

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de TLEMCCEN
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de biologie

MEMOIRE

Présenté par

BENMOKRANE Merwa

Et

MEGHELLI Asma

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En biologie moléculaire et cellulaire

Thème

Profil des cancers gynécologiques dans la population de Tlemcen

Soutenu le : 30 aout 2020, devant le jury composé de :

Président	TABET HELAL Sana	M.C.B	Université de Tlemcen
Encadreur	BERRAHOUI Samira	M.A.A	Université de Tlemcen
Examineur	BOUBLENZIA Lamia	M.C.A	Université de Tlemcen

ملخص

الاختلالات الجينية وكذلك التعرض إلى العوامل البيئية والعوامل المرتبطة بأسلوب الحياة، تمثل أهم عوامل الخطر التي تؤدي إلى ظهور سرطان الثدي وأمراض النساء.

الهدف من هذا العمل يتمثل في تحديد الوبائي المتعلق بسرطان الثدي، سرطان عنق الرحم، المبيض في سكان تلمسان، وتحديد عوامل الخطر بالنسبة لهذه الأورام.

تحليل البيانات المستخلصة من الدراسات السابقة والتي تمت في جامعة تلمسان، ما بين 2017-2018 على 194 امرأة من بينهن 179 مصابة بسرطان الثدي، 11، حالات سرطان عنق الرحم و4 حالات بسرطان المبيض، تم تعيين هؤلاء المرضى في المستشفى الجامعي بتلمسان والدراسة الاستقصائية المستمرة للأسر المعيشية في مغنية ولاية تلمسان.

وحسب النتائج التي توصلنا إليها، النساء المعرضة للخطر تتجاوز سن 41-60 سنة لسرطان الثدي وسرطان عنق الرحم بنسبة 81% و 51-60 سنة لجميع المصابات بسرطان المبيض.

ويبدو أن تعدد الاطفال وسن أول حيض مبكر، وتأخر سن اليأس عوامل الخطر لا يستهان بها. بالنسبة لهذه الاورام، العناصر الجينية تشارك أيضا لأن جميع النساء المصابة بسرطان المبيض تمتلك سوابق عائلية و / أو تأتي من زواج الاقارب.

كلمات المفتاح: سرطان الثدي، سرطان عنق الرحم، سرطان المبيض، عوامل الخطر

Résumé

Les altérations génétiques ainsi que l'exposition à des facteurs environnementaux et des facteurs liés au style de vie, représentent les principaux facteurs de risque de la survenue des cancers gynécologiques et mammaires.

L'objectif de notre travail est de déterminer le profil épidémiologique du cancer du sein, du col de l'utérus et de l'ovaire dans la population de Tlemcen, et d'identifier les facteurs de risque pour ces cancers.

Les données analysées proviennent d'études antérieures réalisées dans l'université de Tlemcen, entre 2017 et 2018 sur une population de 194 femmes cancéreuses dont 179 cancers du sein, 11 cancers de col de l'utérus et 4 cancers de l'ovaire, ces malades ont été recrutés dans le CHU de Tlemcen et l'EPH de Maghnia.

D'après nos résultats, la population à risque sont des femmes âgées de 41-60 ans pour cancer du sein (CS) et col de l'utérus (CCU) avec un pourcentage de 81%, et de 51-60ans pour toutes celles atteintes d'un cancer de l'ovaire. Il semblerait que la multiparité, la ménarchie précoce et la ménopause tardive soient des facteurs de risque non négligeables. Pour ces cancers, la composante génétique serait également impliquée puisque toutes les femmes atteintes d'un

cancer ovarien présentent des antécédents familiaux et/ou sont issues de mariages consanguins.

Mots Clés : cancer du col de l'utérus, cancer du sein, cancer de l'ovaire, facteurs de risque

Abstract

Genetic alterations as well as exposure to environmental and lifestyle factors, represent the main risk factors for the occurrence of gynecological and breast cancers.

The objective of our work is to determine the epidemiological profile of breast, cervical and ovarian cancer among a sample of the population of Tlemcen, and to identify the risk factors for these cancers.

The data analyzed come from previous studies done at the University of Tlemcen, between 2017 and 2018 on a population of 194 cancerous women, 179 of which have breast cancer, 11 with cervical cancer and finally only 4 with ovarian cancer. All these patients come from Tlemcen's CHU and Maghnia's EPH.

According to our results, the population at risk are women aged 41-60 for breast cancer/ cervical cancer with a percentage of 81%, and 51-60 years for all those with ovarian cancer. It would seem that multiparity, early menarchy and late menopause are non negligible risk factors. Moreover, the genetic component would also be involved in these cancers since all women with ovarian cancer have a family history and / or are from consanguineous marriages.

Key words : breast cancer, Cervical Cancer, ovarian cancer, risk factors.

Remerciements

Tout d'abord nous remercions « Allah » le tout puissant de nous avoir permis de réaliser ce modeste travail.

Nous sommes très reconnaissantes à notre encadreur Mme **BERRAHOUI Samira** professeur à l'université de Tlemcen qui a adopté notre étude et qui nous a toujours accordé avec patience, soutien et confiance, nous guidant constamment vers de nouvelles connaissances enrichissantes. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles, ainsi que vos encouragements inlassables, votre gentillesse mérite toute admiration.

Nos remerciements s'adressent à Mme **TABET HELAL Sana** maitre de conférences pour ce grand honneur que vous nous faites d'avoir accepté de présider le jury. Nous vous remercions également de tout ce que vous nous aviez enseigné durant ces deux dernières années.

Nous remercions plus particulièrement Mme **BOUBLENZA Lamia** maitre de conférence, d'avoir accepté d'être l'examinatrice, c'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger dans notre jury, recevez également madame nos profonds respects.

Nous tenons à remercier tous nos enseignants pour les efforts dispensés au cours de ces années et pour les conseils fournis à notre égard, nous avons profité de vos enseignements.

Dédicaces

A mon cher papa BENMOKRANE Houcine un énorme merci pour ton amour, ton investissement, ton aide et assistance, tes sacrifices et surtout tes précieux conseils à mon égard tout le long de mon cursus universitaire.

Merci maman BOUMEDIENE Saleha, tu m'as permis de trouver la force et le courage d'avancer.

Je tiens à exprimer mes plus chers et vifs remerciements à mon frère Amine, et mes deux sœurs Lamia et Lina.

A mon binôme et ma meilleure amie MEGHELLI Esma merci pour ta présence tes encouragements et ta complicité lors de l'élaboration de ce modeste travail commun de notre thèse de mémoire de fin d'études

BENMOKRANE Merwa

Je dédie ce travail

A mes chers parents, pour leur soutien et leurs encouragements.

A ma mamie qui m'a toujours accompagné avec ses prières puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé

A mon cher frère Mounir

A mon binôme et meilleure amie Merwa

Merci !

MEGHELLI Asma

Liste des abréviations

5-FU	5-Fluorouracile
Akt	PKB protéine kinase B
ANA	ANAstrozone
ATPase	Adénosine Triphosphatases
BAD	Promoteur de mort associé à Bcl-2 (Bcl-2-Associated Death promoter)
Bag-1	Athanogene-1 associé à Bcl-2
Bak	Tueur antagoniste homologue de Bcl-2 (Bcl-2 homologous antagonist Killer)
BaX	Protéine X associée à Bcl-2 (Bcl-2-Associated X protein)
BCL-2	B-Cell Lymphoma 2 (lymphome à cellules B)
Bcl-XS	BCL2-related protein, short isoform.
BRCA 1/2	Breast Cancer
CDH1	CaDhérine 1 (Homo sapiens)
CDK	Cyclin Dependant Kinase
CDKN2A	Cyclin Dependent kinase Inibitor 2A
CMH.	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
C-myc.	Avian myelocytomatosis virus oncogene Cellular homolog
CpG	Cytosine-phosphate-Guanine
DNMT	DNA Methyltransferase, méthyltransférase d'ADN
E2F	E2-promoter binding Factor
EpCAM	Epithelial Cell Adhesion Molecule (La molécule d'adhésion des cellules Epithéliale)
EXE	EXEmestane
H3	Histone 3

H3K27me3	K 27 de l'Histone H3 triméthylée
H3K4me3	K 4 de l'Histone H3 triméthylée
H3K9me3	Histone 3 lysine 9 triméthylation
H4	Histone 4
hCG	human Chorionic Gonadotropin
HDAC	Histone DeAcetylase
HER2	Human Epidermal Growth factor Receptor-2
HLA	Les Antigènes des Leucocytes Humains
HMT	Histone MethylTransferase
HPV	Human Papilloma Virus
IA	Inhibiteur de l'Aromatase
IC	Intervalle de Confiance
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1 (facteur de croissance 1 ressemblant à l'insuline)
IMC	Indice de Masse Corporelle
LET	LETrozole
LH	Hormone Lutéinisante
LSA	Lichen Scléro-Atrophique
MAPK	Mitotogen Activated Protein Kinase
Mcl-1	Myeloid Cellleukemia-1
MSH	MisMatch Repair (réparation des mésappariements)
NNK	Nicotine-derived Nitrosamine ketone
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
P105Rb	La protéine 105 du Rétinoblastome
PI3K	Phosphatidyl Inositol 3 Kinase

PTEN	Phosphatase and TENsin homolog
RAS	RAt Sarcoma
RE	Récepteurs d'Estradiol
RH	Releasing Hormone
RP	Récepteur de Progéstérone
SHBG	Sex Hormone-Binding Globulin
THS	Traitement Hormonal Substitutif
TP53	Tumor Protein 53
VIH	Virus de l'Immunodéficiencce Humaine

Liste des figures

Figure 1 : Différentes phases de la cancérogenèse induite par un xénobiotique.....	02
Figure 2 : Blocage de l'initiation de la phase S par p53.....	03
Figure 3 : Le rôle inhibiteur de la PTEN.....	04
Figure 4 : Conséquences de la déficience en BRCA1 et BRCA2 sur la stabilité du génome..	05
Figure 5 : Relation entre les hormones et l'obésité qui affectent la croissance de l'endomètre chez les femmes ménopausées.....	14
Figure 6 : questionnaire pour les patientes.....	27
Figure 7 : Répartition de la population selon l'âge.....	29
Figure 8 : Répartition de la population selon la consanguinité des parents.....	30
Figure 9 : Répartition de la population selon l'activité professionnelle.....	30
Figure 10 : La répartition de la population selon le niveau d'instruction.....	31
Figure 11 : Répartition de la population selon la situation matrimoniale.....	31
Figure 12 : Répartition de la population selon atteinte de CS/CCU selon le nombre de grossesse et/ou enfants.....	32
Figure 13 : Répartition de la population atteinte d'un CO selon l'âge a la première grossesse.....	33
Figure 14 : Répartition de la population selon l'âge de ménarchie.....	33
Figure 15 : Répartition de la population selon l'âge à la ménopause.....	34
Figure 16 : Répartition de la population selon la présence ou non de l'allaitement.....	34
Figure 17 : Répartition de la population selon le stade de la tumeur.....	35
Figure18 : Répartition de la population selon les antécédents personnels du cancer.....	35
Figure 19 : Répartition de la population atteinte de CO selon les antécédents familiaux du cancer.....	36

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition de la population selon l'âge.....	62
Tableau 2 : Répartition de la population selon la consanguinité des parents.....	62
Tableau 3 : Répartition de la population selon l'activité professionnelle.....	62
Tableau 4 : Répartition de la population selon le niveau d'instruction.....	62
Tableau 5 : Répartition de la population selon la situation matrimoniale.....	63
Tableau 6 : Répartition de la population atteinte de CS/CCU selon le nombre de grossesse et/ou enfants.....	63
Tableau 7 : Répartition de la population selon l'âge de ménarchie.....	63
Tableau 8 : Répartition de la population selon l'âge de ménarchie.....	63
Tableau 9 : Répartition de la population selon l'âge à la ménopause.....	64
Tableau 10 : Répartition de la population selon la présence ou non de l'allaitement.....	64
Tableau 11 : Répartition de la population selon le stade du cancer.....	64
Tableau 12 : Répartition de la population selon les antécédents personnels et familiaux.....	64
Tableau 13 : Caractéristiques anatomopathologiques du CS/CO de la population étudiée....	70

Table des matières

Remerciements

Liste des abréviations

Liste des Figures

Liste des tableaux

Introduction

Synthèse bibliographique

I.	Carcinogénèse.....	1
	1. Initiation.....	1
	2. Promotion.....	1
	3. Progression.....	1
II.	Gènes et cancers.....	2
	1. Les oncogenes.....	2
	2. Les anti-oncogenes.....	3
	3. Les gènes de prédisposition à certains cancers.....	4
	4. Le contexte épigénétique du cancer.....	5
III.	Facteurs favorisant les différents cancers gynécologiques.....	7
	1. Cancer du sein.....	7
	2. Cancer du col de l'utérus.....	10
	3. Cancer de l'endomètre.....	13
	4. Cancer de l'ovaire.....	15
	5. Cancer des trompes.....	15
	6. Cancer vulvaire.....	16
IV.	Traitement.....	
	1. La chimiothérapie.....	16
	2. La radiothérapie.....	17
	3. L'hormonothérapie.....	18
	4. La thérapie ciblée.....	20

Matériels et méthodes.....21

I.	Type d'étude.....	22
II.	Population étudiée.....	22
III.	Questionnaire.....	23

Résultats et interprétations.....29

I.	Données sociodémographiques.....	30
	1. Age.....	30
	2. Consanguinité.....	30
	3. Activité professionnelle.....	31
	4. Niveau d'instruction.....	31
II.	Statut hormonal.....	32
	1. Situation matrimoniale.....	32
	2. Grossesse.....	32
	3. Allaitement.....	32
	4. Age à la ménarchie.....	34
	5. Age à la ménopause.....	35
III.	Caractéristiques du cancer.....	36
	1. Stade du cancer.....	36

2. Antécédents personnels et familiaux du cancer.....	36
Discussion.....	38
Conclusion et perspectives.....	43
Références bibliographiques.....	45
Annexes.....	62

Introduction

Un cancer est constitué de cellules qui prolifèrent de façon désorganisée, ce qui peut nuire au bon fonctionnement des organes et entraîner la mort (**Hanahan et al. ,2000 ; Feitelson, 2015**) Chaque organe et chaque tissu possèdent plusieurs types de cellules bien définis et disposés de façon structurée (**Feitelson, 2015**). Normalement, les signaux que s'échangent ces cellules maintiennent l'équilibre des tissus et assurent que chaque cellule est à sa place et accomplit son rôle. Autrement, ces cellules sont éliminées pour éviter de nuire à leur hôte. Dans le cas des cellules cancéreuses, celles-ci ne répondent plus aux signaux responsables de cet équilibre (**Hanahan et al. ,2000**). Elles se mettent à se multiplier fortement, même à un endroit inapproprié. Elles envahissent donc les tissus d'organes essentiels sans pour autant en jouer le rôle. Cela a pour effet, à plus ou moins long terme selon le site de la tumeur, d'entraver le fonctionnement des organes envahis et donc, éventuellement, de causer la mort. Un cancer peut provenir d'une seule cellule qui acquiert des caractéristiques favorisant sa survie et sa division (**Hanahan et al. ,2000 ; Witsch et al. ,2010**). Elle forme ainsi une masse de tissu intrus qui est nommée tumeur. La tumeur s'étend à travers les tissus sains au fur et à mesure que le cancer progresse. La formation de métastases se produit lorsque certaines cellules se détachent de la tumeur d'origine, la tumeur primaire, pour entrer dans la circulation sanguine et former des tumeurs secondaires (**Hanahan et al. ,2000**).

Chez la femme, les cancers les plus couramment diagnostiqués sont les cancers gynécologiques et mammaires. Ils constituent une préoccupation majeure pour la communauté internationale parce qu'ils représentent une cause importante de mortalité et de morbidité chez la femme (**Denakpo et al. ,2013**). De plus les cancers gynécologiques représentent 19% des cancers dans le monde. En Afrique les cancers les plus fréquents chez la femme sont les cancers du sein et du col de l'utérus (**Ferlay et al. ,2004**).

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme (**Andersen et al. , 2006**), plus de 18 millions de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués dans le monde (**IARC(a), 2018**), dont presque 5 millions de cas de cancers du sein et du col de l'utérus (**IARC(b), 2018**).

Bien que son incidence soit en augmentation dans la plupart des régions du monde, les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les moins développées.

En Afrique du nord, son incidence était de 48,9% en 2018 parmi tous les cancers avec un taux de mortalité de 18,4% selon GLOBOCAN (**Ferlay et al. , 2018**).

En Algérie, on a compté 1.7 millions de nouveaux cas en 2015 avec 6.3 millions de femmes qui vivent avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq dernières années **(Plan national, 2015-2019)**.

- Avec environ 570 000 cas et 311 000 décès en 2018 dans le monde, le cancer du col de l'utérus est l'un des cancers gynécologiques les plus fréquents aussi bien en termes d'incidence que de mortalité **(Bray et al. , 2018)**. En Afrique, des taux extrêmement élevés ont été signalés plus de 50/100.000 femmes **(Gaüzère, 2016)**, En Algérie il est le 2ème cancer gynécologique après le cancer du sein, avec une incidence de 8,7% pour 100 000 femmes enregistrée, en 2010, 7,1% enregistrée en 2012 et 6,7% enregistrée en 2015 **(Ouahioune et al. , 2016 ; Hamdi Cherif et al. , 2017)**.

Par ailleurs le cancer de l'endomètre représente le quatrième type de cancer chez la femme. La principale cause de décès par ce cancer est reliée à la présence de métastases **(Jemal et al. , 2010)**. En 2018, dans le monde, 382 100 de nouveaux cas ont été recensés, ce qui représente environ 4,4 % des nouveaux cas de cancer chez la femme. Le nombre de décès liés à ce cancer est estimé à 89 900 décès **(Ferlay et al. ,2019)**. L'incidence du cancer de l'endomètre en Algérie représente 2.3/100 000 habitantes, et le taux de mortalité est de 0.38/100 000 habitantes **(Belhadad, 2019)**.

En revanche le cancer de l'ovaire est une pathologie peu fréquente. Il reste longtemps silencieux, les symptômes apparaissent progressivement, à mesure que la tumeur évolue. Cela explique pourquoi le diagnostic est souvent posé lorsque la maladie est déjà avancée **(Trétarre et al. , 2005)**. Près de 300000 cas de cancer de l'ovaire dans le monde ont été signalés en 2018 avec un taux de mortalité de 180000 **(Ferlay et al, 2018)**. En Algérie environ 821cas ont été signalés en 2014 **(OMS, 2014)**.

Toutefois le cancer de la vulve est des plus rares néoplasies féminines avec une fréquence comprise entre 3 et 5% **(Leblanc et al. ,2007)**. C'est un cancer particulier qui touche majoritairement la femme âgée plus de 65ans **(Landis et al. ,1999)**, dont l'état général est fragilisé, ce qui inévitablement influe sur les modalités de prise en charge. Plus de 44000 de cas ont été diagnostiqués en 2018 dans le monde et plus de 15000 de décès ont été signalés **(Ferlay et al, 2018)**.

Enfin le cancer des trompes de Fallope est considéré comme un cancer gynécologique très rare, puisqu'il représente 1 % des tumeurs malignes des voies génitales féminines **(Riska et al. ,2008)**.

Objectif

Pour notre travail de fin d'étude, nous avons voulu mener une enquête épidémiologique dans les services d'oncologie et de gynécologie de CHU de Tlemcen, afin de recueillir les principaux facteurs de risques favorisant les cancers gynécologiques chez les femmes de notre population.

Le but est de dresser un profil des femmes les plus vulnérables à ce type de pathologie, afin de favoriser leur prise en charge précoce et les sensibiliser aux risques surtout liés aux habitudes alimentaires et les habitudes de vie et éventuellement encourager la consultation génétique.

Nous pensons que des campagnes de sensibilisation peuvent contribuer à diminuer l'incidence de ces cancers et aussi la mortalité associée par les dépistages fréquents et précoces.

*Synthèse
bibliographique*

I. Carcinogénèse

Le développement d'un cancer est un processus multi-étapes complexe impliquant divers bouleversements structuraux conséquents dus à des atteintes du génome et/ou des perturbations de signaux cellulaires et moléculaires. L'acquisition progressive de propriétés cancéreuses repose sur trois étapes clés : l'initiation, la promotion et la progression (**figure 1**) (**Cohen et al. , 1991; Oliveira et al. , 2007**).

1. Initiation

Elle est caractérisée par la survenue d'une mutation génétique irréversible qui prédispose les cellules normales sensibles à l'évolution maligne et à l'immortalité causée par un agent carcinogène (virus, agents chimiques, radiations...). Cependant, la cellule ainsi altérée peut échapper au devenir cancéreux grâce à d'autres gènes dits suppresseurs (**FNCLCC, 2009**).

2. Promotion

Correspond à la prolifération des cellules initiées en population cellulaire clonale sous l'action d'agents promoteurs tumoraux qui doivent être présents pendant une très longue période pour agir. Leur efficacité dépend de leur concentration dans le tissu cible (**Butterworth et al. , 1992**). Cela aboutit à la formation de lésions précancéreuses. Ce phénomène est réversible car le retrait de l'agent promoteur permet la régression de la prolifération cellulaire, probablement par apoptose (**Monier et Tubiana, 2008**).

3. Progression

Les deux premières étapes (initiation et promotion) concernent la cancérogenèse, c'est à dire l'apparition de la malignité au sein même de la cellule. L'accumulation des lésions de l'ADN conduisent à une instabilité génétique, une croissance plus rapide, et des changements dans les caractéristiques biochimiques, métaboliques et morphologiques des cellules (**Pitot, 2001; Dixon et al. , 2004**). A partir de cette transformation, sept étapes peuvent être distinguées dans le processus tumoral : la perte d'adhérence, l'invasion, la prolifération, l'angiogenèse, l'intravasation, l'extravasation et l'émission de métastases à partir de la tumeur primaire (**Chambers et al. , 2002 ; Oliveira et al. 2007**).

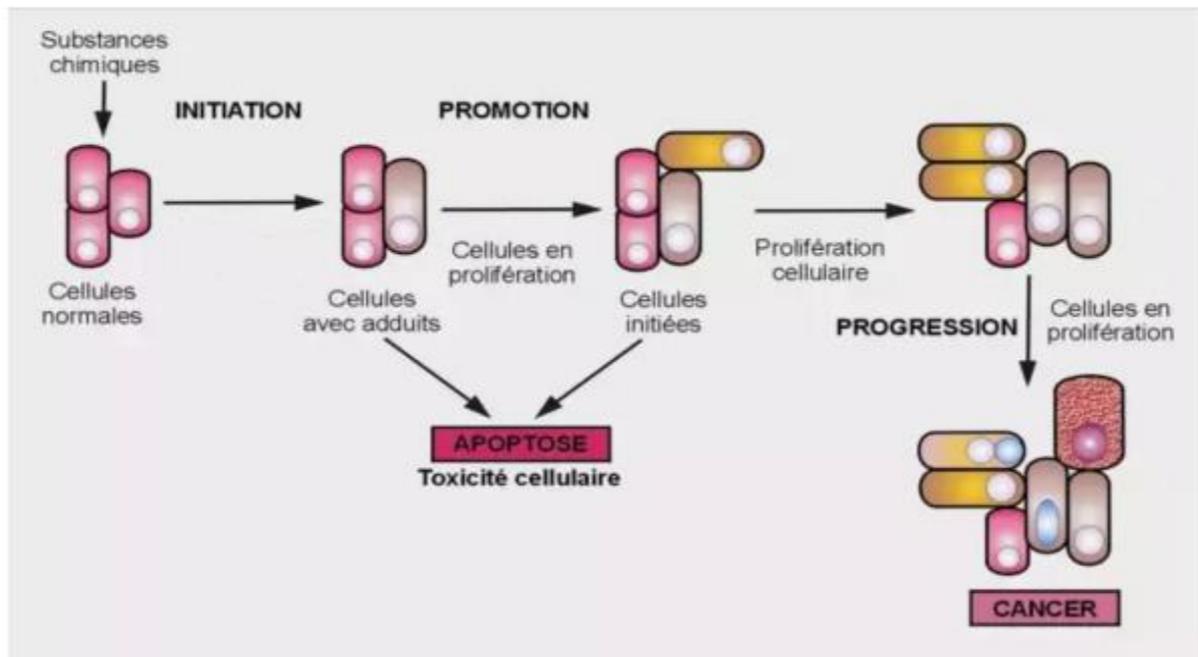


Figure1 : les différentes phases de la carcinogenèse induite par un xénobiotique (**Oliveira et al. ,2007**). (Un xénobiotique est une molécule chimique polluante et parfois toxique à l'intérieur d'un organisme qui peut être soit des pesticides, des médicaments ou encore des antibiotiques).

II. Gènes et cancer

Quatre catégories de gènes peuvent être impliqués dans la genèse d'un cancer: les oncogènes, les anti-oncogènes, les gènes de prédisposition à certains cancers et l'épigénétique.

1. Les oncogènes

Sont des gènes dont l'expression favorise la survenue d'un cancer. Ils résultent de la modification ou de la surexpression de gènes normaux, de ce fait baptisés proto-oncogènes. Indispensable à la division ou à la différenciation cellulaire, ces gènes codent des protéines caractérisées soit par leur localisation para membranaire soit par leur activités enzymatiques (**Weinberg et al. , 1985**).

Un proto-oncogène peut-être activé soit par une mutation sur sa séquence codante soit par une mutation sur son promoteur. En effet, la survenue d'une mutation ponctuelle au sein de sa séquence peut engendrer une activation constitutive de la protéine (**Barbacid, 1987**). Une mutation peut également être responsable d'une séquence non-sens (**Irby et al. ,1999**), et une mutation sur la séquence du promoteur peut induire une augmentation de l'expression de la protéine (**Pasqualucci et al. ,2003**).

Exemple

- c-erbB-2

C'est un proto oncogène qui code pour une protéine transmembranaire à activité tyrosine-kinase et qui présente une homologie de séquence et de structure avec l'EGF-GR (**Gullick et al. , 1990**). Son activation, en particulier dans les cancers du sein, est essentiellement liée à une amplification qui a pour conséquence d'entraîner une surexpression de la protéine à la surface des cellules. Cette amplification concerne essentiellement le gène HER2/neu (**Staaf et al. ,2010**). Les 2 grandes voies de signalisation associées au récepteur HER2 sont : Ras/Raf/MAPK et PI3K/Akt/mTOR qui régulent la prolifération et la survie cellulaire (**Lièvre et Laurent-Puig, 2010**).

2. Les anti-oncogènes (suppresseur de tumeur)

Un gène suppresseur de tumeur ou anti-oncogène a pour fonction d'inhiber la prolifération des cellules normales. Les suppresseurs de tumeur agiraient selon un mode récessif à l'inverse des oncogènes (**Weinberg, 1985**). La dérégulation de ces derniers constitue un évènement important dans la progression de nombreuses formes de cancer.

Exemples

- a. **La protéine p53** : Le gène Tp53 est un gène suppresseur de tumeur impliqué dans la régulation de l'arrêt du cycle cellulaire pour la réparation de l'ADN (figure 2) (**Diller et al. , 1990, Nigro et al. , 1992**) ou l'enclenchement du programme de mort cellulaire (apoptose) (**Carson et Lois, 1995**). La protéine p53 permet la transcription du gène bax, dont le produit inhibe spécifiquement l'oncoprotéine Bcl-2, qui a une forte activité anti-apoptotique (**Miyashita et al. , 1994**). Des mutations du « gardien » du génome, sont responsables de la prédisposition au cancer du sein chez des femmes appartenant à des familles affectées par le syndrome de Li-Fraumeni (**Malkin, 1994**).

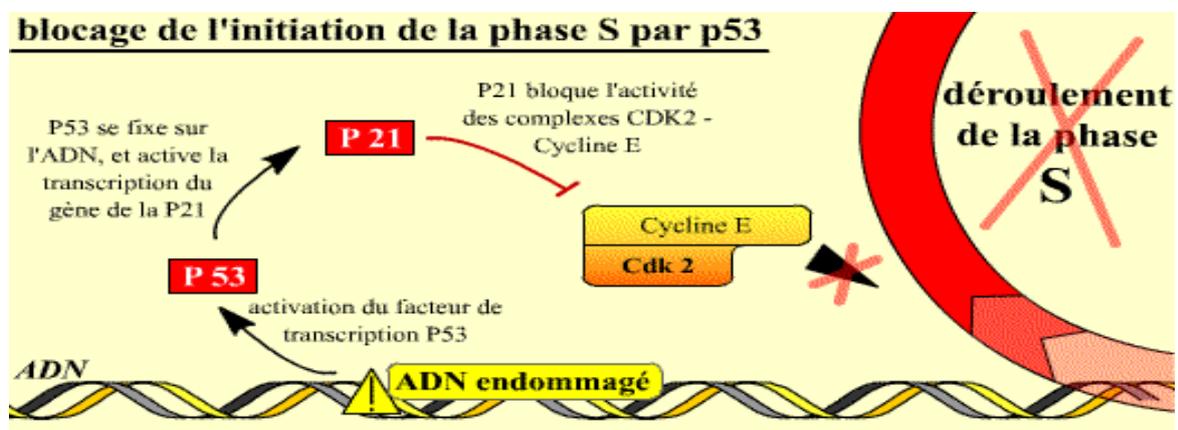


Figure2 : Blocage de l'initiation de la phase S par p53 (**Oren et al. , 2002**)

b. PTEN (Phosphatase and TENsin homolog)

C'est un gène suppresseur de tumeur, sa fonction principale est d'être impliqué dans la régulation de la voie de signalisation de PI 3-K/Akt (figure 3) (Wu et al. 1998; Vivanco, 2002). En fait, PTEN déphosphoryle le PI-3,4,5-P3 Cette activité antagonise les effets de la PI3-kinase activée dans la voie des récepteurs de l'insuline à contrôle nutritionnel, réduisant ainsi la synthèse des protéines et restreignant la croissance cellulaire (Maehama, 1998). Une baisse modérée de l'activité de la protéine PTEN accroît les risques de cancer (Salmena, 2008).

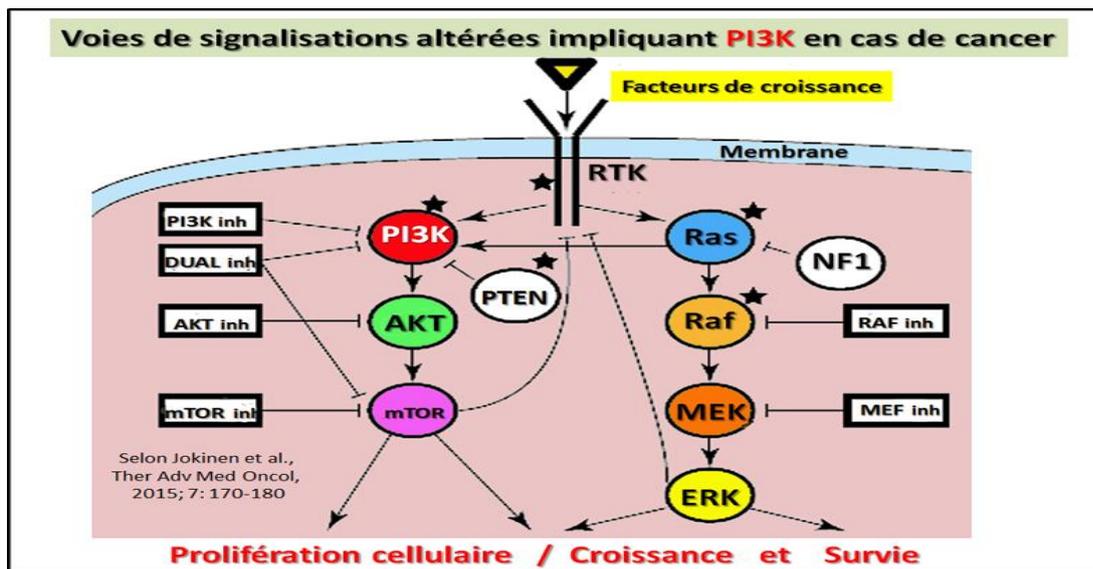


Figure3 : Le rôle inhibiteur de la PTEN (Lindsay et al. , 2006)

3. Les gènes de prédisposition à certains cancers

Deux gènes majeurs de prédisposition aux cancers du sein et de l'ovaire sont BRCA1 et BRCA2 (figure 4) (Kerangueven et al. ,1995)

a. BRCA1

Il est situé sur le chromosome 17q, contenant 12exons, il est transmis de façon dominante autosomale mais avec une pénétrance incomplète. La région de l'exon 11 est indispensable à plusieurs fonctions de la protéine BRCA1. L'exon 11 interagit avec la protéine RAD51 (enzyme catalytique capable de se fixer sur l'ADN double brin ou simple brin aux sites de cassures) et permet la réparation de ce dernier (Bochar et al. ,2000). L'exon 11 se lit également avec BRG1 (protéine porteuse d'une activité ATPase ADN dépendante et faisant partie du complexe SWI/SNF) et permet le remodelage de la chromatine par un mécanisme d'acétylation / désacétylation des histones (Thompson et

al. ,1995). Aussi il interagit avec le complexe MSH2/MSH6 du système de réparation des mésappariements et permet à la protéine BRCA1 de reconnaître des lésions nucléotidiques (**Bochar et al. ,2000**).

BRCA1 peut diriger la cellule vers l'apoptose (**Houvras ,2000**) en activant la transcription de TNFalpha, un signal extracellulaire majeur dans la mort cellulaire programmée (**Harkin, 1999**).

b. BRCA2

Il est localisé sur le chromosome 13 (**Tagvitian et al. ,1996**). Il est essentiel dans les mécanismes de contrôle de la recombinaison homologue ainsi que dans la réparation des cassures double brin de l'ADN. L'absence des activités de la protéine BRCA1 ou BRCA2 causerait une instabilité génomique par l'augmentation de la fréquence des altérations chromosomiques telles que les bris double brins, l'aneuploïdie, l'amplification du centrosome, les réarrangements chromosomiques, les mutations, la duplication de chromosomes et la délétion de chromosomes (perte d'hétérozygotie) (**Pellegrini, 2002**).

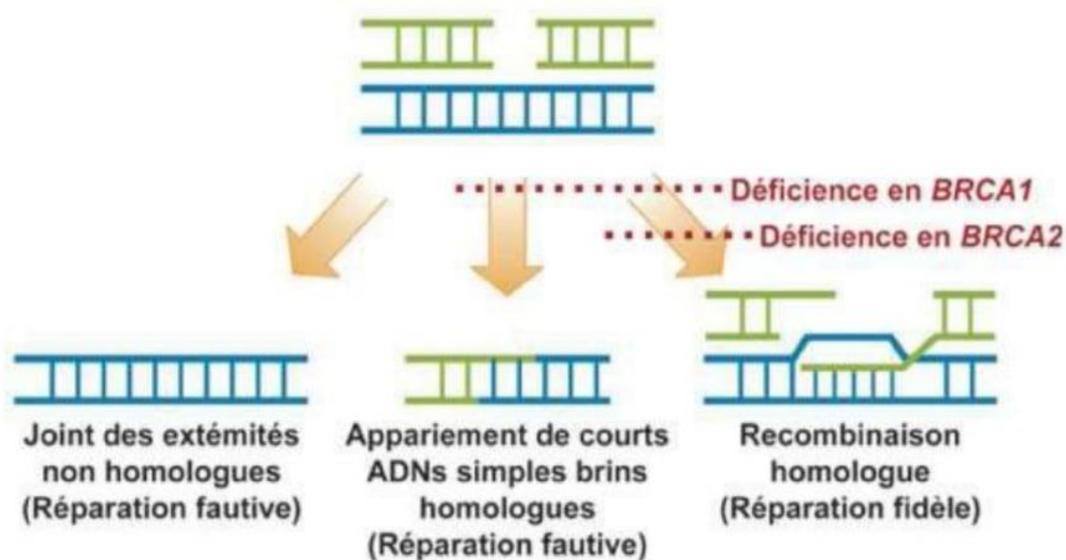


Figure4 : Conséquences de la déficience en BRCA1 et BRCA2 sur la stabilité du génome (**Pellegrini, 2002**)

4. Le contexte épigénétique du cancer

L'épigénétique joue un rôle central dans l'initiation, la progression et le traitement des tumeurs. Ces modifications épigénétiques représentent différents changements : la

méthylation des CpG, les modifications des histones, les modifications de positionnement de nucléosome (**Gerlinger et al. , 2012**)

a. La dérégulation de la méthylation de l'ADN

En comparant les tissus sains avec les tissus tumoraux, ces derniers représentent une dérégulation de leur profil de méthylation de l'ADN, représenté soit par une hypo méthylation globale du génome soit par une hyper méthylation de certaines régions spécifiques (**Esteller et al. ,2001**) :

- L'hypo méthylation

Visent principalement les séquences répétées, ce qui induit une instabilité chromosomique, des translocations et une réactivation des rétrotransposons (**Sharma et al. ,2010**). La perte de méthylation des séquences d'ADN tels que Line-1 et ALU r activerait leur transcription et leur capacité à s'intégrer aléatoirement dans le génome (**Alves et al. , 1996**). L'hypo méthylation globale du génome représente une caractéristique commune à tous les types de cancers en apparaissant au cours des stades précoces ou tardifs de la tumorig nese. Elle pourrait avoir un rôle initiateur du processus tumoral (**Florl et al. , 1999 ; Ehrlich, 2002**).

- L'hyperméthylation des promoteurs du gène suppresseur de tumeur spécifique au niveau de certains ilots CpG

A l'inverse de l'hypo méthylation globale du génome, les cellules cancéreuses subissent aussi une hyper méthylation spécifique sur certains ilots CpG. En comparant le profil de méthylation entre cellule normale et cancéreuse, il a été observé que 5 à 10 % des promoteurs possédant un îlot CpG sont concernés (c'est-à-dire présentent cette hyper méthylation) alors qu'ils sont dépourvus de méthylation dans les tissus sains (**Bird, 2002**). L'hyper méthylation des promoteurs du gène suppresseur de tumeur qui induit leur répression et donc leur inactivation, est fréquente dans les cancers, car ces gènes sont impliqués dans la prolifération cellulaire (CDKN2A,CDKN2B) (**Merlo et al. ,1995**), l'adhésion (CDH1) (**Graff et al. ,1995**), et la réparation de l'ADN (BRCA1) (**Esteller et al. , 2000**).

La méthylation anormale est due à une surexpression des DNMT ou à des interactions des DNMT avec d'autres effecteurs  pig netiques comme les HDAC ou les HMT. (**Mizuno et al. , 2001**)

b. La dérégulation des marques d'histones

La modification la plus fréquente dans les cancers c'est la perte d'acétylation des histones H3 et H4 et aussi la perte de la marque activatrice H3K4me3 et le gain des marques répressives H3K9me3 et H3K27me3 (**Fraga et al. , 2005**)

c. La dérégulation du positionnement des nucléosomes

La position d'un nucléosome est régulée à la fois par la méthylation de l'ADN et par les modifications des histones. Au niveau d'une cellule tumorale, les promoteurs des gènes suppresseurs de tumeur hyperméthylés et présentant des marques d'histones répressives sont occupés par des nucléosomes ce qui induit la répression de la transcription (**Lin et al. , 2007**).

III. Facteurs favorisant les différents cancers gynécologiques et mammaires

1. Cancer du sein

a. **Age** : Le cancer du sein affecte très rarement les femmes de moins de 30 ans, mais plus une femme avance en âge, plus le risque d'en développer augmente. Le vieillissement s'accompagne d'une diminution des capacités fonctionnelles de l'organisme et donc perturbation de l'ADN. Cette diminution peut être liée non seulement à une augmentation de la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène et de lésions de l'ADN, mais aussi à une diminution des capacités de réparation des acides nucléiques modifiés (**Rachidi et al. , 2013**).

b. Maladies chroniques

- **Diabète de type 2** : Des données épidémiologiques indiquent en effet un risque relatif de 1,2 (IC 95% : 1,12-1,28) (**Larsson et al. ,2017**) pour le carcinome du sein chez les patients diabétiques par rapport à des personnes non diabétiques et cela indépendamment de la présence ou non d'une obésité associée. C'est l'effet mitogénique de l'insuline mais également un effet inhibiteur de cette même hormone sur la production de la *Sex Hormone-Binding Globulin* (SHBG) entraînant une augmentation de la biodisponibilité de l'œstradiol (hormone qui favorise la croissance des cellules cancéreuses) (**Larsson et al. , 2007**).
- **Obésité** : Le surpoids ou l'obésité est un facteur de risque bien connu de cancer du sein (**Rehman et al. , 2008 ; Neuhauser et al. , 2015**). Les femmes obèses ont des tumeurs plus agressives, des taux de mortalité plus élevés, une incidence de métastases et risque accru de récurrence (**Rehman et al. , 2008 ; Protani et al. , 2010 ; Ewertz et al. , 2011**). Cela peut être expliqué par la présence d'IGF-1. Par ailleurs, l'IGF est une hormone peptidique ayant une structure chimique semblable à celle de la proinsuline, le système d'IGF est impliqué dans le développement des cancers à travers l'activation des

voies de signalisation de PI γ -K/AKT et Ras/MAPK en favorisant la survie, la prolifération et la croissance des cellules tumorales et l'inhibition d'apoptose (**Wu et al. ,2003**). et aussi la présence d'œstradiols circulants qui possèdent des propriétés mitogéniques. En effet, l'augmentation de ce dernier proviendrait de la conversion des précurseurs androgéniques en œstradiol grâce à l'activité enzymatique de l'aromatase présente dans les tissus adipeux (**Renehan et al. , 2015**).

c. Facteurs hormonaux endogènes

- **Age précoce des premières menstruations** : La survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein qui est du à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement (**Key et al. , 2001**).
- **Ménopause tardive** : Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes (**Collaborative group , 1997**).

d. Facteurs hormonaux exogènes

- **Contraceptifs oraux** : Le risque est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. L'estimation de la prise d'une contraception orale pendant 5 ans de 25 à 29 ans entraînerait 4,7% cas (2,7–6,7) supplémentaires de cancer du sein pour 10 000 femmes pendant la durée de la prise, et pour les 10 années qui suivent (**Collaborative group, 1997**).
- **Traitement hormonal substitutif (THS)** : A la ménopause, les taux d'hormones féminines dans le sang diminuent fortement. Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier ce déséquilibre. Le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation de ce dernier. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26 % à 35 % (**Collaborative group , 1997 ; Writing group for the WHI , 2002**).

e. Facteurs liés à la reproduction

- **Multiparité et âge précoce à la première maternité** : Le cancer associé à la grossesse est défini par son diagnostic durant la gestation ou dans l'année qui suit l'accouchement. Son incidence est en augmentation, probablement liée à l'âge plus avancé a la première grossesse (**Lee et al. , 2012**) avec une incidence estimée à 1 à 3/1 000 grossesses (**Parazzini et al. , 2017**). La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu

mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation (**Russo et al. , 2000**).

- **Le non allaitement** : d'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. La lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'œstrogènes et une augmentation de la production de prolactine, qui sont supposées diminuer l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme. Par conséquent, la lactation réprimerait l'apparition et le développement du cancer du sein (**Key et al. ,1988**).
- **Avortement** : Les seins sont particulièrement sensibles aux influences cancérigènes avant la naissance du premier enfant. Lorsqu'une femme est enceinte, le niveau de plusieurs hormones augmente beaucoup dans son corps. C'est notamment le cas pour trois d'entre elles : l'œstradiol, la progestérone, et la hCG (human Chorionic Gonadotropin). Ces trois hormones, surtout la dernière, servent à stimuler les cellules immatures des seins pour les amener à maturité en tant que cellules pleinement différenciées. Si ce processus est stoppé artificiellement à cause d'un avortement provoqué, les niveaux d'hormones chutent brutalement, suspendant alors le processus naturel de maturation de nombreuses cellules mammaires. Les chercheurs appellent cela "le souffle hormonal". Ces cellules sont maintenant vulnérables aux cancérigènes parce qu'elles ont commencé le processus de maturation sans pouvoir le terminer (**Russo et al. ,1994**).

f. Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires

- **Histoire familiale et mutations génétiques** : L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein. Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter ce risque. On trouve principalement les gènes BRCA1, BRCA2, TP53 et PTEN. Les deux gènes, BRCA1 et BRCA2, semblent les plus impliqués. Il est estimé que le risque associé aux mutations du gène BRCA1 est de 57 à 65% et du gène BRCA2 est de 35 à 57% (**Kuchenbaecker et al. , 2017**).
- **Le gène TP53** : La mutation du gène TP53 (syndrome de Li-Fraumeni) confère un risque de développer un cancer du sein, avant 45ans, 18 fois plus important que celui de la population générale (**Daguet et al. , 2008**). Bien que les mutations de TP53 soient hautement pénétrantes, le syndrome de Li-Fraumeni est un syndrome rare, avec moins de 400 familles rapportées mondialement. Des mutations germinales de TP53 sont rarement retrouvées chez des familles ne présentant que des cas de cancer du sein et/ou de l'ovaire (**Desjardins, 2010**).

g. Radiations ionisantes : Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants (**Brenner et al. , 2003**). Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations (**Key et al. , 2001**).

h. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

- **Alcool :** L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour (**Collaborative group on hormonal factors, 2002**). L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (*Insulin-like Growth Factor*). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes (**Yu , 1998**).

2. Cancer du col de l'utérus

a. Age : L'âge moyen de survenue du cancer du col de l'utérus est entre 45 et 54 ans, (**Charenje et al. , 2001**). L'apparition du cancer du col à un âge plus précoce est liée à d'autres facteurs cités ci-dessous.

b. Le papillomavirus humain : Le papillomavirus humain HPV est un virus qui se transmet par le contact sexuel (**Higgison et al. ,1992**). Quel que soit sa forme, l'infection par ce virus est fréquente puisque 80% des femmes sont infectées au moins une fois dans leur vie (**Riethmuller et al. , 2002**). La plupart du temps, le virus disparaît spontanément. Dans certains cas, le virus persiste pendant plusieurs années au niveau de la muqueuse du col de l'utérus avec l'intervention des cofacteurs comme les facteurs environnementaux génétiques biologiques et hormonaux. Cette association peut donc provoquer des lésions précancéreuses, susceptibles d'évoluer vers un cancer (**Cogliano et al. , 2005**). Le mécanisme de la carcinogenèse implique fréquemment l'intégration de séquences virales dans le génome cellulaire qui s'accompagne d'une surexpression de 2 protéines virales, les protéines E6 et E7. Celles-ci interfèrent avec des protéines de régulation du cycle cellulaire, et en particulier avec les protéines suppresseurs de tumeurs p53 et p105RB (**Schiffman et al. , 2007**).

- **L'interaction entre la protéine E-6 et la p53 :** La p53 ou le gardien de génome est souvent altérée par des mutations, et aussi en cas de cellule infectée par HPV à haut risque c'est-à-dire HPV 16 et HPV 18. La protéine E6 peut lier avec une haute affinité la

protéine p53 et la dégrader via l'ubiquitine. Cette protéolyse se fait par la présence d'une E6-AP qui transfère directement l'ubiquitine activée sur le substrat p53 (cette propriété est retrouvée juste dans les HPV à haut risque) (**Werness et al. , 1990 ; Crook et al. , 1991**). Après sa dégradation, la p53 perd son pouvoir à corriger les lésions au niveau de l'ADN et donc la cellule ne peut plus être maintenue en G1 (**Crook et al. , 1991**). La perte de la régulation du rapport Bax/Bcl2 (pro-apoptotique/anti-apoptotique) induit la survie de la cellule malgré la présence et l'accumulation des mutations génomiques conduisant à un phénomène malin (**Storey et al. , 1998**).

- **L'interaction entre la protéine E7 et la protéine 105 RB** : La protéine virale E7 se lie à la protéine du rétinoblastome pRB et conduit à sa dégradation par le protéasome. Ceci peut aboutir à la dérégulation du cycle cellulaire et à la transformation cancéreuse de la cellule (**Hayes et al. , 1998**).
- Le gène qui code pour la pRB est considérée comme gène suppresseur de tumeur impliquée dans la régulation du cycle cellulaire. La pRB se fixe avec un facteur de transcription cellulaire E2F, car ce dernier une fois libre l'E2F active constitutivement la transcription des gènes qui contrôlent la phase de transition G1/S. L'interaction pRB représente le mécanisme par lequel la pRB et d'autres facteurs cellulaires pourraient moduler le cycle cellulaire (**Wolowiec et al. ,1996**).

L'infection à HPV est l'élément majeur dans la genèse du cancer du col, mais le très grand nombre de patientes infectées qui ne développeront pas une lésion pré-cancéreuse fait suggérer que l'infection en elle-même n'est pas suffisante (**Mougin et al. ,1997**).

- c. **Traitement par anticorps, mycophénolate (en cas de greffe) et corticoïdes** : sont des immunosuppresseurs qui présentent un facteur de risque possible du cancer du col de l'utérus. Il est dû en partie à l'immunosuppression non spécifique qui favorise la réplication de virus oncogènes. Des données récentes *in vitro* et chez l'animal suggèrent qu'ils favorisent aussi la capacité des cellules tumorales à métastaser (**Guillemin, 2017**).
- d. **La multiplicité des partenaires** : Plus le nombre de partenaires augmente plus le risque de contacter des papillomavirus augmente aussi, et donc il y aura plus de risque de développer des lésions précancéreuses conduisant à un cancer du col (**Brinton, 1992**)
- e. **La multiparité** : La grossesse agit sur la zone de remaniement entre exocol-endocol. La partie superficielle du col de l'utérus est un épithélium et le cancer du col de l'utérus est un épithélioma (cancer cutané qui se développe aux dépends des épithéliums), entre la partie extérieure du col (exocol) et la partie intérieure (endocol), existe une zone de jonction qui est une zone fragile où débute en général la cancérisation (**Brinton , 1992**)

- f. Précocité des rapports sexuels :** La région génitale reste encore sensible et vulnérable lors de la puberté et l'adolescence, les premiers rapports sexuels à ces âges peuvent facilement modifier certaines structures cellulaires au niveau du col utérin et les rendent sensibles aux infections par le HPV (**Brown et al. , 1990**)
- g. Le tabac :** Le risque de cancer du col de l'utérus est 2 fois plus élevé chez les fumeuses que chez les non fumeuses (**Hildesheim et al. ,2001**). Des hydrocarbures aromatiques polycycliques (benzo(a)pyrène) et des nitrosamines (NNK) spécifiques au tabac et ayant un potentiel carcinogène (**Fischer et al. , 1990**) ont été retrouvés dans la glaire cervicale des fumeuses présentant une dysplasie cervicale (**Holly et al. , 1993**).
Le taux de nicotine et des métabolites de la cotonnine ont été retrouvés à des concentrations plus importantes dans la glaire cervicale des fumeuses suite à la consommation du tabac (**McCann et al. , 1992**) . Le nombre de cigarettes fumées chaque jour est corrélé à la sévérité de la maladie, et les femmes qui fument plus de 10 cigarettes par jour ont un plus grand risque de lésions cervicales intra-épithéliales de haut grade (**Fey et al. , 2004**).
- h. Contraception hormonale :** La contraception orale est considérée comme agent carcinogène pour le cancer du col de l'utérus (**Cogliano et al. , 2005**). Les protéines E5, E6 et E7 du génome des papillomavirus sont impliqués dans des processus de réalisation et de transformation cellulaire. Les œstrogènes agissent comme facteur cocarcinogène avec le gène E7 en induisant une hyper prolifération, dérégulation du cycle cellulaire lié en partie à l'inactivation du gène de la protéine du rétinoblastome pRB, une dysplasie de haut grade suite à une inhibition de la différenciation épithéliale, une inhibition de l'induction de l'apoptose et une multiplication du nombre de copies centromériques (**Rile et al. , 2003**)
- i. L'alimentation :** Les facteurs alimentaires peuvent également jouer un rôle dans l'immunité du col de l'utérus. Les caroténoïdes (retrouvés dans les fruits jaunes, oranges et rouges, les brocolis, la patate douce, les légumes à feuilles vertes foncées, les carottes), les tocophérols (l'une des familles de la vitamine E retrouvés dans les épinards, les poivrons et les fruits oléagineux), sont des antioxydants efficaces qui peuvent arrêter les groupes réactifs intracellulaires et, par conséquent, éviter les dommages possibles à l'ADN. Le bêta carotène (carotte), plus particulièrement sert de précurseur métabolique à l'acide rétinoïque qui agit en modulant la croissance et la différenciation des cellules épithéliales. Une carence de l'un de ces aliments cités ci-dessus peut être considérée comme un facteur de risque (**Cox, 1995**).

j. Les facteurs génétiques : C'est des facteurs endogènes spécifiques à chaque individu. Certains gènes ont été à ce jour mis en évidence à l'étiologie du cancer du col de l'utérus comme les CMH codants pour les protéines HLA. Certaines combinaisons alléliques particulières seraient associées à une augmentation de risque du cancer de col de l'utérus par exemple l'expression de l'allèle HLA-DQBI*0301 seul ou combiné avec l'allèle HLA-1*0401 (**Duport, 2007**).

3. Cancer de l'endomètre

a. Age : Survenant le plus souvent après la ménopause, l'âge moyen au diagnostic de cancer de l'endomètre est de 68 ans. Il est découvert le plus souvent sur des métrorragies post-ménopausiques (**Amant et al. , 2005**).

b. Diabète de type 2 : C'est le fait de développer une résistance à l'insuline qui est responsable de l'augmentation du risque de ce cancer. L'insuline est alors en quantité importante dans le sang et va pouvoir stimuler des facteurs de croissance agissant sur l'endomètre (**Gielen et al. , 2005**).

c. Obésité : Le cancer de l'endomètre est le cancer avec la plus forte association avec l'excès de poids. Une augmentation de 5 kg/m² de l'IMC est associée à un risque relatif compris entre 1,6 et 1,9 de développer un cancer de l'endomètre (**Renehan et al. , 2008**). Le mécanisme principal évoqué pour les femmes obèses est que, en pré-ménopause, l'obésité est responsable d'anovulation chronique. Ceci entraîne une hyper-oestrogénie relative non contrebalancée par la sécrétion de progestérone. Les tissus adipeux entraînant l'augmentation du taux d'oestrogène par la conversion de l'androstenedione en oestrogène et l'aromatation des androgènes en œstradiol, augmentent ainsi leurs taux de risques (**Kneale et al. , 1993**). Par ailleurs, les obèses ont une biodisponibilité augmentée de l'oestrogène libre en raison des taux faibles de sex hormone binding globulin (SHBG), une conséquence de l'hyperinsulinisme (**Figure 5**). La leptine sécrétée par le tissu adipeux est considérée comme un stimulateur de la cancérogénèse et un activateur de l'aromatase (**Fader et al. , 2009**).

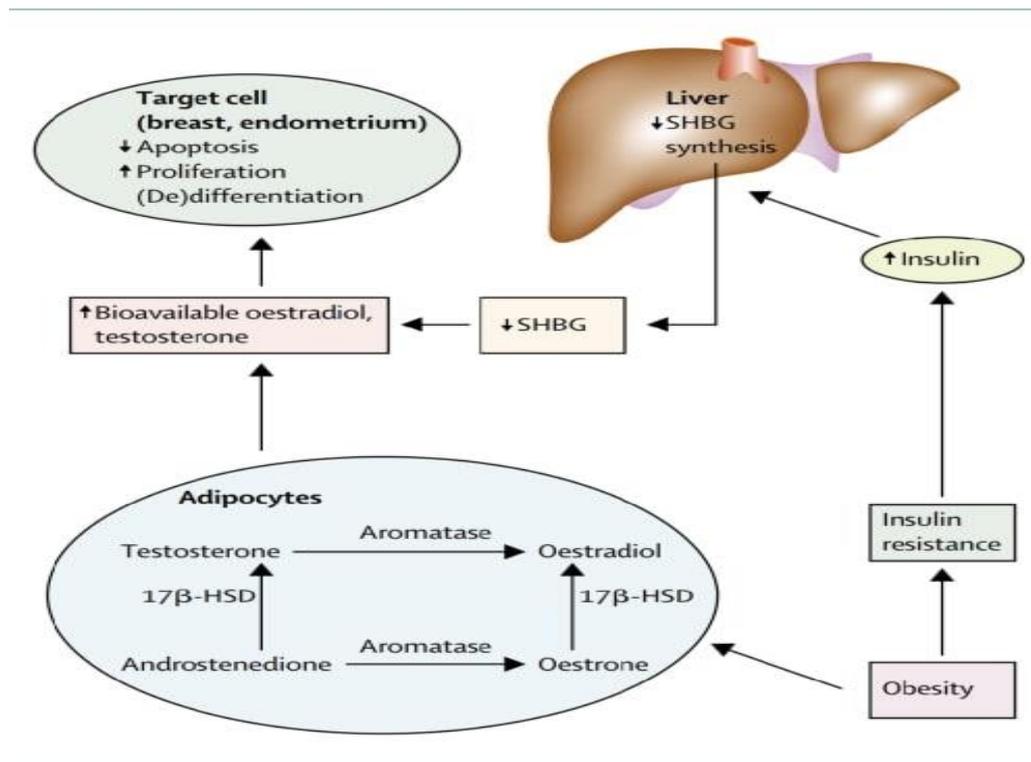


Figure 5 : Relation entre les hormones et l'obésité qui affectent la croissance de l'endomètre chez les femmes ménopausées (Calle *et al.* , 2004).

d. Syndrome de Lynch

Le syndrome de Lynch est lié à une mutation constitutionnelle, transmise selon un mode autosomique dominant, d'un des gènes du système MSH, impliqué dans la réparation des mésappariements de l'ADN : MSH1, MSH2, MSH6 ou du gène EpCAM conduisant à l'inactivation de MSH2. Lorsqu'une mutation somatique altère le second allèle du gène, il en résulte la perte de fonction d'une des 4 protéines composant le système MSH, conduisant à une instabilité du génome dans les cellules tumorales (Colas *et al.* , 2012). La prévalence du syndrome de Lynch parmi les cancers de l'endomètre est estimée entre 0,5 et 4,6 % (Egoavil *et al.* , 2013).

e. **Puberté précoce et ménopause tardive** : L'âge à la puberté détermine le moment où les ovaires commencent à produire les œstrogènes et la ménopause le moment où elles arrêtent d'en produire. Une puberté plus précoce ou une ménopause tardive exposent donc l'endomètre à des modifications structurelles et l'évolution des cellules spécialisées en réponse aux fluctuations des œstrogènes et de progestérone pendant le cycle menstruel, ce qui conduit à une hyperplasie de l'endomètre, et éventuellement un cancer de l'endomètre de type 1 (Clement *et al.* , 2002). L'hyperœstrogénie relative induit une instabilité micro-

satellitaire à l'origine de l'inactivation du gène PTEN (**Mutter et al. , 2000 ; Zheng et al. , 2004**).

- f. La nulliparité :** Le cycle menstruel des femmes connaît une période pendant laquelle la zone fonctionnelle de l'endomètre s'affaisse. Afin d'accueillir le futur ovule fécondé, l'endomètre doit se régénérer. Pour cela, les œstrogènes jouent un rôle de stimulation de la croissance cellulaire de l'endomètre. Lors d'une grossesse, il n'y a plus d'ovulation pendant 9 mois. La stimulation d'œstrogènes ne s'arrête pas pour autant, mais est bien moins importante que s'il y avait eu 9 cycles ovariens. Ainsi, les femmes n'ayant pas d'enfant sont exposées à des quantités plus grandes d'œstrogènes (**Kjaer et al. , 2004**).

4. Cancer de l'ovaire

- a. Age :** Le risque augmente en vieillissant, le cancer de l'ovaire étant plus courant chez les femmes de 50 à 70 ans (**Booth et al. , 1985**).
- b. Hérité :** Les femmes qui présentent une mutation sur les gènes BRCA1 et BRCA2 ont un risque plus élevé de cancer de l'ovaire, environ 20 à 50% pour le gène BRCA1 et de 5 à 23% pour le gène BRCA2 (**Chen et al. , 2007 ; Kuchenbaecker et al. , 2017**).
- c. Obésité :** Par rapport aux femmes de poids normal, les femmes en surpoids ont 7 % de risque supplémentaire de développer un cancer de l'ovaire et les femmes obèses ont un sur-risque de 23 % (**Liu et al. , 2015**). Les taux élevés d'androgènes ont été associés à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire (**Ose et al. , 2015**).

5. Cancer des trompes de Fallope

- a. Age :** Le cancer de la trompe survient le plus souvent entre 40 et 60 ans (**Pectasides et al. , 2006**), avec un âge moyen de 57 ans (**Nordin., 1994**).
- b. Prédisposition génétique :** La survenue de cancer tubaire chez les patientes porteuses de mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 est bien reconnue (**McEwen et al. , 2004**). Le cancer de la trompe est également associé à une surexpression de p53, HER-2/neu et c-myc (**Chung et al. , 2000**). Le HER2 est un récepteur membranaire appartenant à la famille des facteurs de croissance, le travail du HER2 est de contrôler une protéine située à la surface des cellules qui les aide à croître. Si le gène HER2 change, cela risque de favoriser la croissance d'une tumeur à cause d'une amplification de ce dernier (une surexpression de HER2) (**Burstein et al. , 2005**)

Le gène c-myc est un proto-oncogène qui s'exprime dans de nombreuses cellules normales en phase de croissance. La dérégulation de l'expression de ce gène a été impliquée dans le

développement d'un grand nombre de tumeurs. Le gène c-myc est serait activer par translocation génique dans certains tumeurs (**Neel et al. ,1982**).

- c. **Ménopause** : Le cancer primitif de la trompe est classiquement un cancer de la femme ménopausée dont la proportion varie entre 60 % et 90% (**Body et al. , 1990**).
- d. **Association à d'autres cancers** : Une association au cancer de l'endomètre du col de l'utérus, l'ovaire et au cancer du côlon sont considérés comme des facteurs de risque (**Baekeland et al, 2000**).

6. Cancer vulvaire

- a. **Age** : Le risque de cancer vulvaire augmente avec l'âge. Moins de 20% des cas concernent des femmes de moins de 50 ans et plus de la moitié surviennent chez des femmes de plus de 70 ans (**American Cancer Society, 2018**).
- b. **Papillomavirus humain** : Plusieurs types de HPV ont été associés à des cancers du col de l'utérus, du vagin et de la vulve chez la femme. Ceux-ci sont connus comme des types de HPV à haut risque et comprennent le HPV 16 et le HPV 18 ainsi que d'autres. L'infection par un HPV à haut risque peut ne produire aucun signe visible jusqu'à ce que des changements précancéreux ou un cancer se développent (**Kenter et al. , 2009**).
- c. **Infection par le VIH** : Le VIH, endommage le système immunitaire, et rend les femmes plus susceptibles de contracter et de rester infectées par le HPV. Cela pourrait augmenter le risque de pré-cancer vulvaire (**Gray et al. , 2010**).
- d. **Lichen scléro-atrophique** : Ce trouble, également appelé lichen scléreux et atrophique (LSA), fait que la peau vulvaire devient très fine et démange. Le risque de cancer vulvaire semble être légèrement augmenté par le LSA, avec environ 4% des femmes ayant un LSA développant plus tard un cancer vulvaire. (**Mert et al. , 2013**).

IV. Traitement

1. La chimiothérapie

Le principe de la chimiothérapie consiste à administrer des substances chimiques cytotoxiques destinés soit à détruire les cellules cancéreuses, soit à bloquer leur multiplication, et aussi pour prévenir ou limiter la formation des métastase. La chimiothérapie est aussi utilisée pour réduire la taille d'une tumeur trop volumineuse et facilite ainsi son traitement par la chirurgie (**Chabner et al. ,2005**).

- **La chimiothérapie néo-adjuvante** est réalisée avant un acte chirurgical ou avant un traitement par la radiothérapie afin de diminuer la taille de la tumeur et de la sensibiliser

aux radiations (**Lena, 1981**), alors que **la chimiothérapie adjuvante** est réalisée après une opération afin de limiter le risque de récurrence (**Alix-Lanabieres et al. , 2008**).

L'idée de base est d'empêcher la phase de croissance des cellules cancéreuses. Les médicaments toxiques administrés atteignent les cellules ayant commencé un cycle cellulaire c'est-à-dire durant la division cellulaire ; elles tuent les cellules cancéreuses en créant des dommages ou en interférant avec la synthèse de l'ADN (**Kasper et al. ,2005**).

Les médicaments sont administrés seuls ou en association avec la radiothérapie ou la chirurgie, selon le type et le stade de la tumeur, ils sont classés en : (**Chabner et al. ,2005**).

Anti-metabolites : Ils bloquent la synthèse de l'ADN au cours de la phase S du cycle cellulaire, comme : le 5-Fluorouracile ou 5-FU, qui se substitue des nucléotides, il interfère alors avec la synthèse des bases puriques et pyrimidiques nécessaires à l'ADN (**Walkoc et al. ,2005**).

Antibiotiques anticancéreux (Intercalants) : Le rôle des antibiotiques est de se fixer avec l'ADN et former des complexes qui empêchent sa transcription. Parmi ces antibiotiques : la bléomycine, l'actinomycine D, la daunorubicine et l'adriamycine (**Lechat et al. ,1982**).

Anti-mitotiques : (les poisons du fuseau cellulaire), Représentent les drogues anticancéreuses les plus utilisées et les plus importantes. En se fixant de manière spécifique sur la tubuline, elles inhibent leur polymérisation et donc bloquent la formation de fuseau mitotique, bloquant ainsi le cycle cellulaire en une métaphase prolongée, ce qui déclenche l'apoptose. Les représentants de cette classe sont : les vinca-alcaloïdes (vinblastine, vincristine) et les taxanes (Paclitaxel, Docétaxal) (**Rowinsky et al. ,1991**).

2. La radiothérapie

Elle fait partie des traitements locaux régionaux, appliqués dans la prise en charge d'un cancer sur deux. Elle peut être utilisée seule ou en association avec la chirurgie ou avec la chimiothérapie, soit en préopératoire pour diminuer la taille de la tumeur ou en post-opératoire afin de détruire les cellules cancéreuses qui ont pu rester après l'intervention (**Meyer et al. ,2007**).

La radiothérapie utilise les rayonnements ionisants. Elle peut participer à la guérison de 40 % des cancers (**curative**), elle peut diminuer les douleurs et les symptômes du cancer (**palliatif**). Elle est appliquée pour traiter les tumeurs primitives et aussi pour traiter les territoires ganglionnaires (**Gèrard et al. ,2010**).

Les deux grands types de radiothérapie utilisés en cancérologie sont:

- **La radiothérapie externe** : Consiste à traiter une lésion interne à l'aide d'une source extérieure de rayons, qui traverse les plans superficiels avec une faible énergie pour aller se concentrer sur la cible (au niveau de la cellule cancéreuse). Différentes molécules constitutives peuvent être altérées mais ce sont surtout les effets sur l'ADN qui seront les plus impliqués dans le processus de mort cellulaire. Ainsi, des ponts entre les deux brins de l'ADN peuvent se former ou au contraire les rayonnements peuvent entraîner des cassures simple ou double brin. Si le matériel génétique est lésé, la cellule ne pourra pas se dupliquer lors de la mitose suivante et finira par mourir (**Valette et al. ,2009**).
 - **La radiothérapie interne ou curiethérapie** : La curiethérapie est une technique de radiothérapie interne où la source d'irradiation est directement introduite dans la tumeur ou à proximité immédiate de celle-ci. L'atteinte des organes périphériques est limitée et la dose reçue par la tumeur est plus importante. Grâce à son action ciblée, les effets secondaires liés à l'irradiation des tissus sains sont limités. Les différents sources radioactives (iridium, césium, iode) sont insérées par curiethérapie interstitielle c'est-à-dire par effraction de la barrière cutanée si la tumeur est dans la peau ou la prostate, ou par curiethérapie endocavitaire c'est-à-dire par voie naturelle comme dans le vagin ou le col de l'utérus à l'aide d'un applicateur (**Skowronek et al. ,2014**).
- 3. L'hormonothérapie** : Elle est utilisée uniquement dans le cancer du sein. La connaissance de la sensibilité du cancer du sein aux estrogènes est à l'origine de l'hormonothérapie. La sensibilité des cellules tumorales aux estrogènes se fait par l'intermédiaire des récepteurs d'estradiol (RE) et de progestérone (RP). C'est la présence de l'un au moins des deux récepteurs dans le tissu tumoral qui définit l'hormonosensibilité de la tumeur. En l'absence des récepteurs RE et RP, il n'y a pas d'indication à un traitement hormonal (**Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 1998**). Une fois ces récepteurs se lient à leur ligand (oestrogène), cette interaction est suivie par la fixation de ce complexe sur des séquences cibles de l'ADN appelée "éléments de réponse aux oestrogènes" ; ce qui entraîne une réponse biologique, soit l'augmentation ou la répression de la transcription (**Mader, 1993**). D'autre part, une surexpression de ces récepteurs est caractéristique des deux tiers de tumeurs mammaires (**Holst et al. , 2007**). La prolifération rapide est en corrélation avec une accélération du cycle cellulaire. Elle réduit le temps nécessaire pour les mécanismes de réparation de l'ADN et augmente les niveaux de l'ADN endommagé et les risques de mutations (**Jefcoate et al. , 2000**).
- L'hormonothérapie consiste à supprimer l'action stimulante des estrogènes sur les cellules tumorales. Elle est basée sur la privation en estrogènes des cellules tumorales :

suppression ovarienne, inhibiteurs de l'aromatase, ou sur le blocage des RE par le tamoxifène (Clemons et al. , 2001 ; Dridi et al. , 2007).

Les types d'hormonothérapie

- **La suppression ovarienne :** Peut être réalisée de différentes façons :
- Suppression ovarienne définitive par chirurgie : la technique la plus utilisée est la cœlioscopie qui permet une réduction notable de la mortalité, de la morbidité et de la durée d'hospitalisation.
- Suppression ovarienne définitive par radiothérapie. La radiothérapie est une alternative à la chirurgie. L'arrêt de la fonction ovarienne survient après un délai de trois à six mois (Hughes et al. , 2004).
- Suppression ovarienne par analogues de LH—RH : Les analogues de LH—RH, administrés en continu, bloquent la sécrétion ovarienne d'estrogènes et de progestérone, et induisent une suppression ovarienne chimique potentiellement réversible (Kaufmann et al. , 1988).
- **Hormonothérapie compétitive :** Ce type d'hormonothérapie utilise les anti-œstrogènes. Ils bloquent l'action cellulaire des œstrogènes en se fixant à la place de l'œstradiol sur l'ER. Le tamoxifène est le plus utilisé dans le traitement des cancers du sein hormono-dépendants grâce à son action cytostatique par blocage des cellules en phase G0/G1 du cycle cellulaire (Clemons et al. , 2001).
- **Les inhibiteurs de l'aromatase (IA):** Ils ne peuvent être utilisés que chez les femmes ménopausées. Les IA empêchent la synthèse périphérique des estrogènes. Trois molécules sont actuellement disponibles : Anastrozole (ANA), Létrozole (LET) et Exémestane (EXE). L'étape limitante de cette voie métabolique, catalysée par l'aromatase, est la transformation de la testostérone en œstradiol et de l'androstènedione en œstrone. Les IA interagissent indirectement, par blocage de l'aromatase, en inhibant la synthèse des œstrogènes. Leur utilisation thérapeutique est basée sur le fait qu'une augmentation de l'activité aromatase est susceptible de promouvoir la croissance et la prolifération de cellules tumorales mammaires (Simpson, 2005 ; Dridi et al. , 2007).

4. La thérapie ciblée

Les thérapies ciblées forment une classe innovante de médicaments anticancéreux. À l'inverse de la chimiothérapie, ils agissent spécifiquement sur les cellules cancéreuses en ciblant une caractéristique propre à celles-ci, ou tout du moins largement plus fréquente chez elles que dans les cellules saines. Ce type de traitement permet en principe d'obtenir une meilleure efficacité, tout en réduisant le risque d'effets secondaires. Elle peut être

utilisée dans plusieurs types de cancers gynécologiques tels que : cancer du sein, de l'endomètre, du col de l'utérus, de l'ovaire ou encore des trompes.

Exemple

Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal qui cible les cellules cancéreuses qui produisent en trop grande quantité la protéine HER2 (un proto-oncogène). Il est utilisé seul, après une radiothérapie, ou en association à une chimiothérapie adjuvante (**Slamon et al., 2001**).

Matériels et méthodes

I. Type de l'étude

Nous avons tenté de réaliser une étude rétrospective épidémiologique sur la population de Tlemcen, afin de déterminer les différents facteurs de risque dans le développement des cancers gynécologiques dont le cancer du sein, le cancer du col de l'utérus et le cancer de l'ovaire.

Nous avons au préalable établi un questionnaire visant à spécifier les différentes données nécessaires à notre étude. Ce questionnaire sera détaillé plus loin (figure 6)

Vu les circonstances exceptionnelles liées au confinement, nous n'avons pas pu nous déplacer et réaliser nous-même cette enquête. C'est pourquoi, nous avons opté pour une analyse de données antérieures provenant de deux études réalisées dans le cadre de l'obtention du diplôme de master, réalisées à la faculté de SNV de Tlemcen, et sur la population de Tlemcen.

Il s'agit de :

- L'étude réalisée en 2017 par Bekri Sarah et Madani Amina sous la direction du Professeur Henaoui L., service d'épidémiologie CHU Tlemcen et intitulée « Les déterminants de consultation, de diagnostic et d'accès au traitement des femmes atteintes d'un cancer du sein ou d'un cancer du col de l'utérus »
- L'étude réalisée en 2018 par Belkhouf Aicha sous la direction de Dr. Badid N., maître de conférences A, université de Tlemcen et intitulée « Statut redox chez une population atteinte de cancer du sein et de l'ovaire avant et après traitement »

II. Population étudiée

- **Etude de Belkherouf (2018) :** La population est un échantillon aléatoire constitué de 13 patientes dont 9 atteintes de CS et 4 atteintes de CO, nouvellement diagnostiquées (en 2018), ayant subi la 1^{ère} cure de chimiothérapie, au sein du service d'oncologie de l'Etablissement Public Hospitalier (EPH) au niveau de la daïra de Maghnia. Les patientes habitent toutes la région de Maghnia

Les patientes sont âgées entre 20 et 60 ans avec un âge moyen de $52,78 \pm 8,63$ pour les femmes atteintes du CS et $54,00 \pm 0,00$ pour les femmes atteintes du CO.

Les informations ont été obtenues par un questionnaire (tableau A13 en annexe), puis complétées par l'interview des malades en face à face

- **Etude de Bekri et Madani (2017):** L'étude a été menée sur un échantillon aléatoire de 181 Patientes dont 170 atteintes du cancer du sein CS et 11 atteintes du cancer du col de l'utérus (CCU), diagnostiquées au niveau de l'établissement hospitalier spécialisé mère enfant et au niveau du service de consultation de radiothérapie de Tlemcen sur la période s'étalent de novembre 2016 jusqu'à avril 2017

Les patientes sont âgées de 20 à 80ans avec un âge moyen est de 51,78 ans \pm 11,81.

La collecte des données a été faite à l'aide d'un questionnaire (figure 20 en annexe), par une interview en face à face avec les patientes et complétées par consultation de dossiers médicaux.

III. Questionnaire

Le questionnaire ci-dessous (figure 6) nous permet de collecter les informations suivantes :

1. Caractéristiques sociodémographiques
 - Age et consanguinité des parents : afin de distinguer les cancers familiaux d'une part et définir l'âge le plus exposé d'autre part. Ceci pourrait aider éventuellement à déterminer l'âge du dépistage.
 - Profession et niveau intellectuel : afin de déterminer les métiers a risques pour les femmes. Par ailleurs ces deux paramètres influent considérablement la qualité de vie et donc le risque de cancer.
 - IMC ou l'obésité peut être un facteur de risque
2. Statut hormonal : situation matrimoniale (qui renseigne sur l'activité sexuelle), l'âge de mariage et le nombre d'enfants, avortements, âge a la ménopause, allaitement, utilisation de contraceptifs, traitement de ménopause....
3. Caractéristiques du cancer et santé de la patiente
 - Type, âge d'apparition, stade, traitement et méthode du diagnostic.
 - Antécédents familiaux de cancers afin de déterminer la part de la composante génétique et donc mettre en évidence une prédisposition génétique.
 - Antécédents personnel de cancers ou d'autres pathologies : les infections vaginales qui pourraient favoriser la survenue de ce type de cancer. Les antécédents personnels de cancer peuvent indiquer une exposition particulière a des cancérigènes.
 - Traitements subis par les patientes susceptibles de favoriser un cancer tel que corticoïdes , cyclosporin(noeral, sandimmune), mycophénolate (en cas de greffe)
4. Hygiène de vie et environnement des patientes

Ce volet concerne essentiellement :

- L'alimentation des patientes et plus précisément la fréquence de consommation des fruits et légumes, ainsi que les aliments fast food.
- Le tabagisme actif ou passif
- L'utilisation de cosmétiques cancérigènes (à base de paraben)
- La pratique d'une activité physique
- L'habitat du point de vue précaire, utilisation de matériaux cancérigènes comme l'amiante, ou sa situation comme par exemple à proximité d'une zone industrielle exposée aux produits cancérigènes.
- Facteurs de stress pouvant favoriser le déclenchement du cancer.

Données démographiques

- âge :
- profession :
- Poids taille indice de masse corporelle (IMC) :
- lien de parenté entre vos parents consanguins 1^{er} degré 2^{eme} degré non consanguins
- situation matrimoniale marié Célibataire ?
- Marié ? Si oui, l'âge de mariage ? nombre d'enfants âges
- âge a la première grossesse ?
- avortement ?
- L'âge des premières règles ? cycle régulier ou non ? (syndrome des ovaires polykystiques)
- L'âge de ménopause ?
- Suivez-vous des traitements hormonaux de la ménopause (THM)
- Durée moyenne d'allaitement ?
- Votre fréquence de rapport sexuel ?
- Utilisez-vous des contraceptifs ? si oui, quel type ? pilule stérilet patch....
- Depuis quand ?
- Avez-vous déjà utilisé un de ces médicaments : Distilbène, Furostilboestrol, Stilboestrol-Borne dans les années précédentes ? (1940-1971)

Données sur le cancer

- le type de cancer ? âge d'apparition ?
- Stade du cancer ?
- Type de traitement ?
- Antécédents familiaux ?
- autre maladie chronique ?
- avez-vous déjà eu une infection vaginale (papillomavirus ou infection a Chlamydia)
- types de médicaments que vous preniez ? corticoïdes , cyclosporin(noeral, sandimmune)
- traitement par anticorps ?
- mycophénolate ? en cas de greffe

Comment l'avez-vous appris ?

- Consultation de routine
- Consultation médicale suite à l'apparition de symptômes, et si oui, lesquels ?
- Découverte fortuite
- De votre médecin traitant, de votre gynécologue, autres précisez
- Méthode de diagnostic

Hygiène de vie et environnement

- Utilisation des anti-transpirants ? Fréquence par jour ? présence de paraben et des sels d'aluminiums dans ce dernier ?
- Utilisation du talc ?
- Types de produits cosmétiques intimes que vous utilisez ?
- Eau avec laquelle vous vous rincez ?
- Douche publique ? fréquence ?
- Types de sous-vêtements
- Exercez-vous une activité physique

Alimentation

- Alimentation fast food fréquence par semaine
- Consommation des légumes et fruits ? lesquelles ? fréquence par semaine
- Consommation des boissons gazeuses fréquence par semaine
- Aliments en conserves ? lesquels ? fréquence par semaine
- Consommation des sucres
- Nombre de repas par jour ? Durée moyenne entre chaque repas ? pertinence ?
- Alcool, tabagisme ? fréquence, nombre de cigarettes, âge du début de consommation et durée

Habitat et situation géographique ?

- L'habitat individuel précaire moyen bon
- L'habitat collectif précaire moyen bon
- Dans la ville dans la campagne (à proximité de champs)

- A côté d'une zone industrielle
- A côté d'une forêt
- Présence de relais station d'essence, décharge

Figure 6 : Questionnaire de l'enquête

Résultats et interprétations

I. Données sociodémographiques

1. Age

Les tranches d'âge ont été définies comme suit en se basant sur la bibliographie (**Booth et al. , 1985 ; Charenje et al. , 2001 ; Timothy et al. ,2001**) :

- < 30 ans : rare, mais renseigne sur les cancers familiaux
- 31-40 ans : fréquence moyenne
- 41-60 ans : risque maximal
- > 60 ans : le risque diminue après la soixantaine

Les cancers du sein (CS) et du col de l'utérus (CCU) sont extrêmement rares chez les femmes de moins de 30 ans. Les femmes les plus touchées sont âgées entre 41 et 60 ans. Toutefois, dans notre population, les femmes de plus de 60 ans semblent être exposées au même risque. En ce qui concerne celles atteintes d'un cancer de l'ovaire (CO), les données indiquent que les femmes de plus de 50ans sont les plus exposées. Toutefois l'échantillonnage demeure faible même si le résultat est plus au moins logique (figure 7, tableau A1 en annexe).

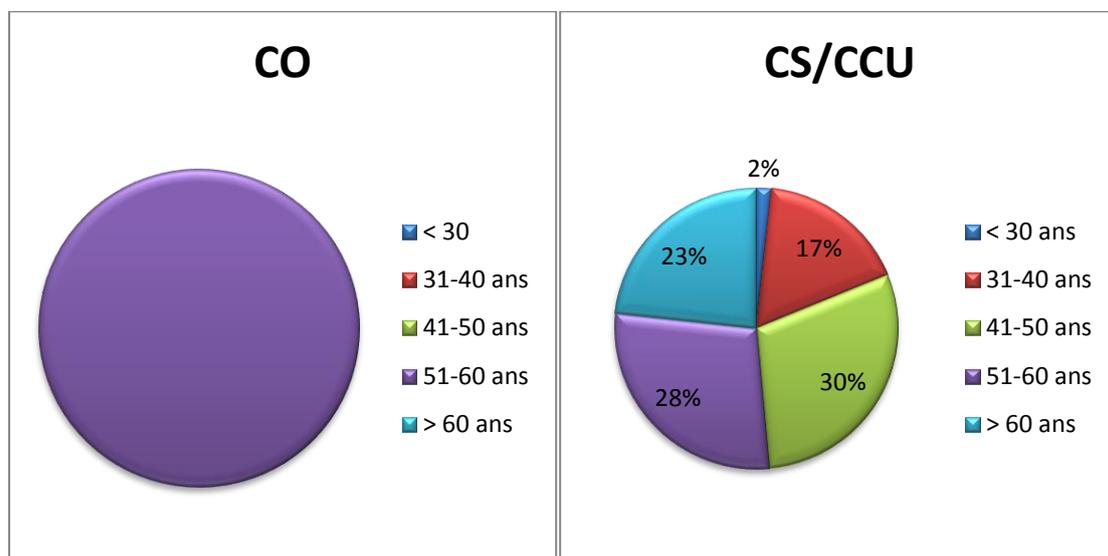


Figure 7 : Répartition de la population selon l'âge

2. Consanguinité des parents

26% seulement des femmes atteintes des CS/CCU sont issus de mariages consanguins. Il pourrait s'agir d'une prédisposition familiale si les cas concernés présentent des antécédents familiaux de cancer. Le degré de consanguinité n'a pas été précisé. En ce qui concerne, le CO, les parents des quatre femmes sont apparentées (figure8, tableau A2 en annexe).

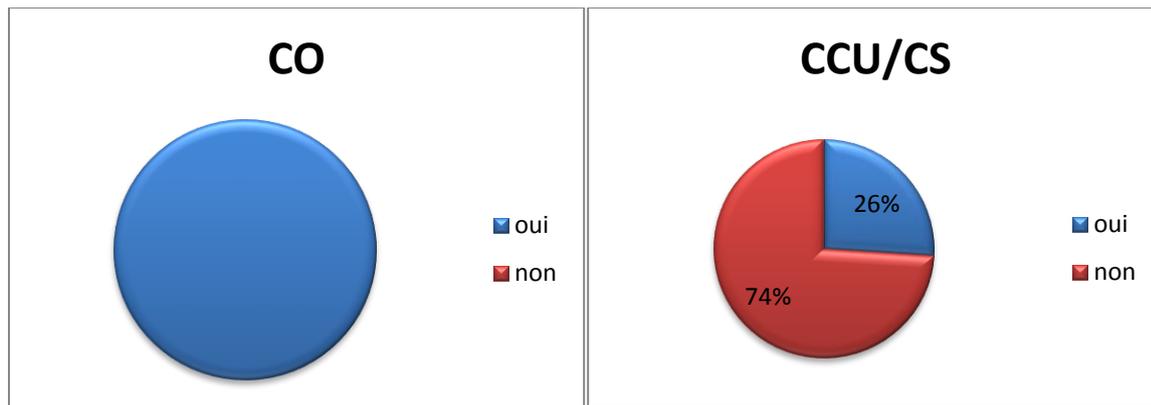


Figure 8: Répartition de la population selon la consanguinité des parents

3. Activité professionnelle

La population étudiée est dans sa majorité une population de femmes au foyer. Les données concernant les 26% exerçant une profession, sont incomplètes puisque les informations sur le type d'activité en question n'est pas disponible (figure9, tableau A 3 en annexe).

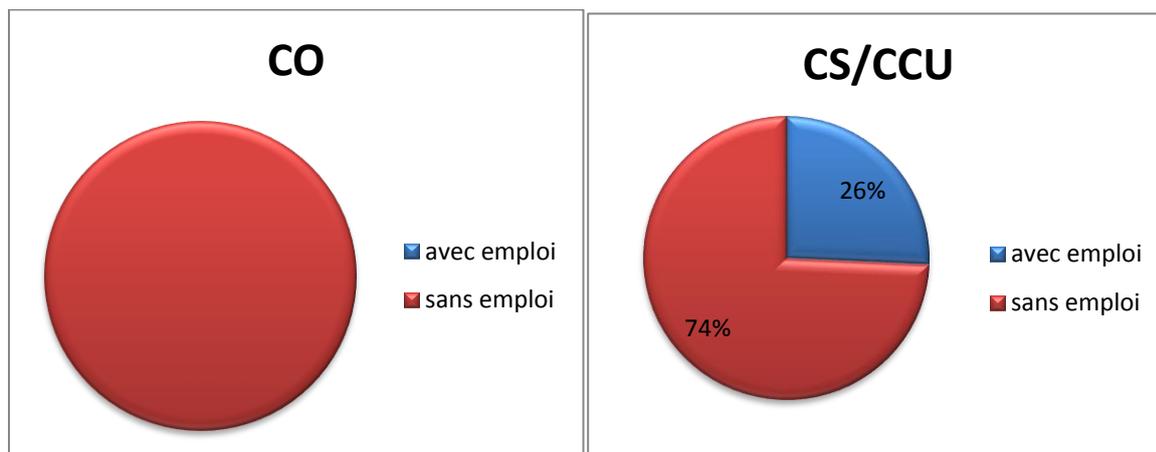


Figure 9: Répartition de la population selon l'activité professionnelle

4. Niveau d'instruction

La grande majorité des femmes atteintes d'un CS/CCU sont analphabètes ou ont un niveau d'instruction très bas. 7% seulement d'entre elles sont universitaires. Le reste a un niveau moyen ou secondaire. Pour le CO, toutes les femmes sont analphabètes, et là encore il peut s'agir d'un biais d'échantillonnage vu l'effectif très réduit (figure10, tableau A4 en annexe).

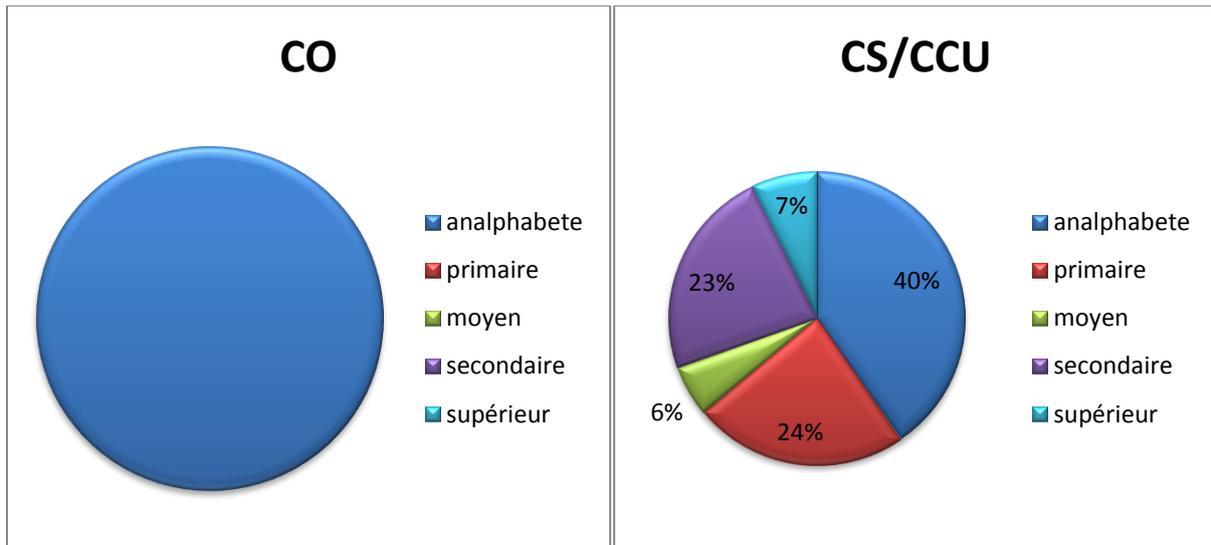


Figure 10: Répartition de la population selon le niveau d'instruction

II. Statut hormonal

1. Situation matrimoniale

86% des femmes atteintes de CS/CCU sont mariées ou l'ont été. 14% d'entre elles sont célibataires. Toutefois les données sur la durée du mariage des femmes divorcées ou veuves n'est pas disponible. Les 4 femmes atteintes d'un CO sont mariées (figure11, tableau A5 en annexe).

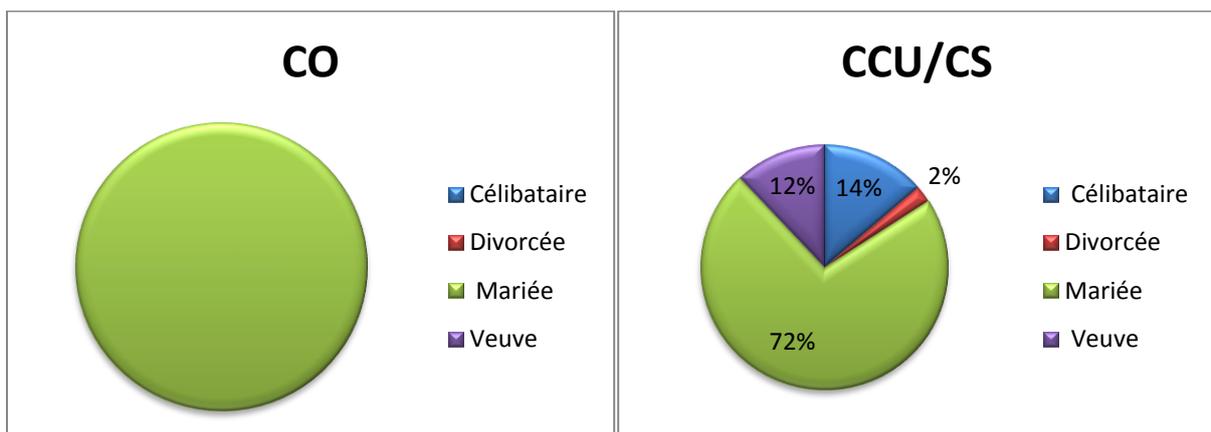


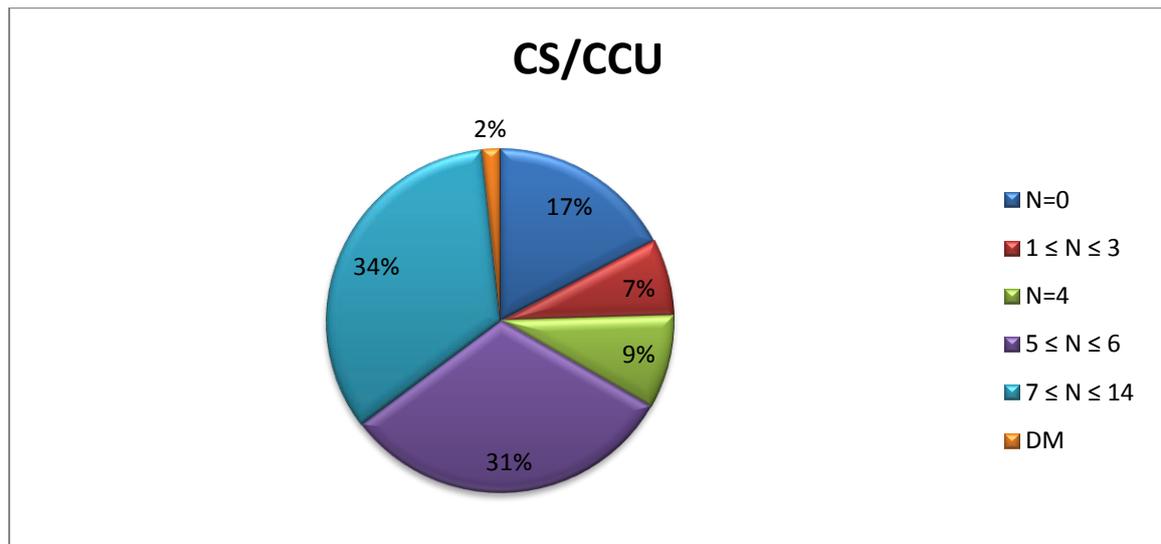
Figure 11: Répartition de la population selon la situation matrimoniale

2. Grossesse

Selon la bibliographie le risque de CS/CCU augmente avec le nombre de grossesses, nous avons classé les patientes selon le nombre de grossesse et/ou enfants comme suit (**Brinton , 1992 ; Lee et al. , 2012**) :

- $1 \leq \text{Nombre de grossesses} \leq 3$: risque réduit
- Nombre de grossesses = 4 : risque modéré
- $5 \leq \text{Nombre de grossesses} \leq 6$: risque important
- $7 \leq \text{Nombre de grossesses} \leq 14$: risque maximal

80% de la population des femmes atteintes de CS/CCU ont déjà été enceintes et/ou ont eu des enfants. Plus de la moitié a eu plus de 4 enfants. 17% seulement d'entre elles n'ont jamais mené de grossesses (Figure 12) (Tableau 6 en annexe).



DM : Données Manquantes

Figure 12 : Répartition de la population atteinte de CS/CCU selon le nombre de grossesses et/ou enfants

Concernant le CO, la bibliographie rapporte aussi un lien entre le risque de cancer et l'âge de la première grossesse, plus la première grossesse est tardive, plus le risque de cancer augmente (**Ateilah, 2008**) :

- ≤ 24 ans : risque faible
- 25 – 29 ans : risque modéré
- ≥ 30 ans : risque élevé

Les résultats indiquent que l'âge à la première grossesse de l'ensemble des femmes atteintes d'un CO est de plus 30ans (figure 13, tableau A7 en annexe).

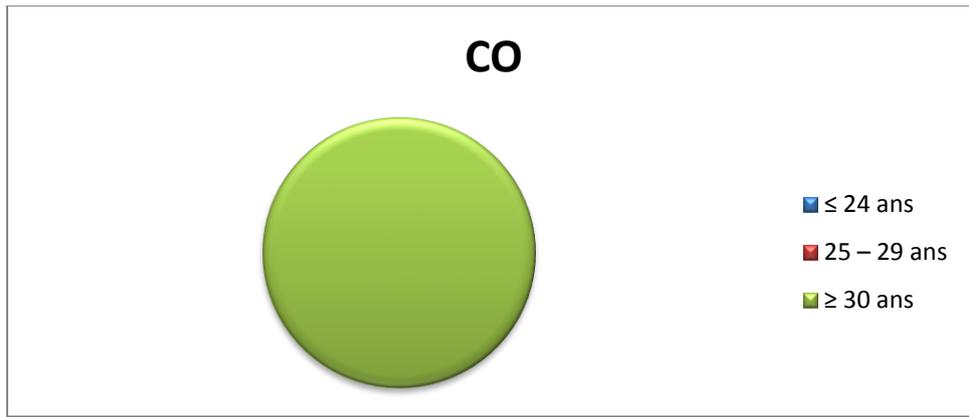


Figure 13 : Répartition de la population atteinte de CO selon l'âge à la première grossesse

3. Allaitement

D'après nos résultats, 23% seulement des patientes atteintes de CS/CCU n'ont jamais allaité. En ce qui concerne le reste des femmes, les données sur la durée d'allaitement et le nombre d'enfants allaités ne sont pas disponibles.

Toutes les femmes atteintes d'un CO ont allaitées (figure1) (tableau 8 en annexe).

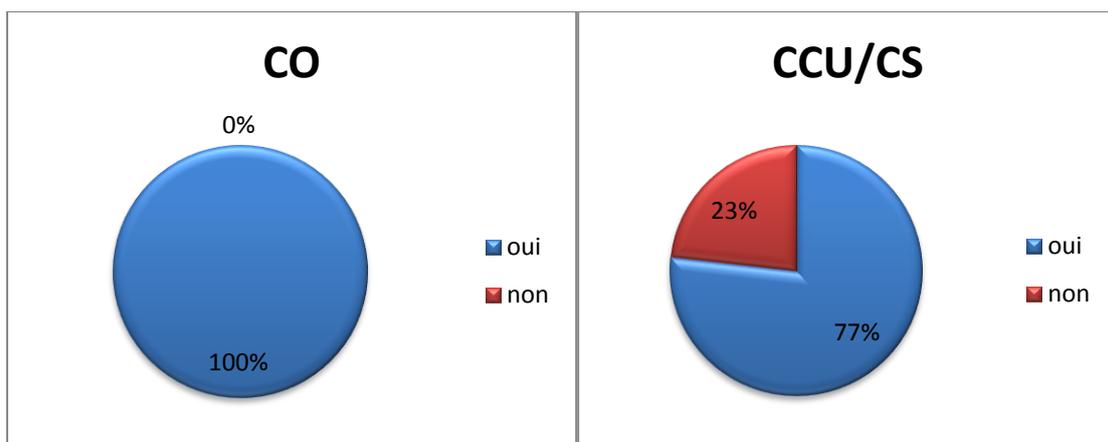


Figure 14: Répartition de la population selon l'allaitement

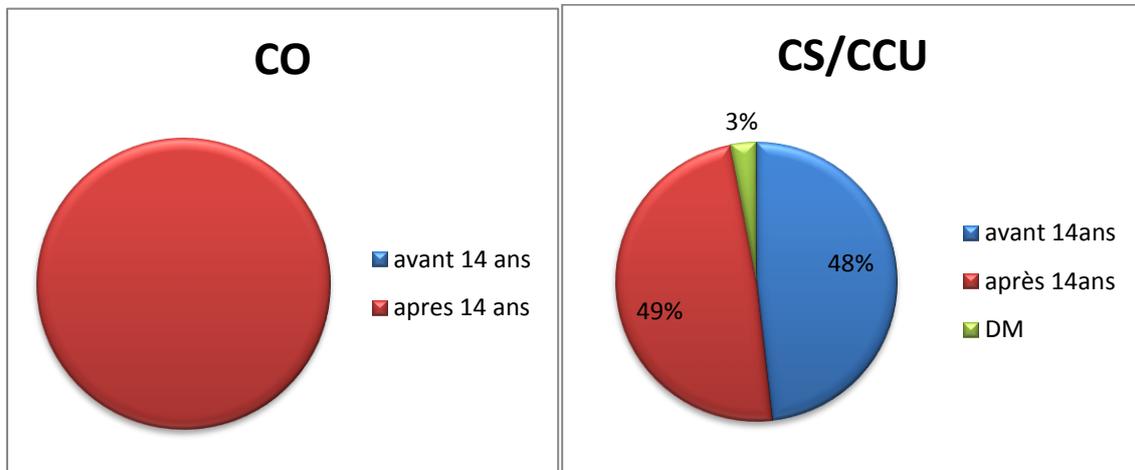
4. Age à la ménarchie

Selon la bibliographie, 14 ans est l'âge moyen de la survenue de la ménarchie. Par ailleurs, la survenue des premières règles avant l'âge de 14ans augmente le risque de cancer du sein.

Après 14 ans, les femmes sont moins exposées à ce risque (**WCRF/AICR, 1997**).

Les résultats indiquent que la proportion des femmes atteintes de CS/CCU ayant eu une ménarchie précoce est presque égale à celle des patientes ayant eu une ménarchie tardive.

En ce qui concerne le CO, toutes les patientes de notre échantillon ont eu leurs règles après 14 ans (figure 15, tableau 9 en annexe).



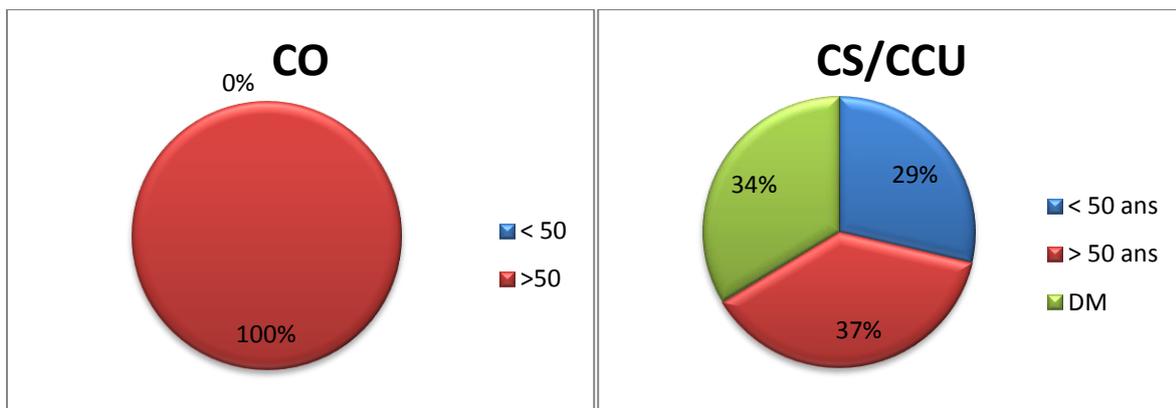
DM : données manquantes

Figure 15 : Répartition de la population selon l'âge de ménarchie

5. Age à la ménopause

50 ans, est l'âge moyen de la survenue de la ménopause. Les femmes qui ont leur ménopause après 50ans présentent un risque accru de cancer du sein, tandis que les femmes ménopausées avant 50ans sont moins exposées à ce risque (Berrino, 2004).

37% des patientes ayant un CS/CCU ont été ménopausées après 50ans. Concernant les femmes atteintes d'un CO, toutes ont été ménopausées aussi après 50ans (figure 16) (tableau 10 en annexe).



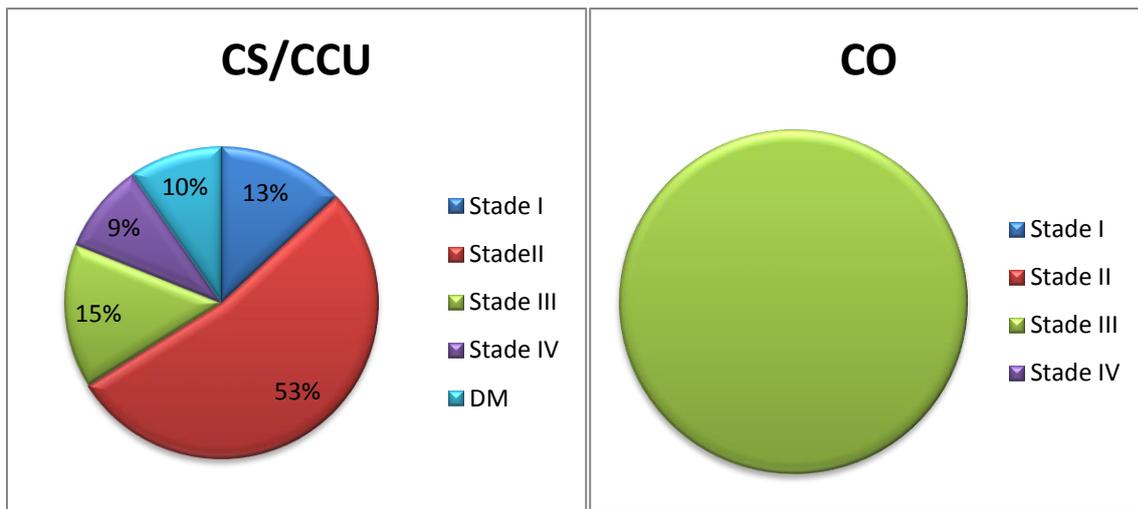
DM : Données manquantes.

Figure 16: Répartition de la population selon l'âge à la ménopause

III- Caractéristiques du cancer

1. Stade du cancer

Pour le CS/CCU, plus de la moitié des femmes présentent une tumeur de stade II, 13% seulement sont au stade I et 9% à un stade très avancé (stade IV). Pour le CO, toutes les femmes présentent une tumeur stade III (figure17, tableau A11 en annexe).



DM : Données Manquantes

Figure 17 : Répartition de la population selon le stade de la tumeur

2. Antécédents personnels et antécédents familiaux du cancer

- Antécédents personnels (ATP)

Plus de la moitié de la population atteinte de CS/CCU n'a pas d'antécédents personnels de cancers. 37% des patientes ont déjà eu des cancers, mais les données disponibles n'indiquent pas s'il s'agissait d'un CS/CCU ou d'autres types de cancers (figure18, tableau 12 en annexe).

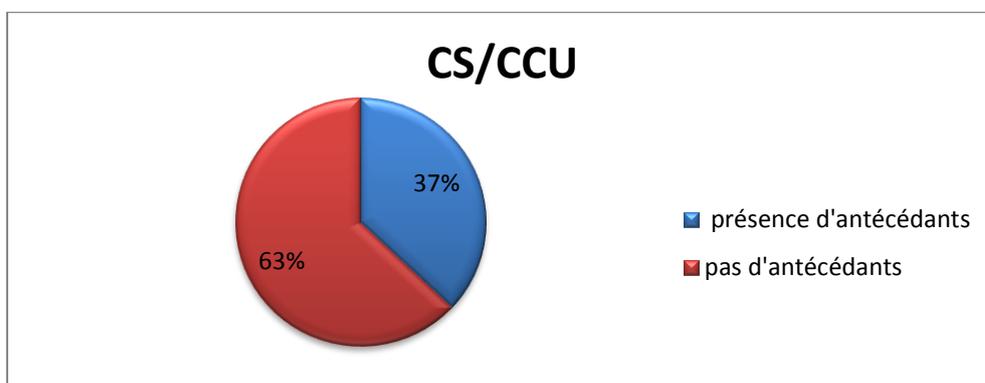


Figure 18 : Répartition de la population atteinte de CS/CCU selon les ATP

- **Antécédents familiaux ATF**

2 des femmes atteintes d'un CO ont déjà eu un CS dans la famille et les 2 autres ont déjà eu d'autres cancers (figure19, tableau 12 en annexe).

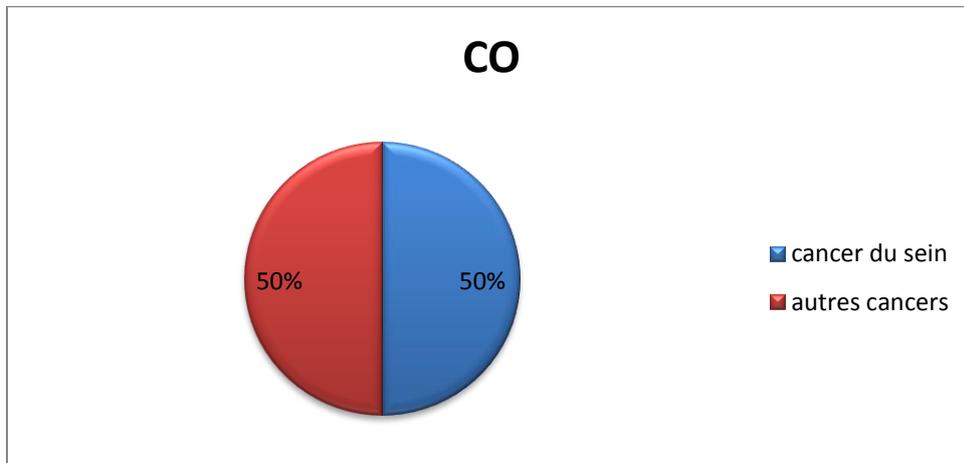


Figure 19: Répartition de la population atteinte de CO selon les ATF

Discussion

Chaque année la gent féminine est fortement touchée par les cancers gynécologiques et mammaires, ceci est lié à la survenue des mutations génétiques ainsi à l'exposition aux différents facteurs de risques, car ces derniers donnent lieu à 850000 décès, soit 30% des décès par cancer chez la femme, dont plus de 400000 sont dus au cancer du sein, 273000 au cancer du col utérin et 125000 aux autres cancers gynécologiques (**OMS, 2002**). Le but de notre étude consiste à analyser les aspects épidémiologiques et d'identifier les différents facteurs de risque liés à l'étiologie de certains cancers gynécologiques, Nous avons réalisé une étude par l'analyse des données issues d'études antérieures réalisées dans l'université de Tlemcen, entre 2017 et 2018. Il est admis qu'il s'agit de 194 cancéreuses (la première population est constituée de 9 patientes attendes d'un cancer du sein, 4 par un cancer de l'ovaire, et la deuxième est constituée de 170 patientes attendes d'un cancer du sein, 11 par un cancer du col de l'utérus), au niveau de CHU de Tlemcen et l'EPH de la Daïra de Maghnia.

Cette étude a permis de révéler un certain nombre de facteurs qui serait potentiellement associés à l'apparition de ces cancers.

L'âge est un facteur de risque important vis-à-vis du cancer du sein, du col de l'utérus et de l'ovaire. De nombreuses études épidémiologiques prouvent que l'incidence du cancer augmente avec l'âge. En effet lorsqu'une femme vieillit, des mutations de l'ADN au sein des tissus ovariens et mammaires peuvent s'accumuler, augmentant ainsi le risque du cancer (**Rachidi et al. , 2013**). La tranche d'âge la plus touchée par la maladie est entre 45 à 60 ans selon Gouadfel et Badis (2013), et entre 45 à 65 ans selon Cordina-Duverger (2015). Ces constatations concordent avec nos résultats. En effet selon notre étude la tranche d'âge la plus touchée par le cancer est entre 41 et 60 ans avec une fréquence de 29%. Les femmes de plus de 60ans semblent également à risque pour ces cancers avec une fréquence de 23,3%.

Cette même population est caractérisée par un niveau socio-culturel et économique relativement bas caractérise un taux d'analphabétisation élevé, 40% pour le cancer du sein et du col de l'utérus. Les femmes analphabètes sont incapables d'interagir avec toutes sortes d'informations médicales, cela est en rapport selon la littérature au manque d'information ou de familiarité avec les dispositifs de prévention, de diagnostic et de prise en charge, une sous-estimation et un manque d'anticipation des risques par les patientes (**Bacqué, 2005**) . D'ailleurs nous avons noté la majorité des cas étudiés, environ 53% des

femmes atteintes de cancer du sein et du col de l'utérus ainsi que toutes les femmes ayant un cancer de l'ovaire sont diagnostiquées à un stade tardif allant de stade II jusqu'à stade VI. Ce retard de diagnostic pourrait être aussi lié à l'absence de symptomatologie spécifique et de la mauvaise accessibilité anatomique des ovaires (**Chene et al. , 2013**). En plus des frais des consultations, d'exams complémentaires et des coûts des traitements, s'ajoute une mal nutrition. Les patientes ayant un faible revenu ne peuvent pas assurer un régime complet basé sur la consommation des fruits, légumes et viande (de façon raisonnable), qui sont riches en antioxydants (les éléments qu'on retrouve essentiellement dans les poivrons et les fruits oléagineux) qui module la concentration des hormones stéroïdiennes et régulent le métabolisme hormonal et peuvent arrêter les groupes réactifs intracellulaires et, par conséquent, éviter les dommages possibles à l'ADN (**Cox, 1995**). Par ailleurs les flavonoïdes (retrouvés dans les oignons et les fraises) diminue le risque du cancer du sein par l'action des composés polyphénoliques qui inhibent les différents stades du cancer en déclenchant l'apoptose par l'augmentation de l'expression des gènes pro-apoptotiques (**Fink et al. , 2007**). D'autre part les caroténoïdes (retrouvés dans les fruits jaunes et oranges comme les carottes), et les vitamines réduisent le risque de cancer du sein. En effet ces nutriments ont été liés à des mécanismes de carcinogénèse et confèrent des effets protecteurs (**Visioli et al. ,2004**).

Il a été rapporté que les cancers du sein et de l'ovaire sont influencés aussi par plusieurs facteurs génétiques (**Van Marcke et al. ,2016**). Selon nos résultats, les 4 femmes atteintes de cancer de l'ovaire présentent des antécédents familiaux du cancer et 37% de celles atteintes d'un cancer du sein et cancer du col de l'utérus présentent des antécédents personnels du cancer. En réalité il existe des cas de transmission de modifications génétiques, de génération en génération, qui exposent à un grand risque de cancers du sein ou de l'ovaire et qui représentent 5 à 10% des cancers mammaires et 15 à 20% pour les cancers de l'ovaire héréditaires. Les gènes les plus fortement impliqués sont BRCA1 et BRCA2 (**Nkondjock et al. , 2005**). De plus, un mariage entre deux cousins dans une famille concernée par un gène défectueux accroît le risque de recevoir ce gène muté en deux copies chez les enfants et donc d'être frappé par le cancer (**Talbi et al. ,2008**). Nos résultats ont d'ailleurs révélé que tous les cas de CO ainsi que 26% de ceux atteints de CS/CCU sont issus de parents consanguins.

Parmi les facteurs contribuant à l'apparition des cancers gynécologiques on évoque l'activité sexuelle (**Brown et al. , 1990**). Toutes les femmes qui ont déjà été actives

sexuellement risquent d'être atteintes du cancer du col de l'utérus puisque l'activité sexuelle peut les exposer au VPH, c'est un virus qui se transmet par le contact sexuel (**Higgison et al. , 1992**). Ceci explique pourquoi la majorité des femmes mariés de notre population sont atteintes du CCU. Les femmes mariés subissent également des changements hormonaux dus à la prise de contraception orale ce qui peut augmenter le risque de cancer du sein (**Collaborative group, 1997**). En effet, les cellules tumorales sont sensibles aux œstrogène et aux progestérones que contiennent les pilules (**Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group , 1998**). En revanche, cette même contraception diminue le risque de cancer de l'ovaire en mettant justement l'ovaire au repos (à la fois de la fabrication des ovules mais aussi de la fabrication des hormones naturelles) (**Cibula et al. ,2010**). Les données concernant la contraception ne sont pas disponibles dans notre étude. En revanche, les données dont nous disposons indiquent que les femmes atteintes d'un CS/CCU de notre étude ont déjà mené une grossesse à terme dont 65,2% ont eu plus de quatre enfants. Selon les données de la littérature les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares (**Layde et al. ,1989**). Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires (**Russo et al. , 2000**). La grossesse semble être un facteur de risque pour le cancer du col de l'utérus aussi, elle agit sur la zone de remaniement entre exoco-endocol. La partie superficielle du col de l'utérus est un épithélium et le cancer du col de l'utérus est un épithélioma, entre la partie extérieure du col (exocol) et la partie intérieure (endocol), existe une zone de jonction qui est une zone fragile où débute en général la cancérisation. (**Brinton, 1992**). De même le risque de développer un cancer du sein augmente à 50% pour les femmes qui ont eu un avortement avant leur première grossesse menée à terme alors que ce risque est réduit à 30% pour les femmes qui subissaient un avortement après leur première grossesse menée à terme (**Brind et al. ,1996**). Au cours d'une grossesse le taux de hCG (human Chorionic Gonadotropin) augmente dans le corps pour stimuler les cellules immatures des seins et les amener à la différenciation, si ce mécanisme est interrompu suite à un avortement le taux de la hCG

chute rapidement et stoppe le mécanisme naturel de la maturation de nombreuses cellules mammaires, ces cellules sont maintenant sensibles aux cancérigènes parce qu'elles ont commencé le mécanisme sans pouvoir le terminer (**Russo et al. , 1994**). En revanche, l'allaitement semble conférer aux femmes une protection vis-à-vis des cancers gynécologiques. En effet d'après une étude réalisée par Tao en Chine, les femmes qui allaitent pendant 10ans ont une diminution de 64% de risque de cancer du sein (**Tao, 1988**). Il est en de même pour les études menées par le groupe (**CGHFBC**), qui montrent une diminution de 4.3% de risque relatif du cancer du sein et du col de l'utérus pour chaque 12 mois d'allaitement (**CGHFBC , 2002**), effectivement l'allaitement présente une meilleure prévention pour le cancer de l'ovaire (**Rosenblatt et al. ,1993**), Curieusement 77% des femmes de notre population atteintes d'un cancer du sein et de col de l'utérus et toutes celles atteintes d'un cancer de l'ovaire déclarent avoir allaité, toute fois la durée de l'allaitement et sa fréquence n'ont pas été précisés. Le statut hormonal de la femme est également lié à l'âge de ses premières menstruations selon les données de la littérature, l'âge de la ménarchie présente un facteur de risque bien défini de cancer du sein, cancer de col de l'utérus et cancer de l'ovaire (**Hamilton et al. ,2003**). Des études montrent qu'un âge de ménarchie supérieur à 14 ans réduit le risque de la survenue de ces cancers. Pour chaque année de retard de la ménarchie, le risque est réduit d'environ 5 % (**Kelse, 1993 ; Clavel, 2002**). Cependant, nos résultats indiquent que la moitié des femmes de notre étude ont eu leurs règles après l'âge de 14ans. Toutefois, un âge tardif à la ménopause est un facteur de risque reconnu (**CGHFBC, 1997**). Dans notre population, plus de la moitié des femmes, environ 57% ont été ménopausées après 50 ans. Nos résultats concordent avec ceux rapportés d'une étude menée par le groupe **CGHFBC (1997)** qui rapporte que le risque de cancer du sein augmente d'environ 3%, pour chaque année supplémentaire (**CGHFBC, 1997**). Dans notre étude toutes les femmes atteintes de cancer de l'ovaire sont ménopausées après la cinquantaine, après cet âge la survenue de la ménopause présente un risque accru de développer un cancer de l'ovaire, comme il a été rapporté par **Argento et al. (2008)**.

*Conclusion et
perspectives*

Les cancers gynécologiques et mammaires sont des pathologies des plus redoutables et des plus fréquents chez la femme. L'exposition à des facteurs environnementaux et à des facteurs liés au style de vie jouent un rôle important dans leur étiologie.

Ce travail nous a permis d'identifier quelques facteurs de risques susceptibles de favoriser la survenue des cancers du sein, du col de l'utérus et de l'ovaire chez les femmes dans la population de Tlemcen :

- L'âge serait un facteur de risque, puisque la plupart (58%) des patientes atteintes d'un CS/CCU sont âgées entre 41ans et 60ans avec une moyenne d'âge de 51ans, et entre 51ans à 60ans pour celles atteintes d'un CO avec une moyenne d'âge de 54ans.
- La composante génétique serait aussi impliquée dans le développement de ce type de cancers, puisque nos résultats ont montré une prédisposition génétique pour toutes les femmes atteintes d'un CO qui présentent des antécédents familiaux. Par ailleurs, 37% des femmes atteintes de CS/CCU et toutes celles atteinte d'un CO sont issues d'unions consanguines.
- Il semblerait que l'âge précoce des premières menstruations, l'âge tardif de la ménopause et la multiparité augmenteraient aussi le risque de ces cancers dans notre population.
- L'allaitement en revanche ne semble pas protéger des cancers gynécologiques, puisque la majorité (77%) des femmes de notre échantillon a allaité.

Pour des études ultérieures, il serait judicieux de concentrer notre recherche sur le facteur génétique en mettant en identifiant les polymorphismes mutationnels des gènes a haute pénétrance tel que BRCA1, BRCA2 et TP53 et dont l'implication dans ce type de cancers n'est plus à démontrer. Il serait également pertinent d'étudier les troubles hormonaux associés au développement de ces cancers.

Ces recherches permettraient de mieux cerner ces maladies et identifier les groupes à haut risque qui pourraient bénéficier d'un suivi permettant le dépistage précoce.

*Références
bibliographiques*

1. **Alix-Panabieres C., Riethdorf S., Pantel K.** (2008) Circulating tumor cells and bone marrow micrometastasis Clin Cancer Res ; 14 : 5013-5021.
2. **Alves G, Tatro A, Fanning T.**(1996) Differential methylation of human LINE-1 retrotransposons in malignant cells. Gene; 176(1-2):39-44.
3. **Amant F., Moerman P., Neven P., Timmerman D., Van Limbergen E., Vergote I.** (2005) Endometrial cancer. The Lancet. ;366(9484):491- 505.
4. **American Cancer Society.** (2018) Cancer Facts and Figures 2018. Atlanta, Ga: American Cancer Society.
5. **Andersen B.O., Shyan R., Eniu A.** (2006) Breast cancer in limited-resource countries: an
6. **Argento M., Hoffman P., Gauchez A.S.** (2008). Le cancer de l'ovaire et les perspectives d'amélioration de la précocité du diagnostic. Immuno-analyse et biologie spécialisée. 23:251–9.
7. **Ateilah H.** (2008) Les tumeurs épithéliales de l'ovaire Aspects anatomopathologiques. these, Faculté de médecine et de pharmacie de Fès, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah
8. **Bacqué M.F.** (2005). Clinique du cancer. Revue francophone de psycho-oncologie4 (2), 71-73.
9. **Baekeland Mark., Anne Jorunn Nesbakken., Gunnar B., Kristensen., Claes G., Trope., Vera M.** (2000) Carcinoma of the Fallopian Tube: Clinicopathologic Study of 151 Patients Treated at The Norwegian Radium Hospital. Cancer 89:2076-84.
10. **Barbacid M** (1987) ras genes. Annu Rev Biochem 56: 779-827.
11. **Beral V., Doll R., Hermon C., Peto R.** (2008) Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet;371(9609):303–14.
12. **Berrino F.** (2004) Risk factor for breast cancer. EJC ; 2(3):155 .
13. **Bird A.** (2002) DNA methylation patterns and epigenetic memory. Genes Dev ; 16(1):6-21.Review.
14. **Bochar D.A., Wang L., Beniya H.** (2000). BRCA1 is associated with a human SWI/SNF- related complex: linking chromatin remodeling to breast cancer. Cell., 102,257-265.
15. **Body G., Calais G., Fetissof F., Kone M., Lansac J., Soutoul J.H.** (1990) Tumeurs de la trompe. E. M. C. (Paris), A 10.

16. **Booth M., Beral V.** (1985) The epidemiology of ovarian cancer. In: Hudson CN, ed. Ovarian Cancer. Oxford: Oxford University Press; 22–44
17. **Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A.** (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in countries. *CA Cancer J Clin* ;68(6):394-424.
18. **Brennan M., Wilcken N., French J., Ung O., and Boyages J.** (2005) Management of early breast cancer--the CUITent approach. *Aust. Fam. Physician* 34:755-760.
19. **Brenner DJ., Doll R., Goodhead D.T.** (2003) Cancer risk attributable to low doses of ionizing radiation : Assessing what we really know. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2003, 100, 13761- 13766.
20. **Brind J., Chinchilli M.** (1966) Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 50: 481-496.
21. **Brind J., Chinchilli M.** (1996) Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 10 ; 50: 481-496.
22. **Brinton L.A.** (1992) Epidemiology of Cervical Cancer and overview. In : The epidemiology of cancer and human papilloma virus. Ed Munoz N, Bosch F.X, Shah K.V, Meheus A. Lyon: International Agency for Research on Cancer, n°119, 3-23.
23. **Brown A.D., Garber A.M.,**(1990) Cost-effectiveness of 3 methods to enhance the sensitizing of papanicolaou testing. *Journal of the American medical association*, 281, 4, 347-353.
24. **Burstein H.J.** (2005) The Distinctive Nature of HER2-Positive Breast Cancers, *New Engl J Med*; 353: 1652-1654.
25. **Butterworth B. E., Eldridge S.R., Sprankle C.S, Working P.K., Bentley K.S, et Hurtt M.E.** (1992) « Tissue-Specific Genotoxic Effects of Acrylamide and Acrylonitrile ». *Environmental and Molecular Mutagenesis* 20 (3): 148-55.
26. **Calle EE., Kaaks R.** (2004) Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*; 4: 579–91. With permission of Nature Publishing Group
27. **Carson D. A., lois A.** (1995) Cancer progression and p53. *Lancet*, 346 : 1009-101
28. **Chabner B.A., Roberts T.G.Jr.,** (2005) Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews of Cancer* 5, 65-72.

29. **Chambers Ann F., Alan C., Groom., et Ian C.** (2002) « Dissemination and Growth of Cancer Cells in Metastatic Sites ». *Nature Reviews. Cancer* 2 (8): 563-72. doi:10.1038/nrc865.
30. **Chen S., Parmigiani G.** (2007) Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *Journal of Clinical Oncology*, 25(11), 1329–1333.
31. **Chene G., Penault-Llorca F., Robin N., Cayre A., Provencher DM., Dauplat J. Early.** (2013). Detection of ovarian cancer: tomorrow? A review. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 42(1):5–11. PubMed.
32. **Chirenje Z.M., Rusakaniko S., Kirumbi L et Coll.** (2001) Diagnostic et traitement du cancer du col de l'utérus en Afrique orientale, centrale et australe : analyse de situation. *Bull World Health Organ* ; 79 :127-32.
33. **Chung T.K., Cheung T.H., To K.F., Wong Y.F.** (2000) Overexpression of p53 and HER-2/neu and c-myc in primary fallopian tube carcinoma. *Gynecol Obstet Invest.* /49:/47-51.
34. **Cibula D., Gompel A., Mueck A.O., La Vecchia C., Hannaford P.C.** (2010) Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update*;16(6):631–50
35. **Clavel-Chapelon F et Gerber M.** (2002) Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat* , 72: 107-115.
36. **Clement P.B., Young R.H.** (2002) Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol*; 9: 145–84.
37. **Clemons M., Danson S., and Howell A.** (2002) Tamoxifen (ItNolvadexIt): a review. *Cancer Treat. Rev.* 28:165-180.
38. **Cogliano V., Grosse Y., Baan R., Straif K, Secretan B., El Ghissassi F.** (2005) Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *Lancet Oncol* ;6 :204.
39. **Cohen S.M., Purtilo D.t., et Ellwein L.b.** (1991) « Ideas in Pathology. Pivotal Role of Increased Cell Proliferation in Human Carcinogenesis. » *Modern Pathology : An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 4 (3): 371-82.
40. **Colas C., Coulet F., Svrcek M., Collura A., Fléjou F., Duval A.** (2012) Lynch or not Lynch? Is that always a question?. *Adv Cancer Res*; 113:121–66
41. **Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.** (1997) Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51

epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* ; 350 : 1047–59.

- 42. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.** (1997) Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* ; 350 : 1047–59.
- 43. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.** (2002) Alcohol, tobacco and breast cancer : collaborative reanalysis of individual data from 64 epidemiological studies, including 64,534 women with breast cancer and 131,348 women without breast cancer. *Br J Cancer* ; 87 : 1234–45.
- 44. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer:** (2002) Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* , 360: 187-195.
- 45. Comings D.E., Gade-Andavolu R., Cone L.A.** (2003) A multigene test for the risk of sporadic breast carcinoma. *Cancer* 97:2160–70
- 46. Cordina-Duverger E.** (2015). Facteurs de risques hormonaux et anthropométriques dans le cancer du sein de la femme : étude CECILE. *Santé publique et épidémiologie*. Université Paris Sud -Paris XI.
- 47. Cox J.T.**(1995) Epidemiology of cervical intraepithelialneoplasie.therole of humanpapillomavirus. *BailliersClinObstetGynaecol*,9,P1-39.
- 48. Crook T., Tidy J.A., Vousden K.H.** (1991) Degradation of p53 can be targeted by HPV E6 sequences distinct from those required for p53 binding and trans-activation. *Cell* .67 :547-6.
- 49. Dagué E., Malhaire C., Hardit C., Athanasiou A., El Khoury M., Thibault F., Ollivier L., Tardivon A .** (2008) Dépistage du cancer du sein par IRM chez les femmes porteuses d'une mutation génétique. Elsevier Masson, 783-790.
- 50. Denakpo J.L., Aguida B., Hounkpatin L., Lokossou A., De Souza J., Perrin R.X** (2013) *Bulletin du Cancer*, Volume 100, n° 2 p 141-146
- 51. 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.

52. **Diller L., Kassel J., Nelson C. E., Gryka M. A., Litwak G., Gebhardt M., Bressac ., Ozturk M., Baker S. J., Vogelstein B.** (1990) p53 functions as a cell cycle control protein in osteosarcomas. *Mol. Cell. Biol.*, 10: 5772-5781.
53. **Dixon., Kathleen., et Koprass E.** (2004) « Genetic alterations and DNA repair in human carcinogenesis ». *Seminars in Cancer Biology, Modern Criteria to Identify Human Carcinogens*, 14 (6): 441-48. doi:10.1016/j.semcancer.2004.06.007.
54. **Dridi M., Astier A.** (2007) Place des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement du cancer du sein: aspects pharmacologiques et cliniques. *J Pharm Clin* 2007;26:5-14
55. **Duport N.** (2007) Les données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus état des connaissances. *Maladies chroniques et traumatismes, Maisons-Alfort*, p56.
56. **Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group.** (1998) Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*; 351:1451—67
57. **Egoavil C., Alenda C., Castillejo A., Paya A., Peiro G., Sánchez-Heras A.B.** (2013) Prevalence of Lynch syndrome among patients with newly diagnosed endometrial cancers. *PloS One* ;8(11):e79737
58. **Ehrlich M.** (2002) DNA methylation in cancer: too much, but also too little. *Oncogene*; 21(35):5400-13.
59. **Esteller M., Silva J.M., Dominguez, G., Bonilla F., Matias-Guiu X., Lerma E., Bussaglia E., Prat, J., Harkes I.C., Repasky E.A., Gabrielson E., Schutte M., Baylin S.B., Herman J.G.**(2000) Promoter hypermethylation and BRCA1 inactivation in sporadic breast and ovarian tumors. *J Natl Cancer Inst* ; 92(7):564-9
60. **Ewertz M., Jensen M.B., Gunnarsdottir K.A., Hojris I., Jakobsen E.H, Nielsen D., Stenbygaard L.E., Tange U.B., Cold S.** (2011) Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* ;29(1): 25-31
61. **Fader A.N., Arriba L.N., Frasure H.E., von Gruenigen V.E.** (2009) Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol*; 114:121–7.
62. **Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC)** (2009) La Ligue Nationale Contre le Cancer, Paris, 2009.
63. **Feitelson M.A.** (2015) Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*, 2015. 35 Suppl: p. S25-54.
64. **Ferlay F., Bray F., Pisani P., Parkin D.M.** (2004) *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. Lyon-France: IARC Press.

- 65. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I, Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M.,** (2019) Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* ;144(8):1941–53.
- 66. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I.** (2018) Global and Regional Estimates of the Incidence and Mortality for 38 Cancers: GLOBOCAN 2018. Lyon: International Agency for Research on Cancer/World Health Organization.
- 67. Fey M.C., Beal M.W.** (2004) Role of human papilloma virus testing in cervical cancer prevention. *J Midwifery Womens Health* ;49:4-13.
- 68. Fink B.N., Steck S.E., Wolff M.S., Britton J.A., Kabat G.C., Gaudet M.M., Abrahamson P.E., Bell P., Schroeder J.C., Teitelbaum S.L., Neugut A.I., Gammon M.D.,** (2007). Dietary flavonoid intake and breast cancer survival among women on Long Island. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 16, 2285-2292.
- 69. Fischer S., Spiegelhalter B., Eisenbarth J, Preussmann R.** (1990) Investigations on the origin of tobacco-specific nitrosamines in mainstream smoke of cigarettes. *Carcinogenesis* ; 11:723-30.
- 70. Florl, A.R. Löwer, R. Schmitz-Dräger, B.J. Schulz, W.A.** (1999) DNA methylation and expression of LINE-1 and HERV-K provirus sequences in urothelial and renal cell carcinomas. *Br J Cancer* ; 80(9):1312-21.
- 71. Fraga, M.F. Ballestar, E.** (2001) Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer. *Nat. Genet.* 2005; 37(4), 391-400. Esteller M, Corn PG, Baylin SB, Herman JG. A gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Res*; (61), 3225-9.
- 72. Gaüzère B.** (2016) Aubry Pierre. Les cancers dans les pays en développement. Consulté le 23 janvier .
- 73. Gérard J.** (2010) Histoire de l'évolution des techniques de radiothérapie. 2010 Juillet;97(7).
- 74. Gerlinger M, Rowan A.J., Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, Gronroos E.** (2012) Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.*;366(10):883-92.
- 75. Gielen S.C., Hanekamp E.E., Blok L.J, Huikeshoven F.J., Burger C.W.** (2005) Steroid-modulated proliferation of human endometrial carcinoma cell lines: any role for insulin-like growth factor signaling? *J Soc Gynecol Investig*; 12: 58–64.

- 76. Gouadfel K et Badis K.** (2013) contribution à l'évaluation des nouveaux facteurs pronostique du cancer du sein et étude rétrospective sur une durée de 3 années, mémoire de master en science biologique, Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou.
- 77. Graff J.R., Herman J.G., Lapidus R.G., Chopra H, Xu R, Jarrard D.F., Isaacs W.B., Pitha P.M., Davidson N.E., Baylin S.B.** (1995) E-cadherin expression is silenced by DNA hypermethylation in human breast and prostate carcinomas. *Cancer Res*; 55(22):5195-9.
- 78. Gray R.H., Serwadda D., Kong X., Makumbi F.** (2010) Male circumcision decreases acquisition and increases clearance of high-risk human papillomavirus in HIV-negative men: a randomized trial in Rakai, Uganda. *J Infect Dis.* May 15;201(10):1455-1462.
- 79. Guillemin A.** (2017) *Bull Cancer.* 2017 Mar;104(3):245-257. doi: 10.1016/j.bulcan.2016.12.008. Epub Feb 23.
- 80. Gullick W. J., love S. 8., wright C., barnes D. M., gusterson 8., harris A.L., altman D. G.** (1990) c-erbB-2 protein overexpression in breast cancer is a risk factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes. *Br. J. Cancer*, 63: 434-438.
- 81. Hamdi Cherif M., Mahnane A., Boukharouba H., Kara L., Dilmi N., Makhloufi K., Bouharathi K., Guezati Z., Boudiaf A., Foudi K., Keskes N., et Rouabah H.**(2017) 3ème atlas du register de cancer de Sétif 1986-2016 incidence, tendance et survie. Pp : 53-54, Pp : 77.
- 82. hamilton A.S., mack T.M.** (2003) Puberty and genetic susceptibility to breast cancer in a case-control study in twins. *N Engl J Med*; 348:2313-2322Retour vers.
- 83. Hanahan D., and Weinberg R.A.** (2000) The hallmarks of cancer. *cell.* 100(1): p.57-70.
- 84. Harkin DP.** (1999) Induction of GADD 45 and JNK/SAPK-dependent apoptosis following inducible expression of BRCA1.*Cell.*, 97, 575-86
- 85. Hayes V.M., Hofstra R.M.W., Buys C.H.C.M., Hollema H., van der Zee A.G.J** .(1998). Homozygous arginine-72 in wild type p53 and risk cervical cancer. *Lancet*; 352: 1756.
- 86. Higgison J., Muir C.S., Munoz M.** (1992) *Human Cancer : Epidemiology and Environemental Causes*: Cambridge University Press. Cambridge Monographs on Cancer Research. 388-394.
- 87. Higgison J., Muir C.S., Munoz M.** (1992) *Human Cancer : Epidemiology and Environemental Causes*: Cambridge University Press. Cambridge Monographs on Cancer Research: 388-394.

- 88. Hildesheim A., Herrero R., Castle P.E.** (2001) HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica- *British journal of cancer*, 88(9) :1219-1226.
- 89. Holly E.A., Cress R.D., Ahn D.K., Aston D., Kristiansen J.J., Wu R.** (1993) Detection of mutagens in cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*;2:223-8.
- 90. Holst F., Stahl P.R., Ruiz C., Hellwinkel O., Jehan Z., Wendland M., Lebeau A., Terracciano L., Al-Kuraya K., Janicke F., Sauter G., and Simon R.** (2007) Estrogen receptor alpha (ESR1) gene amplification is frequent in breast cancer. *Nat Genet* 39(5) p. 655-60.
- 91. Houvras Y.** (2000). BRCA1 physically and functionally interacts with ATF1. *J Biol Chem* 275, 36230-7.
- 92. Hughes L.L., Gray R.J., Solin L.J.** (2004). Efficacy of radiotherapy for ovarian ablation: results of a breast intergroup study. *Cancer* 2004;101:969—72
- 93. Hussain S.K., Madeleine M.M., Johnson L.G., Du Q., Malkki M., Wilkerson H.W.** (2008) Cervical and vulvar cancer risk in relation to the joint effects of cigarette smoking and genetic variation in interleukin 2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ;17:1790-9.n
- 94. IARC (a).** (2018) All Cancers Fact Sheet [Internet]. [cited 19.12.2018].
- 95. IARC(b).** (2018) Estimated number of new cases in 2018 worldwide, both sexes, all ages [Internet]. [cited 2018 December 19]
- 96. Irby R.B., Mao W., Coppola D., Kang J., Loubeau J.M., Trudeau W., Karl R., Fujita D.J., Jove R. and Yeatman T.J.** (1999) Activating SRC mutation in a subset of advanced human colon cancers. *Nat Genet* 21: 187-190.
- 97. Iversen L., Sivasubramaniam S., Lee A.J., Fielding S., Hannaford P.C** (2017) Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*; 216(6):580 [e1– 580.e9].
- 98. Jefcoate C.R., Liehr J.G., Santen R.J., Sutter T.R., Yager J.D., Yue W., Santner S.J., Tekmal R., Demers L., Pauley R., Naftolin F., Mor G., and Berstein L.** (2000) Tissue-specific synthesis and oxidative metabolism of estrogens. *J Natl Cancer Inst Monogr* (27) p. 95-112.
- 99. Jemal A, Siegel R,** (2010) Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* ; (60): 277-300.
- 100. Kaplan M., Delpeche.** (1993) *Biologie moléculaire et médecine*. (2 ème édition), pp. : 443 - 499.

101. **Kasper D.L., and Harrison TR** ,(2005) Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division.
102. **Kaufmann M., Schmid H., Kiesel L., Klinga K.** (1988) Therapy with gonadotropin releasing hormone agonists (zoladex) in premenopausal females with metastatic breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd*;48:528—32.
103. **Kelsey J.L., Gammon M.D., John E.M.** (1993) Reproductive factors and breast cancer, *Epidemiol Rev* ; 15: 36—47
104. **Kenter G.G., Welters M.J., Valentijn A.R.** (2009) Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. Nov 5;361(19):1838—1847.
105. **Kerangueven F., Essloux L., Dib A.** (1995) Loss of heterozygosity and linkage analysis in breast carcinoma: indication for a putative third susceptibility gene on the short arm of chromosome 8. *Oncogene*.,10, 1023- 1026.
106. **Key T.J., Pike M.C.** (1988) The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24 : 29—43.
107. **Key T.J., Verkasalo P.K., Banks E.** (2001) Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* ; 2 : 133—40.
108. **Kjaer S.K., Mellemkjaer L., Brinton L.A.** (2004) Tubal sterilization and risk of ovarian, endometrial and cervical cancer: a Danish population-based follow-up study of more than 65 000 sterilized women. *Int J Epidemiol*; 33: 596—602.
109. **Kneale B.L.G., Giles G.G.** (1993) Endometrial cancer: trends in incidence and survival: a preventable disease. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*; 33:1—7.
110. **Kuchenbaecker K. B., Hopper J. L., Barnes D. R., Phillips K. A., Mooij T. M., Roos-Blom M. J., ... Olsson H.** (2017). Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Journal of the American Medical Association*, 317(23), 2402—2416.
111. **Landis Sh., Murray T., Bolden S., Wingo P.A.** (1999) Cancers statics. *J Clin* ;49:8-31.
112. **Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A** (2007) Diabetes mellitus and risk of breast cancer : A meta-analysis. *Int J Cancer*; 121:856-62.
113. **Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A.** (2007) Diabetes mellitus and risk of breast cancer : A meta-analysis. *Int J Cancer*; 121:856-62.

- 114. Layde P.M., Webster L.A., Baughman A.L.** (1989) The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *J Clin Epidemiol* ; 42 : 963–73.
- 115. Layde P.M., Webster L.A., Baughman A.L.,** (1989) The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *J Clin Epidemiol* ; 42 : 963–73.
- 116. Leblanc E., Naruducci F., Boukerrou M., Querleu.** (2007) Chirurgie du cancer de la vulve. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Gynécologie*,41-890,2007;1.
- 117. Lee Y., Roberts C., Dobbins T., Stavrou E., Black K., Morris J.** (2012) Incidence and outcomes of pregnancy-associated cancer in Australia, 1994–2008: a population-based linkage study: pregnancy-associated cancer: incidence and outcomes. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*;119(13):1572–82
- 118. Lena M.** (1981) Multimodal treatment for locally advanced breast cancer. Result of chemotherapy-radiotherapy versus chemotherapy-surgery *Cancer Clin Trials* ; 4 : 229-236.
- 119. Lièvre A., Laurent-Puig P.** (2010) « La voie de signalisation RAS/MAPK ». *Cancéro Dig.* 2010. Vol. II, n°1
- 120. Lin J.C., Jeong S.** (2007) Role of nucleosomal occupancy in the epigenetic silencing of the MLH1 CpG island. *Cancer Cell.*; 12(5), 43 -444.
- 121. Lindsay Y., McCoull D., Davidson L., Leslie N.R., Fairservice A., Gray A .** (2006) Localization of agonist-sensitive PtdIns(3,4,5)P3 reveals a nuclear pool that is insensitive to PTEN expression. *J Cell Sci* **119**: 5160–5168.
- 122. Liu Z., Zhang T.T., Zhao J.J., Qi S.F, Du P., Liu D.W.** (2015) The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*; 45:1107–15
- 123. Mader S., Leroy P., Chen J.Y. and Chambon P.** (1993) Multiple parameters control the selectivity of nuclear receptors for their response elements. Selectivity and promiscuity in response element recognition by retinoic acid receptors and retinoid X receptors. *J Biol. Chem.*, 268, 59 1-600
- 124. Maehama T., and Dixon J. E.** (1998) "The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol-3,4,5- trisphosphate", *J. Biol. Chem.* 273, 22: 13375-13378.

125. **Malkin D.**(1994) p53 and the Li-Fraumeni syndrome. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer* ; 1198 : 197-213.
126. **McCann M.F., Irwin D.E., Walton L.A., Hulka B.S., Morton J.L., Axelrad C.M.** (1992) Nicotine and cotinine in the cervical mucus of smokers, passive smokers, and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers* ;1:125-9.
127. **McEwen A.R. , McConnell D.T., Kenwright D.N., Gaskell D.J., Cherry A. and Kidida A.M.J.** (2004) Occult cancer of the fallopian tube in a BRCA2 germline mutation carrier at prophylactic salpingo-oophorectomy. *Gynecologic Oncology* 92. 992-994.
128. **McGuire W.L.** (1973) Estrogen receptors in human breast cancer. *J Clin Invest* ;52:73—7.
129. **Merlo A., Herman J.G., Mao L., Lee D.J., Gabrielson E., Burger P.C., Baylin S.B., Sidransky D.** (1995) 5' CpG island methylation is associated with transcriptional silencing of the tumour suppressor p16/CDKN2/MTS1 in human cancers. *Nat Med* ; (7):686-92.
130. **Mert I., Semaan A., Winer I., Morris R.T, Ali-Fehmi R.** (2013) Vulvar/vaginal melanoma: an updated surveillance epidemiology and end results database review, comparison with cutaneous melanoma and significance of racial disparities. *Int J Gynecol Cancer*. Jul;23(6):1118-25.
131. **Meyer J.L., Verhey J. Xia P. Wong J.,** (2007) New technologies in the radiotherapy clinic. *Frontiers in Radiation Oncology* 40, 1-17.
132. **Miyashita T., Krajewski S., Krajewska M., Wang H. G., Link H. K., Lieberman D. A., Hoffman ., Reed J. C.** (1994) Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax gene expression in vitro and in vivo. *Oncogene*, 9: 1799-1805
133. **Mizuno S., Chijiwa T.** (2001) Expression of DNA methyltransferases DNMT1, 3A, and 3B in normal hematopoiesis and in acute and chronic myelogenous leukemia. *Blood*;97(5), 1172-1179.
134. **Monier R., & Tubiana M.** (2008) Cancérogenèse. Accroissement des connaissances et évolution des concepts. *Oncologie* 10, 319-347.
135. **Mouelle Sone A., Aquarion R., Baker C.**(2015) 1er Colloque International sur l'albinisme oculocutané Livre des résumés Université de Douala ; 86.
136. **Mougin C., Bernard B., Lab M.** (1997) Biologie des infections à papillomavirus. I. Caractéristiques générales. *Ann Biol Clin* ; 55 : 553-6.
137. **Moynahan M.E., Chiu J.W., Koller B.H., Jasin M** (1999) Brca1 controls homology-directed DNA repair. *Mol Cell* 4(4): 511-518

138. **Mr. Belhaddad El Habib.** (2019) La prise en charge du cancer de l'endomètre au CHU Med VI de Marrakech entre 2009 et 2017,. P : 49 , 50.
139. **Mutter G.L., Lin M.C., Fitzgerald J.T.** (2000) Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancer. *J Natl Cancer Inst*; 92: 924–30
140. **Neel B.G.**(1982) s.c.jhapjwar, r.s.k.ciuganti and w.s.hayward. Two human c-onc genes are located on the long arm of chromosome 8. *b. Natl.,Acad. Sci.* 79 : 7842-7846.
141. **Neuhouser M.L., Aragaki A.K., Prentice R.L., Manson J.E., Chlebowski R., Carty C.L., Ochs-Balcom H.M., Thomson C.A., Caan B.J., Tinker L.F., Urrutia R.P., Knudtson J., Anderson G.L.** (2015) Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*;1(5):611-621.
142. **Nigro J.M., Sikorski R., Reed S. I., Vogelstein B.** (1992) Human p53 and CDC2HS genes combine to inhibit the proliferation of *saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Cell. Biol.* 12: 1357-1367
143. **Nkondjock A., Ghadirian P.** (2005) Facteurs de risques du cancer du sein . *Médecine sciences*, Vol. 21, 2, pp. 175-180. 15.
144. **Nordin A.J.** (1994) Primary carcinoma of the fallopian tube: A 20year literature review. *Obstet Gynecol Surg* ; 49 :349-61.
145. **Oliveira., Paula A., Colaço A., Chaves R., Guedes-Pinto H., De-La-Cruz P, Luis F, et Lopes C.** (2007) « Chemical carcinogenesis ». *Anais da Academia Brasileira de Ciências* 79 (4): 593-616. doi:10.1590/S0001-37652007000400004.
146. **OMS : Organisation Mondiale de la Santé Genève;** (2007) Rapport sur la santé dans le monde 2007 - Un avenir plus sûr: la sécurité sanitaire mondiale au XXIe siècle.
147. **OMS, Organisation mondiale de la Santé (2014)** profils des pays pour le cancer, 2014. Algérie
148. **Oren M., Damalas A., Gottlieb T., Michael D., Taplick J., Leal J. F., Maya R., Moas M., Seger R., Taya Y. et al.** (2002) Regulation of p53: intricate loops and delicate balances. *Biochem. Pharmacol.* 64, 865-871
149. **Organisation mondiale de la santé. Plan de contrôle des cancers.** (2002) 2nd ed. Genève .
150. **Ose J., Fortner R.T, Rinaldi S., Schock H., Overvad K., Tjønneland A.** (2015) Endogenous androgens and risk of epithelial invasive ovarian cancer by tumor characteristics in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*; 136:399–410

151. **Ouahioune W., Djedat B., Oukrif S, Feraoun S.I.** (2016) Manuel pour prise en charge du cancer du col de l'utérus. 9-48, 2016.
152. overview of the Breast Health Global Initiative 2005 guidelines: Breast; 12 Suppl 1:S3-15.
153. **Parazzini F., Franchi M., Tavani A., Negri E., Peccatori F.A.** (2017) Frequency of pregnancy related cancer: a population based Linkage Study in Lombardy, Italy. *Int J Gynecol Cancer*; 27(3):613–9
154. **Pasqualucci L., Migliazza A., Basso K., Houldsworth J., Chaganti R.S., and Dalla-Favera R** (2003) Mutations of the BCL6 proto-oncogene disrupt its negative autoregulation in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 101: 2914-2923.
155. **Pectasides D., Eirini P.** (2006) Economopoulos Fallopian Tube Carcinoma. A Review *The Oncologist* 2006. ; 11:902–912.
156. **Pellegrini L.** (2002) .Insights into DNA recombination from the structure of a RAD51BRCA2 complex. *Nature.*, 420, 287-93.
157. **Pitot H.C.** (2001). « Animal Models of Neoplastic Development. » *Developments in Biologicals* 106: 53-7; discussion 57-9, 143-60
158. **Plan National Cancer 2015-2019.** Nouvelle vision stratégique centrée sur le malade, Algérie, 174
159. **Protani M., Coory M., Martin J.H.** (2010) Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*; 123 (3):627-635.
160. **Rachidi W., Leccia M. T., Hininger I., Blouin E., Roussel A.M.** (2013) *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, Volume 140, n° 12S1 ,page 417 Doi : 10.1016/j.annder.09.120
161. **Rehnan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwaren M.** (2008) Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*;371(9612):569-578
162. **Rehnan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwaren M.** (2008) Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and metaanalysis of prospective observational studies. *Lancet*; 371:569–78.
163. **Rehnan A.G., Zwaren M., Egger M.** (2015) Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*; 15:484–98
164. **Riethmuller D., Schaal J.P., Mouglin C.** (2002) .Epidemiology and natural history of genital infection by human papillomavirus. *Gynecol Obstet Fertil* ;30 :139-46.

- 165. Riley R.R., Duensing S., Brake T., Munger K., Lambert P.F., Arbeit J.M.** (2003) Dissection of human papillomavirus E6 and E7 function in transgenic mouse models of cervical carcinogenesis. *Cancer Res* . 63:4862-71.
- 166. Riska A., Sund R., Pukkala E.**, (2007) Parity, tubal sterilization, hysterectomy and risk of primary fallopian tube carcinoma in Finland, 1975-2004. *Int J Cancer* ;120:1351e4.
- 167. Rosenblatt K.A., Thomas D.B.** (1993) WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives ; Lactation and the risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Epidemiol* ;22(2):192-7.
- 168. Rowinsky E.K., Donehower RC.** (1991) The clinical pharmacology and use of antimicrotubule agents in cancer chemotherapeutics. *Pharmacol Ther.* ; 52(1):35-84.
- 169. Russo J., Hu Y.F., Yang X., Russo I.H.** (2000) Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* ; 17–37
- 170. Russo J., Russo I.H.** (1994) Toward a physiological approach to breast cancer prevention. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*; 3: 353-364.
- 171. Salmena L., Carracedo A., Pandolfi P.P.** (2008) Tenets of PTEN tumor suppression. *Cell* ;133:403–414.
- 172. Sankaranarayanan R., Ferlay J.** (2006) Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* ;20(2):207–25.
- 173. Schiffman M., Castle P.E., Jeronimo J., Rodriguez A.C., Wacholder S.** (2007) Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* .370 :890-907.
- 174. Sharma S., Kelly T.K., Jones P.A.**(2010) Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis*.; 31, 27-36
- 175. Simpson ER.** (2005) Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol*;86 : 225-30
- 176. Skowronek J., Chichel A.** (2014) Brachytherapy in breast cancer: an effective alternative. *Prz Menopauzalny*; 13(1):48-55.
- 177. Slamon D.J., Leyland-Jones B., Shak S., Fuchs H., Paton V., Bajamonde A, Fleming T., Eiermann W., Wolter J., Pegram M., Baselga J., and Norton L.** (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl. J Med.* 344:783-792.
- 178. Staaf J., Jonsson G., Ringner M.** (2010) High-resolution genomic and expression analyses of copy number alterations in HER2-amplified breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12(3):R25.

- 179. Storey A., Thomas M., Kalita A., Harwood C., Gardiol D., Mantovani F.** (1998) Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. *Nature*; 393:229-34.
- 180. Tagvitian S., Simard J., Rommens J.** (1996) The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genet.*, 12, 333-337.
- 181. Talbi J., Khadmaoui A., Soulaymani A., Chafik A.** (2008) Caractérisation de l'évolution de la consanguinité dans la population des Doukkala (Maroc), *Antropo*, 17 : 7-13.
- 182. Tao S.C., Yu M.C., Ross R.K.** (1988) Risk factors for breast cancer in Chinese women of Beijing. *Int J Cancer* ; 4: 495-8.
- 183. Thompson M.E., Jensen R.A., Obermiller P.S., Page D.L., Holt J.T.** (1995) Decreased expression of BRCA1 accelerates growth and is often present during sporadic breast cancer progression. *Nature Genet.*, 9, 444-450
- 184. Timothy J., Key Pia K., Verkasalo and Banks E.** (2001) Epidemiology of breast cancer. University of Oxford, UK. *The Lancet Oncology Review* 2001; 2: 133-40
- 185. Trétarre B., Remonet L., Ménégoz F., Mace-Lesec'h J., Grosclaude P., Buemi A.** (2005) Ovarian cancer: incidence and mortality in France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 34:154-61
- 186. Valette P.J., Cotton F., Giammarile F.** (2009) La délimitation de volumes cibles en radiothérapie : application des techniques d'imagerie. *Cancer/Radiothérapie.*; 13(6-7):581-7.
- 187. Van Marcke C., De Leener A., Berlière M., Vikkula M., Duhoux F.P.** (2016) Routine use of gene panel testing in hereditary breast cancer should be performed with caution. *Crit Rev Oncol Hematol* ; 108: 33-39.
- 188. Visioli F, Grande S, Bogani P, Galli C.** (2004) The role of antioxidants in the Mediterranean diets: focus on cancer. *Eur J Cancer Prev*, 13 , 337-43.
- 189. Visioli F., Grande S., Bogani P.** (2004) Galli C. The role of antioxidants in the Mediterranean diets: focus on cancer. *Eur J Cancer Prev*, 13, 337-43.
- 190. Vivanco and Sawyers C. L.** (2002) "The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer", *Nat. Rev. Cancer* 2, 7: 489-501.
- 191. Walko C.M., Lindley C.** (2005). Capecitabine: review. *Clin Ther.*; 27: 23-44.
- 192. Wenberg R.A** (1985) The action of oncogenes in the cytoplasm and the nucleus. *Science*, 230:770-776.

- 193. Werness B., Levine A.J., Howley G.** (1990) Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* . 248 : 76-9 .
- 194. Witsch E., Sela M., and Yarden Y.** (2010) Roles for growth factors in cancer progression. *Physiology*, 2010. 25(2): p. 85-101.
- 195. Wolowiec D., Ffrench M.** (1996) Kinases dépendantes des cyclines : rôle biologique et implications dans la pathologie humaine. *médecine/sciences* ; 12 : 165-7.
- 196. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.** (1997) Expert report. Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective. Washington, DC : American Institute for Cancer Research .
- 197. Writing group for the Women's Health Initiative investigators.** (2002) Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* ; 288 : 321–33
- 198. Wu X., Tortolero-Luna G., Zhao H., Phatak D., Spitz M.R., Follen M.** (2003) Serum levels of insulin-like growth factor I and risk of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Clin Cancer Res.* 2003 Aug 15;9(9):3356-61.
- 199. Yang H., Jeffrey P.D., Miller J., Kinnucan E., Sun Y., Thoma N.H., Zheng N., Chen P.L., Lee W.H., Pavletich N.P.** (2002) BRCA2 function in DNA binding and recombination from a BRCA2- DSS1-ssDNA structure. *Science* 297(5588): 1837-1848
- 200. Zheng W., Baker H.E, Mutter G.L.** (2004) Involution of PTEN-null endometrial glands with progestin therapy. *Gynecol Oncol*; 92: 1008–13

Annexes

Tableau 1 : Répartition de la population selon l'âge

Tranches d'âge	CO N=4	CS/CCU N=181
< 30 ans	0	3(1,7%)
31-40 ans	0	31(17,1%)
41-50 ans	0	54(29,8%)
51-60 ans	4	51(28,2%)
> 60 ans	0	42(23,3%)

Tableau 2 : Répartition de la population selon la consanguinité des parents

Consanguinité des parents	CO	CS/CCU
Oui	100%	26%
Non	0%	74%

Tableau 3 : Répartition de la population selon l'activité professionnelle

Activité professionnelle	CO	CS/CCU
Avec emploi	0%	26%
Sans emploi	100%	74%

Tableau 4 : Répartition de la population selon le niveau d'instruction

Niveau d'instruction	CO N=4	CS/CCU N=181
Analphabètes	100%	40%
Primaire	0%	24%
Moyen	0%	6%
Secondaire	0%	23%
Supérieur	0%	7%

Tableau 5 : Répartition de la population selon la situation matrimoniale

Situation matrimoniale	CO	N=4	CS/CCU	N=181
Célibataire	0		25 (14%)	
Divorcée	0		4 (2%)	
Marié	4		132 (72,1%)	
Veuve	0		22 (12%)	

Tableau 6 : Répartition de la population atteinte de CS/CCU selon le nombre de grossesse et/ou enfants

Nombre de grossesse à terme	Effectif/ pourcentage(%)
- Nombre de grossesse = 0	31 (17,4)
- $1 \leq$ Nombre de grossesse ≤ 3	13 (7,2)
- Nombre de grossesse = 4	16 (8,8)
- $5 \leq$ Nombre de grossesse ≤ 6	57 (31 ,5)
- $7 \leq$ Nombre de grossesse ≤ 14	61 (33,7)
- Données manquantes	3 (1,7)

Tableau 7 : Répartition de la population selon l'âge a la première grossesse

Age a la première grossesse (ans)	Femmes atteintes d'un CO
≤ 24 ans	0 (00 %)
25 – 29 ans	0 (00 %)
≥ 30 ans	4 (100 %)

Tableau 8 : Répartition de la population selon l'allaitement

Allaitement	CO	N=4	CS/CCU	N=181
Oui	4(100%)		139(77%)	
Non	0(00%)		42(23%)	

Tableau 9 : Répartition de la population selon l'âge de ménarchie

Age de la ménarchie	CO N=4	CS/CCU N=181
Avant 14 ans	0 (00 %)	88 (48,7%)
Après 14 ans	4 (100%)	89(49,2%)
DM	/	4(2,2%)

Tableau 10 : Répartition de la population selon l'âge à la ménopause

Age de la ménopause	CO N=4	CS/CCU N=181
< 50 ans	0(00%)	52(28,7%)
> 50 ans	4(100%)	68(37,6%)
Données manquantes	/	61(33,7%)

Tableau 11 : Répartition de la population selon le stade du cancer

Stade du cancer	CO N=4	CS/CCU N=181
Stade I	0%	13%
Stade II	0%	53%
Stade III	100%	15%
Stade IV	0%	9%
Données manquantes	/	10%

Tableau 12 : Répartition de la population selon les antécédents personnels et familiaux

Antécédents personnels (ATP)	CS/CCU N=181
Présence ATP	37%
Pas ATP	63%
Antécédents familiaux (ATF)	CO N=4
Cancer du sein	50%
Cancer de l'ovaire	50%

Université Abou Bakr Belkaid

Faculté des sciences naturelles et de

vie

Date de l'enquête ... /... /...
|_|_|_|

Numéro de la Fiche

Service :

FICHE DE RECUEIL D'INFORMATIONS

Données sociodémographiques

- **Date de Naissance** : ... / ... / ...
- **Age au diagnostic** : ... ans
- **Profession** :
 - Active
 - Retraitée
 - Femme au foyer
- **Statut matrimonial** :
 - Célibataire
 - Mariée
 - Divorcée
 - Veuve
- **Consanguinité** :
 - Oui
 - non
- **Lieu de résidence** :
 - Où il y a l'hôpital.
 - Où il n'y a pas l'hôpital.
- **Niveau d'étude (femme + mari)** :
 - Illettrée
 - Primaire
 - moyen

- Secondaire
- Universitaire
- **Nombre de personne vivant dans le même foyer : ...**
- **Moyen de transport :**
 - Personnel
 - En commun
 - autres
- **Age à la monarchie : ... ans**
- **Nombre d'enfants : ...**
- **Age à la 1ere grossesse : ... ans**
- **Age à la dernière grossesse : ... ans**
- **Nombre d'accouchement à terme : ...**
- **Nombre d'enfants :**
 - Nés vivants : ...
 - Nés mort : ...
- **Nombre de fausses couches : ...**
- **Délai entre la dernière grossesse et l'apparition de la maladie: ...**
- **Allaitement :**
 - Oui
 - Non

Si oui :

- les deux seins
- Sein droit
- Sein gauche
- **Durée d'allaitement totalisé sur l'ensemble des enfants (en mois) :**
.....
- **Ménopause :**
 - Oui
 - Non
- **L'âge à la ménopause :**
- **Antécédents cliniques personnels de Cancers :**
 - Oui
 - Non

Si oui, **Type d'atteinte :**

- **Antécédents familiaux de cancers :**
 - Oui
 - Non

Si oui précisez :

Le lien de parenté :Le type d'atteinte :

Informations sur la maladie

- **Date de premiers symptômes :** ... / ... / ...
- **Nature des symptômes :**
 - Nodule
 - Ecoulement
 - Rougeur
 - Douleurs
 - Autres :
- **Mode de découverte du cancer :**
 - Dans le cadre de dépistage
 - Présence de signes d'appel
 - Découverte fortuite
- **Date de La première consultation :** ... / ... / ...
- **Erreur de diagnostic :**
 - Oui
 - Non
- **Localisation :**
 - Sein droit
 - Sein gauche
 - Cancer du col
 - Cancer de l'endomètre
 - Cancer de l'ovaire
- **Type de formation de la première consultation :**
 - Cabinet privé
 - Centre de santé
 - Hôpital publique
- **Nombre de consultation avant diagnostic :**
- **Date du diagnostic :** ... / ... / ...
- **Date de chirurgie :** ... / ... / ...
- **Type de chirurgie :**
 - Tumerctomie
 - Mastectomie
 - Biopsie
 - Hystérectomie simple
 - Hystérectomie + curage ganglionnaire
- **Date de début de chimiothérapie :** ... / ... / ...
- **Date de fin de chimiothérapie :** ... / ... / ...
- **Date de début de radiothérapie :** ... / ... / ...
- **Date de fin de radiothérapie :** ... / ... / ...

Classification de la maladie

- **Tumeur (Taille de la tumeur en cm) :**

- **Métastase :**
 - Oui
 - Non
- **Grade:**
 - I..... II..... III..... IV.....
- **Type anatomopathologique (cancer du sein):**
 - RE
 - RP
 - HER

Perception de la maladie par le malade

-Comment expliquez-vous cette ignorance d'une maladie aussi grave, et ce diagnostic tardif?

- Faute de moyens
- Le rendez-vous de consultation s'étend sur des mois
- Le symptôme que j'ai est incurable par la médecine
- Laisser-aller : le non conscience de la maladie
- Automédication
- Peur des effets secondaires des médicaments
- Non disponibilité du temps
- Le suivie d'un traitement traditionnel
- Crainte du diagnostic

- Comment jugez-vous le délai entre le premier symptôme et le premier diagnostic du cancer ?

Court Moyen Long

- Comment jugez-vous le délai entre le diagnostic du cancer et le début du traitement du cancer ?

Court Moyen Long

- Comment jugez-vous le délai entre le début et la fin du traitement du cancer ?

Court Moyen Long

- Avez-vous déjà reçu des informations sur l'autopalpation?

- Oui
- Non

- Avez-vous déjà reçu des informations sur le dépistage par Mammographie ?

- Oui
- Non

- Nombre de mammographie pratiqué :

- Date de la dernière mammographie :

- Avez-vous déjà reçu des informations sur le cancer du col:

- Oui
- Non

- Avez-vous pratiqué un FCV ?

Oui
Non

- Date du dernier FCV :

Figure 20 : Caractéristiques anatomopathologiques du CS/CUU de la population étudiée

Tableau 13: Caractéristiques anatomopathologiques du CS/CO de la population étudiée :

Caractéristiques anatomopathologiques	%
Localisation du CS/CO	
Grade histologique	
Taille de la tumeur	
Classification du CS/CO <ul style="list-style-type: none"> - T1N1M0 - T2N1M0 - T3N1M0 - T2N2M0 - T1N1M1 - T4..... 	
Stade du CS/CO <ul style="list-style-type: none"> - Stade 0 - Stade IA-IB - Stade IIA/IIB - Stade IIIA/IIIB /IIC - Stade IV 	
Biologie : Dosage des marqueurs tumoraux Concentration de l'Antigène Carcino-embryonnaire : <ul style="list-style-type: none"> - ACE - CA15-3 - CA125 	