

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

Faculté des Science de la Nature et de la Vie, Science de la Terre et de l'Univers



Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine: Science de la Nature et de la Vie.

Filière: Biologie.

Spécialité/Option: Immunologie Appliquée.

Département: Biologie.

Thème:

Cancer du sein chez la femme jeune:

Facteurs de risque et prévention

Présenté par:

Kharfane Amina

Yakoub Selloua

Senani Yousra

Devant le jury composée de:

Présidente: M.C.B Sansri Soraya Université 8 Mai 1945 Guelma

Examineur: M.C.B Hemici Ahmed Université 8 Mai 1945 Guelma

Encadreur: M.C.B Boukemara Hanene Université 8 Mai 1945 Guelma

Juillet 2021



Remerciements:

Tout d'abord, nous remercions « Dieu », notre créateur de nous avoir donné la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce modeste travail.

Nous souhaitons adresser nos remerciements les plus sincères à notre encadreur «Dr BOUKEMARA Hanene». Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger notre travail. Vous nous avez consacré votre temps précieux et votre aimable sollicitude sans réserve. Vos conseils et vos orientations nous ont été très précieux, nous espérons être dignes de votre confiance. Que votre compétence, votre sérieux, votre sens critique, votre rigueur au travail ...merci pour tout.

Nous adressons un grand merci aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer et juger notre travail

Nous tenons aussi à remercier vivement toute l'équipe de la faculté des sciences naturelles et science de la terre et de l'environnement surtout chef département de la biologie, et L'équipe enseignante pour leur enseignement.

Enfin, à toutes les personnes qui nous ont aidées de près ou de loin dans la réalisation de ce travail

****Merci A Tous****



Dédicaces:

A ceux qui me sont les plus chers, A ceux qui ont toujours cru en moi, A ceux qui m'ont toujours encouragé.... Je dédie cette thèse

Avant tout, je remercie Dieu tout puissant de m'avoir donné la force, le courage, la persistance et m'a permis d'exploiter les moyens disponibles à fin d'accomplir ce modeste travail. Merci de m'avoir éclairé le chemin de la réussite

A mon père Hacen et à ma mère Houria

Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur tout le respect, la reconnaissance et l'amour que je vous porte. Vous m'avez entouré d'une grande affection et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Je voudrais vous remercier pour tous les efforts et les sacrifices que vous m'avez consenti pour votre générosité, votre aide et vos prières, pour votre soutien et vos encouragements sans eux, je n'y serais jamais arrivé. Que dieu vous garde et vous donne santé et longue vie, sans vous je ne suis rien je vous dois tout.

A mes belles sœurs Hanan, Ahlem et mon frère Hichem.

A mon fiancé, tu as toujours été présent à mes côtés merci de m'avoir continuellement encouragée et supportée, particulièrement ces derniers temps, merci infiniment pour ta présence rassurante et surtout pour ta patience.

A mes chères amies et binomes Amina et yousra

Je remercie profondément mon Encadreur madame boukemara Hanane pour sa patience, sa disponibilité, sa accompagnement et surtout ses précieux conseils tout au long de ce travail.

A toutes mes collègues de faculté des sciences de la nature et la vie et sciences de la terre et l'univers de Guelma.

A tous ceux qui ma réussite tient à cœur

A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer

Selloua



Dédicace:

Merci à dieu tout puissant qui m'a toujours soutenu.

Avec tout l'amour que l'on porte dans nos cœurs, je dédie ce mémoire de fin d'étude aux deux êtres qui me sont les chers au monde à mes parents.

Mon père: Houcine

Aucune dédicace ne pourrait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous.

Ma mère: Zahira

Qui m'a éclairé mon chemin et qui m'a encouragé et soutenu toute au long de ma scolarité.

Que dieu, le tout puissant, vous préserve et vous procure santé et longue vie.

A mes frères: Moundir, Salim et Khairiddine qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

Ma sœur: Chafia, je t'aime beaucoup et souhaitant un avenir plein succès.

A mes chères amies: Salwa et Yousra.

A toutes mes collègues de faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et l'univers de Guelma.

A mes chers professeurs: Boukemara Hanane, Bouden...etc.

A tout ce qui me porte dans leur cœur, je vous aime beaucoup.

Amina



Dédicaces:

Je dédie ce travail à :

Mes anges gardiens, mes très chers parents : Saleh et Habiba

En témoignage et en gratitude de votre amour, votre tendresse, votre soutien, vos prières, vos sacrifices illimités, et vos efforts fournis tout au long de ces longues années qui m'ont permis d'arriver jusque-là. J'aimerais pouvoir vous rendre tout ce que vous m'avez offerts, mais une vie entière n'y suffirait pas. J'espère toujours être à la hauteur de ce que vous attendez de moi, et ne jamais vous décevoir. Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et mon amour ... Que Dieu vous protège.

A ma chère soeur Radja et mes chers frères Imad, Khalil, Adlen et

Chaker

Pour leurs encouragements permanents, leurs soutien moral et pour leur appui...
je vous aime énormément.

A mes chères amies salwa , Amina, Hiba et Ahlem

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés .Un grand merci pour vos encouragements, votre aide, pour votre énergie dans la réalisation de ce travail. Je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que privée.

A mon cher ami Anis

Je me considère comme une personne chanceuse parce que j'ai le meilleur ami du monde. Merci d'être à mes cotés depuis toutes ces années.

Mon encadreur de thèse... Madame« Boukemara Hanene »

Un remerciement particulier et sincère pour tous vos efforts fournis. Vous avez toujours été présent. Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond respect.

Yousra

Sommaire:

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction	01
Chapitre 1: Le sein	
1- Le Sein	04
1-1- Définition de l'organe	04
1-2- Localisation	04
1-3- Embryologie	05
1-4- Morphogenèse	07
1-5- Anatomie Descriptive	07
1-5-1- Configuration Extérieure	09
1-5-2- Histologies de sein	10
1-5-3- Les variations histologiques durant la vie génitale	11
1-5-4- Les récepteurs hormonaux	12
1-6- Les moyens de fixation du sein	12
1-7- Rapports	13
1-8- Vascularisations	13
1-8-1- Vascularisation artérielle	13
1-8-2- Vascularisation veineuse	14
1-8-3- Drainage lymphatique	15
1-9- Innervations	16
1-10- Physiologie du sein	16
1-10-1- Au cours de la vie embryonnaire	16
1-10-2- Au cours de la phase prépubertaire	17
1-10-3- Au cours de la puberté	17
1-10-4- Au cours de gestation	17
Chapitre 2: Cancer du sein chez la femme	
1- Cancer	20
2- Cancer du sein	20
3- Processus de la cancérogénèse mammaire	21

3-1-	Etapes de la cancérogénèse mammaire(Les mécanismes de la cancérisation)	21
3-1-1-	Initiation	21
3-1-2-	Promotion	21
3-1-3-	Progression	22
3-2-	Les gènes impliqués dans la cancérogénèse mammaire	23
4-	processus métastatique	24
5-	Les marqueurs tumoraux	27
5-1-	Les récepteurs hormonaux	27
5-1-1-	Récepteurs aux œstrogènes(ER)	28
5-1-2-	Évaluation de la presence de récepteur à la progestérone (RP)	29
5-2-	Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)	30
5-3-	Le Carbohydrate Antigen 15-3 (CA 15-3)	31
5-3-1-	Le Rôle	31
5-3-2-	Le dosage	32
6-	Les différents types de cancer du sein	32
6-1-	Le cancer in Situ	32
6-2-	Le cancer Infiltrant	33
7-	Classification de cancer de sein	34
7-1-	Prérequis	34
7-2-	Classification moléculaire	34
7-3-	Classification TNM	36
7-3-1-	T-Tumeur Primitive	36
7-3-2-	N- Adénopathies régionales	38
7-3-3-	Métastases (M)	39
7-4-	Classification histopathologique	40
8-	Les facteurs de risque	42
8-1-	Age et sexe	42
8-2-	Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires	42
8-2-1-	Histoire familiale et mutations génétiques	42
8-3-	Facteurs hormonaux	43

8-3-1-	Facteurs harmonium endogenes	43
8-3-2-	Facteurs hormonaux exogènes	44
8-3-2-1-	Contraceptifs oraux	44
8-3-2-2-	Traitement hormonal substitutif (THS)	44
8-4-	Facteurs lies a la reproduction	45
8-4-1-	Multiparité et âge précoce a la première maternité	45
8-4-2-	Allaitement naturel	45
8-4-3-	Maladies bénignes du sein	46
8-4-4-	Radiations ionisantes	47
8-4-5-	Densité mammographique	47
8-5-	Facteurs lies aux habitudes de vie et nutrition	47
8-5-1-	Obésité et prise de poids	47
8-5-2-	Activité physique	48
8-5-3-	Cigarette	48
8-5-4-	Taille	49
8-5-5-	Alcool	49
8-5-6-	Autres déterminants nutritionnels	49
8-6-	Facteurs Autres	50
8-6-1-	Densité mammographie	50
8-6-2-	Stress	50
9-	Estimation du risque du cancer du sein	50
9-1-	Pourquoi estimer le risque de cancer du sein?	50
9-2-	Comment estimer le risque individuel de cancer du sein ?	51
9-2-1-	Le risque moyen	51
9-2-2-	Les facteurs de risque épidémiologique	51
9-2-3-	Les modèles de prediction	51
10-	Les symptômes du cancer du sein	53
Chapitre 3: Cancer du sein chez la femme jeune		
1-	Epidémiologie du cancer du sein chez la jeune femme	56
1-1-	Le cancer du sein dans le monde	56
1-2-	Le cancer du sein en Algérie	57
1-3-	L'incidence et la mortalité du cancer du sein	58

1-4-	La survie du cancer du sein	62
2-	Dépistage du cancer du sein	63
2-1-	Efficacité et limites du dépistage	64
2-1-1-	Taux de participation	64
2-1-2-	Impact sur la mortalité	65
3-	Diagnostic du cancer du sein	65
3-1-	Diagnostic Clinique	65
3-1-1-	L'interrogatoire	65
3-1-2-	Examen Clinique	66
3-2-	Examens complémentaires	66
3-2-1-	La mammographie	66
3-2-2-	L'échographie mammaire bilatéral	67
3-2-3-	L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mammaire	67
3-2-4-	La cytology	68
3-2-5-	La galactographie	68
3-2-6 -	L'examen anatomopathologique	68
3-2-7-	Dosage des récepteurs hormonaux	68
4-	Bilan D'extension	68
4-1-	Bilan D'extension Loco-Regionale	68
4-1-1-	Fixité de la tumeur	68
4-1-2-	Examen du sein controlatéral	69
4-1-3-	Examen des aires axillaires	69
4-2-	Bilan D'extension Générale	69
4-2-1-	Clinique	69
4-2-2-	Paraclinique	69
4-3-	Résultat du Bilan D'extension	70
5-	Modalites thérapeutiques	70
5-1-	Traitement locorégionale	70
5-1-1-	La chirurgie	70
5-1-2-	La radiothérapie	71
5-2-	Traitement general	74
5-2-3-	La chimiothérapie	74

6-	Complication	77
6-1-	Complications chirurgicales	77
6-1-1-	Per-opératoires	77
6-1-2-	Post-opératoires immediate	77
6-1-3-	Post-opératoires tardives	77
6-2-	Complications après radiothérapie	78
6-2-1-	Complications précoces (inférieures à 6 mois)	78
6-2-2-	Complications tardives	78
6-3-	Complication après chimiothérapie	79
6-4-	Complication apres hormonothérapie	79
7-	La surveillance	80
8-	Prévention	80
	Conclusion	82
	Références	84
	Résumé	
	Abstract	
	الملخص	

Liste des figures:

Figure	Titre	Page
Figure n° 01	Structure du sein	04
Figure n° 02	Division mamelonnaire habituelle en 4 Quadrants	05
Figure n° 03	Organogénèse de la glande mammaire	07
Figure n° 04	Mammaogénèse chez la femme	07
Figure n° 05	Forme des seins	08
Figure n° 06	Configuration extérieure du sein	09
Figure n° 07	Les types de mamelons sein	10
Figure n° 08	Vascularisation artérielle du sein	14
Figure n° 09	Lymphatiques du sein coupe horizontale	16
Figure n° 10	Diagramme des modifications des glandes mammaires au cours de la vie de la femme	18
Figure n° 11	Etapes de la cancérogénèse	22
Figure n° 12	Principales étapes de la formation d'une métastase	25
Figure n° 13	Principaux sites métastatiques du cancer du sein	26
Figure n° 14	Expression d'ER α dans la glande mammaire	28
Figure n° 15	Les différents types de cancers du sein	32
Figure n° 16	Histologie du tissu mammaire normal	34
Figure n° 17	Aspect en immunohistochimie des différents sous-types moléculaires	36
Figure n° 18	Classification T des tumeurs	38
Figure n° 19	Classification N des ganglions lymphatiques régionaux	39
Figure n° 20	Métastases (M)	40
Figure n° 21	Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde	57
Figure n° 22	L'incidence du cancer du sein chez la femme en fonction de son âge en France	59
Figure n° 23	Evolution du taux de mortalité par cancer du sein entre 1971 et 1992	60
Figure n° 24	Incidence et mortalité estimées par âge du cancer du sein en France en 2005	60
Figure n° 25	Incidence et mortalité estimées par âge du cancer du sein en France en 2005	61

Figure n° 26	Incidence du cancer du sein chez les femmes de moins de 35 ans dans le monde	62
Figure n° 27	L'inhibition des cellules tumorales par le Tam	76

Liste des tableaux :

Numéro	Titre	Page
Tableaux n°1	Caractéristiques, pronostics & modalités thérapeutiques des différents sous-types moléculaire	36
Tableaux n°2	Regroupement par stade	40
Tableaux n°3	Classification histopathologique	42

Liste des abréviations:

- 1-ADN:** Acide Désoxyribonucléique.
- 2-RH:** Récepteurs hormonaux.
- 3-ER:** Récepteurs aux œstrogènes.
- 4-IHC:** Immunohistochimie.
- 5-RP:** Récepteur à la progestérone.
- 6-HER2:** Human epidermal growth factor receptor 2.
- 7- FISH:** Fluorescent Hybridation in Situ.
- 8-CISH:** l'hybridation chromogénique in situ.
- 9-CA 15-3:** Le Carbohyrate Antigen 15-3.
- 10-AcM:** Anticorps monoclonaux.
- 11-ICAM-1:** Inter Cellular Adhesion Molecule 1.
- 12-LAK:** Lymphokine Activated Killer.
- 13-IRMA:** ImmunoRadioMetric Assay.
- 14-DCIS:** Cancer intra-canalair in situ.
- 15-LCIS:** Cancer lobulaire in situ.
- 16-PT:** Tumeur primitive.
- 17-THS:** Traitement hormonal substitutif.
- 18-BCDDP:** Breast Cancer Detection Demonstration Project.
- 19-CIRC:** le Centre international de Recherche sur le Cancer.
- 20-ACR:** l'Américain Collège of Radiology.
- 21-IRM:** L'Imagerie par Résonance Magnétique.
- 22-IPS:** l'infirmière praticienne spécialisée.
- 23-TNM:** Tumor Node Metastasis.
- 24-TN:** Triple Négatif.
- 25-Tis:** Tumeur in situ.
- 26- TX:** Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive.
- 27-T0:** Pas de signe de tumeur primitive.
- 28-T1:** Tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension.
- 29-T2:** Tumeur >2cm et < 5 cm dans sa plus grande dimension.
- 30-T3:** Tumeur > 5cm dans sa plus grande dimension.

31-T4: Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau (ulcération ou nodules cutanés).

32-NX: Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (du fait par exemple, d'une exérèse antérieure).

33-N0: Absence de signes d'envahissement ganglionnaire régional.

34-N1: Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles.

35-N2: Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente.

36-MX: Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance³³.

37-M0: Absence de métastases à distances.

38-M1: Présence de métastase(s) à distance.

Introduction

Introduction:

Vivre avec sa propre maladie ou vivre avec la maladie d'un proche est aujourd'hui un enjeu de société. En effet, des maladies autrefois mortelles sont devenues des maladies chroniques, c'est-à-dire, des maladies caractérisées par leur durée, par la gestion qu'elles exigent et par l'incertitude qu'elles provoquent. Parmi ces maladies on cite les maladies cancéreuses, en particulier le cancer du sein (Hammouche et Hammiche, 2017).

Un cancer (ou tumeur maligne) est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire (tumeur) anormalement importante au sein d'un tissu normale de l'organisme, de telle manière que la survie de ce dernier est menacé. Toutes ces cellules dérivent d'un même clone. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases, donc le dépistage du cancer du sein doit être le plus précoce possible (Razali, 2018).

Pour le cancer il existe généralement un classement selon les organes touchés, par exemple: Le cancer du sein, le cancer du côlon, le cancer du pancréas et le cancer du cerveau et Le cancer du sang, le cancer des poumons et le cancer des testicules (Razali, 2018).

Le cancer du sein est le cancer dont le diagnostic est le plus fréquent chez les femmes, comme c'est un cancer qui se traite assez bien s'il est dépisté au début. Une maladie qui induit tant de perturbation que se soit sur le côté physique, psychologique et sociale (Hammouche et Hammiche, 2017).

La notion de « cancer du sein » relève d'une nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de prolifération néoplasique de la glande mammaire qui diffère tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif. Le terme de cancer du sein ne désigne que les tumeurs maligne potentiellement agressives ; du sein tandis que le terme de « tumeur du sein » design à la fois les tumeurs maligne et les tumeurs bénignes (Razali, 2018).

En 2012 6,3 millions de femmes vivaient avec un cancer du sein, en 2010 l'organisation mondiale de la santé (OMS) a fait des projections à l'avenir et a estimé qu'en 2030 le nombre total de cas de cancer du sein s'élèvera à environ 21,4 millions.

L'Algérie n'est pas épargnée par ces tendances qui touchent à des degrés variables les populations du monde entier (Razali, 2018).

Introduction

Le cancer du sein est un problème de santé publique, il est le cancer féminin le plus fréquent en France, en Europe et en Amérique du Nord (Dubard Gault, 2005/2010).

Celui-ci semble moins fréquent chez la femme jeune cependant 25% des cas surviennent avant 50 ans. Le dépistage de masse mis en place concerne les femmes à partir de 50 ans. Avant cet âge, le dépistage consiste en un suivi gynécologique annuel comprenant un examen sénologique. De plus, les femmes de 40 à 50 ans, peuvent bénéficier d'un dépistage individuel par mammographie (Mignonac, 2007/2011).

Le cancer du sein est une maladie hétérogène. Son évolution clinique est difficile de prévoir à l'aide des facteurs pronostiques actuels et son traitement n'est donc pas aussi efficace qu'il devrait l'être. La mortalité par cancer du sein est en diminution dans la plupart des pays occidentaux, en raison de dépistage de masse, l'utilisation fréquente de la chimiothérapie postopératoire et/ou l'hormonothérapie et l'introduction récente de nouveaux médicaments (Shipitsin *et al.*, 2007).

L'objectif de ce travail est d'établir une étude théorique sur le cancer du sein principalement chez la femme jeune et les facteurs de risque et de prévention de cette pathologie.

Pour achever notre recherche, on a subdivisée le travail en trois chapitres:

Chapitre 01: intitulé le sein.

Chapitre 02: intitulé le cancer du sein chez la femme.

Chapitre 03: intitulé le cancer du sein chez la femme jeune.

Enfin, on a terminé notre recherche par une conclusion générale.

The background features a white page with three blue circular elements of varying sizes. Each circle is composed of three concentric layers: a dark blue inner circle, a light blue middle ring, and a medium blue outer ring. Two thin, light blue lines originate from the top left and extend diagonally towards the right, passing behind the circles. The largest circle is at the top right, a smaller one is in the middle right, and another large one is at the bottom right.

Chapitre 1:

Le sein

1-Le Sein:

1-1-Définition de l'organe:

Le sein est une glande exocrine hormono dépendante qui renferme la glande mammaire, Il est paire et de morphologie variable selon le sexe et la phase de la vie génitale. il est soutenu par la peau et un tissu fibreux qui pénètrent à l'intérieur de la glande mammaire, participant ainsi à leur maintien (Moore et Dalley, 2001). Chaque sein (appelé aussi glande mammaire) est composé de quinze à vingt compartiments séparés par du tissu graisseux qui donne au sein la forme qu'on lui connaît. Chacun de ces compartiments est constitué de lobules et de canaux (figure1). Pour mieux visualiser cette structure, on peut imaginer un arbre avec plusieurs branches (les canaux) rattachées à un point central (le mamelon). Aux minuscules extrémités des branches se trouvent les lobules. Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement; les canaux transportent ensuite le lait vers le mamelon ce qui assure La fonction biologique du sein: la production du lait afin de nourrir un nouveau-né. Le sein joue donc un rôle important dans l'image corporelle de la femme et l'exercice de sa féminité dans le champ affectif et social (Chenafa, 2020).

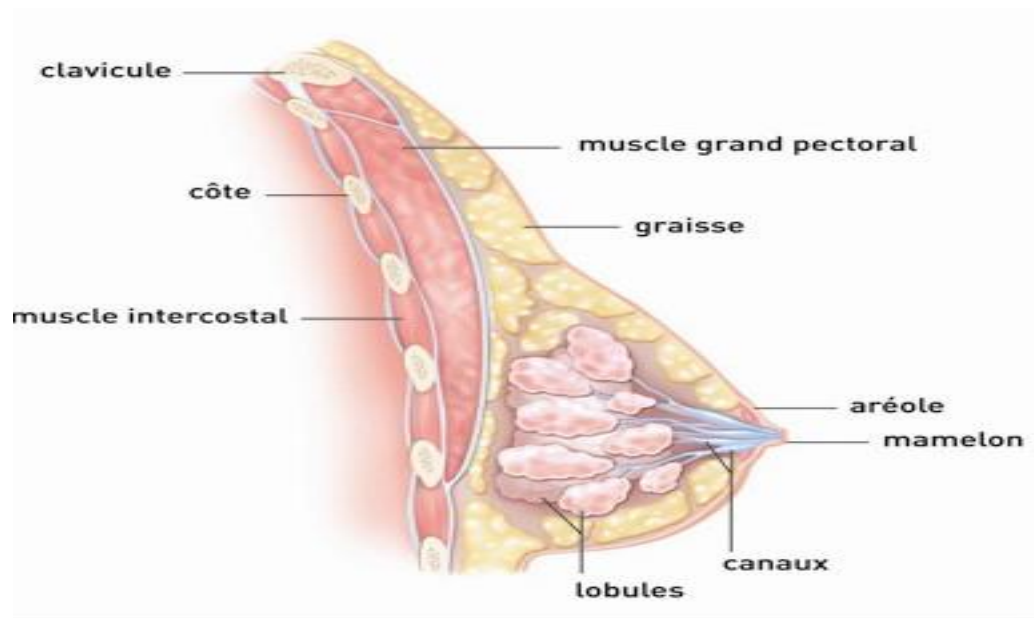


Figure1: structure du sein (Moore et Dalley, 2001).

1-2- localisation:

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3^{ème} et la 7^{ème} côte, le mamelon se situant au niveau de la 9^{ème} vertèbre dorsale. En position

debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra-mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax (Razali, 2018).

Les sillons mammaires délimitent la hauteur du sein et le sillon sous mammaire permet par stabilité de déterminer le degré de ptose de la glande (Pons, 1985).

Pour faciliter la localisation anatomique et la description des tumeurs, la surface du sein est subdivisée cliniquement en quatre quadrants (figure 02) (Aude, 2016):

- Supéro-latéral
- Supéro-médial
- Inféro-latéral
- Inféro-médial.

On le divise aussi en 4 segments (Razali, 2018):

- **Segment 1:** représenté par la partie thoracique antérieure allant de la clavicule jusqu'à au sillon sus-mammaire.
- **Segment 2:** s'étendant du sillon sus-mammaire au bord supérieur de la PAM.
- **Segment 3:** s'étendant du bord inférieur de la PAM au sillon sous- mammaire.
- **Segment 4:** s'étendant du sillon sous – mammaire au rebord costal.

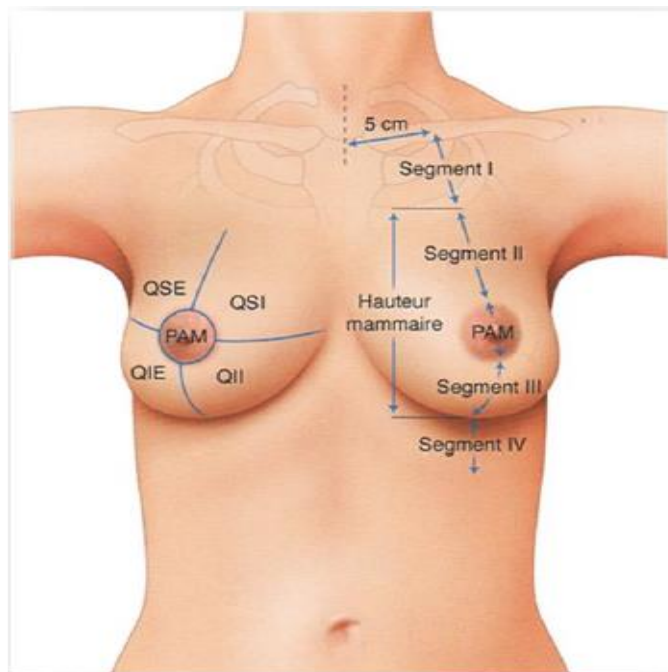


Figure 02: Division mamelonnaire Habituelle en 4 Quadrants (Razali, 2018).

1-3- Embryologie:

Le sein est une glande d'origine ectodermique. Son stroma et ses vaisseaux dérivent du mésenchyme, Son ébauche apparaît au cours de la 4ème semaine de la vie

intra utérine sous forme d'un épaissement linéaire de l'ectoderme, C'est la crête mammaire (figure 03), Elle s'étend entre la racine des bourgeons des membres (Pons, 1985; Netter et Kamina, 2007).

Entre la 5ème et la 10ème semaine, la crête change d'aspect, sa partie caudale disparaît et la partie crâniale se réduit à un amas épithélial épaissi. C'est le bourgeon mammaire primaire (Pons, 1985).

La croissance rapide de celui-ci le transforme en plusieurs formes; au début la forme d'un disque, puis d'un globe et enfin d'un cône. Dès lors, le mamelon et l'aréole sont ébauchés (Netter et Kamina, 2007).

A partir de la 13ème semaine, la face profonde du bourgeon mammaire bourgeonne vers le parenchyme sous jacent dans lequel, elle envoie des cordons cellulaires pleins ce sont les ébauches des canaux galactophores principaux (Netter et Kamina, 2007).

Au cours de la 15ème semaine, apparaît la différenciation de la structure lobulaire à partir des canaux galactophores qui se creusent d'une lumière et acquièrent leur double assise cellulaire: les cellules cylindriques de revêtement et les cellules myoépithéliales. Ces canaux galactophores débouchent vers le mamelon (Lahlaidi, 1986).

Le 5ème mois, les bourgeons mammaires s'invaginent dans le mésoderme sous-jacent en 15 à 20 prolongements cylindriques pleins, lesquels se dilatent à leurs extrémités (Chenafa, 2020).

Au 7ème mois, une lumière se creuse dans ces prolongements, c'est l'ébauche des canaux galactophores (Netter et Kamina, 2007).

Le 8ème mois: ces canaux s'ouvrent au niveau d'une dépression épithéliale située à l'emplacement du futur mamelon (Chenafa, 2020).

- En profondeur, les canaux se différencient en unités glandulaires.

Fin de période fœtale, le sein est représenté par un léger relief cutané où se situent les orifices des canaux galactophores.

- La structure de la glande mammaire est inachevée.
- La glande reste au repos jusqu'à la puberté.
- Chez le garçon, la glande mammaire reste à ce stade toute la vie (Chenafa, 2020).

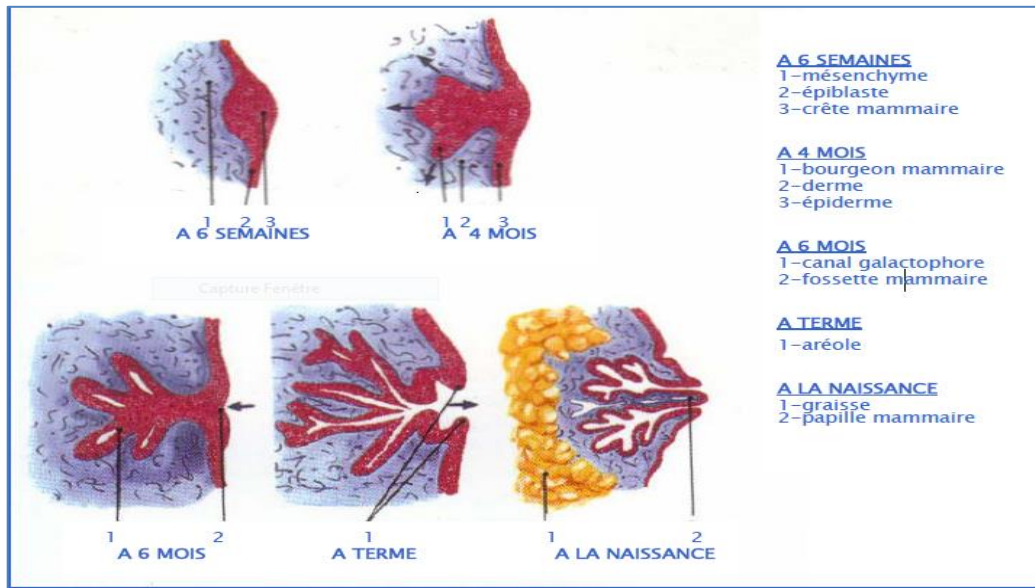


Figure 03: Organogénèse de La Glande mammaire (Rouviere et Delmas, 1992).

1-4-Morphogénèse:

La mammogénèse est sous dépendance hormonale (figure04) (Chenafa, 2020):

- **À la naissance:** les seins ne mesurent que 8 à 10 mm de diamètre et ne pèsent que chacun 300 à 600 mg.
- **Entre 9 et 10 ans :** surélévation du mamelon suivie de l’élargissement de l’aréole.
- **Vers 13 ans :** bombement de l’aire mammaire et pigmentation de l’aréole.
- **Vers 18 ans :** le sein prend la forme sphérique celle de l’adulte.

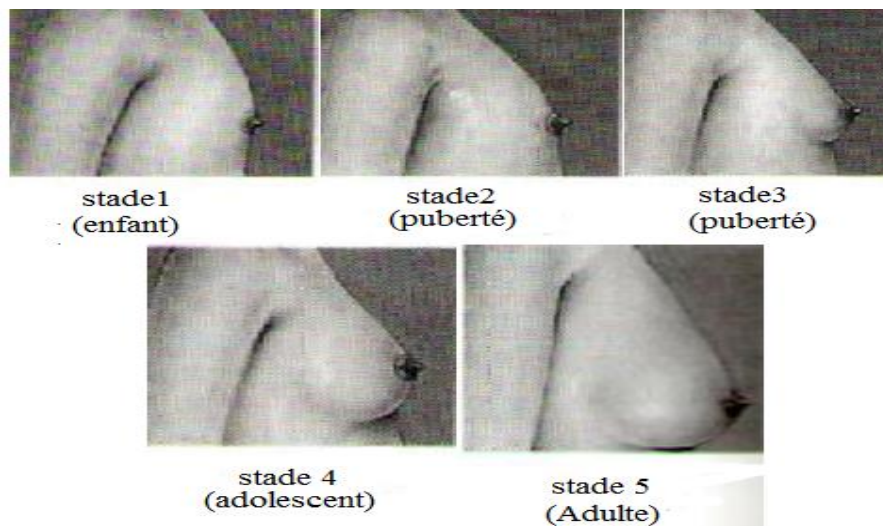


Figure 04: Mammaogénèse Chez La Femme (Chenafa, 2020).

1-5- Anatomie Descriptive:

La description anatomique de la glande mammaire est en perpétuel développe-

ment permettant de décrire des structures anatomiques de plus en plus petites. La connaissance de ces dispositifs est de grande importance dans les applications cliniques de la pathologie mammaire (Chenafa, 2020).

• **Forme** (figure 05) (Chenafa, 2020):

➤ **Chez l'homme:** il est rudimentaire, amas circulaire blanchâtre juste en arrière de l'aréole.

➤ **Chez la femme:** deux masses grossièrement arrondie.

- Discrètement asymétrique
- variable selon les personnes:
 - Discoïde.
 - Conique.
 - Piriforme.
 - Pédiculées.

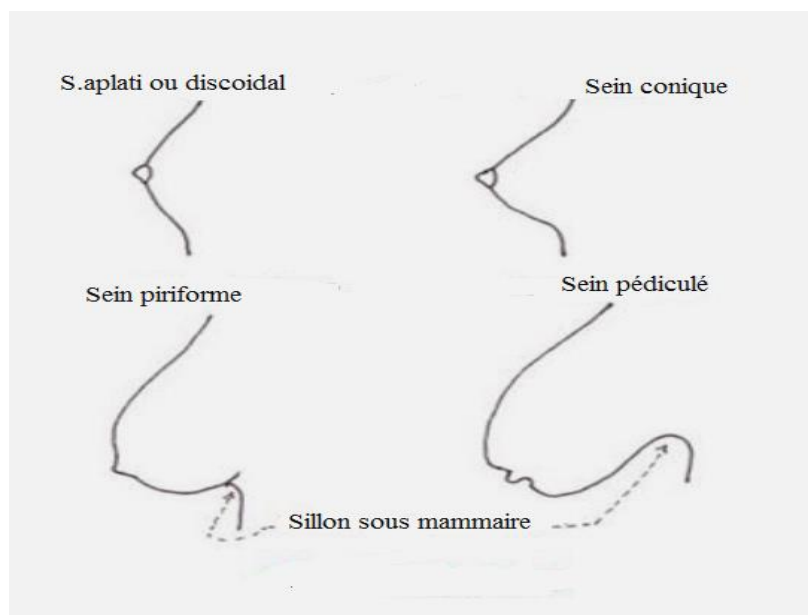


Figure 05: Forme des seins (Chenafa, 2020).

• **Le Poids** (Chenafa, 2020):

-Le poids du sein varie selon: la morphologie de la femme et son activité génitale.

-200 g chez la jeune fille.

- Il peut atteindre 500 g chez la femme allaitante.

• **Dimensions** (Chenafa, 2020):

- Hauteur : 12 cm

- Largeur : 10 cm

- Epaisseur: 5 à 6 cm.

1-5-1 Configuration Extérieure (Chenafa, 2020):

Caractérisée par la présence de trois zones concentriques (figure06):

- Le mamelon
- L'aréole
- Peau périaréolaire.

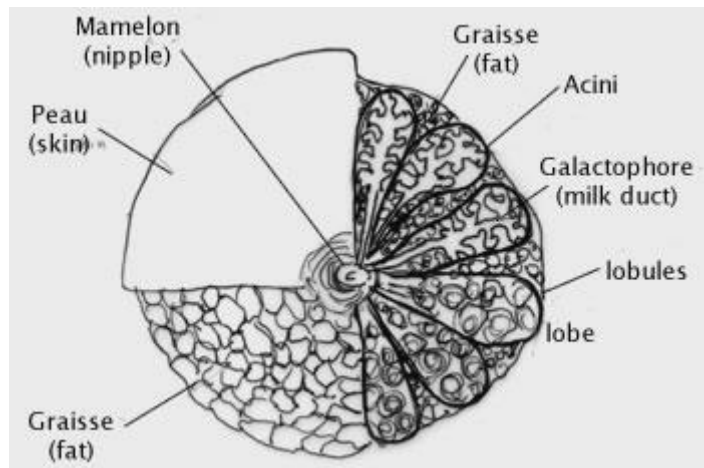


Figure 06: Configuration Extérieure du sein (Chenafa, 2020).

1- Le mamelon (figure07) (Chenafa, 2020):

- saillie cylindrique et conique, pigmenté.
- Mesurant 10 mm de hauteur et de largeur.
- A sa surface s'ouvrent les ostiums papillaires des conduits lactifères.
- Les variations de forme du mamelon sont nombreuses :
 - Mamelon plat ou court.
 - Mamelon ombiliqué.
 - + Variations de largeur et de volume.
- Sous diverses stimulations; il durcit et devient plus saillant: THÉLOTISME

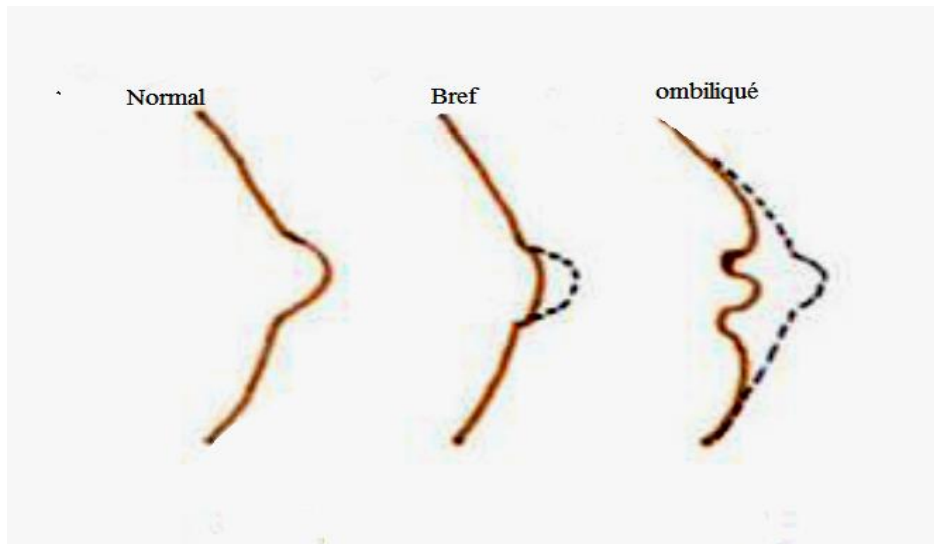


Figure 07: Les types de Mamelons sein (Chenafa, 2020).

2-L'aréole (Chenafa, 2020):

- Est une surface annulaire de 15 à 30 mm de diamètre.
- Circonscrivant le mamelon.
- plus ou moins pigmentée.
- Sa surface est irrégulière, présentant de petites saillies les tubercules de Morgagni: glandes sébacées qui, pendant la grossesse sont plus volumineuses et plus nombreuses: les tubercules de Montgomery.

3-La peau péri-aréolaire (Chenafa, 2020):

- Mince, lisse, souple et glabre.
- Chez la gestante et la lactante, elle laisse apparaître les veines sous-cutanées.

1-5-2 histologies de sein:

➤ Le tissu adipeux et conjonctif (Ihab, 2016):

- Etroitement liée au tissu glandulaire.
- Sa quantité est en grande partie responsable du volume des seins.
- On distingue deux couches graisseuses.
- La couche antérieure: pré glandulaire n'existe pas au niveau de la plaque aréolo-mamelonnaire
- Elle est cloisonnée par des travées conjonctives : les ligaments de Cooper qui relient la peau à la glande.
- La couche postérieure est limitée par le fascia superficialis.
- L'ensemble peau-glande-graisse glisse sur le grand pectoral.

➤ **Tissu glandulaire** (Chenafa, 2020):

- Le sein est constitué par la glande mammaire qui se développe dans le panicule adipeux.
- Glande en grappe constituée de 10 à 20 lobes.
- Le lobe est subdivisé en lobule et acini.
- De chaque lobe part un canal galactophore ou conduit lactifère.
- Les conduits lactifères convergent vers le mamelon.
- Présentent une dilatation de 1cm avant de pénétrer dans le mamelon appelée: le sinus lactifère.
- Ils s'ouvrent au sommet du mamelon par des ostiums.

1-5-3 Les variations histologiques durant la vie génitale:

➤ **Au cours du cycle menstruel:**

La phase proliférative (première moitié du cycle) est caractérisée par des lumières étroites, des cellules présentant une intense activité mitotique, des cellules épithéliales non vacuolisées et un stroma cellulaire dense. A l'opposer, durant la phase sécrétoire (seconde moitié du cycle) les lumières des tubes sont larges, le stroma est œdémateux lâche et les cellules épithéliales présentent une activité sécrétoire (Mac-Grogan, 2003).

➤ **Au cours de la grossesse:**

Durant la gestation, les influences hormonales deviennent croissantes ce qui induit une activité proliférative intense au niveau du sein. Celle-ci se traduit par une multiplication du nombre des acini constituant le lobule, tandis que le stroma se réduit. A partir du deuxième trimestre se produit une accumulation de matériel sécrétoire dans les cellules épithéliales lobulaires, c'est la période colostrogène (Mauvais-Jarvais et Gomptel, 1989).

➤ **Pendant la lactation:**

Après l'accouchement, c'est la phase de sécrétion lactée qui vient se substituer à la sécrétion du colostrum. Durant cette période, les cellules épithéliales décrivent un cycle classique.

Tantôt, elles sont hautes avec un cytoplasme chargé de grains de sécrétion avec une lumière réduite, tantôt la lumière est distendue par l'accumulation du produit lacté

excrété par les cellules épithéliales devenant ainsi de petite taille. La contraction des cellules myoépithéliales fait chasser le lait vers le mamelon suite à une stimulation par la succion (Mauvais-Jarvais et Gomptel, 1989).

➤ **Au cours de la ménopause:**

Les acini et les parties proximales des canaux excréteurs régressent. Le stroma conjonctif subit aussi une involution touchant les fibres élastiques et collagènes aboutissant à une perte du tissu conjonctif de soutien et à une augmentation du tissu adipeux (Morrow, 1995).

1-5-4 Les récepteurs hormonaux :

Dés 1952, JENSEN a mis en évidence l'oestradiol et sa structure intra cellulaire spécifique présente au niveau de tous les tissus cibles.

Au niveau du sein, le récepteur hormonal est capable de (Brahimi, 2009):

- Reconnaître l'hormone au niveau cellulaire.
- Transmettre l'information qu'elle véhicule.
- Permettre les synthèses protéiques et les multiplications cellulaires qu'elle induit.

➤ **On distingue** (Brahimi, 2009):

- Les récepteurs stéroïdes qui ont été mis en évidence au niveau des tissus tumoraux mammaires.
- Les récepteurs à la prolactine siégeant au niveau de la membrane de la cellule cible.

La synthèse des récepteurs hormonaux est induite par les oestrogènes. En effet, l'activation de ces récepteurs, au niveau du tissu mammaire, est importante lorsque l'incitation hormonale est croissante. Cette activation induit une multiplication des cellules mammaires échappant à tout mécanisme de régulation. Le récepteur de l'oestradiol est un marqueur de la différenciation tumorale. Le récepteur de la progestérone étant normalement induit par l'oestradiol est un reflet de la fonctionnalité du récepteur de l'oestradiol (Pons, 1985; Lahlaidi, 1986).

La recherche de ces récepteurs par des méthodes de biologie moléculaire ou d'immuno histochimie a un double intérêt pronostique et thérapeutique chez les patientes atteintes de cancer du sein (Pons, 1985; Lahlaidi, 1986).

1-6-Les moyens de fixation du sein:

les moyens de fixation du sein sont peu développés et ne suffisent pas à

maintenir la position des seins. Aucun muscle n'existe à cet effet. Les moyens sont (Chenafa, 2020):

- La peau mammaire
- Les ligaments suspenseurs des seins « ligament de Cooper »:
 - Septums fibreux unissant les fascias pré et rétro-mammaire
 - Cloisonnent les graisses pré et rétro-mammaire et la glandes mammaire en lobes.

1-7-Rapports:

- La glande mammaire est encapsulée par les fascias pré et rétro-mammaire dédoublement du fascia superficiel du thorax.
- Elle est en rapport en arrière avec De la superficie à la profondeur (Chenafa, 2020):
 - l'espace rétro mammaire : celluleux adipeux permettant le glissement de la glande.
 - le muscle grand pectoral: engainé par son aponévrose.
 - Le muscle petit pectoral.
 - Le gril costal avec les muscles intercostaux.
 - la plèvre et le poumon.

1-8- Vascularisations:

1-8-1-Vascularisation artérielle:

La vascularisation artérielle provient de trois troncs artériels (Houdebine, 1993) (figure 08):

- **L'artère thoracique interne:**

- artère principale issue de la subclavière ; aborde par ses collatérales les 2ème, 3ème, 4ème espaces intercostaux et la face postérieure de la glande.
- Elle vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.

- **L'artère axillaire:** vascularise la glande par:

- **l'artère thoracique latérale et ses branches collatérales.**

- Elle aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure.

- **L'artère thoraco-acromiale:** donne des rameaux thoraciques

- **Les artères intercostales:** se ramifient le long du grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure.

- La Distribution S'effectue Par:

- **Des rameaux profonds:** qui pénètrent l'épaisseur de la glande, se ramifient entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire péri-acineux.
 - **Des rameaux superficiels:** ou cutanés très denses avec de nombreuses anastomoses entre eux et avec la circulation thoracique de voisinage.
- Autour de l'aréole et à partir des vaisseaux principaux.
- La vascularisation s'organise en anneau autour de l'aréole à partir de branches dirigées vers le mamelon
 - Et radiaire vers la périphérie.

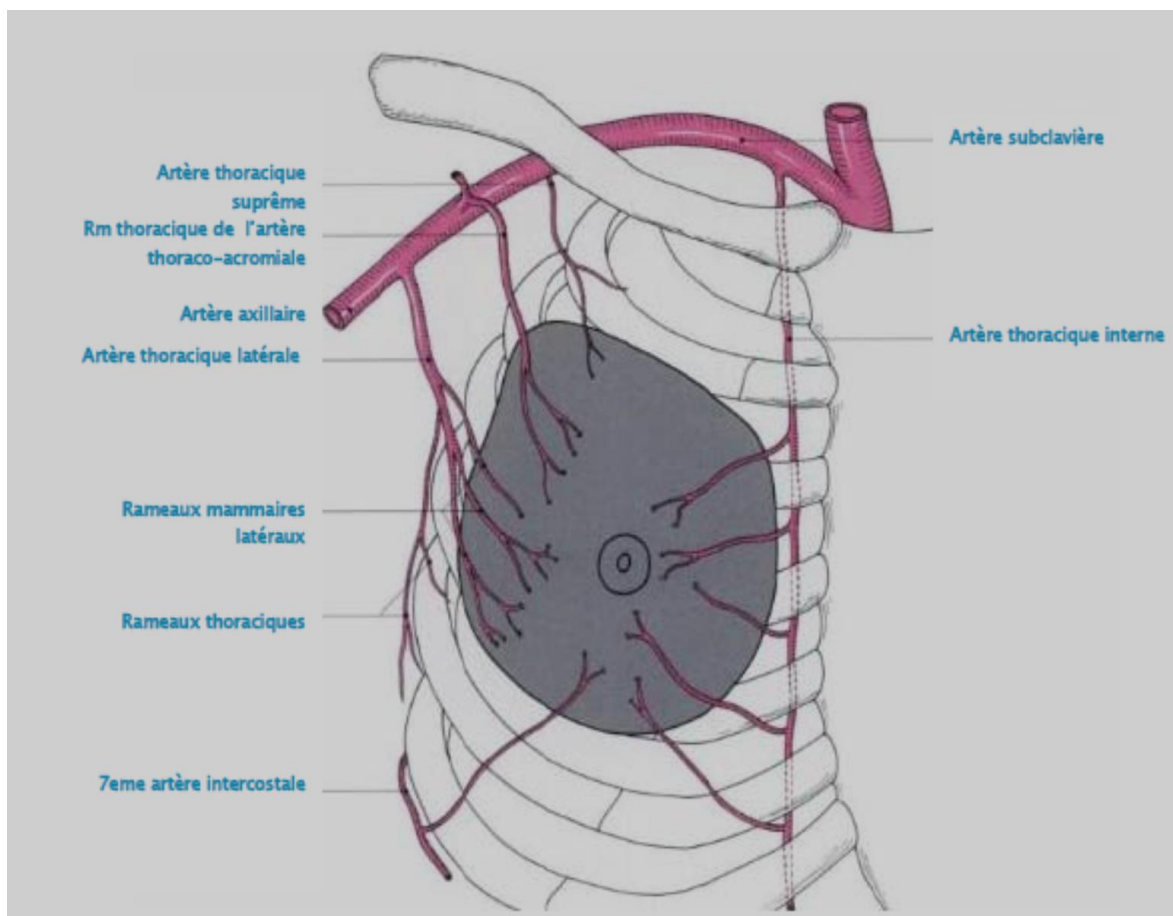


Figure 08: vascularisation artérielle du sein (Brahimi, 2009).

1-8-2-vascularisation veineuse (figure 08) (chenafa, 2020):

- Le réseau veineux profond assure un drainage vers:
- **Les veines thoraciques internes**
 - **La veine axillaire**
 - **Les veines intercostales**

➤ Le réseau superficiel péri-aréolaire et pérिमamelonnaire constitue le réseau de Haller.

- particulièrement visible chez la gestante et la lactante.
- Tributaire des veines superficielles des régions voisines.

1-8-3-Drainage lymphatique:

➤ **Les réseaux lymphatiques d'origines** (Chenafa, 2020):

- Le réseau sous-aérolaire.

- Le réseau cutané: Il existe un double réseau :

- le plexus superficiel ou dermique.
- le plexus profond ou sous dermique. Ce réseau communique avec celui des territoires voisins.

Il y a deux types de collecteurs (Chenafa, 2020):

❖ Les collecteurs principaux se dirigent vers les ganglions axillaires.

❖ Les collecteurs accessoires se dirigent vers les voie sus claviculaire, la voie mammaire interne et vers le sein opposé.

- Le réseau glandulaire: Il existe un réseau superficiel et un réseau profond anastomosés. Ils se drainent vers deux types de collecteurs : certains suivent les galactophores se jettent dans le plexus sous aréolaire et d'autres quittent la glande par sa périphérie. Les collecteurs se drainent vers les nœuds axillaires et nœuds mammaires internes.

➤ **Les collecteurs lymphatiques:** Il existe trois voies de drainage lymphatique leurs importance est capitale en matière d'extension des cancers du sein (Jaba, 2016):

- **Nœuds axillaires:** avec 2 voies de drainage :

- Principale : vers le groupe pectoral, au niveau de la fosse axillaire.
- Accessoire : vers les nœuds apicaux.

- **Nœuds para-sternaux:** drainent la partie médiale de la glande.

- **Nœuds supra-claviculaires:** drainent la partie supérieure de la glande.

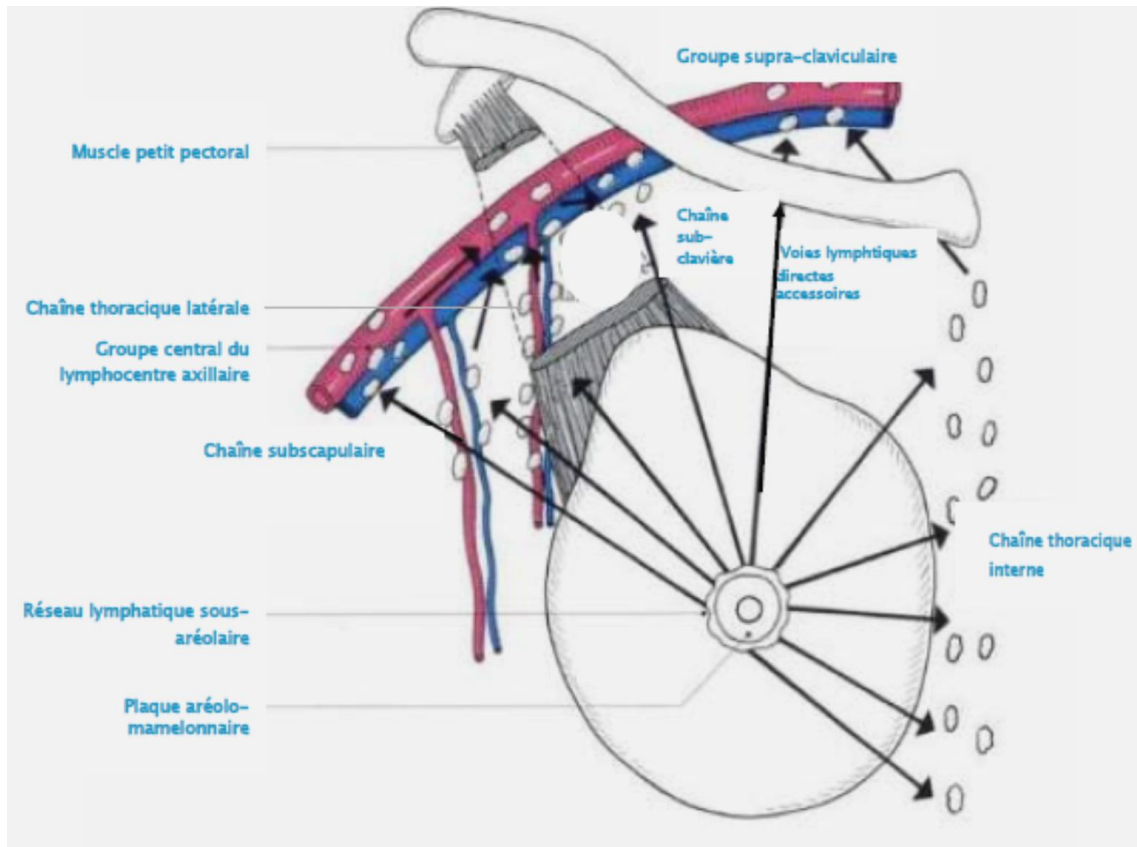


Figure 09: lymphatiques du sein coupe horizontale (Brahimi, 2009).

1-9-Innervations:

Deux groupes de nerfs (Chenafa, 2020):

- Nerfs superficiels, cutanés issus des plexus cervical, brachial et des nerfs intercostaux.
- Nerfs profonds qui suivent le trajet des vaisseaux dans la glande
- Tous ces nerfs envoient de nombreuses ramifications vers l'aréole et le mamelon, zones extrêmement sensibles.

1-10- Physiologie du sein:

Les glandes mammaires existent dans les deux sexes, mais elles ne sont pas fonctionnelles chez le mâle. Dans le sein de la femme pubère, elles prennent l'aspect de glande en grappes tubuloacineuses, Leur développement chez la femelle se fait en quatre phases successives (Poirier, 1999) (figure 10):

1-10-1- Au cours de la vie embryonnaire:

Dans la phase embryonnaire la différenciation de la glande mammaire est an hormonale avec formation de bourgeons tubulaires. Et à la naissance, elle reste

rudimentaire et elle n'est constituée que de dix à quinze canaux galactophores enfouis dans le mésenchyme (Poirier, 1999).

1-10-2- Au cours de la phase prépubèrtaire:

Dans la phase pré pubertaire la croissance de la glande mammaire est limitée, qui porte à la fois sur les structures tubulaires qui se ramifient et sur le tissu conjonctivo-adipeux qui s'accroît (Poirier, 1999).

1-10-3- Au cours de la puberté:

Dans la phase pubertaire le développement de la glande mammaire est important sous l'influence conjuguée des œstrogènes et la progestérone.

La croissance des canaux est due aux œstrogènes. Les ramifications de canaux progressent dans un tissu adipeux de plus en plus abondant. A leur extrémité, sous l'influence de l'action conjuguée des œstrogènes et de la progestérone se forment des culs de sac sécrétoires, les acini (Poirier, 1999).

La glande mammaire conserve cette structure tout au long de l'activité sexuelle, avec toute fois des modifications liées aux variations cycliques des taux des hormones sexuelles hypophysaires et ovariennes. On observe en effet un accroissement des canaux mammaires au cours de la seconde phase du cycle ovarien, comme si la glande mammaire se préparait à chaque cycle à une éventuelle gestation (Poirier, 1999).

1-10-4- Au cours de gestation:

Pendant la gestation, la glande mammaire atteint son plein développement les extrémités de chacun des canaux s'élargissent en alvéoles creuses, dont les cellules vont élaborer le lait. Ici encore, la mammogénèse dépend de l'action d'un complexe hormonale:

- Des stéroïdes sexuels, œstrogènes et progestérone; les œstrogènes provoquent une activité mitotique intense qui conduit à une expansion des canaux galactophores, mais la synergie œstrogènes et progestérone est nécessaire à l'obtention de la réponse lobuloacineuse typique de la glande mammaire de gestation.
- Les hormones lactogènes: HLP et GH mais surtout la prolactine, qui peut en l'absence de tout stéroïde ovarien, induire à elle seule une mammogénèse (alors que l'inverse n'est pas vrai). D'autres substances responsables de la multiplication cellulaire (insuline, glucocorticoïdes, EGF) interviennent sur le tissu mammaire sensibilisé par les hormones sexuelles (Poirier, 1999).

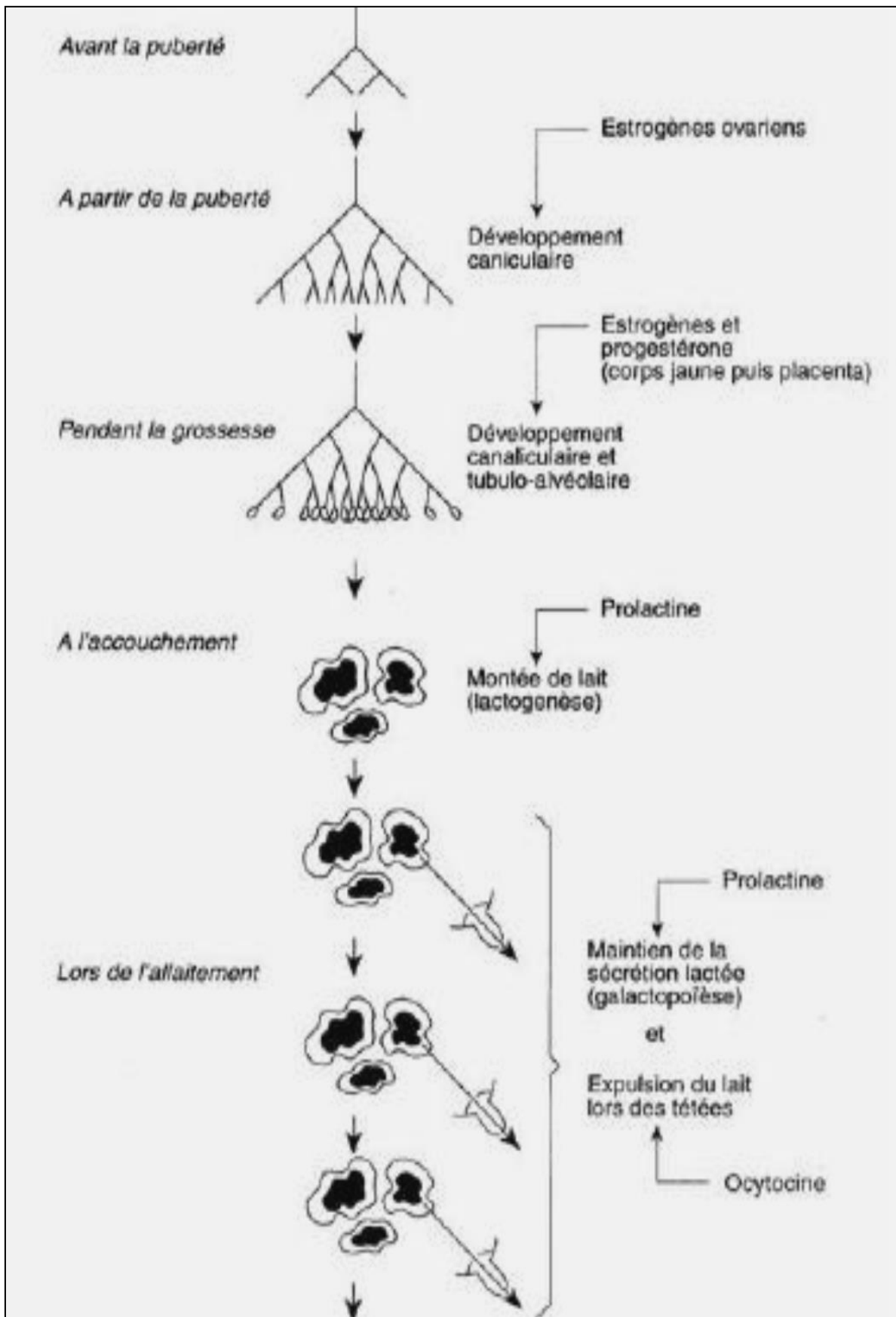
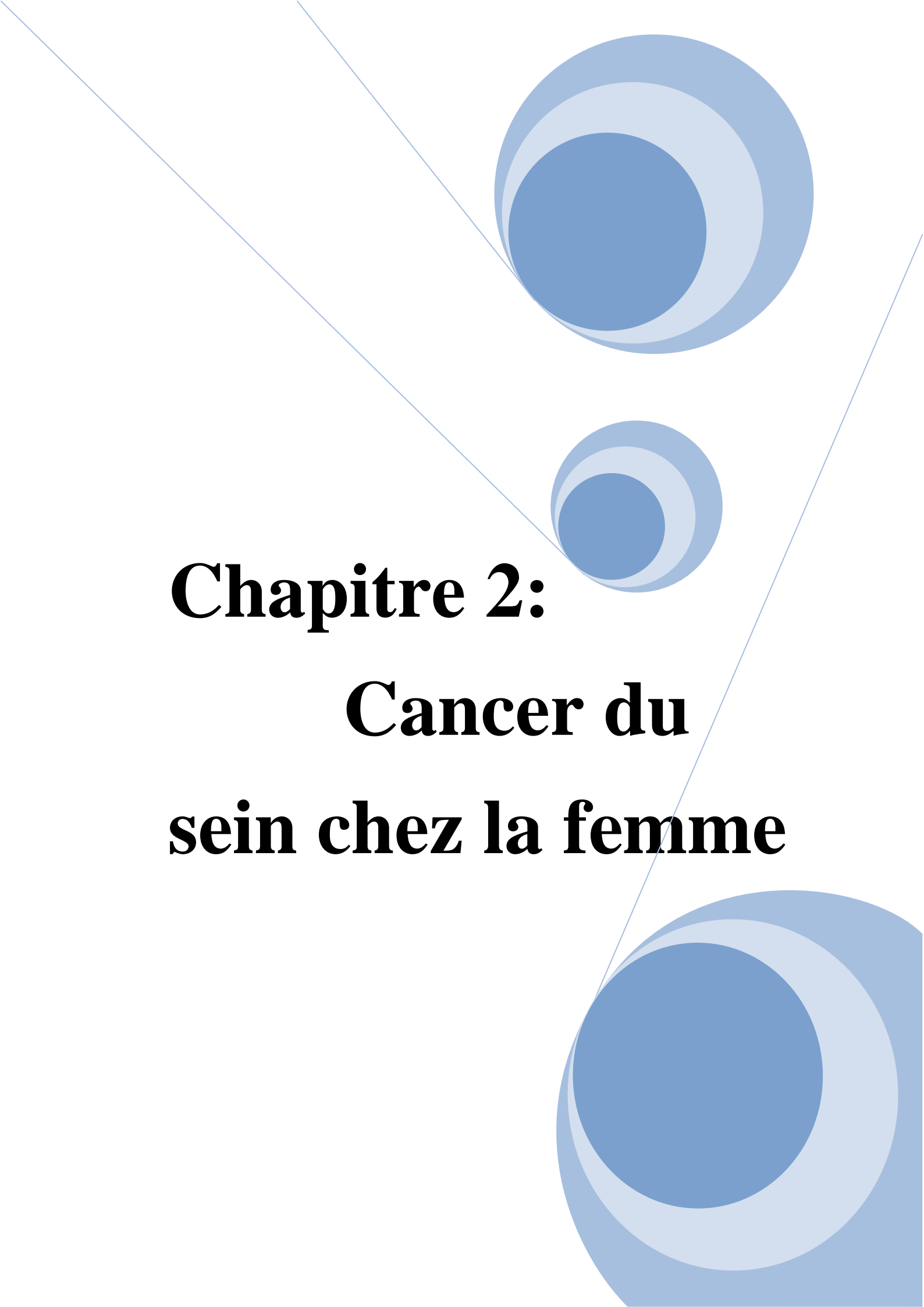


Figure 10: diagramme des modifications des glandes mammaires au cours de la vie de la femme (Poirier, 1999).

The background features a decorative graphic consisting of three overlapping blue circles of varying sizes, arranged vertically. Two thin, light blue lines intersect at the top center and extend downwards, forming a wide 'V' shape that frames the central text. The circles are composed of concentric layers of different shades of blue, creating a 3D effect.

Chapitre 2:
Cancer du
sein chez la femme

1-Cancer:

Le cancer est un Ensemble de cellule indifférenciée qui, échappant au contrôle de l'organisme, se multiplie indéfiniment, envahissent les tissus voisins en les détruisant, et se répandent dans l'organisme en métastase (tumeur maligne) (Hammouche et Hammiche, 2017).

Le cancer peut atteindre tous les organes et tous les tissus. Quelle qu'en soit la localisation, la cellule cancéreuse présente des anomalies caractéristique, reconnaissable au microscope. Le tissu cancéreux a une structure anarchique profondément modifiée par rapport au tissu d'origine et il envahit les tissus voisins. Il se dissémine à distance par voie sanguine ou lymphatique (métastases) (Hammouche et Hammiche, 2017).

2-cancer du sein:

La notion de "Cancer du sein" relève d'une nomenclature générique qui fait référence à tout un ensemble de proliférations néoplasiques de la glande mammaire qui diffèrent tant du point de vue histologique qu'en ce qui concerne leur comportement évolutif (Razali, 2018).

Le terme de "cancer du sein" ne désigne que les tumeurs malignes, potentiellement agressives, du sein tandis que le terme de "tumeur du sein" désigne à la fois les tumeurs malignes et bénignes (Hachana, 2009).

Le cancer du sein est un cancer touchant la glande mammaire de la femme, principalement sous la forme d'un adénocarcinome (cancer du tissu glandulaire), parfois sous la forme d'un sarcome (cancer du tissu conjonctif) (Hammouche et Hammiche, 2017).

La majorité du cancer prennent naissance dans les canaux galactophoriques ; Si la prolifération des cellules cancéreuses reste dans les canaux on parle de « cancer in situ » ou « intra canalaire » en revanche si les cellules sortent de la paroi des canaux, on parle de « cancer infiltrant » (Razali, 2018).

Comme pour l'ensemble des cancers, en l'absence de traitement les cellules cancéreuses prolifèrent et vont se disséminer tout d'abord dans les vaisseaux lymphatiques de la région sous le bras et au-dessous de la clavicule, puis dans d'autres organes (foie, poumons) les répercussions sont alors plus dramatiques (Razali, 2018).

3- Processus de la cancérogénèse mammaire:

La carcinogénèse mammaire est un phénomène complexe et multifactoriel dans les formes héréditaires comme dans les formes sporadiques (Brahimi, 2009).

3-1- Etapes de la cancérogénèse mammaire (Les mécanismes de la cancérisation):

Le cancer du sein, comme tous les cancers, résulte d'altérations génétiques et épigénétiques affectant des cellules normales. Par la suite, ces changements touchent non seulement les cellules malignes mais peuvent également atteindre les cellules qui interagissent avec la tumeur telles que les cellules immunitaires, vasculaires et stromales (Osborne *et al.*, 2004). La plupart des modifications génétiques sont acquises, et ne sont présentes que dans les cellules malignes, on parle alors de cancers du sein sporadiques. Dans seulement 10% des cas, ces altérations génétiques sont héritées et prédisposent les individus à développer ce type de cancer (Hanahan *et al.*, 2000).

Dans tous les cas, ces événements permettent aux cellules d'acquérir un certain nombre de caractéristiques : autonomie vis-à-vis des signaux de croissance cellulaire, insensibilité aux signaux inhibiteurs de croissance cellulaire, évasion du système de mort cellulaire programmée (apoptose), capacité à maintenir l'angiogénèse, potentiel de réplication illimité et capacité d'invasion tissulaire (potentiel métastatique) (Hanahan *et al.*, 2000).

La cancérogénèse se réalise en plusieurs étapes dont certaines sont irréversibles, d'autres réversibles (figure 11) (Aude, 2016):

3-1-1- Initiation:

C'est la première phase. Dans cette étape, l'ADN est altéré par un cancérogène génotoxique dit initiateur. Elle ne concerne qu'une seule cellule et ce phénomène est irréversible. Elle rend la cellule immortelle. Les cellules endommagées (initiées) échappent au contrôle normal de division cellulaire. Les agents génotoxiques initiateurs peuvent être chimiques (les plus nombreux), biologiques (virus, parasites) ou physiques (radiations ionisantes, UV) (Aude, 2016).

3-1-2- Promotion:

Au cours de cette deuxième étape, la cellule acquiert par mutations successives les caractéristiques qui lui permettent de créer une cellule cancéreuse, cellule mère de

la tumeur. Ces étapes peuvent être réversibles et sont modulées par de nombreux facteurs immunitaires et hormonaux dont le pouvoir promoteur varie d'un facteur à un autre. Cette étape aboutit à la formation d'une lésion précancéreuse (Razali, 2018).

3-1-3-Progression:

Correspond à la période au cours de laquelle les phénomènes amorcés vont évoluer vers un état d'irréversibilité. A ce stade, il y a émergence et croissance d'une tumeur maligne. Cette phase correspond à l'acquisition de l'indépendance de la croissance tumorale et de l'expression phénotypique de la malignité. La cellule a totalement échappé aux mécanismes de régulation gérés par l'organisme, des événements génétiques comme les translocations, les recombinaisons, les remaniements génétiques et un nombre important de mitoses instaurent une grande instabilité génomique qui s'accroît avec le temps et aboutit à une sélection de clones de plus en plus diversifiés (Solomon, 1991).

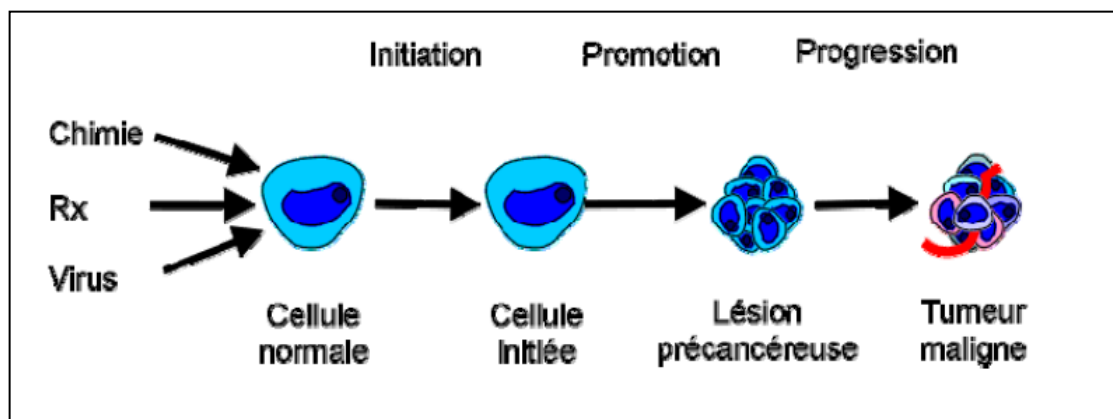


Figure 11: Etapes de la cancérogénèse (Bicar, 2018).

On suppose que l'initiation du cancer du sein est le résultat d'une prolifération cellulaire incontrôlée et/ou d'un processus d'apoptose aberrant qui seraient la conséquence d'une accumulation d'altérations génétiques entraînant l'activation de proto-oncogènes et l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur (Preston, 1990).

Ces altérations génétiques peuvent être germinales (et transmissibles), ou acquises; dans ce dernier cas, elles pourraient être causées par des expositions à des carcinogènes environnementaux, qu'ils soient physiques, chimiques, ou biologiques. Parallèlement à l'accumulation de ces altérations génétiques, l'épithélium mammaire normal progresserait vers des lésions prolifératives bénignes et atypiques, puis vers le carcinome in situ, pour aboutir enfin à une tumeur invasive (Burstein, 2004).

3-2- Les gènes impliqués dans la cancérogénèse mammaire:

Il existe trois familles de gènes impliquées dans la cancérogénèse mammaire:

- ✓ Oncogènes: Ils peuvent schématiquement se définir comme des gènes normaux dominants dont l'activité excessive confère à la cellule concernée un avantage prolifératif sélectif. Les mécanismes chromosomiques impliqués dans l'activation excessive d'un oncogène peuvent être: une translocation, une mutation ponctuelle, une amplification génique et une surexpression (Bertucci *et al.*, 2003).
- ✓ Les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes): sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction biallélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction (Aude, 2016).
- ✓ Gènes de maintien de l'intégrité: Des agents pathogènes (rayons X, UV, hydrocarbures) peuvent entraîner des lésions ponctuelles de l'ADN (cassure d'un brin, délétion, mutation d'une base). Les gènes de maintien de l'intégrité codent pour un complexe multi-fonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome (MSH2, MSH6.). En cas d'anomalies, différents systèmes de réparation sont mis en place (BRCA1, rad50, MLH-1). S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose (Aude, 2016).

L'altération des deux allèles de ces gènes conduit à une susceptibilité accrue aux cancers, par instabilité génétique (accumulation de mutations conduisant à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation d'anti-oncogènes) (Aude, 2016).

Des mutations impliquant ces trois familles de gènes sont présentes dans la majorité des cancers. Ces lésions peuvent être d'origine environnementale, sous l'effet notamment d'agents initiateurs, ou au contraire d'origine génétique (Aude, 2016).

- ✓ La genèse du cancer mammaire est le résultat des mutations de gènes qui assurent la régulation de la prolifération cellulaire et la réparation de l'ADN. Trois gènes semblent particulièrement concernés par les mutations. Les gènes « Breast Cancer 1 » (BRCA1) et « Breast Cancer 2 » (BRCA2), impliqués dans la prédisposition génétique des cancers du sein et de l'ovaire, et le gène «Ataxia-telangiectasia-mutated» (ATM), dont la forme mutée cause l'instabilité génomique (Bartsch *et al.*, 2007). Un certain nombre d'oncogènes et de gènes suppresseurs des tumeurs semblent impliqués dans la

progression du cancer du sein. Le gène p53 qui est un facteur de transcription régulant certaines fonctions cellulaires importantes comme la mitose ou la mort programmée, est muté dans 20% à 40% des Cancer du sein (Bartsch *et al.*, 2007; Silbernagl et Despopoulos, 2008). Il a été suggéré que le développement du Cancer du sein implique l'inactivation du gène BRCA1 dans les précurseurs des cellules épithéliales du sein, avant la prolifération et la différenciation induites par les œstrogènes qui accompagne la puberté (Loizidou *et al.*, 2007).

4-processus métastatique:

Historiquement, le terme métastase, du grec metastasis « je change de place », est apparu au XVI^e siècle pour désigner les tumeurs secondaires à une tumeur primitive (François *et al.*, 2012). Le processus métastatique est actuellement défini comme « une dissémination de cellules néoplasiques dans un site secondaire (ou de plus grand ordre) non contigu et distant, au sein duquel ces cellules prolifèrent pour former une masse extravasculaire de cellules incomplètement différenciées » (Grillet *et al.*, 2016).

Issues de la tumeur primitive, les métastases sont des foyers secondaires, et dont le développement se réalise à distance. Cette dissémination des cellules malignes dépend principalement, d'une part de l'instabilité génotypique et donc phénotypique de ces cellules, et d'autre part de l'incapacité du système immunitaire à réaliser la neutralisation des cellules tumorales (Nait Behloul, 2018).

Le processus métastatique correspond à un phénomène séquentiel, requérant un certain nombre d'étapes successives qui sont, pour la cellule tumorale, autant de barrières à lever (figure 12) (Aude, 2016).

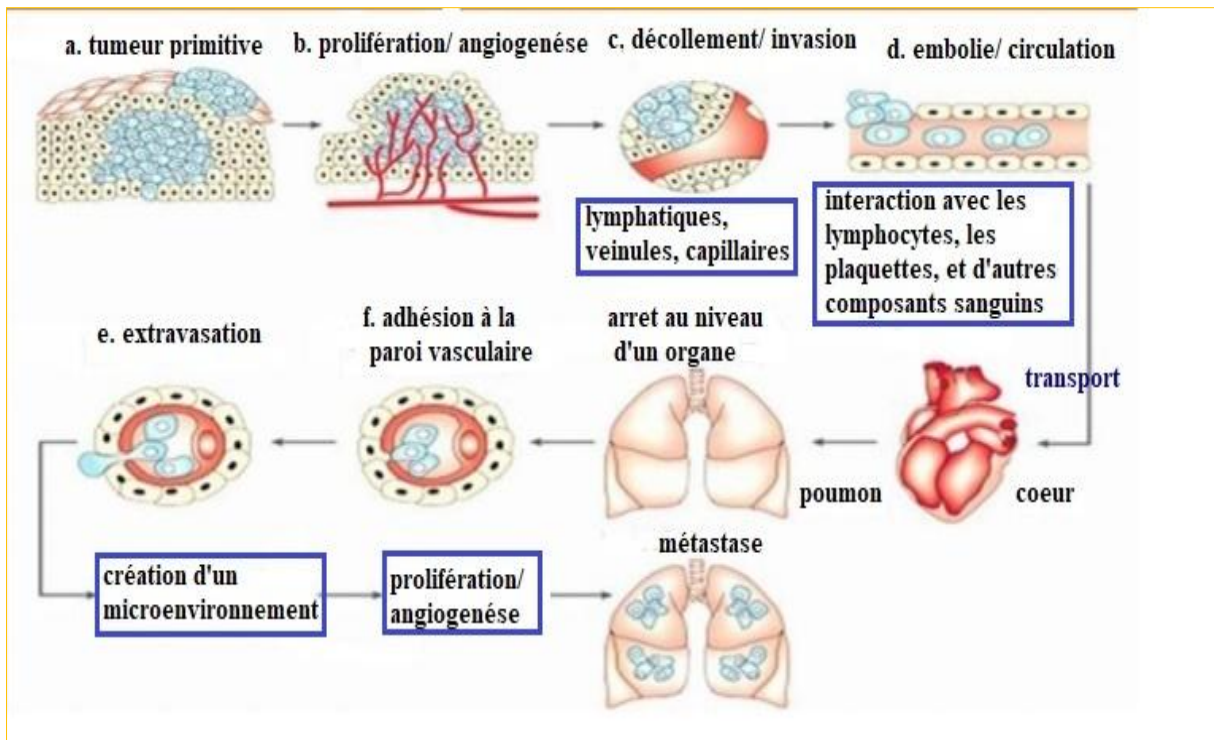


Figure 12: Principales étapes de la formation d'une métastase (Nait Behloul, 2018).

Le phénomène de dissémination métastatique commence par l'invasion locale des tissus environnants jusqu'à la rencontre d'un vaisseau sanguin ou lymphatique, on parle alors d'intravasation. Les cellules tumorales sont ainsi disséminées vers des tissus cibles distants, où elles adhèrent aux cellules endothéliales afin de retraverser la paroi des vaisseaux par extravasation. Durant toutes ces étapes les cellules tumorales doivent également échapper au système immunitaire de l'hôte. Si les cellules tumorales parviennent à franchir toutes ces étapes elles pourront alors proliférer dans l'organe et ainsi développer une tumeur secondaire (Talmadge et Fidler, 2010).

Invasion: met en jeu des molécules d'adhésion telles que les cadhérines et les intégrines, et des protéases capables de dégrader la matrice extracellulaire.

Migration des cellules tumorales est nécessaire à la signature de leur phénotype invasif. Une phase critique est le passage des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses (Mego *et al.*, 2010). Cette transition aboutit à l'expression de marqueurs mésenchymateux (Nait Behloul, 2018).

Métastases du cancer du sein: De nombreuses cellules incluant les fibroblastes, les cellules immunitaires, les cellules endothéliales et les cellules murales des vaisseaux sanguins et lymphatiques forment un microenvironnement approprié à la croissance tumorale ainsi qu'à la progression métastatique. Les cellules malignes sont

en interaction constant avec ces cellules et semblent influencer l'établissement de cet environnement favorable (Nait Behloul, 2018).

Ainsi l'on retrouve des sites préférentiels de métastases du cancer du sein. La dissémination métastatique du cancer du sein se fait principalement via les néovaisseaux lymphatiques. Dans ce cas les chaînes ganglionnaires sont rapidement envahies avec des localisations au niveau des ganglions axillaires, mammaires internes, susclaviculaires et ceux de la région du cou, et un envahissement régional peut aboutir à l'atteinte de la paroi thoracique, a distance du foyer primitif il va y avoir l'apparition des foyers secondaires au niveau des poumons, du foie, du sein controlatéral, ou encore du cerveau (figure 13) (Nait Behloul, 2018).

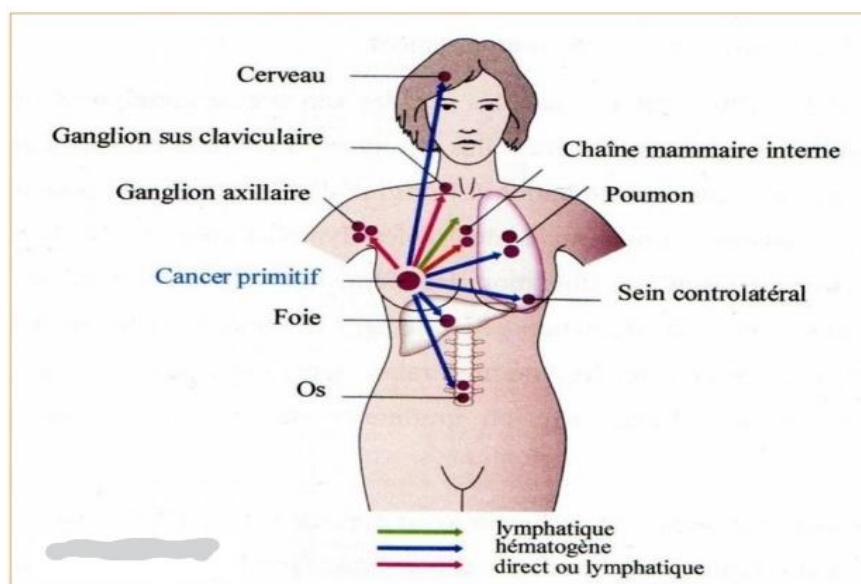


Figure 13: Principaux sites métastatiques du cancer du sein (Nait Behloul, 2018).

Toutefois, la localisation des métastases dépend d'autres facteurs que le flux sanguin, en effet un autre site préférentiel du cancer du sein est l'os. Parmi les autres facteurs impliqués notons l'importance de l'adressage (homing) dû à l'expression par les cellules tumorales de molécules d'adhérence qui leur permettent de se localiser spécifiquement dans certains tissus, probablement que le microenvironnement spécifique à chaque tissu est plus ou moins favorable à la croissance des cellules tumorales (Gligorov *et al.*, 2010). Ces affinités reposent en partie sur les interactions des chimiokines 1 et de leurs récepteurs exprimés par les cellules cancéreuses tels que

CXCR4 et CCR7 à des chémokines 2 dont la sécrétion est élective au niveau des sites métastatiques (Boriani *et al.*, 1998).

5-Les marqueurs tumoraux:

Les marqueurs tumoraux sont des substances, souvent des protéines, qui sont produites par le tissu cancéreux lui-même ou parfois par le corps en réponse à la croissance du cancer. Certaines de ces substances peuvent être détectées dans le sang, l'urine et les tissus, ces marqueurs peuvent être utilisés, avec d'autres tests et procédures (imagerie médicale...), pour aider à détecter et à diagnostiquer certains types de cancer, à prédire et à surveiller la réponse d'une personne à certains traitements et détecter les récives (Labac,2020).

Le cancer du sein a la particularité que deux de ses facteurs pronostiques et prédictifs, nominalement les récepteurs hormonaux (RH) et l'oncoprotéine HER-2, sont dans le même temps des cibles thérapeutiques et demeurent, malgré les progrès récents liés aux signatures multigéniques, la clé de voute du pronostic et des choix thérapeutiques (Jacot *et al.*, 2020).

5-1- Les récepteurs hormonaux:

L'œstrogène et la progestérone sont deux hormones femelles qui peuvent favoriser la croissance de certaines cellules, dont celles du cancer du sein. Les récepteurs d'œstrogènes et de progestérone sont situés à l'intérieur ou à la surface des cellules normales du sein et de certains types de cellules du cancer du sein. C'est sur ces récepteurs que les hormones se fixent aux cellules. Une fois qu'elles s'y sont fixées, les hormones peuvent affecter le comportement ou la croissance des cellules (Aude, 2016).

Connaître le statut des récepteurs hormonaux de la tumeur aide les médecins à prévoir (Aude, 2016):

- ✓ La qualité probable de la réaction du cancer du sein à l'hormonothérapie.
- ✓ Le comportement possible de la tumeur.
- ✓ D'autres traitements qui pourraient être efficace.

5-1-1- Récepteurs aux œstrogènes (ER):

Les ER appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires, facteurs de transcription dépendant d'un ligand pour la régulation de l'expression de gènes qui contribuent à la croissance, à la différenciation et au métabolisme (Khan *et al.*, 1998).

a) Rôle des ERs dans le développement des lésions carcinomateuses de la glande mammaire:

L'expression de l'ER α est de l'ordre de 10% à 20% au niveau des cellules épithéliales luminales lobulaires dans les tissus sains. Il est important de noter que les cellules épithéliales qui expriment ER α dans la glande mammaire normale chez la femme ainsi que chez la souris femelle ne sont pas les cellules qui prolifèrent. Cependant, cette propriété se perd lorsque les cellules deviennent cancéreuses. En effet, dans le cas des cellules cancéreuses celles qui prolifèrent vont aussi exprimer ER α (Khan *et al.*, 1998) (figure 14).

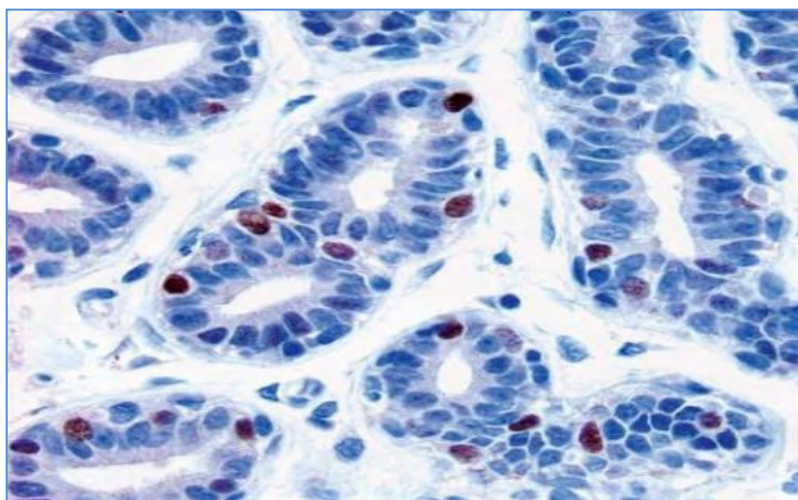


Figure14: Expression d'ER α dans la glande mammaire : Photographie d'un lobule non tumoral et au repos de la glande mammaire au grossissement x400. Le tissu a été traité par immunohistochimie avec un anticorps anti-ER α (1D5, Dako) révélé en brun par la diaminobenzidine (DAB) (Collins *et al.*, 2007).

Dans les lésions d'hyperplasie, l'expression de l'ER α augmente en particulier lorsqu'elles sont associées à des atypies (Roger et al, 2000). Elle augmente aussi dans le CIS de bas grade. Cette augmentation d'ER α est à l'origine d'une plus grande sensibilité aux œstrogènes et d'un plus grand risque de développer un cancer (Osborne *et al.*, 1998).

Au contraire d'ER α , l'expression d'ER β est plus faible dans le CIS de bas grade que dans l'hyperplasie. Cependant, l'expression des deux ER diminue voire disparaît dans le CIS de haut grade (Roger *et al.*, 2001). Dans les carcinomes invasifs, ER α est exprimé dans 50 à 80% des cas et l'expression d'ER β est diminuée par rapport au tissu normal (Palmieri *et al.*, 2002). D'ailleurs, dans les lignées de cancers du sein le KOER β est à l'origine, comme dans les tissus sains, d'une augmentation de la prolifération cellulaire qui s'accompagne d'une augmentation de l'expression de la cycline A2 et une diminution de l'expression de p21/WAF (cyclindependent kinase inhibitor 1) (Treeck *et al.*, 2010). Il est donc proposé chez l'homme comme chez la souris que ER β puisse jouer un rôle protecteur dans les tumeurs du sein en inhibant la prolifération et aussi l'invasion (Behrens *et al.*, 2007; Williams *et al.*, 2008).

b) Évaluation de la présence d'ER α :

Actuellement, seul ER α est détecté en routine par immunohistochimie (IHC). Cette méthode est spécifique et sensible. De plus, elle présente l'avantage de pouvoir s'effectuer sur des prélèvements inclus en paraffine. Dans les carcinomes invasifs, dits positifs pour le récepteur aux œstrogènes (ER α +), la proportion de cellules carcinomateuses marquées varie de 1% à 100%. Cliniquement, une tumeur est considérée ER α + dès que $\geq 1\%$ des cellules carcinomateuses sont marquées (Harvey *et al.*, 1999).

Les pathologistes ont observé en microscopie optique un marquage du noyau des cellules carcinomateuses. Les autres cellules présentes dans ou autour de la tumeur tels que les fibroblastes, adipocytes, lymphocytes ne sont pas marquées. Le ER α est un facteur pronostique thérapeutique incontournable puisque seuls les carcinomes ER α + vont répondre aux thérapeutiques anti-œstrogènes (Schiff *et al.*, 2010).

De plus, il y a une relation directe entre la réponse à l'hormonothérapie et le pourcentage de cellules positives pour ER α dans une tumeur. Enfin, même les tumeurs qui présentent un pourcentage très faible de cellules ER α + montrent un bénéfice pour ces thérapeutiques en comparaison avec les tumeurs complètement négatives (Harvey *et al.*, 1999).

5-1-2-Évaluation de la présence de récepteur à la progestérone (RP):

Le RP est lui aussi évalué en routine par un examen IHC. Etant régulé par le ER α

sa présence témoigne le plus souvent d'un ER α fonctionnel (Clarke, 2003). Le PR est exprimé dans 60 à 70 % des cancers du sein. Dans les carcinomes, la proportion de cellules carcinomateuses positives varie de 1% à 100%. On observera en microscopie optique un marquage du noyau des cellules carcinomateuses. Les autres cellules présentes dans ou autour de la tumeur tels que les fibroblastes, adipocytes, lymphocytes ne sont pas marquées (Lakhani *et al.*, 2012).

Là aussi il y a une corrélation directe entre le niveau d'expression du PR et la réponse aux traitements hormonaux. Malgré le fait que l'expression du PR dépend de celle d'ER α , ils ne sont pas toujours exprimés simultanément dans les carcinomes. Quatre combinaisons sont donc observables : le phénotype [ER α +, PR+] est le plus fréquent (70%) et est associé avec la meilleure réponse thérapeutique, les carcinomes négatifs pour ER α et PR [ER α -, PR-] représentent 25% des tumeurs et ne répondent pas aux thérapeutiques hormonales (Lakhani *et al.*, 2012).

Les deux autres phénotypes [ER+, PR-] et [ER-, PR+] montrent des réponses intermédiaires (Lakhani *et al.*, 2012).

5-2- Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2):

Le récepteur HER2 est présent à la surface des cellules normales où il participe à la croissance et à la différenciation cellulaire (Aude, 2016).

Le gène HER2 est localisé sur le chromosome 17 et il code pour un récepteur à tyrosine kinase transmembranaire. Le gène est amplifié dans 15% des carcinomes primitifs invasifs du sein et cette amplification est corrélée avec une augmentation de l'expression de la protéine (Aude, 2016).

L'état de HER2 est évalué par immunohistochimie et par FISH (Fluorescent Hybridation in Situ) qui permettent l'orientation thérapeutique et l'hybridation chromogénique in situ (CISH) à laquelle on a parfois recours comme alternative à la FISH (Aude, 2016).

Les cancers positifs pour HER2 vont répondre positivement à des thérapies qui le ciblent spécifiquement tels que l'anticorps monoclonal anti-HER2, le trastuzumab et l'inhibiteur de thyrosine kinase, le lapatinib (Epstein, 2010; Baselga *et al.*, 2012).

Les tumeurs HER2 positives sont plus agressives et tendent à se développer et à se propager plus rapidement que les tumeurs qui produisent HER2 en quantité normale. Elles sont souvent associées à un plus haut grade de malignité (Aude, 2016).

5-3- Le Carbohydre Antigen 15-3 (CA 15-3):

Le CA 15-3, aussi appelé Carbohydre Antigen 15-3, est le marqueur sérique le plus utilisé dans le cancer du sein. Historiquement, le dosage du CA 15-3 a été mis au point en 1985 par l'équipe de Tobias et al (Tobias *et al.*,1985) à partir des travaux de Hilkens (Hilkens *et al.*,1984). Il est défini par son immuno réactivité avec deux anticorps monoclonaux (AcM) (Aude, 2016):

- ✓ L'AcM 115 D8 dirigé contre la membrane du globule graisseur du lait humain,
- ✓ L'AcM DF3 dirigé contre la membrane de cellules humaines de cancer du sein.

Le CA 15-3 n'est spécifique ni de cancer, ni d'organe. Une concentration de CA 15-3 supérieure aux valeurs usuelles a été observée chez 2 à 7 % des sujets sains. Différentes pathologies bénignes (mammaires, hépatopathies bénignes, broncho-pneumopathies, pathologies digestives inflammatoires, pathologies endocrines et maladies auto-immunes) peuvent s'accompagner d'une discrète élévation du CA 15-3 (Aude, 2016).

5-3-1- le Rôle:

- **Activer le système d'oncogènes ras**, en augmentant le pouvoir tumorigène de certains cancers murins. L'expression du gène MUC-1, bien plus élevée dans les carcinomes, n'est pas restreinte aux tumeurs d'origine épithéliale (Pichon, 1998).
- **Servir de ligand à l'ICAM-1** (Inter Cellular Adhesion Molecule 1), molécule d'adhérence cellulaire, et faciliter ainsi l'attachement des cellules tumorales à l'endothélium vasculaire. Cette interaction est probablement cruciale pour la diffusion métastatique par voie sanguine. Parallèlement, elle peut aussi bloquer le récepteur ICAM des lymphocytes cytotoxiques et d'autres types de cellules impliquées dans la réaction inflammatoire combattant la tumeur (Regimbald *et al.*,1996).
- **Jouer un rôle immunosuppresseur** en bloquant l'accès des cellules LAK (Lymphokine Activated Killer) aux antigènes de surface, l'activation des lymphocytes T, la sécrétion de cytokines et la prolifération des lymphocytes T activés et peut-être même en induisant leur apoptose (Fung et Longenecker, 1991).

Cette observation est à rapprocher de la valeur pronostique péjorative d'un taux élevé de CA 15-3, qui possède une action dépressive sur les défenses immunitaires (Fung et Longenecker , 1991).

5-3-2- le dosage:

La plupart des méthodes actuelles de dosage sont des techniques immunométriques de type « sandwich » utilisant l'AcM 115D8 (comme anticorps de capture, fixé sur un support) et l'AcM DF3 (comme anticorps de révélation, lié à un traceur). Historiquement, la technique de référence était de type IRMA (ImmunoRadioMetric Assay) utilisant un anticorps de révélation marqué à l'iode 125 (125I). La technique IRMA tend à présent à être remplacée par des techniques « froides » (sans isotope radioactif) basée sur l'immunofluorescence (Fung et Longenecker, 1991).

6- Les différents types de cancer du sein:

Il existe globalement deux grands groupes : «les cancers in situ» et «les cancers infiltrants» (figure 15) (Bicar, 2018).

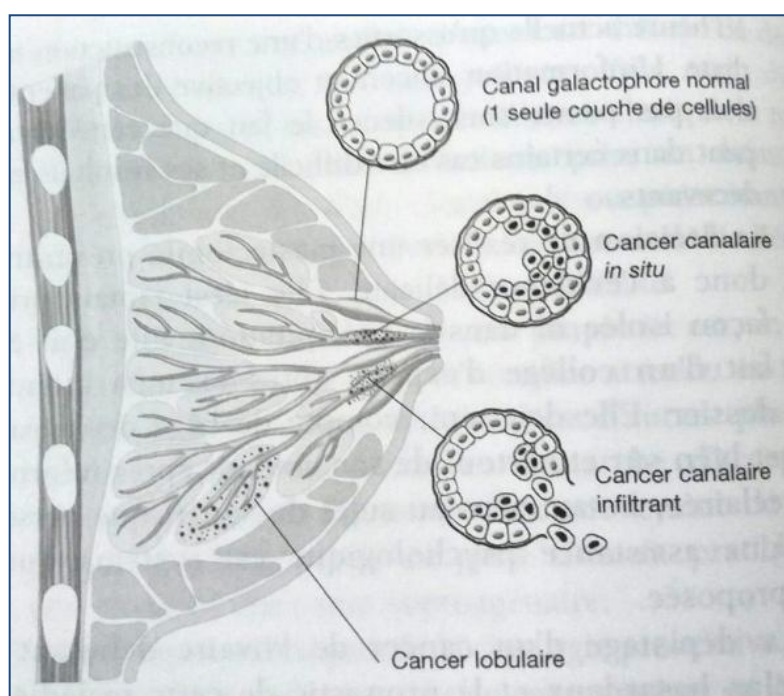


Figure 15: Les différents types de cancers du sein (Bicar, 2018).

6-1 -Le cancer in Situ:

Ce sont des proliférations de cellules épithéliales malignes dans la lumière du

lobule ou du canal, sans atteinte de la membrane basale.

Il en existe deux types (Dufrois, 2018):

- ✓ Le carcinome intra-canalair (ou carcinome canalaire in situ) : représentant environ 20% des carcinomes et souvent découvert sur des microcalcifications à la mammographie. Il évolue en cancer infiltrant.
- ✓ Le carcinome lobulaire in situ : lésion associée à un risque plus élevé de développer un cancer infiltrant (RR x 9), mais qui ne constitue pas une lésion maligne en soi. Il nécessite une surveillance rapprochée.

6-2-Le cancer Infiltrant:

Est un cancer envahissant le tissu mammaire en franchissant la membrane basale.

Il existe plusieurs types histologiques (Hammouche et Hammiche, 2017):

- ✓ Adénocarcinome canalaire infiltrant (75 %): c'est le plus fréquent. Les cellules tumorales s'agencent en travées, en massif et en formation glandulaire.
- ✓ Adénocarcinome lobulaire infiltrant (5-10 %): les cellules carcinomateuses sont agencées en file indienne, avec un aspect en cible autour des canaux galactophoriques. Les noyaux sont réguliers. Le nombre de mitoses est faible. En immunohistochimie, il existe une perte d'expression de l'écadhérine.
- ✓ Adénocarcinome tubuleux: les cellules carcinomateuses s'agencent uniquement en formations glandulaires, les noyaux sont réguliers et le nombre de mitoses est faible. C'est un cancer du bon pronostic.
- ✓ Carcinome médullaire: le stroma est riche en lymphocytes. Il n'existe pas de glandes où de lésions de carcinome intracanalair. C'est un cancer du bon pronostic.
- ✓ La maladie de paget: présence de cellules carcinomateuses au sein du revêtement malpighien du mamelon. Polygonales, au noyau irrégulier et d'architecture lentigineuse. La maladie de Paget du sein témoigne d'un carcinome intracanalair. Il s'agit d'une propagation de cellules carcinomateuses au mamelon (Hammouche et Hammiche, 2017).

7- Classification de cancer de sein :

7-1-Prérequis:

Depuis une dizaine d'années, l'évolution des techniques de biologie moléculaire a permis l'établissement d'une classification dite « moléculaire » du cancer du sein. Cette classification, basée sur les caractéristiques génétiques et biologiques des tumeurs, est récemment venue s'ajouter aux classifications clinique et histologique classiques. Pour comprendre cette classification qui se rapporte aux constituants normaux du sein, il est nécessaire de rappeler l'histologie du tissu mammaire normal, les canaux et les lobules de la glande mammaire sont bordés par deux types de cellules qui sont produites à partir des cellules souches ou progénitrices de la glande mammaire (Gonçalves, 2014):

- **Les cellules luminales** bordent la lumière des lobules et des canaux. Elles constituent une couche interne épithéliale bien différenciée. Elles expriment les RH et certaines protéines comme les cytokératines CK8, CK18 et CK19.

-**Les cellules basales (ou myoépithéliales)** entourent les cellules luminales et sont au contact de la membrane basale. Elles constituent la couche externe et expriment les cytokératines CK5, CK6, CK14 et CK17. Elles n'expriment pas les RH (figure16).

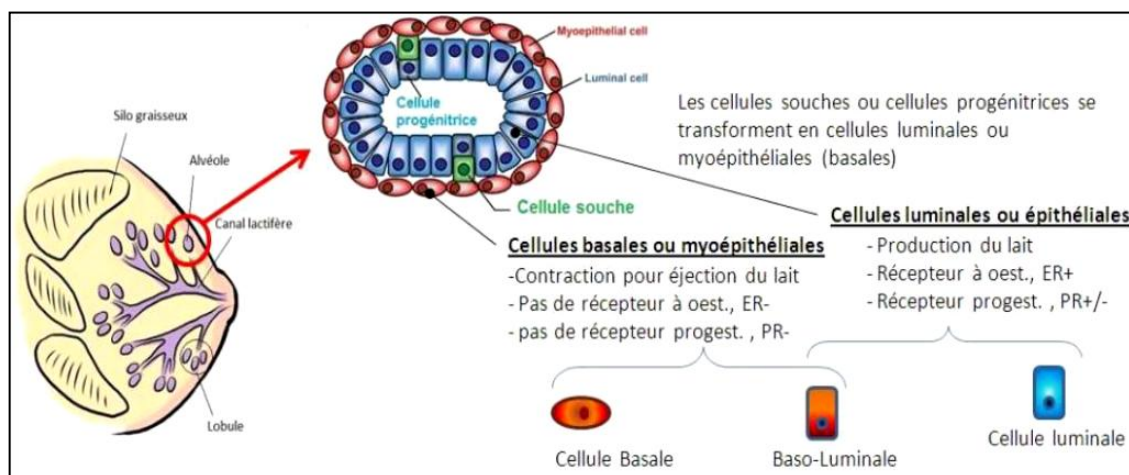


Figure 16: Histologie du tissu mammaire normal (Gonçalves, 2014).

Ces deux types de cellules sont tous deux potentiellement à l'origine de cancers mammaires. Ces cancers sont caractérisés par des profils génétiques particuliers, à la base de la classification moléculaire des cancers du sein (Gonçalves, 2014).

7- 2- Classification moléculaire:

Dans la pratique quotidienne, les cliniciens ont rationalisé leurs indications

thérapeutiques selon une classification phénotypique pronostique et prédictive de réponse au traitement qui distingue 3 sous-types : le sous-type HER-2+, le sous-type RH+ et le sous-type triple négatif (TN) qui n'exprime ni les RH, ni HER-2. Seuls les 2 premiers sous-types peuvent bénéficier d'un traitement ciblé, la seule option thérapeutique pour le sous-type TN étant la chimiothérapie (Gonçalves, 2014).

Les travaux de Perou & Sorlie au début des années 2000 (Perou *et al.*, 2000) ont démontré que cette hétérogénéité n'était pas uniquement morphologique, mais aussi moléculaire. Ces auteurs sont parvenus, grâce à des puces à ADN, à analyser simultanément l'expression de plusieurs milliers de gènes au niveau des tumeurs mammaires et à identifier les différences moléculaires entre les tumeurs. Cette étude, complétée par la suite par d'autres travaux (Herschkowitz *et al.*, 2007 ; Lim *et al.*, 2009) a permis de regrouper les tumeurs mammaires en plusieurs sous-types selon leur profil d'expression génique et d'établir une classification moléculaire du cancer du sein. On distingue ainsi 3 principaux types moléculaires de tumeurs mammaires (Goldhirsch, 2011):

- **Les tumeurs « luminales »**: ces tumeurs expriment les RH et leurs gènes codent pour les protéines des cellules épithéliales de la lumière des canaux ou des lobules mammaires (CK8, CK18, CK19). Elles représentent plus de 50% des cancers du sein.
- **Les tumeurs HER-2+**: ces tumeurs surexpriment HER-2 et potentiellement les RH. Elles représentent environ 25% des cancers du sein.
- **Les tumeurs « basales »**: ces tumeurs qui n'expriment ni les RH ni HER-2 présentent un profil dit « triple négatif ». Elles expriment les cytokératines de haut poids moléculaire CK5, CK6, CK14 et CK17. Elles représentent environ 15% des cancers du sein.

Les analyses génomiques par puce à ADN ne sont actuellement pas utilisées en routine. Néanmoins les analyses histologiques et immunohistochimiques habituelles (RH, surexpression de HER-2, Ki67, expression des cytokératines) permettent en routine de catégoriser les tumeurs en sous-groupes, grâce à une classification approchant celle fournie par les puces à ADN (figure17). Quatre sous-types de tumeurs mammaires sont ainsi identifiés : les tumeurs luminales A, les tumeurs

luminales B, les tumeurs HER-2-enriched et les tumeurs triple-négatif (figure17) (tableau 01) (Goldhirsch, 2011).

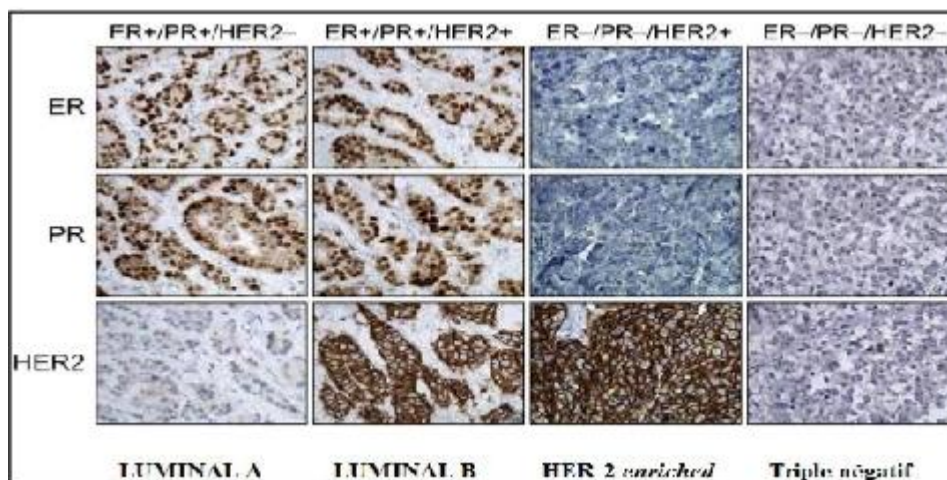


Figure 17: Aspect en immunohistochimie des différents sous-types moléculaires (Goldhirsch, 2011).

Tableau 01: Caractéristiques, pronostics et modalités thérapeutiques des différents sous-types moléculaire (Goldhirsch, 2011).

Sous-type moléculaire	Statut RH	Statut HER-2	Ki67 SBR	Caractéristiques tumorales	Pronostic	Traitement
Luminal A	RE+ et/ou RP+	-	Bas	Expression forte des RH Faible expression des gènes de prolifération Mutation de p53 : 13%	Bon	HT (+ CT si facteurs péjoratifs ex : cancer localement avancé, inflammatoire, atteinte ganglionnaire importante)
Luminal B	RE+ et/ou RP+	+	Haut	Expression faible des RH Expression élevée des gènes de prolifération Mutation de p53 : 66%	Intermédiaire	HT + CT + anti HER-2 (sauf si très bas risque comme par exemple N- T1a)
HER-2 enriched	RE- & RP-	+	Haut	Pas d'expression des RH Expression élevée des gènes de prolifération Mutation de p53 : 71%	Péjoratif	CT + anti HER-2
Triple négatif	RE- & RP-	-	Haut	Pas d'expression des RH Expression élevée des gènes de prolifération Mutation de p53 : 82% Anomalies de BRCA1 Instabilité génétique importante	Péjoratif	CT

RH : Récepteurs Hormonaux ; RE : Récepteurs aux Œstrogènes ; RP : Récepteurs à la Progestérone ; HT : hormonothérapie ; CT : chimiothérapie

7-3- classification TNM:

7-3-1-T-Tumeur Primitive: est présenté dans (figure 18) (Sobin *et al.*, 2010):

- TX : Renseignements insuffisants pour classer la tumeur primitive
- T0 : Pas de signe de tumeur primitive

- Tis : Carcinome in situ
 - Tis (DCIS) : Cancer intra-canalair in situ
 - Tis (LCIS) : Cancer lobulaire in situ
 - Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans carcinome in situ (DCIS et/ou LCIS) dans le parenchyme mammaire sous-jacent. Les carcinomes du parenchyme mammaire associés à une maladie de Paget sont classés selon la taille et les caractéristiques de la tumeur mammaire parenchymateuses, bien que la notion de maladie de Paget associée doit être enregistrée
- T1 : Tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension
 - T1mi : Micro-invasion < 0,1 cm dans sa plus grande dimension
 - T1a : Tumeur > 0,1 cm et < 0,5 cm dans sa plus grande dimension
 - T1b : Tumeur > 0,5cm et < 1 cm dans sa plus grande dimension
 - T1c : Tumeur > 1 cm et < 2cm dans sa plus grande dimension
- T2 : Tumeur >2cm et < 5 cm dans sa plus grande dimension
- T3 : Tumeur > 5cm dans sa plus grande dimension
- T4 : Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique et/ou à la peau (ulcération ou nodules cutanés)
 - T4a : Extension à la paroi thoracique (invasion du muscle pectoral exclue)
 - T4b : OEdème cutané ou ulcération cutanée du sein, ou nodules de perméation cutanés limités au même sein.
 - T4c : à la fois 4a et 4b.
 - T4d : Carcinome inflammatoire .

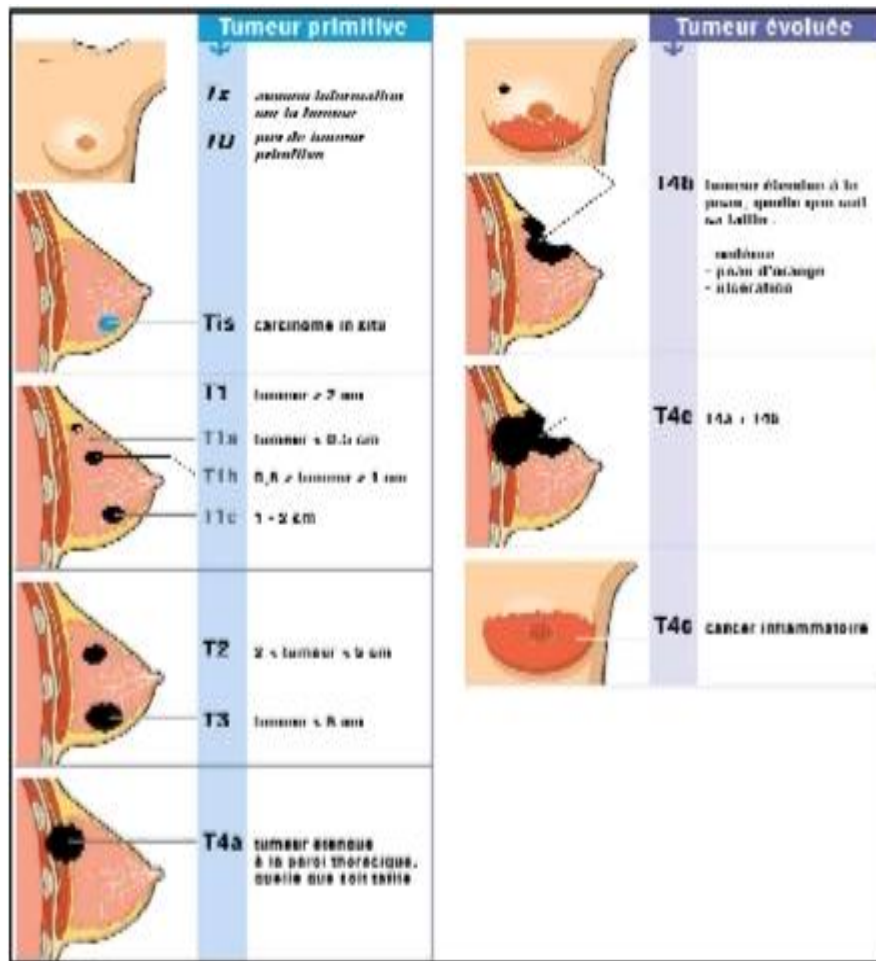


Figure 18: classification T des tumeurs (Nait Behloul, 2018).

7-3-2-N- Adénopathies régionales (Sobin *et al.*, 2010):

- NX : Appréciation impossible de l’atteinte ganglionnaire (du fait par exemple, d’une exérèse antérieure)
- N0 : Absence de signes d’envahissement ganglionnaire régional
- N1 : Ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux mobiles
- N2 : Métastases dans un ou plusieurs ganglions axillaires de niveau I et II homolatéraux fixé(s) ou confluents ou dans un ou plusieurs ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement détectables en l’absence de métastase ganglionnaire axillaire cliniquement évidente.
 - N2a : Métastases dans un ou plusieurs ganglion(s) axillaire(s) fixé(s) entre eux (confluents) ou à d’autres structures
 - N2b : Métastases cliniquement détectables uniquement dans les ganglions mammaires internes et en l’absence de métastase ganglionnaires axillaire cliniquement décelable.

- N3 : Métastases dans les ganglions sous-claviculaires homolatéraux (niveau III) avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire (niveau I, II) ou métastase ganglionnaire mammaire interne homolatérale cliniquement détectable en présence de métastase ganglionnaire axillaire (niveau I, II) cliniquement évidente. Ou métastases ganglionnaires sus-claviculaires homolatérales avec ou sans envahissement ganglionnaire axillaire ou mammaire interne (figure 19).

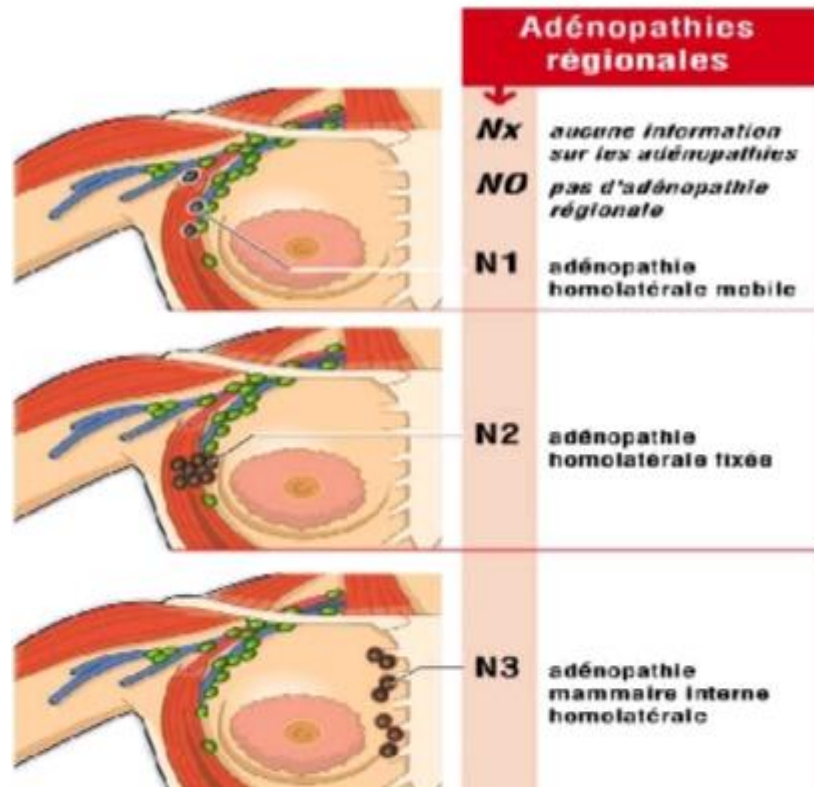


Figure 19: Classification N des ganglions lymphatiques régionaux (Nait Behloul, 2018).

8-3-3- Métastases (M):

- MX : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance.
- M0 : Absence de métastases à distances.
- M1 : Présence de métastase(s) à distance (figure 20) (Ihab, 2016).

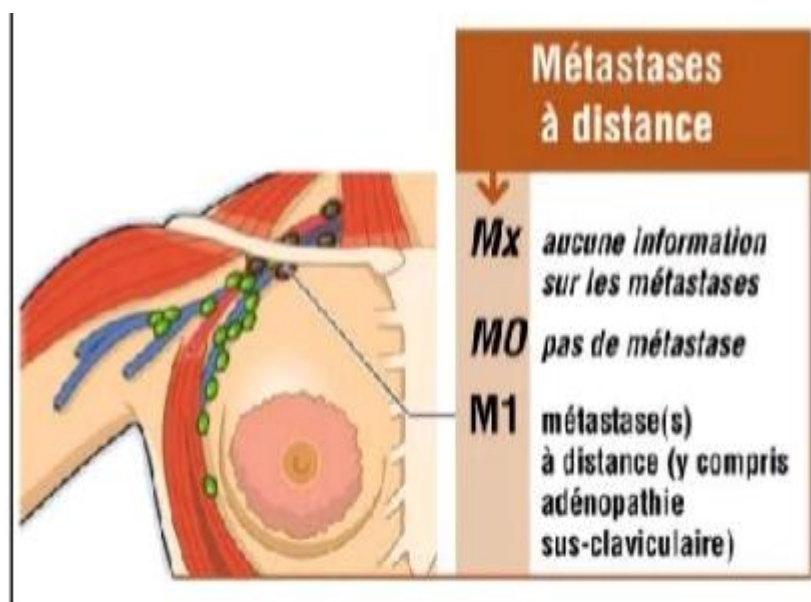


Figure 20: Métastases (M) (Nait Behloul, 2018).

La combinaison des trois paramètres T, N, M permet d'établir le stade d'évolution du cancer étudié. On parle alors de classification par stade UICC (Tableau 02). La classification des cas de cancer par groupe est pratiquée depuis que l'on s'est aperçu que les taux de survie étaient plus élevés dans les cas où la maladie était localisée que dans les cas où elle s'était étendue au-delà de l'organe atteint à l'origine (Sobin *et al.*, 2010).

Tableau02 : groupement par stade (Aude, 2016).

Stade 0	TIS	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T0, T1	N1mi	M0
Stade IIA	T0	N0	M0
	T1, T2	N1	
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	
Stade IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	
Stade IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Stade IIIC	Tous T	N3	M0
Stade IV	Tous T	Tous N	M1

7-4 Classification histopathologique:

La classification histopathologique est une classification post-opératoire désignée

par le sigle pTNM (tableau 03). Cette classification est utilisée pour guider le choix du traitement adjuvant et fournir des données supplémentaires pour estimer le pronostic et fournir des données de survie. Elle s'appuie sur les constatations faites avant le traitement, complétées ou modifiées par les observations supplémentaires recueillies au cours de l'acte chirurgicale et de l'examen histopathologique (Aude, 2016).

Cette classification s'établit grâce à deux éléments (Sobin *et al.*, 2010):

- pT (Tumeur primitive) : cette classification exige la vérification de l'absence de tumeur perceptible en limite d'exérèse. Pour un cas donné, la classification pT n'est possible que si l'éventuelle invasion sur un bord de la pièce opératoire n'est que microscopique.
- pN (Adénopathies régionales) : cette classification exige la résection et l'examen au minimum des ganglions axillaires inférieurs. Une telle exérèse comporte habituellement au moins 6 ganglions lymphatiques. Si les ganglions régionaux sont négatifs mais que le nombre habituellement examiné n'est pas atteint, la tumeur est classée comme pNO.

Tableau 03: Classification histopathologique (Aude, 2016).

pN- Adénopathies régionales
pNX : Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire (pas de contrôle ou exérèse antérieure).
pN1 : Micrométastases ou métastases dans 1 à 3 ganglions axillaires homolatéraux et/ou ganglions mammaires internes avec métastases microscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparentes.
pN2 : Métastases dans 4 à 9 ganglions axillaires homolatéraux ou ganglions mammaires internes homolatéraux ou ganglions internes homolatéraux cliniquement apparents en l'absence de métastase ganglionnaire axillaire.
pN3 : Métastases dans une des situations suivantes :
-pN3a : Métastases dans 10 ganglions lymphatiques axillaires ou plus (au moins une > 2 mm) ou métastases dans les ganglions sous-claviculaires.
-pN3b : Métastases dans les ganglions lymphatiques mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents en présence de ganglions axillaires positifs ; ou métastases dans plus de 3 ganglions axillaires et dans les ganglions lymphatiques mammaires internes avec métastases microscopiques ou macroscopiques détectées par exérèse du ganglion sentinelle mais non cliniquement apparent.
-pN3c : Métastase(s) ganglionnaire(s) sus-claviculaire(s) homolatérales.

8-Les facteurs de risque:

8-1- Age et sexe:

L'âge est le facteur de risque le plus important du cancer du sein. Dans la population générale, la maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans (< 25 cas pour 100 000) ; l'incidence du cancer du sein augmente par la suite de façon linéaire jusqu'à 80 ans pour atteindre un plateau avec environ 500 cas pour 100 000 (Lady *et al.*,1989).

8-2-Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires:

8-2-1-Histoire familiale et mutations génétiques:

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein. Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie

s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans (Pharoah *et al.*, 1997).

Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Deux gènes, BRCA1 et BCRA2, semblent les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes, lorsque le sujet porteur de ces gènes atteint l'âge de 70 ans (Wolpert ,1996; Ford *et al.*, 1998).

Le fait d'avoir le même environnement, le même style de vie et un patrimoine génétique commun, ajouté à l'instabilité génomique en rapport avec les mutations, expliquerait en partie le risque accru de cancer du sein associé à l'agrégation familiale et aux mutations génétiques (Key *et al.*, 2001).

8-3- Facteurs hormonaux:

8-3-1-Facteurs harmonium endogenes:

a)-Age précoce 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 . Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement (Key *et al.*, 2001).

b)Ménopause tardive:

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause (Nkondjock *et al.*, 2005; Morre *et al.*, 2008).

Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie

bilatérale Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes (Nkondjock *et al.*, 2005).

8-3-2-Facteurs hormonaux exogènes:

8-3-2-1-Contraceptifs oraux:

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste. Le risque de cancer du sein ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et est indépendant du type d'œstrogène ou de la combinaison des préparations utilisées (Nkondjock *et al.*, 2005).

Le cancer du sein est rare chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptifs oraux, et une utilisation importante de ces produits n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas. En revanche, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulteront sera important (Nkondjock *et al.*, 2005).

8-3-2-2-Traitement hormonal substitutif (THS):

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes (Morre *et al.*, 2008).

Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé, et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26% à 35 % (Morre *et al.*, 2008). Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. Il a également été montré que, chez les femmes ayant eu recours au THS à l'âge de 50 ans, et qui l'ont poursuivi durant 5, 10 et 15 ans, l'accroissement de risque est respectivement de 2, 6 et 12 cas pour 1000. Par ailleurs, l'effet du THS varie selon la composition des produits. Le risque relatif est de deux chez les femmes utilisant une

association oestroprogestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement oestrogénique seul (Namer *et al.*, 2008).

Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde les effets de la ménopause (Morre *et al.*, 2008).

8-4-Facteurs liés à la reproduction:

8-4-1-Multiparité et âge précoce à la première maternité:

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 (Lady *et al.*, 1989) L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements (Hinkula, 2001).

Plusieurs mécanismes, par lesquels la multiparité influence le risque de cancer du sein, sont connus ou supposés. Certes, la multiparité a pour avantage de protéger les femmes contre le cancer du sein. 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 et inversement au degré de différenciation (Russo *et al.*, 2000).

8-4-2-Allaitement naturel:

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois ((Nkondjock *et al.*, 2005; Morre *et al.*, 2008).

L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées (Key *et al.*, 2001).

D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes sont plausibles. 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 Pike, 1988).

Il a été montré que le niveau d'œstrogènes dans le sang des femmes qui allaitent augmente graduellement à partir du dernier accouchement, puis se maintient pendant plusieurs années, avant d'atteindre le niveau que l'on enregistre chez les femmes nullipares (Petraakis *et al.*, 1987).

Le pH du lait provenant de seins de femmes qui n'ont pas encore allaité est significativement élevé en comparaison de celui provenant de seins de femmes ayant déjà allaité. Durant l'allaitement, le lait 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 (Kennedy, 1994).

Enfin, l'effet protecteur de l'allaitement serait attribuable à son rôle dans le décalage du rétablissement de l'ovulation (Key *et al.*, 2001).

8-4-3-Maladies bénignes du sein:

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque accru de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible. Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois (Key *et al.*, 2001).

8-4-4-Radiations ionisantes:

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). L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures. Il a également été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy (Boice, 1996).

Le risque de cancer du sein est similaire pour une exposition unique ou pour des expositions multiples à intensité totale égale (Little *et al.*, 1999).

Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants (Boyd *et al.*, 1998).

8-4-5-Densité mammographique:

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque est multiplié de deux à six fois. Cette augmentation du risque est indépendante de l'effet des autres facteurs de risque. On estime que 30 % des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50 % par rapport à la moyenne (Boyd *et al.*, 1998).

8-5-Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition:**8-5-1-Obésité et prise de poids:**

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du cancer du sein. L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre (Key, 2001). Cependant, parce qu'elle donne souvent lieu à des cycles menstruels anovulatoires, l'obésité n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause (Wenten *et al.*, 2002).

Elle serait même associée à un risque réduit chez ces femmes dans les pays économiquement développés (Wenten *et al.*, 2002).

Toutefois, l'obésité apparaît comme un facteur de risque important après la ménopause. Par ailleurs, les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kg à partir de

l'âge de 18 ans, présentent, après la ménopause, un risque de cancer du sein multiplié par deux (Wenten *et al.*, 2002).

L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes. Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatisation des androgènes dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'œstrogènes circulants (Kirschner *et al.*, 1990).

8-5-2-Activité physique:

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées (Nkondjock *et al.*, 2005; Morre *et al.*, 2008).

Un bénéfice maximal est tiré d'une activité physique intense et soutenue tout au long de la vie. Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique serait associée à une diminution de risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique (Friedenreich *et al.*, 2001).

Une activité physique intense augmente l'âge d'apparition des premières règles, l'anovulation et le nombre de cycles menstruels irréguliers. Par conséquent, elle diminue l'exposition générale aux œstrogènes endogènes. L'activité physique influence également le risque de cancer du sein en diminuant la prise de poids, en particulier après la ménopause. L'obésité après la ménopause est un facteur de risque bien circonscrit et indépendant du cancer du sein ; elle peut être évitée par l'activité physique, une composante majeure du maintien de l'équilibre énergétique (Nkondjock *et al.*, 2005).

8-5-3-Cigarette:

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes. Pourtant, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein. Certains investigateurs ont trouvé que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque, d'autres ont rapporté une augmentation de risque associé au tabagisme. Le tabagisme passif semble associé à un risque augmenté d'environ 60 % ; ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause (Johnson *et al.*, 2000).

L'effet protecteur de la cigarette dans le cancer du sein serait dû à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti-œstrogèneique du tabac. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'œstrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel (MacMahon *et al.*, 1980).

8-5-4-Taille:

Une grande taille à l'âge adulte est associée à un risque accru de cancer du sein. Le risque augmente de 10 %, par tranche de 10 cm supérieure à la taille moyenne, chez les femmes ménopausées. Cette relation serait en partie expliquée par la nutrition pendant l'enfance et l'adolescence. Durant ces périodes, il a été montré que la nutrition détermine la taille et influence le risque de cancer du sein (Waard ,1998).

Par ailleurs, l'effet de la taille sur le risque de cancer du sein implique un mécanisme hormonal. Les hormones et les facteurs de croissance, déterminants de la taille, affectent la fermeture de l'épiphyse et contribuent à la promotion de la cancérogenèse mammaire, en particulier durant la puberté, période pendant laquelle le sein se développe rapidement (Nkondjock et Ghadirian, 2005).

8-5-5-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. Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool (Feigelson *et al.*, 2001).

L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insuline-like growth factor). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause (Yu, 1998).

8-5-6-Autres déterminants nutritionnels:

L'association entre le risque de cancer du sein et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les fruits et les légumes, les produits laitiers, la viande, les vitamines, les fibres et les phyto-œstrogènes a fait l'objet de nombreuses

études. Un intérêt particulier a été porté sur les graisses alimentaires. D'une manière générale, les résultats restent discordants (Key *et al.*, 2004).

Par ailleurs, la restriction de l'apport énergétique durant l'enfance ou avant la première grossesse réduit le risque de cancer du sein de 23 % à 76 %.

Le mécanisme de cette association impliquerait le recul de l'âge d'apparition des premières règles et la diminution du niveau de l'hormone de croissance IGF-I et des œstrogènes. (Michels et Ekbom, 2004).

8-6- Facteurs Autres:

8-6-1- Densité mammographie:

Le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Dans la population générale, on estime qu'environ 30% des cas de cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50% par rapport à la moyenne (Morre *et al.*, 2008).

8-6-2- Stress:

De nombreuses recherches ont tenté de désigner le stress comme facteur déclenchant ou aggravant du cancer. Dans l'ensemble, les études donnent des résultats controversés, et ne permettent pas d'établir de lien de causalité entre stress et cancer (Aude, 2016).

9-Estimation du risque du cancer du sein:

Personne ne sait pourquoi certaines femmes développent un cancer du sein et d'autres pas. Bien sûr, les chercheurs ont identifié une série de facteurs de risque qui augmentent la probabilité pour une femme de développer la maladie. Toujours est-il que la plupart des femmes qui développent un cancer du sein n'ont aucun facteur de risque connu (autre que l'âge), et la plupart des femmes qui ont des facteurs de risque ne font pas de cancer du sein. Cependant, il est clair que ce cancer apparaît plus souvent chez les femmes plus âgées (puddu et tafforeau, 2005).

9-1-Pourquoi estimer le risque de cancer du sein?

Différentes décisions médicales comme par exemple la prescription d'un THS, à quel âge commencer la mammographie de dépistage, quand utiliser le Tamoxifène ou encore quand procéder à une ovariectomie ou une mastectomie prophylactique, peuvent

être influencées par la connaissance du risque individuel de cancer du sein pour chaque femme (puddu et tafforeau, 2005).

9-2-Comment estimer le risque individuel de cancer du sein ?

9-2-1-Le risque moyen:

L'interprétation du risque moyen de cancer du sein dans la population générale fournit le contexte nécessaire pour l'estimation du risque individuel. Les données épidémiologiques nous suggèrent que le risque moyen qu'une femme a à la naissance de développer un cancer du sein au cours de sa vie est de 8% dans la population belge. Autrement dit, 1 femme sur 12 sera atteinte de cancer du sein au cours de sa vie (puddu et tafforeau, 2005).

9-2-2-Les facteurs de risque épidémiologique:

Ces études ont montré que certains facteurs ont une association forte et entraînent une augmentation majeure du risque de cancer du sein et d'autres beaucoup moins. Seuls les facteurs de risque pour lesquels une association statistique forte a été démontrée, entrent en jeu dans l'évaluation du risque individuel (puddu et tafforeau, 2005).

9-2-3-Les modèles de prédiction:

Un certain nombre de modèles pour prédire le risque de cancer du sein sont disponibles. Il existe aussi des modèles pour estimer la probabilité qu'un individu a d'être porteur d'une mutation de type BRCA1 ou BRCA2, tous les modèles ne peuvent pas être utilisés pour tous les patients. Un modèle n'est applicable que quand les caractéristiques du patient et ses antécédents familiaux sont proches de ceux de la population au sein de laquelle le modèle a été estimé (puddu et tafforeau, 2005).

Deux modèles pour la prévision du risque de cancer du sein, le modèle de Claus (Claus *et al.*, 1994) et le modèle de Gail (Gail *et al.*, 1989) sont largement utilisés dans les études scientifiques et en pratique clinique. Chacun de ces deux modèles a des limitations et les évaluations du niveau de risque estimé par ces deux modèles peuvent différer pour un même patient. Malgré leurs limitations, ces modèles représentent les

meilleures méthodes actuellement disponibles pour l'évaluation du risque individuel (puddu et tafforeau, 2005).

Il est important de retenir que ces deux modèles sous-estiment de manière significative le risque de cancer du sein pour les femmes provenant de familles avec des syndromeshéréditaires de susceptibilité pour le cancer du sein (comme le syndrome de Li-Frauméni, par exemple), les antécédents familiaux du cancer au cours de 3 générations sont recherchés avant d'appliquer n'importe quel modèle (puddu et tafforeau, 2005).

Généralement, les modèles de Claus ou de Gail ne devraient pas être employés pour des patients de familles avec une des caractéristiques suivantes (puddu et tafforeau, 2005):

- Trois individus atteints de cancer du sein ou de l'ovaire (particulièrement quand un ou plusieurs cancers du sein sont diagnostiqués avant 50 ans).
- Une femme qui a à la fois un cancer du sein et un cancer de l'ovaire.
- Ascendance juive Ashkenazi avec au moins un cas de cancer du sein ou ovarien (car ces familles ont plus de probabilité d'avoir un syndrome héréditaire de susceptibilité de cancer).

Le modèle le plus couramment utilisé est celui développé par Gail et al à partir des données du Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) un très grand programme de dépistage par mammographie mené dans les années 70 (Baker, 1982).

Ce modèle considère (Baker, 1982):

- le nombre de parents au premier degré atteints de cancer du sein (0, 1 ou >2)
- l'âge de la ménarche (<12, 12-13, ou > 14)
- l'âge de la première grossesse à terme (<20, 20-24, 25-29 ou nullipares, ou >30 ans)
- le nombre de biopsies mammaires (0, 1, ou >2).

Il prédit le risque cumulé de cancer du sein par tranches de dix ans jusqu'à l'âge de 90 ans. Une version révisée du modèle de Gail prend en compte aussi la race, la présence d'hyperplasie atypique et quelques données épidémiologiques telles que l'incidence et le taux de mortalité (Bondy *et al.*, 1994).

Le modèle de Gail a été reconnu comme raisonnablement fiable pour prédire le risque de cancer du sein chez des groupes de femmes qui passent régulièrement et annuellement leur mammographie de dépistage (Bondy *et al.*, 1994).

Le modèle de Gail, développé pour estimer le risque de cancer du sein chez les femmes de race blanche dépistées annuellement par mammographie, permet de prédire de manière assez précise le risque des femmes avec antécédents familiaux et qui adhèrent aux recommandations de dépistage de l'American Cancer Society (Bondy *et al.*, 1994).

Le risque peut être surestimé chez:

- Les femmes non compliantes pour le dépistage (Bondy *et al.*, 1994; Spiegelman *et al.*, 1994).
- Les femmes dans la strate à risque majoré (Costantino *et al.*, 1999).

Inversement, le risque peut être sous-estimé dans la strate à risque le plus bas. Des études anciennes, suggèrent que le risque est surestimé chez les jeunes femmes et sous-estimé chez les femmes plus âgées. Des études plus récentes qui emploient la version révisée du modèle de Gail ont trouvé que le modèle s'adapte bien à tous les âges (puddu et tafforeau, 2005).

Pour calculer le risque de cancer du sein avec le modèle de Gail, les facteurs de risque d'une femme donnée sont traduits en un score de risque global en multipliant les risques de ses parents de plusieurs catégories (âge de la ménarche, nombre biopsies, histoire familiale, âge à la première grossesse), ce score est ensuite multiplié par le risque ajusté de cancer du sein de la population générale pour déterminer enfin le risque de cancer du sein individuel) (puddu et tafforeau, 2005).

10-Les symptômes du cancer du sein:

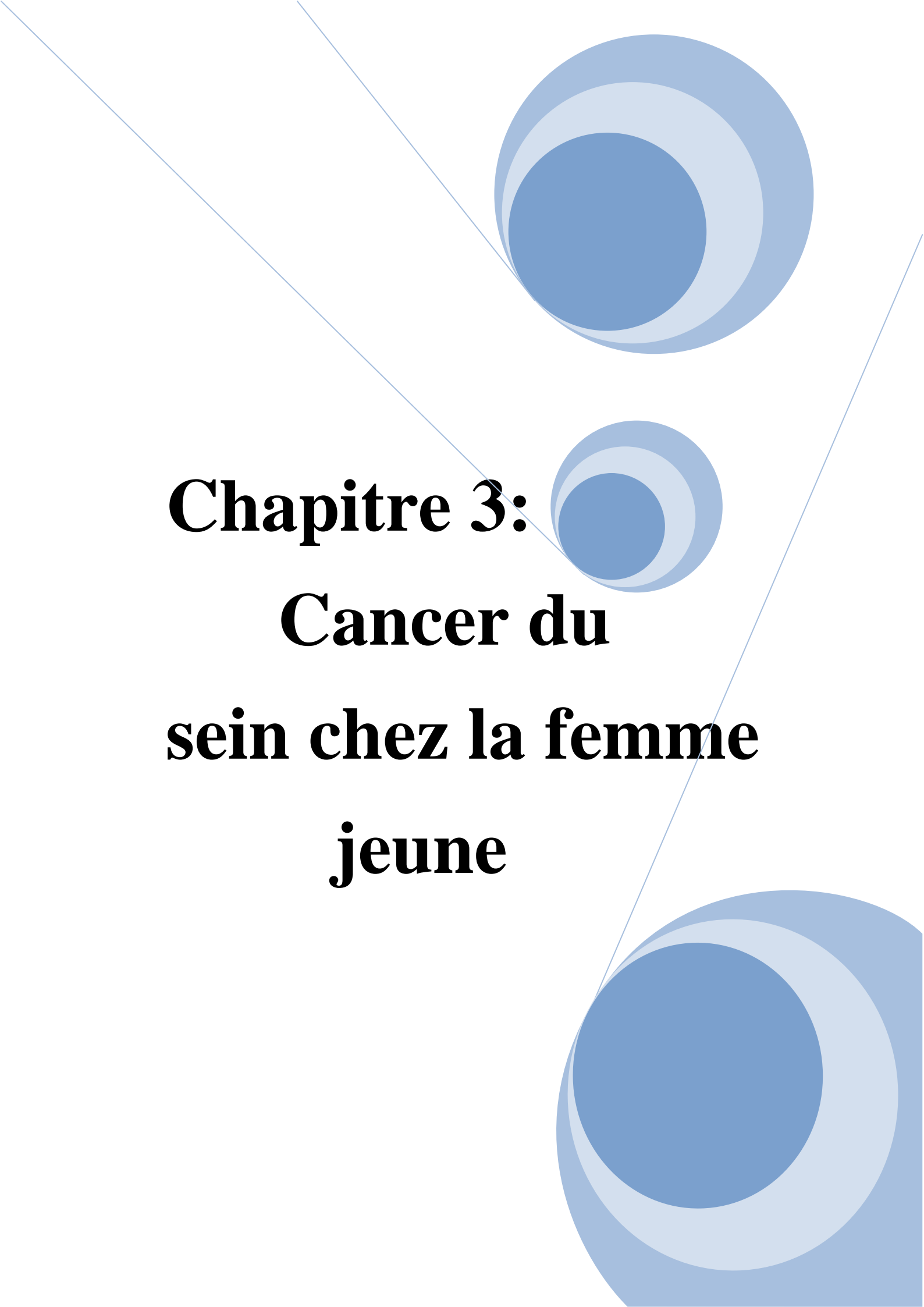
«On appelle symptômes d'une maladie, toute manifestation anormale provoquée par cette maladie ». En effet, les symptômes du cancer du sein ne sont pas les mêmes pour tous les cancers du sein et dépendent beaucoup de la vitesse de multiplication des cellules cancéreuses, autrement dit du « potentiel de croissance » de la tumeur et donc de la dissémination dans le corps mais aussi des facteurs personnels de l'individu touché (Bates, 2010).

Il est important qu'une femme sache s'auto-examiner en manipulant ses seins

assez régulièrement et qu'elle participe également aux tests de dépistage de cancer du sein, le mieux adapté à son âge et à ses facteurs personnels (Bates, 2010).

Les symptômes du cancer du sein sont plusieurs parmi eux (Bates, 2010):

- Grosseur non douloureuse palpée au niveau du sein.
- Anomalie du globe mammaire.
- Mamelon rétréci.
- Écoulement mammaire teinté de sang.
- Douleur localisée.
- Peau du sein rouge.
- Ganglion parfois palpés au niveau des aisselles.
- Une modification de la taille ou forme du sein.
- L'apparition des fossettes ou de plis dans la peau.
- Un mamelon inversé tourné vers l'intérieur.

The background features a white page with three decorative elements: a large blue circle with a gradient in the top right, a smaller blue circle with a gradient in the middle right, and a large blue circle with a gradient in the bottom right. Two thin blue lines cross the page diagonally, one from the top left to the middle right, and another from the top right to the bottom left.

Chapitre 3:
Cancer du
sein chez la femme
jeune

1-Epidémiologie du cancer du sein chez la jeune femme:

1-1- le cancer du sein dans le monde:

À l'échelle mondiale, le cancer du sein est un problème majeur de santé publique en raison de son incidence importante (Trudel, 2010). Selon les dernières statistiques faites en 2020 plus de 2,3 million de nouveaux cas de cancer du sein sont diagnostiqués chez les femmes dans le monde, environ 7,8 millions de femmes vivent avec un cancer du sein diagnostiqué au cours des cinq années précédentes (Ginsburg *et al.*, 2020), il représente le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les femmes dans 156 pays parmi les 185 couverts par Globocan dans le monde (Nait Behloul, 2018). Toutefois, la répartition géographique de ce cancer est caractérisée par des différences importantes entre 3 zones (figure 21):

- ✓ L'Amérique du Nord, l'Europe Occidentale, l'Australie et la Nouvelle Zélande présentant des incidences annuelles standardisées supérieures à 80/100000 femmes.
- ✓ L'Europe de l'Est, l'Amérique Latine et certains pays d'Asie ont un taux d'incidence standardisé proche de 50 /100000 femmes.
- ✓ La majorité des pays africains et plusieurs pays asiatiques ont des incidences standardisées inférieures à 30 /100000 femmes. Ce cancer est en nette augmentation dans le monde entier. Cette augmentation, parfois de l'ordre de 5%, du taux annuel d'incidence standardisée, a intéressé tous les pays même à faible incidence où elle est, souvent, la plus importante. Un meilleur diagnostic et des actions de dépistage initiées, essentiellement, dans les pays industrialisés, expliquent, seulement, une part de cette augmentation. Ainsi, l'incidence du cancer du sein a aussi augmenté chez les femmes jeunes non concernées par le dépistage. Dans les pays à faible incidence, les taux, observés dans les tranches d'âge inférieures à 45 ans, se rapprochent, de plus en plus, de ceux des pays à incidence élevée. Tous ces éléments ont fait penser à l'émergence d'un important effet cohorte de naissance, en relation avec l'alimentation et les facteurs de la vie reproductive (Ben Abdellah *et al.*, 2009).

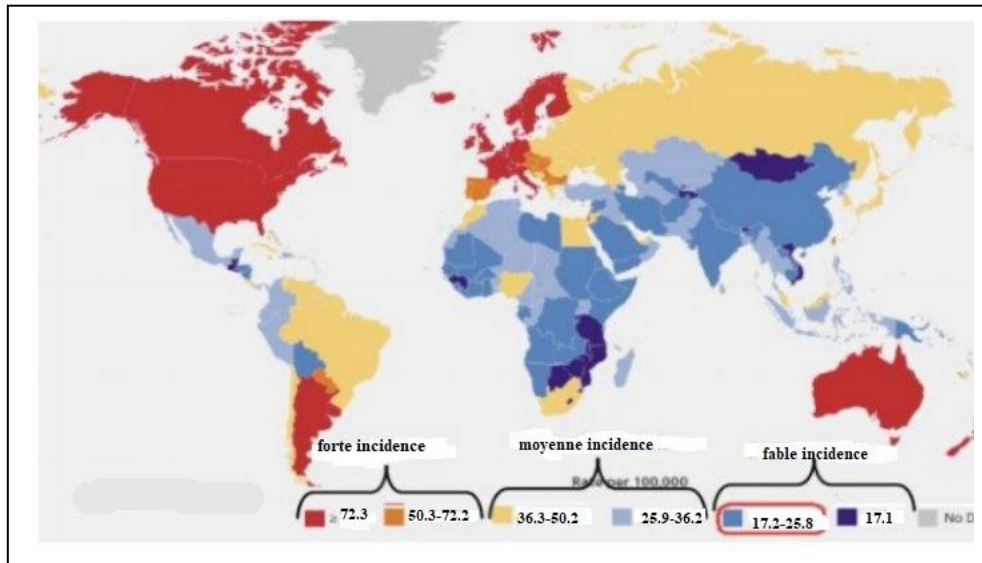


Figure 21: Répartition du taux d'incidence standardisé du cancer du sein dans le monde (Bicar, 2018).

1-2- le cancer du sein en Algérie:

En Algérie, le cancer du sein est considéré comme étant le premier cancer de la femme, et même la première cause de mortalité par cancer avec 11847 nouveaux cas enregistrés annuellement et 3367 décès, un taux d'incidence standardisée estimée à 55,6/100 000 femmes et une mortalité de 16,2/100 000 femmes (Nait Behloul, 2018), L'âge moyen des femmes touchées par cette maladie est de 45 ans mais cela va de 19 à 97 ans (Registre des tumeurs d'Alger, 2007). Selon une étude fait par Razali en 2018 le cancer du sein touche essentiellement les femmes dont la moyenne d'âge est située entre 30 et 58 ans et qu'il est peu fréquent chez les femmes jeunes (Razali, 2018).

À l'Ouest de l'Algérie, les cas de cancer du sein augmentent d'année en année selon les statistiques du service de cancérologie du CHU d'Oran. En 2007, on a recensé 228 cas de cancer du sein et 310 cas entre janvier et septembre 2008, soit une moyenne mensuelle de 35 cas. Ce qui place cette maladie à la tête des cancers recensés au niveau de ce service (Ahmed, 2006).

Au niveau de la wilaya d'Alger, l'incidence du cancer du sein est de 65 pour 100 000 femmes avec une fréquence de 40,45% des cancers féminins, soit 850 nouveaux cas en 2007. Les premiers cas surviennent dès l'âge de 20 ans. Le taux le plus élevé se situe à 65 ans. Ce taux ne correspond pas au nombre de cas le plus élevé qui, lui, se situe de 40 à 44 ans (Registre des tumeurs d'Alger, 2007).

Dans la wilaya de Tlemcen, le cancer du sein occupe également la première place avec un taux d'incidence spécifique de 14 pour 100 000 habitants dont l'âge moyen de diagnostic est de $47,5 \pm 2$ ans, avec une fréquence de 28,3% (Registre des Cancers de Tlemcen, 2006).

Au niveau de la wilaya de Sétif, le cancer du sein occupe aussi la première place avec un taux d'incidence spécifique de 19 pour 100000 femmes (Registre des Cancers de Sétif, 2002). Tous stades confondus, les taux de survie à dix ans sont de 50% (Abid, 2004).

Au niveau de la wilaya de Guelma, le cancer du sein occupe également la première place avec un taux d'incidence standardisée estimée à 47,6 pour 100 000 habitants (Atoui *et al.*, 2020).

Quelle est la place de la femme de moins de 35 ans dans le cancer du sein ?

Une femme est jeune, si elle a moins de 35 ans, au-delà de ce seuil, elle ne rentre plus dans cette catégorie. Selon des études, « le cancer du sein de la femme de moins de 35 ans représente environ 2% de l'ensemble des cancers du sein en France ». Quand on parle d'épidémiologie du cancer du sein chez la femme jeune, plusieurs éléments sont à prendre en compte tels que l'incidence, la mortalité, la survie (Bicar, 2018).

1-3-L'incidence et la mortalité du cancer du sein:

L'incidence ainsi que la mortalité due au cancer du sein sont différentes en fonction de la tranche d'âge de la femme (figure 22). En effet, plus une personne est âgée, plus elle a le risque de développer un cancer du sein. Cette incidence double tous les 10 ans environ jusqu'à la ménopause. A cette période de la vie, il y a une diminution de la production d'hormones stéroïdiennes traduisant un aplatissement de la courbe (Bicar, 2018).

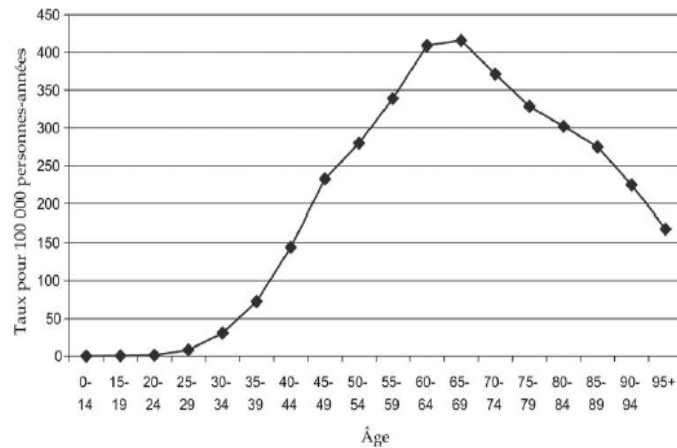


Figure 22: L'incidence du cancer du sein chez la femme en fonction de son âge en France (Bicar, 2018)

D'après le registre des cancers FRANCIM, nous pouvons voir aussi que l'incidence augmente avec l'âge. Il existe deux explications à cela (Jauzein, 2005):

- Le dépistage et le diagnostic précoce permettent d'identifier plus facilement les cancers.

- L'augmentation de l'espérance de vie et l'accroissement de la population. Parallèlement, la mortalité reste proportionnelle à l'incidence chez la jeune femme alors qu'elle augmente beaucoup chez la femme âgée.

Nous pouvons clairement voir sur (figure 23) que la mortalité due au cancer du sein en Europe est passée de 4% dans les années 1971 à 1981 à 4% entre 1981 à 1992 chez la femme de 35 à 49 ans alors que la mortalité des femmes de la tranche d'âge entre 65 et 74 ans est celle qui a augmentée énormément. Les variations de la mortalité pour chaque tranche d'âge entre chacune des périodes [1971-1981] et [1981-1992] sont indiquées au-dessus des courbes (Jauzein, 2005).

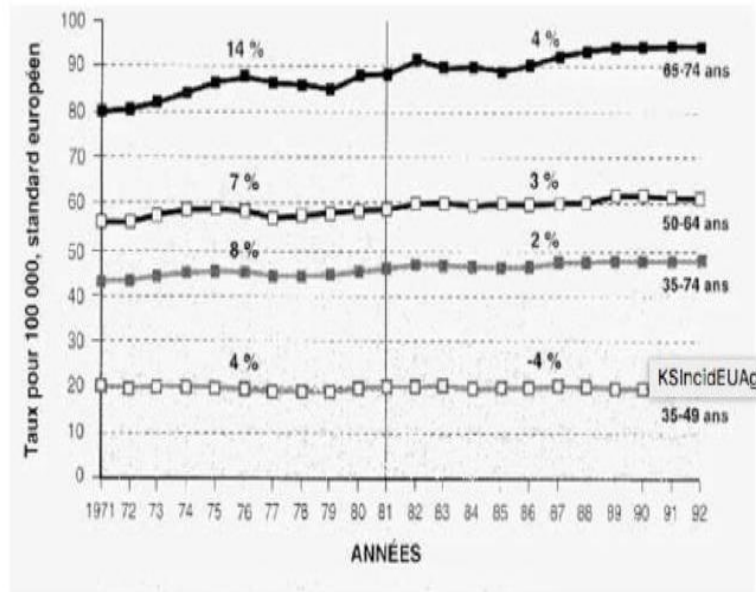


Figure 23: Evolution du taux de mortalité par cancer du sein entre 1971 et 1992 (Jauzein, 2005)

En ce qui concerne l'incidence, les deux (figures 24 et 25) tirées du réseau FRANCIM (Réseau Français des Registres du Cancer) montrent clairement que l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge en passant de 1.7% en 2005 pour les moins de 35 ans à 4.8% pour les moins de 40 ans pour la même année. La mortalité augmente également avec l'âge (Ttretarre *et al.*, 2010).

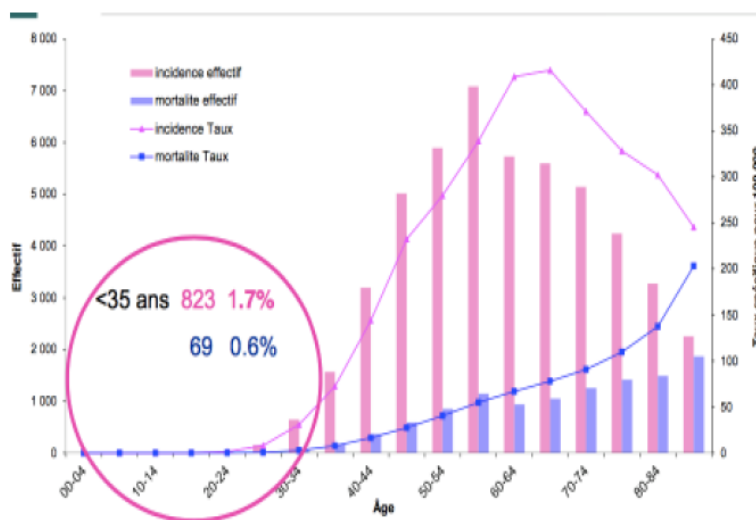


Figure 24: Incidence et mortalité estimées par âge du cancer du sein en France en 2005 (Ttretarre *et al.*, 2010).

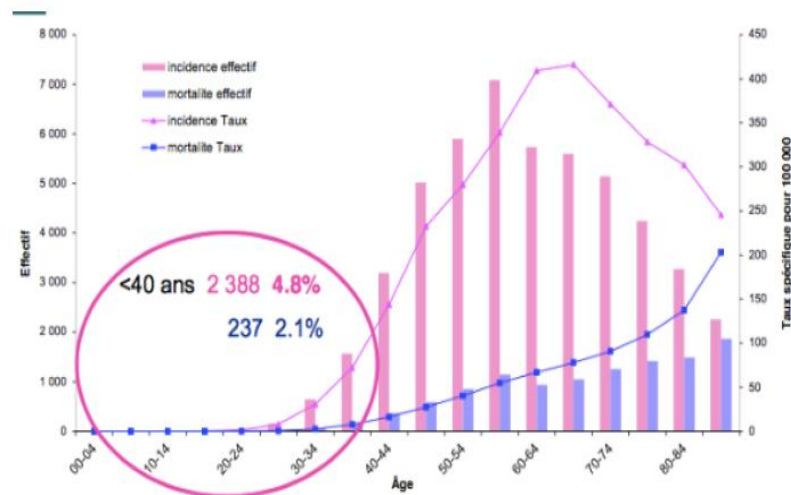


Figure 25: Incidence et mortalité estimées par âge du cancer du sein en France en 2005 (Ttretarre *et al.*, 2010).

Par ailleurs, une étude américaine publiée dans la revue *Journal of American Medicine Association (JAMA)* montre que même si l'incidence du cancer du sein chez la jeune femme est plus faible que chez les femmes âgées (seulement 10% des cancers du sein touchent les femmes jeunes), ce sont les formes les plus sévères qui touchent les jeunes femmes de moins de 40 ans. Il s'agit d'une étude réalisée sur 940000 femmes auxquelles un cancer du sein a été diagnostiqué entre 1976 et 2009 dont l'objectif était d'étudier le nombre de cancers métastasés. Il a été observé chez les femmes de 25 à 39 ans, une augmentation de 2.07% par an des cas de cancers du sein métastasés (Gardier, 2013).

A l'échelle mondiale, « selon les données du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) détaillées dans le volume IX de « Cancer incidence in five continents » sur la période 1998-2002, le taux d'incidence standardisé du cancer du sein chez les femmes de moins de 35 ans est majoritairement compris entre 1 et 7 pour 100000 femmes » (Gardier, 2013).

D'ailleurs, comme nous l'avons évoqué un peu plus haut, le cancer du sein touche plus les pays développés à savoir l'Europe et les Etats-Unis même si quelques cas exceptionnels comme le Pakistan ou l'Egypte font parti des pays où l'incidence du cancer du sein chez les femmes de moins de 35 ans est la plus importante. Les pays qui

sont les moins concernés sont les pays asiatiques à savoir la Thaïlande, le Japon, l'Inde...) mais aussi des pays comme la Pologne, Norvège ou alors des pays d'Amérique du Sud tel que le Chili. (figure 26) (Gardier, 2013).

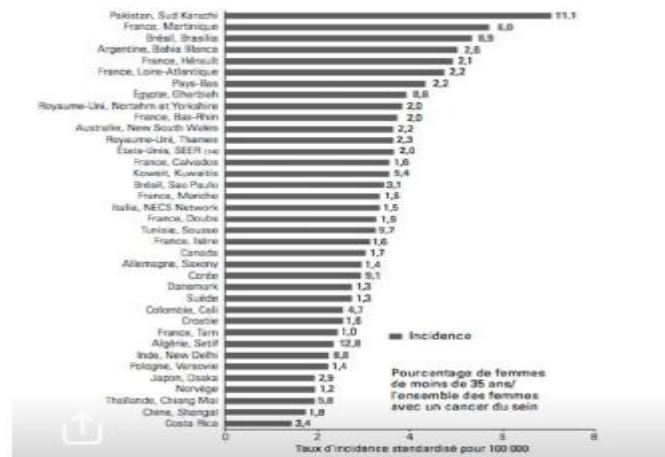


Figure 26: Incidence du cancer du sein chez les femmes de moins de 35 ans dans le monde (Tretarre *et al.*, 2010).

1-4- La survie du cancer du sein:

« La survie est un indicateur central dans l'observation des cancers, car elle permet de prédire le taux de guérison » (Bicar, 2018).

Elle est en général obtenue à partir d'études scientifiques réalisées sur des patients. Le taux de survie relative représente en quelque sorte le nombre de patientes qui survivent au moins 5 ans après le diagnostic d'un cancer du sein en excluant les personnes qui décèdent à cause d'autres pathologies ou événements en dehors du cancer du sein (Bicar, 2018).

Ce taux de survie permet non seulement d'évaluer l'amélioration de la prise en charge des patients cancéreux mais aussi d'évaluer l'efficacité des différents plans cancer que nous avons évoqués auparavant. Il s'agit d'un taux qui dépend bien évidemment du type, du stade du cancer mais aussi de la précocité du dépistage. Ainsi, une amélioration du taux de survie montre que les objectifs des plans cancer sont atteints avec notamment une amélioration de la prise en charge des patients mais aussi un diagnostic de plus en plus précoce favorisé par la mise en évidence de l'importance du dépistage par les acteurs de santé mais aussi les associations. Une augmentation du

taux de survie est donc l'une des raisons d'une augmentation de l'incidence du cancer du sein (Bicar, 2018).

2- Dépistage du cancer du sein:

Un dépistage consiste à détecter un cancer avant qu'il ne soit palpable ou qu'il ne traduise par un signe anormal comme une modification de la peau ou du mamelon. Détecter tôt certains cancers permet de mieux les traiter en proposant des traitements moins lourds et qui offrent plus de chances de guérison. Le but du dépistage est de détecter parmi des personnes a priori non malades celles qui présentent des anomalies susceptibles d'être cancéreuses ou d'évoluer en cancer afin de les traiter rapidement (Hammouche et Hammiche, 2017).

L'examen utilisé pour dépister un cancer du sein est une mammographie (radiographie) des seins. Une mammographie détecte des anomalies de petite taille, dont certaines seulement se révéleront être un cancer. Ces anomalies sont parfois détectées même si l'examen clinique est anormal. Si une anomalie est découverte, le médecin prescrit des examens complémentaires (mammographie complémentaire, échographie, ponction et éventuellement biopsie) afin de confirmer ou d'éliminer le diagnostic du cancer (Hammouche et Hammiche, 2017).

Le dépistage doit concerner toutes les femmes, notamment après la ménopause, il fait appel à (Jean-Baptiste *et al.*, 2004):

-La palpation mammaire annuelle systématique au cours des consultations chez le médecin traitant ou le gynécologue.

-La mammographie bilatérale tous les deux ans après 45 ans, voire plutôt et à un rythme annuel chez les femmes à risque (cliché simple médiolatéral oblique : méthode de tabar, ou plutôt deux clichés). Ne pas omettre de dire aux femmes d'apporter leurs mammographies antérieures, l'interprétation de certaines images n'étant possible qu'en fonction de leur évolutivité.

-L'autopalpation : de façon schématique, les signes en faveur de la malignité à la mammographie sont une opacité dense spiculée, avec un halo clair et la présence de microcalcifications fines et groupées. L'interprétation des clichés demande toutefois une grande expérience. Le dépistage au moyen de compagnes de masse a prouvé son efficacité et devrait permettre un gain de l'ordre de 25 à 30 % sur la mortalité. Ces

campagnes sont organisées par les Caisses primaires d'assurance maladie de chaque département.

2-1-Efficacité et limites du dépistage:

2-1-1-Taux de participation:

Pour la période 2015-2016, ce qui correspond à une « campagne » de dépistage puisque les femmes sont invitées à participer au dépistage tous les deux ans, ce sont plus de 5 millions de femmes qui ont été dépistées. Le taux de participation était de 51,1 %. Après une stabilisation de la participation autour de 52 % entre 2008 et 2014, ces nouvelles données montrent une légère baisse qui devra cependant être confirmée lors des prochaines années. Cette baisse s'observe pour toutes les tranches d'âge sauf les 70-74 ans et pour toutes les régions de métropole. Nous ne connaissons pas à l'heure actuelle les raisons de cette légère baisse de participation. Plusieurs hypothèses peuvent être avancées, comme l'impact de la polémique nationale et internationale sur l'efficacité du dépistage du cancer du sein, une éventuelle baisse de l'offre médicale en sénologie, une possible augmentation des démarches de dépistage individuel en raison de la tomosynthèse (nouvelle technique de mammographie 3D, arrivant sur le marché) non incluse dans le programme organisé. Mais il n'est pas possible de calculer précisément l'ampleur de cette démarche individuelle ni son évolution au cours du temps (Dufrois, 2018).

Les recommandations européennes considèrent que le taux est « acceptable » (permettant une baisse de la mortalité) à partir de 70% de participation des personnes invitées. Le nombre de femmes effectuant des mammographies en dehors du programme est estimé à au moins 10 % de la population cible, ce qui permet d'approcher un taux moyen de couverture de 65 %. Dans certaines régions, la démarche individuelle représente une part importante du recours par rapport au dépistage organisé du cancer du sein, notamment dans les grandes agglomérations (Ile de France et PACA notamment). L'INCa a publié un rapport en 2013 sur les bénéfices et les limites du programme de dépistage du cancer du sein. Il l'évalue selon les critères suivants : diminution de la mortalité due à la pathologie dépistée grâce au dépistage, évaluation du surdiagnostic, effets secondaires délétères, notamment les cancers radio-induits (Dufrois, 2018).

2-1-2-Impact sur la mortalité:

Les différentes méta-analyses et évaluations des essais randomisés publiées à ce jour et compilés dans le rapport de l'INCa de 2013, s'accordent sur un effet bénéfique du dépistage sur la mortalité par cancer du sein, avec une réduction de l'ordre de 15 à 21% selon les études. De 150 à 300 décès par cancer du sein seraient évités pour 100 000 femmes participant régulièrement au programme de dépistage pendant 7 à 10 ans. Selon le document publié par le National Cancer Institute aux Etats-Unis et destiné aux professionnels de santé sur le dépistage du cancer du sein en décembre 2017, le dépistage par mammographie améliore la survie des femmes de 60 à 69 ans de façon nette avec un niveau de preuve important, et celle des femmes de 50 à 59 ans avec des chiffres légèrement inférieurs. Un autre paramètre est difficile à quantifier, l'avance diagnostique. En effet, le diagnostic plus précoce de la pathologie grâce au dépistage permet la mise en œuvre de traitements moins lourds, mais ceci reste difficilement évaluable (Dufrois, 2018).

3- Diagnostic du cancer du sein:

Le diagnostic du cancer du sein peut être évoqué soit devant des signes radiologiques frustes, mis en évidence pendant le dépistage, soit devant des signes cliniques découverts par la patiente elle-même ; mais quelle que soit les circonstances de découverte, le diagnostic doit reposer sur une confrontation clinico radiologique et surtout sur une confirmation anatomopathologique obtenue par biopsie (Sakhiri, 2015).

3-1-Diagnostic clinique:**3-1-1-L'interrogatoire:**

Il doit être précis et orienté à la recherche de facteurs de risque d'apparition du cancer du sein et analyser le motif de consultation, sa date d'apparition, sa modification depuis son apparition (Hammouche et Hammiche, 2017).

Motifs de consultations:

Ils sont nombreux et variables, isolés ou associés à d'autres symptômes (Hammouche et Hammiche, 2017):

- Tumeur ou nodule, de loin le motif le plus fréquent 65 à 80 %.
- Douleur 1 à 15 % des cancers sont révélés par une douleur.

- Modification de la peau ou aréolo mamelonnaire 5 à 7 %.
- Ecoulement mamelonnaire retrouvé chez 2 à 10.
- Gros bras révélateur chez 1 % des patientes.
- Examen systématique ou dépistage.

3-1-2-Examen clinique:

Tout médecin est tenu de faire un examen clinique des seins quel que soit la cause de la consultation. Il est plus performant quand il est réalisé lors de la première phase du cycle menstruel. Il doit être sur une femme dévêtue jusqu'à la ceinture dans une salle éclairée et aérée en position assise puis en position couchée (Sakhri, 2015).

3-1-2-1- Inspection: va apprécier (Sakhri, 2015):

- Le volume des seins (déformation de contours, modification du galbe).
- Asymétrie de volume.
- Anomalie du mamelon ou l'aréole.
- Anomalie de surface (signes inflammatoires, ride cutanée, peau d'orange, ulcération).

3-1-2-2- Palpation:

Toujours palper les seins et les aires ganglionnaires. La palpation doit être douce, méthodique et doit se faire avec les mains bien à plat, en effectuant de petits mouvements circulaires de l'extrémité des doigts, en pressant légèrement sur le grill costal, dans le but de détecter une masse ou un nodule dont il faudra préciser les caractéristiques: siège, taille consistance, limites, forme, mobilité, focalité et l'existence d'une poussée inflammatoire. Les aires ganglionnaires axillaires bilatérales et sus claviculaires doivent être palpées à la recherche d'adénopathie dont on devra préciser aussi la taille, nombre, consistance, siège et fixité ou mobilité. L'examen clinique se terminera par un examen général, à la recherche de signes témoignant d'une extension métastatique de la maladie (Hammouche et Hammiche, 2017).

3-2 Examens complémentaires:

3-2-1- La mammographie:

Sa sensibilité est de 80%. Examen essentiel, réalisé dans les dix premiers jours du cycle, elle est bilatérale et comparative avec des clichés de face, en oblique externe complété au besoin de profil ou d'agrandissement à la moindre anomalie, afin de rechercher des signes de multifocalité ou de bilatéralité dans le cadre du bilan

locorégional pré opératoire. Il existe six types d'anomalies mammaires radiologiques (Hammouche et Hammiche, 2017):

- Les microcalcifications : révèlent 30 à 50 % des cancers infra cliniques, sont classées selon la classification de le Gal en cinq groupes.
- Les opacités spéculaires : 20 à 30 % des cancers infra cliniques sont des images définies par un centre dense et des spicules périphériques qui peuvent être plus courts ou plus longs que le centre dense.
- Les opacités rondes circonscrites: 10 à 20 % des cancers infra cliniques.
- Les effets stellaires sans centre dense: 10 à 20 % des infra cliniques, image de convergence radiaire des travées opaques sans centre dense.
- Les distorsions de l'architecture glandulaire : 30 % de ces images sont malignes, ce sont des désorganisations localisées de l'architecture du sein sous forme d'images linéaire divergentes, sans opacité tumorale identifiable.
- Les asymétries et hyperdensités focalisées : identification difficile, l'échographie et L'IRM sont une bonne indication pour homogénéiser la présentation des résultats de la mammographie, les experts de l'Américain Collège of Radiology, (ACR) ont mis au point une classification morphologiques des classifications de le Gal.

3-2-2 L'échographie mammaire bilatérale:

L'échographie est la technique complémentaire de la mammographie dans la précision des caractéristiques tumorales. Elle permet en plus de visualiser le creux axillaire et de détecter des ganglions lymphatiques suspects. Elle est très utile lorsque la mammographie donne résultats faux négatifs ou lorsque la densité mammaire est telle qu'elle perturbe l'interprétation mammographiques des lésions potentiellement classables ACR3 ou ACR4. Elle sert aussi lors du diagnostic positif en permettant une biopsie sous contrôle de la vue, un ciblage de la tumeur ou des microcalcifications avec une plus grande précision (Sakhri, 2015).

3-2-3 L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mammaire:

L'IRM mammaire est un examen de seconde intention qui permet de préciser la taille et les rapports des lésions volumineuses et de détecter les récives à un stade plus précoce. Il permet aussi d'orienter la décision de chirurgie initiale en statuant sur la présence de lésions multifocales ou multicentriques, la présence de lésions

controlatérales ou d'atteintes ganglionnaires diffuses. Enfin, l'IRM mammaire permet d'avoir une image de référence de la tumeur initiale et d'évaluer la réponse clinique à la chimiothérapie néo-adjuvante pour orienter la décision sur le type de chirurgie secondaire. Il n'est cependant pas demandé dans les stratégies de dépistage ou de débrouillage du fait d'une spécificité proche de celle de l'imagerie conventionnelle et de ce fait d'un fort nombre de résultats faux positif s'il n'est pas utilisé sur une population ciblée (Dubard et Gault, 2013).

3-2-4-La cytologie:

Elle fait partie du bilan diagnostique et peut orienter le clinicien dans les cas incertains. Elle doit être de rigueur devant tout nodule (Bissan, 2007).

3-2-5- La galactographie:

Elle est indiquée chaque fois qu'il existe un écoulement uni ou pluriorificiel séreux ou sanglant (Bissan, 2007).

3-2-6 -L'examen anatomopathologique:

Le diagnostic de certitude d'un cancer du sein est anatomopathologique. L'anatomo-pathologiste précise la nature maligne de la tumeur, son grade histologique, l'envahissement ganglionnaire associé. Elle peut être extemporanée : se déroulant pendant l'intervention chirurgicale classique après une intervention chirurgicale (Bissan, 2007).

3-2-7 Dosage des récepteurs hormonaux:

Le dosage des récepteurs hormonaux : récepteur à œstrogène et à progestérone. Ce dosage revêt une importance capitale si une hormonothérapie est à envisagée. Ce sont de bons moyens de dépistage précoce de la maladie, mais aussi de surveillance (Bissan, 2007).

4-Bilan D'extension: Selon une étude fait par Jaba:

4-1-Bilan D'extension Loco-Regionale:

Le bilan d'extension locorégionale portait essentiellement sur l'examen clinique en recherchant (Jaba, 2016):

4-1-1-Fixité de la tumeur:

Une fixation de la tumeur au plan profond (le muscle pectoral) par la manœuvre de TILLAUX ; cette fixation était retrouvée chez une seule patiente.

Une fixation au plan superficiel (le plan cutané) était notée chez 3 patientes (Jaba, 2016).

4-1-2-Examen du sein controlatéral:

L'examen du sein controlatéral a été réalisé de façon systématique et avait permis la découverte d'un seul cas de nodule, qui était suspect (Jaba, 2016).

4-1-3-Examen des aires axillaires:

La palpation des aires axillaires avait permis de retrouver des adénopathies homolatérales au nodule chez 7 patientes soit 30%. Ces adénopathies étaient mobiles dans 6 cas et fixées dans un seul cas (Jaba, 2016).

4- 2- Bilan D'extension Générale:**4-2-1-Clinique:**

Le bilan d'extension clinique a été fait à la recherche de signes fonctionnels et physiques de diffusion métastatique (Jaba, 2016).

4-2-2-Paraclinique:**a. Radiographie pulmonaire:**

Réalisée chez 21 patientes. Elles étaient toutes sans particularités (Jaba, 2016).

b. Echographie abdomino-pelvienne:

Réalisée chez 6 patientes, elle avait objectivé chez une seule patiente une stéatose hépatique homogène diffuse sans lésion focale décelable (Jaba, 2016).

c. Radiographie du squelette osseux (bras, bassin et rachis lombaire):

Réalisée chez trois patientes, elle s'était révélée anormale dans un cas et normal dans les deux autres cas (Jaba, 2016).

d. Scintigraphie osseuse:

Demandée chez 6 patientes, chez qui elle était sans particularités (Jaba, 2016).

e. Scanner thoraco-abdomino-pelvien:

Demandé chez trois patientes, a retrouvé:

Une patiente avec un aspect en faveur de localisation osseuse secondaire associé à une pleurésie droite avec un nodule pulmonaire suspect.

Une patiente avec 2 micronodules pulmonaires du lobe moyen gauche (Jaba, 2016).

4-3- Résultat du Bilan D'extension:

Au terme de ce bilan, deux localisations métastatiques du cancer du sein ont été détectées, un cas avec des métastases pulmonaires et un autre cas avec des métastases osseuses (Jaba, 2016).

5-Modalités thérapeutiques:**5-1-traitement locorégionale:****5-1-1- La chirurgie:****5-1-1-1 Objectifs:**

Pratiquée après la CNA, la chirurgie est l'un des points essentiels du traitement. Elle a de multiples objectifs, tels que (Saglier Et Gligorov, 2014):

- pratiquer l'exérèse de la tumeur en berges saines.
- évaluer la réponse à la CNA sur les pièces opératoires recueillies.
- permettre un diagnostic histologique précis de la tumeur.
- confirmer l'analyse biologique de la tumeur réalisée au moment de la biopsie pré-thérapeutique.
- analyser les ganglions qui drainent la tumeur.
- minimiser les séquelles esthétiques.

5-1-1-2- Tumorectomie ou mammectomie:

Deux techniques chirurgicales sont possibles après CNA, la tumorectomie et la mastectomie. La tumorectomie (chirurgie conservatrice) est réalisée quand le rapport entre le volume résiduel de la tumeur et le volume mammaire est suffisant. La mastectomie (traitement radical) est préférée pour les tumeurs de type inflammatoire et quand la réponse clinique et/ou radiologique tumorale est insuffisante pour permettre une conservation d'organe. (Saglier Et Gligorov, 2014).

5-1-1-3-Curage axillaire:

La chirurgie doit systématiquement être associée au curage axillaire homolatéral qui participe à la fois au contrôle locorégional et à l'évaluation de l'extension de la maladie. La qualité optimale de l'évidement ganglionnaire correspond au prélèvement d'au moins dix ganglions (Morre *et al.*, 2008).

Tous les ganglions d'un évidement axillaire doivent faire l'objet d'une étude histologique. Le compte rendu histologique standard d'un évidement axillaire doit

préciser le nombre de ganglions examinés, le nombre de ganglions métastatiques (en précisant l'existence de micro métastases et l'utilisation éventuelle de la technique du ganglion sentinelle avant le curage) et le nombre de ganglions métastatiques avec emboles lymphatiques et rupture capsulaire (Morre *et al.*, 2008).

5-1-2-La radiothérapie:

La radiothérapie du sein diminue le risque de récurrence locale de plus de 60 % après chirurgie conservatrice ou après mastectomie. L'efficacité d'un traitement conservateur du cancer du sein par l'association d'une chirurgie d'exérèse large de la tumeur mammaire et de l'irradiation de l'ensemble du sein a été validée par plusieurs essais thérapeutiques dans les cancers infiltrants, et constitue de ce fait un standard de traitement, dans les formes précoces et unifocales de cancer du sein, accessibles à une chirurgie d'exérèse en berge saines et satisfaisante sur le plan esthétique. Cependant, la radiothérapie des cancers du sein rencontre un certain nombre de difficultés techniques, dont certaines peuvent être résolues par les moyens modernes d'imagerie et de dosimétrie. Ces difficultés sont liées à la nécessité de traiter des volumes cibles parfois volumineux, la proximité d'organes critiques, et les variations anatomiques importantes d'une patiente à l'autre (Morre *et al.*, 2008).

5-1-2-1 Principe de fonctionnement:

Le principe de la radiothérapie repose sur l'irradiation des tissus par des particules ou des photons énergétiques, responsables de cassures irréparables de l'ADN cellulaire entraînant la mort cellulaire (Tardivon *et al.*, 2014).

5-1-2-2- Repérage anatomique:

L'oncologue radiothérapeute repère la cible sur laquelle les rayons vont être dirigés et les organes à protéger (on parle d'organes à risque). Cette étape peut durer de 30 minutes à plus d'une heure. Il peut y avoir plusieurs séances de préparation. Pendant ce repérage, la position est soigneusement définie, la patiente devra la reprendre lors de chaque séance (Servagi, 2009).

Le plus souvent, la patiente est allongée sur le dos ou sur le côté. Cette position varie en fonction de la zone à traiter, de son état et de sa morphologie. La position doit être la plus confortable possible afin que la patiente puisse la reprendre à chaque séance. Des points de repères sont dessinés sur la peau de la patiente ou sur le système

de contention. Ces points de repères doivent être conservés pendant toute la durée du traitement (Servagi, 2009).

5-1-2-3- Posologie et rythme des séances:

La radiothérapie doit être débutée au plus tard 6 mois après la chirurgie et au maximum 5 semaines après la chimiothérapie. Un traitement par radiothérapie nécessite plusieurs séances. Généralement, la patiente a une séance par jour, sur une durée de quatre à cinq jours, et ce, durant plusieurs semaines. Cette organisation peut être modifiée selon son état général et la région à traiter (Morère *et al.*, 2011).

5-1 -2-4- Positionnement de la patiente:

La technique de référence est celle en décubitus dorsal. Le traitement est effectué en décubitus dorsal, sur un plan incliné spécialement conçu. La glande mammaire est alors étalée sur la paroi thoracique. Le volume ciblé est traité par deux faisceaux opposés, tangentiels à la paroi thoracique. Afin de traiter la glande mammaire de façon homogène, en particulier dans sa partie profonde, les faisceaux tangentiels doivent nécessairement englober la paroi thoracique et une partie du poumon homolatéral (Morère *et al.*, 2008).

Dans certaines situations où le volume cardiaque ou pulmonaire irradié est trop important avec la technique standard, des techniques utilisant des positions différentes peuvent être utilisées. A l'institut Curie, l'alternative à l'irradiation du sein en décubitus dorsal est l'irradiation en décubitus latéral isocentrique. Elle est basée sur le principe de détacher la glande de la paroi thoracique afin de réduire ou d'éliminer l'irradiation du poumon et du coeur. Cette technique place la patiente sur le côté du sein traité, avec le bras homolatéral sous la tête. Le sein traité repose sur un support rigide et très fin. La glande est traité par deux faisceaux opposés isocentriques (Morère *et al.*, 2008).

5-1-2 -5- Irradiation des différentes zones:

a) Irradiation au niveau du lit tumoral:

L'augmentation de la dose de radiothérapie dans le lit tumoral, après l'irradiation du sein à la dose de 50 Gy, pourrait être un moyen de réduire le risque de récurrence en présence de facteurs de risque. Deux essais ont ainsi évalué l'intérêt de cette dose additionnelle. Dans le cadre d'un essai multicentrique conduit en France sur 1024

patientes traitées par chirurgie conservatrice du sein et qui avaient reçu une dose de 50 Gy sur l'ensemble du sein, une dose additionnelle de 10 Gy dans le lit tumoral a permis de réduire significativement le risque de récurrence à 5 ans (Morre *et al.*, 2008).

b) Irradiation des aires ganglionnaires:

Les résultats d'études ont montré que l'irradiation des relais ganglionnaires diminue le risque de récurrence ganglionnaire. Cependant cette irradiation est toujours délicate à mettre en oeuvre. En effet l'irradiation de tout ou une partie de ces régions est presque toujours associée à une irradiation de la glande mammaire ou de la paroi thoracique. De plus il y a un risque de chevauchement des jonctions de faisceaux, des difficultés d'imagerie de ces régions, une proximité avec des organes critiques (poumon, coeur, médiastin, paquet vasculonerveux claviculaire et axillaire) et des variations d'épaisseurs importantes (Morre *et al.*, 2008).

c) Irradiation de la chaîne mammaire interne:

Les ganglions mammaires internes font partie du pédicule mammaire interne. La situation en profondeur des ganglions de la CMI est très variable d'une personne à l'autre et dépend principalement de l'épaisseur du pannicule adipeux présternal. La profondeur de la chaîne mammaire interne est en général comprise entre 1,5 et 3 cm. La technique d'irradiation la mieux adaptée est une combinaison de deux faisceaux directs de photons et d'électrons. L'énergie de ces derniers est choisie en fonction de la profondeur estimée de la CMI. Dans la plupart des cas, l'irradiation de la CMI est associée à une irradiation du sein ou de la paroi thoracique. (Morre *et al.*, 2008).

d) Irradiation des ganglions axillaires et sus-claviculaires:

L'aire ganglionnaire axillaire s'étend du bas de l'aisselle à la région sus-claviculaire, elle se projette sur le sommet pulmonaire. L'ensemble ou une partie de son volume (région sus-claviculaire seule, sus- et sous-claviculaires, ensemble de l'aisselle) peuvent être traités (Morre *et al.*, 2008).

5-1-2-6- Contre-indications:

La radiothérapie est contre-indiquée en cas d'altération de l'état général, de grossesse, d'immobilisation impossible, d'anomalie de la numération formule sanguine, de fièvre (avec une température corporelle supérieure à 38,5°C), de

cicatrisation incomplète après une chirurgie, d'infarctus ou encore d'ulcère gastrique (Servagi, 2009).

5-2-Traitement général:

5-2-3-La chimiothérapie:

La chimiothérapie est dite « cytotoxique », elle a pour but de « tuer » les cellules cancéreuses, d'empêcher la formation des métastases et d'améliorer la qualité de vie de la patiente. Étant donné qu'elle possède une activité cytotoxique, elle est responsable de nombreux effets indésirables car elle détruit également des cellules saines en plus des cellules cancéreuses du fait de leurs ressemblances. (Morère *et al.*, 2005).

5-2-3-1- Les différentes façons d'administration de la chimiothérapie:

La durée de la chimiothérapie variera en fonction de son but, mais généralement, elle dure de 3 à 6 mois. S'il s'agit d'une chimiothérapie adjuvante ou né-adjuvante, les durées seront courtes mais s'il s'agit d'une chimiothérapie utilisée en cas de métastase, la durée peut-être extrêmement longue et il faudra à ce moment-là contrôler la tolérance du patient en faisant des examens cliniques et sanguins. En générale, 4 à 6 cures espacées d'une vingtaine de jours sont mises en place (les 20 jours servant à contrôler l'état général de la patiente avec des examens sanguins, cliniques, radiologiques si nécessaire) mais si la patiente ressent énormément d'effets indésirables, le médecin peut être amené à recalculer le bénéfice-risque du traitement, changer le traitement, ou interrompre un protocole (Bianchi et El Anbassi, 2012).

La chimiothérapie peut être administrée par voie orale, mais il faut savoir qu'elle est essentiellement administrée par voie intraveineuse via une boîte de perfusion que l'on appelle « dispositif implantable » ou le Port-A-Cath (Bianchi et El Anbassi, 2012).

Rajoutons qu'actuellement, il existe un autre dispositif utilisé pour l'administration par voie intraveineuse d'une chimiothérapie : il s'agit du cathéter PICC-Line qui rejoint la veine cave supérieure et qui est inséré par une veine périphérique au niveau du bras (Bianchi et El Anbassi, 2012).

5-2-3-2-Les médicaments utilisés en chimiothérapie anticancéreuse:**5-2-3-2-1-Les médicaments agissant au niveau de l'ADN:****-Les agents alkylants (Bianchi et El Anbassi, 2012):**

- ✓ Les moutardes à l'azote.
- ✓ Les nitroso-urées.
- ✓ Les platines.

-Les antibiotiques à activité cytotoxique (Bianchi et El Anbassi, 2012):

- ✓ Les anthracyclines ou anti-topoisomérase II.
- ✓ Les anti-topoisomérases I.
- ✓ La bléomycine.
- ✓ Le 5-FU ou antipyrimidique.
- ✓ Les antipuriques.

5-2-3-2-2- Les antimétabolites (Bianchi et El Anbassi, 2012):

- ✓ Les antifoliques.
- ✓ Le 5-FU ou antipyrimidique.
- ✓ Les antipuriques.

5-3-2-3-Les anticancéreux agissant au niveau du fuseau mitotique (Bianchi et El Anbassi, 2012):

- Les poisons du fuseau.
- Les stabilisants du fuseau.

5-3-2-4 -Les inhibiteurs du protéasome:

Un exemple de cette classe de médicament est le bortézomib (VELCADE®) dont l'action anticancéreuse passe par l'inhibition du protéasome (Bianchi et El Anbassi, 2012).

5-2-1-4- Hormonothérapie:

Une hormonothérapie est indiquée dans le traitement adjuvant des cancers du sein hormonosensibles. Une tumeur est considérée comme hormonosensible (RH+) lorsque les cellules tumorales expriment des récepteurs pour les oestrogènes (RE+) et/ou pour la progestérone (RP+). Environ 70% des tumeurs du sein sont hormonosensibles. (Namer *et al.*, 2005).

5-2-1-4-1- Le tamoxifène:

L'hormonothérapie adjuvante de référence a longtemps été le TAMOXIFÈNE (TAM) aussi bien chez la femme non ménopausée que chez la femme ménopausée. Le TAM est un antioestrogène prescrit à la dose de 20mg/j. L'efficacité de cette molécule est étudiée régulièrement depuis 20 ans par les méta-analyses d'Oxford portant sur plusieurs dizaines de milliers de patientes (Ebctcg, 2005).

Le TAM permet une diminution du risque annuel de rechute de 41%, une diminution du risque annuel de décès de 34% observée encore 15 ans après le diagnostic, indépendamment de l'âge, du statut ménopausique, du statut ganglionnaire et de l'administration d'une chimiothérapie adjuvante. Le TAM en adjuvant permet également une diminution de 39% du risque de cancer controlatéral. Le risque de cancer de l'endomètre et le risque thrombo-embolique ont été les principaux effets secondaires observés. Il est protecteur vis-à-vis de l'ostéoporose. Récemment, le TAM a été mis au second plan chez les patientes ménopausées par l'arrivée des inhibiteurs de l'aromatase (figure 27).

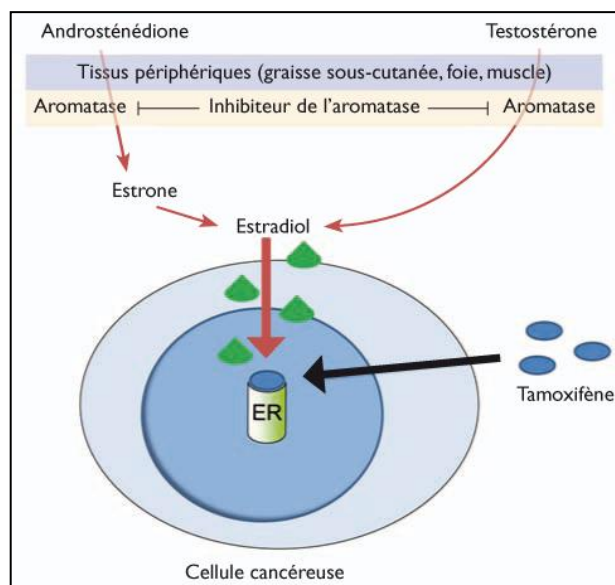


Figure 27: l'inhibition des cellules tumorales par le Tam (Rahel *et al.*, 2013).

5-2-1-4-2- Les inhibiteurs de l'aromatase:

Chez la femme ménopausée, la principale source d'oestrogènes provient de l'action d'une enzyme, l'aromatase, sur les androgènes d'origine surrénalienne (principalement l'androsténédione et la testostérone) qu'elle transforme en estrone et estradiol (Bergerat, 2007).

a) Létrozole Femara ®:

Le létrozole est un inhibiteur non stéroïdien de l'aromatase. Il inhibe l'enzyme aromatase en se liant de façon compétitive à la fraction hème du complexe cytochrome P450-aromatase, ce qui provoque une réduction de la biosynthèse des estrogènes au niveau de tous les tissus, où ce complexe est présent (Bergerat, 2007).

➤ Indications:

Le létrozole est indiqué tant en traitement adjuvant à un stade précoce qu'en prolongation d'un traitement adjuvant standard préalable par tamoxifène pendant 5 ans. Il est par ailleurs indiqué en cas de tumeur à un stade avancé tant en première intention qu'après rechute ou progression de la maladie après traitement anti-estrogènes (Caulin *et al.*, 2016).

6-complication:**6-1- Complications chirurgicales:****6-1-1- Per-opératoires (Doridot *et al.*, 2001):**

- Blessure veineuse gênante surtout au niveau de la veine axillaire.
- Blessure nerveuse : nerf grand dentelé, du grand dorsal.

6-1-2- Post-opératoires immédiates:

Lymphorrhée : elle est habituelle, et ne constitue une complication que quand elle se prolonge. Aucune mesure préventive n'est certaine. Elle peut imposer des ponctions après ablation des drains (Doridot *et al.*, 2001).

Infections pariétales: selon Lefranc (Lefranc *et al.*, 1999), le taux d'infectionsPariétales représente 3%. Dans notre série, 2 cas d'infection de la plaie ont été noté, soit 4.25% (Doridot *et al.*, 2001).

Des faisceaux nerveux peuvent être lésés au cours de l'opération, et certaines femmes peuvent ressentir des fourmillements ou une insensibilité de la zone pectorale, de l'aisselle, du bras ou de l'épaule. Ces troubles disparaissent généralement au bout de quelques semaines, mais une insensibilité localisée peut être définitive (Doridot *et al.*, 2001).

6-1-3- Post-opératoires tardives:

Lymphoedème: l'ablation d'un grand nombre de ganglions lymphatiques axillaires ralentit la circulation de la lymphe dans le bras. La lymphe peut alors

s'accumuler dans le bras ou la main, ce qui provoque un lymphoedème. La stagnation lymphatique provoquée par l'ablation des ganglions empêche l'organisme de lutter correctement contre les infections. Les patientes doivent prendre soin d'éviter tout traumatisme (prise de sang, de tension, blessure, piqûre) au bras ou à la main du côté traité (Delay *et al.*, 2008).

Le lymphoedème peut affecter tout le bras ou seulement une partie, comme la main, le poignet, la zone située sous le coude ou, plus rarement, la zone audessus du coude. Il peut également se développer dans la poitrine (Delay *et al.*, 2008). Il est plus fréquent en cas d'association radio-chirurgicale sur le creux (Lanasac et Diouf, 1998).

Lymphangite déclenchée par une blessure du membre supérieur. Elle doit être traitée sans retard (Lanasac et Diouf, 1998; Delay *et al.*, 2008).

Raideur de l'épaule et trouble des mouvements de l'élévation. En cas de mastectomie radicale, l'affaiblissement musculaire peut être définitif, mais dans la plupart des cas, la limitation du mouvement est passagère. L'aide d'un kinésithérapeute permettra de retrouver progressivement toute sa mobilité (Delay *et al.*, 2008).

La chirurgie conservatrice du sein pose aussi un problème esthétique, aboutissant à des déformations mineures, voire majeures du sein, Enfin la chirurgie du cancer du sein peut également entraîner des séquelles psychologiques par atteinte de l'intégrité corporelle, de la féminité et de la sexualité (Lanasac et Diouf, 1998).

6-2-Complications après radiothérapie:

6-2-1-Complications précoces (inférieures à 6 mois):

Les effets secondaires les plus fréquents sont : érythème cutané plus ou moins intense, œdème du sein, douleurs et fatigue (Bobin et Romestaing, 1998).

6-2-2-Complications tardives:

Les séquelles ne peuvent survenir qu'au niveau des volumes irradiés. Les plus fréquentes sont: fibrose, télangiectasies, séquelles esthétiques, douleurs, pneumopathie radique (le plus souvent asymptomatique) et toxicités cardiaques (Bobin et Romestaing, 1998).

6-3 complication après chimiothérapie:

Il y a des conséquences immédiates et des conséquences différées. Il est difficile d'en donner la liste complète, car chaque produit a ses caractéristiques propres (Poullart, 1998).

Les conséquences immédiates les plus fréquentes sont les troubles digestifs: les nausées et les vomissements sont cependant aujourd'hui prévenus de façon efficace, ou au moins fortement atténués, grâce à des médicaments dits antiémétiques (Poullart, 1998).

Les conséquences différées de quelques semaines sont liées à l'effet des médicaments anticancéreux sur les cellules qui se divisent rapidement. Il en est ainsi la chute de cheveux qui survient dans les semaines qui suivent le traitement dans 8% des cas (Albain *et al.*, 1994).

L'alopécie n'est pas obligatoire, elle dépend des médicaments utilisés. Cette chute de cheveux peut être prévenue par l'utilisation d'un casque réfrigérant posé avant la perfusion et maintenu pendant toute sa durée: en refroidissant le cuir chevelu, il provoque la constriction des vaisseaux et empêche le médicament d'y circuler (Lanasac et Diouf, 1998).

Il peut apparaître dans les suites du traitement une atteinte des muqueuses (mucite) dans 10 à 25% des cas représentée par des aphtes buccaux ou des diarrhées. Vu la grande sensibilité de la moelle osseuse à la CTH on retrouve souvent une anémie (pâleur, essoufflement et fatigue) ainsi qu'une augmentation du risque d'infection due à la neutropénie voire l'aplasie induite par les médicaments (Bakkali *et al.*, 2003 ; Aebi, 2005).

6-4 complication après hormonothérapie:

Le bénéfice du traitement adjuvant antihormonal dans le cancer du sein hormono-sensible sur la survie est indéniable, mais ses effets indésirables, similaires aux symptômes ménopausiques, peuvent être parfois handicapants et affecter la qualité de vie de certaines patientes. Pour garder une bonne adhérence au traitement, il est primordial que les patientes soient bien informées et suivies régulièrement, afin de dépister ces effets secondaires et tenter de les atténuer (Rahel *et al.*, 2013).

Les principaux effets secondaires (Rahel *et al.*, 2013):

- ✓ Bouffées de chaleur.
- ✓ Sécheresse vaginale, troubles sexuels.
- ✓ Arthromyalgies.
- ✓ Risque thromboembolique.
- ✓ Cancer de l'utérus.
- ✓ Ostéopénie/ostéoporose.

7-La surveillance:

Elle a pour but (Benzidane, 2004):

- De dépister au plus vite une récurrence locale.
- De dépister une métastase, une tumeur contralatérale.
- De rechercher les éventuelles complications post.- thérapeutiques.

Elle s'exerce sur deux plans, loco-régional et général (Benzidane, 2004).

Examen clinique : tous les quatre mois la première année, six mois jusqu'à la cinquième année puis tous les ans (Benzidane, 2004).

Mammographie du sein traité (si traitement conservateur) tous les ans, bilatérale tous les deux ans (Benzidane, 2004).

Autres examens à la demande en fonction de la symptomatologie (Benzidane, 2004).

8-Prévention:

Vous pouvez porter attention aux risques modifiables en tabac (Jaba, 2016):

- Maintenant un poids santé, principalement après la ménopause.
- Faisant de l'exercice le plus régulièrement possible (3 à 6 hres/semaine).
- Discutant avec votre médecin ou l'infirmière praticienne spécialisée (IPS) de la pertinence de l'utilisation des hormones et contraceptifs pour vous.
- Évitant ou limitant la consommation d'alcool; ne dépassez pas une consommation par jour et limitez-vous à 4 ou 5 consommations par semaine.
- Évitant le tabac.

Femmes à risque élevé:

En présence de certaines mutations génétiques, d'une histoire familiale importante ou suite à un calcul de risque effectué en clinique ou dans le cadre

du projet PERSPECTIVE, votre de risque de développer un cancer du sein peut être estimé comme étant élevé. Un dépistage personnalisé peut alors vous être proposé: une mammographie annuelle et l'ajout possible de l'IRM mammaire dans certains cas (puddu et tafforeau, 2005).

Les femmes à risque élevé peuvent discuter avec leur médecin ou l'IPS, des moyens de prévention et de dépistage adaptés à leur condition. Pour plus d'information sur la prévention, visitez le site du Centre des maladies du sein Deschênes-Fabia du CHU de Québec-Université Laval (puddu et tafforeau, 2005).

Certains médicaments comme le tamoxifène peuvent diminuer de 50 % le risque de développer un cancer du sein chez les femmes ayant un risque personnel ou familial de développer un cancer du sein. Des chirurgies préventives peuvent être proposées à des femmes porteuses de mutations BRCA1 et BRCA2 (puddu et tafforeau, 2005).

Conclusion

Conclusion:

Le cancer du sein est une affection fréquente et grave, c'est le cancer le plus fréquent chez la femme dans les pays occidentaux. Un quart des cancers de la femme sont des cancers du sein. Il atteint des femmes à des âges différents, mais il se développe le plus souvent autour de 60 ans. Près de la moitié des cancers du sein sont diagnostiqués entre 50 et 69 ans. La littérature récente identifie un groupe de patientes, les «very young women», présentant un cancer du sein avant l'âge de 35 ans.

On connaît mieux aujourd'hui le cancer du sein grâce aux études effectuées sur cette pathologie. Les mécanismes par lesquels un cancer du sein se développe sont connus. Cependant, on ne sait pas exactement pourquoi un cancer survient chez une femme. Néanmoins, les études ont mis en évidence certains facteurs de risque qui favorisent un cancer du sein. Chaque cancer du sein est différent. Il en existe plusieurs types, à des stades d'évolution variés. Chaque cancer nécessite donc un traitement approprié. Les femmes jeunes présentant un cancer du sein ont un pronostic moins favorable que leurs aînées. Cette différence ne s'explique pas uniquement par une répartition différente des stades au diagnostic, mais également par une fréquence accrue des caractéristiques biologiques d'agressivité tumorale.

Malgré que les études scientifiques sur ce cancer ont permis d'améliorer son diagnostic et son traitement, la découverte du cancer du sein se produit le plus souvent de façon fortuite: ce sont des modifications du sein qui peuvent inciter les femmes à consulter un médecin. Parfois, le cancer est découvert à l'occasion d'examens de contrôle. Une découverte précoce augmente les chances de guérison. Le but d'un traitement du cancer du sein est d'enlever la totalité de la tumeur. C'est la raison pour laquelle la chirurgie est le traitement de base du cancer du sein.

The background features a white page with three blue circular elements. Each circle is composed of three concentric rings: a dark blue inner circle, a medium blue middle ring, and a light blue outer ring. Two thin, light blue lines intersect at a point in the upper right quadrant, forming a V-shape that points towards the center. The circles are positioned at the top right, middle right, and bottom right of the page.

Référence

References

Références:

- Abid L. 2004. Dépistage du cancer du sein en algérie est –il possible?, revue santé Maghreb, guide de la médecine et de la Santé.
- Aebi S. 2005. Special issues related to the adjuvant therapy in very young women in university hospital bern switzerland, the breast, **14 [6]**: 594-9.
- Ahmed H. 2006. Les ravages du cancer du sein, Maghreb boutique, el-annabi.
- Albain Ks., Allred Dc., Clark Gm. 1994. Breast cancer outcome and predictors of outcome: are there age differentials?, j nat cancer institute monogr, **16**: 35-42.
- Atoui S., Boudefar F., Kara M., Mokhtar H C. 2020. Données épidémiologiques du cancer dans l'est et le sud-est algérien 2014-2017, Algerian journal of health sciences, **2[1]**: 13-30.
- Baker LH. 1982. Breast Cancer Detection Demonstration Project: five-year summary report, ca cancer j clin, **32[4]**:194-225.
- Bakkali H., Marchal C., Lesur A., Verhaeghe JL. 2003. Le cancer du sein chez la femme de 30 ans et moins, cancer radiothérapie, **7[3]**: 153-9.
- Bartsch H., Dally H., Popanda O., Risch A., Schmezer P. 2007. Genetic risk profiles for cancer susceptibility and therapy response, recent results cancer research, **174**: 19-36.
- Ben Abdellah M., Zehani S., Maalej M., Hsairi M., Hechiche M., Ben Remdhane K., Boussen H., Saadi A., Achour N., Ben Ayed F. 2009. Cancer du sein en tunisie caractéristique épidémiologique et tendance évolutive de l'incidence, la tunisie médicale, **87[3]**:417-425.
- Benzdane N. 2004. Cancer du sein, diagnostic et traitement, O.P.U, Alger, 20p.
- Bergerat JP. 2007. Place actuelle des inhibiteurs de l'aromatase dans le traitement adjuvant des cancers du sein: reste-t-il des indications aux anti-oestrogènes de type tamoxifène ?, presse med, **36**: 333-340.
- Bianchi V., El Anbassi S. 2012. Médicaments, de boeck, paris, 208p.
- Bicar A. 2018. Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge, thèse doctorat, 32-33-34-35-36- 41-42 p.

References

- Bobin Jy., Romestaing P. 1998. Traitement locorégional du cancer du sein: chirurgie et radiothérapie, *rev prat*, **48**[1]: 53-9.
- Boice JD. 1996. Cancer following irradiation in childhood and adolescence, *med pediatri oncol suppl*, **1**: 29-34.
- Bondy ML., Lustbader ED., Halabi S., Ross E., Vogel VG. 1994. Validation of a breast cancer risk assessment model in women with a positive family history, *j natl cancer inst*, **86**[8]: 620-625.
- Boriani S., Biagini R., De Iure F., Bandiera S., Di Fiore M., Bandello L. 1998. Resectionsurgeryin the treatment of vertebral tumors, *chir orgni mov*, **83**:53-64.
- Boyd NF., Lockwood GA., Byng JW. 1998. Mammographic densities and breast cancer risk, *cancer epidemiol biomarkers prev*, **7**: 1133-44.
- Brahimi M. 2009. Cancer du sein héréditaire-prédisposition génétique BRCA1- BRCA2, thèse doctorat, 11-17-21p.
- Burstein HJ., Polyak K., Wong JS., Lester SC., Kaelin CM. 2004. Ductal carcinoma in situ of the Breast, *n engl j med*, **350** [14]: 1430-1441.
- Caulin C., Roguet I., Vidal SA. 2015. Vidal recos recommandations en pratique 2016: 185 stratégies thérapeutiques, *issy-les-moulineaux: Vidal*, 810-822p.
- Clarke B. 2003. Steroid receptors and proliferation in the human breast, *steroids*, **68**: 789-794.
- Claus EB., Risch N., Thompson WD. 1994. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer- Implications for risk prediction, *cancer*, **73**[3]: 643-651.
- Costantino JP., Gail MH., Pee D., Anderson S., Redmond CK., Benichou J. 1999. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence, *j natl cancer inst*, **91**[18]:1541-1548.
- Delay E., Gosset J., Toussoun G., Delaporte T., Delbaere M. 2008. Séquelles thérapeutiques après traitement conservateur du cancer du sein, *ann chir plast esthét*, **53**[2]: 135-52.
- Dewaard F. 1998. Risk factors for breast cancer at various ages, *eur j cancer prev*, **7** [1]: 13-5.

References

- Doridot., Krishna D. 2001. Cancers du sein: épidémiologie; anatomie pathologique; dépistage; diagnostic; évolution; principes du traitement, rev prat, 51p.
- Dufrois E. 2018. Etude descriptive des circonstances diagnostiques du cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans et place de l'autopalpation mammaire dans cette population, thèse doctorat, 14-15-26-27p.
- Feigelson HS., Calle EE., Robertson AS. 2001. Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States), cancer causes control, **12[10]**: 895-902.
- femmes de 40 à 49 ans: Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique, centre de recherche opérationnelle en santé publique, 51-52-54 p.
- Ferlay J. 2007. Estimates of the cancer incidence and mortality in europe in 2006, ann oncol, **18[3]**: 581-592.
- Ford D., Easton DF., Stratton M. 1998. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families -the Breast Cancer Linkage Consortium, am j hum genet, **62[3]**: 676-689.
- François CB., Marie FP. 2012. Biologie du processus métastatique, med sci, **28[1]**: 89-95.
- Friedenreich CM., Courneya KS., Bryant HE. 2001. Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer, epidemiology, **12[6]**: 604-612.
- Fung PY., Longenecker BM. 1991. Immunosuppressive activity of epiglycanin, a mucin-like glycoprotein secreted by a murine adenocarcinoma (TA3-HA), cancer res, **51[4]**: 1170-1176.
- Gail MH., Brinton LA., Bayer DP., Corle DK., Green SB., Schairer C. 1989. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually, j natl cancer inst, **81[24]**:1879-1886.
- Gardier S. 2013. Les Cancers Du Sein En Hausse Chez Les Femmes Jeunes, le figaro sante fr.

References

- Ginsburg O., Yip CH., Brooks A., Cabanes A., Caleffi M., Dunstan Yataco JA. 2020. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation, *cancer*, **126** [10]: 2379-2393.
- Goldhirsch A., Wood WC., Coates AS., Gelber RD., Thürlimann B., Senn HJ. 2011. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011, *ann oncol*, **22**[8]:1736-1747.
- Gonçalves A. 2014. Chimiothérapie néo-adjuvante des cancers du sein triple-négatifs: une place pour le platine ?, *bulletin du cancer*, **101**[12]: 1063.
- Hachana MR. 2009. contribution à l'étude de l'implication des virus et évaluation de leur valeur pronostique dans le cancer du sein de la femme dans la région du centre tunisien, thèse de doctorat, 1p.
- Hammouche F., Hammiche L. 2018. La qualité de vie chez les femmes atteintes du cancer du sein opérées, thèse de master 2, 9-14- 15-16-18-19p.
- Hanahan D., Weinberg Ra. 2000. The hallmarks of cancer, *cell*, **100**[1]: 57-70.
- Harvey JM., Clark GM., Osborne CK., Allred DC. 1999. Estrogen receptor status by immunohistochemistry is superior to the ligand-binding assay for predicting response to adjuvant endocrine therapy in breast cancer, *j clin oncol*, **17**[5]: 1474-1481.
- Herschkowitz J., Simin K., Weigman V., Mikaelian I., Usary J., Hu Z. 2007. Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors, *genome biol*, **8** [5]: 76.
- Hilkens J., Kroenzen V., Bonfrer JM., Bruning PF., Hilgers J., Van Eijkeren A. 1994. A sandwich radioimmunoassay for a new antigen (MAM-6) present in the sera of patient with metastazied carcinomas, in: peeters H ed *Protides of the biological fluids oxford: pergamon press*, 651-653p.
- Hinkula M., Pukkala E., Kyyronen P., Kauppila A. 2001. Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland, *cancer causes control*, **12**[6]: 491-500.

References

- Houdebine LM. 1993. Action des hormones dans le développement de la glande mammaire reproduction humaine et hormones, eds eska, **6**: 483-494.
- Ihab Y. 2016. Cancer du sein etude retrospective a propos de 120 cas sur une periode de 5 ans, thèse doctorat, 08p.
- Jaba S.2016. Cancer du sein chez la femme jeune facteurs de risque et prévention, thèse doctorat, 08- 31-25-26-27p.
- Jacot W., Romieu G., Lamy P-J. 2010. Cancer du sein métastatique: progrès dans la prise en charge et limites actuelles, médecine nucl, **34[1]**: 52–57.
- Jauzein F. 2005. Cancer du sein en Europe et dans le monde, INRP (Institut français de l'éducation).
- Johnson KC., Hu J., Mao Y. 2000. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada 1994-97, cancer causes control, **11[3]**: 211-21.
- Kaur JS. 2000. Migration patterns and breast carcinoma, cancer, **88[5]**: 1203-1206.
- Kelsey JL., Bernstein L. 1996. Epidemiology and prevention of breast cancer, annu rev public health, **17**: 47-67.
- Kennedy KI. 1994. Effects of breastfeeding on women's health, int j gynaecol obstet, **47**: 11-20.
- Key TJ., Pike MC.1988. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer, eur j cancer clin oncol, **24[1]**: 29-43.
- Key TJ., Schatzkin A., Willett WC., Allen NE. 2004. Diet nutrition and the prevention of cancer, public health nutr, **7**: 187-200.
- Key TJ., Verkasalo PK., Banks E. 2001. Epidemiology of breast cancer, lancet oncol, **2[3]**: 133-40.
- Kirschner MA., Samojlik E., Drejka M. 1990. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity, J clin endocrinol metab, **70[2]**: 473-9.
- Klee GG., Schreiber WE. 2004. MUC1 gene-derived glycoprotein assays for monitoring breast cancer (CA 15-3, CA 27.29, BR): are they measuring the same antigen?, arch pathol lab med, **128[10]**:1131-5.

References

- Lahlaidi A. 1986. Anatomie topographique – Applications anatomo-chirurgicales, 1ere édition, le thorax, 57-61p.
- Lakhani SR., Ellis IO., Schnitt SJ., Tan PH., van de Vijier MJ. 2012. WHO classification of tumors of the breast, 4th edition, iarc press, lyon, 142-7p.
- Lansac J., Diouf A. 1998. Surveillance d'une femme traitée pour cancer du sein, rev prat, **48**: 71-6.
- Layde PM., Webster LA., Baughman AL. 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**[10]: 963-73.
- Le Corgne A. 2016. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du cancer du sein apres chirurgie mammaire, thèse doctorat, 18-24-28-29p.
- Lefranc Jp., Rouesse J., Tristant H. 1999. Cancer du sein: controverses et convergences, arnettes, paris.
- Lim E., Vaillant F., Wu D., Forrest NC., Pal B., Hart AH. 2009. Aberrant luminal progenitors as the candidate target population for basal tumor development in BRCA1 mutation carriers, nat med, **15**[8]: 907-913.
- Little MP., Muirhead CR., Haylock RG., Thomas JM. 1999. Relative risks of radiation-associated cancer: comparison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb survivors, radiat environ biophys, **38**[4]: 267-283.
- Loizidou M., Marcou Y., Anastasiadou V., Newbold R., Hadjusavvas A., Kyriacou K. 2007. Contribution of brca1 and brca2 gerline mutations to the incidence of early-onset breast cancer in Cyprus, clin genet, **71**[2]: 165-170.
- Mac Mahon B., Andersen AP., Brown J. 1980. Urine estrogen profiles in European countries with high or low breast cancer rates, eur j cancer, **16**[12]: 1627-32.
- Mac-Grogan G. 2003. Les néoplasies mammaires non invasives et invasives: VIIeme journées Franco Africaines de pathologie, niamey, 9-30p.
- Mauvais-Jarvais P., Gompel A. 1989. Hormones et sein en amont du cancer, médecine-sciences publications, paris, 152p.

References

- Mego M., Mani S., Cristofanilli M. 2010. Molecular mechanisms of metastasis in breast cancer-- clinical applications, *nat rev clin oncol*, **7**[12]: 693-701.
- Michels KB., Ekblom A. 2004. Caloric restriction and incidence of breast cancer. *jama*, **291**[10]: 1226-309.
- Moïse N., Michel H., Marc S., Gligorov J. 2010. Cancer du sein ensituation métastatique
Compte-rendu du 1er Cours supérieur francophone de cancérologieNice-saint Paul de vence, springer, 17p.
- Moore KL., Dalley AF. 2001. Anatomie médicale: aspects fondamentaux et applications cliniques, 4e édition, de boeck supérieur, 1222 p.
- Morère JF., Mornex F., Soulières D. 2011. Thérapeutique du cancer, 2e édition, springer science & business media, 1005 p.
- Morère JF., Peanault L F., Aapro MS., Salmon R. 2008. Le cancer du Sein [Internet], springer, new york.
- Morrow M. 1995. The natural history of ductal carcinoma Implications for clinical decision making, *cancer*, **76**[7]: 1113-1115.
- Nait Behloul N. 2018. Etude des facteurs de risque du cancer sein féminin dans la wilaya d'oran, thèse de doctorat, 11-13p.
- Namer M., Gligorov J., Luporsi E. 2005. Cancer du sein: Recommandations pour la pratique clinique, *oncologie*, **7**: 342-379.
- Namer M., Luporsi E., Gligorov J., Lokiev F., Spielmann M. 2008. Utilisation de déodorants / antitranspirants et risque de cancer du sein, *bulletin du cancer*, **95**[9]:871-880.
- Netter FH., Kamina P. 2010. Atlas d'anatomie humaine, 4 ème édition, Masson, 628p.
- Nkondjock A., Ghadirian P. 2005. Facteurs de risque du cancer du sein, *ms médecine sci*, **21** [2]: 175–180.
- Odermatt R., Wolfer A., Zaman K. 2013. Hormonothérapie dans le cancer du sein: efficacité et effets aduerses, *rev med suisse*, **9**: 1090-1094.
- Osborne C., Wilson P., Tripathy D. 2004. Oncogens and tumor suppressor genes in breast cancer: potential diagnostic and therapeutic applications, *oncologist*, **9**[4]:361-377.

References

- Perou CM., Sørlie T., Eisen MB., van de Rijn M., Jeffrey SS., Rees CA. 2000. Molecular portraits of human breast tumours, *nature*, 406 [6797]: 747-52.
- Petrakis NL., Wrensch MR., Ernster VL. 1987. Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels: implications for breast cancer risk, *int j cancer*, 40[5]: 587-91.
- Pharoah PD., Day NE., Duffy S. 1997. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis, *int j cancer*, 71: 800-9.
- Pichon MF. 1998. Des avancées du côté du CA15-3 et du CA125, *immunoanal biol spéci*, 1998, 13:116-117.
- Poirier J. 1999. *histologie moléculaire*, masson, paris, 430p.
- Pons JY. 1985. *Abrégé de sénologie*, masson , paris.
- Poullart P. 1998. Chimiothérapie et hormonothérapie des cancers du sein; *Rev Prat*, 48: 60-6.
- Preston-Martin S., Pike MC., Ross RK., Jones PA., Henderson BE. 1990. Increased cell division as a cause of human cancer, *cancer res*, 50[23]: 7415-7421.
- Puddu M., Tafforeau J. 2005. Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les
- Razali S. 2018. Cancer du sein Suivi d'une population sous chimiothérapie, 2018, thèse de Master 2, 6-07-08-09p.

Référence.

- Regimbald LH., Pilarski LM., Longenecker BM., Reddish MA., Zimmermann G., Hugh JC. 1996. The breast mucin MUC-1 as a novel adhesion ligand for endothelial intercellular adhesion molecule 1 in breast cancer, *cancer res*, 56[18]:4244-4249.
- Registre Des Cancers De Tlemcen. 2006. Ministère de la sante et de la population institut national de sante publique.
- Registre Des Tumeurs D'alger. 2007. Ministère de la sante et de la population institut national de sante publique.
- Rouviere H., Delmas A. 1992. *Anatomie humaine*, 13eme édition, masson, paris, 332-5p.
- Russo J., Hu YF., Yang X., Russo IH. 2000. developmental cellular and molecular basis of human breast cancer, *j natl cancer inst monogr*, 27: 17-37.

References

- Saglier J., Gligorov J. 2014. Cancers du sein nouveaux traitements; nouveaux médicaments, odile jacob, paris.
- Servagi VS., Dominique G. 2009. Place de la radiothérapie et de la curiethérapie, service de radiothérapie chu de besançon.
- Shipitsin M., Campbell LI., Weremowicz S., Bloushtain NQ Et. 2007. La définition de l'hétérogénéité moléculaire de tumeur du sein, cancer cell, **11**: 259-273.
- Silbernagl S., Despopoulos A. 2008. Atlas de poche de physiologie, 4e édition, médecine sciences publications, 441p.
- Sobin LH., Gospodarowicz MK., Wittekind C., Sauvage M. 2010. TNM classification des tumeurs malignes, 7e édition, cassini, Paris.
- Solomon E., Borrow J., Goddard AD. 1991. Chromosome aberrations and cancer, Science **254**[5053]: 1153-1160.
- Spiegelman D., Colditz GA., Hunter D., Hertzmark E. 1994. Validation of the gail et al model for predicting individual breast cancer risk, j natl cancer inst, **86**[8]:600-607.
- Talmadge JE., FidlerIJ. 2010. AACR centennial series: the biology of cancer metastasis: historical perspective, cancer res, **70**[14]: 5649-5669.
- Tobias R., Rothewell C., Wagner J., Green A., Liu YSV. 1985. Development and evaluation of radioimmunoassay for the detection of a monoclonal antibody defined breast tumor associated antigen 115D8/DF3, clin chem atlanta.
- Tretarre B., Molinié F., Delafosse P., Daubisse L. 2010. Épidémiologie du cancer du sein chez la jeune femme, 32ème journées de la SFSPM strasbourg, **1**: 32-41.
- Trudel GJ. 2010. Qualité de vie et communication entre soignant et soignée auprès de femmes atteintes de cancer du sein: approche longitudinale, thèse doctorat, 13p.
- Van't Veer LJ., Dai H., van de Vijver MJ., He YD., Hart AAM., Mao M. 2020. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer, nature, **415**[6871]: 530-6.
- Wenten M., Gilliland FD., Baumgartner K., Samet JM. 2002. Associations of weight; weight change and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women, ann epidemiol, **12**[6]: 435-44.

References

- Wolpert N., Warner E., Seminsky MF. 2000. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada, *clin breast cancer*, **1**: 57-63.
- Yu H. 1998. Alcohol consumption and breast cancer risk, *jama*, **280**[13]: 1138-9.

Résumé

Résumé:

Le cancer du sein représente le premier cancer chez les femmes en termes d'incidence et de mortalité; Il représente 33 % de l'ensemble de tous les cancers incidents chez la femme, en Algérie on assiste à une explosion épidémiologique avec une recrudescence continue des cas de cancer et spécialement le cancer de sein. En termes d'épidémiologie, environ 2% des cancers du sein surviennent avant 35 ans dans les pays industrialisés. Les fréquences d'atteinte de cancer du sein varient selon les ethnies et les localisations géographiques, cela met en évidence l'intervention de facteurs environnementaux, en plus de facteurs de risques connus tels que, les factures hormonales (le cancer du sein est un cancer hormono –dépendant), les ganglions envahis (métastatiques) et l'âge. Concernant les antécédents familiaux et la prédisposition génétique, le cancer du sein dit héréditaire est rare chez la femme âgée. Le facteur âge ne doit pas être à lui seul un critère de décision thérapeutique, une compréhension des multiples facettes de l'état de santé physique et psychologique de la patiente et de son environnement médical, social et familial doit être prise en compte. L'établissement d'un profil pathologique spécifique doit être investigué pour améliorer la prise en charge thérapeutique.

Mots clés: Le cancer du sein, les facteurs de risque, la femme jeune.

Abstract

Abstract

Breast cancer is the major cancer in women in terms of incidence and mortality, with 33% of all incident cancers in women; in Algeria we are witnessing an epidemiological explosion with a continuous recrudescence of cancer cases, especially breast cancer. In terms of epidemiology, approximately 2% of breast cancers occur before age of 35 in industrialized countries. The frequency of breast cancer varies according to ethnicity and geographical location, which highlights the intervention of environmental factors, in addition to known risk factors such as hormonal factors (breast cancer is a hormone-dependent cancer), invaded nodes (metastatic) and age. Regarding family history and genetic predisposition, so-called hereditary breast cancer is rare in older women. The age factor alone should not be a criterion for therapeutic decisions; an understanding of the multiple facets of the patient's physical and psychological health and of her medical, social and family environment must be taken in consideration. The establishment of a specific pathological profile must be investigated to improve therapeutic management.

Key words: Breast cancer, risk factors, young woman.

الملخص

سرطان الثدي هو السرطان الأول عند النساء من حيث معدل الإصابة والوفاة، وهو يمثل 33% من جميع حالات الإصابة بالسرطان لدى النساء، في الجزائر هناك ارتفاع مستمر في حالات السرطان وخاصة سرطان الثدي. وحسب المعطيات الوبائية ، تسجل حوالي 2% من حالات سرطان الثدي قبل سن 35 في البلدان الصناعية. كما يختلف انتشار سرطان الثدي باختلاف المجموعات العرقية والمواقع الجغرافية، وهذا ما يسلط الضوء على تدخل العوامل البيئية ، بالإضافة إلى عوامل الخطر المعروفة مثل العوامل الهرمونية (سرطان الثدي مرتبط بالهرمونات) ، الغدد اللمفاوية (المتورمة) والعمر. أما فيما يتعلق بالتاريخ العائلي و الوراثة، فإن سرطان الثدي الوراثي نادر الحدوث عند النساء الأكبر سنًا كما لا ينبغي أن يكون عامل العمر وحده معيار أساسي في العلاج، يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار فهم الجوانب المتعددة للحالة الصحية والجسدية والنفسية للمريضة وبيئتها الطبية والاجتماعية والعائلية حيث يجب التحقق من كل هذا عند إنشاء ملف تعريف للمريضة من أجل فاعلية العلاج.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، عوامل الخطر، المرأة الشابة.