

Facteurs de risques de cancer du sein : à propos de 80 cas à l'unité de rétrocession des médicaments anticancéreux de l'HMIMV de Rabat

Breast cancer risk factors: about 80 cases at the anti-cancer drug retrocession unit of HMIMV in Rabat

HAJAR.ZHAR^{1,2}, Y.MOUTAWAKIL^{1,2}, Y.ATBIB^{1,2}, F.BERDI^{1,2},
Y.TADLAOUI^{1,2}

¹ Pôle pharmacie, Hôpital militaire d'instruction Mohamed V Rabat

² Faculté de Médecine et de la Pharmacie Rabat, Université Mohamed V de Rabat, Maroc

Received 21 July 2021; Accepted 05 August 2021

RESUME

INTRODUCTION: Au Maroc, le cancer du sein occupe la première place en termes d'incidence et de mortalité chez la femme. Les objectifs de notre étude est de déterminer les principaux facteurs de risque du cancer du sein chez les femmes marocaines de la région de Rabat et de vérifier s'ils sont les mêmes facteurs existants dans la littérature.

PATIENTES ET METHODES: Etude prospective chez 80 femmes atteintes d'un cancer du sein entre juin et décembre 2020 à l'unité de rétrocession des médicaments anticancéreux de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.

Le recueil des données a été fait à l'aide d'un questionnaire, administré face à face aux patientes lors de la dispensation du traitement hormonal

RESULTATS : L'âge moyen de nos patientes est de 53ans; la majorité de nos patientes sont ménopausées à un âge inférieur à 55ans, non diabétiques, sans antécédents familiaux de cancers, ayant eu leurs 1ères menstruations tardivement, L'âge du début de l'activité sexuelle et de la première maternité est précoce, la plupart des patientes ont eu au moins un enfant avec un allaitement maternel exclusif. 76% des patientes utilisaient une contraception hormonale orale.

DISCUSSION: Concernant la série complète, seul l'âge, les avortements spontanés et la prise de contraceptifs oraux hormonaux apparaissent comme des facteurs de risque de cancer du sein chez les patientes de la région de Rabat. Aucune association significative qui peut influencer la survenue d'un cancer du sein n'a été retrouvée avec les autres facteurs comme la puberté précoce, la ménopause tardive, la grossesse initiale tardive, l'allaitement maternel et la multiparité.

CONCLUSION: Notre étude suggère que les femmes d'âge avancé, ayant fait au moins une fausse couche et qui utilisent une contraception hormonale courent un risque accru de développer un cancer du sein. Les résultats de cette étude permettront de mieux repérer les populations à risque de développer un cancer du sein au Maroc et contribuera à l'élaboration de stratégies de prévention et de contrôle de cette maladie. Néanmoins des études plus ciblées sur une population plus élargie peuvent être conduites pour explorer l'association entre ces facteurs de risque et la survenue du cancer du sein chez les femmes marocaines.

MOTS CLES: Cancer du sein, âge, facteurs de risque, fausses couches, ménopause.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In Morocco, breast cancer ranks first in terms of incidence and mortality in women. The objectives of our study are to determine the main risk factors for breast cancer in Moroccan women in the region of Rabat and to verify whether they are the same factors existing in the literature.

PATIENTS AND METHODS: Prospective study in 80 women with breast cancer between June and December 2020 at the anticancer drug retrocession unit of the Mohamed V Military Hospital in Rabat. The data was collected using a questionnaire, administered face to face to patients during the dispensing of hormonal treatment

RESULTS: The average age of our patients is 53 years; the majority of our patients are menopausal at an age of less than 55 years, non-diabetic, without a family history of cancer, having had their 1st menstruation late,

The age of the onset of sexual activity and the first maternity is early, most of patients had at least one child with exclusive breastfeeding. 76% of patients were using oral hormonal contraception.

DISCUSSION: Regarding the complete series, only age, spontaneous abortions and the use of hormonal oral contraceptives appear as risk factors for breast cancer in patients in the Rabat region. No significant association that can influence the occurrence of breast cancer has been found with other factors such as precocious puberty, late menopause, late initial pregnancy, breastfeeding and multiparity.

CONCLUSION: Our study suggests that women of advanced age who have had at least one miscarriage and who use hormonal contraception are at increased risk of developing breast cancer. The results of this study will make it possible to better identify populations at risk of developing breast cancer in Morocco and will contribute to the development of strategies for the prevention and control of this disease. conducted to explore the association between these risk factors and the occurrence of breast cancer in Moroccan women.

KEY WORDS: Breast cancer, age, risk factors, miscarriages, menopause

I. INTRODUCTION

Le cancer du sein est classé le premier cancer de la femme dans le monde et son incidence ne cesse d'augmenter [25].

Au Maroc, Bien que les moyens et les outils qui existent actuellement nous permettent de mieux prévenir et traiter le cancer, le nombre des nouveaux cas ne cesse d'augmenter chaque année.

Le cancer du sein occupe la première place par rapport à l'ensemble des cancers chez les femmes, tous âges confondus en termes d'incidence et de mortalité [47] [49] [53] [54] [55]

Le lien entre le cancer du sein et certains facteurs de risque n'est plus à démontrer aujourd'hui. Parmi ces facteurs favorisant la survenue de cancer du sein, on peut citer, parmi les principaux:

- L'exposition à long terme aux œstrogènes endogènes : tels que la puberté précoce (< 12 ans), la ménopause tardive et l'âge à la première grossesse (≥ 30 ans)[1] qui augmentent le risque de cancer de sein chez la femme

-Les hormones exogènes sont également associées à un risque plus élevé de cancer du sein [2].

- L'âge avancé

-les antécédents familiaux en cancers

-Le diabète

-l'âge du début de l'activité sexuelle et les avortements spontanés paraissent comme des facteurs liés à un risque élevé de cancer de sein.

Par contre des facteurs liés à la reproduction ont été décrits comme protecteurs contre la survenue du cancer du sein comme la multiparité et l'allaitement maternel exclusif et prolongé (pendant 24 mois) [2][3].

Cet article présente une comparaison entre les facteurs de risques associés au risque de cancer du sein chez les femmes marocaines de la région de Rabat avec ceux décrits dans les travaux ou des documents officiels.

Les objectifs de notre étude sont :

-Déterminer les principaux facteurs de risque du cancer du sein chez les patientes de la région de RABAT par le moyen d'un questionnaire préparé et établi afin de chercher les facteurs de risque associés à un cancer du sein chez les femmes marocaines.

- En se basant sur les données des revues disponibles dans la littérature, comparer les facteurs de risque de notre étude avec la littérature.

II. PATIENTES ET METHODES

L'étude a été effectuée à l'unité de rétrocession des médicaments anticancéreux de l'HMIMV de Rabat, L'unité assure la dispensation des médicaments de chimiothérapie anticancéreuse aux patients de la région de RABAT atteints de différents cancers qu'ils soient hospitalisés ou en ambulatoire.

C'est une étude prospective chez 80 femmes atteintes d'un cancer du sein et sous hormonothérapie entre juin et décembre 2020. Le recueil des données a été fait à l'aide d'un questionnaire (annexe N°1) qu'on a été rempli lors d'un entretien individuel en face à face aux patientes lors de la dispensation du traitement hormonal (TAMOXIFENE 20mg, ANASTROZOLE 1mg, EXEMESTANE 25mg)

Pour la préparation de notre questionnaire nous avons effectué une recherche bibliographique dans les bases de données nationales et internationales, se rapportant aux différents facteurs de risque du cancer du sein. On a décidé de diviser le questionnaire en 05 parties en fonction de facteurs de risque déterminés:

-La 1ère partie contient des questions sur les facteurs : Age, histoire familiale de la patiente, présence de pathologie autre que le cancer du sein tel que le diabète.

-La 2ème partie contient des questions sur les facteurs « menstruations » : l'âge des 1ères menstruations et l'âge de survenue de la ménopause.

-La 3ème partie contient des questions sur les facteurs « protecteurs » liés à la vie reproductive de la femme: l'âge à la première maternité, le nombre d'enfants et le type et la durée d'allaitement.

Facteurs de risques de cancer du sein : à propos de 80cas à l'unité de rétrocession ..

- La 4^{ème} partie contient des questions sur l'existence d'avortements spontanés et leurs nombre.
 - La 5^{ème} partie contient des questions sur les facteurs hormonaux exogènes : le type et la durée de la contraception utilisée par la patiente.
- Les données collectées ont été traités sur Excel.

III. RESULTATS

Les résultats obtenus ont été rassemblés sur le tableau N°1 :

L'âge des sujets objets de l'enquête est compris entre 28 et 78 ans. L'âge moyen de nos patientes est de 53ans ; 83 % étaient ménopausées à un âge inférieur à 55ans ; non diabétiques (85%), et sans antécédents familiaux de cancers (69%).

Pour la plupart de nos patientes la survenue des 1^{ères} menstruations étaient à un âge supérieur à 12ans (70%). 41% ont fait au moins un avortement spontané (N19=1Fausse couche ; N13>2Fausse couches).

La répartition des femmes interrogées selon le statut matrimonial était comme suit : 95% étaient mariées avec enfants (de 1 à 9) et 5% célibataires (4 sur 80).

Pour la plupart des patientes l'âge du début de l'activité sexuelle était précoce entre 15 et 20ans et l'âge de la première grossesse inférieur à 30ans avec allaitement maternel exclusif.

-76% des patientes utilisaient une contraception orale dont 35% des cas pour une durée inférieur à 5 ans et 30% pour une durée supérieure à 10 ans.

-Tableau 1 : Résultat global du questionnaire sur les facteurs du risque du cancer du sein-

Moyenn e d'Age des patientes N=80	ATCD familiau x de cancers (N/80)	AGE DE LA MENOPAUSE (N/80)		DIAB ETE TYPE 2 (N/80)	AGE DES IERES MENSTRUATIONS (N/80)		AGE DU DEBUT DE L'ACTIVITE SEXUELLE (N/80)			FAUSSE S COUCH ES ? (N/80)		AGE DE LA IERE GROSSESSE (N/80)		NBRE D'ENF ANTS	TYPE D'ALLAITEMENT (N/80)			TYPE DE LA CONTRACEPTION (N/80)		
		> 55ans	<55ans		Menstruati ons précoces : Age <12ANS	Menstruati ons tardives : Age >12ANS	15 - 20	20 - 30	30 - 40	O UI	NO N	<30a ns	>30ans		MATE RNEL	ARTIF ICIEL	MIX E	HORMON AL PAR VO	NATUR ELLE	
53	25	14	66	12	24	56	39	37	4	33	43	63	13	De 0 à 9	65	2	9	61	15	
%	31	17	83	15	30	70	49	46	5	41	54	79	16	-	81	3	11	76	19	
																	DUREE DE LA CONTRACEPTION HORMONAL(N/80)			
																	<5	5 -10ans	>10ans	
																	28	9	24	
																	%	35	11	30

IV. DISCUSSION

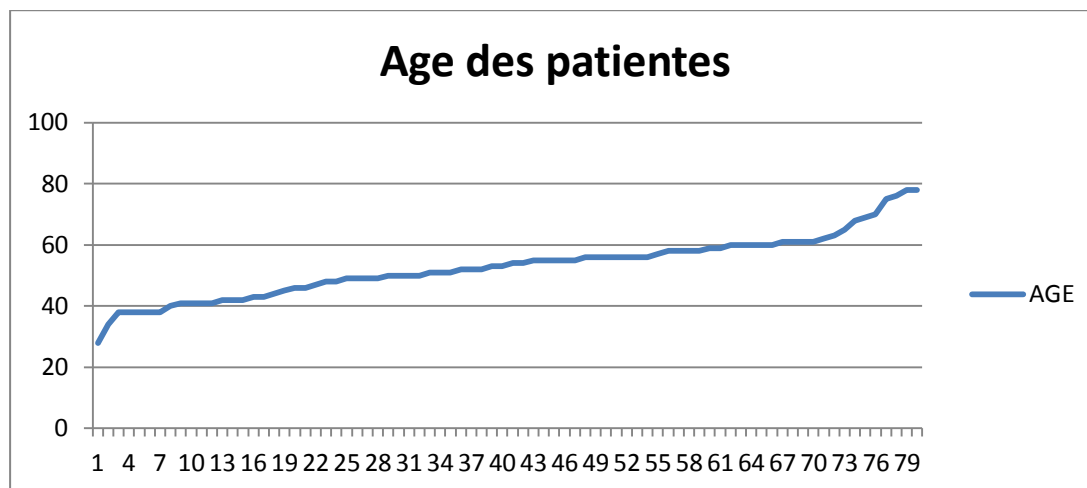
Concernant la série complète, seul l'âge, les avortements spontanés et la prise de contraceptifs oraux hormonaux apparaissent comme des facteurs de risque de cancer du sein chez les patientes de la région de RABAT. Aucune association significative qui peut influencer sur la survenue d'un cancer du sein n'a été retrouvé avec les autres facteurs comme la puberté précoce, la ménopause tardive, les antécédents familiaux de cancers, la grossesse initiale tardive, l'allaitement maternel et la multiparité.

1) Facteur « âge des patientes » :

L'âge est le facteur de risque le plus considérable du cancer du sein [4].

- La monographie consacrée au cancer du sein [5] montre une augmentation importante du risque pour les femmes d'âge supérieur à 50 ans comparées à celles de moins de 50 ans.
- La revue australienne NBOCC (National Breast and Ovarian Cancer Centre) définit le cancer du sein comme « une maladie du vieillissement » et précise que le risque de cancer du sein pour une femme de 30 ans est rare (1 sur 250) comparé à une femme septuagénaire (1 sur 30)[6].

L'âge des sujets enquêtés est compris entre 28 et 78 ans (figure 1). L'âge moyen de nos patientes est de 53ans ce qui concorde avec la littérature et apparait comme facteur de risque majeur du cancer du sein chez les femmes marocaines.



-Figure N°1:Age des patientes atteintes du cancer du sein au moment du diagnostic-

2) Facteurs « Diabète et antécédents familiaux de cancers »:

2-1) Diabète :

On observe chez les patients diabétiques une augmentation de survenue de différents types de cancers pancréatique, hépatique, colorectal, **mammaire**, des voies urinaires ainsi que de l'endomètre [50].

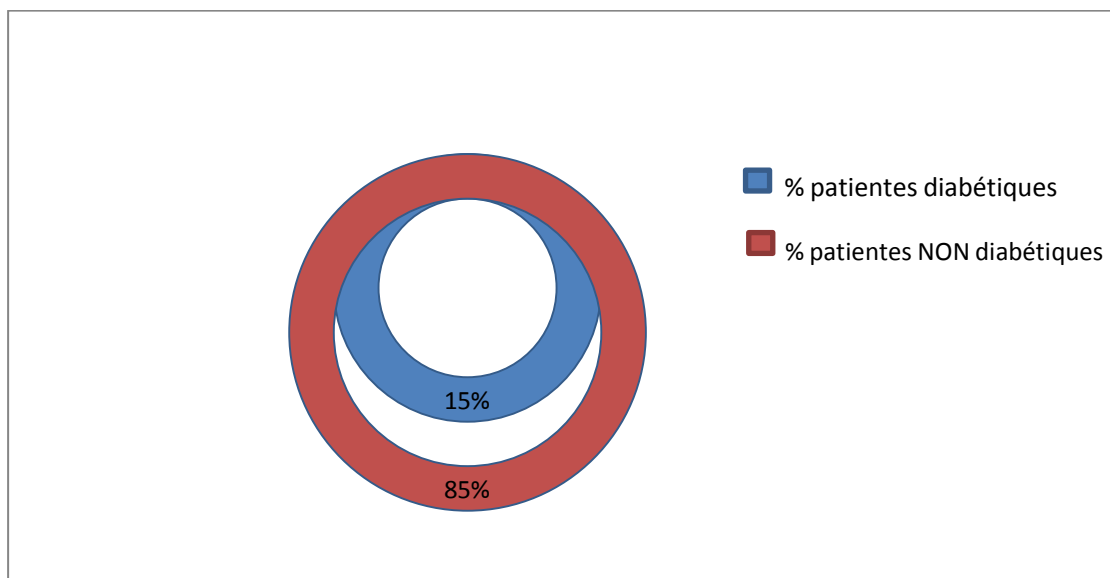
Selon *Friberg.E et al* le risque de cancer du sein est plus élevé chez les femmes diabétiques[30]. Cette augmentation du risque est confirmée aussi par plusieurs études : étude de cohorte [51], méta-analyse [33] , revue [34] et aussi une étude cas-témoin [32] sur les concentrations plasmatiques d'InsulinGrowth Factor (IGF) dans le travail de l'International Agency for Research on Cancer (IARC) [26].

Plusieurs mécanismes sont incriminés dans l'apparition ou la prolifération des cellules cancéreuses:

1-les effets mitogéniques et inhibiteurs de l'insuline sur la production de *sex hormone-binding globulin* (SHBG) responsable de l'augmentation de la biodisponibilité de l'œstradiol, hormone associée à un risque plus élevé de cancer du sein lorsqu'elle est administrée sous forme de contraceptifs ou de substitution hormonale [50].

2-L'état pro-inflammatoire présent chez les diabétiques responsable de la diminution de l'efficacité des agents antioxydants intracellulaires et participe aussi à la carcinogenèse via des cytokines comme le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) qui favorisent la prolifération tumorale en activant le facteur nucléaire NF- κ B [31].

Dans notre étude seulement 15% des patientes sont diabétiques (figure 2) donc ce facteur ne peut être considéré comme facteur favorisant la survenue de cancer du sein.

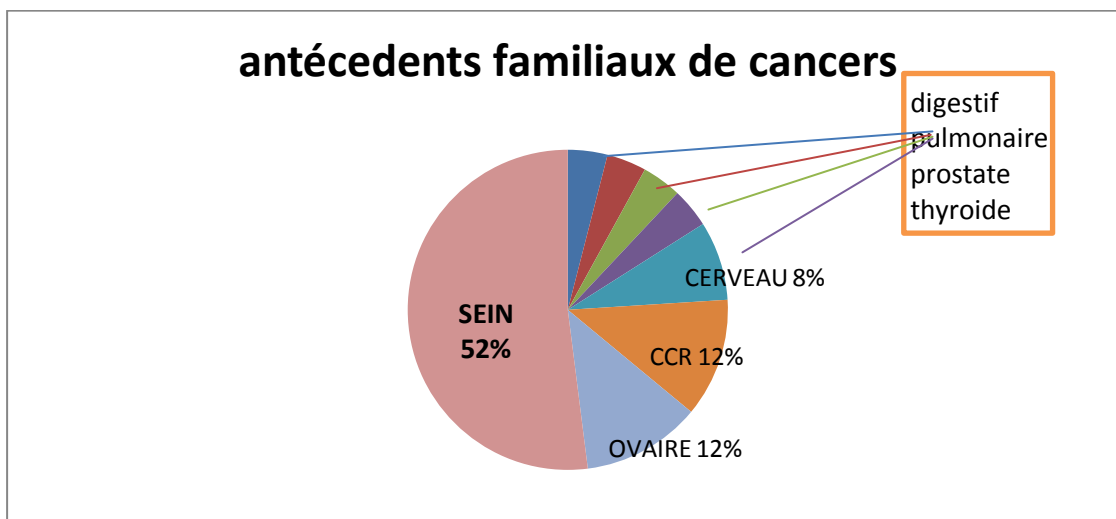


-Figure N°2: -pourcentage des patientes diabétiques-

2-2) Facteurs antécédents familiaux de cancers :

Les antécédents familiaux de cancers du sein sont un facteur de risque important de survenue de cancer du sein, systématiquement intégré aux modèles de risque de cancer du sein [40] Les études [41] [42] citées par l'ouvrage de l'IARC sur les causes imputables de cancer de sein [43] et les études [44] [45] citées par le travail australien [6] montrent des augmentations du risque de l'ordre de 2 quand un parent du 1er degré (la mère et/ou une sœur) a présenté un cancer du sein, et pouvant atteindre des risques supérieurs à 4 quand deux parents du 1er degré ont présenté un cancer du sein[39].

Les Résultats de notre étude ont montré que 69% des patientes ne présentaient aucun antécédent familial de cancers contre seulement 31% avec antécédents. Ces derniers sont des antécédents de cancer du sein 52% suivie de celui des ovaires 12% et le cancer colorectal 12%(figure 3).



-Figure N°3: type de cancers chez la famille de nos patientes –

Pour les patients ayant présentées des antécédents familiaux en cancer du sein, presque la moitié des patientes ont eu un parent du 1^{er} degré (tableau 3)

-Tableau 3 : degré de parenté entre nos patientes et un ou des membre(s) de leurs familles ayant un cancer-

antécédents familiaux de cancers	degré de parenté	NOMBRE	%
DIGESTIFS (gastriques, hépatiques)	NR	1	4
POUMON	NR	1	4
PROSTATE	1er d°	1	4
THYROÏDE	NR	1	4
CERVEAU	1 (1er d°) 1(2eme d°)	2	8
CCR	2(NR) 1(2eme d°)	3	12
OVAIRE	2 (1er d°) 1(2eme d°)	3	12
SEIN	4(NR) 5 (1er d°) 4(2eme d°)	13	52
1er d°=sœur ;fille;mère.père 2eme d°=fille de tante maternel; tantepaternel, oncle NR=non renseignée CCR=cancer colorectal			

- Malgré le fait que la moitié des patientes atteintes du cancer de sein ont eues un parent de premier degré atteint d'un cancer de sein, le facteur histoire familiale en cancers ne peut être associé à un risque de cancer de sein car juste une minorité (31%) présente un antécédent familial de cancers et donc selon les résultats de notre étude on peut déduire que les facteurs « diabète et antécédents familiaux de cancers » ne constituent pas des facteurs du risque du cancer de sein chez la femme marocaine.

3) facteurs « menstruations » :

Les facteurs « menstruations » recouvrent l'âge aux premières règles et l'âge à la ménopause. Ces deux facteurs sont assez facilement mesurables et non modifiables.

3-1) Âge des premières menstruations :

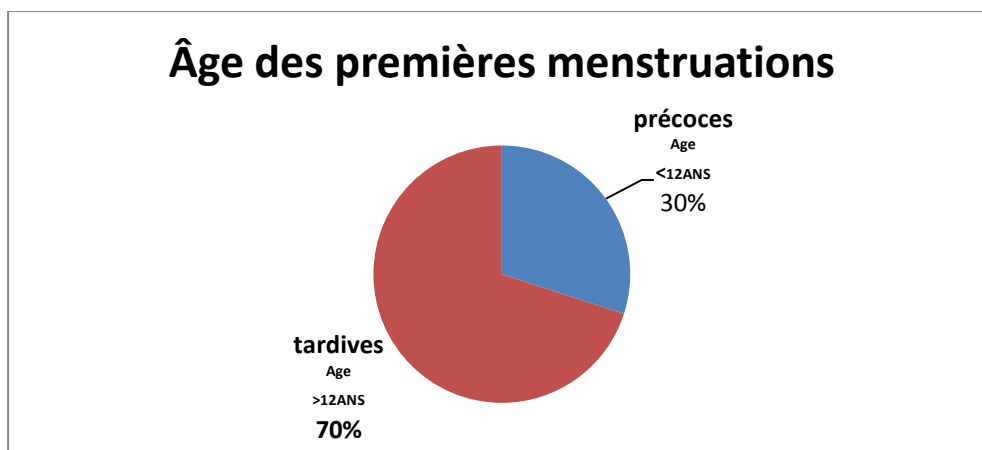
De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein [8]

-le rapport New Zealand Health Technology Assessment (NZHTA) [7] référence 29 articles qui étudient l'effet de l'âge aux premières menstruations sur le risque de cancer du sein. Ces études concluent à un effet modeste de l'âge plus tardif aux premières règles sur le risque du cancer du sein.

-La monographie consacrée au cancer du sein [5] rapporte que les femmes ayant leurs premières menstruations avant l'âge de 12 ans ont un risque augmenté de 20 % comparé à celles qui l'ont après 14 ans.

Le mécanisme responsable de la survenue du cancer de sein chez les femmes ayant eu leurs menstruations à un âge inférieur à 12ans c'est l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité ovarienne. Ce mécanisme explique les taux d'œstrogènes retrouvés élevés après les règles chez ces femmes [9]

Dans notre étude la majorité de nos patientes ont eu leurs premières menstruations à un âge supérieur à 12ans (70%) (Figure 4).



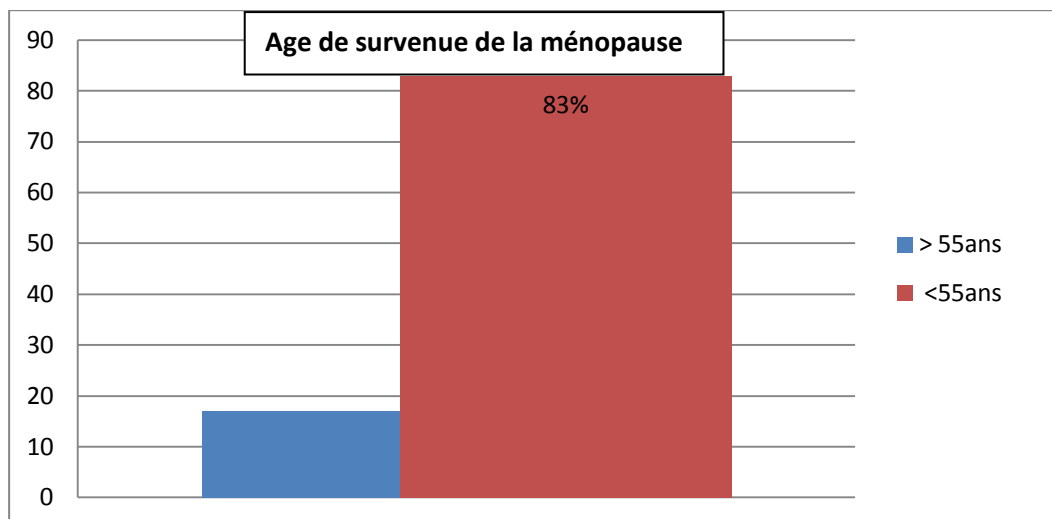
-Figure N°4: Âge des premières menstruations des patientes -

3-2) Âge de la ménopause:

Les résultats du travail australien [6] confirment que les femmes qui ont leur ménopause après 55 ans présentent un risque plus élevé de cancer du sein en comparaison avec celles dont la ménopause survient précocement. Ce risque augmente d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause [10]

Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le résultat d'une production prolongée aux hormones ovariennes [10].

Dans notre étude 83% des patientes sont ménopausées à un âge inférieur à 55ans (figure 5).



-Figure N°5:Age de survenue de la ménopause chez nos patientes -

Selon les résultats de notre étude on peut déduire que les facteurs « menstruations » qui recouvrent l'âge précoce aux premières règles (inférieur à 12ans) et l'âge tardif à la ménopause (supérieur à 55ans) ne constituent pas des facteurs de risque du cancer du sein chez la femme marocaine.

4)Facteurs« avortements spontanés » :

La liaison entre les avortements spontanés et le cancer du sein n'a pas été clairement définie dans la littérature car il existe deux hypothèses :

-La première hypothèse décrit un rapport entre les avortements spontanés et le cancer du sein :

Sur la base des résultats obtenus par l'étude de cohorte E3N (Etude Epidémiologique auprès des femmes de l'Education Nationale)[26] l'hypothèse que le risque de cancer du sein augmente en fonction du nombre de fausses couches a été formulée [28], Les auteurs ont observé qu'en pré-ménopause le risque de cancer du sein est faible chez les femmes ayant eu plusieurs avortements spontanés, alors que ce risque augmente en ménopause en fonction du nombre d'avortements spontanés. La conclusion est qu'une association entre l'apparition du cancer du sein et les avortements spontanés demeure possible et que cela peut dépendre de l'état ménopausal des patientes.

-La deuxième hypothèse ne décrit aucune liaison entre les avortements spontanés et le cancer du sein :

Selon une étude réalisée à Los Angeles sur des femmes jeunes (âge =< 40 ans) [27], les avortements spontanés ne seraient pas la cause de l'augmentation du risque de cancer du sein chez ces femmes.

La revue de la littérature référencée par le travail australien [6] rapporte qu'il n'y a aucune association entre les fausses couches spontanées et le risque de cancer du sein [29] et que ce risque ne varie pas ni en fonction du nombre ou du moment de l'avortement.

- Les résultats de notre étude ont montrés que 41% des patientes ont fait au moins une fausse couche (tableau 4) durant leur vie reproductive ,19 d'entre elles ont fait un seul avortement spontanée, 09 patientes deux fausses couches et 04 trois fausses couches.

Le pourcentage des femmes ayant fait au moins une fausse couche est proche de celles n'ayant fait aucun avortement spontané 41% versus 54% ce qui est assez proche et vu le nombre réduit de notre échantillons (80 patientes) nos résultats soutiennent la première hypothèse qui définit l'avortement spontanée comme facteur de risque du cancer du sein pour notre population marocaine.

-Tableau 4 : pourcentage des patientes en fonction du nombre de fausses couches-

	% patientes ayant fait au moins une fausse couche	% patientes n'ayant fait aucune fausse couche
pourcentage	41%	54%
nombre de fausses couches	1fausse couche=19	0
	2fausses couches=09	
	3fausses couches=02	
	4fausses couches=01	
	6fausses couches=01	

5)Facteurs hormonaux exogènes « utilisation des contraceptifs oraux »:

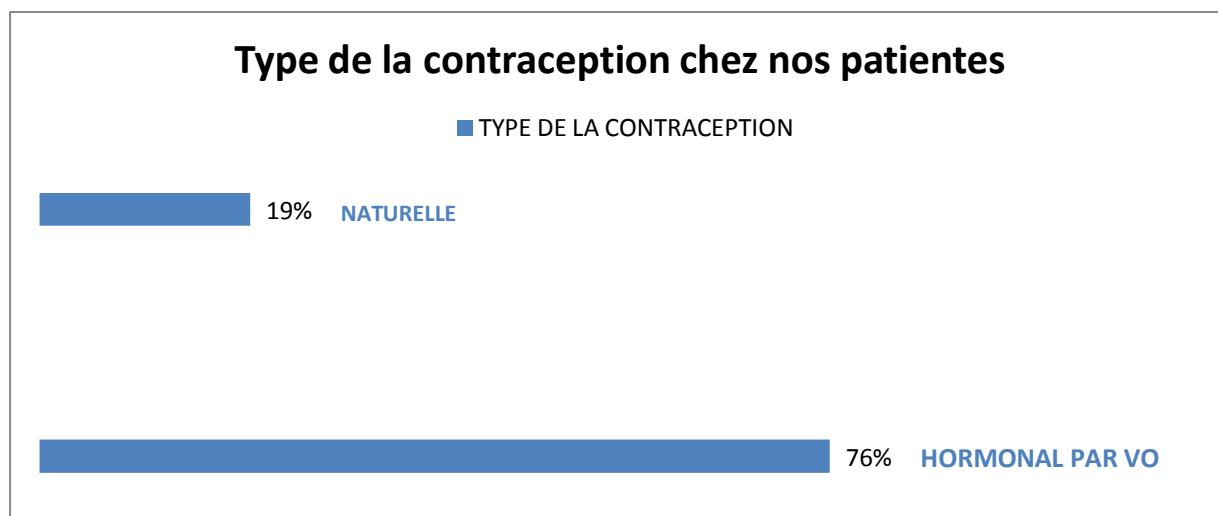
L'exposition aux hormones exogènes est associée à un risque accru de cancer du sein [2] ainsi le risque augmente d'environ 25 % chez les femmes qui utilisent fréquemment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation [46].

Le facteur « contraception hormonale orale » est un facteur amplement traité dans la littérature :

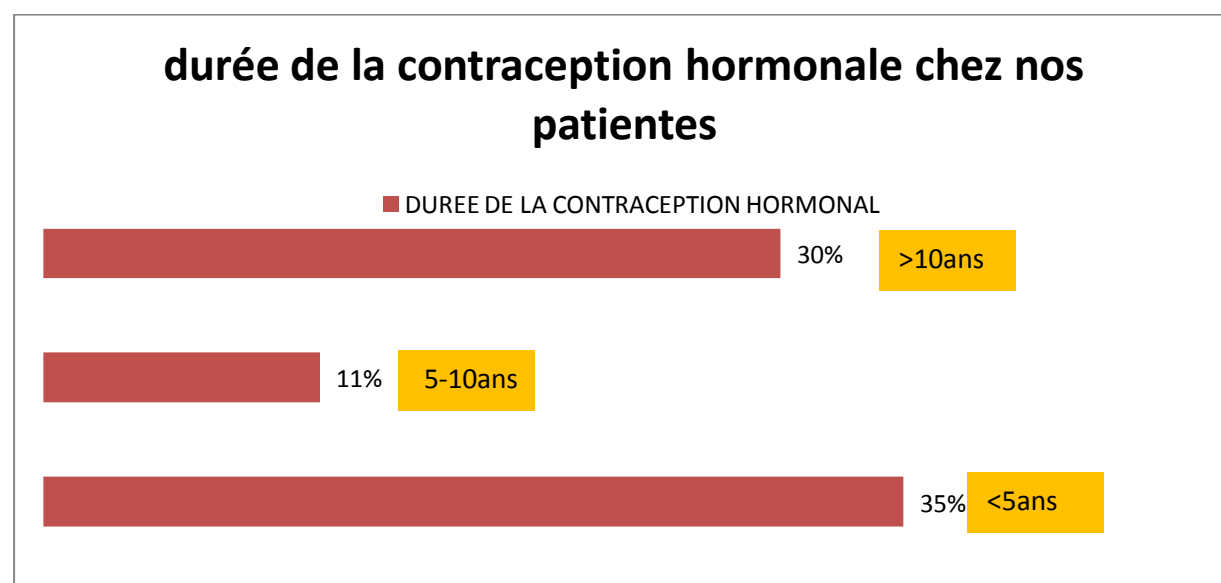
Le rapport de la NZHTA recense plus de 73 articles [7] D'après celui-ci, les femmes ayant déjà pris une contraception hormonale présentent une augmentation modeste du risque de cancer. Le rapport attribue un risque de 1,24 pour les utilisateurs courants et ce risque commence à chuter dès la 1ere année après l'arrêt de la consommation de tel sorte que 10ans après l'arrêt,le risque chute à 1,01.

Le rapport de l'IARC [11] en 2000 rapporte que le risque de cancer du sein associé à la contraception hormonale orale était de 1 %.

Dans notre étude 76 % des patientes de la série étaient sous contraception hormonale orale durant leur vie reproductive (figure 7), dont 35 % des cas pour une durée inférieure à 5 ans, 30% pour une durée supérieure à 10ans et 11% pour une durée entre 5 et 10ans (figure 8).



-Figure N°7: Type de la contraception chez nos patientes-



-Figure N°8: durée de la contraception hormonale chez nos patientes-

- Les résultats obtenus sur les facteurs hormonaux exogènes « type et durée de la contraception hormonale » peuvent expliquer l'augmentation du risque de cancer mammaire associée à la prise de contraception hormonale par voie orale chez la population marocaine.

6) facteurs protecteurs :Age précoce à la première maternité, multiparité et allaitement naturel:

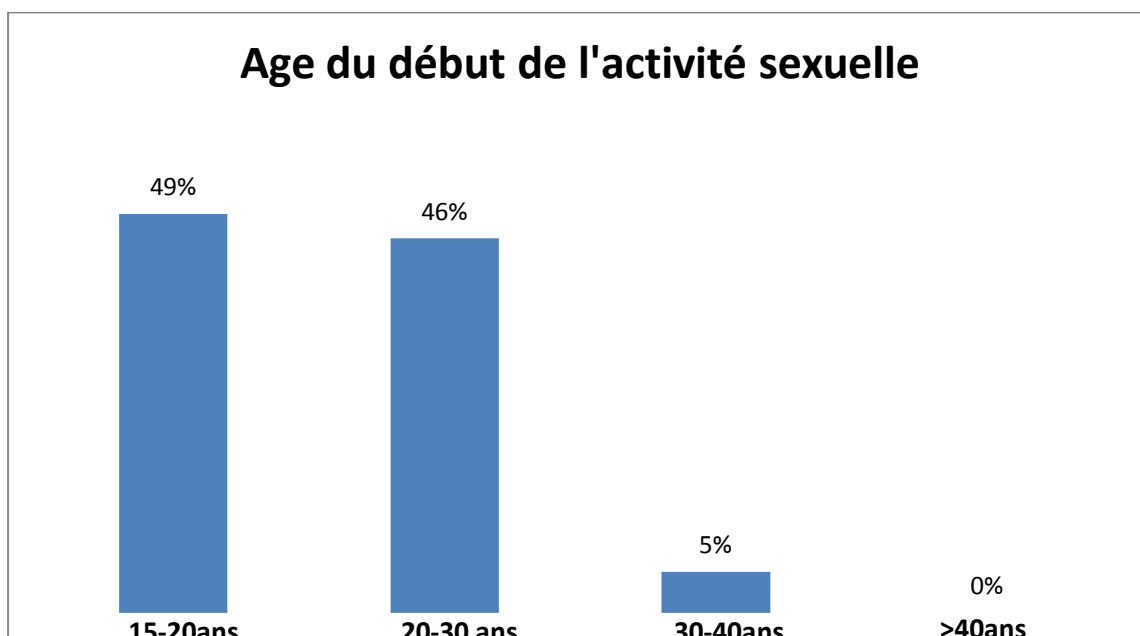
6-1) Age précoce à la première maternité :

L'ouvrage de l'IARC rapporte que le risque de cancer de sein est élevé pour les femmes qui ont eu une première grossesse tardive à un âge égale ou supérieur à 30 ans comparé à celles qui accouchent pour la 1ère fois avant 30 ans [11].

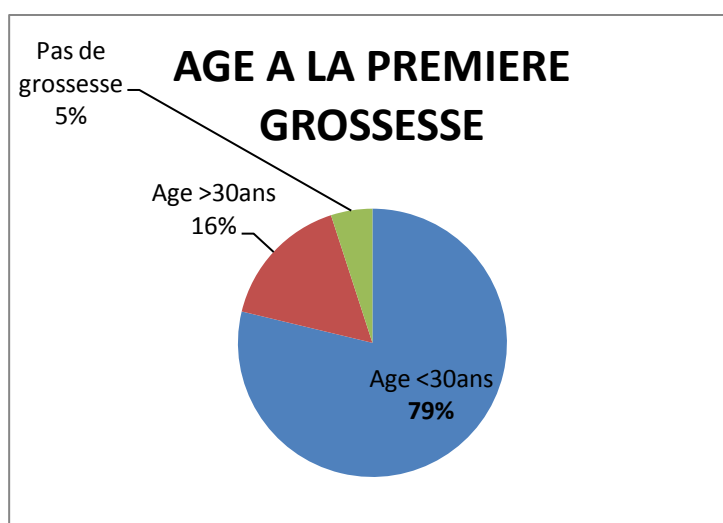
Selon le rapport du Haut Commissariat au Plan et du Centre d'Etudes et de Recherches Démographiques sur le profil sociodémographique au Maroc en 2004, la moyenne d'âge du premier mariage chez les femmes a considérablement augmenté depuis 1960 où il était de 17,5 ans pour passer à 22,3 ans en 1982, à 25,8 ans en 1994 et à 26,3 ans en 2004. [47]

L'effet protecteur de la maternité serait lié au fait que la grossesse va différencier la glande mammaire pour transformer le sein dans le sens de la lactation et les cellules différenciées sont moins sensibles aux carcinogènes quels qu'ils soient, que des cellules immatures [52].Et plus cette différenciation est précoce plus la femme est protégée contre la survenue du cancer du sein.

-Pour nos patientes l'âge du début de l'activité sexuelle était précoce pour la majorité des cas (figure 6) entre 15 et 30ans (49% entre 15 et 20ans et 46% entre 20 et 30ans) ;durant cette période 79% ont accouché pour la première fois à un âge inférieur à 30ans versus 16% à un âge supérieur à 30 ans. Seule une minorité 5 % sont des femmes célibataires et nullipares.



-Figure N°6: Age du début de l'activité sexuelle chez nos patientes –



-Figure N°9:Age à la première maternité chez nos patientes –

6-2) Multiparité:

Les femmes qui ont eu au moins un enfant, présentent en moyenne, un risque de cancer du sein réduit de 25 % à 36% par rapport aux femmes nullipares [12] [5].

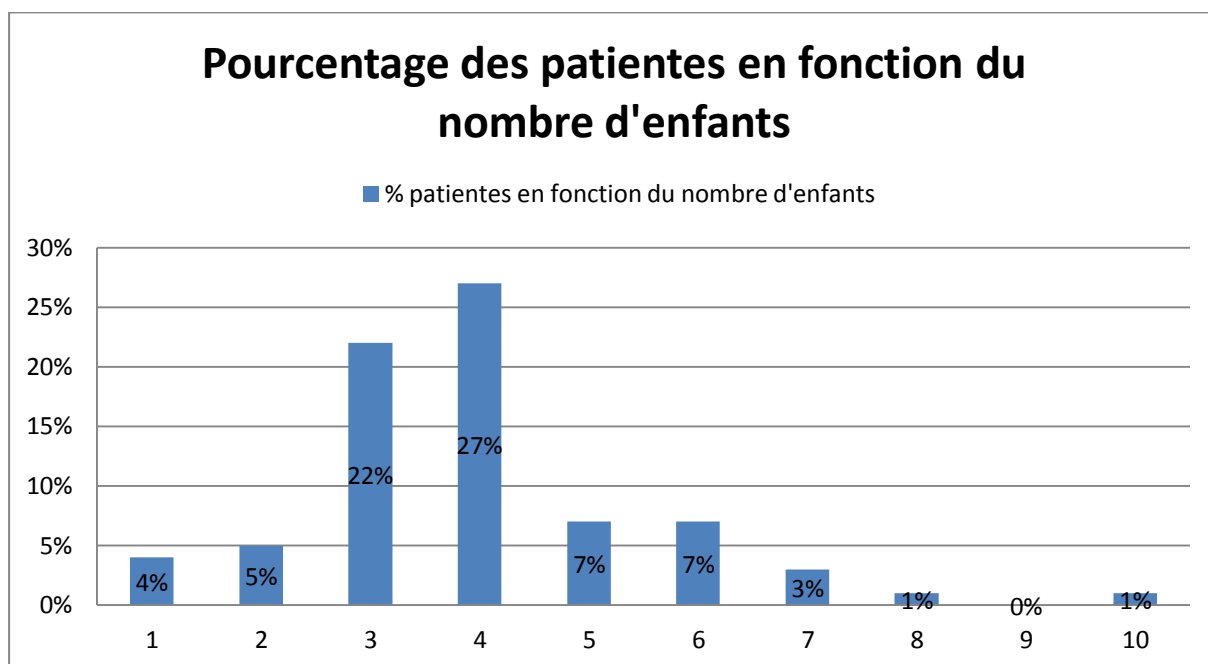
Le risque de survenue de cancer du sein diminue d'environ de 5 à 10% par grossesse [7] pour chaque naissance supplémentaire et plus la femme est jeune lors de ses grossesses, plus le risque diminue (3 % par année en moins) [24]. Ainsi les femmes qui ont eu de huit à neuf enfants présentent des risques réduits d'environ 30 %, par rapport à celles qui ont eu cinq enfants [13]

Le rapport NZHTA définit « être père » comme « avoir mené une grossesse à terme » [7]. Les études de cohorte [15] et cas-témoins [16][17][18][48][19][20][21][22][23] présentées dans le rapport, ont démontrées une diminution modeste du risque de cancer du sein associé à la parité en comparaison avec la nulliparité.

Au Maroc l'indice synthétique de fécondité en 2004 était de 2,5 enfants par femme pour l'ensemble du pays; ce qui est en recul par rapport à 1994 où il se situait respectivement à 3,3, 2,6 et 4,3 enfants par femme [47].

Les mécanismes qui peuvent expliquer que la multiparité protège contre le cancer du sein : 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, 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 et inversement au degré de différenciation [14]

Toutes les femmes mariées de la série d'étude ont eu des enfants (de 1 à 9 enfants). La plus grande majorité ont eu 4 enfants 27% et 3 enfants 22%.



-Figure N°10: Nombre d'enfants chez nos patientes -

Les résultats de l'étude sur les facteurs protecteurs : âge précoce du début de l'activité sexuelle, l'âge précoce à la 1ère grossesse et multiparité ne concordent pas avec la littérature et ne semblent pas avoir un effet protecteur contre la survenue du cancer de sein pour nos patientes.

6-3) L'allaitement naturel :

L'allaitement est associé à un risque plus faible de survenue d'un cancer du sein [47]

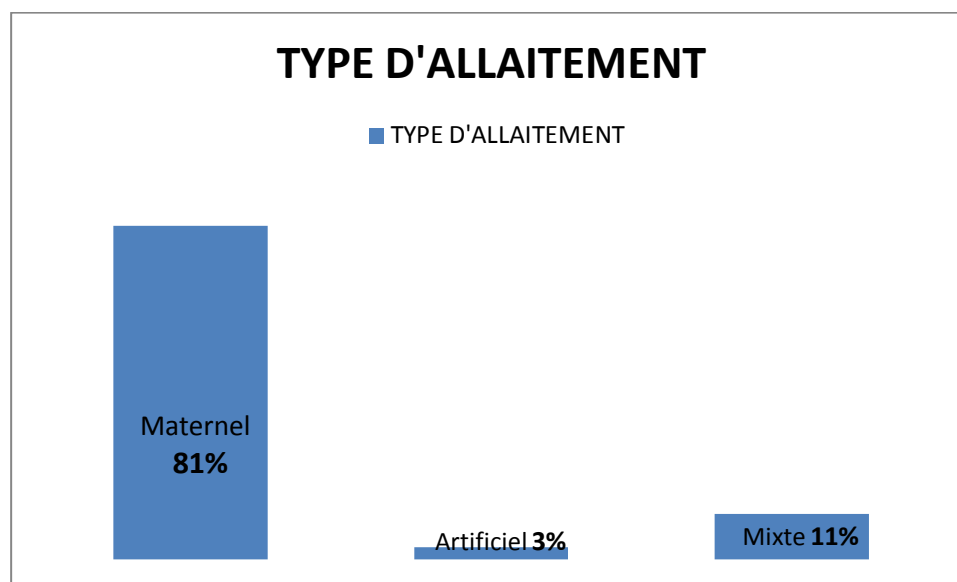
Les études citées dans le rapport de l'IARC [11] ont rapporté une réduction du risque de cancer du sein associée à l'allaitement de l'ordre de 4,3 % par année d'allaitement. Une diminution du risque de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois [35] ainsi les femmes qui ont allaité pendant 25 mois au minimum présentent un risque réduit de 33 % par rapport à celles qui n'ont jamais allaité [35].

Donc on peut conclure que plus la durée de l'allaitement est prolongée, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein.

Plusieurs mécanismes, par lesquels l'allaitement protège contre le risque de cancer du sein : La lactation réprime l'apparition et le développement du cancer du sein [36] car elle produit une réduction de la production d'œstrogènes et une augmentation de prolactine, qui vont diminuer l'exposition cumulative aux œstrogènes

chez la femme. Selon *Petrakis.NL et al1987* le niveau d'œstrogènes dans le sang des femmes qui allaitent augmente progressivement à partir du dernier accouchement, puis se maintient constant pendant plusieurs années, avant d'atteindre le niveau que l'on enregistre chez les femmes nullipares [37]

Le pH du lait provenant de seins de femmes qui n'ont pas encore allaité est alcalin en comparaison avec celui provenant de seins de femmes allaitantes qui est acide. Les cellules épithéliales, dans un environnement alcalin, subissent des altérations telles qu'une hyperplasie, une atypie, ainsi qu'une augmentation d'activité mitotique [38]



-Figure N°11: type d'allaitement chez nos patientes –

Il a été constaté que la majorité des patientes ont allaité leurs enfants exclusivement au sein, soit un pourcentage de 81 % avec une durée moyenne de 18mois et pourtant elles n'étaient pas protégée contre le cancer du sein.

V. CONCLUSION

Notre étude a montré que les facteurs de risque classiques connus dans la littérature ne concordent pas avec la population marocaine sauf pour l'âge, les avortements spontanés et la prise de contraceptifs oraux hormonaux qui se sont avérées associés à une augmentation du risque de survenue d'un cancer du sein. Sur la base des résultats actuels et en termes de perspectives, il est donc nécessaire, dans le cadre de la prévention du cancer du sein d'avoir une coordination entre médecins et pharmaciens pour sensibiliser les femmes à risque pour adhérer à un diagnostic précoce afin de réduire le taux de mortalité par le cancer du sein.

Au Maroc la lutte contre le cancer au Maroc a connu une restructuration profonde depuis 2010 avec le lancement du premier plan national de prévention et de contrôle du cancer par la fondation Lalla Salma. Le plan était une opportunité majeure qui a permis d'aborder la lutte contre le cancer avec une approche inclusive, intégrée, globale et centrée sur le patient, s'appliquant à tout le continuum de la lutte contre le cancer et parfaitement adaptée à l'organisation et aux particularités du Système de Santé Marocain. Sa mise en œuvre a été assurée par le ministère de la santé et la fondation Lalla Salma en partenariat avec d'autres départements ministériels et certains organismes internationaux.

Un deuxième plan 2020-2029 a été lancé par la fondation Lalla Salma qui préconise de consolider et de pérenniser les acquis du premier plan, de corriger les insuffisances identifiées, et de proposer des actions et mesures innovantes dans tous les domaines.

Néanmoins des études plus ciblées sur une population plus élargie peuvent être conduites pour explorer l'association entre ces facteurs de risque et la survenue du cancer du sein chez les femmes marocaines.

ANNEXE N°1

Questionnaire sur les facteurs de risque de cancer de sein

Nom, Prénom :

Age :

Type de pathologie : cancer du sein

ATCD familiales de cancers et type :

Diabète de type 2 : oui non

Facteurs de risques de cancer du sein : à propos de 80cas à l'unité de rétrocession ..

Ménopause : oui non Si oui : > 55ans <55ans
Age 1eres menstruations : **précoces** (11 ans) tardives

Age mariage (Début de l'activité sexuelle) : 16-20ans 20-30ans 30-40ans >40ans
Age 1ere grossesse : <30ans >**30ans**

Nombre d'enfants :

Type d'allaitement et durée : maternel (.....) artificiel mixte

Avez-vous fait des avortements spontanées (fausses couches) : oui non si oui combien :

Type de contraception /nom commercial /durée :

✓ hormonal : pilulevo

hormones inj

implant sous cutané

patch

DIU

hormonal

✓ local : préservatif DIU au cuivre/argent

✓ définitive(stérilisation féminine)

✓ naturelle

Age de la première contraception hormonal :

Durée de la première contraception hormonal : <5 5-10ans >**10ans**

Date d'arrêt de la contraception hormonal :

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

- [1]. .FETNI S. (2020) « Le cancer du sein dans une population de femmes de l'Est algérien: facteurs de risque hormonaux, anthropométriques, du stress oxydant et des habitudes alimentaires » ,ALGERIAN JOURNAL OF HEALTH SCIENCES.VOL 2. SUPPLÉMENT 3 S9–S22.
- [2]. .Nkondjock, A., Ghadirian, P. (2005). Riskfactors and riskreduction of breast cancer. Med sci (Paris), 21(2) ,175-180.
- [3]. .Kruk, J. (2007). Association of lifestyle and otherriskfactorswithbreast cancer according to menopausalstatus: a case-control study in the region of Western Pomerania. AsianPac J Cancer Prev, 8, 513-524.
- [4]. .Kelsey JL, Bernstein L. Epidemiology and prevention of breast cancer. AnnuRevPublHealth 1996 ; 17 : 47-67.
- [5]. . Association Française de chirurgie. Cancer du sein. Rapport présenté au 109ème congrès français de chirurgie, Paris 3-10 octobre 2007. Paris: Arnette; 2007.
- [6]. . National Breast and Ovarian Cancer Centre. Breast cancer riskfactors a review of the evidence. Sydney: NBOCC; 2009. <http://nbocc.org.au/download-document/rfrwbreast-cancer-risk-factors-a-review-of-theevidence>.
- [7]. . New ZealandHealthTechnologyAssessment, Weir R, Day P, Ali W. Riskfactors for breast cancer in women. A systematicreview of the litterature. Christchurch: NZHTA; 2007. http://nzhta.chmeds.ac.nz/publications/breast_%20cancer07.pdf
- [8]. . World Cancer ResearchFund/American Institute for Cancer Research. Expert report. Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective. Washington, DC : American Institute for Cancer Research, 1997.
- [9]. . Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol2001 ; 2 : 133-40.
- [10]. . Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiologicalstudies of 52,705 womenwithbreast cancer and 108,411 womenwithoutbreast cancer. Lancet 1997 ; 350 : 1047-59.
- [11]. . Académie nationale de médecine, Académie des Sciences, Institut de France, Centre International de recherche sur le cancer, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer, Institut national du cancer, et al. Les causes du cancer en France. Lyon:IARC;2007.http://www.iarc.fr/fr/publications/pdfsonline/wrk/wrk3/CausesofCancerFrance2000_Fr.pdf
- [12]. . Layde PM, Webster LA, Baughman AL, et al. The independent associations of parity, ageat first full term pregnancy, and duration of breastfeedingwith the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. J ClinEpidemiol1989 ; 42 : 963-73.

- [13]. . Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001 ; 12 : 491-500
- [14]. . Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH. Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000 ; 17-37
- [15]. . Tamakoshi K, Yatsuya H, Wakai K, Suzuki S, Nishio K, Lin Y, et al. Impact of menstrual and reproductive factors on breast cancer risk in Japan: results of the JACC study. *Cancer Sci* 2005;96(1):57-62
- [16]. . Li CI, Malone KE, Porter PL, Daling JR. Epidemiologic and molecular risk factors for contralateral breast cancer among young women. *Br J Cancer* 2003;89(3):513-8
- [17]. . Gao YT, Shu XO, Dai Q, Potter JD, Brinton LA, Wen W, et al. Association of menstrual and reproductive factors with breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Int J Cancer* 2000;87(2):295-300.
- [18]. . Gilani GM, Kamal S. Risk factors for breast cancer in Pakistani women aged less than 45 years. *Ann Hum Biol* 2004;31(4):398-407.)
- [19]. . Kuru B, Ozaslan C, Ozdemir P, Dinc S, Camlibel M, Alagöl H. Risk factors for breast cancer in Turkish women with early pregnancies and long-lasting lactation a case-control study. *Acta Oncol* 2002;41(6):556-61.
- [20]. . Lumachi F, Ermani M, Brandes AA, Basso U, Paris M, Basso SM, et al. Breast cancer risk in healthy and symptomatic women: results of a multivariate analysis. A case-control study. *Biomed Pharmacother* 2002;56(8):416-20.
- [21]. . Wu AH, Ziegler RG, Pike MC, Nomura AMY, West DW, Kolonel LN, et al. Menstrual and reproductive factors and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Br J Cancer* 1996;73(5):680-6.
- [22]. . Oran B, Celik I, Erman M, Baltali E, Zengin N, Demirkazik F, et al. Analysis of menstrual, reproductive, and life-style factors for breast cancer risk in Turkish women: a case-control study. *Med Oncol* 2004;21(1):31-40.
- [23]. . Tryggvadóttir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvínsson T. Breast cancer risk factors and age at diagnosis: an Icelandic cohort study. *Int J Cancer* 2002;98(4):604-8.
- [24]. . Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002
- [25]. . Parkin D.M. et al. (Eds). *Cancer Incidence in Five Continents, Volume VIII*. IARC Scientific Publications No. 155. International Agency for Research on Cancer. France, Lyon 2002
- [26]. . Paoletti X, Clavel-Chapelon F. Induced and spontaneous abortion and breast cancer risk: results from the E3N cohort study. *Int J Cancer* 2003; 106(2):270-276.),
- [27]. . Mahue-Giangreco M, Ursin G, Sullivan-Halley J, Bernstein L. Induced abortion, miscarriage, and breast cancer risk of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(3):209-214
- [28]. . Brind J, Chinchilli VM, Severs WB, Summy-Long J. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 1996;50(5):481-96.)
- [29]. . Michels KB, Willett WC. Does induced or spontaneous abortion affect the risk of breast cancer? *Epidemiology* 1996;7(5):521-8. Et Reeves GK, Kan SW, Key T, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, et al. Breast cancer risk in relation to abortion. Results from the EPIC study. *Int J Cancer* 2006;119(7):1741-5
- [30]. . Friberg E, Orsini N, Mantzoros CANCER DU SEIN, et al. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer : A meta-analysis. *Diabetologia* 2007;50:1365-74. Et Larsson SC, Mantzoros CANCER DU SEIN, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer : A meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121:856-62.
- [31]. . Szlosarek P, Charles KA, Blakwill FR. Tumour necrosis factor-alpha as a tumour promoter. *Eur J Cancer* 2006;42 :745-50
- [32]. . Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;351(9113):1393-6.)
- [33]. . Larsson SC, Mantzoros CANCER DU SEIN, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121(4):856-62
- [34]. . Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr* 2007;86(3):823S-35S.)
- [35]. . Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and breastfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet* 2002 ; 360 : 187-95
- [36]. . Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988 ; 24 : 29-43

- [37]. . Petrakis NL, Wrensch MR, Ernster VL, et al. Influence of pregnancy and lactation on serum and breastfluidestrogenlevels : implications for breast cancer risk. *Int J Cancer* 1987 ; 40 : 587-91.].
- [38]. . Kennedy KI. Effects of breastfeeding on women'shealth. *Int J GynaecolObstet*1994 ; 47 : S11-20.].
- [39]. . Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al. Familyhistory and the risk of breast cancer : asystematicreview and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997 ; 71 : 800-9.].
- [40]. . Culver J, Lowstuter K, Bowling L. Assessingbreast cancer risk and BRCA1/2 carrier probability. *Breast Dis* 2006;27:5-20.
- [41]. . Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-establishedriskfactors. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(22):1681-5.
- [42]. . Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiologicalstudiesincluding 58,209 womenwithbreast cancer and 101,986 womenwithout the disease. *Lancet* 2001;358(9291):1389-99.
- [43]. . International Agency for Research on Cancer. CombinedEstrogen-Progestogen contraceptives and combinedestrogenprogestogenmenopausaltherapy. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenicrisks to humans 2007;91
- [44]. . Weischer M, Bojesen SE, TybjørgHansen A, Axelsson CK, Nordestgaard BG. Increasedrisk of breast cancer associatedwith CHEK2*1100delC. *J ClinOncol* 2007;25(1):57-63.
- [45]. . Breast Cancer Case-Control Consortium. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysisinvolving 10,860 breast cancer cases and 9,065 controlsfrom 10 studies. *Am J Hum Genet* 2004;74(6):1175-82
- [46]. . Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data on 53,297 womenwithbreast cancer and 100,239 womenwithoutbreast cancer from 54 epidemiologicalstudies. *Lancet* 1996 ; 347 : 1713-27
- [47]. .Plan national de prevention et de contrôle du cancer Volume 2 : Epidémiologie - Situation et actions
- [48]. .Kojo K, Pukkala E, Auvinen A. Breast cancer riskamongFinnishcabinattendants: anested case-control study. *Occup Environ Med* 2005;62(7):488-93.
- [49]. .Plan d'action santé, 2008-2012 – Réconcilier le citoyen avec son système de santé
- [50]. .GarianiK, Tran C, Philippe J ; Diabète et cancer : une association pernicieuse.*Rev Med Suisse* 2010; volume 6. 1193-1198
- [51]. .Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increasedrisk of breast cancer: findingsfrom the British Women'sHeart and HealthStudy. *Cancer Causes Control* 2004;15(3):267-75.
- [52]. Russo J, Balogh G-A, Chen J, Fernandez S-V, Fernbaugh R, Heulings R, et al. The concept of stem cell in the mammary gland and its implication in morphogenesis, cancer and prevention, *Front Biosci* 2006; 11: 151-172.
- [53]. Registre des cancers de la région du grand Casablanca 2004
- [54]. Ferlay J et al. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and PrevalenceWorldwide. Lyon, France: IARCPress; 2004 ;
- [55]. Registre des cancers. Centre hospitalier d'oncologie d'Oujda, 2007] [Registre des cancers. Centre hospitalier d'oncologie de Marrakech, 2007.

HAJAR.ZHAR, et. al. "Facteurs de risques de cancer du sein : à propos de 80cas à l'unité de rétrocession des médicaments anticancéreux de l'HMIMV de Rabat." *IOSR Journal of Pharmacy (IOSRPHR)*, 11(07), 2021, pp. 33-46.