**itu
- **CpG** : **C**ytosine-**p**hosphate-**G**uanine
- **DDT** : **D**ichloro**D**iphényl**T**richloroéthane
- **dNTP** : **d**éoxyribo-**N**ucléotide **T**ri-**P**hosphates
- **E1A** : **E**arly region **1A**
- **EDTA** : **E**thylene **D**iamine **T**etra-acetic **A**cid.
- **EE** : **E**lston et **E**llis
- **EPSP** : **É**tablishement **P**ublic de **S**anté de **P**roximité
- **ER** : **E**strogen **R**eceptors
- **GST** : **G**lutathion **S**-**T**ransférase

- **GSTA** : human **G**lutathione **S**-Transferase **A**
- **GSTK** : **G**lutathione **S**-Transferase **K**appa
- **GSTM** : **G**lutathione **S**-Transferase **M**u
- **GSTO** : **G**lutathione **S**-Transferase **O**mega
- **GSTP**: **G**lutathione **S**-Transferase **P**
- **GSTS** : **G**lutathione **S**-Transferase **S**
- **GSTT** : **G**lutathione **S**-Transferase **T**heta
- **GSTZ** : **G**lutathione **S**-Transferase **Z**eta
- **HAP** : **H**ydrocarbure **A**romatique **P**olycyclique
- **HER2** : **H**uman **E**pidermal growth factor **R**eceptor **2**
- **HTS** : **H**ormono**T**hérapie de **S**ubstitution
- **INSP** : **I**nstitut **N**ational de **S**anté **P**ublique
- **IRM** : **I**magerie par **R**ésonance **M**agnétique
- **LBK1** : **L**iver **K**inase **B**1
- **LKH-MSH2** : **L**ammer **K**inase **H**omolog- **M**ut**S** protein **H**omolog **2**
- **NGS** : **N**ext **G**eneration **S**equencing
- **OCCR** : **O**varian **C**ancer **C**luster **R**egion
- **P53** : **P**rotein **53**
- **PCR** : **P**olymerase **C**hain **R**eaction
- **PALB2** : **P**artner **A**nd **L**ocalizer of **BRCA2**
- **PCB** : **P**oly**C**hloro**B**iphényle
- **PIF** : **P**rolactin **I**nhibiting **F**actor
- **PI3K** : **P**hospho**I**nositide **3**-**K**inase
- **PR** : **P**rogesteone **R**eceptor
- **PRF** : **P**rolactin **R**eleasing **F**actor
- **PTEN** : **P**hosphatase and **T**ENsin homolog
- **RAD50** : **R**ADiation sensitive **50**
- **RAD51**: **R**ADiation sensitive **51**
- **SBR**: **S**carff **B**loom et **R**ichardson
- **STK1** : **S**erine **T**hreonine **K**inase **11**
- **SWI/SNF**: **S**W**I**tch/**S**ucrose **N**on-**F**ermentable
- **TBE** : **T**ris-**B**orate-**E**DTA
- **TNM** : **T**umor , **N**odes, **M**etastasis
- **UICC** : **U**nion **I**nternationale pour la lutte **C**ontre le **C**ancer

Table des matières

Introduction

Page 01

Partie bibliographique

Chapitre I : Généralité sur le sein

1. Anatomie du sein	03
2. Histologie du sein	06
3. Physiologie du sein	07

Chapitre II : Le cancer du sein

1. Historique	10
2. Épidémiologie	11
2.1. Épidémiologie mondiale.....	12
2.2. Répartition géographique.....	12
2.3. Situation en Algérie.....	13
3. Types histopathologiques du cancer du sein	13
3.1. Carcinomes in-situ.....	14
3.2. Carcinomes infiltrant.....	15
3.3. Autres types de cancer du sein.....	15
4. Classification du cancer du sein	16
4.1. Stades de développement	16
4.2. Grades histopronostique.....	17
5. Facteurs de risque	18
5.1. Facteurs de risque personnels.....	18
5.2. Facteurs de risque physiologique.....	19
5.3. Facteurs hormonaux.....	20
5.4. Facteurs liés au mode de vie.....	20
5.5. Facteurs environnementaux.....	21
5.6. Facteurs de risque de récurrence.....	21
5.7. Facteurs de risque chez l'homme.....	21
5.8. Facteurs de risque génétique.....	22

Chapitre III : Cancer du sein et génétique

1. Forme héréditaire	23
1.1. Antécédents familiaux	23
1.2. Gènes de prédisposition.....	23
1.2.1. <i>BRCA1</i>	24
1.2.2. <i>BRCA</i>	24
1.2.3. Mutation et corrélation phénotype-génotype	24
1.2.4. Pénétrance.....	25
2. Autres gènes associés au cancer du sein	26
2.1. Gènes à forte pénétrance.....	26
2.1.1. <i>P53</i>	26
2.1.2. <i>PTEN</i>	26
2.1.3. <i>CDH</i>	26
2.1.4. <i>STK11/LKB1</i>	27
2.2. Gène à pénétrance modéré et/ou faible	27
2.2.1. <i>CHK2</i>	27
2.2.2. <i>PALB2</i>	27
2.2.3. <i>BRIP1</i>	28
2.2.4. <i>ATM</i>	28
3. Le gène <i>GSTM1</i>	28
3.1. Le gène <i>GST</i>	28
3.2. La classe <i>GSTM</i>	29
3.3. Le gène <i>GSTM1</i>	29
4. Modification épigénétique	30
5. Conseil génétique	30
5.1. Test génétique	31
5.2. Avenages, inconvénients et limites du test génétique.....	31
5.3. Conseil génétique post-test génétique.....	32

Chapitre IV : Aspect clinique du cancer du sein

1. Symptômes clinique	33
2. Diagnostic	34
2.1. Diagnostic clinique.....	34
2.2. Diagnostic différentiel.....	35

3. Pronostic	36
3.1. Statut des récepteurs hormonaux.....	36
3.2. Statut du <i>HER2</i>	37
4. Dépistage	37
4.1.Sensibilisation au cancer du sein.....	37
4.2. Auto-examen.....	37
4.3.Examen clinique.....	38
4.4. Mammographie de dépistage.....	38
5. Traitement	38
5.1. Traitements locorégionaux	38
5.1.1. Traitements chirurgicaux.....	38
5.1.2. Radiothérapie.....	39
5.2. Traitements systémiques.....	39
5.2.1. Chimiothérapie.....	39
5.2.2. Hormonothérapie.....	39
6. Essais cliniques	40

Partie pratique

Patients et méthodes	41
1. Étude statistique des paramètres histologiques	41
2. Étude cas-témoin	42
2.1. Recrutement des sujets.....	42
2.2. Prélèvement sanguin.....	42
2.3. Extraction de l'ADN génomique.....	43
2.4. Génotypage du <i>GSTM1</i>	43
2.5. Migration électrophorétique.....	45
2.6. Analyse statistique.....	45
Résultats et discussion	47
Conclusion et perspectives	76
Références bibliographiques	77
Résumés	

Liste des figures

Figure 01 : Coupe verticale et antéropostérieure d'un sein masculin et d'un sein féminin.....	03
02 : Coupe verticale et antéropostérieure représentant la structure d'un sein féminin.....	04
03 : Représentation schématique des ganglions lymphatiques du sein.....	05
04 : Représentation schématique d'un acinus ou alvéole mammaire.....	07
05 : Schéma représentatif du contrôle hormonal de la lactation.....	09
06 : Cartographie des cancers féminins dans le monde.....	11
07 : Représentation schématique d'un CCIS et d'un CLIS	14
08 : Apparence des cellules cancéreuses aux différents grades du cancer du sein.....	18
09 : Structure des gènes de la classe <i>GSTM</i>	29
10 : Structure du gène <i>GSTM1</i>	30
11 : Répartition selon l'âge.....	47
12 : Répartition selon le sexe	48
13 : Répartition selon le grade.....	49
14 : Répartition en fonction du grade et de l'âge	50
15 : Répartition selon le type de prélèvement	51
16 : Répartition selon le type histologique	52
17 : Répartition selon la localisation	54

18 : Répartition selon le curage ganglionnaire	55
19 : Répartition selon le nombre de ganglions retrouvés et envahis	56
20 : Répartition en fonction du curage ganglionnaire et du grade	57
21 : Répartition selon la taille de la tumeur.....	58
22 : Répartition selon l'atteinte des ganglions lymphatiques	59
23 : Répartition selon la présence de métastase à distance	60
24 : Répartition selon l'état du mamelon	61
25 : Répartition selon le statut marital	62
26 : Répartition selon la profession	63
27 : Répartition selon les antécédents personnels	64
28 : Répartition selon l'allaitement	65
29 : Répartition selon le statut ménopausique	66
30 : Répartition selon les facteurs hormonaux	67
31 : Répartition selon l'obésité	68
32 : Répartition selon les antécédents familiaux	69
33 : Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose (3%) des fragments après migration	70
34 : Répartition des patients et témoins selon leur génotype du polymorphisme du gène <i>GSTM1</i>	71
35 : Représentation graphique des fréquences génotypiques de patients et de témoins du polymorphisme du gène <i>GSTM1</i> rapportées dans différentes études.....	73

Liste des tableaux

Tableau 01 : Autres types de carcinome.....	15
02 : Représentant les symptômes et leurs diagnostics différentiels, selon l'âge.....	36
03 : Séquences d'amorces sens (F) et anti sens (R) utilisées lors de la PCR multiplexe.....	44
04 : Composition du milieu réactionnel de la PCR multiplex pour l'amplification de la séquence du gène <i>GSTM1</i> et du gène <i>β-globine</i>	44
05 : La programmation des cycles de PCR.....	45
06 : Répartition selon l'âge.....	47
07 : Répartition selon le sexe.....	48
08 : Répartition selon le grade.....	49
09 : Répartition en fonction du grade et de l'âge.....	50
10 : Répartition selon le type de prélèvement.....	51
11 : Répartition selon le type histologique.....	52
12 : Répartition en fonction du type histologique et de l'âge.....	53
13 : Répartition selon la localisation.....	54
14 : Répartition selon le curage ganglionnaire.....	55
15 : Répartition selon le nombre de ganglions retrouvés et envahis.....	55
16 : Répartition en fonction du curage ganglionnaire et du grade.....	56
17 : Répartition selon la taille de la tumeur.....	57

18 : Répartition selon l'atteinte des ganglions lymphatique.....	58
19 : Répartition selon la présence de métastases à distance.....	59
20 : Répartition selon l'état du mamelon.....	60
21 : Répartition selon le statut marital.....	62
22 : Répartition selon la profession.....	63
23 : Répartition selon les antécédents personnels.....	64
24 : Répartition selon l'allaitement.....	65
25 : Répartition selon le statut ménopausique.....	66
26 : Répartition selon les facteurs hormonaux.....	67
27 : Répartition selon l'obésité.....	68
28 : Répartition selon les antécédents familiaux	69
29 : Répartition des patients et témoins selon leur génotype du polymorphisme du gène <i>GSTM1</i>	71
30 : Recueil des fréquences génotypiques et alléliques des patients et des témoins du polymorphisme du gène <i>GSTM1</i> , rapportées dans différentes études	72

Le terme « cancer » ou tumeur maligne regroupe une famille de maladies impliquant une prolifération anarchique de cellules transformées au sein d'un tissu de l'organisme. Cependant toutes les tumeurs ne sont pas cancéreuses, c'est le cas des tumeurs bénignes. En effet, à l'inverse des tumeurs malignes (cancer), elles n'envahissent pas les autres tissus ou organes sains de l'organisme. Le cancer existe en plus de 100 types. Ces cellules anormales possèdent un potentiel d'invasion et de métastase conduisant éventuellement à une propagation incontrôlée dans d'autres parties du corps (*Cooper, 2000*).

Ce fléau touche des millions de personnes et peut apparaître à n'importe quel âge, il constitue la deuxième cause de décès mondial. Plus particulièrement, chaque année les cancers coûtent la vie à une femme sur sept (*Le Monde, 2016*).

Avec environ 2 millions de cas diagnostiqués par an, le cancer du sein est aujourd'hui le cancer féminin le plus répandu et représente la cause la plus fréquente de décès chez les femmes, il constitue donc un cas majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Même si nous avons tendance à croire le contraire le cancer du sein touche également les hommes. Cependant, il est 100 fois plus fréquent chez les femmes (*Sharma et al., 2010; Sancho-Garnier, 2013; Ghoncheh et al., 2016*).

Le cancer du sein est causé par une croissance anormale et incontrôlée de cellules dans le sein. En réalité, les cellules cancéreuses se développent en des régions spécifiques, définissant ainsi différents types de cancer du sein. Il se caractérise également par des signes, symptômes, stratégies préventives, ainsi que des facteurs de risque spécifique. Ces facteurs peuvent être environnementaux ou génétiques, de forme sporadique ou héréditaire, impliquant des gènes de prédisposition comme *BRCA1* ou *BRCA2*, ou encore des gènes impliqués dans le système de détoxification de l'organisme, tel que les gènes polymorphes de la famille des *GST*. De nombreuses études pointent du doigt plus particulièrement le gène *GSTM1* qui aurait un rôle significatif dans la survenue du cancer du sein (*Sull et al., 2004; Sharma et al., 2010*).

Dans ce sens, ce modeste travail de recherche a donc pour objectif :

- D'identifier, grâce à une étude statistique effectuée au niveau du service d'anatomopathologie du CHU Ibn Badis de Constantine, le lien entre les différents paramètres histopathologiques et d'en ressortir, potentiellement, des facteurs de risques anatomopathologiques prédisposant au cancer du sein ainsi que de nouvelles stratégies de dépistages, diagnostics, et traitements.
- Effectuer une enquête descriptive dans le but d'identifier certains facteurs de risque impliqués dans l'apparition d'un cancer du sein.

- Essayer de déterminer une possible implication de la délétion du gène *GSTM1* dans le développement d'un cancer du sein.

Partie Bibliographique

Chapitre I

1. Anatomie du sein

Contrairement aux apparences, les hommes possèdent également « des seins ». Cet organe est donc présent chez les deux sexes, la différence réside dans la taille, qui est dû particulièrement aux hormones ainsi que dans le fait que les glandes mammaires ne sont fonctionnelles que chez la femme (*Marieb and Hoehn, 2007*) (**Figure 1**).

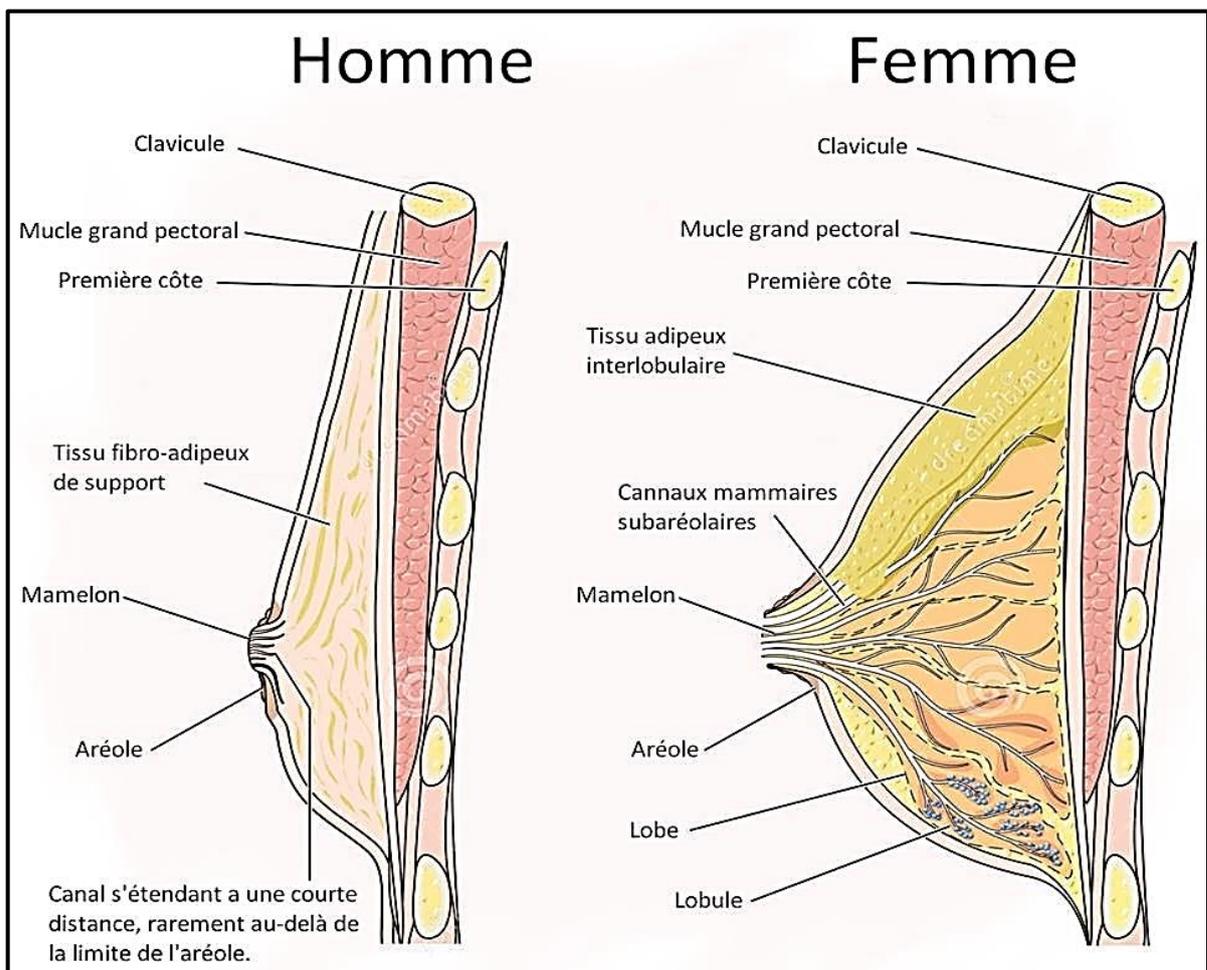


Figure 1 : Coupe verticale et antéro-postérieure d'un sein masculin et d'un sein féminin.

La femme a plus de tissu mammaire que l'homme, les glandes mammaires masculines ne se développent pas à la puberté et reste sous forme atrophiée (*Iiw*).

Les seins sont situés dans la partie antéro-supérieur du thorax, en avant du muscle pectoral de chaque côté. Ils sont asymétriques et ont en moyenne de 11 à 12 cm de haut et 10 cm de large et ne contiennent pas de muscle. Leur forme, leur volume, et leur consistance varient d'une femme à l'autre. Chacun est formé d'une glande mammaire qui est apparentée aux glandes sudoripares localisée dans l'hypoderme, et qui est composée de 15 à 25 lobes, chaque lobe est constitué de nombreux lobules eux même formés d'acini (alvéoles) reliés à des canaux lactifères. Ces lobes sont disposés en rayons autour de l'aréole mammaire qui est une peau pigmentée de 3 à 5 cm de diamètre qui entoure le mamelon. L'ensemble est enrobé et séparé par du tissu adipeux et du tissu conjonctif dense et le tout est recouvert par la peau (*Marieb and Hoehn, 2007*) (**Figure 2**).

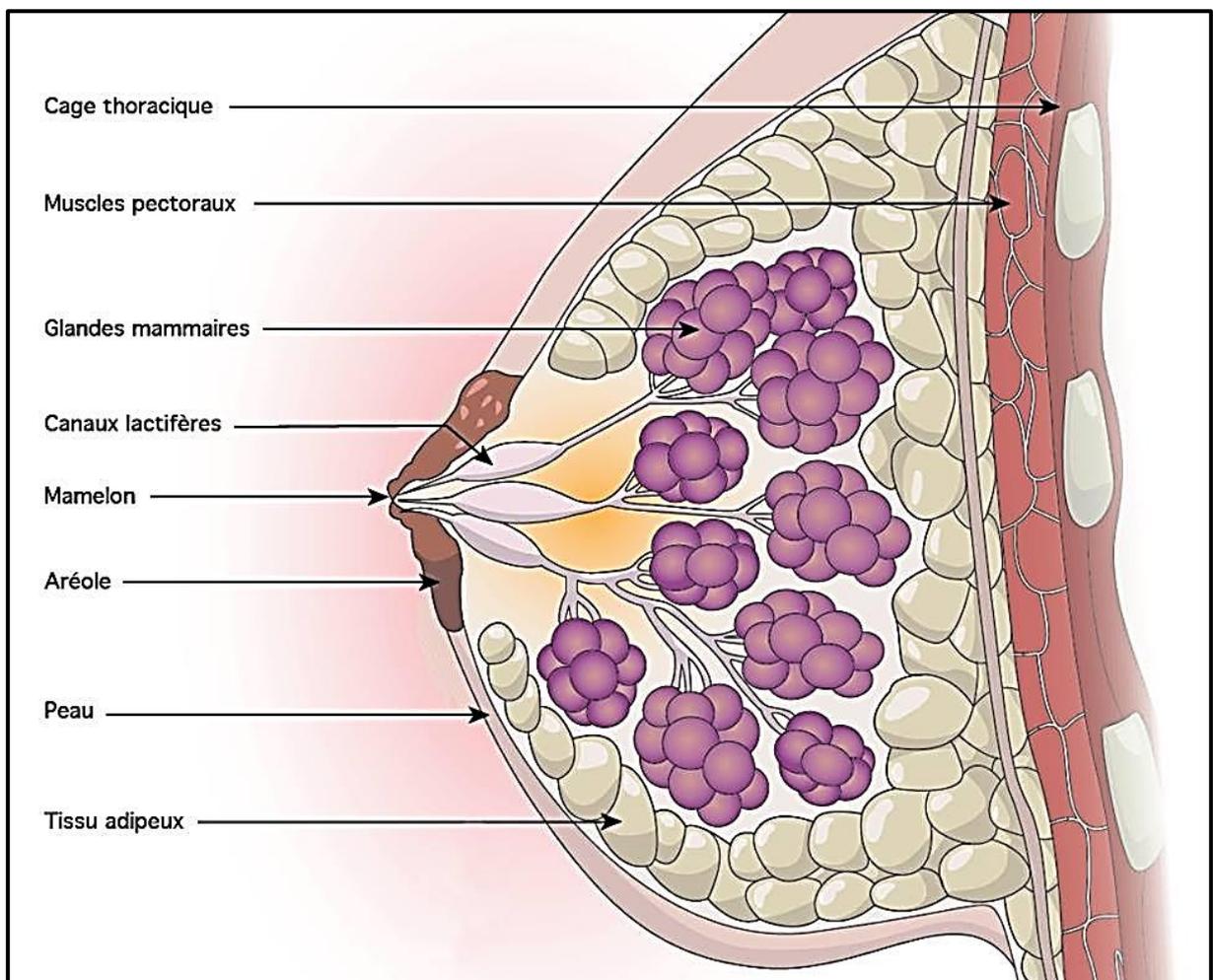


Figure 2 : Coupe verticale et antéro-postérieure représentant la structure d'un sein féminin (*2iw*).

Le tissu conjonctif interlobulaire forme les ligaments de Cooper qui sont des bandes serrées de fibres de soutiens suspenseurs du sein qui le fixent et qui déterminent sa forme (*Marieb and Hoehn, 2007*).

Le sein contient aussi de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques. Le système lymphatique, qui fait partie du système immunitaire, est un réseau de vaisseaux et de ganglions lymphatiques qui traversent tout le corps. Les ganglions lymphatiques du sein sont de trois groupes et jouent un rôle de filtration et de protection contre les infections (*3iw*) (**Figure 3**) :

- Les ganglions axillaires situés au niveau des aisselles.
- Les ganglions sus-claviculaire situés au-dessus de la clavicule
- Les ganglions sous-claviculaire ou infra-claviculaire situés au-dessous de la clavicule
- Les ganglions internes mammaires situés à l'intérieur du thorax, autour du sternum.

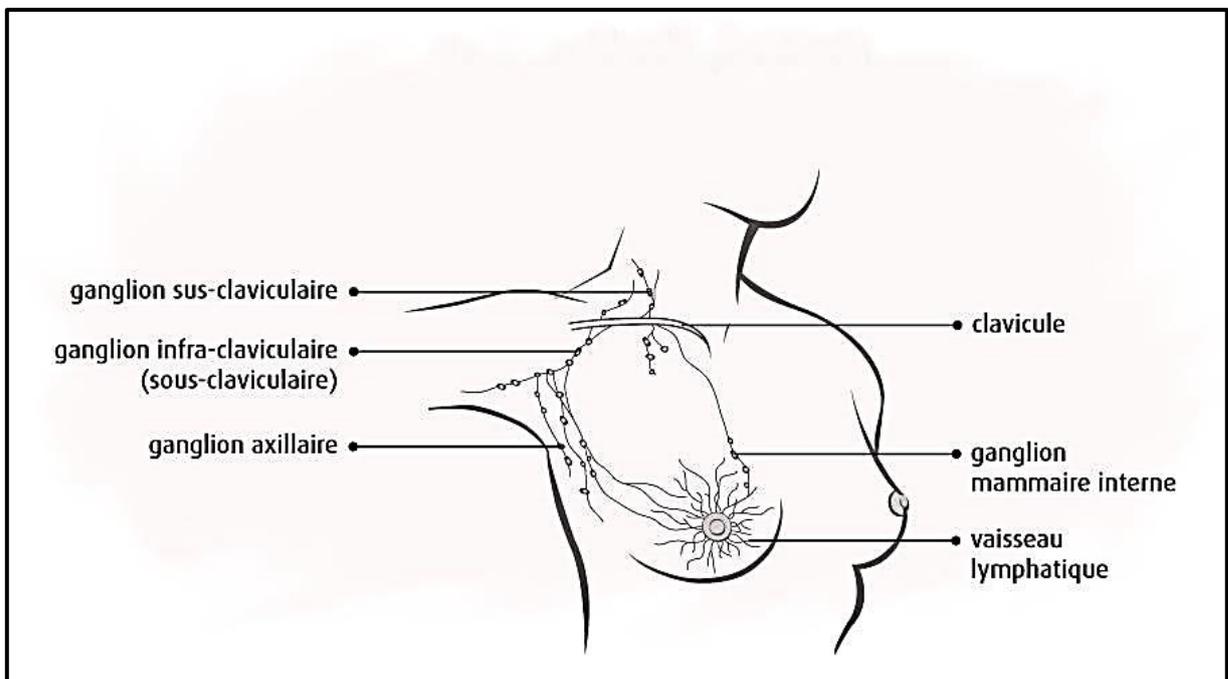


Figure 3 : Représentation schématique des ganglions lymphatiques du sein (*3iw*).

2. Histologie du sein

Les glandes mammaires sont des glandes exocrines, plurilobées, lobulées, et acineuses. Elles sont assimilables aux glandes sudoripares de par leur embryologie et histologie. Sur le plan histologique les glandes mammaires présentent deux formations essentielles (*Dadoune et al., 1990*) (**Figure 4**):

2.1. Les acini mammaires

Aussi appelées les tubulo-alvéoles mammaires ou simplement alvéoles. Ce sont des formations sphériques considérées comme l'unité principale de la lactation. Elles sont formées d'une membrane basale et d'un épithélium qui délimitent une lumière. L'épithélium est composé par une assise de cellules sécrétrices de forme cubique ou cylindrique et de cellules myoépithéliales de forme aplatie qui s'interposent de place en place sur la lame basale (*Dadoune et al., 1990*).

2.2. Les canaux galactophores

Les acini débouchent dans des canaux galactophores. Ce sont des structures lobulaires ramifiés. Ils sont d'abord intra-lobulaires revêtus d'un épithélium cubique entouré de cellules myoépithéliales. Chaque canal intra-lobulaire se jette dans un canal inter-lobulaire qui est quant à lui revêtu d'un épithélium stratifié, lui-même drainé par un canal collecteur revêtu d'épithélium cutané qui s'ouvre au niveau du mamelon par le pore galactophore (*Junqueira et al., 2007*).

Ces éléments sont répartis dans un tissu conjonctif cellulo-graisseux intra-lobulaire et inter-lobulaires et le tout délimité par les adipocytes qui forment le tissu adipeux (*Dadoune et al., 1990*).

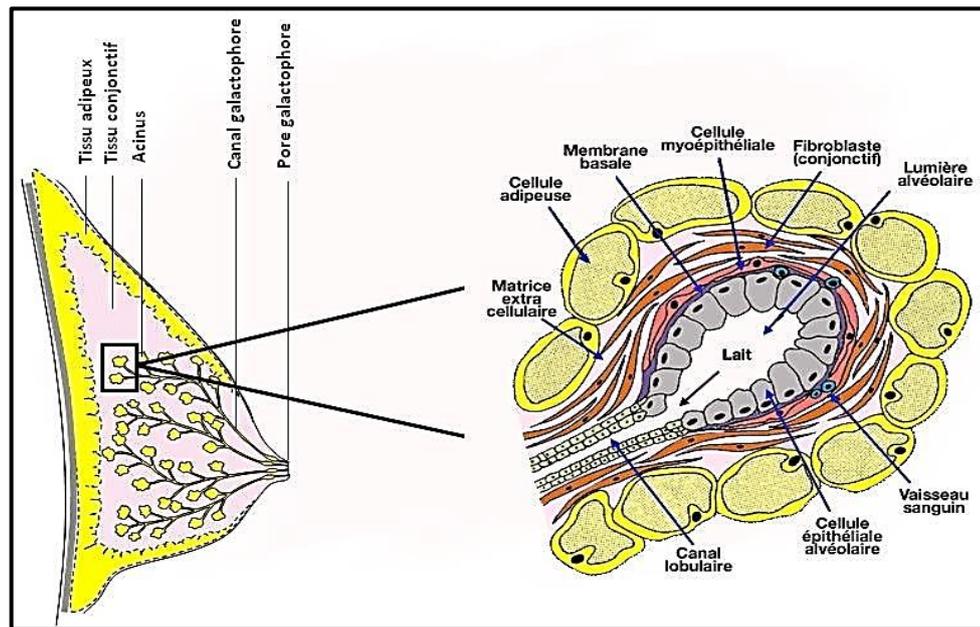


Figure 4 : Représentation schématique d'un acinus ou alvéole mammaire (Delouis, 2017).

3. Physiologie du sein

Bien que n'étant pas une partie de l'appareil reproducteur féminin à proprement parler, les glandes mammaires sont considérées comme d'importantes glandes accessoires. Leur développement est un signe de puberté. En effet, avant la puberté le tissu mammaire ne subit aucune croissance importante. À partir de ce moment, il va se différencier selon le sexe : chez l'homme, les glandes mammaires garderont leur aspect atrophié, tandis qu'il y aura développement chez la femme au même temps que les ovaires. En réalité, il y aura une liaison physiologique entre le développement de ces glandes et le cycle génital, plus précisément sous l'influence des hormones stéroïdiennes ovariennes qui augmentent de manière cyclique (Masson, 1940 ; Schwegler, 2011) (Figure 5) :

- Les œstrogènes

Les œstrogènes sont produits par les ovaires dans la première phase du cycle menstruel. L'œstrogène est sans aucun doute l'une des hormones les plus importantes pour la croissance des seins. Elle contribue au développement des seins pendant la puberté et la grossesse en contrôlant la prolifération et la division des cellules mammaires. Après l'ovulation la concentration d'œstrogène diminue et le sein revient à sa taille normale. Si une grossesse survient, la concentration d'œstrogène reste élevée pour poursuivre le développement du sein en préparation à l'allaitement. À la

ménopause, l'absence œstrogène provoque la déshydratation du tissu conjonctif du sein qui perd en élasticité.

- **La progestérone**

C'est une hormone qui fonctionne avec les œstrogènes pour réguler le développement des seins. Elle est sécrétée par les ovaires (corps jaune) pendant la deuxième phase du cycle menstruel et donc après l'ovulation. Le bon fonctionnement des tissus mammaires hypertrophiés par l'œstrogène est maintenu par la progestérone une fois que la concentration de l'œstrogène diminuée. S'il y a grossesse, la concentration de progestérone restera élevée et contrôlera le développement des tissus glandulaires, favorisant ainsi l'allaitement.

- **La prolactine**

C'est une hormone sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Elle exerce deux effets essentiels : Tout d'abord, un effet mammotrope pendant la puberté, la prolactine travaille en association avec les œstrogènes et la progestérone pour assurer le développement des glandes mammaires. Ensuite un effet lactogénique en cas de grossesse et après l'accouchement, en stimulant la production de lait au niveau des lobules mammaires. La sécrétion de cette hormone est régulée par deux facteurs hypothalamiques : Un stimulateur de la sécrétion, le PRF (Prolactin Releasing Factor) et un inhibiteur, le PIF (Prolactin Inhibiting Factor).

- **L'ocytocine**

Cette hormone synthétisée par l'hypothalamus et sécrétée par la posthypophyse, et qui agit sur les muscles lisses de l'utérus (endomètre et myomètre) et des glandes mammaires (cellules myoépithéliales). Elle permet l'éjection du lait par les canaux galactophores en provoquant la contraction des cellules myoépithéliales qui entourent les acini.

La stimulation de la prolactine ainsi que l'ocytocine n'est maintenue que s'il y a tétée. Plus le bébé tète, plus l'éjection et la production de lait sont importantes (*Sherwood, 2011*).

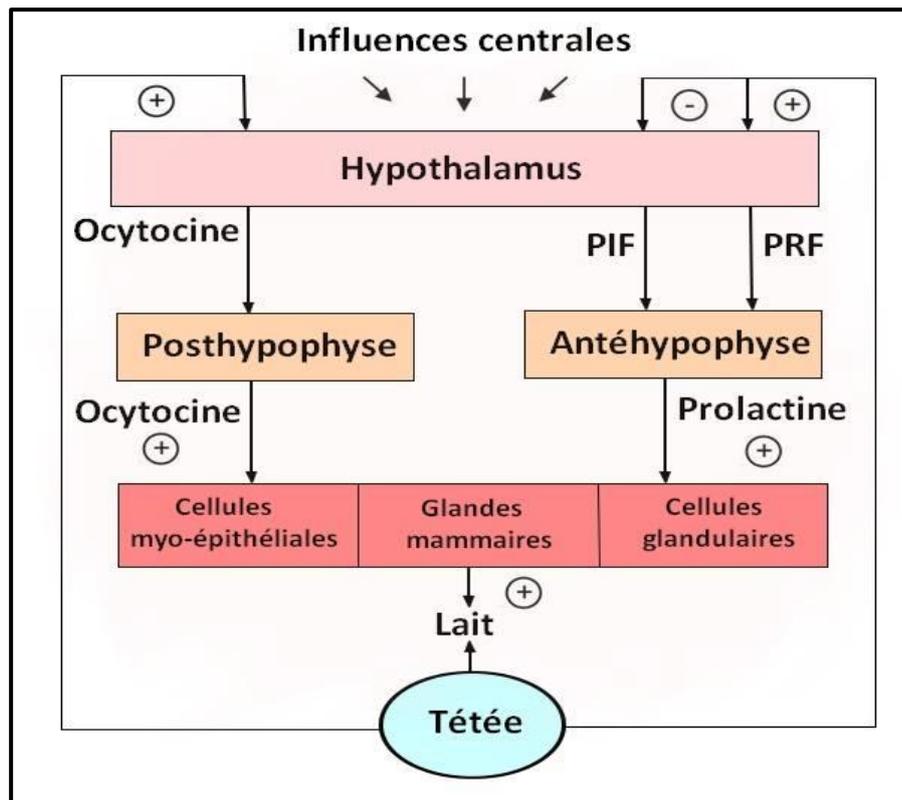


Figure 5 : Schéma représentatif du contrôle hormonal de la lactation (Sherwood, 2011) .

Chapitre II

Le cancer du sein fait référence à une tumeur maligne qui s'est formée dans les tissus mammaires. Ce type de cancer touche rarement les hommes. Cependant, il est le plus diagnostiqué et représente la deuxième cause de décès par cancer mondialement chez la femme (NBCF, 2017).

1. Historique

Il est couramment remarqué qu'il semble y avoir beaucoup plus de cas de cancer à ce jour qu'il y en avait auparavant. Toutefois, il est très difficile de dire si le cancer du sein est réellement plus commun dans la société d'aujourd'hui, ou si notre perception est faussée. Ce qui est sûr c'est que, de part sa complexité, il a été considéré étant un défi pour la médecine depuis l'antiquité.

Les premiers textes médicaux des anciens grecs et égyptiens décrivaient des maladies susceptibles d'avoir été des cancers. En effet, le premier cas de cancer du sein a été documenté en Égypte vers 1600 av. J.-C. Le Edwin Smith Papyrus, un texte ancien trouvé en 1860 dans une tombe égyptienne, a décrit huit cas de cancer du sein. Les premiers médecins essayant de le traiter ont écrit sur la maladie mystérieuse: "Il n'y a pas de traitement!" (Lakhtakia, 2014).

Dans la littérature grecque antique, Hippocrate (460-370 av. J.-C.), considéré comme « le père de la médecine », a probablement décrit le premier vrai cas de cancer du sein dans l'histoire chez une femme nommée Abdera. Elle présentait un cancer du sein (karkinôma) associé à un saignement du mamelon (Retief and Cilliers, 2011).

Le médecin romain Aulus Cornelius Celsus (25 av.J.-C – 50 ap.J.-C) a décrit le cancer du sein dans son manuscrit "De Medicina", définissant quatre stades de la maladie: cacoethes (stade précoce et tumeur chirurgicalement curable), carcinome sans ulcération cutanée, carcinome avec ulcération et lésion avancée (Retief and Cilliers, 2011).

À travers les âges, de nombreuses théories concernant la cause du développement d'un cancer du sein ont vu le jour. Parmi les premières, les anciens Grecs, par exemple, croyaient qu'il était généralement causé par des déséquilibres dans les fluides essentiels qui contrôlent le corps (théorie des humeurs) en particulier un excès de la bile noire (Lakhtakia, 2014).

Du 17^{ème} au 18^{ème} siècles, une grande variété d'explications ont été proposées : Des blessures physiques au niveau du sein, contagion virale, et diverses formes de blocages lymphatiques (Aronowitz, 2007).

Au 19^{ème} siècle, le désespoir est tel que le chirurgien écossais John Rodman suggéra que le cancer du sein était simplement lié à la peur de développer un cancer (Aronowitz, 2007).

La recherche continue encore aujourd'hui. Ce n'est qu'au milieu du 20^{ème} siècle, avec la découverte de l'ADN, que les scientifiques ont finalement pu commencer à comprendre le rôle de la génétique dans le cancer du sein (*Borgen, 2000*).

2. Épidémiologie

Globalement, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez les femmes, tant en termes de mortalité qu'en termes d'incidence, à la fois dans les pays développés et en développement. Il représente également à lui seul 50% des cancers gynécologiques (sein, ovaires, corps et col de l'utérus) (*Mahnane and Hamdi Cherif, 2012; Sancho-Garnier, 2013*) (**Figure 6**)

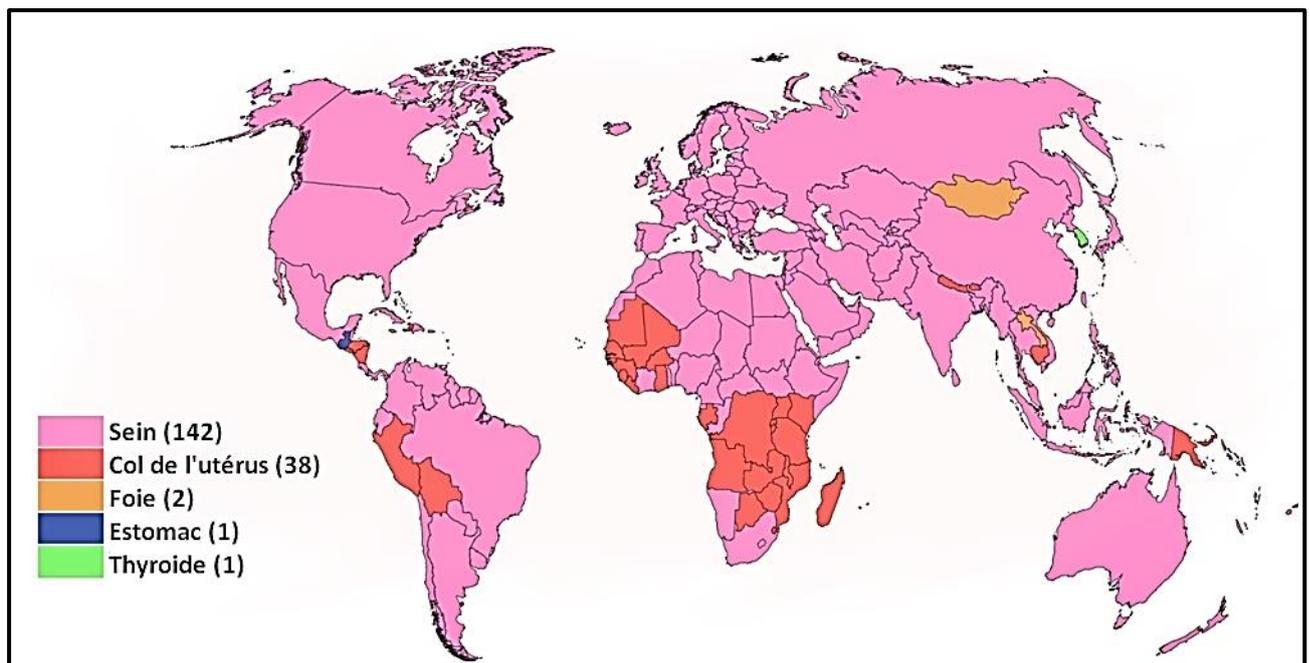


Figure 6 : Cartographie des cancers féminins dans le monde : Le cancer du sein représente environ un quart de tous les cancers touchant les femmes dans le monde. Cependant, dans certaines régions d'Afrique et d'Amérique du Sud, le cancer du col de l'utérus est un problème plus important(*OMS, 2012*).

2.1. Épidémiologie mondiale

Selon GLOBOCAN 2012, des tendances remarquables de cancer chez les femmes ont été observées. En effet, au niveau mondial, il est généralement estimé qu'une femme sur neuf (environ 11%) est diagnostiquée d'un cancer du sein chaque année et qu'une femme sur 30 (environ 3,4%) en mourra. Ainsi, il représente maintenant un cancer sur quatre chez les femmes (*Ferlay et al., 2014; Chiquette and Hogue, 2014*).

Depuis les dernières estimations en 2008, l'incidence a augmenté de plus de 20%, et la mortalité de 14%. En 2012, le cancer du sein arrive en 2^{ème} position des cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde (1,7 million de cas, ou 11,9% du total), après celui du poumon (avec 1,8 million de cas, soit 13,0 % du total). Toutefois, une augmentation substantielle a été observée en 2015 avec 2,4 millions de cas diagnostiqués. Le cancer du sein est aussi l'une des principales causes de mortalité par cancer dans le monde avec 523 000 décès rapportés en 2015 (*Ferlay et al., 2014; Global Burden of Disease Cancer Collaboration et al., 2017*).

Bien que sa fréquence augmente dans la plupart des régions du monde (140 des 184 pays couverts par GLOBOCAN), il existe des inégalités entre les pays développés et les pays en développement. En réalité, l'incidence est légèrement plus élevée dans les pays développés, mais la mortalité est relativement plus fréquente dans les pays en développement. Ceci est principalement dû au moyens de détection et de traitement qui sont moins accessibles dans ces pays (*Ferlay et al., 2014*).

Il est nécessaire de rappeler que la grande majorité des types de cancer ont un taux d'incidence plus élevé chez les hommes que chez les femmes, l'une des rares exceptions évidentes à la règle étant le cancer du sein. Effectivement, on estime, par exemple, que sur les 1,7 millions de cas diagnostiqués en 2012, les hommes représentaient moins de 1% (*OMS, 2012*).

2.2. Répartition géographique :

En Europe, le cancer du sein est le plus commun devant le cancer de la prostate avec presque 500,000 cas enregistrés (13,3%) et 150,000 cas de décès (7,5%) rapportés en 2012. En effet, le cancer du sein enregistre plus de cas de décès que tout autre cancer en Europe et on estime qu'une européenne sur huit peut être diagnostiquée d'un cancer du sein avant l'âge de 85 ans (*Ferlay et al., 2014*).

En Asie, il est également le cancer le plus répandu mais avec toutefois un nombre de cas enregistrés inférieur à celui de l'Europe, 240,000 cas diagnostiqués (26,5%) et environ 110,000 cas

de décès (19,8%). Notant que les cancers gynécologiques sont fréquents en Asie avec en 2^{ème} position le cancer du col de l'utérus et en 4^{ème} position le cancer des ovaires (*GLOBOCAN, 2012*).

Légère différence en Amérique qui enregistre un taux plus faible avec environ 400,000 cas diagnostiqués (14,2%) et seulement 92,000 cas de décès (7,1%), le cancer du sein arrive en 2^{ème} position juste après le cancer de la prostate. Enfin, en Afrique, il prend la tête du classement juste avant le cancer du col de l'utérus et de la prostate avec presque 100,000 cas enregistrés (15,5%) en 2012 et 50,000 cas de décès (*GLOBOCAN, 2012*).

2.3. La situation en Algérie :

Le cancer du sein est sans aucun doute le cancer le plus répandu en Algérie. En effet, selon les données du registre du cancer de Sétif et de l'institut national de santé publique (INSP), il y aura environ 11,000 nouveaux cas enregistrés chaque année dont 80 cas sont diagnostiqués à un stade actif. Le nombre de cas de décès, quant à lui, s'élèverait à 3500 et son incidence augmenterait de 7% par an (*Plan national cancer, 2014*).

Selon le rapport du registre du cancer de Constantine de 2014, le cancer du sein occupe la première place et représente à lui seul la moitié des cancers féminins à Constantine (320 cas soit 46,6%). 323 cas ont été enregistrés, 320 cas féminins (99,07%) et 3 cas masculins (0,93%) (*Registre du cancer de Constantine, 2014*).

3. Types histopathologiques du cancer du sein

Le cancer du sein représente 95% des tumeurs mammaires. Il peut se développer au niveau de n'importe quelle cellule de la glande mammaire ce qui lui confère un large éventail de types histologiques. La grande majorité proviennent des tissus épithéliaux et sont donc des carcinomes. Ces derniers peuvent être divisés en fonction de leurs caractéristiques d'infiltration des tissus environnants en carcinomes non invasifs (in Situ) et en carcinomes invasifs (infiltrant) ainsi que selon le type de cellule qui prolifère soit à partir des canaux galactophores, on parle alors de carcinome canalaire, soit à partir des acini situés dans les lobules, ce sont les carcinomes lobulaires (*Sørli et al., 2001; Chiquette and Hogue, 2014*).

3.1. Carcinomes In Situ

Les carcinomes in situ sont définis par une prolifération locale dans la lumière de la glande mammaire soit au niveau des canaux galactophoriques ou des acini. Dépourvus de capacité de métastase, ils ne franchissent pas la lame basale, n'infiltrent pas les tissus conjonctifs sous-jacents,

et ne se propagent pas vers les ganglions lymphatiques ou vers d'autres organes. Il existe 02 *types* (Holland et al., 1994; Adam and Petit, 2016) (Figure 7):

- Le **carcinome canalaire in-situ (CCIS)**, se développe à l'intérieur des canaux galactophores et des terminaisons ducto-lobulaires, il n'infiltré pas le tissu conjonctif.
- Le **carcinome lobulaire in situ (CLIS)**, aussi appelé néoplasie lobulaire, il se développe à partir des lobules, il n'infiltré également pas le tissu conjonctif mais peut se propager dans les canaux extra-lobulaires.

En absence de diagnostic et sans traitement adéquat, ce type de carcinome peut poursuivre son développement et devenir alors un carcinome « infiltrant » ayant alors la possibilité d'invasion et de métastase (Schnitt, 2003).

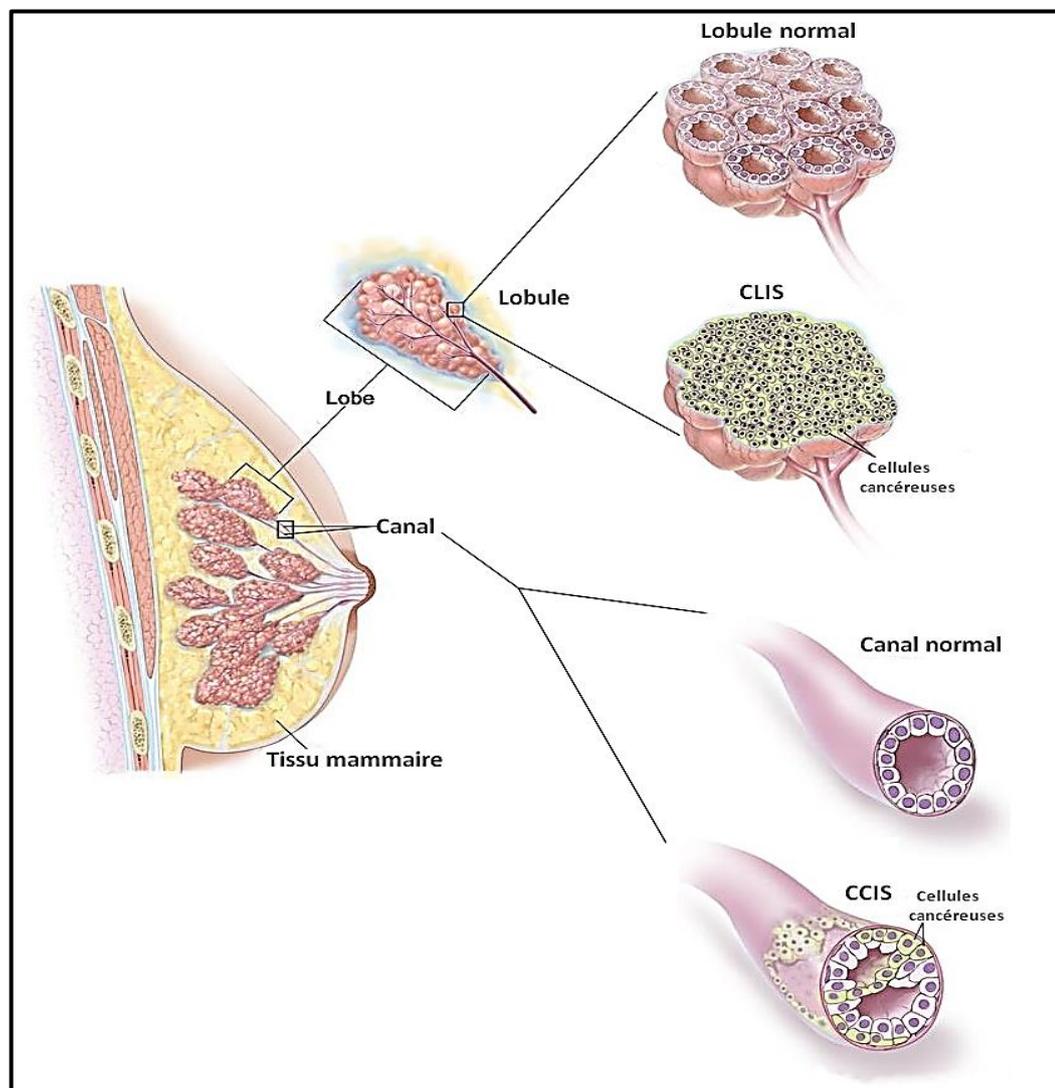


Figure 7 : Représentation schématique d'un CCIS et d'un CLIS (Winslow, 2012)

3.2. Carcinomes Infiltrants

Ce type est également appelé carcinome invasif, il est la conséquence des cellules cancéreuses qui franchissent la lame basale et envahissent ainsi les tissus mammaires environnant. La plupart des cancers du sein sont invasifs. Il existe plusieurs types de cancers infiltrants du sein, chacun avec des caractéristiques qui lui sont propres et certains types plus communs que d'autres, (*Barroso-Sousa and Metzger-Filho, 2016; Chiquette and Hogue, 2014*) :

- **Le carcinome canalaire infiltrant (CCI)** : Il représente la forme la plus fréquente (76%). Tout comme le carcinome canalaire in situ, il prend ses origines à partir des canaux galactophores mais à la différence, il finit par envahir les tissus adjacents.
- **Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI)** : Deuxième type de cancer du sein le plus fréquent (8%) après le carcinome canalaire infiltrant. Tout comme le CLIS, il commence à se développer à partir des lobules pour ensuite se propager dans les tissus mammaires voisins.
- **Autres carcinomes infiltrants** : Plus rare et dits de pronostiques plus favorable (*Chiquette and Hogue, 2014*) (**Tableau 01**):

Tableau 01 : Autres types de Carcinome.

Carcinome	Particularité	Fréquence
Carcinome mucineux	Cellules cancéreuses sécrétant du mucus.	2,4%
Carcinome tubuleux	Forme des tubules et de petites structures glandulaires.	1,5%
Carcinome médullaire	Limité, constitué de cellules peu différenciées dans un stroma peu abondant.	1,2%
Carcinome papillaire	Représente un groupe hétérogène de tumeurs	1,0%

* *Liste non exhaustive*

- **Maladie de Paget du mamelon** : Autre carcinome rare, ce type affecte la peau du mamelon. En effet, des cellules cancéreuses développent à partir de l'épiderme du mamelon. Cette maladie se manifeste par une plaque eczémateuse associant croûtes et rougeur. La plupart des personnes atteintes de la maladie de Paget ont également souvent une ou plusieurs tumeurs

dans le même sein, généralement un carcinome canalaire in situ ou infiltrant (*Chiquette and Hogue, 2014*).

Les carcinomes mammaires chez l'homme sont les mêmes que chez la femme avec une prédominance pour le carcinome intra-canalaire in situ (*Benahsen, 2016*).

3.3. Autres types de cancer du sein

D'autres tumeurs malignes mammaire autre que les carcinomes existent mais sont relativement rare (*Benahsen, 2016*).

- Les sarcomes

Les sarcomes représentent moins de 1 % des cancers du sein. Ce sont des tumeurs malignes qui se développent aux dépens du tissu conjonctif mammaire et peuvent envahir les zones environnantes avec un potentiel de métastases vers d'autres parties du corps. Ils peuvent être divisés en deux catégories : le développement de novo (primaire) ou le développement lié à une radiothérapie (secondaire) (*Yin et al., 2016*).

Il existe un type de tumeur dit « mixte » appelée le carcino-sarcome qui associe des cellules cancéreuses épithéliales ainsi que mésenchymateuse. (*Ghanem et al., 2013*)

- Les lymphomes

Ils représentent entre 0,04 et 0,5% de la totalité des cancer du sein Bien que les tumeurs malignes hématologiques n'affectent que rarement les glandes mammaires, la majorité d'entre eux sont des lymphomes. Ces derniers se manifestent par une ou plusieurs masses qui peuvent être confondu avec des maladies bénignes et malignes du sein. La plupart des lymphomes mammaires primaires sont de type non hodgkinien à cellules de type B (*Shim et al., 2013; Chiquette and Hogue, 2014*).

4. Classification des cancers du sein

4.1. Stades de développement

Une fois qu'un cancer du sein a été diagnostiqué, il est indispensable d'en déterminer le stade. La stadification est un processus qui permet d'évaluer la gravité du cancer d'un individu en fonction de la taille ainsi que l'étendue de la tumeur. Ceci permet de prédire l'évolution de la maladie, et de ce fait établir une meilleure stratégie thérapeutique (*American Joint Committee on cancer, 2017*). Le système de stadification le plus couramment utilisé par les professionnels est le système TNM (Tumor [tumeurs], Nodes [ganglions], Metastasis [métastases]). Adopté par « American Joint Committee of Cancer » (AJCC) et l'Union Internationale pour la lutte Contre le

Cancer (UICC), ce système de classification permet aux médecins de mettre en évidence les différents stades du cancer en fonction de certains critères (**Annexe 1**) (*American Joint Committee on cancer, 2017*) :

- **La taille de la tumeur (T)** : l'évaluation de la taille et de l'étendue de la tumeur primitive indique le degré d'évolution du cancer.
- **L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques régionaux (N)** : si les cellules cancéreuses s'étendent au-delà de la membrane basale leurs premières cibles sont les ganglions lymphatiques axillaires.
- **Présence ou non de métastase (M)** : les cellules cancéreuses peuvent se développer et se propager dans d'autres parties du corps au-delà du système lymphatique.

Ces 3 critères combinés définissent les différents stades du cancer du sein allant du stade 0 au niveau du quel le cancer se limite uniquement aux canaux et lobules du sein, jusqu'au stade VI où le cancer s'est propagé à d'autres organes du corps (**Annexe 2**).

4.2. Grades histopronostiques

Les grades histopronostiques SBR (Scarff Bloom et Richardson) ou EE (Elston et Ellis) d'un cancer décrivent le potentiel agressif de la tumeur. Généralement, les cancers de «bas grade» ont tendance à être moins agressifs que les cancers de «haut grade». Pour identifier le grade d'une tumeur, l'anatomo-pathologiste effectue un prélèvement de la tumeur et se base sur différents critères microscopiques pour définir son grade tels que : l'apparence des cellules cancéreuses par rapport aux cellules normales, la fréquence à laquelle elles se divisent ainsi que leur caractéristique nucléaires. Ces différents critères permettent de définir 3 grades (*Rakha et al., 2010; Demmer, 2013*) (**Figure 8**) :

- **Le grade I (SBRI)**: Tumeur bien différenciée, les cellules cancéreuses sont semblables aux cellules normales, et elles se multiplient peu.
- **Le grade II (SBRII)**: Tumeur modérément différenciée, les cellules cancéreuses sont légèrement plus grandes que les cellules normales, de forme variable et croissent plus rapidement que les cellules normales.
- **Le grade III (SBRIII)** : Tumeur peu différenciée ou non différenciée, les cellules cancéreuses ont un aspect différent des cellules normales et elles se multiplient rapidement.

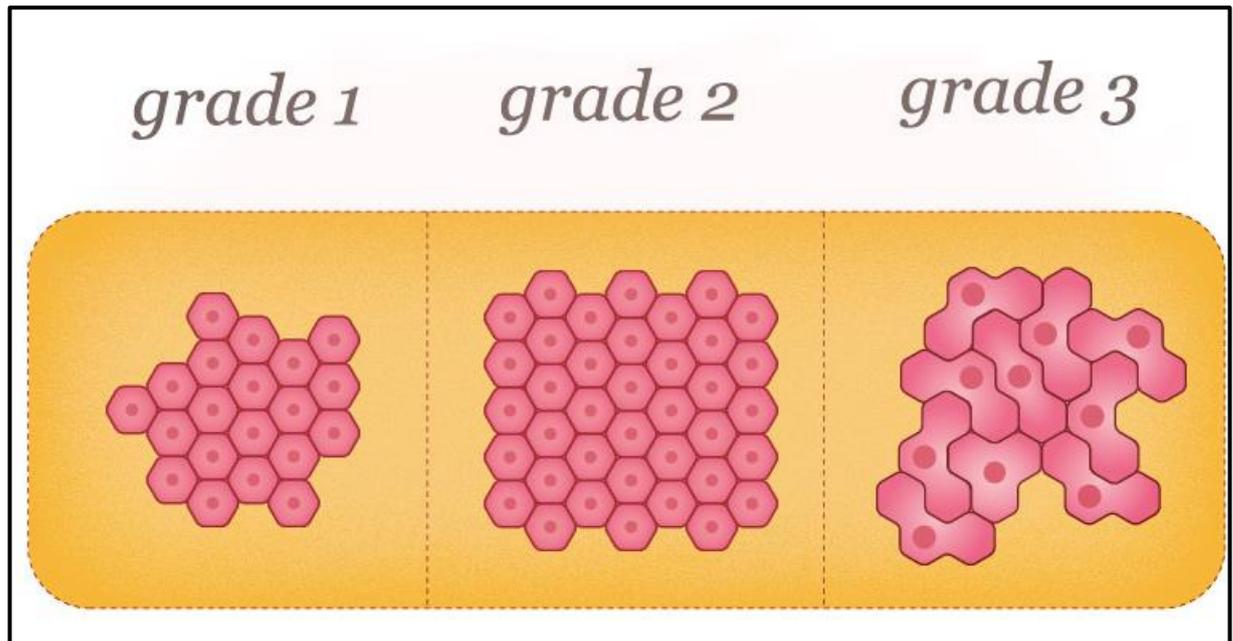


Figure 8 : Apparence des cellules cancéreuses aux différents grades du cancer du sein (NBCF, 2017).

5. Facteurs de risques

L'apparition d'un cancer du sein n'a pas de cause unique et bien définie. En effet, il résulte de l'interaction de plusieurs facteurs de risque qui augmentent la probabilité de le développer. Cependant le fait d'avoir un ou plusieurs facteurs de risque ne signifie pas que la personne va être atteinte. De plus plusieurs femmes n'ayant aucun facteur de risque connu ont développé un cancer du sein (Meister and Morgan, 2000). Il existe divers facteurs de risques du cancer du sein :

5.1. Facteurs de risque personnels

- Le sexe

Le simple fait d'être une femme représente le facteur de risque le plus important du cancer du sein. Bien que les hommes puissent également développer ce type de cancer, les femmes sont, toutefois, 100 fois plus susceptibles (Meister and Morgan, 2000).

- L'âge

Le risque pour une femme de développer un cancer du sein au cours de sa vie augmente avec l'âge. Environ 75% des cas de cancer du sein surviennent après l'âge de 50 ans et touchent rarement les femmes de moins de 30 ans (NBOCC, 2009).

- Les Antécédents personnels

D'une part, les femmes qui ont déjà eu un cancer du sein ont 3 à 4 fois de risque de développer un autre cancer controlatéral. En effet, certaines femmes ayant présentée un CLIS ou un CCIS risquent d'avantage d'avoir un deuxième cancer du sein. D'autre part, les femmes qui ont déjà été touché par une pathologie mammaire bénigne présentent également un risque. Mais ce dernier dépend du type de lésion (*Meister and Morgan, 2000*).

5.2. Facteurs de risques physiologiques

- La Grossesse

Les femmes qui ont donné naissance à leur premier enfant à un âge relativement avancé présentent un risque plus accru de développer un cancer du sein que celles qui ont eu leur première grossesse à terme à un jeune âge. De plus, les femmes n'ayant jamais eu d'enfant ont un risque plus élevé que celles qui en ont eu un ou plusieurs (*Jamin, 2011*).

- L'allaitement

L'allaitement maternel est considéré comme un facteur protecteur. Cela s'explique principalement par la réduction du nombre de cycles ovulatoires et donc la diminution du taux d'œstrogène accompagnant chaque cycle (*Meister and Morgan, 2000*).

- La ménopause

Une ménopause précoce est liée à un risque plus faible de cancer du sein. Elle survient lorsque les ovaires cessent de produire les hormones ovariennes, principalement l'œstrogène. Les femmes qui entrent en ménopause à un âge plus avancé (après 55 ans environs) auront une production prolongée d'hormones ovariennes et donc un risque plus élevé de développer un cancer du sein (*Meister and Morgan, 2000*).

5.3. Facteurs hormonaux

- Exposition aux œstrogènes

Le cancer du sein est majoritairement hormonodépendant, c'est-à-dire que les cellules cancéreuses sont sensibles à certaines hormones, plus particulièrement aux œstrogènes sécrétés par les ovaires et le tissu graisseux mammaire. Des taux élevés d'œstrogène dans le corps, surtout à la ménopause, augmenteraient considérablement le risque de survenu d'un cancer du sein (*Travis and Key, 2003*).

- **Hormonothérapie substitutive**

L'hormonothérapie de substitution (HTS) est utilisée pour compenser les faibles taux d'hormones sexuelles à la ménopause, en particulier d'œstrogène. Ces traitements substitutifs, lorsqu'ils sont prolongés, augmenteraient considérablement le risque de cancer du sein. (*Brinton et al., 2008*).

- **Contraceptifs oraux**

Selon une étude la relation entre la contraception orale et le risque de cancer du sein reste controversée. Certaines études suggèrent qu'elle augmenterait légèrement le risque de cancer du sein, tandis que d'autres ont montré une faible association, voire inexistante. Il a même été rapporté que la durée de prise des contraceptifs oraux était peu importante et que le risque de survenue d'un cancer du sein diminuerait de manière significative 10 ans après l'arrêt de leurs utilisations. Toutes ces contradictions laisse à croire que le sujet est encore mal compris (*Kamińska et al., 2015*).

5.4. Facteurs liés au mode de vie

- **Obésité et absence d'activité physique**

Les femmes en surpoids et/ou obèses et ménopausées ont plus tendance à être diagnostiquée d'un cancer du sein. Ceci serait dû à une production accrue d'œstrogène par le tissu graisseux qui jouerait un rôle dans le développement du cancer du sein. Dans ce sens, un poids élevé à la ménopause entrainerait un excès de tissu graisseux qui secrèterait ainsi une quantité plus importante d'œstrogène (*Renehan et al., 2010*).

Étroitement liée à l'obésité, l'absence d'activité physique en plus d'une mauvaise alimentation, en particulier chez les femmes ménopausées, sont également considérés comme des facteurs de risque (*Fournier et al., 2008*).

- **Tabac**

Le tabagisme ou l'exposition à la fumée secondaire auraient fortement un lien avec le développement d'un cancer du sein. En effet, il a déjà été prouvé que la fumée du tabac est cancérogène. Toutefois, son rôle précis dans la survenue d'un cancer du sein reste incertain. Des études suggèrent que le tabagisme est associé à des taux plus élevés d'hormones sexuelles et donc d'œstrogène, ceci pourrait ainsi expliquer en partie son implication (*Key et al., 2011; International Agency for Research on Cancer, 2017*).

- Alcool

La consommation excessive ou même modérée d'alcool est associée à un grand risque de survenue d'un cancer du sein. Les recherches actuelles suggèrent que le fait de consommer plus d'un verre par jour augmenterait le risque. Cependant, tout comme pour le tabac, le mécanisme exact de son implication reste incompris mais serait lui aussi associé à des taux plus élevés d'hormones sexuelles (*Rinaldi et al., 2006; Fournier et al., 2008*).

5.5. Facteurs environnementaux

- Radiations ionisantes

L'exposition à des radiations ionisantes et l'accumulation de doses à un jeune âge, pour cause de traitement médical (en particulier pour le lymphomes de Hodgkin) ou accident nucléaire, peut augmenter le risque de développer un cancer du sein (*Chiquette and Hogue, 2014*).

- Exposition à des produits chimiques et polluants

De nombreux produits et composés chimiques auxquels nous sommes souvent ou tous les temps exposés sont considérés comme cancérigènes : Pesticides, produits de ménages, produits cosmétiques, dioxines, polluants tels que les organochlorés (BPC, DDT, etc..) et les polychlorobiphényles. Certains joueraient un rôle de perturbateurs endocriniens capable de modifier le fonctionnement du système hormonal en interférant avec les œstrogènes (*Macon and Fenton, 2013*).

5.6. Facteurs de risque de récurrence

Il existe toujours un risque pour que le cancer du sein réapparaisse peu de temps après traitement ou dix années plus tard, on parle alors de récurrence. Certains facteurs sont associés à un risque de récurrence, la plupart sont anatomopathologiques tel que la taille de la tumeur, l'atteinte des ganglions lymphatiques axillaires, le type histologique, et le grade. L'obésité, le manque d'exercice, ainsi que les radiothérapies effectuées précédemment augmenteraient aussi le risque de récurrence (*Chiquette and Hogue, 2014 ; Chen et al., 2016*)

5.7. Facteurs de risque chez l'homme

Généralement, un homme a beaucoup moins de risque de développer un cancer du sein. Toutefois, il peut être susceptible à certains facteurs similaires à ceux de la femme tel que : l'obésité, la sédentarité, la consommation d'alcool, le tabagisme, et l'exposition aux radiations ionisantes. D'autres facteurs de risque propre à l'homme existent comme des taux d'œstrogènes supérieurs à la normale, ainsi que certaines conditions comme des pathologies testiculaires ou le

syndrome de Klinefelter. En effet, certaines études ont montré que les hommes atteints de ce dernier ont plus tendance à avoir un cancer du sein, ce syndrome entraîne une diminution des taux d'androgène et une augmentation des taux d'œstrogène, cette association reste cependant incomprise du fait de la rareté des deux maladies (*Hultborn et al., 1997; Brinton et al., 2008*).

5.8. Facteurs de risque génétiques :

Des mutations sporadiques à l'hérédité, plusieurs facteurs génétiques jouent un rôle prépondérant dans le développement d'un cancer du sein. Ces facteurs peuvent agir seuls ou en interaction avec les facteurs de risque cités précédemment. Beaucoup de gènes semblent être associés au cancer du sein, certain plus que d'autres, cette partie sera développer dans le chapitre suivant.

Chapitre III

Le cancer du sein est un modèle dans lequel l'accumulation de plusieurs altérations géniques successives, causées par des mutations différentes au niveau de gènes spécifiques, conduisent à sa genèse. Les formes sporadiques représentent la majorité des cas de cancer du sein. Cette forme consiste en des mutations somatiques présentes uniquement au niveau des cellules cancéreuses, elles sont acquises et non héritées. En revanche, les formes familiales ne représentent que 5 à 10 % des cas de cancer du sein. Ces modifications génétiques sont de mutations germinales présentes dans toutes les cellules de l'organisme et sont généralement héritées de l'un des parents (*De Lartigue, 2017*).

1. Forme héréditaire

1.1. Antécédents familiaux

Les antécédents familiaux de cancer du sein constituent un facteur de risque important pour le développement de la maladie (*NBOCC, 2009; Sharma et al., 2010*) :

- Le risque est d'autant plus élevé si elle s'est déclarée chez un parent de premier degré, que chez un parent de deuxième degré, que ce soit dans la branche maternelle ou paternelle.
- Plus le nombre de parent de premier degré est important, plus le risque de survenu du cancer du sein augmente.
- Le risque est également plus élevé lorsqu'un parent est diagnostiqué à un jeune âge.
- La présence d'antécédents familiaux d'autres cancers tels que le cancer de l'ovaire augmenteraient également le risque.

1.2. Gènes de prédisposition

Les premiers gènes majeurs associés au cancer du sein héréditaire, étaient le *BRCA1* et *BRCA2* (Breast Cancer 1 et 2). Ces deux gènes prédisposent génétiquement l'individu, porteur d'une mutation germinale à leur niveau héritée de l'un des parents, à la survenue d'un cancer du sein, mais aussi des ovaires. En effet, ils sont les principaux responsables de la majorité des cancers du sein familiaux. Cependant, le fait qu'un de ces gènes soit muté ne signifie pas obligatoirement que l'individu porteur développera un cancer du sein mais le risque augmentera, toutefois considérablement par rapport à la population générale. Un deuxième événement cette fois somatique acquis par perte ou mutation de l'allèle normal restant, est dans ce cas nécessaire à la survenue du cancer du sein. Les individus ayant une prédisposition génétique en tendance à développer un cancer du sein à un jeune âge (*Sharma et al., 2010; Chiquette and Hogue, 2014*).

BRCA1 et *BRCA2* sont des gènes suppresseurs de tumeurs qui codent pour des protéines impliqués dans les mécanismes de réparation de l'ADN et, par conséquent, jouent un rôle dans la stabilité du matériel génétique. Ces gènes agissent de façon récessive au niveau des cellules mais sont héritées de manière autosomique dominante. Lorsque l'un ou l'autre de ces gènes est muté, le mécanisme de réparation de l'ADN est altéré et les dommages peuvent ne pas être réparés correctement. En conséquence, les cellules sont plus susceptibles de développer des altérations génétiques supplémentaires qui peuvent conduire au développement d'un cancer du sein (*Shiovitz and Korde, 2015; Godet and Gilkes, 2017*).

1.2.1. *BRCA1*

Le gène *BRCA1* est localisé au niveau du bras long du chromosome 17 (17q21.31). Il mesure plus de 80 Kb et est composé de 24 exons codant pour une protéine multifonctionnelle de 220 kDa, la Breast cancer type 1 susceptibility protein. Cette protéine est formée de deux domaines fonctionnels : un domaine N-terminal à doigt de zinc (domaine ring) à activité ubiquitine ligase E3 en association avec *BARD1*, et un domaine C-terminal BRCT (Breast cancer CTerminus) de liaison à des phosphoprotéines (*Petrucci et al., 2016*).

En temps normal, cette protéine est impliquée dans un certain nombre de voies cellulaires permettant le maintien de la stabilité génomique, telles que la réparation des cassures doubles brins. En effet, en association avec les protéines codées par *BRCA2* et *RAD51*, il active la réparation de l'ADN par recombinaison homologue. Elle intervient également dans le contrôle du cycle cellulaire par l'intermédiaire du motif BRCT en jouant le rôle de coordinateur du complexe de surveillance nommé BASC (BRCA1-Associated genome Surveillance Complex). Elle interagit avec le complexe SW1/SNF, intervenant ainsi dans le remodelage de la chromatine, et contrôlant la transcription de certains gènes (*Narod and Foulkes, 2004; Petrucci et al., 2016*).

1.2.2. *BRCA2*

BRCA2 est localisé au niveau du bras long du chromosome 13 (13q13.1). Il est plus grand que *BRCA1* et est composé de 27 exons codant pour une protéine de 380 kDa, (Breast cancer type 2 susceptibility protein). Contrairement à la protéine *BRCA1* celle-ci n'a pas de motifs reconnaissables mais elle est aussi impliquée dans le processus de réparation de l'ADN par recombinaison homologue en interagissant avec la protéine *RAD51* (*Petrucci et al., 2016*).

1.2.3. Mutation et corrélation phénotype-génotype

Le cancer du sein est une maladie génétiquement et histopathologiquement hétérogène. Actuellement plus de 1800 mutations ont été identifiées dans chacun des deux gènes. Il s'agit le plus

souvent de mutations avec décalage de cadre de lecture, résultant à la production d'une protéine tronquée ou aberrante. Il existe une corrélation entre le génotype et le phénotype associé. En effet, le type de mutation ainsi que sa position dans le gène peuvent modifier le risque de développer un cancer du sein, de l'ovaire, ou autres en l'augmentant ou en le diminuant (*Petrucelli et al., 2016*). Par exemple, il a été rapporté (*Le Caignec, 2000; Lecarpentier, 2012*):

- Une mutation au niveau de l'exon 13 du gène *BRAC1* était associée à un plus grand risque de cancer de l'ovaire.
- Les domaines fonctionnels du gène *BRCA1* (domaine Ring et BRCT) sont hautement conservés et seraient associés à une prolifération tumorale particulièrement agressive, comparé aux régions variables qui seraient quant à elles, associée à des tumeurs faiblement prolifératives.
- Au niveau du gène *BRCA2*, une région centrale nommée OCCR (Ovarian Cluster Region) a été décrite et serait associée à un faible risque de cancer du sein.
- Enfin Une mutation au niveau de *BRCA2*, serait associée à un risque de cancer du sein chez l'homme mais aussi de la prostate.

1.2.4. Pénétrance

Généralement, le risque relatif de développer des cancers à prédisposition génétique est relié proportionnellement au niveau de pénétrance du gène associé. En effet, une pénétrance complète est associée à un risque très élevé, tandis qu'une pénétrance incomplète est, quant à elle associée à un risque plus faible. Dans le cas des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, ils ont une pénétrance élevée. En conséquence, les femmes présentant une mutation leurs niveaux ont jusqu'à 87% de risque de développer un cancer du sein et/ou des ovaires, ou autres cancers associés à ces gènes, alors que les hommes n'ont que 20% de risque (*Apostolou and Fostira, 2013; Petrucelli et al., 2016*).

2. Autres gènes associés au cancer du sein

Il est important de souligner le fait que, parmi les individus atteints et présentant de forts antécédents familiaux, seulement 40 % de ces cancer du sein sont causés par des mutations au niveau des gènes *BRCA1*, *BRCA2*, ainsi que *p53* qui est impliqués dans la majorité des cancers. Ceci suggère que dans les 60% des cas restant, d'autres gènes, peuvent également moduler le risque de cancer du sein une fois muté. Certains de ces gènes sont associés à des syndromes génétiques assez rares. Ils sont classés selon leur niveau de leur pénétrance (*Walavalkar et al., 2015*):

2.1 Gènes à forte pénétrance

2.1.1. *P53*

Le gène *p53* (Protein 53) est un gène suppresseur de tumeur situé sur le bras court du chromosome 17 (17p13.1). Tout comme *BRCA1/BRCA2*, il agit selon un mode récessif mais se transmet selon un mode autosomique dominant. Il code un facteur de transcription qui est impliqué dans de nombreux mécanismes cellulaires afin de réguler l'expression de certains gènes cibles, et ce principalement par des mécanismes anti-prolifératifs induisant l'arrêt du cycle cellulaire ainsi que l'apoptose. La majorité des mutations au niveau du gène *p53* sont des substitutions conduisant à des mutations faux-sens (Walavalkar et al., 2015).

Le syndrome de Li-Fraumeni est provoqué par une mutation dans le gène *p53*. C'est un syndrome rare du sujet jeune qui le prédispose génétiquement à diverses formes de cancers, dont le cancer du sein avec un risque de 85 à 90 % (Chiquette and Hogue, 2014; Walavalkar et al., 2015)

2.1.2. *PTEN*

Le gène *PTEN* (Phosphatase and TEnsin Homolog), est également un gène suppresseur de tumeur qui est situé au niveau du bras long du chromosome 10 (10q23.3). Il code pour une phosphatase (la phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 3-phosphatase) qui est un régulateur négatif qui intervient dans le métabolisme et la croissance cellulaire (Maehama and Dixon, 1998; Walavalkar et al., 2015).

Les mutations au niveau de ce gène sont responsables du syndrome de Cowden qui est une affection génétique rare caractérisée par de multiples hamatomes (malformation tissulaire d'aspect tumoral) associés à un risque élevé de cancers de la thyroïde, de l'endomètre ainsi que du sein avec 25 à 50 % (Chiquette and Hogue, 2014; Walavalkar et al., 2015).

2.1.3. *CDH1*

Le gène *CDH1*, localisé sur le bras long du chromosome 16 (16q22.1). Il code pour l'E-cadhérine qui est une molécule d'adhésion cellule-cellule dépendante du calcium et exprimée au niveau des cellules épithéliales (Apostolou and Fostira, 2013).

Certaines formes de cancer gastrique de type diffus héréditaires sont associées à des mutations au niveau du gène *CDH1* et les sujets atteints présentent un risque de 50 à 60 % de développer un cancer du sein (Walavalkar et al., 2015).

2.1.4. *STK11/LKB1*

Le gène *STK11/LKB1* (Serine Threonine Kinase 11/ Liver Kinase B1) est un gène suppresseur de tumeur localisé au niveau du bras court du chromosome 19 (19p13.3) et qui code pour une protéine essentielle pour la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose (*Apostolou and Fostira, 2013*).

Les mutations constitutionnelles du gène *STK11/LKB1* sont associées au syndrome de Peutz-Jeghers caractérisé par le développement de polypes hamartomateux dans tout le tractus gastro-intestinal, et par une pigmentation cutanéomuqueuse. Les sujets atteints présentent un risque accru de développer des cancers gastro-intestinaux ainsi que des cancers du sein avec un risque d'environ 30 % (*Walavalkar et al., 2015*).

2.2. Gènes à pénétrance modérée et/ou faible

2.2.1. *CHEK2*

Le gène *CHEK2* (CHEckpoint Kinase 2) est situé sur le bras long du chromosome 22(22q12.1). C'est également un gène suppresseur de tumeur dont le produit est une serine thréonine kinase qui est activée en réponse aux dommages de l'ADN. C'est un régulateur négatif de la prolifération cellulaire qui agit en phosphorylant les protéines impliquées dans le fonctionnement des points de contrôles (*Apostolou and Fostira, 2013*).

Tout comme *p53*, les mutations du gène *CHEK2* sont associées au syndrome de Li-Fraumeni et donc a été montré comme impliqués dans l'augmentation du risque de cancer du sein de 20%. Une mutation particulière, 1100 delC (délétion d'une cytosine en position 1100) a été décrite, et les individus hétérozygotes pour cette mutation ont un risque deux à trois fois plus élevé de développer un cancer du sein (*Walavalkar et al., 2015*).

2.2.2. *PALB2*

PALB2 (Partner And Localizer of *BRCA2*) est localisé sur le bras court du chromosome 16 (16p12.2). Il code pour une protéine qui interagit avec *BRCA1* et qui est donc impliqué dans la réparation des cassures doubles brins de l'ADN par recombinaison homologue (*Walavalkar et al., 2015*).

Les mutations au niveau du gène *PALB2* sont associées à l'anémie de Fanconi qui est une maladie génétique héréditaire rare se manifestant par une insuffisance médullaire, des anomalies du développement, et confèrent un risque de 20% de développer un cancer du sein, et plus récemment, un cancer du pancréas (*Apostolou and Fostira, 2013; Walavalkar et al., 2015*).

2.2.3. *BRIP1*

Le gène *BRIP1* (*BRCA1*-Interacting Protein 1) est situé sur le bras long du chromosome 17 (17q22.2). Il code pour une hélicase qui interagit avec le domaine BRCT du *BRCA1* et intervient donc dans la réparation des cassures doubles brins de l'ADN par recombinaison homologue (*Walavalkar et al., 2015*).

A l'instar de *PALB2*, les mutations du gène *BRIP1* sont impliquées dans la survenue de l'anémie de Fanconi. C'est donc également un gène de prédisposition qui confère un risque de 20 % de développer un cancer du sein (*Apostolou and Fostira, 2013; Walavalkar et al., 2015*).

2.2.4. *ATM*

ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated) est un gène localisé sur le bras long du chromosome 11(11q22-q23). Son produit est une protéine kinase apparentée à la famille des protéines PI3K (PhosphoInositide 3-kinase). Il est impliqué dans la réparation de l'ADN double brins en régulant des protéines telles que : *BRCA1*, *p53*, ainsi que *CHEK2*) (*Apostolou and Fostira, 2013; Walavalkar et al., 2015*).

L'ataxie télangiectasie est une maladie rare dont le gène responsable est le gène *ATM* une fois muté. Elle est caractérisée par une dégénérescence neurologique progressive, une ataxie cérébelleuse, une immunodéficience, ainsi qu'un risque de 20% de développer un cancer du sein (*Apostolou and Fostira, 2013; Walavalkar et al., 2015*).

D'autres gènes dont les mutations confèrent un risque accru de développer un cancer du sein, ont été rapportés tels que : *RAD50*, *RAD51*, *BARD1*, *LKH-MSH2* (liste non exhaustive) (*Chiquette and Hogue, 2014*)

3. Le gène *GSTM1*

3.1. Le gène *GST*

L'organisme possède un système multienzymatique complexe permettant de neutraliser les effets toxiques de plusieurs composés carcinogènes auxquels il est constamment exposé (les nitrosamines ou les HAP par exemple). Ce système fait intervenir plusieurs gènes, parmi eux, la famille de la glutathion S-transférase (*GST*) qui code pour une enzyme hépatique impliquée dans certains processus vitaux, ainsi que dans les mécanismes de détoxification (phase II), via la conjugaison du glutathion réduit (GSH) avec de nombreux substrats tels que les produits pharmaceutiques et les polluants environnementaux. Cette enzyme, d'environ 25 kDa, est

dimérique. Chaque sous-unité comprend deux sites de fixation, le site « G » spécifique pour la GSH, ainsi que le site « H » pour le substrat.

Basé essentiellement sur la similarité de leurs séquences protéiques, les gènes de cette famille ont été répartis en huit classes (*GSTM*, *GSTA*, *GSTP*, *GSTT*, *GSTZ*, *GSTS*, *GSTK* et *GSTO*), dont cinq présente un polymorphisme génétique (*GSTM*, *GSTA*, *GSTP*, *GSTT*, et *GSTZ*). Certains de ces polymorphismes peuvent être associés à un risque de développer un cancer du sein, qui varie d'un individu à un autre (*Wang.,1988; Habdous et al., 2004*).

3.2. La Classe *GSTM*

Les gènes de cette classe sont au nombre de 5 : *GSTM1*, *GSTM2*, *GSTM3*, *GSTM4*, et *GSTM5*. Ils sont organisés en un cluster au niveau du bras court du chromosome 1 (1p13.3) et sont espacés les uns des autres d'environ 20 Kb selon cette disposition : 5'-*GSTM4*-*GSTM2*-*GSTM1*-*GSTM5*-3' (*Wang., 1988*).

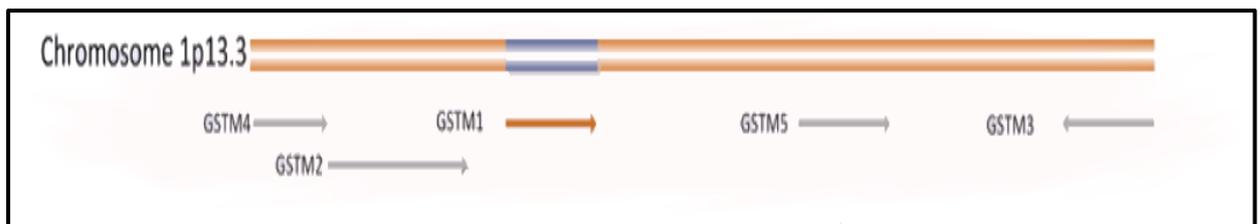


Figure 9 : Structure des gènes de la classe *GSTM* (*4iw*).

3.3. Le gène *GSTM1*

Parmi les polymorphismes les plus étudiés, ceux relatifs à la sous-classe *GSTM1*. Ce gène est composé de 8 exons et code pour la glutathione S-transferase mu 1. Cette enzyme intervient dans la détoxification des composés électrophiles, y compris les cancérigènes, les médicaments thérapeutiques, les toxines environnementales et les produits du stress oxydatif, par conjugaison avec le glutathion (*Wang.,1988; Pearson et al., 1993*).

Les variations génétiques au niveau de ce gène peuvent modifier la susceptibilité d'un individu aux carcinogènes et aux toxines et affecter la toxicité et l'efficacité de certains médicaments. D'autre part, Une délétion de ce gène a été associée à une susceptibilité à un certain nombre de cancers, dont le cancer du sein. Dans ce sens, plusieurs études ont démontré une augmentation de risque significative chez les femmes présentant le *GSTM1* nul, notamment chez les femmes ménopausées (*Sull et al., 2004*).

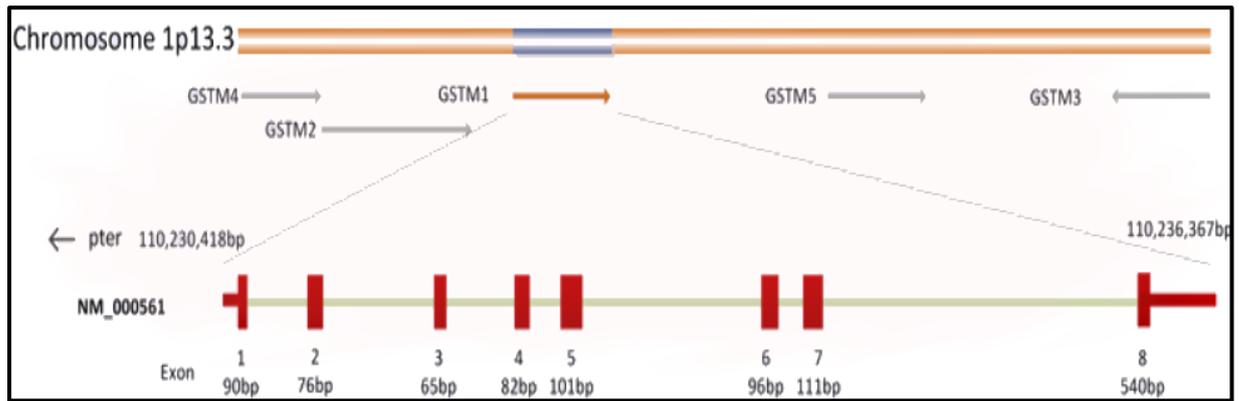


Figure 10 : Structure du gène *GSTM1* (4iw).

4. Modifications épigénétiques

Les altérations épigénétiques consistent en des modifications de l'expression génique qui sont héréditaires mais qui n'impliquent pas de modification de la séquence d'ADN. Ces phénomènes épigénétiques sont médiés par plusieurs mécanismes moléculaires qui sont étroitement liés. Celles-ci incluent la méthylation de l'ADN, des modifications post-traductionnelles des histones, le recrutement de facteurs de remodelage de la chromatine et l'expression d'ARN non codants.

Outre les mutations génétiques, les mécanismes épigénétiques jouent un rôle important dans le développement d'un cancer du sein. Des études récentes ont démontré que dans les formes sporadiques, le gène *BRCA1* est régulièrement inactivé par des mécanismes épigénétiques. En effet, sa répression par méthylation des îlots CpG confère un phénotype tumoral «BRCAness» similaire à celui généralement observé chez les porteurs de la mutation *BRCA-1* (Lips et al., 2013).

5. Conseil génétique

Le conseil génétique est un processus qui consiste à informer les individus présentant une forte histoire familiale d'une maladie héréditaire, en l'occurrence le cancer du sein, de la probabilité de le développer et/ou de le transmettre ainsi que des options qui s'offrent à eux en termes de tests génétiques à effectuer et de gestion de la maladie (Sequeiros and Guimarães, 2009).

La possibilité qu'un individu soit génétiquement prédisposé à la survenue d'un cancer du sein doit toujours être prise en considération. C'est pour cela que les antécédents familiaux doivent être évalués aussi bien du côté maternel que paternel. En effet, ces antécédents supposent la présence d'une mutation au niveau d'un gène de prédisposition, le plus souvent *BRCA1/BRCA2*, mais ce n'est nécessairement pas le cas. C'est là qu'intervient le conseil génétique (Chiquette and Hogue, 2014; Agnese and Pollock, 2016).

Après un interrogatoire approfondi établi par le médecin, l'individu est référé à un généticien qui évaluera la pertinence de ces antécédents familiaux (sur trois générations de préférence). Il l'informerait de la possibilité d'un test génétique, de ses bénéfices potentiels, de ses risques, ainsi que de ses limites (*Chiquette and Hogue, 2014*).

5.1. Test génétique

Un test génétique est recommandé pour les sujets présentant une histoire familiale de cancer du sein. Ce test permet d'affirmer ou d'infirmer la présence d'une mutation au niveau des gènes de prédisposition. En raison de la forte incidence du cancer du sein, *BRCA1* et *BRCA2* figurent actuellement parmi les gènes les plus séquencés au monde. En effet, Le séquençage de ces gènes est particulièrement considéré comme la méthode de référence actuellement pour l'identification d'une éventuelle mutation chez les sujets atteints d'un cancer du sein. Jusqu'à récemment, les mutations au niveau des gènes étaient identifiées par séquençage selon Sanger. Cette méthode à faible débit est utilisée pour déterminer une partie de la séquence nucléotidique du génome d'un individu, dans ce cas, les gènes *BRCA1/2*. Cette technique utilise l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) des régions d'intérêt suivie par le séquençage des fragments générés (*Lynch et al., 2015*).

Néanmoins, la baisse des coûts et l'amélioration de l'efficacité du séquençage à haut débit (séquençage de nouvelle génération NGS) ont rendu le séquençage complet des gènes plus rentables. Contrairement à la méthode de Sanger, cette technique à haut débit utilise un ensemble d'approches parallèles capables de traiter plusieurs séquences d'ADN simultanément. Dans ce sens, des tests génétiques utilisant le séquençage de nouvelle génération appelée « Multi-gene panel tasting » ont permis de rechercher simultanément d'éventuelles mutations au niveau de plusieurs gènes associés à un risque de survenue d'un cancer du sein en plus de *BRCA1/2* (*p53, CDH1, PALB2...*) (*Lynch et al., 2015*).

5.2. Avantages, inconvénients et Limites du test génétique

Les sujets candidats à un test génétique doivent être informés des avantages, des inconvénients ainsi que des limites de ce test. En effet, même s'il permet d'identifier les membres d'une famille à risque, de les prendre précocement en charge, et de réduire ainsi l'incidence du cancer du sein, il peut peser comme une charge émotionnelle, personnelle, et familiale. Un résultat positif ne signifie pas que le sujet développera obligatoirement un cancer du sein, tout comme un résultat non-concluant ne signifie pas automatiquement que le risque de survenue d'un cancer du sein est égale à celui de la population générale (*Chiquette and Hogue, 2014*).

5.3. Conseil génétique post-test

Le conseil génétique post-test permet principalement de notifier le sujet de ses résultats. Dans ce cas la présence d'un psychologue est souhaitée en cas de réaction excessive à la vue des résultats. Ce conseil doit inclure une présentation des options concernant la prise en charge, la gestion du risque, ainsi qu'une discussion sur les risques encourus par les autres membres de la famille. Effectivement, il est important, d'identifier les apparentés et d'encourager le sujet à partager l'information avec eux afin de les sensibiliser (*Chiquette and Hogue, 2014; Agnese and Pollock, 2016*).

Chapitre IV

Le cancer du sein reste la cause de mortalité par cancer la plus fréquente chez les femmes. La plupart du temps et généralement à ses débuts, le cancer du sein peut être asymptomatique ne présentant aucun signe évident et difficile à détecter. Néanmoins, des progrès significatifs dans la caractérisation des symptômes, dans le dépistage, le diagnostic, et la prise en charge des patient(e)s ont été décrites et utilisées pour permettre de créer une approche clinique multidisciplinaire visant ainsi à diagnostiquer précocement la maladie, de prévenir les récurrences, et éventuellement, minimiser le nombre de cas de décès (*Huizen, 2016; Sharma et al., 2010*).

1. Symptômes cliniques :

Le cancer du sein peut survenir à tout âge. C'est pourquoi la connaissance des symptômes est essentielle pour détecter la maladie le plus tôt possible. Ce type de cancer peut se manifester par différents symptômes variant d'un individu à l'autre (*Doru, 2017*) :

- Apparition d'une masse au niveau du sein ou sous les aisselles

C'est le symptôme le plus courant du cancer du sein, il est accompagné d'un gonflement mammaire. La masse peut être dure, indolore ou sensible, de forme irrégulière, mobile ou bien immobile, et généralement sans douleurs. La présence de plusieurs petites masses dures sous les aisselles peut parfois indiquer que le cancer s'est propagé dans les ganglions lymphatiques (*Huizen, 2016*).

- Modifications de la pigmentation et de la texture de la peau du sein

Ils comprennent un plissement de la peau, une éruption cutanée, un épaissement, un aspect capitonné (peau d'oranges), une coloration anormale, ainsi qu'une rougeur et une enflure au niveau du sein, du mamelon ou de l'aréole (*Ferreira, 2017*).

- Rétraction du mamelon

Un mamelon rétracté est un mamelon qui a changé de position, il est généralement tiré vers l'intérieur. Dans le cas du cancer du sein cette rétraction est irréversible même après stimulation (*Doru, 2017*).

- Écoulement mammaire

L'écoulement mammaire pathologique peut être un signe précoce du cancer du sein. Il est unilatérale affectant un seul mamelon et est généralement soit sanglant soit clair contrairement aux écoulements blancs laiteux qui ne sont pas préoccupants (*Parthasarathy and Rathnam, 2012*).

En plus de ces signes caractéristiques du cancer du sein précoce, d'autres symptômes peuvent également être observés chez les individus atteints d'un cancer du sein métastatique. Ces

symptômes apparaissent lorsque les cellules cancéreuses se propagent dans d'autres parties du corps au-delà des ganglions lymphatiques du sein et des aisselles. Ces signes tardifs incluent, une perte d'appétit conduisant éventuellement à une perte de poids, des douleurs osseuses (métastase osseuse), un essoufflement et une toux (métastase pulmonaire), des maux de tête (métastase cérébrale), des nausées, ainsi qu'un ictère (*Doru, 2017*).

2. Diagnostic

2.1. Diagnostic clinique

Le corps de la femme est en constante évolution. Parfois, des changements au niveau des seins, qui semblent normaux peuvent être des signes de cancer. C'est dans ce cas qu'intervient le diagnostic. En effet, un diagnostic précoce d'un cancer du sein pourrait augmenter le taux de survie des sujets atteints. Quand une anomalie mammaire est découverte de manière fortuite ou bien lors d'un examen de dépistage, divers examens doivent être effectués pour confirmer ou infirmer le diagnostic :

- Examen clinique

L'examen clinique doit comprendre impérativement un interrogatoire à la recherche d'antécédents personnels et/ou familiaux des patientes, une inspection visuelle ainsi qu'une palpation des deux seins, de la région axillaire et sus-claviculaire (*Le corgne, 2016*).

- Mammographie diagnostique

La mammographie diagnostique consiste en un examen radiologique des seins pour les sujets présentant des signes cliniques anormaux détectés après un examen clinique, une mammographie de dépistage ou le plus souvent par le patient lui-même. Elle est l'examen d'imagerie de référence pour le diagnostic du cancer du sein, et peut également apporter des informations supplémentaires sur les autres tissus entourant le sein ou sur le sein controlatéral (*Richard G. Margoless et al., 2003*).

- Échographie

L'échographie mammaire est utilisée pour compléter les tests de diagnostic précédent. Effectivement, si une masse est détectée par examen clinique ou par mammographie, l'échographie permettra d'indiquer si cette masse est solide ou remplie de liquide (kyste) (*Le corgne, 2016; NBCF, 2017*).

- Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM mammaire n'est pas utilisée systématiquement pour le diagnostic du cancer du sein. Il est considéré comme un complément de la mammographie pour les femmes présentant un risque accru de cancer du sein. Toutefois, en raison de sa sensibilité élevée, elle permet la distinction entre une tumeur bénigne et une tumeur maligne ainsi que la confirmation de la taille et de l'étendue d'une tumeur (Menezes *et al.*, 2014; Le corgne, 2016).

- Prélèvement et examen anatomopathologique

La confirmation du diagnostic ne peut être possible que par un examen histologique. Ce dernier est réalisé sur des tissus prélevés par ponction cytologique (cytoponction), qui est une méthode utilisant une aiguille très fine pour aspirer du liquide ou des cellules provenant de la lésion supposée pathologique. Le prélèvement peut également être récupéré par une biopsie, qui est l'examen permettant de confirmer définitivement si la lésion suspecte est effectivement cancéreuse. Il existe principalement deux types de biopsies : d'abord il y'a la biopsie à l'aiguille, guidée par une mammographie ou une échographie, elle est réalisée en utilisant une fine aiguille qui traverse la peau du sein et prélève un échantillon du tissu anormal. Selon le diamètre de l'aiguille on distingue la macrobiopsie (5 à 10 mm) et la microbiopsie (3 à 5 mm) (Le corgne, 2016; NBCF, 2017).

Ensuite, la biopsie chirurgicale permet après une petite incision, d'enlever toute ou partie de la masse suspecte (Le corgne, 2016; NBCF, 2017).

Une fois la biopsie réalisée, l'anatomopathologiste examine, après avoir été traités, les prélèvements tissulaires ou les échantillons de liquides au microscope, à la recherche de cellules cancéreuses (NBCF, 2017).

2.2. Diagnostic différentiel

Plusieurs pathologies mammaires peuvent être confondues avec le cancer du sein. Le diagnostic différentiel peut donc principalement varier selon les symptômes caractéristiques des anomalies mammaires mais également selon l'âge des individus atteints (Chiquette and Hogue, 2014):

Tableau 02 : Représentant les symptômes et leurs diagnostics différentiels, selon l'âge (*Chiquette and Hogue, 2014*).

Signes	<30 ans	30-50 ans	>50 ans
Nodules	Fibroadénomes dans 75% des cas.	Maladie fibrokystique, Kyste.	Néoplasie (82% des cancers sont chez les femmes > 50 ans).
Écoulement Mammaire	Relié à la grossesse et l'allaitement.	Relié à la grossesse et l'allaitement, cancer.	Papillome intracanalair, cancer.
Douleur	Cycle menstruel.	Cyclique, hormonales, maladies fibrokystiques, kyste.	Secondaire à l'hormonothérapie de remplacement.
Inversion/rétraction du mamelon	Congénitale.	Galactophorite aiguë, ou chronique, cancer.	Cancer, galactophorite chronique.
Changement de La peau	Néoplasie, infection.	Néoplasie, infection, inflammation.	Néoplasie, Infection.

* *Liste non exhaustive*

3. Pronostic

Le pronostic est une estimation de l'évolution probable d'un cancer du sein, telle que sa propagation ou sa récurrence. Il permet également d'évaluer la réaction des sujets atteints aux traitements ainsi que leur taux de survie. De nos jours, la sélection des patients à haut risque de métastase ou de récurrence est basée sur des facteurs pronostiques cliniques et pathologiques, tels que l'âge, le statut ménopausique, la taille, le stade, le grade et le type de la tumeur, ainsi que l'état des ganglions lymphatiques. Les médecins se basent également sur le statut de certains récepteurs et protéines (*Le corgne, 2016*)

3.1. Statut des récepteurs hormonaux

Le statut de ces récepteurs est un facteur pronostique qui permet aux médecins de comprendre le comportement des cellules cancéreuses et la réaction de certains cancers du sein à l'hormonothérapie ou à d'autres traitements. En effet, les tumeurs dont les récepteurs d'œstrogène et de progestérone sont négatifs (ER-) et (PR-), sont plus agressives, plus susceptibles de se propager, et résistent probablement à l'hormonothérapie (*Le corgne, 2016*).

3.2. Statut de HER2

HER2 pour (Human Epidermal growth factor Receptor 2) est un récepteur d'activité tyrosine kinase, codé par le proto-oncogène *HER2 (c-erbB2)* et est présent à la surface des cellules normales. Il est impliqué dans la transmission des signaux de croissance intervenant donc dans la régulation de la croissance et de la différenciation cellulaire. L'amplification du gène *HER2* a pour conséquence une surexpression du récepteur HER2. Cette surexpression est retrouvée dans plusieurs types de tumeurs et conduit à une stimulation incontrôlée de la prolifération cellulaire. Ces tumeurs sont donc appelées HER2+, elles sont plus agressives et se propagent plus rapidement que les tumeurs qui ne surexpriment pas HER2. Les cancers du sein HER2+ ne réagissent généralement pas à l'hormonothérapie (*Chiquette and Hogue, 2014; Le corgne, 2016*).

4. Dépistage

Le dépistage consiste à rechercher dans une population donnée et en fonction de certains facteurs de risques, la présence d'une maladie chez des sujets apparemment sains, en d'autres termes, asymptomatique. Il se différencie du diagnostic qui lui, à l'inverse, permet d'identifier une maladie chez des sujets présentant des symptômes caractéristiques (*Séradour, 2007; Chiquette and Hogue, 2014*). Il existe de nombreux dispositifs permettant un dépistage efficace :

4.1. Sensibilisation au cancer du sein

Le manque de connaissances au sujet du cancer du sein et sur ses symptômes est le principal obstacle au dépistage et au diagnostic précoce de la maladie. Il est donc urgent de mettre en place des programmes d'éducation pour sensibiliser et encourager ainsi les femmes à faire attention et à signaler à leurs médecins tout changement inhabituel au niveau des seins (*Montazeri et al., 2008*).

4.2. Auto-examen

Les femmes doivent recevoir une formation par leurs médecins afin de pouvoir s'auto-examiner les seins mensuellement à la maison. Cet examen inclut (*Anderson et al., 2015*):

- Une inspection visuelle devant un miroir en essayant de noter tout changement de forme ou de taille, des signes de rougeurs ou des altérations du mamelon et de la peau.
- Une autopalpation des seins ainsi que le creux des aisselles en position debout et couchée à la recherche d'une masse palpable.
- Examen du mamelon en essayant de détecter s'il y a écoulement, avec ou sans pincement.

4.3. Examen clinique

Un examen clinique effectué par un médecin permet de détecter d'éventuelles anomalies qui auraient échappé à la patiente pendant l'auto-examen ou aux techniques d'imagerie comme des signes d'inflammation par exemple (*Mathelin, 2016*).

4.4. Mammographie de dépistage

Les techniques d'imageries peuvent également être utilisées pour le dépistage. La mammographie est plus particulièrement considérée comme la méthode la plus efficace pour détecter une masse mammaire avant qu'elle ne puisse être palpable. (*Chiquette and Hogue, 2014*).

5. Traitement

Le traitement et la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein nécessitent une approche multidisciplinaire. En effet, différents types de traitement sont disponibles : Chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et/ou hormonothérapie. Le choix dépendra du stade de la maladie, du type et de la taille de la tumeur, où elle s'est propagée (si elle s'est propagée), de la santé générale de la patiente, ainsi que de ses préférences personnelles. Ces différents traitements sont souvent combinés ; Les traitements locorégionaux visent à enlever la tumeur et les métastases ganglionnaires, alors que les traitements systémiques permettent d'éliminer les cellules cancéreuses qui peuvent se propager vers d'autres organes (*Chiquette and Hogue, 2014; Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2017*).

5.1. Traitements locorégionaux

5.1.1. Traitements chirurgicaux

Les principaux moyens de traitement du cancer du sein local et régional restent l'intervention chirurgicale. Dans ce sens, selon le stade et le type de la tumeur, une tumorectomie (élimination de la tumeur uniquement) ou une mastectomie (ablation chirurgicale du sein entier) est effectuée pour s'assurer que toute la tumeur a disparue. La mastectomie est donc radicale tandis que la tumorectomie est une intervention conservatrice du sein. Les ganglions lymphatiques voisins sont parfois également enlevés par curage axillaires. Plus récemment, la technique du ganglion sentinelle est devenue populaire. Elle consiste en l'injection d'un colorant bleu ou d'un isotope radioactif près de la tumeur permettant ainsi l'identification du premier ganglion drainant la tumeur mammaire et donc le premier ganglion lymphatique où le cancer est susceptible de se propager. Ainsi, si les cellules cancéreuses ne sont pas retrouvées dans le ganglion lymphatique sentinelle, il n'est donc

pas nécessaire d'enlever plus de ganglions lymphatiques (*Monge et al., 2006; Sharma et al., 2010; National Cancer Institute, 2018*).

5.1.2. Radiothérapie

La radiothérapie consiste en l'utilisation des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en ciblant la tumeur ou le site tumoral post-opératoire. Les rayonnements peuvent provenir d'une machine située à proximité de la patiente (radiothérapie externe) ou provenir de sources radioactives placées dans le corps de la patiente à proximité des cellules cancéreuses (radiothérapie interne ou curiethérapie). La façon dont la radiothérapie est administrée dépend du type et du stade du cancer. Elle est habituellement pratiquée après la chirurgie et fait partie intégrante du traitement conservateur du sein. La dose de rayonnement doit être suffisamment forte pour assurer l'élimination des cellules cancéreuses et les traitements sont généralement effectués cinq jours par semaine pendant 15 minutes sur une période de cinq à sept semaines (*Sharma et al., 2010*).

5.2. Traitements systémiques

5.2.1. Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement qui consiste en l'utilisation de substances chimiques anticancéreuses permettant de stopper la croissance des cellules cancéreuses en bloquant leur division ou en provoquant leur mort par apoptose. Il est souvent administré par cycle; traitement pendant une certaine période de temps, suivie d'une période de récupération, puis d'un autre traitement. La chimiothérapie est considérée comme un traitement à part entière mais peut être combiné à d'autres traitements comme la radiothérapie ou la chirurgie. En effet, une chimiothérapie peut être effectuée avant la chirurgie pour rétrécir la tumeur et permettre ainsi une chirurgie mammaire conservatrice plutôt qu'une mastectomie ou être administrée après la chirurgie pour éliminer d'éventuel résidu de la tumeur et diminuer ainsi les risques de récurrence (*Sharma et al., 2010b; Chiquette and Hogue, 2014*).

5.2.2. Hormonothérapie

Les hormones stéroïdiennes féminines sont capables de stimuler la croissance de cellules cancéreuses qui possèdent leurs récepteurs spécifiques (récepteurs des œstrogènes ou progestérones). C'est pour cela que certains cancers du sein peuvent être hormonodépendants. L'hormonothérapie est un traitement basé sur l'administration d'inhibiteurs qui permettent soit de bloquer l'action de ces hormones, soit d'empêcher leur production, empêchant ainsi les cellules cancéreuses de proliférer (*PDQ Adult Treatment Editorial Board, 2002*).

6. Essais cliniques

Un essai clinique est une étude qui permet de tester l'efficacité de nouvelles approches médicales (de dépistage, de prévention, de diagnostic ou de traitement) sur des sujets malades. En réalité, de nombreux traitements standards contre le cancer sont basés sur des essais cliniques antérieurs. C'est pour cela que ces essais doivent être encouragés par les médecins car pour certains sujets, participer à un essai clinique peut être le meilleur choix de traitement lui permettant ainsi l'accès à une nouvelle approche prometteuse pouvant peut-être remplacer les traitements standards actuels. Même s'ils ne sont pas toujours concluants, ils répondent quand même souvent à des questions importantes et contribuent à faire progresser la recherche (*PDQ Adult-Treatment-Editorial-Board, 2002; Chiquette and Hogue, 2014*).

L'approche la plus couramment utilisée dans les essais cliniques à ce jour est l'inactivation d'oncogène par stratégie antisens qui consiste à bloquer l'expression d'un gène cible en introduisant une copie inversée de ce dernier qui va se lier à l'ARNm produit par sa transcription et entraînant ainsi sa dégradation. La transcription des oncogènes peut également être inhibée en utilisant le gène adénoviral E1A, qui interfère avec la transcription du proto-oncogène Her-2 (*Sharma et al., 2010*).

Partie pratique

Patients et méthodes

Dans la partie bibliographique, nous avons vu que le cancer du sein se caractérise par des facteurs de risque pouvant augmenter ou diminuer la probabilité de sa survenue, par une prédisposition génétique, mais surtout aussi par des types histologiques bien distincts.

Dans ce contexte, notre partie pratique consiste en une étude statistique qui vise exclusivement les paramètres histopathologiques ainsi qu'une étude transversale de type cas-témoins pour déterminer l'implication de la délétion du gène *GSTM1* dans la survenue d'un cancer.

L'objectif principal saura d'en ressortir d'éventuels liens entre ces paramètres et leurs implications dans la survenue, le développement, et la récurrence du cancer du sein.

1. Étude statistique des paramètres histologiques

L'Examen anatomo-pathologique permet de confirmer histologiquement la présence d'un cancer du sein par une étude macroscopique et microscopique minutieuse des pièces opératoires fournies. Notre étude a été effectuée au niveau du service d'anatomie-pathologie du CHU Ibn Badis de Constantine. Cette étude prospective a duré 4 mois de Janvier à Avril 2018, un total de 101 comptes rendus anatomo-pathologiques de patient(e)s atteint(e)s d'un cancer du sein ont été analysés et les paramètres suivants ont été étudiés :

- Âge
- Sexe
- Localisation
- Taille de la tumeur
- État du mamelon
- Type histologique de la tumeur
- Grade histopronostique selon la classification de Scarff Bloom et Richardson
- Présence/absence de curage axillaire
- Nombre de ganglions enlevés par curage axillaire
- Nombre de ganglions envahis
- Classification TNM

2. Étude cas-témoin

L'étude que nous avons entreprise est transversale de type cas-témoins. Elle a été réalisée durant la période mars-juin 2018, au niveau du laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire - Université Constantine 3, ainsi qu'au niveau du laboratoire de Biologie Moléculaire de la faculté SNV- Université Constantine 1.

2.1. Recrutements des sujets

Notre population d'étude a porté sur :

- 25 patientes, admises au niveau du service d'oncologie médicale du CHU Iben Badis - Constantine.
- 20 témoins, recrutés au niveau des différentes polycliniques de l'EPSP Larbi Ben M'hidi - Constantine.
- **Critères d'inclusion**
 - **Patients** : Sujets présentant un cancer du sein.
 - **Témoins** : Sujets présumés sains.
- **Critères d'exclusions**
 - **Patients** : Sujets déshydratés et difficiles à piquer

Les 25 patientes (dont 20 seulement nous ont permis de prélever leur sang) ont accepté de se soumettre à un questionnaire accompagné d'un consentement (**annexe 3**) portant sur les potentiels facteurs de risques pouvant intervenir dans le développement d'un cancer du sein, les paramètres étudiés sont :

- Facteurs de risque personnels : Statut marital, profession, antécédents personnels.
- Facteurs de risque physiologique : Allaitement, statut ménopausique.
- Facteurs de risque hormonaux : Antécédents hormonaux, contraceptifs oraux, hormones de substitution.
- Facteurs de risque liés au mode de vie : Obésité.
- Facteurs de risques liés aux antécédents familiaux.

2.2. Prélèvement sanguin

Le prélèvement de sang total préconisé pour l'extraction de l'ADN a été recueilli stérilement dans deux tubes vacutainer pour chaque patient en présence de l'anticoagulant EDTA (Ethylene Diamine Tetra-acetic Acid).

2.3. Extraction de l'ADN génomique

L'Extraction de l'ADN est une procédure utilisée pour isoler l'ADN des noyaux des leucocytes présents dans le sang total prélevé. Elle permet donc de séparer et de purifier l'ADN de tous les autres constituants nucléaires, y compris les molécules qui lui sont fortement liées.

Il existe de plusieurs méthodes d'extraction et de purification de l'ADN. Dans notre étude c'est la technique utilisant le solvant inorganique NaCl qui a été employée (**Annexe 4**). Les principales étapes de cette méthode sont :

- Hémolyse du sang et isolément des leucocytes.
- Lyse des cellules leucocytaire.
- Séparation de l'ADN des complexes nucléoprotéiques et autres débris cellulaires.
- Extraction et purification de l'ADN
- Concentration de l'ADN par précipitation à l'alcool.
- Redissolution de l'ADN dans une solution tampon.

2.4. Le génotypage du *GSTM1*

Pour la mise en évidence du génotypage du polymorphisme de la sous classe *GSTM1*, nous avons réalisé une PCR multiplex, suivie d'une séparation des produits de cette PCR par migration électrophorétique sur gel d'agarose et de leur visualisation après exposition aux UV :

- La PCR multiplex

La PCR multiplexe (M-PCR) est une variation de la PCR conventionnelle. Son principe de base, qui contrairement à la PCR classique, implique l'amplification de plusieurs séquences cibles simultanément en utilisant des paires multiple d'amorces dans le mélange réactionnel. La PCR multiplex plus rapide et plus économique, a une spécificité et une sensibilité similaires à celles de la PCR simplex.

Dans notre étude les délétions du gène *GSTM1* ont été analysées par PCR multiplex avec contrôle *β-globine*. La *β-globine* a été utilisée comme témoin interne, pour confirmer si l'amplification PCR est réussie et pour s'assurer que la *GSTM1*-null était due à la délétion des allèles GST et non à l'échec de la PCR.

Tableau 03: Séquences d’amorces sens (F) et anti sens (R) utilisées lors de la PCR multiplex.

Amorce	Séquences (5’→3’)	Taille du fragment amplifié
<i>GSTM1</i> (F)	(5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3')	230 pb
<i>GSTM1</i> (R)	(5'-GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3')	
<i>β-globine</i> (F)	(5'-ACA CAA CTG TGT TCA CTA GC--3')	110 pb
<i>β-globine</i> (R)	(5'-CAA CTT CAT CCA CGT TCA CC-3').	

Après dilution de 10µl d’ADN concentré dans 10µl d’eau distillé, dans chaque tube Eppendorf, nous avons préparé le milieu réactionnel (mix) contenant les différents réactifs nécessaires à la réalisation de la PCR multiplex :

Tableau 04 : Composition du milieu réactionnel de la PCR multiplex pour l’amplification de la séquence du gène *GSTM1* et du gène *β-globine*.

Réactifs	Volumes nécessaires pour un échantillon (µl)
H ₂ O	4,04
MgCl ₂ à 1,5 final (50mM)	0,6
Amorce sens <i>GSTM1</i> (100 ng/µl)	2
Amorce anti-sens <i>GSTM1</i> (100 ng/µl)	2
Amorce sens <i>β-globine</i> (100 ng/µl)	2
Anti-sens <i>β-globine</i> (100 ng/µl)	2
Tampon 10X	2
Taq DNA 5U/µl	0,16
dNTP 0,2 final	3,2
DNA 20 à 50 ng/µl	2
Total	20

Les tubes de PCR contenant les différents réactifs ainsi préparés, sont déposés dans un thermocycleur et le déroulement des cycles de PCR est conditionné comme suit :

Tableau 05 : La programmation des cycles de PCR.

Nombres de cycle	Étape	Température (C°)	Durée
1 cycle	Dénaturation initiale	95	4min
37 cycles	Dénaturation	94	30s
	Hybridation	53	30s
	Élongation	72	30s
1 cycle	Élongation finale	72	10min

2.5. Migration électrophorétique sur gel d'agarose

La migration des produits de PCR colorés au BBP (dilué au ½ dans le TBE1X) se fait sur un gel d'agarose (UltraPure™ Agarose) à 3% préparé avec du BET. La migration se fait sous un courant à 100V pendant 30 min et en parallèle avec le marqueur de taille XIV (Marquer XIV - 100 pb, Roche®).

Après migration, le gel est soumis au rayon UV ce qui permet la visualisation des produits de PCR amplifié.

2.6. Analyse statistique :

Nous avons procédé à une étude transversale de type cas-témoins pour essayer d'identifier une éventuelle association entre l'absence du gène *GSTM1* et la survenu d'un cancer du sein. Cette étude statistique est basée sur l'évaluation d'une *P value*.

Les données de tous les échantillons des patients ainsi que tous les paramètres considérés ont été traités par Excel (Microsoft Office® 2016) ainsi que par le logiciel Epi version 6.0.

- Calcul de la P-value

Le calcul de la *p-value* nous permet d'avoir des informations sur le degré de significativité des différences de fréquence de chaque allèle entre patientes et témoins. Cette évaluation correspond à la probabilité que l'écart global soit imputable seulement aux fluctuations du hasard. Lorsque la probabilité *p* est égale ou inférieure à 0,05 (5 %), il y a moins de 5 chances sur 100 que

la distribution résulte du hasard. Ainsi la différence de distribution entre les populations de malades et de témoins pour un marqueur donné, est statistiquement significative et le marqueur génétique étudié, dans ce contexte, peut être considérée comme étant associé.

Résultats et discussion

1. Résultats de l'étude des paramètres histologiques

1.1. Répartition selon âge

Tableau 06 : Répartition selon l'âge.

Âge (ans)	Nombre	Pourcentage
< 30	1	0,99 %
[30-39]	11	10,9 %
[40-49]	28	27,72 %
[50-59]	29	28,71 %
[60-69]	20	19,8 %
[70-79]	6	5,94 %
[80-89]	3	2,97 %
Non précisé	3	2,97 %
Total	101	100 %

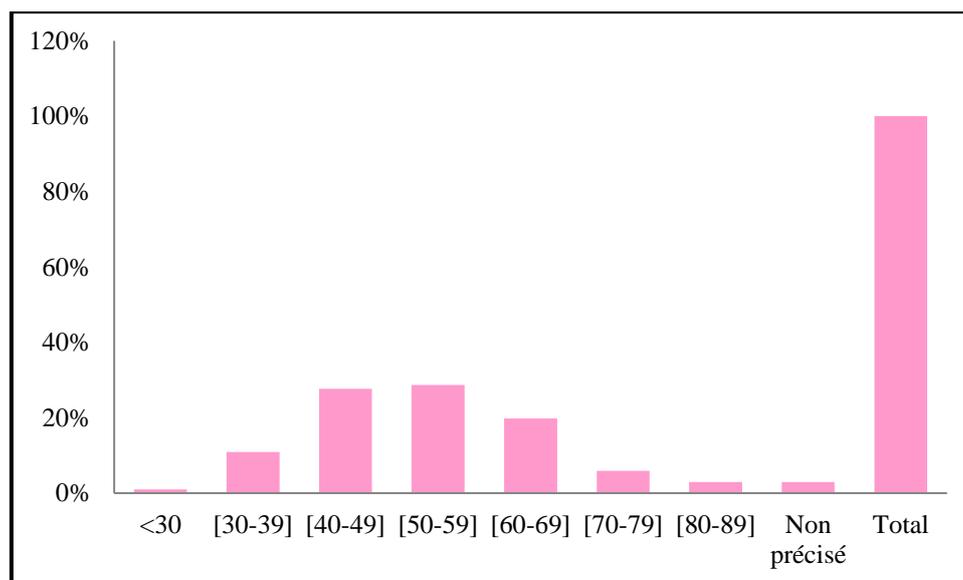


Figure 11: Répartition selon l'âge.

La moyenne d'âge de la population étudiée est estimée à $52,94 \pm 2,3$, avec des extrêmes de 29 à 89 ans. Nous remarquons que les tranches d'âge de 40 à 49 ans et de 50 à 59 ans ainsi que de 60 à 69 ans renferment à elles seules 76,23%, soit la majorité du nombre de cas étudiés. La tranche d'âge de 50 à 59 étant la plus touchée avec un taux de 28,71%. Ces résultats sont en accord avec les différentes études publiées du *National Breast and Ovarian Cancer Center, (2009)* et de *Kamińska et al., (2015)* où ce dernier rapportait une tranche d'âge de 50 à 69 ans. Ces études confirment donc que le risque de cancer du sein augmente avec l'âge et que les femmes âgées sont plus susceptibles de le développer.

1.2. Répartition selon le sexe

Tableau 07 : Répartition selon le sexe.

Sexe	Nombre	Pourcentage
Femme	100	99,01%
Homme	1	0,99 %

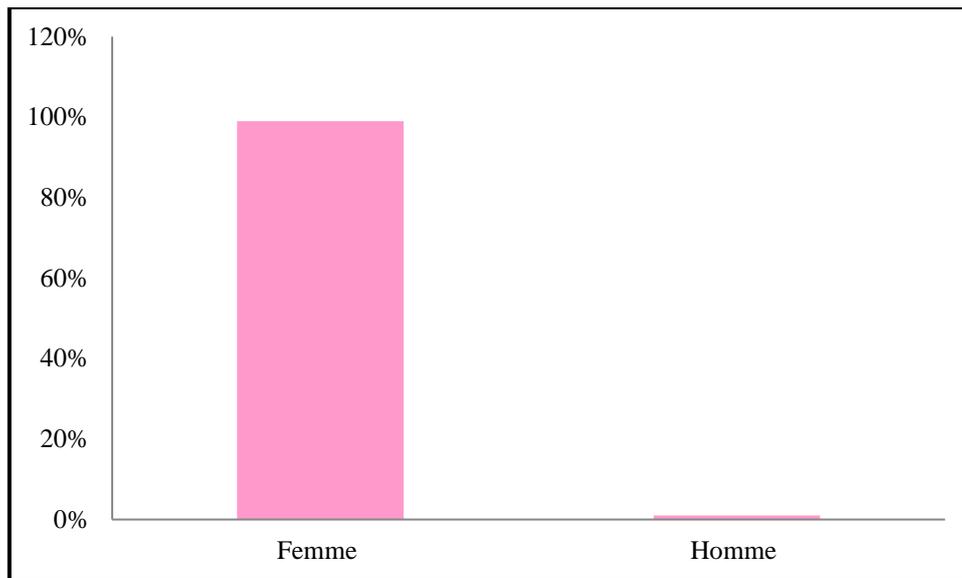


Figure 12 : Répartition selon le sexe.

Nous constatons une nette prédominance féminine avec un taux de 99,01% contre 0,99%, soit un sexe ratio de 0,01. Ces résultats ne font que confirmer ce que toutes les études antérieures ont déjà rapportés : Le cancer du sein touche les femmes en grande majorité et le sexe représente donc un facteur de risque important dans sa survenu. Effectivement, une étude nigérienne de *Zaki et al.*, (2013) portant sur 1161 cas de cancer du sein avait montré que 96,8 % de leur population d'étude étaient des femmes et que 3,2% seulement étaient des hommes soit un sexe ratio de 0,03.

2.7. Répartition selon le grade

Tableau 08 : Répartition selon le grade.

Grade	Nombre	Pourcentage
Grade I	4	3,96 %
Grade II	82	81,19 %
Grade III	15	14,85 %
Total	101	100 %

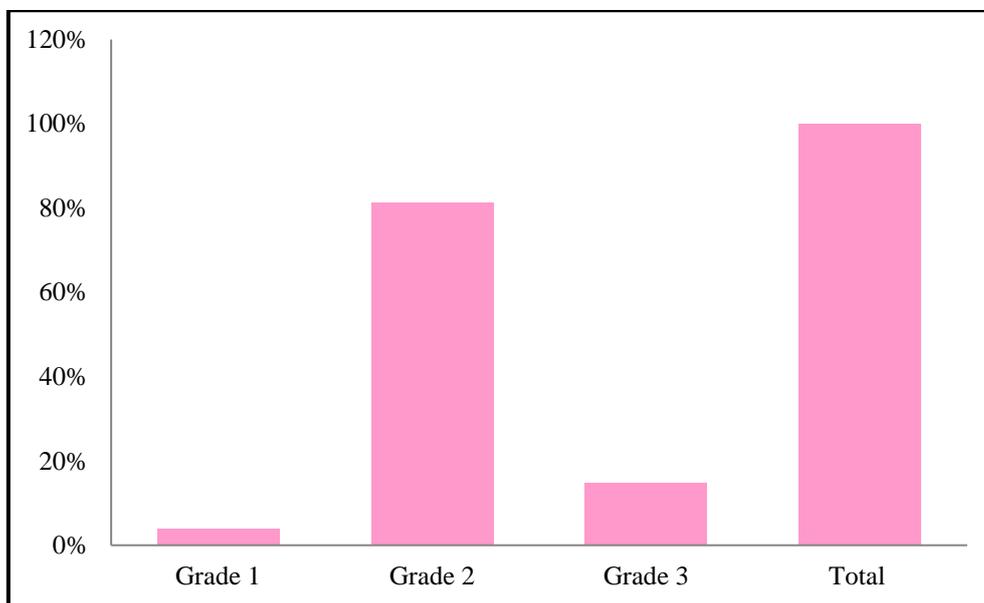


Figure 13 : Répartition selon le grade.

Nous observons une prédominance du grade II dans notre échantillon avec 81,19%. Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude de *Sando et al., (2014)* où le grade II représentait 69,4% des cas. En revanche, dans une étude tunisienne effectuée par *Sahraoui et al., (2017)*, les tumeurs de grade III étaient majoritaires représentant 41% des cas. Les grades II et I représentaient respectivement 38% et 21%. Les grades II et III sont les plus représentés ainsi dans ces différentes études, ceci pourrait s'expliquer par un manque de distinction des différents critères microscopiques qui les définissent.

2.8. Répartition en fonction du grade et de l'âge

Tableau 09 : Répartition en fonction du grade et de l'âge.

Grade Age	Grade I		Grade II		Grade III	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	pourcentage	Nombre	Pourcentage
< 30	0	0 %	0	0 %	1	0.99 %
[30-39]	1	0.99 %	8	7.92 %	2	1.98 %
[40-49]	0	0 %	24	23.76 %	4	3.96 %
[50-59]	0	0 %	24	23.76 %	5	4.95 %
[60-69]	2	1.98 %	17	16.83 %	1	0.99 %
[70-79]	1	0.99 %	4	3.96 %	1	0.99 %
[80-89]	0	0 %	2	1.98 %	1	0.99 %
Non précisé	0	0 %	3	2.97 %	0	0 %
Total	4	3.96 %	82	81.19 %	15	14.85

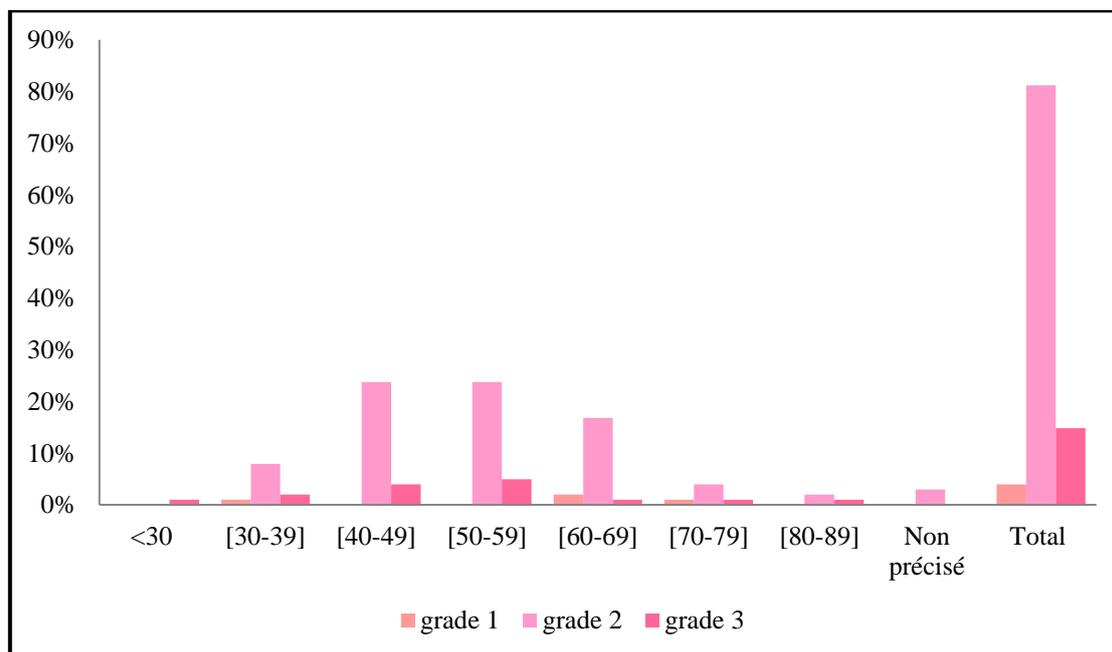


Figure 14 : Répartition en fonction du grade et de l'âge.

Nous pouvons constater que les patient(e)s comprises dans les tranches d'âge les plus touchées par le cancer du sein à savoir : De 40 à 49 ans, de 50 à 59 ans, et de 60 à 69 ans, correspondent à ceux qui sont le plus diagnostiqués avec un grade II (64,35%). Les grades I et III sont de pourcentage très faible, peu importe la tranche d'âge.

2.9. Répartition selon le type de prélèvement

Tableau 10 : Répartition selon le type de prélèvement.

Type de prélèvement	Nombre	Pourcentage
Mastectomie	66	65,35%
Tumorectomie	4	3,96 %
Biopsie	11	10,89 %
Micro-biopsie	19	18,81 %
Autopsie	1	0,99 %
Totale	101	100 %

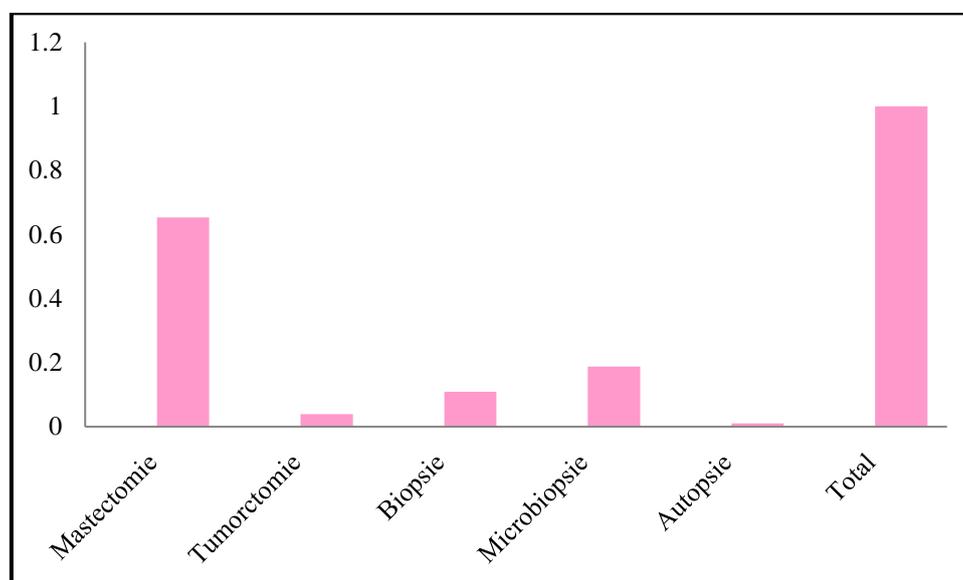


Figure 15 : Répartition selon le type de prélèvement.

Le nombre de mastectomie est largement supérieur aux autres types de prélèvements trouvés avec 66 cas enregistrés soit 65,35%, vient la micro-biopsie en seconde position avec seulement 19 cas soit 18,81%. Ces résultats sont en contradiction avec une étude tunisienne menée par *Sahraoui et al.*, (2017) ou la tumorectomie prédominait avec 90 cas enregistrés contre 59 cas de mastectomie. Ceci pourrait s'expliquer par le recours à la chirurgie conservatrice du sein probablement plus répandue en Tunisie que chez nous. Notons le cas unique d'une autopsie ou le cancer du sein a été diagnostiqué post-mortem.

2.10. Répartition selon le type histologique

Tableau 11 : Répartition selon le type histologique.

Type	Nombre	Pourcentage
Carcinome in situ	3	2,97 %
Carcinome canalaire infiltrant	71	70,3 %
Carcinome lobulaire infiltrant	17	16,83 %
Carcinome papillaire infiltrant	5	4,95 %
Carcinome mucineux infiltrant	1	0,99 %
Carcinome cribriforme infiltrant	1	0,99 %
Sarcome	2	1,98 %
Carcinome mixte : (CCI + CLI)	1	0,99 %
Totale	101	100 %

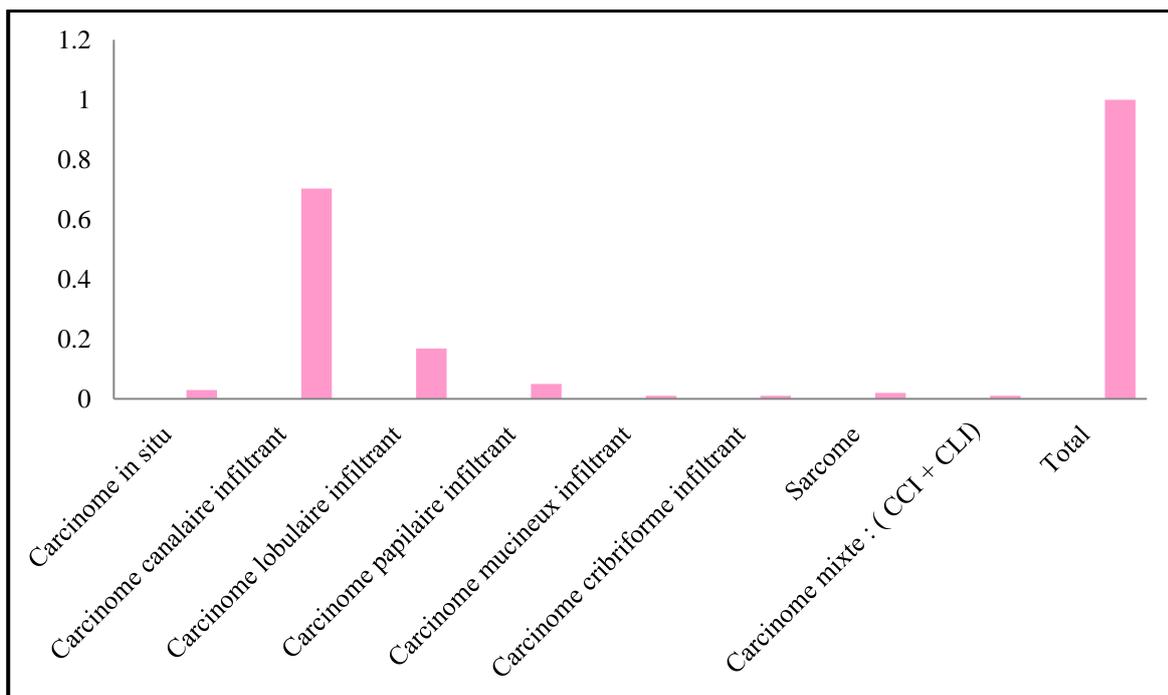


Figure 16 : Répartition selon le type histologique.

Le carcinome canalaire infiltrant représente le type le plus fréquent avec 70,3% des cas répertoriés, suivies du carcinome lobulaire infiltrant (16,83%). Ces résultats sont en corrélation avec une étude norvégienne ainsi qu'une étude nigérienne menées respectivement par *Albrektsen et al., (2010)* et *Zaki et al., (2013)* ou le carcinome canalaire représentait la majorité de tous les types histologiques du cancer du sein. Dans notre étude, les carcinomes in situ représentent une partie très faible avec

seulement 3 cas soit 2,97%. Nous notons également la présence de 2 cas de sarcomes et d'un cas de carcinome canalaire mixte (carcinome canalaire et lobulaire infiltrant)

2.11. Répartition en fonction du type histologique et de l'âge

Tableau 12: Répartition en fonction du type histologique et de l'âge.

Type	Age(ans)		<30		[30-39]		[40-49]		[50-59]		[60-69]		[70-79]		[80-89]		Non précisé	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Carcinome in situ	0	0%	1	0,99%	0	0%	0	0%	1	0,99%	1	0,99%	0	0%	0	0%	0	0%
Carcinome canalaire infiltrant	1	0,99%	8	7,92%	9	8,81%	23	2,77%	2	1,98%	4	3,96%	3	2,97%	1	0,99%	1	0,99%
Carcinome lobulaire infiltrant	0	0%	1	0,99%	5	4,95%	4	3,96%	5	4,95%	1	0,99%	0	0%	1	0,99%	1	0,99%
Carcinome papillaire infiltrant	0	0%	1	0,99%	1	0,99%	2	1,89%	1	0,99%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Carcinome mucineux infiltrant	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0,99%
Carcinome cribiforme infiltrant	0	0%	0	0%	1	0,99%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Sarcome	0	0%	0	0%	2	1,98%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Carcinome mixte : CCI + CLI	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	1	0,99%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

Pour tous les types histologiques, le nombre de cas diffère significativement selon l'âge. Pour les tranches d'âge les plus touchées par le cancer du sein à savoir : De 40 à 49 ans, de 50 à 59 ans, et de 60 à 69 ans nous pouvons constater que le carcinome canalaire infiltrant prend, et de loin, la première position, tandis que les autres types sont de pourcentage très faible. Nous pouvons également constater la prédominance du CCI chez les patient(e)s âgé(e)s de moins de 39 ans. Ce qui est en contradiction avec ce que *Chan et al., (2000)* ont rapporté. En effet selon leur étude, les carcinomes lobulaires sont plus fréquents chez la femme jeune.

2.12. Répartition selon la localisation

Tableau 13 : Répartition selon la localisation.

Localisation	Nombre	Pourcentage
Sein gauche	54	53,47 %
Sein droit	40	39,6 %
Bilatérale	1	0,99 %
Non précisée	6	5,94 %
Totale	101	100 %

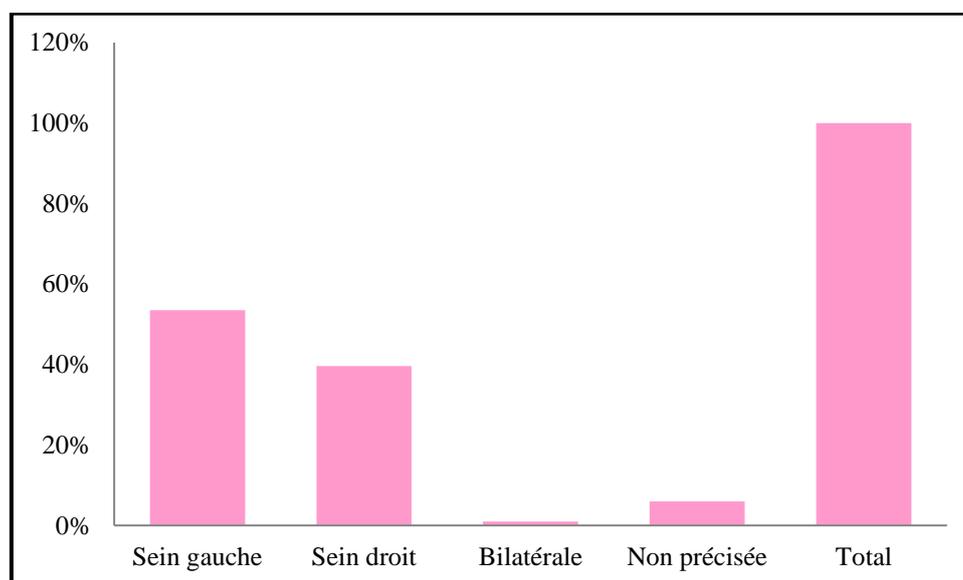


Figure 17 : Répartition selon la localisation.

Dans notre étude, et comme dans la littérature (Sahraoui et al., 2017), le sein gauche est plus fréquemment atteint que le droit. En effet, les tumeurs siégeaient au niveau du sein gauche dans 53,47% des cas et au niveau du sein droit dans 39,6%. Dans 0,99% des cas, l'atteinte était bilatérale.

2.13. Répartition selon le curage ganglionnaire

Tableau 14 : Répartition selon le curage ganglionnaire.

Curage ganglionnaire	Nombre	Pourcentage
Effectué	62	61,39 %
Non effectué	39	38,61%
Total	101	100 %

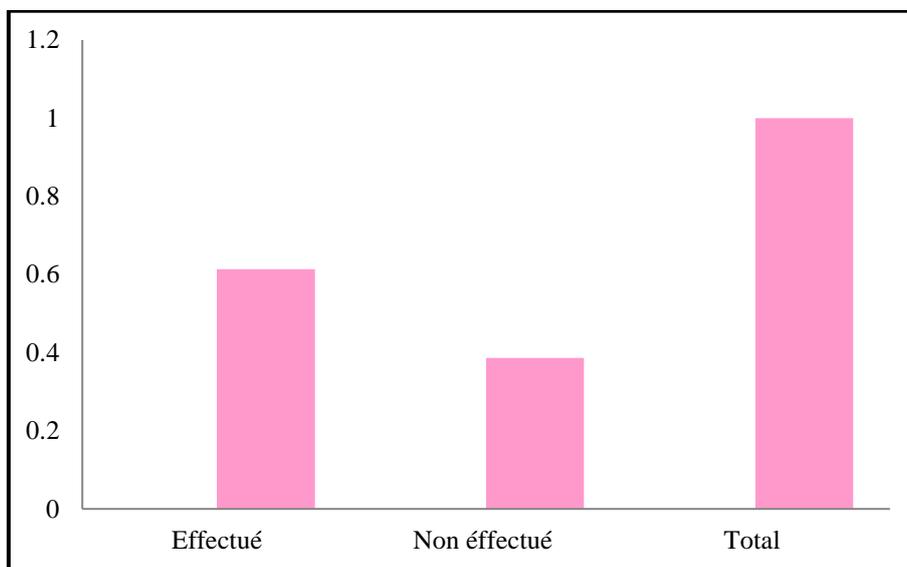


Figure 18 : Répartition selon le curage ganglionnaire.

Sur les 101 comptes rendus étudiés, 62 curages ganglionnaires ont été effectués. Les 39 cas restants sont dû au type de prélèvement effectué à savoir : Microbiopsie, biopsie, tumorectomie, ou encore une autopsie.

Tableau 15 : Répartition selon le nombre de ganglions retrouvés et envahis.

Ganglions	Nombre	Pourcentage
Ganglions retrouvés	1033	100 %
Ganglions envahis	173	16,74

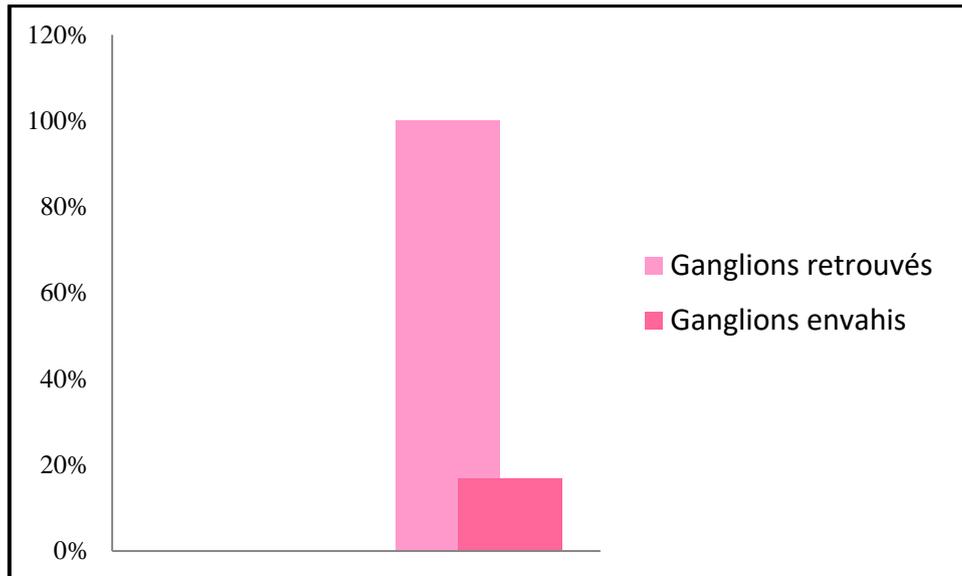


Figure 19 : Répartition selon le nombre de ganglions retrouvés et envahis

Sur les 62 curages ganglionnaires effectués, un nombre assez important de ganglions ont été enlevé. En revanche, sur un total de 1033 ganglions enlevés, un nombre très faible de 173 ganglions se sont avérés envahis, soit seulement 16,75%.

2.14. Répartition en fonction du curage ganglionnaire et du grade tumoral

Tableau 16 : Répartition en fonction du curage ganglionnaire et du grade tumoral.

Ganglions Grades	Ganglions retrouvés		Ganglions envahis	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Grade I	33	3,19 %	0	0 %
Grade II	869	84,12 %	169	16,36 %
Grade III	131	12,68 %	4	0,38 %
Total	1033	100 %	173	16,74 %

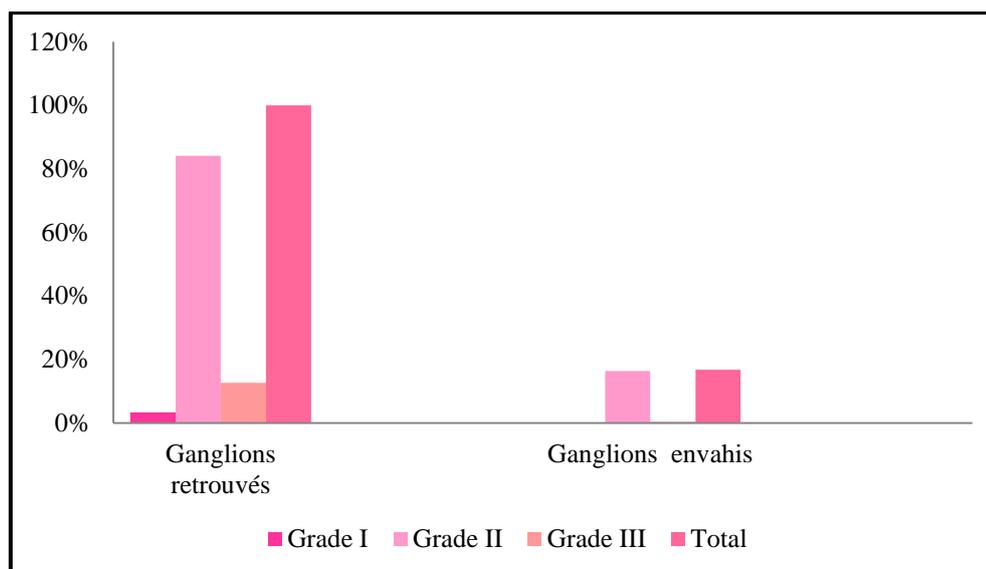


Figure 20 : Répartition en fonction du curage ganglionnaire et du grade tumoral.

Parmi les 61 curages ganglionnaires effectués, 16,36% de ganglions envahis à savoir sont de grade II, suivie de loin par seulement 0,38% de ganglions envahis de grade III et aucun de grade I. Ce qui nous mène à en déduire que, dans cette étude, les patient(e)s de grade histopathologique II sont les plus concernés par les métastases ganglionnaires.

2.15. Répartition selon la classification TNM

Sur les 101 comptes rendus étudiés, la classification TNM a été réalisée systématiquement pour les 66 mastectomies, ainsi que pour l'autopsie.

- Répartition selon la taille de la tumeur (T)

Tableau 17 : Répartition selon la taille de la tumeur.

Taille	Tx	T0	T1	T2	T3	T4	Total
Nombre	4	0	16	35	3	9	67
Pourcentage	5,97 %	0 %	23,88 %	52,24 %	4,48 %	13,43%	100 %

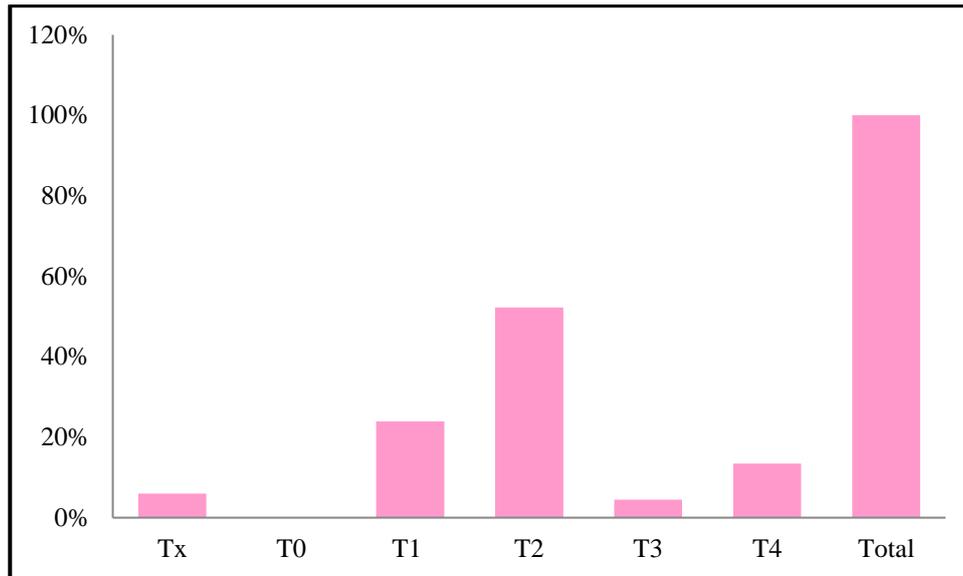


Figure 21 : Répartition selon la taille de la tumeur.

Selon la taille de la tumeur, nous remarquons que 16 individus soit 23,88 % ont une tumeur de taille inférieur ou égale à 2 cm (T1) et que plus de la moitié (52,24 %) d’entre eux ont une tumeur de taille comprise entre 2 et 5 cm (T2), alors que la classe T4 qui est la classe la plus agressive ne représente que 13,43 %.

- **Répartition selon l’atteinte des ganglions lymphatiques (N)**

Tableau 18 : Répartition selon l’atteinte des ganglions lymphatiques.

Ganglions	Nx	N0	N1	N2	N3	Total
Nombre	7	27	17	11	5	57
Pourcentage	10,45 %	40,3 %	25,37 %	16,42 %	7,46 %	100 %

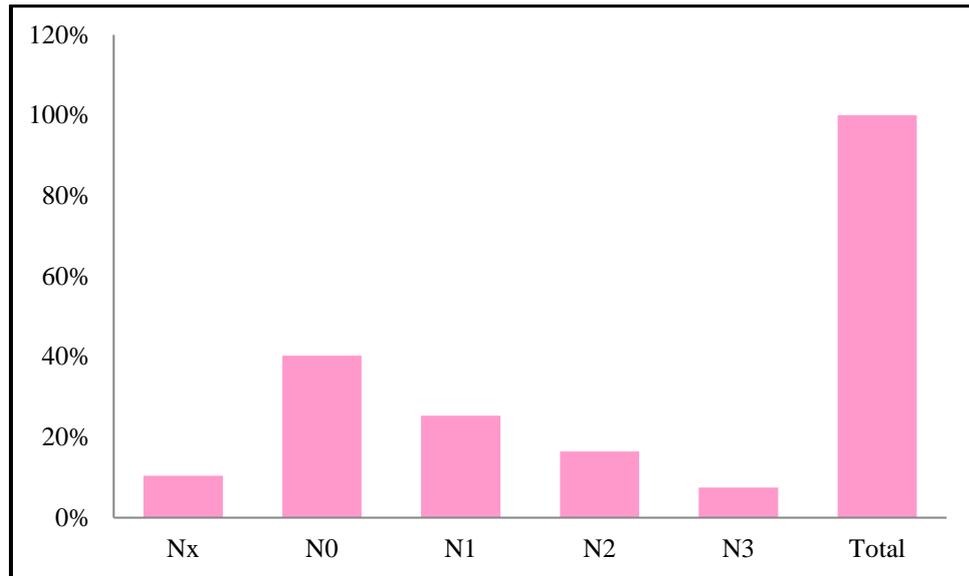


Figure 22 : Répartition selon l'atteinte des ganglions lymphatiques.

Concernant l'atteinte ganglionnaire, nous observons que dans 40,3 % des individus les ganglions n'ont pas été envahis (N0) et que 25,37 % d'entre eux ont moins de 3 ganglions atteints (N1). Tandis que 5 patients (soit 7,46%) seulement ont plus de 10 ganglions atteints (N3).

- **Répartition selon la présence de métastase à distance (M)**

Tableau 19 : Répartition selon la présence de métastase à distance

Métastase	Mx	M0	M1	Total
Nombre	60	4	3	67
Pourcentage	89,55 %	5,97 %	4,48 %	100 %

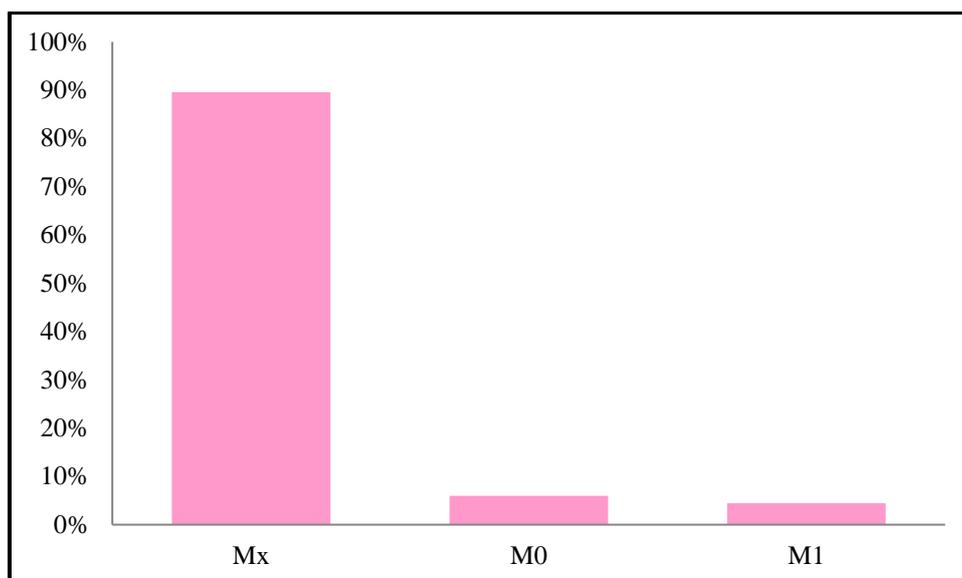


Figure 23 : Répartition selon la présence de métastase à distance.

Nous remarquons que les renseignements cliniques de 89.55 % des patients étaient insuffisant pour pouvoir les classer (Mx). Parmi les 10,45 % restants, 4 patients ne présentent pas d’extension tumorale à distance (M0) alors que chez 3 patient(e)s il a été noté la présence de métastase (M1) sans précision de la position exacte, seule exception du cas de cancer du sein de diagnostic post-mortem chez qui il a été découvert des métastases pulmonaires multiples et surrenaliennes.

2.16. État du mamelon

Tableau 20 : Répartition selon l’état du mamelon.

État du mamelon	Nombre	Pourcentage
Rétracté	19	18,81 %
Non rétracté	43	42,57 %
Maladie de Paget du mamelon	3	2,97 %
Non précisé	36	35,64 %
Total	101	100 %

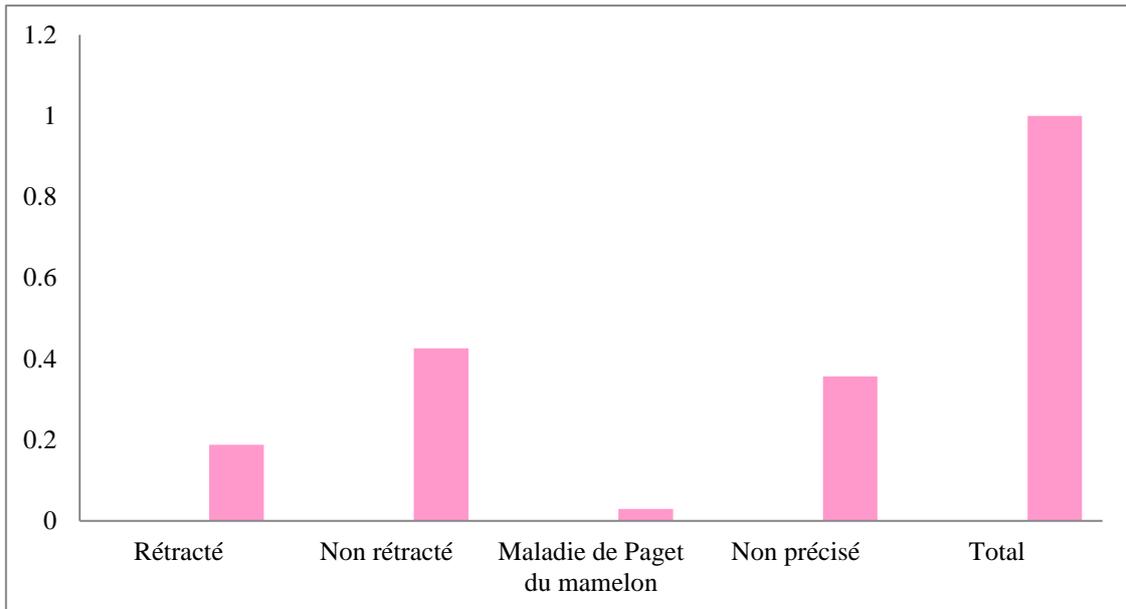


Figure 24 : Répartition selon l'état du mamelon.

Une rétraction mamelonnaire est observée chez 19 cas seulement soit 18,81%. Notons également la présence de 3 cas atteints de la maladie de Paget du mamelon qui accompagne ici, dans 2 cas rapportés, un carcinome canalaire infiltrant, et dans le 3^{ème}, un carcinome lobulaire infiltrant.

2. Résultats de l'étude transversale cas-témoin

2.1. Etudes statistiques des facteurs de risque

2.1.1. Facteurs de risque personnels

- Statut marital

Tableau 21: Répartition selon le statut marital.

Statut	Nombre	Pourcentage
Mariée	19	76 %
Célibataire	4	16 %
Non précisé	2	8 %
Total	25	100 %

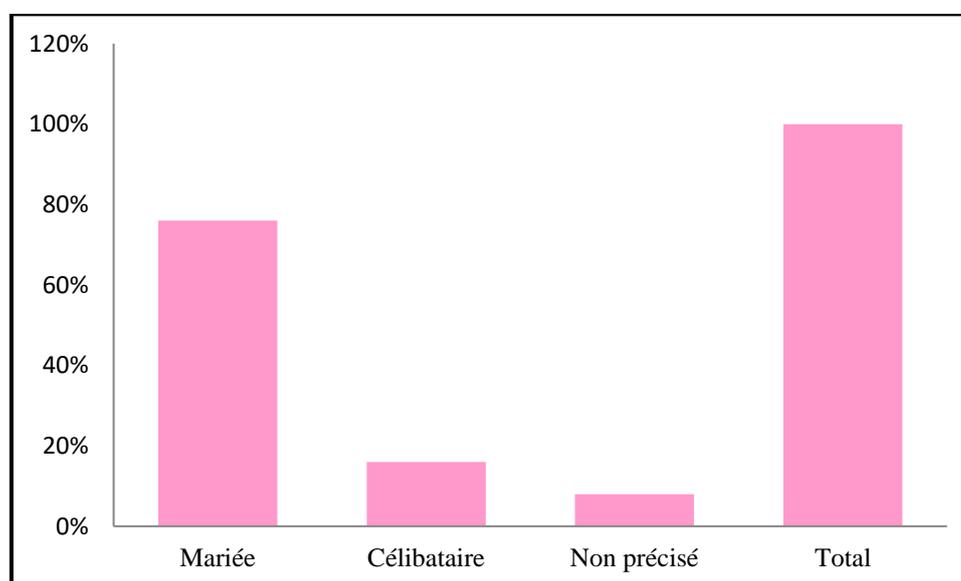


Figure 25 : Répartition selon le statut marital.

Nous pouvons clairement constater que la majorité des patientes sont mariées (76 %), et que 16 % seulement sont célibataire. Ces résultats sont en contradiction avec l'étude réalisée sur une populations de l'ouest algérien par *Senhadji (2010)*. En effet, selon leur étude les femmes célibataires sont plus susceptibles de développer un cancer du sein que les femmes mariées.

- Profession

Tableau 22 : Répartition selon la profession

Profession	Nombre	Pourcentage
Fonctionnaire	2	8 %
Femme au foyer	15	60 %
Retraitée	5	20 %
Non précisée	3	12 %
Total	25	100 %

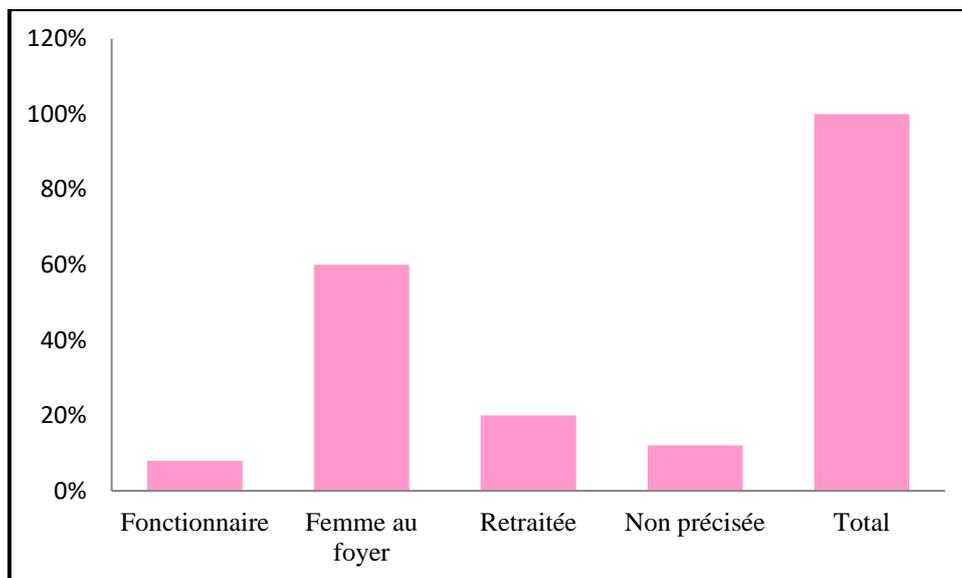


Figure 26 : Répartition selon la profession.

La répartition des patientes selon la profession a montré que plus de la moitié d'entre elles sont femmes au foyer (60%). Sur les 25 cas, seulement 2 femmes sont fonctionnaire soit 8%, travaillant en tant qu'agent de constatation ou technicienne supérieur. Ces résultats tendent à prouver que l'exposition professionnelle n'a aucun lien avec la survenu d'un cancer du sein. Cependant, l'étude de *Guénel et al., (2010)* rapportent plutôt que les infirmières, les ouvrières du textile, les femmes employées dans l'industrie chimique, et la fabrication d'autres produits minéraux non métalliques ont, quant à elle, un risque augmenté

- Antécédents personnels

Tableau 23 : Répartition selon les antécédents personnels

Antécédents personnels	Nombre	Pourcentage
Présence	13	52 %
Absence	8	32 %
Non précisés	4	16 %
Total	25	100 %

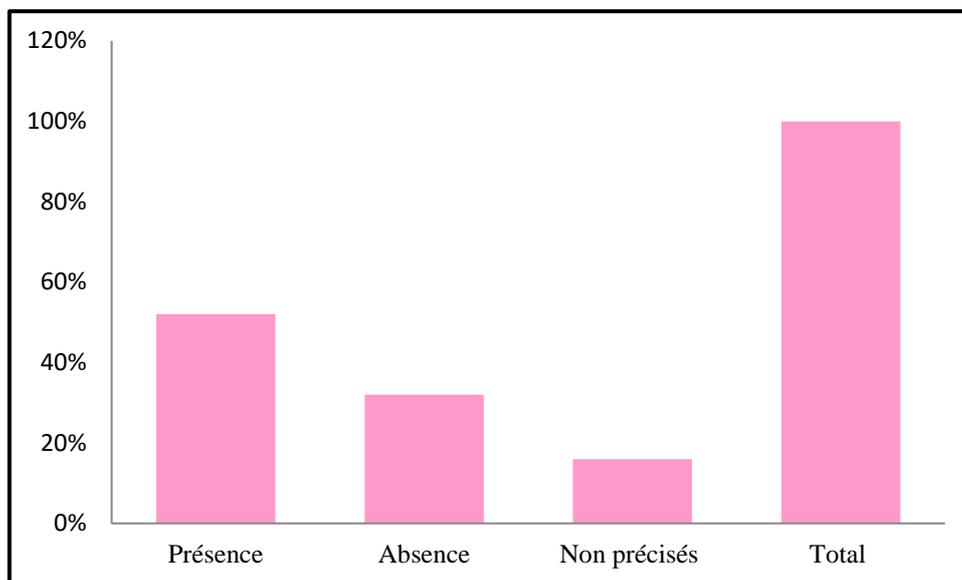


Figure 27: Répartition selon les antécédents personnels.

Parmi les 25 cas étudiés, 13 d'entre eux, soit plus de la moitié (52%), se sont révélés avoir des antécédents personnels de cancer du sein et/ou de maladies mammaires bénignes. La plupart de ces patientes possèdent des antécédents de kystes ou de nodules mammaires bénins, mais nous noterons tout de même la présence de deux cas qui ont développé antérieurement un cancer du sein controlatéral. Ainsi, nos résultats concordent avec ceux de la littérature, tel que le travail de *Khalil et al., (2016)* qui confirme que les femmes atteintes d'un cancer du sein unilatéral et traitées ont un risque accru de développer un cancer au niveau controlatéral.

2.1.2. Facteurs physiologiques

- Allaitement

Tableau 24 : Répartition selon l'allaitement.

Allaitement	Nombre	Pourcentage
+	16	64 %
-	5	20 %
Non précisé	4	16 %
Total	25	100 %

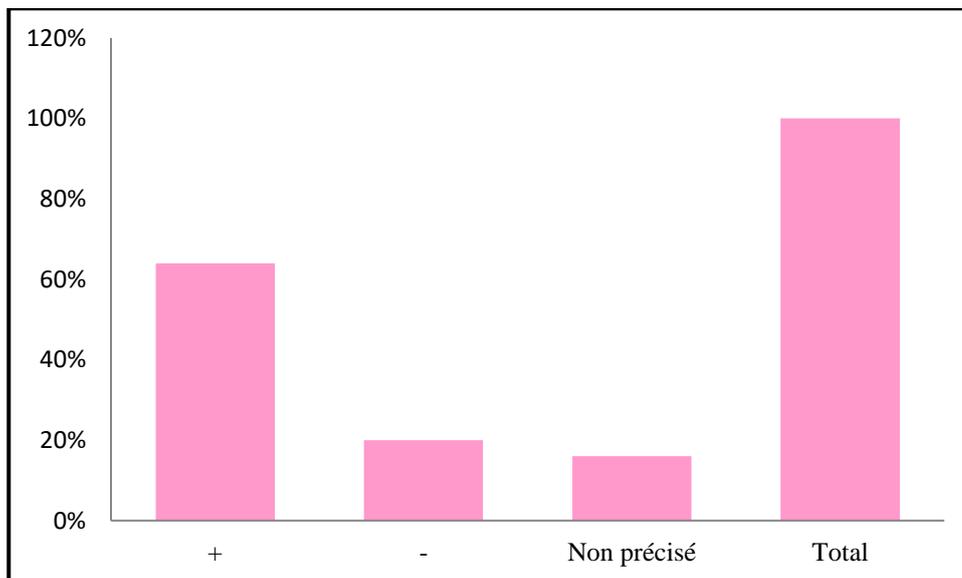


Figure 28 : Répartition selon l'allaitement.

Sur les 25 patientes, nous notons que 64 % ont allaité leurs enfants. Parmi les 5 restantes, une seule d'entre elles est mariée et n'a pas pu allaiter son dernier enfant. La durée d'allaitement n'a cependant pas été précisée. Ces résultats sont en opposition avec ceux de la littérature comme ceux de l'étude Britannique portée sur 50 000 femmes réparties sur 30 pays de *Beral et al., (2002)*, qui ont montré que le risque relatif de cancer du sein diminué de 4,5 % pour 12 mois d'allaitement.

- Statut ménopausique

Tableau 25 : Répartition selon le statut ménopausique.

Statut	Nombre	Pourcentage
Ménopausée	15	60 %
Non ménopausée	10	40 %
Total	25	100 %



Figure 29 : Répartition selon le statut ménopausique.

Sur les 25 cas de cancer du sein étudiés, 10 (40%) patientes ne sont pas ménopausées, tandis que 15 (60%) le sont. Cette légère différence de 20% vient contredire la littérature qui affirme que les femmes les plus susceptibles de développer un cancer du sein sont les femmes ménopausées de plus de 50 ans. Cependant, notre échantillon est très limité et nous ne pouvons en tirer de conclusion satisfaisante sur ce sujet.

2.1.3. Facteurs hormonaux

Tableau 26 : Répartition selon les facteurs hormonaux

Facteurs	Nombre	Pourcentage
Antécédents hormonaux (goitre, hypothyroïdie)	3	12 %
Contraceptifs oraux	8	32 %
Hormonothérapie substitutive	1	4 %
Non précisé	13	52 %
Total	25	100 %

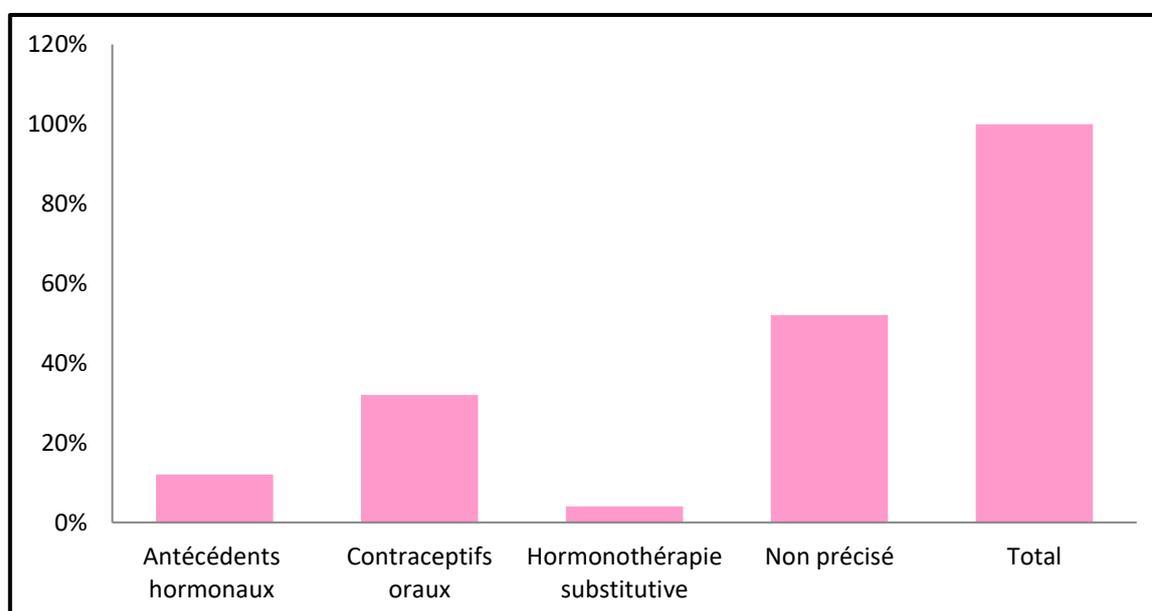


Figure 30 : Répartition selon les facteurs hormonaux.

Malheureusement, les antécédents hormonaux n'ont pas été précisés dans la majorité des cas (52%). Mais pour les 48% restants, la prise de contraception orale a été notée chez 8 patientes soit 32%.

Une étude menée par *Hunter et al.*, (2010) sur une population féminine assez jeune a montré que le risque de survenu d'un cancer du sein augmenterait légèrement avec la prise d'un certain type de contraception orale (pilule triphasique). Or, dans notre étude, la durée et le type de la contraception orale n'ont pas été précisés, d'où l'intérêt d'une recherche plus approfondi.

D'autre part, nous noterons la présence, dans notre étude, d'un cas ou une patiente a bénéficié d'une hormonothérapie substitutive.

2.1.4. Facteurs de risque liés au mode de vie

- L'obésité

Tableau 27 : Répartition selon l'obésité.

Obésité	Nombre	Pourcentage
+	9	36 %
-	11	44 %
Non précisé	5	20 %
Total	25	100 %

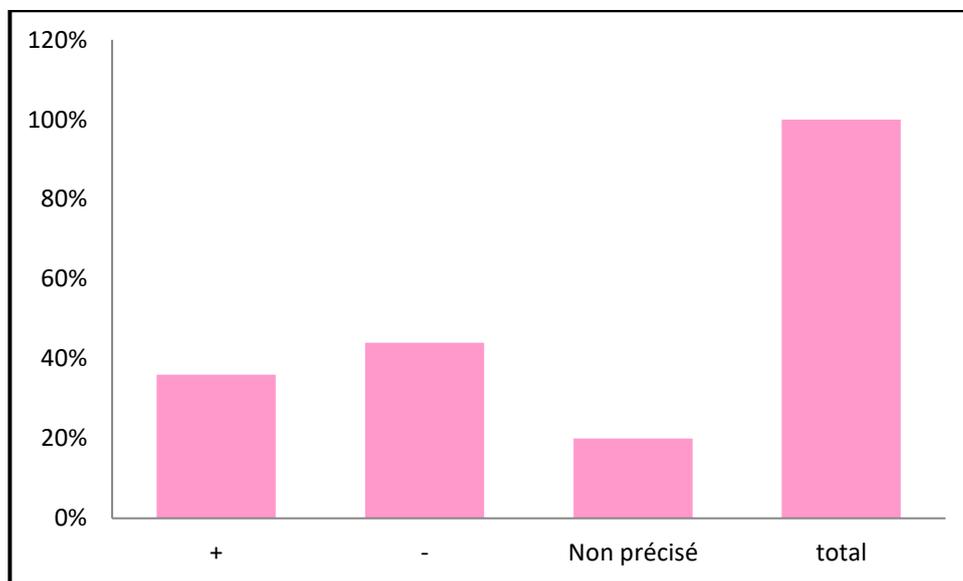


Figure 31 : Répartition selon l'obésité.

Concernant l'obésité, 9 des cas étudiés seulement sont obèses (leur IMC est ≥ 30.00 kg/ m²) alors que les 11 restants ne le sont pas. Ce léger écart ne nous permet donc pas d'affirmer ou d'infirmer que l'obésité est réellement un facteur de risque important comme cela a été prouvé dans la littérature. Telle que l'étude réalisé par *Carmichael (2006)*, qui avait monter que les femmes obèses atteintes d'un cancer du sein avaient un très mauvais pronostic même à des stades précoces du développement.

2.1.5. Antécédents familiaux

Tableau 28 : Répartition selon les antécédents familiaux.

Antécédents familiaux	Nombre	Pourcentage
De cancer du sein	3	12 %
D'autres types de cancer	6	24 %
Cancer du sein + autres types de cancer	3	12 %
Pas d'antécédents	8	32 %
Non précisés	5	20 %
Total	25	100 %

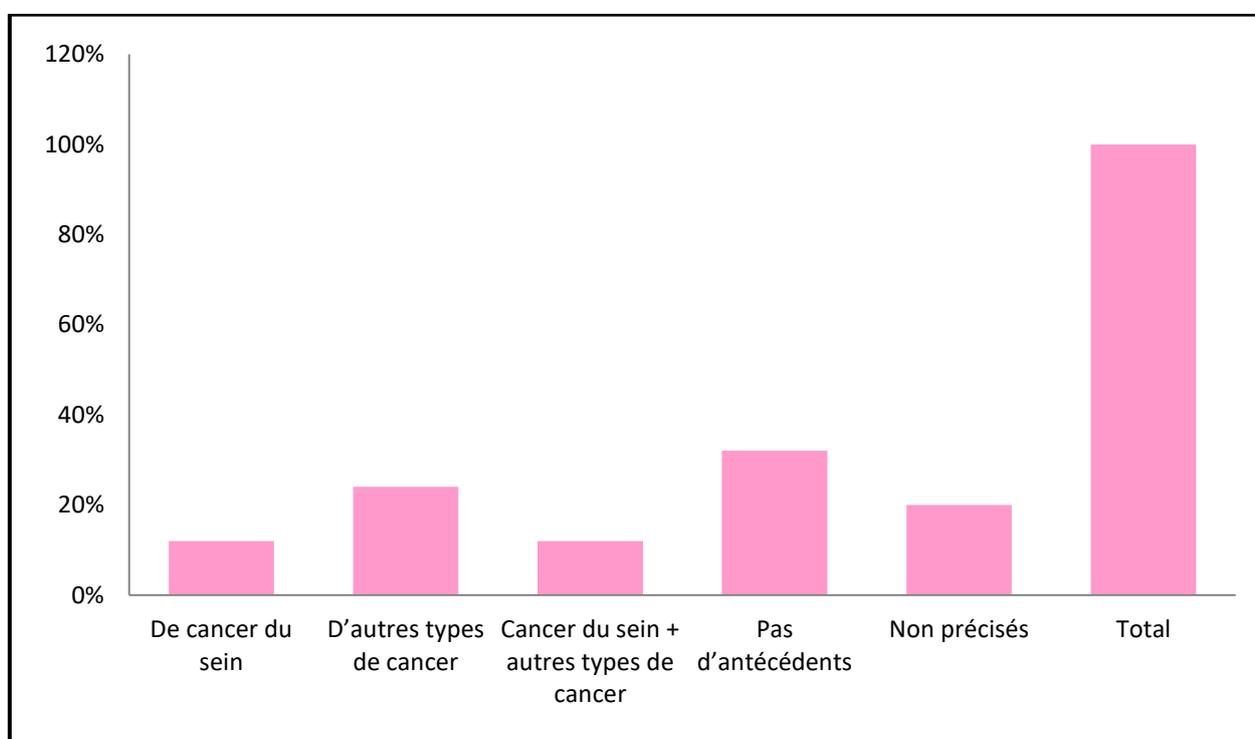


Figure 32: Répartition selon les antécédents familiaux.

Nous comptons 3 patientes présentant une histoire familiale de cancer du sein, 3 autres présentant des antécédents familiaux d'autres types de cancers, et enfin 6 possèdent aussi bien des antécédents de cancer du sein que d'autres types de cancer. Nous notons également que 8 des cas étudiés ne présentent aucun antécédent.

Au total sur les 25 patientes nous avons 6 cas (soit 24%) ayant des histoires familiales de cancer du sein. Ces résultats sont assez proches de ceux de l'étude réalisée sur une population de femmes

britanniques par *Brewer et al (2017)*. En effet, leurs résultats rapportent que 15 % des patientes présentaient des antécédents familiaux de cancer du sein.

Notant cependant, que dans notre étude 12 % des patientes avaient leurs sœurs qui été atteintes de cancer du sein alors que dans l'étude britannique 11,5% des patientes avait leur mères qui été touchées et seulement 2,6% d'entre elles avaient leurs sœurs.

Concernant la catégorie qui possède des histoires familiales d'autres types de cancers, le plus fréquent étant le cancer du foie, suivi de la leucémie et du cancer du cerveau. 20 % d'entre eux avaient des parents de premier degré qui étaient atteints.

2.2. Résultats de l'analyse génétique

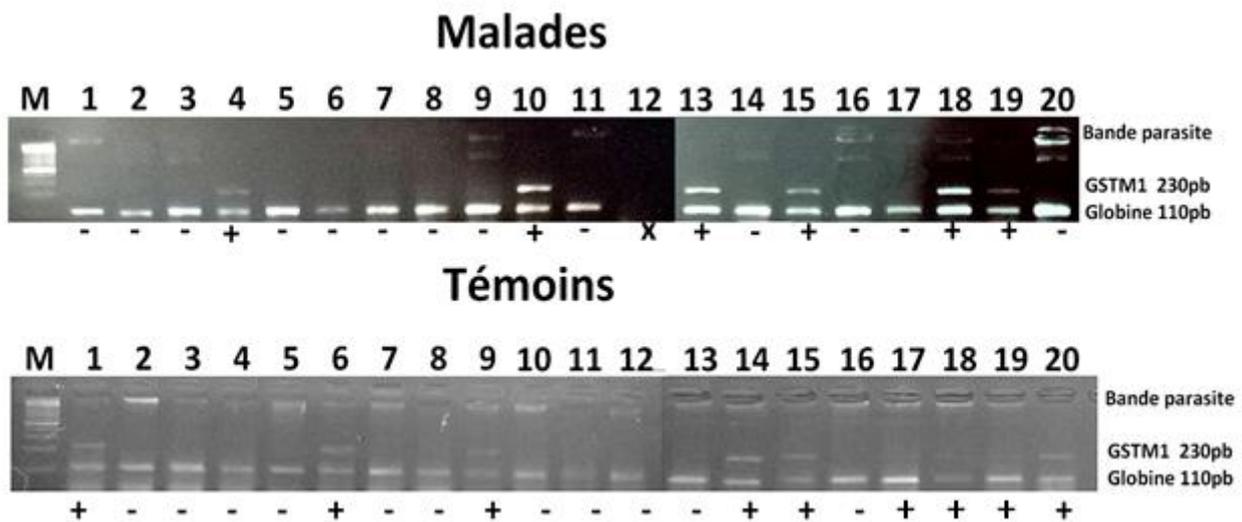


Figure 33 : Profil d'électrophorèse sur gel d'agarose (3%) des fragments après migration.

- 1-20 : sujets - M : marqueur - (-) : GSTM1-null - (+) : GSTM1 présent

Notre analyse génétique vise à identifier une possible association entre le polymorphisme du gène *GSTM1* et le cancer du sein.

La visualisation au rayon UV de la migration des fragments d'amplification du gène *GSTM1* sur le gel électrophorétique a reflété 2 bandes. La première bande, de 110pb, correspond au gène de la β -globine, tandis que la deuxième bande, de 230pb, correspond quant à elle au gène *GSTM1*. Nous noterons également la présence de quelques bandes parasites.

Tableau 29 : Répartition des patients et témoins selon leur génotype du polymorphisme du gène *GSTM1*.

		Patients		Témoins		p-value
		n	%	n	%	
Génotypes	Présent	6	30 %	9	45 %	0.2980
	Null	13	65%	11	55 %	

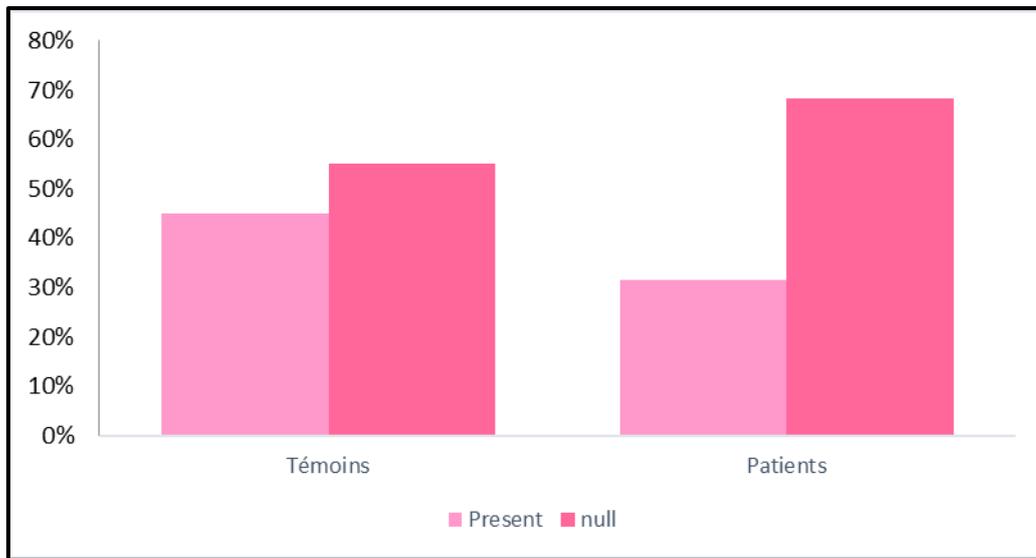


Figure 34 : Répartition des patients et témoins selon leur génotype du polymorphisme du gène *GSTM1*.

Nous noterons la réduction de l'effectif des patientes qui est passé de 20 à 19 du fait que l'un des échantillons n'a pas pu être exploité.

Les résultats respectifs des patients et témoins montrent une légère prédominance pour l'allèle null avec 65% chez les patients et 55% chez les témoins. En effet, 13 patientes ainsi que 11 témoins présentaient une délétion de du gène *GSTM1* tandis qu'il était présent chez seulement 6 patientes (30%) et 9 témoins (45%).

Tableau 30 : Recueil des fréquences génotypiques et alléliques des patients et des témoins du polymorphisme du gène *GSTM1*, rapportées dans différentes études.

N°	Référence	Ethnie	Patients					Témoins					Association
			Cohorte	Null	null (%)	Présent	Présent (%)	Cohorte	Null	null (%)	Présent	Présent (%)	
1	Bailey et al., 1998	États-Unis (Caucasien)	164	91	55,49	37	22,56	162	100	61,73	62	38,27	Non
2	Bailey et al., 1998	États-Unis(Mixte)	59	20	33,90	39	66,10	59	24	40,68	35	59,32	Non
3	Ambrosone et al., 1999	États-Unis (Caucasien)	282	145	51,42	137	48,58	343	172	50,15	171	49,85	Non
4	Amorim et al., 2002	Brésil (Mixte)	128	50	39,06	78	60,94	256	103	40,23	153	59,77	Oui
5	Chang et al., 2006	Chine (Asiatique)	189	107	56,61	82	43,39	421	227	53,92	193	45,84	Oui
6	Syamala et al., 2007	Inde (Asiatique)	347	119	34,29	228	65,71	250	63	25,20	187	74,80	Oui
7	Sakoda et al., 2008	Chine (Asiatique)	615	321	52,20	294	47,80	878	428	48,75	450	51,25	Non
8	Van Emburgh et al., 2008	États-Unis (Caucasien)	391	206	52,69	185	47,31	466	268	57,51	198	42,49	Non
9	Ramalhinho et al., 2012	Portugal (Caucasien)	101	66	65,35	35	34,65	121	45	37,19	76	62,81	Non
10	Sohail et al., 2013	Pakistan (Asiatique)	100	43	43,00	57	57,00	102	45	44,12	57	55,88	Non
11	Zgheib et al., 2013	Liban (Asiatique)	227	111	48,90	115	50,66	98	47	47,96	51	52,04	Non
12	Rangel et al., 2015	Mexique (Caucasien)	243	117	48,15	124	51,03	118	37	31,36	79	66,95	Oui
13	García-Martínez et al., 2017	Mexique (Caucasien)	927	455	49,08	472	50,92	955	422	44,19	533	55,81	Oui
14	Campos et al., 2017	Brésil (Caucasien)	123	68	55,28	55	44,72	151	74	49,01	77	50,99	Non
15	Notre étude	Algérie	19	13	68,42	6	31,58	20	11	55,00	9	45,00	Non

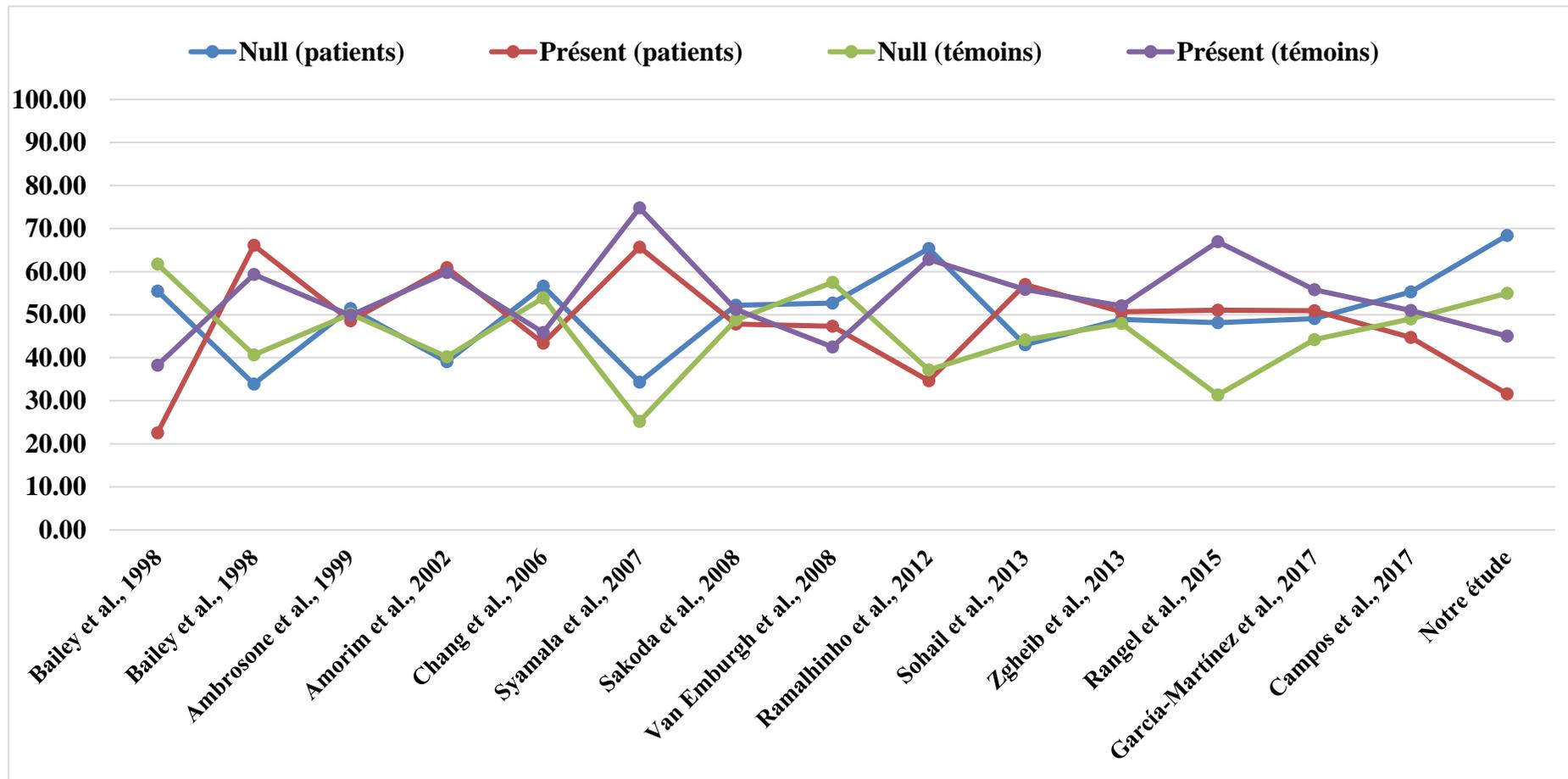


Figure 35 : Représentation graphique des fréquences génotypiques de patients et de témoins du polymorphisme du gène *GSTM1* rapportées dans différentes études.

Malgré un échantillon assez limité, nos résultats sont en accord avec toutes les études rapportant le fait que le gène *GSTM1*, et plus particulièrement le génotype *GSTM1* null n'est pas associé à un risque de survenu d'un cancer du sein. L'une des premières études cas-témoins à avoir évoqué un lien entre l'absence ou la présence du gène *GSTM1* chez les patientes atteintes d'un cancer du sein a été une étude américaine effectuée par (Bailey *et al.*, 1998). Cette dernière, a porté sur 164 femmes caucasiennes et 59 afro-américaines atteintes d'un cancer du sein invasif primaire ainsi que des témoins du même âge. Les résultats montraient clairement qu'il n'y avait aucune association entre le polymorphisme du gène *GSTM1* et le cancer du sein. Ces résultats sont en corrélation avec la majorité des études déjà effectuées précédemment et avec d'autres études publiées après celle-ci, à l'instar de (Ambrosone *et al.*, 1999), (Van Emburgh *et al.*, 2008) ou encore (Sakoda *et al.*, 2008) sur une population asiatique, qui rapportèrent que le génotype null du gène *GSTM1* n'influence pas la susceptibilité au cancer du sein, du moins pas individuellement, mais plutôt en associations avec l'allèle *GSTP1* 105-Val du gène *GSTP1*. D'une part, et dans cette même optique, une étude portugaise effectuée par (Ramalhinho *et al.*, 2012) rapporte que la combinaison entre les génotypes null du gène *GSTM1* et du gène *GSTT1* ainsi que le polymorphisme *CYP19A1* T/C augmenteraient significativement le risque de développer un cancer du sein. D'autre part, une étude pakistanaise effectuée par (Sohail *et al.*, 2013) suggère quant à elle plutôt un lien entre le génotype null du gène *GSTM1* ainsi que certains facteurs de risque comme le tabac et les antécédents familiaux de cancers du sein.

Plus récemment, d'autres études ne notant aucune association entre le polymorphisme du gène *GSTM1* et le cancer du sein ont également vu le jour tel que l'étude libanaise de (Zgheib *et al.*, 2013), et plus particulièrement, une étude brésilienne datant de 2017 effectuée par (Campos *et al.*, 2017) qui rapportait que la délétion de *GSTM1* était associée à un pronostic défavorable en précisant que cette délétion est significativement associée au grade histopathologique, avec une plus grande proportion de patients présentant des tumeurs de grade III.

Néanmoins, de nombreuses études convergent avec celle-ci ainsi que nos résultats. Effectivement, (Amorim *et al.*, 2002) rapportèrent une association entre une délétion du gène *GSTM1* et la susceptibilité au cancer du sein. (Chang *et al.*, 2006) vont quant à eux plus loin en précisant qu'une mutation au niveau de ce gène résulterait en un stress oxydatif et serait critique pour le développement d'un cancer du sein. D'autre part, dans une étude indienne, (Syamala *et al.*, 2007) ont constaté une association entre la délétion du gène *GSTM1* et les cancers du sein uniquement familiaux tandis que la délétion du gène *GSTT1* serait, quant à elle, associée aux cancers du sein sporadiques.

De plus récentes études, effectuées par (*Rangel et al., 2015*) ainsi que (*García-Martínez et al., 2017*) ont également démontré une association entre le génotype *GSTM1* null et le cancer du sein. En réalité, une délétion homozygote (génotype null) de *GSTM1* ou *GSTT1* s'est avérée être associée à un manque de l'activité enzymatique correspondante et qui est nécessaire au mécanisme de détoxification.

Enfin, nos résultats montrent une distribution similaire des patients à celles rapportées dans les populations de ces études avec une fréquence élevée du génotype *GSTM1* null. Cependant, cette même fréquence est légèrement inférieure dans la population indienne de l'étude de (*Syamala et al., 2007*). Ceci peut être dû à une différence au niveau des origines ethniques et/ou géographiques ou à une erreur lors de la sélection des sujets pour l'étude. Quant aux témoins, on observe une distribution rapportée dans les populations de ces études différentes avec cette fois-ci, une fréquence assez basse du génotype *GSTM1* null dans dix études contrairement à notre cohorte issue de la population générale prise comme témoin ainsi qu'aux quatre études restantes où il prédomine.

Conclusion et Perspectives

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent de la femme en Algérie ainsi que dans le monde, et le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter dans notre pays. De nos jours, il est considéré comme un véritable problème de santé public.

Bien que notre étude statistique, portant sur 101 patient(e)s atteint(e)s d'un cancer du sein, ait ses propres limites quant à l'effectif assez faible de notre population d'étude, elle fournit néanmoins des informations utiles concernant les facteurs de risques ainsi que les paramètres histologiques impliqués dans le développement d'un cancer du sein, tels que l'âge (50 ans et plus), le sexe (féminin), les antécédents personnels, hormonaux, et familiaux, le statut ménopausique, ainsi que, de manière contradictoire avec la littérature, l'allaitement, le statut marital, ainsi que la profession.

D'autre part, nos résultats nous ont également indiqué que la majorité des cancers du sein sont des carcinomes canaux infiltrant, modérément agressif avec un grade histopronostique II. Ces résultats peuvent être améliorés par un diagnostic précoce pouvant mener à un traitement adapté et efficace. En effet, Aujourd'hui, il existe de nombreuses approches comme la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, l'hormonothérapie et, récemment, la thérapie génique.

Nous avons également voulu, à travers ce modeste travail, essayer de déterminer d'éventuelles corrélations entre l'absence du gène *GSTM1* et la survenue d'un cancer du sein. Le génotypage des 19 patientes ainsi que des 20 témoins et leurs fréquences alléliques ne montrent aucun effet sur la susceptibilité de la maladie et n'y seraient donc pas associé. Cependant, la taille réduite de notre échantillon nous ne permet pas de considérer nos résultats comme concluants.

En somme, en Algérie, malgré sa forte incidence, la sensibilisation au cancer du sein reste limitée et les campagnes de dépistages ne sont pas régulièrement établies. C'est pour cela qu'en perspective, nous suggérons la mise en place de campagnes de sensibilisation et de dépistage dans tout le territoire algérien, ce qui pourrait éventuellement permettre non seulement d'informer la population sur cette maladie mais aussi d'abaisser très significativement le taux de mortalité en effectuant des diagnostics précoces.

Enfin, l'élargissement et la diversification de l'échantillon afin de mettre en place une étude génétique élargis à de nombreux facteurs de risques intervenant dans le développement d'un cancer du sein pourrait contribuer à mieux déterminer des éléments génétiques de susceptibilité.

Références bibliographiques

- Adam, C., Petit, T. (2014):** Mémento De Pathologie.
- Agnese, D.M., Pollock, R.E.(2016) :** Breast Cancer Genetic Counseling: A Surgeon's Perspective.
- Albrektsen, G., Heuch, I., Thoresen, S.Ø.(2010):** Histological type and grade of breast cancer tumors by parity, age at birth, and time since birth: a register-based study in Norway. *BMC Cancer* 10, 226.
- Ambrosone CB, Coles BF, Freudenheim JL, Shields PG. (1999):**Glutathione-Stransferase (GSTM1) genetic polymorphisms do not affect human breast cancer risk, regardless of dietary antioxidants. *J Nutr.* Vol 129: 565–568.
- American Joint Committee on cancer (AJCC). (2017) :-** What is Cancer Staging?.
URL:<https://cancerstaging.org/references-tools/Pages/What-is-Cancer-Staging.aspx>
- Anderson, B.O., Lipscomb, J., Murillo, R.H., Thomas, D.B. (2015) :** Breast Cancer, in: Gelband, H., Jha, P., Sankaranarayanan, R., Horton, S. (Eds.), *Cancer: Disease Control Priorities, Vol 3. The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank, Washington (DC).*
- Apostolou, P., Fostira, F.(2013):.**Hereditary Breast Cancer: The Era of New Susceptibility Genes. *BioMed Res.*
- Aronowitz, R.A.(2007) :** Unnatural history: Breast cancer and American society. Cambridge University Press.
- Bailey LR, Roodi N, Verrier CS, Yee CJ, Dupont WD, Parl FF. (1998) :** Breast cancer and CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms: evidence of a lack of association in Caucasians and African Americans. *Cancer Res.* Vol 1:65–70.
- Barroso-Sousa, R., Metzger-Filho, O.(2016):** Differences between invasive lobular and invasive ductal carcinoma of the breast: results and therapeutic implications. *Ther. Adv. Med. Oncol.* Vol 8: 261–266.
- Beral, V., Bull, D., Doll, R., Peto, R.(2002) :**Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The Lancet* Vol 360: 187–195.
- Borgen, P.(2000) :** Breast Cancer in the 20th Century: Quest for the Ideal Therapy. *Ochsner J.* Vol 2: 5–9.
- Brewer, H., Jones, M., Schoemaker, M., Ashworth, A., J Swerdlow, A.(2017) :** Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res. Treat.* Vol 165.

- Brinton, L.A., Richesson, D., Leitzmann, M.F., Gierach, G.L., Schatzkin, A., Mouw, T., Hollenbeck, A.R., Lacey, J.V.(2008):** Menopausal Hormone Therapy and Breast Cancer Risk in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.* Vol 17: 3150–3160.
- Brinton, L.A., Richesson, D.A., Gierach, G.L., Lacey, J.V., Park, Y., Hollenbeck, A.R., Schatzkin, A. (2008):** Prospective Evaluation of Risk Factors for Male Breast Cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* Vol 100: 1477–1481.
- Camilo, A.(2016) :** Ménonto de pathologie, 4ème édition. ed. Vernazobres Grego.
- Campos, C.Z., Guembarovski, R.L., Oliveira, C.E.C. de, Hirata, B.K.B., Vitiello, G.A.F., Dias, F.L., Hiroki, C.H., Watanabe, M.A.E., Mazzuco, T.L.(2018) :** Glutathione S-transferases deletions may act as prognosis and therapeutic markers in breast cancer. *Clin. Exp. Med.* Vol 18: 27–35.
- Carmichael, A.R.(2006):**Review article: Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* Vol 113:1160–1166.
- Chan, A., Pintilie, M., Vallis, K., Girourd, C., Goss, P.(2000):** Breast cancer in women \leq 35 years: review of 1002 cases from a single institution. *Ann. Oncol.* Vol 11: 1255–1262.
- Chang TW, Wang SM, Guo YL, Tsai PC, Huang CJ, Huang W.(2006):**Glutathione S-transferase polymorphisms associated with risk of breast cancer in southern Taiwan. *Breast.* Vol 6:754–761.
- Chen, X., Liu, L., Wang, Y., Liu, B., Zeng, D., Jin, Q., Li, M., Zhang, D., Liu, Q., Xie, H.(2016):** Identification of breast cancer recurrence risk factors based on functional pathways in tumor and normal tissues. *Oncotarget* Vol 8: 20679–20694.
- Chiquette, J., Hogue, J.-C.(2014) :**La sénologie au quotidien les défis mammaires en pratique courante. CHU Qué. - Cent. Mal. Sein Deschênes-Fabia - Hôp. St-Sacrement.
- Cooper, G.M.(2000):**The Development and Causes of Cancer.
- Da Fonte de Amorim L, Rossini A, Mendonça G, et al.(2002) :**CYP1A1, GSTM1, and GSTT1 polymorphisms and breast cancer risk in Brazilian women. *Cancer Lett.* Vol 2: 179–186.
- Dadoune, J.-P., Hadjiisky, P., Siffroi, J.-P. (1990):** Histologie.
- Delouis.(2017):**Glande mammaire : histologie.URL :
<http://www.vetopsy.fr/reproduction/lactation/glandes-mammaires-histologie.php>
- Demmer, B.(2013):**Les stades du cancer du sein. URL: <http://www.medisite.fr/cancer-les-stades-du-sein:> 363647–38942.

- Doru, P.(2017):**What to Know About Breast Cancer Symptoms.
URL:<https://www.verywell.com/symptoms-of-breast-cancer-430640>.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F.(2015):**Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer* Vol 136.
- Ferreira, L.M.(2017):**Skin Irritation or Dimpling | Symptoms of Breast Cancer | News. *Breast Cancer News*.
- Fournier, A., Touillaud, M., Clavel-Chapelon, F.(2008):**Facteurs de risque de cancer du sein. 30° Journ. Société Fr. Sénologie Pathol. Mammaire Journ. Baule FRA 2008-11-05 *Prév. Cancer Sein Mythe Ou Réalité*Breast Cancer Prev. Myth Real.
- García-Martínez, A., Gamboa-Loira, B., Tejero, M.E., Sierra-Santoyo, A., Cebrián, M.E., López-Carrillo, L.(2017) :**CYP1A1, CYP1B1, GSTM1 and GSTT1 genetic variants and breast cancer risk in Mexican women. *Salud Pública México* Vol 59: 540–547.
- Ghanem, S., Khoyaali, S., Naciri, S., Glaoui, M., Mesmoudi, M., Errihani, H.(2013):** Une tumeur rare et distincte du cancer du sein: le carcinosarcome, à propos de huit cas et revue de la littérature. *Pan Afr. Med. J.* Vol 14.
- Ghoncheh, M., Pournamdar, Z., Salehiniya, H.(2016).** Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac. J. Cancer Prev. APJCP* Vol 17: 43–46.
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration.(2017):** Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* Vol 3: 524.
- GLOBOCAN.(2012):**Fact Sheets by Cancer.
URL:http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- Godet, I., Gilkes, D.M.(2017):** BRCA1 and BRCA2 mutations and treatment strategies for breast cancer. *Integr. Cancer Sci. Ther.* Vol 4.
- Guénel, P., Anger, A., Bachelet, D., Cordina, E., Villeneuve, S.(2010):**Facteurs de risque professionnels et environnementaux des cancers du sein.
- Habdous, M., Siest, G., Herbeth, B., Vincent-Viry, M., Visvikis, S.(2004) :** Polymorphismes des glutathion S-transférases et pathologies humaines : bilan des études épidémiologiques. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* Vol 62: 15–24.

- Holland, R., Peterse, J.L., Millis, R.R., Eusebi, V., Faverly, D., Zafrani, B.(1994):**Ductal carcinoma in situ: a proposal for a new classification. Presented at the Seminars in diagnostic pathology: 167–180.
- Huizen, J.(2016) :**Breast cancer: Lumps, causes, risk factors.
URL:<https://www.medicalnewstoday.com/articles/313490>.
- Hultborn, R., Hanson, C., Köpf, I., Verbiene, I., Warnhammar, E., Weimarck, A.(1997):** Prevalence of Klinefelter’s syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res.* Vol 17: 4293–4297.
- Hunter, D.J., Colditz, G.A., Hankinson, S.E., Malspeis, S., Spiegelman, D., Chen, W., Stampfer, M.J., Willett, W.C.(2010) :** Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women.
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care.(2017):** Breast cancer: Overview. PubMed Health.
- Jamin, C.(2011) :** Effets des facteurs de reproduction sur le risque de cancer du sein : revoir les croyances.
- Jaramillo-Rangel G, Ortega-Martinez M, Cerda-Flores RM, BarreraSaldana HA. (2015) :** Polymorphisms in GSTM1, GSTT1, GSTP1, and GSTM3 genes and breast cancer risk in northeastern Mexico. *Genet Mol Res.* Vol 2: 6465–6471.
- Junqueira, L., Carneiro, J., Kelley, R.(2007):** Basic Histology. Appleton Lange Norwalk Conn.
- Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., Starosławska, E.(2015):** Breast cancer risk factors. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* Vol 14: 196–202.
- Key, T., Reeves, G., Roddam, A., Helzlsouer, K., Alberg, A., Rollison, D., Dorgan, J., Brinton, L.(2011) :** Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies. *Br. J. Cancer* 105–709.
- Khalil, A.I., Bendahhou, K., Mestaghanmi, H., Saile, R., Benider, A.(2016):**Cancer du sein bilatéral synchrone: expériences du centre Mohammed VI pour le traitement des cancers CHU Ibn Rochd Casablanca. *Pan Afr. Med. J.* Vol 25.
- Konan, S.(2016) :** Intérêt clinique du CA 15-3 dans la détection précoce des récidives de cancer du sien localement avancé. Université de Bourgogne.
- Lakhtakia, R.(2014) :** A Brief History of Breast Cancer. *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* Vol 14: 166–169.
- Le Caignec, C.(2000) :** Prédispositions au cancer du sein et/ou de l’ovaire. Université Henry Poincaré - NANCY 1.

- Le corgne, A.(2016) :** Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein, après chirurgie mammaire. Université de Bourgogne.
- Le Monde.(2016):**Cancer : explosion du nombre de décès chez les femmes. **URL:**Le Monde.fr.
- Lecarpentier, J.(2012):** Étude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé. Université Paris Sud - Paris XI, France.
- Lips, E.H., Mulder, L., Oonk, A., van der Kolk, L.E., Hogervorst, F.B.L., Imholz, A.L.T., Wesseling, J., Rodenhuis, S., Nederlof, P.M.(2013):** Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. *Br. J. Cancer*, Vol 10: 2172–2177.
- Lynch, Julie A., Venne, V.,Berse B. (2015):**Genetic tests to identify risk for breast cancer in *Seminars in oncology nursing*,WB Saunders, Vol. 31, no. 2 : 100-107.
- Macon, M.B., Fenton, S.E.(2013) :**Endocrine Disruptors and the Breast: Early Life Effects and Later Life Disease. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, Vol 18: 43–61.
- Maehama, T., Dixon, J.E.(1998):**The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3, 4, 5-trisphosphate. *J. Biol. Chem.* Vol 273 : 13375–13378.
- Mahnane, A., Hamdi Cherif, M.(2012):** Épidémiologie du cancer du sein en Algérie. *Registre du cancer de Setif*.
- Marieb, E.N., Hoehn, K.(2007):** Human anatomy & physiology. Pearson Education / 1118–1120.
- Masson, G. (1940):** Physiologie de la glande mammaire. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* Vol 4: 138–143.
- Mathelin, C.(2016):** L'examen clinique des seins. *Médecine Thérapeutique*, Vol 22: 374–381.
- Meister, K., Morgan, J.(2000):** Risk Factors for Breast Cancer.*Am Cncl on Science, Health*
- Menezes, G.L., Knuttel, F.M., Stehouwer, B.L., Pijnappel, R.M., van den Bosch, M.A.(2014):**Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World J. Clin. Oncol.* Vol 5: 61–70.
- Miller SA, DykesD D, Polesky H F.(1988):** A Simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *NucleicAcidsResearch* : 1215.
- Monge, M., Bergeron, C., Lacroix, I., Olichon, D., Schlageter, M.-H.(2006):**Cancérologie et biologie : marqueurs tumoraux organe par organe., Elsevier Masson SAS. ed. Muriel Chabert.
- Montazeri, A., Vahdaninia, M., Harirchi, I., Harirchi, A.M., Sajadian, A., Khaleghi, F., Ebrahimi, M., Haghighat, S., Jarvandi, S.(2008) :**Breast cancer : need for greater women awareness of warning signs and effective screening methods. *Asia pacificfamily. medicine*.

- Narod, S.A., Foulkes, W.D.(2004)** :BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nature Review Cancer*, Vol 4: 665.
- National Cancer Institute (2018)**:Breast Cancer Treatment. Cancer Institute. **URL:**
https://www.cancer.gov/types/breast/patient/breast-treatment-pdq#section/_148.
- NBCF.(2017)** : Breast Cancer Facts : The National Breast Cancer Foundation.
URL:<http://www.nationalbreastcancer.org/breast-cancer-facts>.
- NBOCC. (2009)**: Breast cancer risk factors: a review of the evidence.
- OMS.(2012)**: Women’s cancer fact sheets.
URL:http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- Parthasarathy, V., Rathnam, U.(2012)** :Nipple Discharge: An Early Warning Sign of Breast Cancer. *International Journalof PreventiveMedicine*, Vol 3: 810–814.
- PDQ Adult Treatment Editorial Board.(2002)** : Breast Cancer Treatment: Patient Version, in: PDQ Cancer Information Summaries. National Cancer Institute (US), Bethesda (MD).
- Pearson, W.R., Vorachek, W.R., Xu, S.J., Berger, R., Hart, I., Vannais, D., Patterson, D. (1993)** :Identification of class-mu glutathione transferase genes GSTM1-GSTM5 on human chromosome 1p13. *American Journal of Human Genetics*, Vol 53 : 220–233.
- Petrucci, N., Daly, M.B., Pal, T.(2016)** :BRCA1- andBRCA2-Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer, *GeneReviews*. University of Washington, Seattle (WA).
- Plan national cancer.(2014)** : Plan national cancer 2015-2019 : nouvelle vision stratégique centrée sur le malade.
- Benahsen, K.(2016)** : Les tumeurs du sein. Sevice d'anatomie pathologique Chu Iben badis Constantine.
- Rakha, E.A., Reis-Filho, J.S., Baehner, F., Dabbs, D.J., Decker, T., Eusebi, V., Fox, S.B., Ichihara, S., Jacquemier, J., Lakhani, S.R., Palacios, J., Richardson, A.L., Schnitt, S.J., Schmitt, F.C., Tan, P.-H., Tse, G.M., Badve, S., Ellis, I.O.(2010)** : Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res*. Vol 12 : 207.
- Ramalhinho AC, Fonseca-Moutinho JA, Breitenfeld Granadeiro LA. (2012)** : Positive association of polymorphisms in estrogen biosynthesis gene, CYP19A1, and metabolism, GST, in breast cancer susceptibility. *DNA Cell Biol*. Vol 6: 1100–1106.
- Registre du cancer de Constantine.(2014)** : Rapport : Registre du cancer de population de la wilaya de Constantine Année 2014. Serviced’épidémiologie médecine préventive CHU Benbadis Constantine Algérie.

- Renehan, A.G., Soerjomataram, I., Tyson, M., Egger, M., Zwahlen, M., Coebergh, J.W., Buchan, I.(2010)** : Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int. J. Cancer* Vol 3: 692–702.
- Retief, F.P., Cilliers, L.(2011)** :Breast cancer in antiquity. *SAMJ South Afr. Med. J.*, Vol 8: 513–515.
- Richard G. Margolese, Gabriel N. Hortobagyi, Thomas A. Buchholz.(2003)**: Diagnosis and Screening. Hamilton (ON): BC Decker.Vol 6.
- Rinaldi, S., Peeters, P., Bezemer, I., Dossus, L., Biessy, C., Sacerdote, C., Berrino, F., Panico, S., Palli, D., Tumino, R.(2006)** :Relationship of alcohol intake and sex steroid concentrations in blood in pre-and post-menopausal women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Causes Control*, Vol 8: 1033–1043.
- Sahraoui, G., Khanchel, F., Chelbi, E. (2017)**:Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon tunisien. *Pan Afr. Med. J.*
- Sakoda LC, Blackston CR, Xue K, et al. (2008)** : Glutathione S-transferase M1 and P1 polymorphisms and risk of breast cancer and fibrocystic breast conditions in Chinese women. *Breast Cancer Res Treat.* Vol 1: 143–155.
- Sancho-Garnier, H.(2013)** : Epidémiologie des cancers gynécologiques: utérus, ovaire, vulve, vagin. *Cancers Gynécologiques Pelviens Elsevier Masson Paris* : 85–99.
- Sando, Z., Fouogue Tsuala, J., Florent, F.Y., Hortence Fouedjio, J., Telesphore Mboudou, E., Jean louis, E.(2014)** :Profile of breast and gynecological cancers in Yaoundé--Cameroon. *Pan Afr. Med. J.* : 28.
- Schnitt, S.J.(2003)** :Benign breast disease and breast cancer risk: morphology and beyond. *Am. J. Surg. Pathol*,Vol: 6 : 836–841.
- Schwegler, J.S.(2011)** : Der Mensch-Anatomie und Physiologie. Georg Thieme Verlag.
- Senhadji, R., Kébir, F.Z.E.(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. *J. Afr. Cancer Afr. J. Cancer*, Vol 2: 72–76.
- Sequeiros, J., Guimarães, B.(2009)** :Definitions of genetic testing.
- Séradour, B.(2007)** : Le dépistage du cancer du sein:: Un enjeu de santé publique. Springer Science & Business Media. Vol 2.
- Sharma, G.N., Dave, R., Sanadya, J., Sharma, P., Sharma, K.K.(2010)**: Various types and management of breast cancer : an overview. *J. Adv. Pharm. Technol. Res.* Vol 2: 109–126.
- Sherwood, L.(2011)** :Fundamentals of human physiology. Cengage Learning : 228-259

- Shim, E., Song, S.E., Seo, B.K., Kim, Y.-S., Son, G.S.(2013)** :Lymphoma Affecting the Breast: A Pictorial Review of Multimodal Imaging Findings. *J. Breast Cancer*, Vol 3: 254–265.
- Shiovitz, S., Korde, L.A.(2015)** :Genetics of breast cancer: a topic in evolution. *Ann. Oncol*, Vol 3 : 1291–1299.
- Sohail A, Kanwal N, Ali M, et al.(2013)** : Effects of glutathione-S-transferase polymorphisms on the risk of breast cancer: a population-based casecontrol study in Pakistan. *Environ Toxicol Pharmacol*. Vol 2: 143–15.
- Sørli, T., Perou, C.M., Tibshirani, R., Aas, T., Geisler, S., Johnsen, H., Hastie, T., Eisen, M.B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S.S.(2001)** :Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci*, Vol 19: 10869–10874.
- Sull, J.W., Ohrr, H., Kang, D.R., Nam, C.M.(2004)** : Glutathione S-transferase M1 status and breast cancer risk: a meta-analysis. *Yonsei Med. J.*, Vol 4: 683–689.
- Syamala VS, Sreeja L, Syamala V, et al. (2008)** : Influence of germline polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and GSTP1 in familial versus sporadic breast cancer susceptibility and survival. *Fam Cancer*. Vol 3: 213–220.
- Travis, R.C., Key, T.J.(2003)**: Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res. BCR*, Vol5 :239–247.
- Van Emburgh BO, Hu JJ, Levine EA, et al.(2008)** : Polymorphisms in CYP1B1, GSTM1, GSTT1 and GSTP1, and susceptibility to breast cancer. *Oncol Rep*. Vol 5: 1311–1321.
- Walavalkar, V., Khan, A., Kandil, D.(2015)** : Familial Breast Cancer and Genetic Predisposition in Breast Cancer, in: *Precision Molecular Pathology of Breast Cancer*. Springer: 15–37.
- Wang YP, Roe B, Pearson WR. (1998)**: Characterization of the human class mu glutathione transferase gene cluster and the GSTM1 deletion, *J. Biol. Chem*. Vol 6: 3517-3527
- Winslow, T.(2012)** :Ductal and Lobular Carcinoma In Situ *Natl. Cancer Inst*.
- Yamauchi, H., Woodward, W.A., Valero, V., Alvarez, R.H., Lucci, A., Buchholz, T.A., Iwamoto, T., Krishnamurthy, S., Yang, W., Reuben, J.M., Hortobágyi, G.N., Ueno, N.T.(2012)** : Inflammatory Breast Cancer: What We Know and What We Need to Learn. *The Oncologist* : 891–899.
- Yin, M., Mackley, H.B., Drabick, J.J., Harvey, H.A.(2016)** : Primary female breast sarcoma: clinicopathological features, treatment and prognosis. *Sci. Rep*. Vol 6: 31497
- Zaki, H.M., Garba-Bouda, O., Garba, S.M., Nouhou, H.(2013)** : Profil épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein au Niger. *J. Afr. Cancer Afr. J. Cancer*, Vol 5: 185–191.

Zgheib NK, Shamseddine AA, Geryess E, et al. (2013) : Genetic polymorphisms of CYP2E1, GST, and NAT2 enzymes are not associated with risk of breast cancer in a sample of Lebanese women. *MutatRes*: 40–47.

Webographie :

1iw :<https://fr.dreamstime.com/images-stock-anatomie-m%C3%A2le-et-femelle-de-sein-image12436234>

2iw: <http://sante-medecine.journaldesfemmes.fr/faq/23718-sein-definition>

3iw:<http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/the-breasts/?region=qc>

4iw:http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_GSTM1.html

Annexes

Annexe I : Classification TNM du cancer du sein.

(Adam and Petit, 2016)

T : Tumeur primitive :	
TX :	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée.
T0 :	Tumeur cliniquement imperceptible.
Tis :	Carcinome in situ (CCIS, CLIS, ou la maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente).
T1 :	Tumeur ≤ 2 cm.
T2 :	2 cm < Tumeur ≤ 5 cm.
T3 :	Tumeur > 5 cm.
T4 :	Tumeur de n'importe quelle taille, avec propagation pariétale (au niveau de la paroi thoracique et de la peau du sein).
N : Ganglions lymphatiques régionaux :	
NX :	Les ganglions lymphatiques régionaux ne peuvent être évalués.
N0 :	Absence d'atteinte ganglionnaire régionale détectée
N1 :	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte de 1 à 3 ganglions axillaires. - Atteinte de la chaîne mammaire interne.
N1mi :	0,2 mm < Micro-métastases ≤ 2 mm
N2 :	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte de 4 à 9 ganglions axillaires. - Atteinte de la chaîne mammaire interne avec absence d'atteinte axillaire.
N3 :	<ul style="list-style-type: none"> - Atteinte d'au moins 10 ganglions axillaires. - Atteinte de la chaîne mammaire interne avec atteinte axillaire. - Atteinte du groupe sus claviculaire homolatéral
M : Métastases :	
MX :	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.
M0 :	Absence de métastases à distance.
M1 :	Présence de métastase(s) à distance.

Annexe II : stades du cancer du sein

(Adam and Petit, 2016)

Stades	T	N	M
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
Stade IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1 ou N2	M0
Stade IIIB	T4	N0, N1, ou N2	M0
Stade IIIC	T4	N3	M0
Stade VI	T4	N0, N1, N2 ou N3	M1

Annexe III : Questionnaire

Date / /

Service :

Questionnaire

Fiche de renseignements du patient

Nom : **Prénom :**

État civil : Mariée Célibataire Divorcée

Originaire de :

Profession :

Nombre d'enfants :

Poids :

Renseignements cliniques du patient

Type de cancer :

▪ **Tumeur primitive :**

▪ **Tumeur secondaire :**

Localisation tumorale :

Âge au moment du diagnostic :

Année du diagnostic :

Moyens de diagnostic :

.....

Traitements suivis :

.....

Autres :

Mode de vie et antécédents

Mode de vie

Obésité :

Alcoolisme :

Tabagisme :

Activité physique:

Antécédents médicaux

.....
.....
.....

Antécédent personnel

.....
.....
.....

Antécédents familiaux

.....
.....
.....

Fiche de consentement

Je soussignée déclare avoir reçue et comprises informations explicatives concernant cette étude.

Il m'a bien été précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude.

J'accepte de participer à cette recherche dans les conditions précisées et j'accepte le prélèvement en gardant tous mes droits stipulés par la loi algérienne.

Signature du patient

Annexe IV : Protocole d'extraction de l'ADN utilisé (au NaCl)

(Miller *et al.*, 1988).

Après réalisation d'un prélèvement sanguin de 5 à 10 ml dans des tubes EDTA, l'extraction de l'ADN est lancée immédiatement ou (si les conditions ne le permettent pas) dans les 3 jours qui suivent la réalisation du prélèvement conservé à +4°C. L'extraction de l'ADN se fait en 3 étapes :

- **Préparation des leucocytes** : les leucocytes sont séparés du sang total par lyse hypotonique des érythrocytes dans un tampon Tris-EDTA (Tris 20 mM, EDTA 5 mM, pH 7,5) (TE) 20:5 pendant 10 minutes dans la glace. Après lavage, le culot est remis en suspension dans le TE 20:5.

- **Extraction de l'ADN** : se fait par ajout d'un tampon de lyse (NaCl 400 mM, EDTA 2 mM, Tris 10 mM, pH 8,2), du Sodium Dodécyle Sulfate (SDS) à 10 % et de la protéinase K à 10 mg/ml.

Les tubes sont mis en rotation sur une roue, à 27°C, pendant une nuit, et sont refroidis le lendemain dans la glace pendant 5 minutes. On ajoute ensuite 1 ml de NaCl 4M pour permettre la libération de l'ADN nucléaire dans le lysat ainsi que la digestion et l'élimination des protéines qui lui sont associées par précipitation avec ce solvant inorganique. La pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol pur. Une fois la pelote d'ADN récupérée avec une pipette Pasteur, elle est rincée deux fois dans l'éthanol à 70 % et mise ensuite dans un tube Nunc® de 1,5 ml.

- **Solubilisation** : l'ADN ainsi obtenu est solubilisé en phase aqueuse (on ajoute entre 300 et 1000 µl d'eau bi-distillée selon la grosseur de la pelote). On laisse une nuit sur un agitateur-rotateur à 37°C, puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jours).

Résumés

Abstract

Breast cancer is currently the most commonly diagnosed cancer and the leading cause of death among women. In this line of thought, the aim of our work has been to identify through two statistical studies, some risk factors and histopathological parameters, as well as the possible implication of the *GSTM1* gene.

For the statistical study of histological parameters, a total of 101 pathological reports were analyzed. The results show a predominance of women over 50 with a sex ratio of 0.01. Grade II infiltrating ductal carcinoma affecting the left breast is present in our study, particularly in women aged from 40 to 70 years. Regarding risk factors, the involvement of some such as marital status, profession, breastfeeding, menopausal status, or obesity could not be proven. While for others such as personal, hormonal, and family history, our results show a potential implication.

In this case, a more in-depth investigation is required. Finally, the polymorphism of the *GSTM1* gene was studied in an Algerian population cohort using the multiplex PCR technique in association with the β -globin gene. The genetic and statistical analysis of patients and controls for the *GSTM1* gene, presented by the p-value, show that the frequency of the null *GSTM1* genotype of patients as well as controls was considerably close. Our results do not indicate any association between the null *GSTM1* genotype and breast cancer (p -value = 0.298).

Key words: Breast cancer, risk factors, histopathology, polymorphism, *GSTM1*

ملخص

يعتبر سرطان الثدي الأكثر شيوعاً والسبب الرئيسي للوفاة عند النساء. الهدف من دراستنا هو تحديد من خلال دراستين، بعض عوامل الخطر و المعلمات النسيجية و كذلك إمكانية تدخل *GSTM1*.

من جانب الدراسة الإحصائية للمعلمات النسيجية، تم تحليل 101 تقرير من التشريح الباثولوجي. النتائج تشير إلى أن النساء الأكثر تضرراً من لسرطان هم النساء فوق سن 50 مع نسبة جنسية تقدر ب 0.01. سرطان المتغزل من النوع الغير محدود بالدرجة الثانية و الذي يؤثر على الثدي الأيسر بشكل واسع هو الذي يتواجد الأكثر في دراستنا، خاصتنا عند النساء اللواتي تتراوح أعمارهن ما بين 40 و 70 سنة.

فيما يتعلق بعوامل الخطر، لم يمكننا إثبات تدخل بعض العوامل كالحالة الزوجية، المهنة، الرضاعة أو اليدانة. و لكن بالنسبة للأخرين كالسابق الشخصي، الهرموني، أو العائلي، نتائجا تشير إلى إمكانية تدخل لذلك يجب التحقيق بعمق

و أخيراً، تمت دراسة تعدد الأشكال الـ *GSTM1* في مجموعة سكانية جزائرية باستخدام تقنية الـ PCR MULTIPLEX.

بالإشتراك مع الـ β -globine يوضح التحليل الوراثة و الإحصائي للمرضى و الضوابط الخاصة بـ *GSTM1* الممثلة بقيمة p أن تردد النماط الوراثي *GSTM1 null* للمرضى و الضوابط مقتربين. لا تشير نتائجنا إلى أي ارتباط بين *GSTM1*

و سرطان الثدي ($p \text{ value} = 0,298$)

سمح لنا هذا الإطار الدراسي بتحديد بعض عوامل الخطر التي المتعلقة بسرطان الثدي. و لكن، لم نتمكن من إثبات أي علاقة مع *GSTM1*، و لكن لا يزال إنجاز دراسة أخرى أكثر عمقا و على عينة أكبر

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، عوامل الخطر، علم التشريح، تعدد الأشكال، *GSTM1*.

Année universitaire : 2017/2018

Présenté par : BELLEL Maroua Sarah

BOUKHENAF Yasmina

Étude statistique, histologique et moléculaire du cancer du sein dans la région de Constantine.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

Le cancer du sein est actuellement le cancer le plus fréquemment diagnostiqué et représente la principale cause de décès chez les femmes. Dans ce sens, l'objectif de notre travail a été d'identifier, grâce à deux études épidémiologiques, certains facteurs de risques et paramètres histopathologiques, ainsi que l'éventuelle implication du gène *GSTM1*.

Pour l'étude statistique des paramètres histologique, un total de 101 comptes rendu anatomopathologique ont été analysés. Les résultats indiquent, une prédominance des femmes de plus de 50 ans avec un sex-ratio de 0,01. Le carcinome canalaire infiltrant de grade II touchant le sein gauche est largement présent dans notre étude, plus particulièrement chez les femmes âgées de 40 à 70 ans.

Concernant les facteurs de risques, l'implication de certains comme le statut marital, la profession, l'allaitement, le statut ménopausique, ou encore l'obésité n'a pas pu être prouvé. Tandis que pour d'autre : Antécédents personnels, hormonaux, ainsi que familiaux, nos résultats montre une potentiel implication, d'où l'intérêt d'une investigation plus approfondi.

Enfin, le polymorphisme du gène *GSTM1* a été étudié dans une cohorte de population algérienne en utilisant la technique de la PCR multiplex en association avec le gène β -globine., l'analyse génétique ainsi que statistique des patients et témoins pour le gène *GSTM1*, présentée par la *p-value* montrent que la fréquence du génotype *GSTM1* null des patients ainsi que celle des témoins était considérablement proche. Nos résultats n'indiquent donc aucune association entre le génotype *GSTM1* null et le cancer du sein (*p-value* = 0.982).

Ce cadre d'étude a permis d'identifier certains facteurs de risque intervenant dans le développement le cancer du sein. Cependant une éventuelle implication du gène *GSTM1* n'a pas pu être prouvé, une étude plus approfondie sur un échantillon plus large reste à être effectuer.

Mots clefs : Cancer du sein, facteurs de risque, histopathologie, polymorphisme, *GSTM1*.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire(Université des Frères Mentouri,Constantine 1).

Jury d'évaluation :

Président : SATTA Dalila - Professeur - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Encadreur : REZGOUN Mohamed Larbi - MC-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1

Examineurs : HADDAD Souad- MA-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Date de soutenance : 01/07/2018