

## **La génétique du cancer du sein chez la femme jeune, étude familiale et prédisposition génétique : *Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen par le cancer du sein chez la femme jeune***

**Amina HOUARI**

Université de Tlemcen, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers,  
Département d'écologie et environnement, Spécialité : génétique des populations,  
Laboratoire de recherche : cancer LAB, et valorisation des actions de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique, Algeria

---

Copyright © 2018 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the ***Creative Commons Attribution License***, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ABSTRACT:** The majority of breast cancer is sporadic while 5-10% are due to hereditary predisposition. The identification of BRCA1, BRCA2 and p53 that confer a high risk of developing breast cancer, permit a better understanding of the familial forms of this cancer. These genes are responsible for families with multiple cases of breast cancer occurring at a young age. It was decided in this study to clarify the meaning of breast cancer in young women and understand the seriousness of this disease in women who represent a family history of this cancer. The aim is to make a genetic epidemiological characterization of a population belongs to the province of Tlemcen in west of Algeria As we're studying the factors that contribute to increased risk and spread of this hereditary disease.

**KEYWORDS:** Breast cancer, Hereditary, familial cancer, genetic predisposition, BRCA1, BRCA2, Characterization epidemiological genetics.

**RÉSUMÉ:** La majorité du cancer du sein sont sporadiques tandis que 5-10% sont dus à une prédisposition héréditaire. L'identification des gènes BRCA1, BRCA2, et P53 qui confèrent un risque élevé de développer un cancer du sein a permis une meilleur compréhension des formes familiales de ce cancer. Ces gènes sont responsables des familles à cas multiples de cancer du sein survenant à un âge jeune. On a décidé dans cette étude de clarifier le sens du cancer du sein chez les jeunes femmes et de comprendre la gravité de cette maladie chez les femmes qui représentent une histoire familiale à ce cancer. Le but est de faire une caractérisation épidémiogénétique sur une population qui appartient à la wilaya de Tlemcen en extrême ouest de l'Algérie comme on va étudier les facteurs qui contribuent à une augmentation du risque et de la propagation de cette maladie héréditaire.

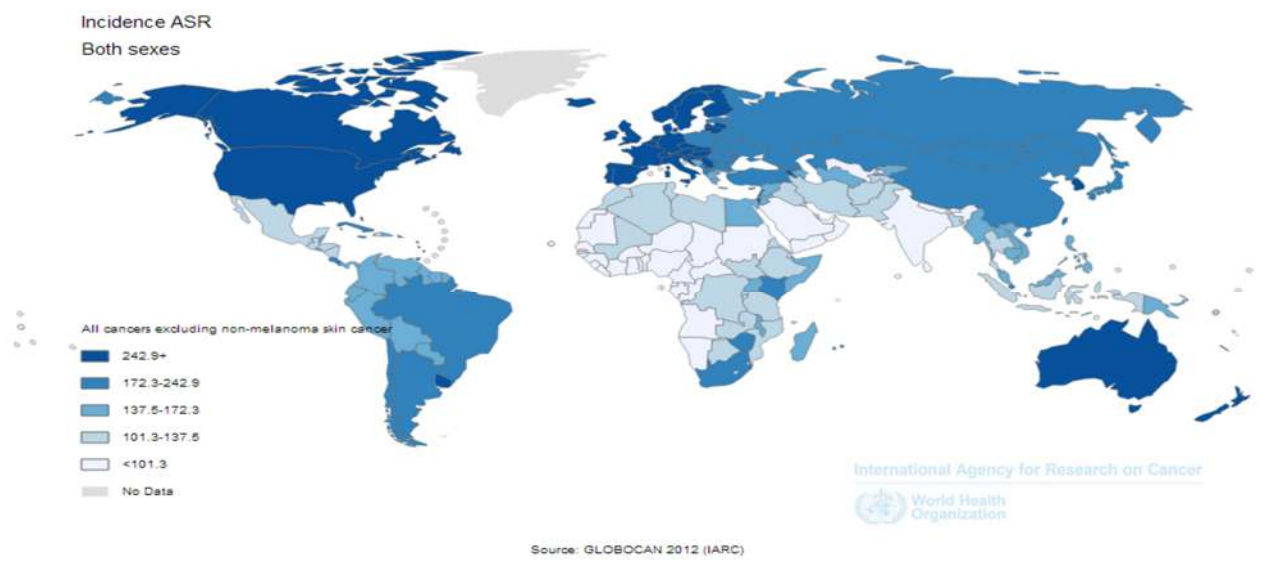
**MOTS-CLEFS:** cancer du Sein, Hérité, Cancer familial, Prédisposition génétique, BRCA1, BRCA2, Caractérisation épidémiogénétique.

### **OBJECTIF**

Notre travail vise à étudier l'interaction entre la génétique d'un individu et son environnement qui affecte la susceptibilité d'un individu à développer un cancer du sein dans la population de Tlemcen. L'objectif de notre étude est d'analyser les caractéristiques épidémiologiques et génétiques. Du côté génétique l'étude vise à évaluer la contribution des gènes principaux de susceptibilité au cancer du sein et mettre en évidence la relation entre l'histoire familiale et les facteurs de risque du cancer du sein, et de l'autre côté épidémiologique cette étude vise à analyser les caractéristiques épidémiologiques afin d'étudier les facteurs influant sur l'incidence de la maladie et la santé de la population.

## 1 INTRODUCTION

Le cancer est un véritable fléau mondial qui présente des chiffres qui font peur ; il est devenu un phénomène mondial lié à la mortalité, malgré la disponibilité des moyens pour un diagnostic précoce et aussi pour le traitement. Le cancer présente un phénomène tout à fait particulier dans le domaine de la santé. Aujourd'hui, selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), près de 25 millions de personnes vivent avec le cancer. En 2012, l'OMS a dénombré 14.1 millions de nouveaux cas avec 8.2 millions de décès déclarés dans la même année, 70% de ses cas sont signalés dans les pays en développement. En 2012, l'OMS souligne la forte hausse des cancers dans le monde ou l'incidence est en augmentation avec 7410 nouveaux cas pour 100 000 hommes et 6658 nouveaux cas pour 100 000 femmes). En Algérie, les registres du cancer reconnus par les instances internationales, confirment cette tendance ; actuellement on comptabilise environ 45 000 nouveaux cas de cancer par an, l'incidence brute des cancers en Algérie est en augmentation constante depuis 10 ans avec près de 128 nouveaux cas pour 100 000 hommes et 132 pour 100 000 femmes (1) (figure 01). Chez les hommes, les cancers les plus fréquents sont ceux de la prostate, du poumon et le cancer colorectal. Chez les femmes le cancer du sein reste le plus répandu. Enfin, entre 35 et 64 ans, le cancer est la maladie mortelle la plus fréquente (2). En 2012, on compte 1.7 millions de nouveaux cas avec 6.3 millions de femmes vivent avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq dernières années précédentes (1). L'incidence du cancer du sein a aussi augmenté chez les femmes jeunes non concernées par le dépistage. Dans les pays à faible incidence et de nombreux pays en transition épidémiologique (Afrique de Nord) et avant l'âge de 39 ans ; l'incidence est de 14,0 pour 100 000 femmes ; 20,4 pour 100 000 femmes dans le monde et 23,0 pour 100 000 femmes en Europe. En Algérie ; 8177 cas sont enregistrés en 2012, avec un taux d'incidence standardisé de 48.5 pour 100 000 femmes (3). Ces trois dernières années, ce chiffre est estimé à 11 000 cas, soit une augmentation de 500 nouveaux cas par an, de plus, il touche autant la femme jeune que celle ménopausée, ce qui complique le dépistage. L'âge médian est de 47 ans, c'est-à-dire que 50% des cancers du sein ont lieu avant cet âge (1).



**Fig. 1. incidences du cancer dans le monde**

Source : GLOBOCAN 2012 (IARC)

## 2 LE CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME JEUNE, DÉTERMINANTS GÉNÉTIQUE ET PRÉDISPOSITIONS

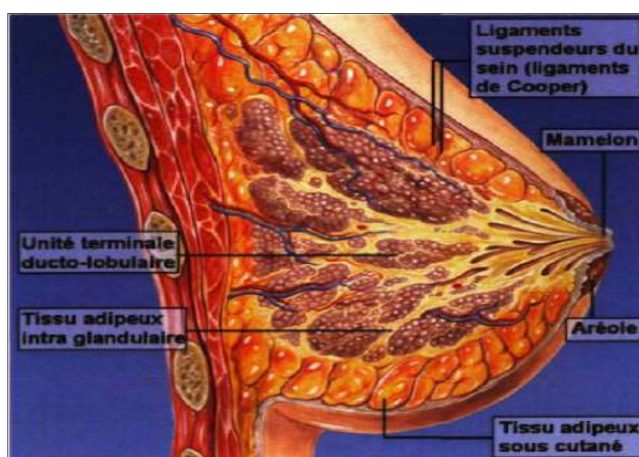
### 2.1 GÉNÉRALITÉ SUR LE CANCER

Le « cancer » est le terme global pour décrire une croissance cellulaire sans contrôle. Généralement, une cellule cancéreuse est une cellule somatique qui a accumulé des mutations dans différents gènes qui, ensemble, provoquent une perte de contrôle de la prolifération cellulaire. À ce jour, plus de 200 types de syndromes cancéreux ont été identifiés. Le cancer est une maladie des gènes, il est associé à une croissance anormale des cellules, qui présente un dérèglement des processus de prolifération et de mort cellulaire. Les changements observés au niveau de cellules sont ultimement le résultat d'une expression anormale de

gènes. Ce dérèglement peut avoir plusieurs sources : (l'hérédité, l'action d'un composé mutagène, la translocation d'une partie d'un chromosome, l'amplification ou la perte d'hétérozygotie d'une région du génome, ou tout autre mécanisme pouvant mener à une transcription anormal ou à une translocation d'une partie d'ADN). Environ 5% des cancers sont héréditaires, avec une mutation de la lignée germinale jouent un rôle majeur. La base génétique du cancer est source de confusion, parce que différentes combinaisons de différents gènes mutés peuvent donner naissance au même type de cancer. Certaines mutations de gènes sont communes à différents cancers, alors que d'autres sont restreintes à un types cellulaire donné (4) (Tableau 01).

## 2.2 ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SEIN

Le sein est composé de la glande mammaire proprement dite, de tissu conjonctif, de tissu adipeux, de vaisseaux sanguins et lymphatiques, de nerfs et des ligaments suspenseurs du sein (figure 02). Il existe plusieurs lésions et maladies du sein, bénignes ou malignes (5). La tumeur bénigne qui se développe le plus souvent dans le sein est le fibroadénome, les autres affections bénignes du sein sont : les kystes, les changements fibrokystiques, l'hyperplasie, l'écoulement du mamelon. **Les tumeurs cancéreuses** qui composent **les tumeurs malignes** ont tendance à envahir les tissus voisins, elles peuvent entraîner des métastases. On distingue les cancers in situ (confinés dans les canaux ou les lobules) et les cancers invasifs ou infiltrants (6).



**Fig. 2. Anatomie du sein humain normal**

Source : (Desjardins., 2010)

**Tableau 1 : exemple de cancers héréditaires (Pasternak, 2003)**

Syndrome cancéreux	Cancer primaire	Localisation chromosomique	Symbole du gène	Fonction normale du produit du gène
Rétinoblastome	rétinoblastome	13q14.3	RB1	Facteur de transcription régulation du cycle cellulaire
Syndrome de Li-Fraumeuni	Sarcome, cancer du sein	17p13.1	TP53	Facteur de transcription, réponse à une lésion de l'ADN, régulation du cycle cellulaire et de l'apoptose
Polypose adénomateuse familiale (FAP)	Cancer colorectal	5q21	APC	Régulation de la $\beta$ -caténine, de l'expression des gènes, des signaux d'adhésion, de la stabilité des microtubules
Cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC)	Cancer colorectal	2p22-p21 3p21.3 2q31-q33 7p22	MSH2 MLH1 PMS1 PMS2	Partenaires du système de réparation des mésappariements de l'ADN

		2p16	MSH6	
<b>Neurofibromatose de type 1 (NF1)</b>	neurofibromes	17q11.2	NF1	Stimulation de l'activité GTPase de la protéine Ras
<b>Neurofibromatose de type 2 (NF2)</b>	Neurofibromes acoustique	22q12.2	NF2	Protéine se fixant au cytosquelette
<b>Tumeur de wilms</b>	Tumeur du rein	11p13	WT1	Inducteur et répresseur de la transcription
<b>Naevo-carcinome basocellulaire (NBCCS)</b>	Cancer baso-cellulaire de la peau	9q22.3	NBCCS	Récepteur transmembranaire
<b>Cancer du sein héréditaire de type 1</b>	Cancer du sein	17q21	BRCA1	Facteur de transcription, réparation de l'ADN
<b>Cancer du sein héréditaire de type 2</b>	Cancer du sein	13q12	BRCA2	Facteur de transcription, réparation de l'ADN
<b>Syndrome de von hippel-lindau (VHL)</b>	Cancer du sein	3p25	VHL	Régulation de l'élongation de la transcription
<b>Cancer héréditaire de la papille rénale (HPRC)</b>	Cancer du sein	7q31	MET	Récepteur transmembranaire
<b>Mélanome familial</b>	Mélanome (cancer des cellules pigmentaires)	9p21	CDKN2A	Inhibiteur 2A de la kinase dépendante des cyclines
<b>Néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (MEN1)</b>	Cancer de l'hypophyse, de la parathyroïde et des ilots du pancréas	11q13	MEN1	Protéine nucléaire
<b>Néoplasie endocrinienne multiple de type 2 (MEN2)</b>	Cancer médullaire de la thyroïde	10q11.2	RET	Récepteur à fonction tyrosine kinase
<b>Maladie de cowden</b>	Cancer du sein, cancer de la thyroïde, cancers multiples	10q23	PTEN	Homologue de la phosphatase/tensine
<b>Ataxie telangiectasie</b>	Lymphomes, leucémies	11q22	ATM	Active la p53
<b>Syndrome de bloom (BLM , BS)</b>	Tumeurs solides (localisations variées)	15q26.1	BLM	Vraisemblablement une hélicase de l'ADN
<b>Xeroderma pigmentosum</b>	Cancers cutanés	9q34 2q21 3p25 19q13.2-q13.3 16p13 12q33	XPA XPB XPC XPD XPF XPG	Réparation d'ADN par excision d'un nucléotide
<b>Anémie de fanconi</b>	Leucémie myéloïde aigue et autre cancers	16q24.3 9q22.3 3pter-p24.2	FACA FACC FACD	Réparation des pontages dans l'ADN

### 2.3 CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME JEUNE :

Un cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe au niveau du sein ; il était toujours lié à la femme ménopausée (7). Le cancer du sein est rarement évoqué chez la femme jeune. C'est assez logique, dans la mesure où il concerne en grande majorité les femmes de plus de 50 ans. Pour autant, dans 7% des cas, les tumeurs mammaires sont dépistées chez des femmes qu'ont moins de 40 ans (8). En Algérie exactement à SETIF, plus de 50% des cas de cancer du sein ont moins de 40 ans (2), Sa fréquence chez les femmes jeunes âgées de moins de 40 ans varie de 2 à 24% (9). Le cancer du sein de la femme jeune a des caractéristiques épidémiologiques, diagnostiques et pronostiques propres. Il est souvent retrouvé une plus grande prédisposition et surtout corrélé à une survie inférieure et à des taux de récurrence supérieurs par rapport à leurs homologues plus âgés (8). **Quelques chiffres : épidémiologie du cancer du sein dans le monde en Afrique du nord, et au pays du Maghreb :**

En occident, une femme sur 8 développera un cancer du sein au cours de sa vie. Aussi bien que en Afrique du nord et au Moyen-Orient, le cancer du sein est également le premier cancer de la femme. Il représente 14 à 42% de tous les cancers féminins avec une augmentation exponentielle, son incidence standardisée selon l'âge (ISA) varie entre 9.5 et 54 pour 105 femmes (10) (tableau02).

**Tableau 2 : Incidences ajustées apparaissant sur les registres d'Afrique du Nord (2008)**

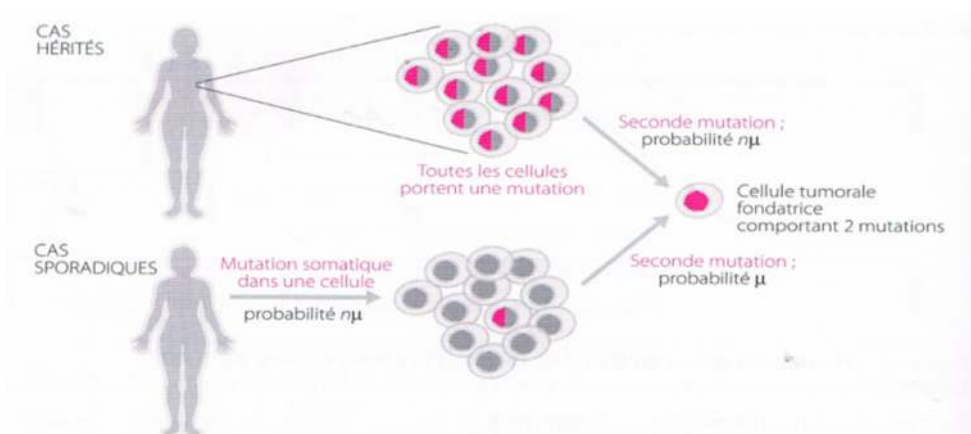
Pays	ALGERIE		MAROC		TUNISIE			LYBIE	EGYPTE	EUROPE
Registres	Alger	Sétif	Rabat	Casablanca	Tunis	Sfax	Sousse	Benghazi	Gharbiah	-
Incidence	60,5	18,8	35,8	35,0	29,6	29,8	28,0	23,3	42,5	71,0

\* incidence (standardisée/âge/105 h)

(Belkacemi et al., 2010).

#### 2.4 LE CANCER HÉRÉDITAIRE ET LE CANCER FAMILIAL :

La grande majorité des cancers du sein sont «sporadiques», on distingue environ 10% de formes «héréditaires», identifiables dans certaines familles comportant un excès de cancer du sein et caractérisé en générale par un jeune âge au diagnostic (<45 ans). Des analyses de ségrégation démontrant que, dans ces familles, la susceptibilité, est transmise selon un mode de transmission autosomique dominant à forte pénétrance. Une hétérogénéité génétique est observé, compatible avec l'existence de plusieurs gènes de susceptibilité (figure 03) (10).



**Fig. 3. Relation entre les formes sporadique et héréditaires d'une même tumeur**

Source : (Sznajer et al., 2009).

Parmi ces cancers survenant à l'intérieur d'une même famille, on considère comme « héréditaires » ceux pour lesquels une mutation d'un gène de susceptibilité est connue, ou qu'une telle mutation est suspectée sur la base du risque élevé retrouvé dans la famille. Le terme « familial » est quant à lui utilisé lorsque le cancer est retrouvé chez au moins deux parentes au premier et/ou au second degré, sans que la transmission mendélienne d'une susceptibilité soit apparentée. Le reste des cas de cancers apparaît en l'absence d'une histoire familiale de cancer du sein et sont habituellement appelées des cas « sporadique » (tableau 03) (5).

**Tableau 3 : Caractéristiques des familles présentant des cas de cancer du sein héréditaires, familiaux et sporadiques (Desjardins., 2010)**

Classification des familles	Caractéristiques
<b>Cancer héréditaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transmission autosomique dominante apparente de type spécifique de cancer</li> <li>• Âge plus jeune au diagnostic du cancer que ce qui est attendu</li> <li>• Multiples cancers primaires chez un même individu</li> <li>• Regroupement de cancers rares</li> <li>• Cancer bilatéral ou multifocal</li> <li>• Parents au premier degré des individus atteints ont un risque de 50% d'être porteurs de la même mutation</li> <li>• Pénétrance incomplète et expression variable, de telle façon que les porteurs obligatoires de la mutation familiale peuvent ne pas être affectés par le cancer et que l'âge au diagnostic du cancer parmi les parents sera variable</li> <li>• Les individus qui n'ont pas la mutation familiale ont le même risque que la population générale de développer un cancer</li> </ul>
<b>Cancer familial</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plus de cas d'un ou plusieurs type(s) de cancer(s) à l'intérieur d'une même famille que ce qui est statistiquement attendu, mais pas de patron d'héritabilité clair</li> <li>• Âge variable au diagnostic</li> <li>• Peut résulter du regroupement par chance de cas sporadiques</li> <li>• Peut résulter de facteurs génétiques communs, d'un environnement et/ou d'habitudes de vie similaires</li> <li>• Ne présente pas habituellement les caractéristiques classiques des syndromes de cancers héréditaires</li> </ul>
<b>Cancer sporadique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les cancers dans la famille sont probablement dus à des causes non héréditaires</li> <li>• Âge du diagnostic typique</li> <li>• Même s'il y a plus d'un cas dans la famille, il n'y a pas de patron de transmission héréditaire clair</li> <li>• La probabilité est très basse que la recherche de mutations de gènes de susceptibilité sera positive, le test génétique n'offrira pas d'information supplémentaire sur le risque de cancer.</li> </ul>

#### GÈNES DE SUSCEPTIBILITÉ AU CANCER DU SEIN CONNUS :

La démarche en oncogénétique s'attache à identifier des personnes à risque élevé de développer un cancer du sein ; les patientes sont adressés en consultation lorsque est suspectée une prédisposition génétique sur la base de leur histoire familiale (nombre de cas, association familiale de cancers évocateurs) et/ou personnelle (précocité, multiplicité des atteintes, caractéristiques histologiques du cancer, signes cliniques associées)(11). Environ 5% des cancers du sein sont associées à un gène de prédisposition à forte pénétrance : BRCA1 ou BRCA2, le plus souvent (figure04) ; Certaines configurations familiales font évoquer d'autres gènes à forte pénétrance (Exemple du syndrome de Li-Fraumeni avec le gène P53, ou encore du gène CDH1). Parfois, il s'agit de la présence de signes cliniques ou d'antécédents personnels non néoplasiques évocateurs (par exemple dans les syndromes de Cowden, ou de Pentz-Jeghers). Mais en pratique, même lorsque l'histoire clinique justifie l'analyse des gènes BRCA1 ou BRCA2, l'analyse moléculaire n'identifie une mutation que chez environ 10 à 15%.

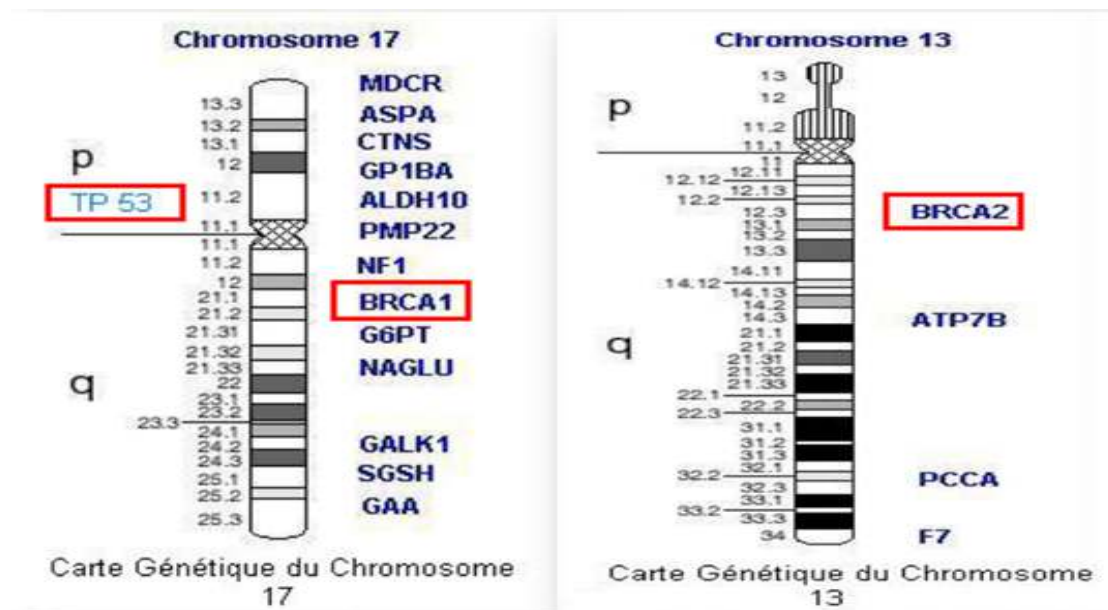


Fig. 4. Carte génétique des deux chromosomes 17 et 13 porteurs des mutations reconnues pour leur rôle dans la prédisposition aux cancers du sein, avec notamment les gènes BRCA1 (17q21), BRCA2 (13q12-13) et TP52 (17p).

### 3 MATÉRIELS ET MÉTHODES :

#### 3.1 LA GÉOGRAPHIE ET LA POPULATION DE TLEMCEM



Fig. 5. Carte représente les limites de la wilaya de Tlemcen (Henaoui., 2015)

La wilaya de Tlemcen se situe à l'extrémité nord-ouest du pays et occupe l'oranie occidentale, elle s'étend du littoral au nord à la steppe au sud. Elle est délimitée : au nord, par la méditerranée, à l'ouest, par le Maroc, au sud, par la wilaya de Naama et à l'ouest, par les wilayas de Sidi-Bel-Abbès et Ain Témouchent (Figure05). La wilaya s'étend sur une superficie de plus de (9000 Km<sup>2</sup>) répartie sur 20 dairas, regroupent 53 communes et compte une population de 981 125 habitants (12).

- Type de l'étude : Etude descriptive sur cas incidents et prévalent du cancer du sein à partir des cas allant de la période 2011-2016 (mois, Mars, Avril, Mai 2016).
- La population ciblée : Notre population étudiée est confinée aux patientes hospitalisées au sein du service de gynécologie-obstétrique pour prise en charge de tumeurs malignes du sein.
- Le centre d'étude : Etude monocentrique réalisée au niveau de service de gynécologie- obstétrique de l'établissement hospitalier spécialisé «Mère et Enfant » du EHS Tlemcen, et aussi l'unité d'oncologie située dans le même service.
- Extraction d'ADN : On a effectué une extraction d'ADN des tubes de 5-10 ml de sang, en provenance d'échantillon des cas atteints par un cancer, afin de créer une banque d'ADN. Cette extraction était réalisée dans le laboratoire des

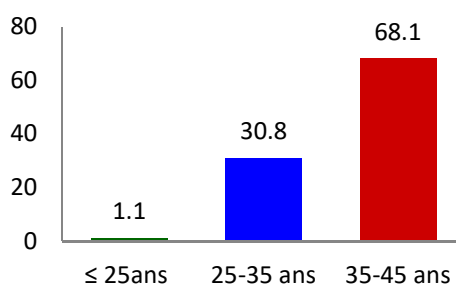
recherches de « Valorisation des actions de l'Homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique » situé à l'ancien pôle de l'université de Tlemcen et « cancer LAB ».

### 3.2 DESCRIPTION

L'étude a été réalisée dans la période allant de 2011 à 2016 (Mars, Avril, Mai) La méthode de collecte des données a été faite par l'exploitation des dossiers médicaux des patientes. le recrutement des cas prévalent de l'année 2011-2013 a été fait au niveau du Service d'épidémiologie du CHU de Tlemcen, et pour les autres cas dans l'unité d'oncologie et le service de Gynécologie Obstétrique de l'EHS de Tlemcen sur un échantillon aléatoire constituer de 91 femmes atteintes du cancer du sein admises dans le service de gynécologie obstétrique de l'EHS. Ces patientes ont été sélectionné d'un échantillon de 410 patientes selon deux critères (l'âge moins de 45ans (femme jeune) et les antécédents familiaux au cancer) on a sélectionné 251 femmes avec antécédents familiaux, parmi les quelles on a sélectionné les moins de 45 ans qui sont en nombre de 91. L'étude des facteurs de risque en général et des facteurs héréditaires en particulier a été réalisée à l'aide d'un questionnaire comportant plusieurs paramètres tel que l'âge (âge du diagnostic, âge du traitement), statut hormonal (âge à la monarchie, âgé à la première grossesse, âge à la ménopause), groupe sanguins, la consanguinité, les antécédents familiaux et personnel et les données cliniques du cancer du sein. Toutes les patientes ont été informées de l'objectif de l'étude pour permettre un consentement libre et éclairé.

## 4 RÉSULTATS ET INTERPRETATIONS

### 4.1 AGE DES PATIENTES :



**Fig. 6. Fréquences du cancer du sein chez les femmes jeunes avec antécédents familiaux en fonction des tranches d'âge dans la population de Tlemcen**

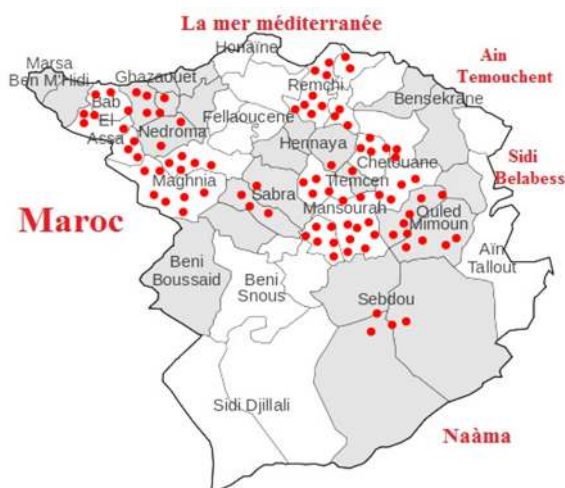
Dans notre population étudiée l'âge moyen était de 37ans  $\pm$ 5,26 avec une médiane de 39 ans et des extrêmes de 25 à 45 ans. Nos résultats montrent que les patientes âgées de [35-45 ans] représentent les fréquences les plus élevées soit 68,1%. Ce pendant la fréquence la plus basse est constatée dans la tranche d'âge de [15-25ans] avec un pourcentage presque nul de 1,1%. La tranche d'âge de [25-35ans] représente le tiers de l'ensemble de toute la population avec une fréquence de 30,8% (figure 05).

### 4.2 LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE

**Tableau 4 : répartition du cancer du sein chez les femmes jeunes avec antécédents familiaux selon la localisation géographique dans la population de Tlemcen, 2011- mai 2016.**

Région géographiques	Patientes n(%)
Tlemcen	31(34,1)
Remchi	13(14,2%)
Maghnia	12(13,2%)
Bab El Assa	10(11%)
Ouled Mimoun	10(11%)
Ghazaouet	5 (5,5%)
Sebra	4(4,4%)
Sebdou	4(4,4%)
Nedroma	2(2,2%)





**Fig. 7. Carte des fréquences du cancer du sein chez les femmes jeunes avec antécédents familiaux en fonction de Localisation géographique de la population de Tlemcen.**

Sur cette représentation graphique on remarque un pic de fréquence du cancer du sein à la ville de Tlemcen atteint 34% par rapport à un pourcentage cumulé de 66% cumulé sur le reste des communes (Tableau4). La (figure 06) représente une carte géographique de la wilaya, montrant la répartition des cas de cancer du sein chez les femmes jeunes avec antécédents familiaux de cancer.

**FACTEURS HORMONAUX, ET FÉCONDITÉ :**

- Age à la ménarchie :

**Tableau 07: Répartition du cancer du sein chez les femmes jeunes avec antécédents familiaux en fonction d'âge à la ménarchie dans la population de Tlemcen**

Age à la ménarche	< 12 ans	12-15 ans	>15ans
Patientes n(%)	23(25,3%)	57(62,6%)	11(12,1%)

Les résultats illustrés dans le (Tableau07) présentent les fréquences des patientes en fonction de l'âge à la ménarchie. La fréquence du cancer du sein chez les femmes ayant eu une ménarche située entre 12ans et 15ans représente la fréquence la plus élevée de 62,6%, contre 25,3% à un âge moins de 12 ans et 12,1% à un âge supérieur à 15 ans.

- Age a la première grossesse :

**Tableau 08: Répartition du cancer du sein chez les femmes jeunes avec antécédents familiaux en fonction d'âge à la première grossesse dans la population de Tlemcen.**

Age à la première grossesse.	Nullipares	15-25ans	25-35ans	35ans et plus
Patiente n(%)	8(11,94%)	37(55,22%)	18(26,86%)	4(5,98%)

Les résultats obtenu montrent que la fréquence du cancer du sein est très élevée chez les femmes ayant eu leur première grossesse à un âge précoce ( $\leq 25$ ans) avec une fréquence de 55,22%, suivi du groupe des patientes dont l'âge à la première grossesse est situé entre (25-35ans) avec une fréquence de 26,86%, puis celui des patientes ( $> 35$  ans) avec une fréquence de 5,98% (Tableau 08).

- Contraception :

**Tableau 09 : Répartition du cancer du sein chez les femmes jeunes avec antécédents familiaux en fonction de contraception et la durée de consommation dans la population de Tlemcen, 2011- Mai 2016.**

Tranches d'âge des patientes n(%)	15-25 ans	25-35 ans	35-45 ans
Non	-	3(4,47%)	4(5,97%)
Oui	-	16(23,88%)	44(65,67%)
	Durée de consommation de contraceptifs oraux		
Moins de 10 ans	-	12(20%)	24(40%)
Plus de 10ans	-	1(1,66%)	23(38,34%)

Notre enquête a été porté sur 67 patientes, dont 60 ont confirmé la prise de contraceptifs oraux Alors que 7 patientes affirment n'avoir jamais eu recours à un moyen de contraception.

Nos résultats révèlent que les patientes appartiennent aux tranches d'âges de [25-35ans] et de [35-45ans] ont confirmé la prise de contraceptifs oraux avec une fréquence du cancer du sein respective de 23,88% et 65,67% pour une période moins de 10ans chez les patientes âgées de [25-35ans], et de 35-45ans avec une fréquence de cancer du sein respectifs de 20%, et 40%. Et d'une période plus de 10 ans chez les patientes âgées de [35-45ans] avec une fréquence de 38.34% (Tableau 09).

- Statut ménopausique :

**Tableau 10: Répartition du cancer du sein chez les femmes jeunes avec antécédents familiaux en fonction de statut ménopausique dans la population de Tlemcen, 2011- Mai 2016.**

Tranches d'âges des patientes n(%)	15-25ans	25-35ans	35-45ans
NON ménopausée	1(1,1%)	25(27,45%)	45(49,45%)
ménopausée	-	3(3,3%)	17(18,68%)
	Age à la ménopause		
30-35ans	-	3(15%)	1(5%)
35-40ans	-	-	10(50%)
40-45ans	-	-	6(30%)

Dans notre échantillon on note que 71 femmes sont non ménopausées, les fréquences du cancer du sein chez les groupes des patientes âgées de [25-35ans] et [35-45ans] sont respectifs de 27,45%, 49,45% tandis que 20 d'entre elles sont ménopausées à un âge moins de 40 ans, leur ménopause n'est pas naturelle, est du aux différents traitements (chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie) (Tableau 10).

#### 4.3 ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX AU CANCER

- Au cancer du sein et autres cancer :

**Tableau 11: répartition du cancer du sein chez les femmes jeunes en fonction des antécédents familiaux au cancer du cancer du sein et autres cancers de la population de Tlemcen**

Les Antécédents familiaux au cancer	Patientes n(%)
Patientes avec antécédents familiaux au cancer du sein (AFCS+)	61(67%)
Patientes avec antécédents familiaux au autre cancer (AFAC+)	30(33%)

Notre échantillon est composé de 91 femmes jeunes âgées de 25 à 45 ans ayant toutes des antécédents familiaux au cancer (AFC+). Pour étudier l'influence de la présence des antécédents au cancer du sein sur le risque du cancer du sein on a divisé la population en deux groupes : avec antécédents au cancer du sein (AFCS+), autre cancer (AFAC+).

Nos résultats révèlent que la fréquence du cancer du sein chez les femmes avec antécédents familiaux au cancer du sein représente la valeur la plus élevée de 67% par rapport au celles ayant un autre cancer soit 33% (Tableau 11).

- Les degrés de parenté :

**Tableau 12: répartition du cancer du sein chez les femmes jeunes avec antécédents familiaux en fonction des degrés de parenté au cancer familial.**

Les degrés de parenté	Patientes avec antécédents familiaux au cancer (AFC+) n(%)	Patientes avec antécédents familiaux au cancer du sein (AFCS+) n(%)	Patientes avec antécédents familiaux aux autres cancers (AFAC+) n (%)
1 <sup>er</sup> degré	26(28,57%)	12(19,67%)	14(46,66%)
2 <sup>eme</sup> degré	35(38,46%)	23(37,70%)	12(40%)
3 <sup>eme</sup> degré	30(32,96%)	26(42,62%)	4(13,33%)

Les antécédents :

- Antécédents du 1<sup>er</sup> degré : père, mère, frère, sœur.
- Antécédents du 2<sup>eme</sup> degré : grand père, tante, oncle.
- Antécédents du 3<sup>eme</sup> degré : cousin, cousine.

D'après les résultats obtenus après l'analyse des antécédents familiaux chez les femmes jeune de la population étudiée, on note qu'en cas de cancer familial les trois premiers degrés présentent des fréquences du cancer du sein au 1<sup>er</sup> degré, 2<sup>eme</sup> degré, et 3<sup>eme</sup> degré, respectives aux 29%, 33%, et 38%. Chez les cas qui possèdent des antécédents familiaux au cancer du sein seulement, on note que les individus du 3<sup>eme</sup> degré sont majoritaires avec une fréquence de 42%, 20% chez les individus de premier degré et 38% du 2<sup>eme</sup> degré. Quant chez le reste de la population étudié qui possèdent autres types de cancer le premier degré de parenté est majoritaire avec une fréquence de 47%, tandis que le 2<sup>eme</sup> degré est de 40%, et le 3<sup>eme</sup> degré de 13% (Tableau 12).

- Lien de parenté :

**Tableau 13 : Répartition du cancer du sein chez les femmes de la population étudiée jeunes en fonction des liens de parenté au cancer familial.**

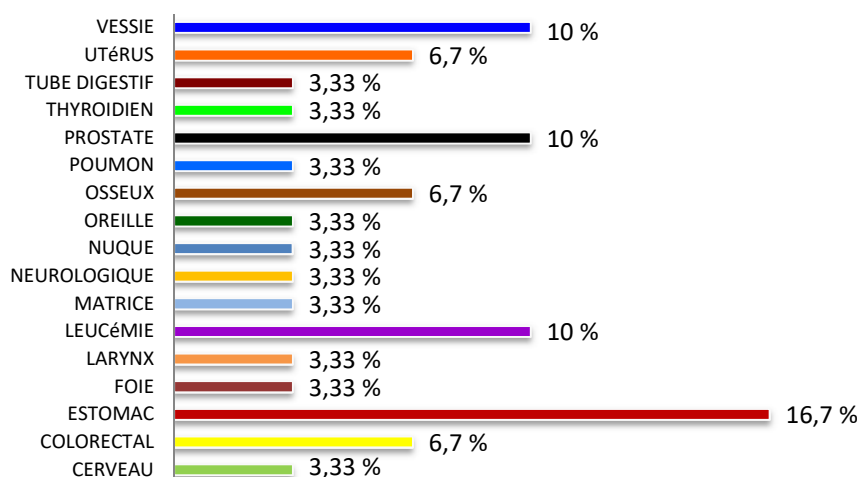
Lien de parenté	Antécédents familiaux au cancer (AFC+)	Antécédents familiaux au cancer du sein (AFCS+)	Antécédents familiaux aux autres cancers (AFAC+)
Père	8(8,8%)	-	8(26,67%)
Mère	8(8,8%)	5(8,19%)	3(10%)
Oncle	8(8,8%)	3(4,91%)	5(16,67%)
Tante	22(24,17%)	20(32,78%)	2(6,67%)
Frère	1(1,1%)	-	1(3,3%)
Sœur	9(9,9%)	7(11,5%)	2(6,67%)
Cousin	2(2,19%)	-	2(6,67%)
Cousine	28(30,76%)	26(42,62%)	2(6,67%)
Grand père	5(5,49%)	-	5(16,67%)

La fréquence du cancer du sein est élevée chez les patientes qui ont une tante ou une cousine atteinte avec un pourcentage respectif de 32,78% et 42,62%. Les patientes qui ont une mère, une sœur ou un oncle atteintes les fréquences ne dépassent pas le 12% avec des valeurs respectif de 8,19%, 11,5% et 4,91%. Chez les patientes avec antécédents familiaux aux autres cancers, la fréquence du cancer du sein la plus élevée chez les patientes qui ont un père, une mère, un grand père ou un oncle atteint d'un cancer, les valeurs sont présenté par un pourcentage comme suit : 27%, 10% , 16%, et 16%. La fréquence du cancer du sein la plus faible représente 3% présente chez les patientes qui ont un frère atteint d'un cancer, (Tableau 13).

- Antécédents aux autres types de cancer et lien de parenté :

**Tableau 14: Répartition du cancer du sein chez les patientes en fonction des antécédents familiaux aux autres types de cancer et les liens de parenté**

Type de cancer	Patientes n(%)	Lien de parenté
Cerveau	1(3.33%)	Oncle
Colorectal	2(6.7%)	Père, oncle
Estomac	5(16.7%)	Mère, père, cousine, GPM, GPP.
FOIE	1(3.33%)	Sœur
Larynx	1(3.33%)	Tante
Leucémie	3(10%)	GPM, Oncle, Frère.
Matrice	1(3.33%)	Sœur
Neurologique	1(3.33%)	Père
Nuque	1(3.33%)	Cousin
OREILLE	1(3.33%)	Cousin
Osseux	2(6.7%)	Tante, Oncle.
Poumon	1(3.33%)	Mère
Prostate	3(10%)	Père
Thyroïdien	1(3.33%)	Mère
Tube digestif	1(3.33%)	Oncle
Utérus	2(6.7%)	Cousine, GMM.
Vessie	3(10%)	Père, GPP



**Fig. 8. Répartition du cancer du sein chez les patientes en fonction des antécédents familiaux aux autres types de cancer et les liens de parenté**

Nos résultats montrent que la fréquence la plus élevée est constaté chez les patientes qui présentent des antécédents familiaux au cancer d'estomac (16,7%), suivi par le cancer de leucémie, prostate, et vessie avec une fréquence similaire de 10% (Figure 07), (Tableau 14). La plupart de ces cancers sont manifestés chez des antécédents du 1<sup>er</sup> et 2<sup>eme</sup> degré.

#### 4.4 FACTEURS DE PRONOSTIC

Afin d'étudier les facteurs de pronostic et leur risque sur le cancer du sein chez les femmes jeunes, nous avons procédé au calcul de leur fréquences. Des données obtenues sont regroupées dans le (Tableau 16).

1. Siège de localisation de la tumeur (sein touché).
2. Grade Le grade histo-pronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR).
3. Types anatomo-pathologiques.

**Tableau 15 : Répartition du cancer du sein chez les femmes jeunes avec antécédents familiaux en fonction Caractéristiques tumorales anatomopathologique dans la population de Tlemcen, 2016**

Caractéristiques	Patientes n (%)
1. Siège de localisation de la tumeur :	
Sein droit	41(45%)
Sein gauche	45(49.5%)
Deux seins	3(3.3%)
Imprécis	2(2.2%)
2. Grade SBR	
Grade I	1(1.1%)
Grade II	42(46.1%)
Grade III	24(26.3%)
Non gradé	9(9.89%)
Imprécis	15(16.4%)
3. Type anatomo-pathologique (histologique)	
Carcinome in situ (CIS)	2(2.2%)
Carcinome canalaire (CC)	2(2.2%)
Carcinome canalaire atypique (CCA)	6(6.6%)
Carcinome canalaire infiltrant (CCI)	56(61.5%)
Carcinome canalaire infiltrant lobulaire (CCIL)	3(3.3%)
Carcinome canalaire infiltrant polymorphe (CCIP)	7(7.7%)
Carcinome cribiforme	0
Comedocarcinome	0
Tumeurs phyllode	0
Imprécis (I D)	15(16.4%)

Le Tableau 15 étudie la caractéristique anatomo-pathologique de la tumeur chez les patientes de notre population et explique le siège de la localisation de la tumeur en fonction du sein touché, on remarque que les fréquences du cancer du sein chez les patientes qui présentent une tumeur localisé au sein droit sont convergentes avec une valeur respective de 45% et 49,5%. Par opposé aux femmes qui présentent une tumeur localisé aux deux seins avec une valeur très faible de 2,2%. L'étude de la répartition du grade SRB montre que-le grade le plus fréquent est le grade II avec une fréquence 46%, tandis que le grade III présente une fréquence de 26% et le grade I présente une fréquence presque nulle de 1%. Le type histologique des tumeurs présentent chez notre population montre que : un carcinome canalaire infiltrant avec une fréquence 61.5% les autre types tel que le carcinome in situ (CIS) (2,2%), carcinome canalaire (CC) (2,2%), carcinome canalaire atypique (CCA) (6,6%), carcinome canalaire infiltrant lobulaire (CCIL) (3,3%) et polymorphe (CCIP) (7,7%), ne dépassent pas le 40% réunies.

## 5 DISCUSSION

L'analyse des différents facteurs intervenant dans l'augmentation du risque de cancer du sein nous a permis d'atteindre quelque résultats qui sont décrits dans cette discussion.

**L'âge :** L'âge est le facteur du risque le plus important. Nos résultats montrent que le cancer du sein touche des femmes jeunes ( $\leq 45$ ans) avec des fréquences de 68% chez les femmes âgées de 25-35 ans. Alors que les données de la littérature indiquent que la maladie est rare à cet âge et que le risque augmente entre 50 et 85 ans (3). Selon une étude menée à Oran où le cancer du sein touche les femmes âgée de 35-45 ans avec une fréquence de 27%, l'étude des facteurs de risque montre que la maladie touche surtout les femmes jeunes (13).

Les facteurs environnementaux jouent un rôle très important sur l'influence de l'apparition du cancer du sein telle que la **région géographique**, race et ethnicité. Les résultats attribués à notre population notent que la fréquence la plus élevée est

retrouvée chez les patientes habitantes à la ville de Tlemcen de 34.1%, et ses agglomérations telles que Maghnia (13.2%), Bab El Assa (11%), Remchi (14.3%), et Ouled Mimoun (11%). On remarque que la fréquence est élevée dans le nord de la wilaya par rapport au sud et à l'ouest par rapport à l'est. Dans le monde, le risque accru de ce cancer féminin est constaté en Amérique du Nord et Europe, et le faible en Asie, l'Afrique et Amérique du sud, cela reflète probablement à la fois la présence de facteurs génétiques propres aux populations, mais aussi des différences du mode de vie et d'exposition à l'environnement (5).

**L'âge à la ménarchie, l'âge à la première grossesse, la parité**, le temps écoulé entre l'âge des **premières règles** et ainsi la **première grossesse**, ont été étudiées spécifiquement dans le cas des femmes jeunes (14). Des premières règles précoces et l'âge avancés de la première grossesse induisant un sur risque de cancer mammaire chez des femmes de moins de 40 ans, alors que le rôle protecteur d'un nombre élevé de grossesses n'apparaît que chez les femmes ménopausées (14). La fréquence du cancer du sein est notée de 25.3% chez les femmes ayant une ménarchie précoce dans notre population (avant 12 ans), elle est de 62.2% chez les femmes âgées de moins de 15 ans et elle est de 12.1% chez les femmes âgées de plus de 15 ans ce qui confirme l'hypothèse qui dit « plus la ménarchie survient tôt, plus le risque de cancer du sein semble être élevé ». Ce facteur serait associé à la durée d'exposition aux œstrogènes chez la femme (15). L'association grossesse et cancer du sein est retrouvé dans 18% des cancers du sein des femmes de moins de 30 ans, au moyenne de 3% des cancers du sein surviennent pendant la grossesse ou dans l'année qui suit. On note une fréquence très élevée chez les patientes qui ont une première grossesse avant 25 ans avec une fréquence de 40.7%. **La contraception** est aussi un facteur modificateur de risque, selon les données de la littérature on note que le risque du cancer du sein est accru chez les utilisatrices récentes et faibles chez les non utilisatrices. Notre étude montre que les femmes utilisatrices de contraceptif oraux durant une période de 10 ans sont plus exposées au cancer du sein (5). Un âge avancé à la ménopause a souvent été décrit comme augmentant le risque du cancer du sein (16). Nos résultats concordent avec ses données puisque 22% des femmes ménopausées âgées moins de 45 ans présentent un risque de 30% moins que chez les femmes ménopausées. Les patientes préménopausées semblent plus exposées au cancer mammaire que les patientes postménopausées.

**Les antécédents familiaux** de cancer mammaire sont diversement appréciés dans les séries de femmes jeunes atteintes de cancer du sein ; 8.5% pour **Escoute et al**, dans une série de 140 femmes de moins de 35 ans, 13% pour **Kothari et al**, qui n'ont pas retrouvé de différences entre les groupes d'âge de moins de 25 ans et de 25 à 35 ans et 11% pour **Walker et al** dans le groupe de moins de 35 ans, contre 18% pour le groupe de 35 à 40 ans. Chan et al, en revanche, ont retrouvé un taux de 29% quand l'âge était inférieur à 35 ans. Cette fréquence élevée d'antécédents familiaux de cancer du sein est liée à un risque accru d'une mutation germinale des gènes BRCA (9).

Nos résultats sont presque les mêmes que ceux **Chan et al** avec une fréquence de 31% chez les patientes de moins de 35ans. L'histoire familiale et la mutation d'un des gènes de susceptibilité présentent un risque accru de développer un cancer du sein. On note que le risque augmente avec le nombre de parents au premier degré atteints.

Sur **le plan histologique**, le carcinome canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent ; son agressivité est liée à une plus grande fréquence des cancers indifférenciés (grade III). Un index de prolifération élevé, la présence d'embolies vasculaires, une sous expression des récepteurs hormonaux et un envahissement ganglionnaire. **Mc Aree et al**, ont rapporté 40.7% de grade III, alors que **Bertheau et al**, ont retrouvé un grade III dans 60% des cas et Colleoni et al dans 61.9% de cas (7). Dans notre série, le carcinome canalaire infiltrant représente 61.5% et le grade III 26.3%, tandis que le grade II représente 46.1%. Nos résultats sont en général similaires à ceux de la littérature qui montrent cette interaction « facteur de risque – cancer du sein ». Toutefois, quelques contradictions ont été notées à cause de la taille de la population.

## 6 CONCLUSION

Le cancer du sein est une maladie complexe influencée par l'effet de plusieurs facteurs génétiques et environnementaux. On ne sait pas précisément ce qui est à l'origine de cette maladie ; il s'agit d'une maladie dite multifactorielle. De nombreuses facteurs, dont les antécédents familiaux, interviennent mais n'expliquent pas à eux seuls le cancer.

La définition du cancer du sein de la femme jeune n'est pas univoque. Différentes études ont défini une femme « jeune » comme correspondant à une femme de moins de 30, 35, 40, 45ans ou simplement non ménopausées. Le cancer du sein chez les patientes jeunes est en augmentation. Il ne semble pas différent de celui des femmes plus âgées dans sa présentation clinique que dans son évolution, en revanche, il se distingue par des caractéristiques biologiques souvent plus agressives, par une plus grande prédisposition génétique et par un retard de diagnostic. Expliquant le stade avancé au moment du diagnostic.

Dans ce travail, on a tenté d'évaluer la contribution de facteurs génétiques sur le développement de cancer du sein dans une cohorte des patientes à risque élevé de la population appartenant à la wilaya de Tlemcen, enrichie par des facteurs génétiques de susceptibilité (présence des antécédents familiaux). Finalement, comprendre la contribution génétique et les déterminants héréditaires de la maladie est essentiel pour la diagnostiquer.

## REFERENCES

- [1] PLAN NATIONAL CANCER 2015-2019. Nouvelle vision stratégique centrée sur le malade, Algérie, 174.
- [2] HAMDI-CHRIF M, ZAIDI.Z, ABDELLOUCHE D, HAMDI S, LAKHDARI N, DJEMA BENDJAZIA A, LAOUMARI S, MAHNANE A, MOUSSAOUI H, KADRI L, et GUERRA D, 2010. Registre du cancer du Sétif (Algérie) : incidence, tendance et survie, 1986-2005. Springer-Verlag, 2 : 245-258.
- [3] HENAOUI L, 2015. Epidémiologie, Facteurs de risque du cancer du sein étude Cas- Témoins wilaya de Tlemcen 2011-2012. Faculté de médecine université de Tlemcen, 147.
- [4] PASTERNAK J.J, 2003. Génétique moléculaire humaine «une introduction aux mécanismes des maladies héréditaires». Boeck université, 511.
- [5] DESJARDINS S, 2010. Analyse de gènes candidats au cancer du sein impliqués dans les interactions avec BRCA1 et BRCA2. Faculté de médecine à université de LAVAL Québec, 215.
- [6] KIERSZENBAUM L.A, 2006. Histologie et biologie cellulaire «Une introduction à l'anatomie pathologique», Boeck université, 619.
- [7] ZNATI K, BENNIS S, ABBASS F, AKASBI Y, CHBANI L, ELFATEMI L, HARMOUCH T, AMARTI.A, 2010. Cancer du sein chez la femme jeune dans le Nord-Est du Maroc, Elsevier Masson, 6.
- [8] BAKKALI H, MARCHAL C, LESUR-SCHWANDER A, VERHAEGHE L, 2003. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins, Scientifiques et médicales Elsevier SAS, 152-159.
- [9] BOUFETTAL H, .NOUN M, SAMOUH N, 2010.Cancer du sein chez la femme jeune au Maroc. Elsevier Masson France, 698-703.
- [10] FAUNTEUN J, 1999. la prédisposition héréditaire au cancer du sein liée à BRCA1 et BRCA2 : une maladie de la réponse aux lésions génotoxiques ?, laboratoire de génétique oncologique, institut Gustave-Roussy-France-,38-44.
- [11] GONÇALVES A, MORETTA J, EISINGER.F, BERTUCCI F ,2013. Médecine personnalisée et cancer du sein : médecine anticipatoire, évaluation pronostique et ciblage thérapeutique. Bulletin du cancer, 1295-1310.
- [12] Registre des cancers de Tlemcen, 2006-2010, Service épidémiologie, CHU Tlemcen, 37.
- [13] TERKI K, MESSID N, MEGUENNI I, DABLAOUI F, DJAROUD Z, MOKHTARI L, CHAFI B, 2012. Cancer du sein Epidémiologie et facteurs de risque (CHU° Oran 2008-2009), CHU Oran Algérie, 257,258.
- [14] NKONDJOCK.A, GHADIRIAN.P, 2015. Facteurs de risqué du cancer du sein. médecine et science, 21 :175-180.
- [15] ZNATI K, BENNIS S, ABBASS F, AKASBI Y, CHBANI L, ELFATEMI L, HARMOUCH T, AMARTI.A, 2010. Cancer du sein chez la femme jeune dans le Nord-Est du Maroc, Elsevier Masson, 6.
- [16] Mesli Taleb-Bendiab F,et El kebir FZ , 2012. Histoire familiale du cancer du sein dans l'Ouest algérien : état des lieux. Springer- Verlag, 27-31.