



Réf :/UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/2021

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES
EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER

Domaine : SNV **Filière : Sciences Biologiques**

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté par :

SINI HADJER & GEURRACHE BOUCHRA

Thème

***Etude descriptive et statistique sur la
maladie du cancer du sein au niveau de
Wilaya de Bouira***

Soutenu le: 04/07/2021

Devant le jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>		
<i>Mr AARAB Amar</i>	<i>MCA</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Président</i>
<i>Mme BOUTELDJA Razika</i>	<i>MCB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Promotrice</i>
<i>Mme BENFODIL Karima</i>	<i>MCB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Examinatrice</i>

Année Universitaire : 2020/2021

Remerciements

*Nous remercions **Dieu** tout puissant et miséricordieux qui nous a donné la volonté, la patience et **Madame Bouteldja, R.** je suis satisfaite de vos qualités exceptionnelles de bonne enseignante dans votre simplicité et votre amour du travail ont fait de vous une enseignante admirable dans l'exemple à suivre.*

*Je tiens à remercier très sincèrement le directeur de L'EPH de BOUIRA **Monsieur Boutamer Djamel** pour son accord pour que nous réalisions cette étude statistique et sans oublier **la secrétaire** de lui (pour sa gentillesse).*

*Je tiens à remercier toute **les ouvrières de service d'oncologie** de l'hôpital de BOUIRA EPH et toutes les personnes avec qui j'ai partagé des bons moments.*

et mes remerciement également à toutes les personnes qui ont contribuées de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire.



Dédicace

Je dois admettre pleinement ma gratitude à tout le monde Des gens qui me soutiennent pendant mon parcours d'étude pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie ce modeste travail :

*A mes **chers parents** qui m'ont toujours encouragé, pour leurs sacrifices, leurs soutiens et leurs précieux conseils durant toute ma vie. Que Dieu vous bénisse et vous garde en bonne santé.*

Père, ce travail est le tien.

*A ma chère soeur **malika** qui m'a toujours soutenue.*

Ce travail est le fruit de ces efforts. Que Dieu la protège et prolonge sa vie.

*A mon chère grand père **Salah** Seigneur guéris-le*

*A mes sœurs : **Noural-houda ; Hania ; Aicha et Asma***

*A mes frères : **Mohamed ; Abd al-hamid et Abd al aziz***

*A mon binôme **Hadjer** avec qui j'ai vécu des beaux moments au cours de cette année, ainsi qu'à sa famille*

*A mes **chères amies Nassira ,Ibtisame et Nedjma...***

*A tous mes **enseignants** de primaire jusqu'à l'université.*

Bouchra



Dédicace

Je remercie tendrement ma famille à qui je tiens énormément et qui m'a encouragée pendant toutes ces années d'études, mes chers frère, mes sœurs ...

je vous dédie ce travail :

*A ma grande Père **SAAD** et ma grande mère **FATIMA**, 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 Maman **SALIHA** et à mon père **ABD EL KADER** qui toujours été présente à mes côtés*

*A mes très chères amies, **AMINA et BOUCHRA***

À tous ceux qui ma réussite tient à cœur.

À tous ceux ou celles qui me sont chers .

HADJER

**Et enfin, une pensée profonde et particulière envers toutes
les femmes qui se battent chaque jour contre le cancer
du sein.**



Table des matières

Remerciements

Dédicaces

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Liste des figures

Introduction.....1

Chapitre I : Généralité sur le cancer

I.1.définition2

I.2.Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse.....2

I.3.Les facteurs de déclenchement d'un cancer.....4

I.3.1.Professionnels5

I.3.2.Social.....5

I.3.3.Facteur Infectieux (Virus).....5

I.3.4.Facteur de risque génétique.....6

I.3.5.Facteur épi-génétique6

I.3.6.Autres facteurs.....6

I.4 .Les trois familles de gènes impliquées dans la cancérogenèse.....6

I.4.1.Les oncogène6

I.4.2. Gènes suppresseurs7

I.4.3.Gènes de maintien de l'intégrité (care takers).....9

I.5.Lesétapes de la cancérogenèse.....9

I.6. Implication du microenvironnement et de l'inflammation.....10

I.7.Evolution de métastase.....11

I.7.1.Définition12

I.7.2.Les étapes de formation de métastase	12
I.7.2.1.L'invasion locale.....	12
I.7.2.2.Circulation dans le sang.....	12
I.7.2.3.L'extravasation et la dormance des cellules tumorales.....	13
I.8. Description de la classification des tumeurs.....	14
Chapitre II : Cancer de sein	
II.1.Physiologie et physiopathologie de la glande mammaire.....	17
II.1.1.Sien.....	17
II.1.1.2.Situation.....	17
II.1.1.3.Anatomie.....	17
II.1.1.3.Les glandes mammaires.....	17
II.1.1.4.Les ganglions lymphatiques.....	20
II.2. cancer de sein.....	21
II.2.1.Données épidémiologiques.....	21
II.2.2.Les symptômes.....	22
II.2.3.Processus de la cancérogénèse mammaire.....	22
II.3.Facteurs prédictifs et pronostiques du cancer du sein	24
II.3.1.Facteurs cliniques.....	24
II.3.2.Facteurs immuno-histochimique (bio-marqueurs).....	24
II.3.3.Les facteurs génétiques.....	27
II.3.3.1.Les gènes BRCA1 et BRCA2.....	27
II.3.3.2.La protéine AKT1.....	27
II.3.3.3.Protéine-kinase CK2.....	28
II.3.4.Les causes hormonales (hyperœstrogénémie).....	29
II.3.5.Les facteurs liés à l'obésité ou le surpoids.....	30
II.3.6.Les polluants et autres perturbateurs endocriniens.....	30

II.3.7. Régime alimentaire	31
II.4.Diagnostic du cancer du sein.....	31
II.4.1.Examen clinique	31
II.4.2.Examens radiologiques.....	33
II.4.2.1. Examen mammographique et échographique.....	33
II.4.2.2 .Autres techniques d'imagerie.....	34
II.4.3.Examen anatomopathologique	35
II.4.3.1. Prélèvements anatomopathologiques.....	35
II.4.3.2 Classification histologique	36
II.4.3.2.1 Carcinomes in situ ou non infiltrant.....	36
II.4.3.2.2.Carcinomes infiltrant ou invasifs.....	37
II.5. Traitements.....	38
II.5.1.Chirurgie.....	38
II.5.2.Clinique	38
II.5.2.1.Radiothérapie.....	38
II.5.2.2.Chimiothérapie.....	39
II.5.2.3.Hormonothérapie.....	39
II.5.2.3.1.Hormonothérapie adjuvante.....	40
Chapitre III : Etude statistique	
III.1.Population étudiée	42
III.2..Les critères d'inclusion.....	42
III.3.Recueil des données	
III. 4.Analyse statistique.....	42
III.5.Résultats et discussion.....	42
III.5.1.Prévalence selon l'âge des patientes.....	42
III.5.2.Répartition selon le siège du sein atteint.....	44
III.5.3.Répartition selon la situation familiale.....	46

III.5.4.Répartition selon le type de cancer du sein.....48

Conclusion.....51

Référence bibliographique

Annexes

Résumé

Listes Des Tableaux

Tableau I : Résultats de l'analyse statistique selon l'âge des patientes atteintes du cancer du sein.

Tableau II : Le pourcentage et le pourcentage cumulé des patients répartis selon l'âge

Tableau III : Le pourcentage et le Pourcentage cumulé des patients repartis selon le sein touché

Tableau IV : Le pourcentage et le pourcentage cumulé des patients atteints repartis selon la situation familiale.

Tableau V : Le pourcentage et le pourcentage cumulé des patients atteints repartis selon le type de cancer du sein

Tableau VI : Répartition des cas selon la classification TNM (BOUIRA 2020-2021)

Les abréviations

ACR :American College of Radiologists

ADN :L'acide désoxyribonucléique

AJCC :l'American Joint Committee on Cancer

BRCA 1 ,2: BReast cancer1, 2

CCI :carcinome canalaire infiltrant

CCIS :carcinomes canalaire in situ

CK :cytokératines

CLIS :carcinomes lobulaire in situ

CLlcarcinome lobulaire infiltrant

CS : cancer du sein

CSI :cancer inflammatoire du sein

DDT :Dichlorodiphényltrichloroéthane

EPH :Établissement Public Hospitalier

FDG :Fluorodeoxyglucose

GTPases :Le guanosinetriphosphatases

HER2 :humanepidermalgrowth factor receptor 2

HPV:Les Human Papillomavirus

IHC :immunohistochimiques

IRM :Imagerie par résonance magnétique

M2D : Mammographie à 2 dimensions

MEC :Matrice extra cellulaire

MLH-1 :L'homologue MutL 1

MMP :Les métallo-protéases

MSH6 :mutS homologue 6

l'OMS :Organisation mondiale de la santé

RE : récepteur aux oestrogènes

RH : récepteurs hormonaux

RP : récepteur à la progestérone

SBR :Scarff-Bloom et Richardson

SPSS: Statistical Package for Social Science

TEP :tomographie par émission de positons

TGF :transforminggrowth factor

UV :ultraviolet

TMN :Tomosynthèse mammaire numérique

TNM : T - taille tumorale, N - atteinte ganglionnaire, M - existence éventuelle de métastases

U.I.C.C : Union Internationale Contre le Cancer

uPAR :Urokinase receptor

uPA :urokinase-type plasminogenactivator

VHB:Virus de l'hépatite B

VHC :Virus de l'hépatite C

VEGF :vascularendothelialgrowth factor

Liste des figures

Figure01 : Les deux voies de l'apoptose : intrinsèque et extrinsèque.

Figure02 : Les mutations sur les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs et leurs effets sur la cancérogenèse. Les mutations sont favorables au développement tumoral.

Figure03 : Deux mécanismes possibles par lesquels l'épigénétique peut conduire au cancer .

Figure04 : (A et B) Différentes étapes de la cancérogenèse.

Figure05 : Rôle du microenvironnement dans le développement de la cancérogenèse.

Figure06 : L'invasion métastatique.

Figure07 : Coupe sagittale du sein.

Figure08 : Représentation schématique d'un lobe glandulaire

Figure09 : (a) Coupe schématique d'acinus, (b) Coupe schématique d'une cellule sécrétrice, (c) schéma d'un canal mammaire.

Figure10 : Les ganglions lymphatiques.

Figure11 : Etapes de la cancérogenèse.

Figure 12 : Principaux sites métastatiques du cancer du sein

Figure 13 : Localisation du gène codant pour le récepteur HER2 sur le chromosome 17

Figure 14 : Rôle des protéines CK2 dans le phénomène de «transition épithéliale-mésenchymateuse» (EMT)

Figure 15: Classification TNM des tumeurs du sein

Figure 16 : Différentes localisations possibles du cancer du sein

Figure 17: Les personnes atteintes du cancer du sein en fonction de la classe d'âge

Figure18: Le pourcentage des patientes atteintes selon le sein touché

Figure 19 : Le pourcentage des patients atteints en fonction de la situation familiale

Figure 20 : Répartition des patients en fonction du type du cancer du sein

Notre corps est composé de nombreuses catégories de cellules différentes. Ceux-ci ont une durée de vie limitée et caractérisées par le renouvellement pour continuer à assurer un fonctionnement normal. Elles se divisent pour assurer la croissance ou l'entretien de notre organisme. Pour différentes raisons, certaines cellules peuvent être accumulées au fil des années, elles ont subi d'énormes dommages au niveau du génome (ADN). [Carine et al ,2017]

En effet, l'exposition répétée à des agents cancérigènes tels que le tabac, les ultraviolets (UV), produits chimiques divers,... etc.), ces cellules vont se transformer progressivement en cellules cancéreuses. Chaque type de cellule peut être à l'origine d'un cancer spécifique d'où l'existence de différents types de cancers.

Selon les données mondiales, le cancer du sein est le premier cancer chez la femme en termes de morbidité et de mortalité [Olivier ,2008]. En Algérie, on assiste à une flambée épidémique, avec une recrudescence continue des cas de cancer du sein. À l'hôpital de Brouira EPH, selon les données du registre du cancer, il y a environ 137 cas durant 2020.

La forme du cancer la plus fréquente chez la femme est le cancer de sein qui requiert une attention particulière.

À l'heure actuelle, le cancer du sein est considéré comme une pathologie multifactorielle et multiforme, qui peut être associée à de multiples spécialités (gynécologie, chirurgie, oncologie, pathologie anatomique, etc.) pour permettre l'adoption d'une approche multidisciplinaire[Olivier ,2008].

Notre travail consiste en une étude descriptive et statistique sur des cas du cancer de sein à la wilaya de BOUIRA durant la période 2020-2021. L'objectif de notre travail s'articule autour des points suivants :

Prévalence des cas de cancers selon l'âge, le sexe, le type de cancer, le siège du sein atteint et la situation familiale du patient.

Chapitre I

Généralité sur

le cancer

Notre organisme est constitué d'une plusieurs cellules contenues dans les tissus de nos différents organes : Tissu épithélial (muqueuses, épiderme, glandes); tissu conjonctif (tissu de soutien: graisse, muscles, os, cartilage) et le tissu nerveux. Chacun de ces tissus va pouvoir se Cancériser en carcinomesépidermoïdes, adénocarcinomes, sarcome.

Toutes les informations des cellules sont dans leur code génétique propre. Chaque jour les cellules se divisent (mitose) et cecode est recopié pour être transmis aux cellules filles. Des erreurs se produisent comme l'altération des gènes responsables du contrôle de la prolifération cellulaire, la mort cellulaire et le maintien de l'intégrité génétique. Ces erreurs irrémédiables surviennent et permettent l'initiation du processus cancéreux. Le risque augmente avec le vieillissementcellulaire mais il y a d'autres facteurs qui interviennent (tabac, soleil....) [Carine et *al*,2017]

I.1.Définition

Le cancer se caractérise par une perte de contrôle accidentelle de la régulation normale des cellules qui aboutit à la prolifération anarchique et indéfinie par échappement aux mécanismes normaux de différenciation et de régulation de leur multiplication. Ces cellules dérivent d'une monoclonales ou de plusieurs cellules d'origine. Ils d'envahissent les tissus normaux avoisinant, en le détruisant. Ces cellules peuvent migrer à distance pour former des métastases.

Le risque augmente avec deux notions :

- ✓ Association de plusieurs facteurs cancérogènes (chimiques, des rayonnements, des virus) ou des facteurs génétiques héréditaires (mutations germinales).
- ✓ Importance de l'exposition au risque dans :la quantité (effet /dose) et Le temps (précocité et durée d'exposition) [Hajmadi ,2014]

I.2.Les caractéristiquesd'une cellule cancéreuse

Les cellules susceptibles de conduire à la formation d'un cancer présententplusieursparticularités :

- ❖ indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération (facteurs de croissance) provenantde l'environnement.
- ✓ insensibilité aux signaux antiprolifératifs.
- ✓ prolifération illimitée (perte de la sénescence).
- ✓ résistance à l'apoptose [Hanhan et Weinberg ,2000]

***Définition :** L'apoptose est la mort cellulaire programmée, qui est la réponse de l'organisme à des stimuli physiologiques ou pathologiques qui provoquent un déséquilibre entre la production cellulaire et leur élimination.

***L'apoptose et le cancer**

Dans le cas normal : De nombreuses molécules participent à l'apoptose, parmi elles les caspases qui sont des cystéines protéases, aboutissant au clivage de substrats protéiques jouant un rôle clé dans les fonctions cellulaires normales (protéines nucléaires ou enzymes de réparation de l'ADN, protéines du cytosquelette, protéines kinases...)[Lauriane et al,2013]

L'activation des caspases nécessaires à l'apoptose se fait en cascade. Elle permet une amplification d'un signal initial.

L'activation peut emprunter deux grandes voies :

La voie extrinsèque (récepteurs de mort) intervient en réponse à un signal provenant du milieu extracellulaire et déclenche la cascade de caspases suite à la fixation d'un ligand sur son récepteur.

La voie intrinsèque (mitochondriale) est sensible aux signaux provenant du milieu intracellulaire, dont les signaux envoyés par P53 lorsqu'elle détecte une anomalie durant le cycle cellulaire. Par l'intermédiaire de la mitochondrie, une cascade de signalisation est déclenchée et aboutit à l'apoptose (Figure 1) [Hanhan et Weinberg ,2011]

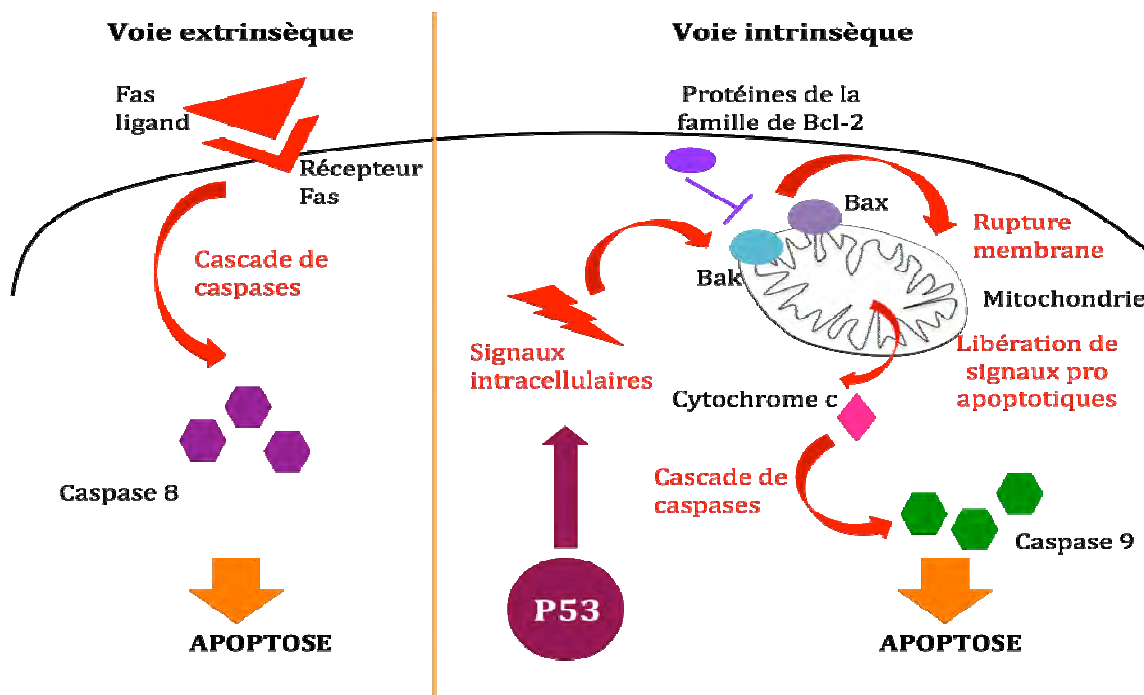


Figure 01: Les deux voies de l'apoptose : intrinsèque et extrinsèque (Hanhan et Weinberg , 2011)

Dans le cas de cancer : A cause des mutations ponctuelles du gène (50 à 60 % des cancers humains), ou par d'autres modifications, la perturbation de la fonction de p53 est l'anomalie la plus fréquente observée dans les cancers humains. Par conséquent, l'inactivation de p53 confère aux cellules cancéreuses un fort avantage de survie [**Lauriane et al,2013**]

- ✓ perte de la dépendance à l'ancrage.
- ✓ perte de l'inhibition de contact.
- ✓ agressivité : Destruction et remplacement des cellules normales.
- ✓ capacité à induire l'angiogenèse.

capacité d'invasion tissulaire et diffusion métastatique [**Hanhan et Weinberg ,2011**]

I. 3. Les facteurs favorisant la survenue d'un cancer

La transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse peut être induite par de nombreux facteurs liés à notre comportement, à l'environnement ou encore à notre patrimoine génétique [**Olivier ,2008**]

I.3.1. Professionnels

L'utilisation d'antimitotiques (chimiothérapie) et l'exposition à nombreuses substances comme l'amiante, benzène, chlorure de vinyle, goudron, certaines radiations ionisantes (naturelles ou artificielles) peuvent induire la survenue d'un cancer ainsi que les polluants comme les dioxines ou les pesticides qui peuvent être retrouvés dans l'alimentation [**Olivier ,2008**]

I.3.2. Social

Le tabac est le principal facteur de risque de cancer connu, Il est responsable de 80 % des cancers du poumon, cancers des voies aérodigestives supérieures (larynx, œsophage...) et aussi le cancer de la vessie.

De plus, L'excès d'alcool est contribué également à la survenue d'un cancer tels que le cancer de la bouche du pharynx, du larynx et du foie [**Hajmadi,2014**]

Certains aliments sont également impliqués dans la survenue des cancers à savoir

- ❖ l'excès de viandes animales ou de charcuterie qui augmente le risque de cancer colorectal.
- ❖ l'excès de sel et d'aliments salés expose à un sur-risque de cancer de l'estomac [**Olivier ,2008**]

L'exposition excessive aux ultra-violets (UV) du soleil est un facteur de risque bien connu de cancer de la peau [**Pincemail J et al**]

I.3.3. Facteur Infectieux (Virus)

Il existe 70 à 80 % des cas de cancers du foie qui seraient liés à des infections par les virus de l'hépatite B et C (VHB, VHC), et 70 % des cancers du col de l'utérus seraient attribuables à deux papillomavirus humains (HPV 16, HPV 18). Le risque de cancer gastrique est quant à lui multiplié par 5 ou 6 en cas d'infection chronique de l'estomac par la bactérie *Helicobacter pylori* [Olivier, 2008]

I.3.4. Facteurs de risque génétique

Environ 30 000 gènes existent dans l'ADN d'une cellule humaine dont la fonction peut être altérée ou supprimée par une mutation ou une aberration chromosomique. Cette altération survient au moment de la synthèse d'un nouveau brin où la séquence de base subit une modification ou une erreur. Ces altérations du message sont transcrites dans les nouvelles molécules d'ADN, ce qui entraîne une mutation. Ces altérations sont liées à de nombreux agents génotoxiques : physiques ou chimiques [Monier et Tubiana, 2008]

I.3.5. Facteurs épigénétiques

Les phénomènes épigénétiques sont, d'une part, les di-nucléotides de l'ADN et d'autre part, des méthylations, des acétylations et phosphorylation des histones.

La méthylation de l'ADN s'effectue au niveau de cytosines précédant une guanine (di-nucléotide CpG) dans l'ADN. Lorsqu'elle affecte plusieurs CpG situés sur les promoteurs de gène, elle empêche leur expression et les rend silencieux. Ces mécanismes interviennent dans la différenciation cellulaire. L'oncogène s'associe à une hypo-méthylation généralisée avec l'hyper-méthylation de certains gènes ou groupes de gènes [Basse et Arock, 2015]

La méthylation contient sur des séquences de 0,5 à 4 kilo bases (kb) riches en di-nucléotides CpG se trouve dans des régions promoteur du génome. Certaines de ces séquences non méthylées dans les cellules normales, sont méthylées dans les tumeurs humaines, ce qui peut entraîner la perte d'expression de gènes suppresseurs (anti-oncogènes) mais également celle de gènes rarement affectés par des mutations dans les tumeurs [Monier et Tubiana, 2008]

I.3.6. Autres facteurs

La sédentarité, l'absence d'activité physique, le surpoids et l'obésité et certains médicaments (distilbène), augmentent aussi le risque de développer certains cancers [Hajmadi, 2014]

I.4 .Les trois familles des gènes impliquées dans la cancérogenèse

Des mutations impliquant ces trois familles de gènes se retrouvent dans la plupart des cancers:

I.4 .1. Les oncogène :

Certains virus animaux sont capables de provoquer des tumeurs (ex : sarcome de Rous du poulet, découvert en 1911). Les propriétés transformantes de ces virus sont dues à la présence de séquences spécifiques dans leur génome appelées: les oncogènes viraux (v-onc).

Le terme vient de grec « Onko » signifiant en vrac : masse ou tumeur. Les oncogènes sont des gènes dont l'expression favorise la survenue de cancer [Lee et Muller, 2010]. Ils commandent la synthèse d'onco-protéines (protéines stimulant la division) et déclenchent une prolifération désordonnée des cellules [Nelson, 2008]

Les proto-oncogènes sont des régulateurs positifs de la prolifération cellulaire (les accélérateurs). On a identifié actuellement plus de 100 proto-oncogènes. Parmi les plus connues on trouve les gènes Haras, myc et abl [Robert, 2006]

I.4.2. Gènes suppresseurs

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 la fonction bi-allélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire. Le premier gène suppresseur de tumeur décrit est le gène Rb du rétinoblastome. Le gène suppresseur de tumeur le plus souvent impliqué est la TP53 [Nelson, 2008]

❖ L'effet génétique

L'altération 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) [Robert, 2006]

Pour que, les oncogènes exercent leur effet stimulants sur la progression tumorale il suffit qu'un seul des deux allèles du gène soit muté, l'effet est dominant. D'autre part, pour les gènes suppresseurs de tumeurs, l'effet est récessif et les deux allèles du gène doivent être mutés pour inactiver la protéine afin de lever le frein qu'elles exercent sur la progression tumorale (Figure 2) [Robert, 2006]

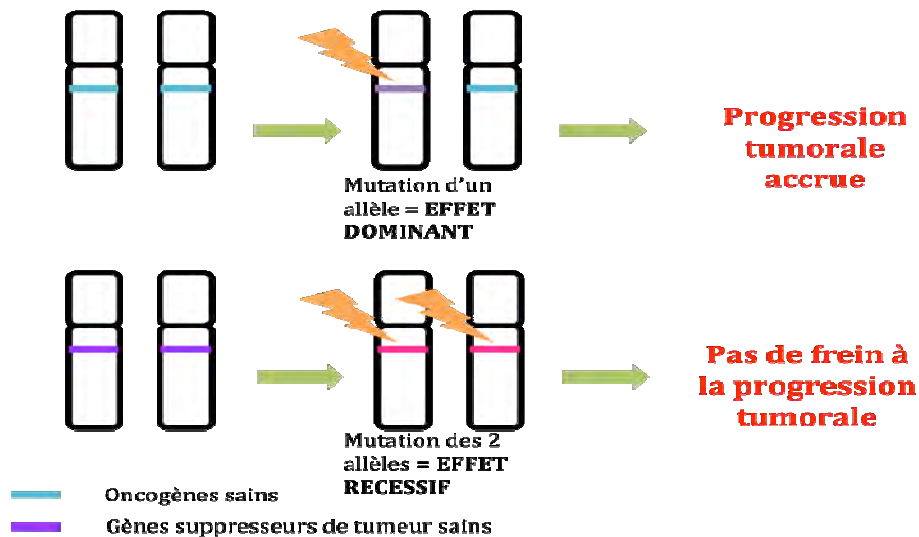


Figure 02 : Les mutations sur les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs et leurs effets sur la cancérogénèse. Les mutations sont favorables au développement tumoral

❖ L'effet épigénétique

La méthylation d'un gène suppresseur de tumeur va empêcher la liaison d'un facteur de transcription (FT) à la région promotrice. Par conséquent, le gène ne sera pas exprimé, et ne pourra pas jouer son rôle d'inhibition de la prolifération. De même, la déméthylation d'un oncogène va permettre aux facteurs de transcription d'initier la transcription et les oncoprotéines seront produites, favorisant la croissance incontrôlée des cellules (**Figure 3**) [Nelson,2008]

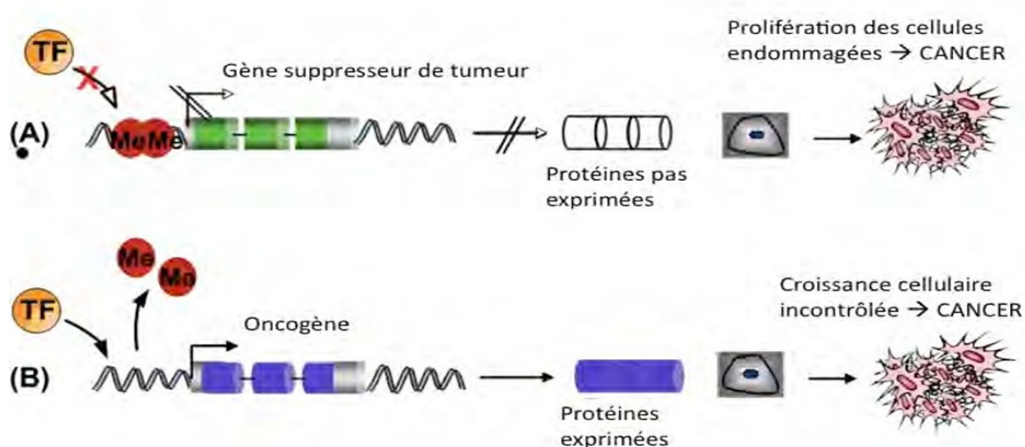


Figure 03 : Deux mécanismes possibles par lesquels l'épigénétique peut conduire au cancer

[Nelson,2008]

I.4.3. Gènes de maintien de l'intégrité (care takers)

Sont des gènes de maintien de l'intégrité qui codent pour un complexe multi fonctionnel capable de surveiller l'intégrité du génome (MSH2, MSH6.). En cas d'anomalies, différents systèmes de réparations sont mis en place (BRCA1, rad50, MLH-1). S'ils échouent, la cellule lésée meurt par apoptose [Hanahan et Weinberg, 2000]

I.5. Les étapes de la cancérogénèse

L'ensemble du processus de cancérogénèse correspond à l'accumulation d'altérations géniques conduisant à la dérégulation de la prolifération cellulaire, et à l'acquisition pour la cellule cancéreuse, de la propriété d'échapper aux signaux régulant la prolifération, et de coloniser les tissus réservés à d'autres cellules. Au niveau de la cellule, 3 étapes sont classiquement définies : l'initiation, la promotion et la progression (**Figure 4**) [Favre, 2011-2012]

- ✓ **L'initiation** : débute par l'exposition à un carcinogène (chimique, radiation, virus) qui peuvent produire des lésions rapides et irréversibles de l'ADN.
- ✓ **La promotion** : correspond à une exposition prolongée, répétée, continue aux substances carcinogènes qui maintient et stabilise la lésion initiée [Segala, 2012]
- ✓ **La progression** : c'est l'étape où la cellule cancéreuse non contrôlée, et devient indépendante, capable d'envahir localement et induire des métastases [Favre, 2011-2012]

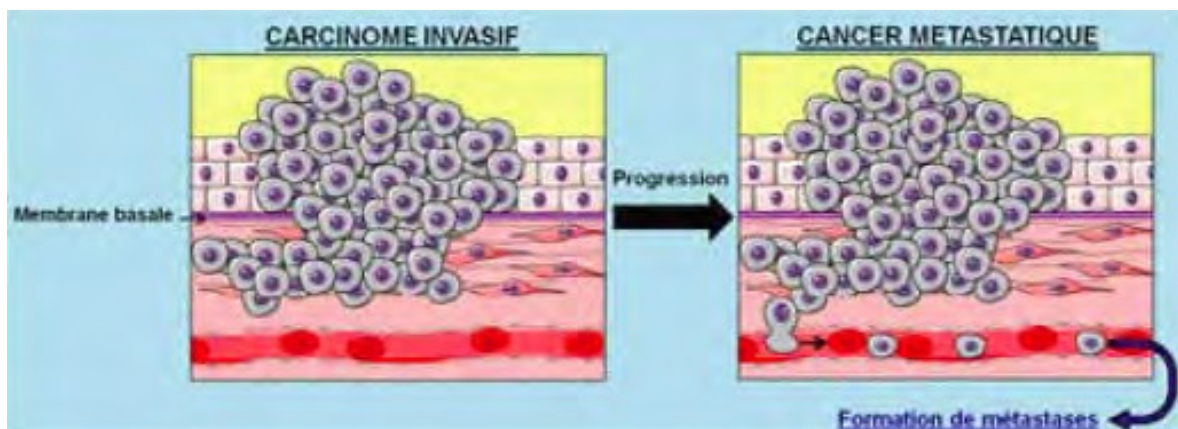
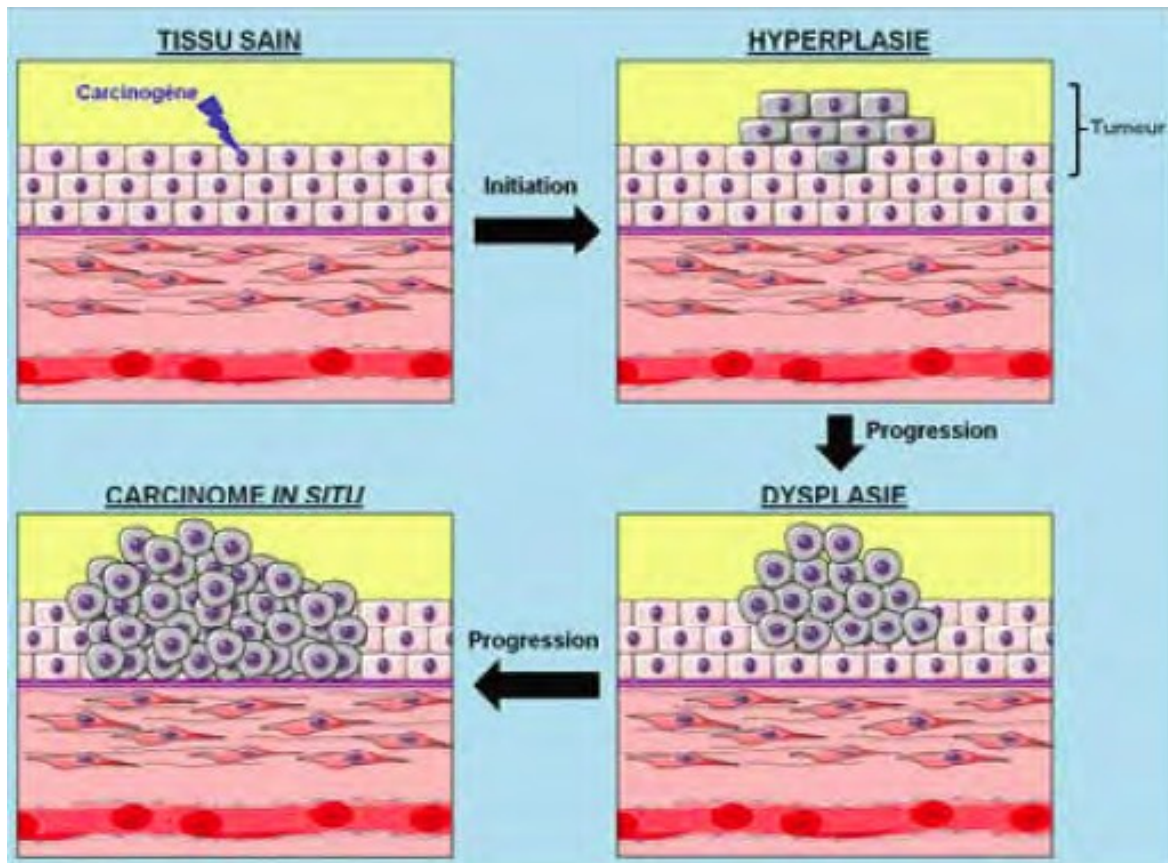


Figure 04 A et B: Différentes étapes de la cancérogénèse. A : stades précancéreux. Transformation des cellules qui vont se multiplier pour former un cancer in situ. B : stades cancéreux. Les cellules franchissent la membrane basale, le cancer devient invasif et les cellules cancéreuses vont métastaser d'après [Segala,, 2012]

1.6. Implication du microenvironnement et de l'inflammation

Le cancer n'est pas seulement lié à la prolifération incontrôlée des cellules ni aux différentes anomalies génétiques qui les caractérisent. En effet, le microenvironnement qui

entoure les cellules cancéreuses notamment les cellules saines qui jouerait un rôle important dans l'évolution de la tumeur.

Cependant, les cellules cancéreuses vont sécréter des facteurs inflammatoires. L'environnement inflammatoire va stimuler les mécanismes de la cancérogénèse tels que la prolifération, l'angiogénèse ou l'infiltration par les cellules de l'immunité. Ainsi, des cellules endothéliales, des macrophages, des plaquettes, des fibroblastes ou encore des cellules de l'immunité vont jouer un rôle très important.

Les cellules cancéreuses vont utiliser les propriétés de ces différentes cellules et les mettre à profit pour se développer, disséminer dans l'organisme, s'implanter dans de nouveaux organes et former une nouvelle tumeur. Les cellules endothéliales vont permettre la vascularisation de la tumeur, indispensable à la nutrition des cellules. Les macrophages vont favoriser la survie et la prolifération des cellules.

Les fibroblastes vont participer à l'implantation des cellules cancéreuses au niveau du site métastatique et les cellules immunitaires vont aider les cellules cancéreuses à échapper au système immunitaire (**figure 05**) [Segala,2012] [Quali et Joyce, 2013]

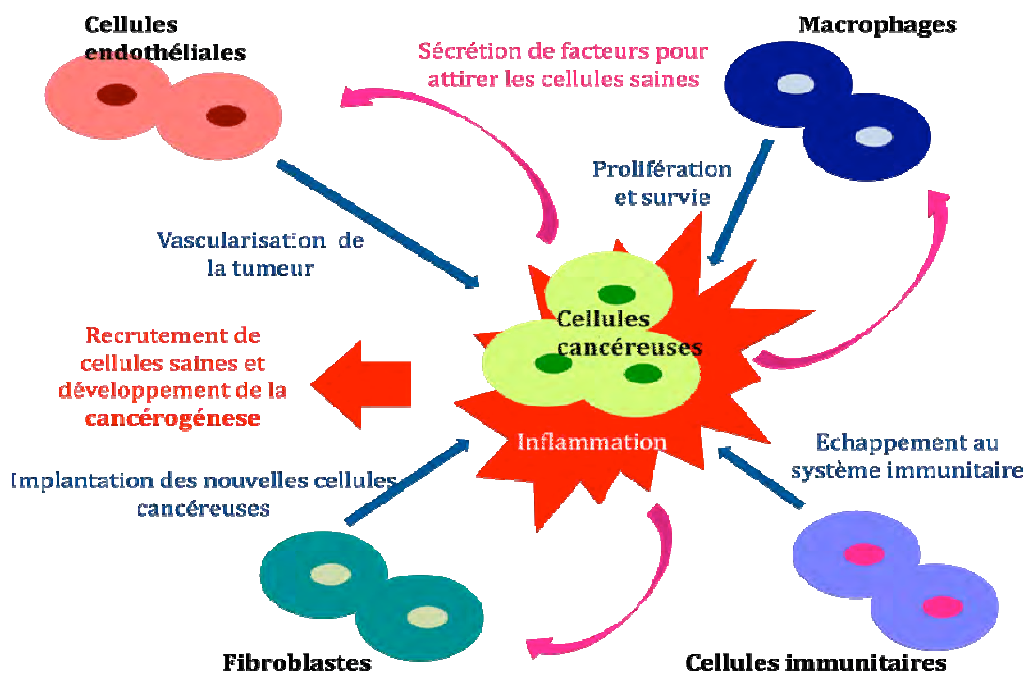


Figure 05: Rôle du microenvironnement dans le développement de la cancérogénèse. Les cellules cancéreuses interagissent avec les cellules saines qui les entourent [Segala,, 2012] [Quali et Joyce, 2013]

I.7. Evolution de métastase

I.7.1. Définition

Un processus métastatique est actuellement défini comme «prolifération de cellules néoplasiques». Dans un site secondaire (ou plus grand) nonadjacentes et distantes, ces cellules s'y multiplient pour former une masse extravasculaire de cellules de manière incomplète différencié [Université Médicale Virtuelle Francophone 2010_2011]

I.7.2. Les étapes de la formation de métastase

I.7.1. L'invasion locale : fait intervenir principalement deux processus: la dégradation du stroma peri-tumoral et la migration cellulaire.

➤ **La dégradation de la matrice extracellulaire (MEC)** : est assurée par des protéases, également par le système de l'urokinase (UPA, *urokinase-type plasminogen activator*), de son récepteur (UPAR) et des inhibiteurs (PAI 1 et 2). Les métallo-protéases (MMPs) et leurs inhibiteurs (TIMP) jouent aussi un rôle important dans la cascade protéolytique pour l'invasion de tumeur.

La protéolyse permet l'activation de la MEC, par la libération de nombreuses cytokines et facteurs de croissance TGF "*transforming growth factor*", VEGF "*vascular endothelial growth factor*" qui possèdent un rôle trophique et chimio-attractant pour les cellules tumorales. Après il ya la formation des boucles de stimulations paracrines, de la même manière entre les cellules tumorales et les cellules stromales et immunitaires. Ce stroma est caractérisé par une activité protéolytique élevée, une angiogénèse accrue, une grande quantité de facteurs de croissance, un afflux de cellules inflammatoires et la présence de myofibroblastes. Tous ces facteurs contribuent au développement tumoral primaire [François-Clément Bidard, 2012].

➤ **Le processus de migration** : composant second élément de l'invasion locale, correspond à une perte de l'adhésion intercellulaire qui s'accompagne de l'acquisition d'un phénotype migratoire : perte de la polarisation baso-latérale au profit d'une polarisation de type front de migration/arrière. Cette perte d'adhésion comprend un grand nombre de particules membranaires et/ou Cytosquelette. Par exemple, perte de la fonction E-cadhérine qui joue un rôle dans la signalisation intracellulaire et l'inhibition de contact (Via protéolyse, la mutation ou la modification épigénétique) lié à un potentiel de métastases dans de nombreux types de cancer, en particulier cancer du côlon, rectal et du sein [Weinberg et VALASTYAN, 2011].

I.7.2. Circulation dans le sang

L'entrée des cellules cancéreuses dans la lumière du vaisseau sanguin constitue une étape cruciale dans l'évolution du cancer, leur circulation et leur interaction avec les éléments existants.

Cette circulation qui peut être faite sous la forme de cellules individuelles et / ou de groupes de cellules, nécessite des caractères de résistance mécanique aux grandes pressions aussi qu'une résistance à l'apoptose provoquée par la perte d'un substrat d'adhésion [Weinberg et VALASTYAN,2011]. L'arrêt des cellules tumorales circulantes se fait d'une manière soit passive dans un capillaire de petit calibre (effet "filtre" du foie et les poumons en particulier), ou activement. Dans ce dernier doit exister des mécanismes de reconnaissance spécifique sur l'endothélium similaires à ceux utilisés par les leucocytes.

Cette dernière reconnaissance fait d'intervention des protéines d'adhésion membranaire sur les cellules tumorales et endothéliales, ces protéines jouent probablement un rôle important dans l'existence des sites métastatiques préférés pour chaque type de cancer. Le développement des graines d'une tumeur nécessite des conditions favorables [François-Clément Bidard,2012].

I.7.3.L'extravasation et la dormance des cellules tumorales

La migration à travers l'endothélium, ou extravasation est alors la prochaine étape observée dans les expériences de vidéo-microscopie.

C'est une étape de dormance cellulaire, au cours de laquelle les cellules tumorales disséminées persistent sans proliférer pendant un temps indéfini, avant de reprendre - ou pas - une nouvelle croissance conduisant à l'apparition de métastases. Récemment, un niveau de complexité plus élevé a été signalé, avec une démonstration du recyclage des cellules tumorales de sites éloignés du sang primaire et de la tumeur. Cet auto-ensemencement améliore la croissance de tous les sites tumoraux [François-Clément Bidard,2012].

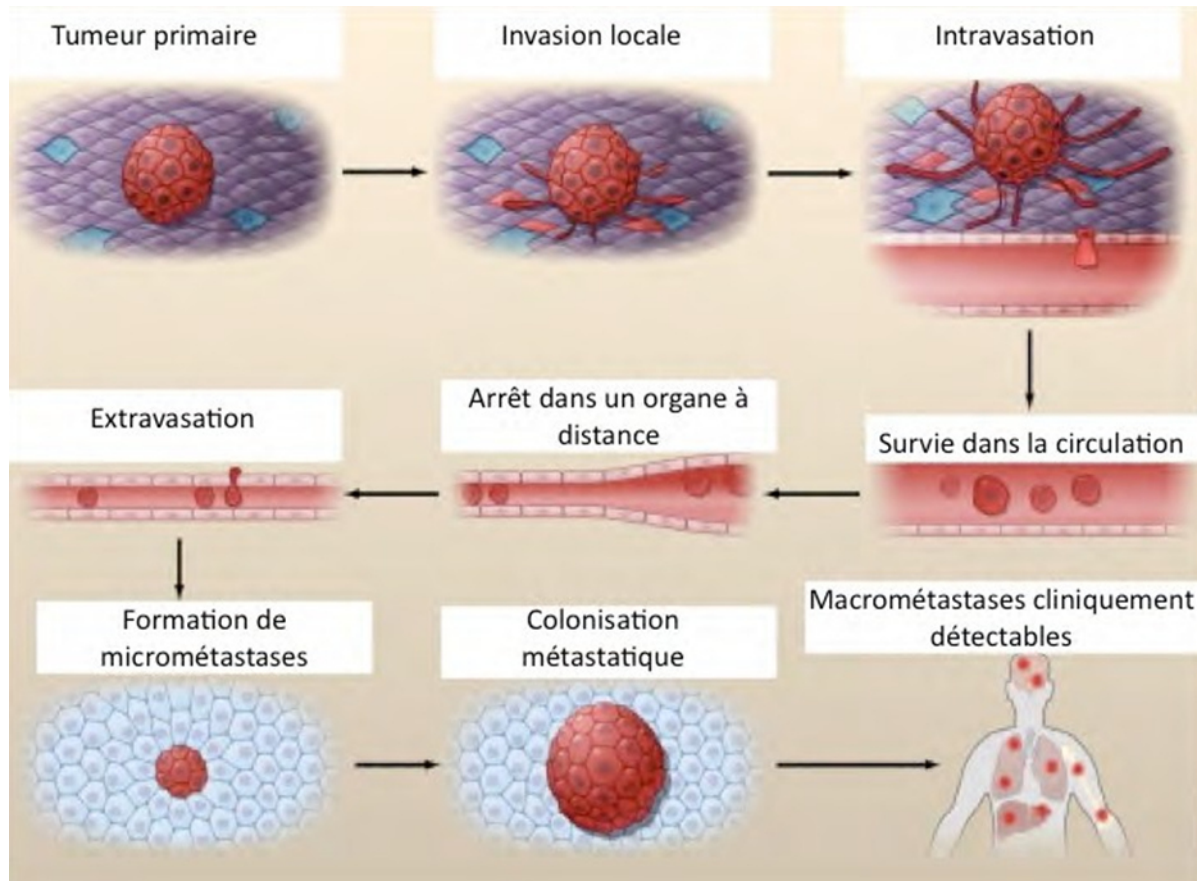


Figure 06: L'invasion métastatique [Weinberg et VALASTYAN,2011] .Pendant la progression métastatique, les cellules tumorales quittent leurs sites primaires de croissance, passent dans la circulation systémique, et s'adaptent pour survivre et prospérer dans le microenvironnement étranger du nouveau tissu.

I.8. Description de la classification des tumeurs

La classification est basée principalement sur les caractéristiques microscopiques des tumeurs et traite des types de cellules morphologiquement identifiables avec des critères histologiques descriptifs comme on le voit en microscopie optique en utilisant des techniques de coloration classique. Les définitions des types tumoraux sont généralement basées sur le tissu auquel la tumeur ressemble, plutôt que sur l'histogenèse [L,H, Sobini,1982]:

- ❖ Les carcinomes se développent à partir de l'épithélium, c'est-à-dire du tissu de revêtement interne ou externe de certains organes (poumon, sein, peau, côlon, prostate...).
- ❖ Les adénocarcinomes ont des récepteurs pour le facteur de croissance HER2, mais pas de récepteurs pour les œstrogènes et/ou la progestérone (RE- et/ou RP- et HER2+) [Olivier,2008]
- ❖ Les sarcomes sont des tumeurs malignes développées à partir des tissus dits de soutien de corps, principalement les muscles et les oses.

❖ Les lymphomes sont des tumeurs malignes qui se développent principalement dans les ganglions lymphatiques et les vaisseaux, c'est-à-dire les tissus responsables des défenses immunitaires de l'organisme.

❖ Les leucémies sont des cancers développés dans la moelle osseuse à partir des cellules qui donnent normalement naissance aux globules blancs [Olivier ,2008]

✓ Les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes

Outre les tumeurs bénignes et malignes, la classification de certain nombre de lésions pseudo-tumorales parce qu'elles soulèvent des problèmes de diagnostic différentiel et en raison de la limite incertaine entre les cancers et certains lésions non cancéreuses [L,H, Sobini ,1982]

Contrairement aux tumeurs bénignes, les tumeurs malignes provoquent spontanément à la mort du patient. Cette distinction importante des problèmes de diagnostic sur le plan évolutif est fortement corrélée à des critères macroscopiques et histologiques.

Les tumeurs bénignes se développent localement et restent confinées au tissu dans lequel ils ont pris naissance, leur croissance est lente. Cependant, ils peuvent atteindre un volume et un poids important. Ils ne se reproduisent pas après une ablation chirurgicale, à condition que l'excision soit terminée. Ces tumeurs ne métastasent jamais. Leur évolution est généralement favorable. Cependant, dans certains cas, ils peuvent être à l'origine de complications graves même mortelles, en raison de leur siège ou de troubles métaboliques [Collège Français des Pathologistes (CoPath), 2011_2012]

Chapitre II

Cancer du sein

II.1. Physiologie et physiopathologie de la glande mammaire

II.1.1. Sein

II.1.1.1. Situation

Le sein est situé sur la partie supérieure avant de la poitrine, entre les troisièmes et septième côtes. En position debout, le sein s'affaisse légèrement sous l'influence de son propre poids, formant ainsi un pli sous le sein entre la moitié inférieure du sein et la poitrine. Chaque sein repose sur un muscle thoracique appelé le pectoral. Les seins des femmes couvrent une surface considérable [Habour Nouar Narimane,2007]

II.1.1.2. Anatomie

Les seins sont des glandes exocrines qui se développent au cours de la vie d'une femme. C'est une masse composée de glandes, de graisse et de tissu conjonctif et ont une structure arrondie et recouverte de peau. Sa hauteur et sa largeur sont d'environ 12 cm. Son poids varie selon la forme de la femme, la grossesse et la lactation (200 grammes pour les jeunes filles et 500 grammes pour les femmes qui allaitent) [Habour Nouar Narimane,2007]

Du point de vue anatomique, il constituée de (**Figure 07**) :

- **Lobules**: unités plus petites contenant des groupes de glandes productrices de lait.
- **Canaux** : Sont les tubes qui transportent le lait des lobules au mamelon.
- **Tissus graisseux et conjonctif**: ils entourent et protègent les canaux et les lobules ainsi qu'ils donnent la forme du sein.
- **Aréole**: un disque de peau (15 à 30 mm de diamètre), rose ou marron, entourant le mamelon. Sa surface est bosselée en raison de la présence de grosses glandes sébacées (tubercules de Morgania) qui sécrètent du sébum pour éviter les fissures dans le mamelon et l'aréole pendant l'allaitement [Joubert ,1984]
- **Mamelon**: une zone cylindrique et pigmentée au centre de l'aréole d'où sort le lait.

II.1.1.3. Les glandes mammaires

Les glandes mammaires sont des masses de densités différentes, discoïdes aplaties d'avant en arrière, de contour irrégulier. Ce sont des glandes exocrines composées de 2 compartiments cellulaires: le compartiment mésenchymateux (vasculaire et nerveux) et le compartiment épithélial qui est entouré d'un réseau de canaux lactifères et de lobules. Ces deux compartiments sont séparés par une membrane basale de collagène, de glycosaminoglycane et de laminine [Marieb ,1999]

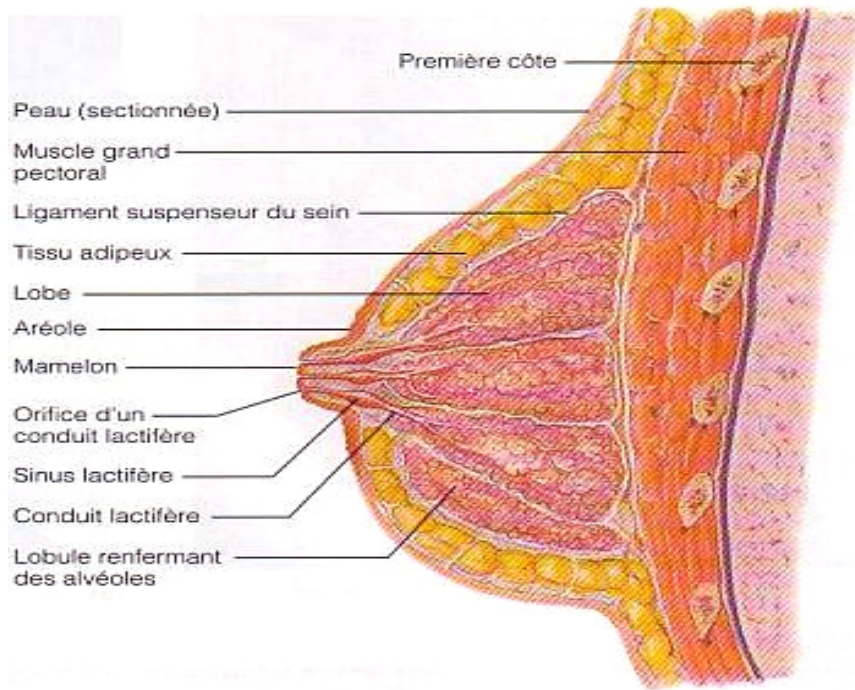


Figure 07 : Coupe sagittale du sein (Marieb, 1999).

Chaque glande contient 20 à 40 lobules (**figure 07**), et les lobules contiennent 10 à 100 alvéoles. Le rôle des lobules est de produire du lait pendant l'allaitement [Marieb ,1999]

- **Lobe glandulaire :** l'acinus ou l'alvéole est l'unité de base de la glande (**figure 08**). C'est une cavité arrondie en forme de cul-de-sac qui forme la partie sécrétoire de la glande. Chaque acinus s'écoule à travers le canal intra-lobulaire ou alvéolaire. Les canaux intra-lobulaires et les acini formant des lobules. Plusieurs lobules se rassemblent pour former un lobe glandulaire drainé par un canal mammaire.

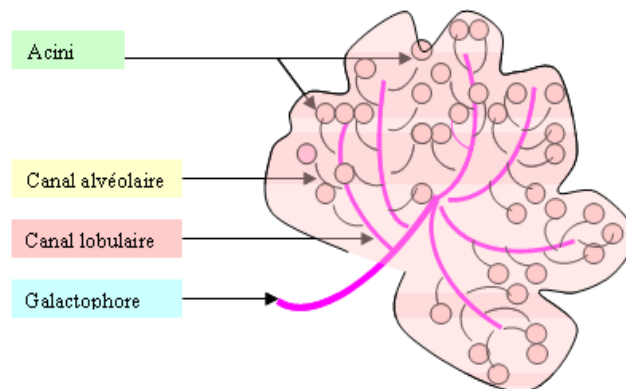


Figure 08 : Représentation schématique d'un lobe glandulaire (Marieb, 1999).

Ces lobules et les conduits sont délimités par deux types de cellules:

Les cellules luminales disposées dans les lobules et les cavités des canaux expriment la cyto-kératine CK8 / 18, CK19 (**figure09**).

Les cellules myoépithéliales (ou basales) entourent les cellules luminales et sont en contact avec la membrane basale. Ils expriment les cyto-kératines CK 5/6, CK14, CK17 et des marqueurs des muscles lisses tels que l'actine et p63. Selon des données récentes, ces cellules sont à l'origine de tumeurs mammaires et font donc l'objet de recherches en biologie cellulaire. Il existe également des cellules souches progénitrices qui peuvent se différencier en cellules basales ou en cellules luminales. Ils sont situés dans les canaux avec un plus petit nombre [Richert et al] (**figure09**).

➤ Le cycle hormonal et la glande mammaire

Chaque mois les glandes mammaires sont exposées au cycle des hormones sexuelles produites par les ovaires: œstrogène et progestérone tout au long de l'accouchement de la femme. L'œstrogène aide particulièrement au développement des seins pendant la puberté, elle joue un rôle important tout au long de la grossesse (assouplissement des tissus, augmentation du volume de sang nécessaire pour nourrir le bébé, etc.). La progestérone joue un rôle particulier dans la différenciation des cellules mammaires et dans le cycle menstruel, par exemple en préparant l'utérus à une éventuelle grossesse, mais ce sont des facteurs de risque associés au cancer du sein. Cependant, les glandes surrénales continuent à produire l'hormone œstrogène afin que la femme conserve ses caractéristiques sexuelles [Anne et al]

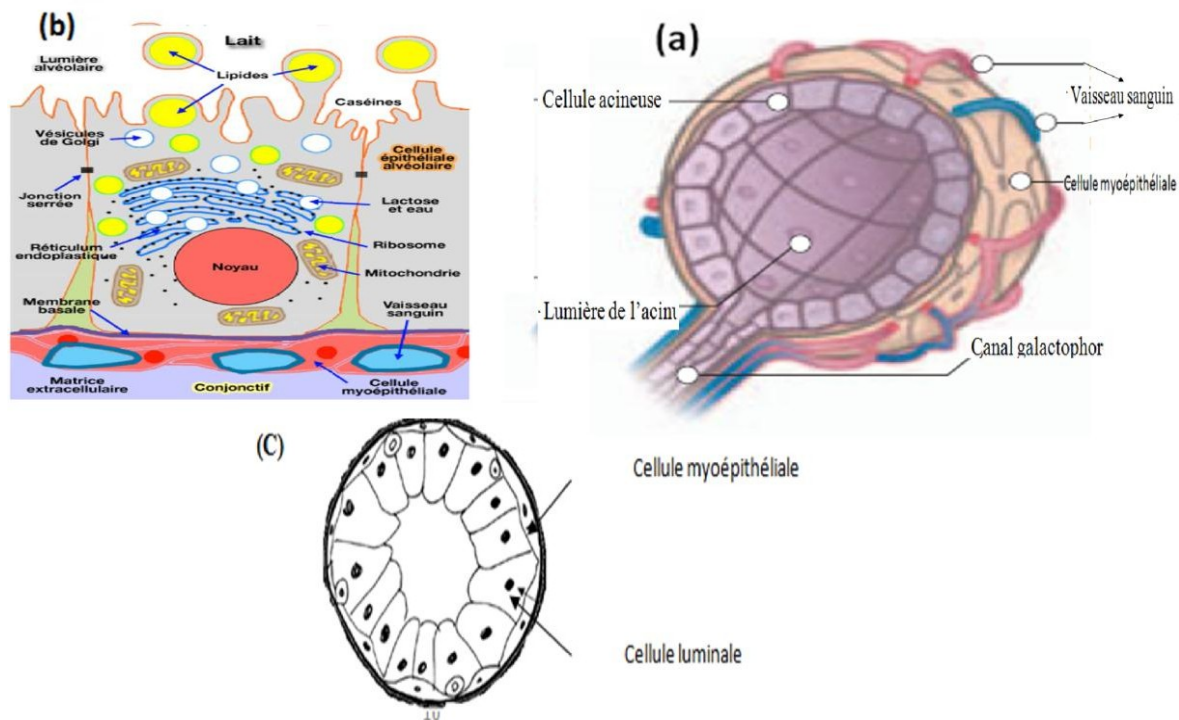


Figure 09 : (a) Coupe schématique d'acinus, (b) Coupeschématique d'une cellule sécrétrice, (c) schéma d'un canal mammaire (Hue-beauvais ,2014)

II.1.1.4. Les ganglions lymphatiques

Le sein est recouvert de vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les vaisseaux lymphatiques sont de petits tubes similaires aux vaisseaux sanguins. Elles rassemblent le liquide lymphatique et le transfèrent du sein vers de petits amas de tissu lymphatique en forme de haricot appelés ganglions lymphatiques, qui entourent la région du sein (**figure 10**). Les ganglions et les vaisseaux lymphatiques font partie du système lymphatique et aident à combattre les infections [Gouadfel et Badis ,2013]. Les ganglions lymphatiques du sein sont localisés dans :

- * Dans l'aisselle (cavité axillaire): ganglions lymphatiques axillaires.
- * Au-dessus de la clavicule: ganglionssus-claviculaires
- * sous la clavicule: ganglions infra-claviculaires (sous-claviculaires)
- * À l'intérieur de la cage thoracique autour du sternum: ganglions mammaires internes [Gouadfel et Badis, 2013]

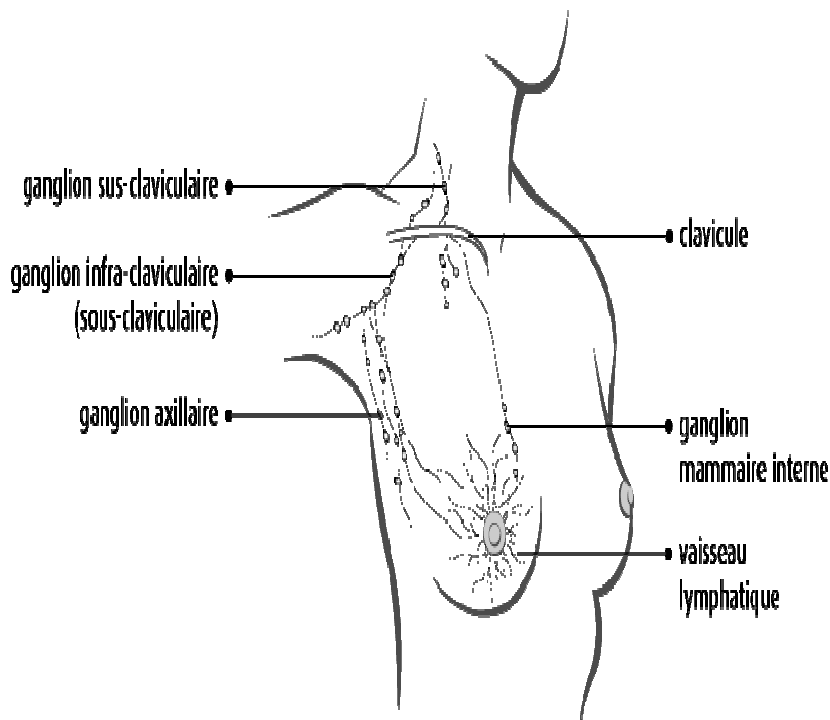


Figure 10 : Les ganglions lymphatiques (Gouadfel et Badis,2013).

II.2. Cancer du sein

Le sein peut être le siège de kystes et de tumeurs bénignes ou malignes. Le cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe à partir des cellules qui composent la glande mammaire. En d'autres termes, c'est un cancer qui prend naissance dans les unités lobulaires dont la fonction est de sécréter le lait. Il survient principalement chez les femmes (les hommes sont 200 fois moins susceptibles de développer un cancer du sein que les femmes). Ces tumeurs sont principalement situées dans la partie supérieure externe du sein ou dans le mamelon. Certaines tumeurs se développent très lentement, tandis que d'autres se propagent rapidement aux tissus voisins, en particulier chez les jeunes femmes [Musgrove et Sutherland ,2009]

II.2.1 .Données épidémiologiques

L'incidence du cancer du sein augmente quel que soit le pays où il est diagnostiqué avec 1,38 million de nouveaux cas par année dans le monde [Ries et al ,2004]

C'est le premier cancer chez la femme. Son incidence varie d'un pays à l'autre selon qu'il appartient au groupe développé ou en développement avec 690 000 nouveaux cas pour chaque groupe.

Son incidence varie de 19,3 pour 100 000 femmes en Afrique de l'Est à 89,7 pour 100 000 femmes en Europe de l'Ouest, et >80 pour 100 000 dans les pays développés du monde à l'exception du Japon, et <40 pour 100 000 dans la plupart des pays en développement [FNCLCC ,2001]. Pour la France, l'incidence est de 88,0 pour 100 000 femmes, avec 48 763 nouveaux cas de cancer du sein et 11 886 décès estimés en 2012 [INC, 2012]

Aux États-Unis, 207 090 nouveaux cas de cancer du sein ont été diagnostiqués en 2010, son incidence était estimée à 105 pour 100 000 femmes par année en 2010, il représentait ainsi 28% de l'ensemble des cancers [Merad,2012]

En Algérie, le cancer du sein, dont la forte progression prend des proportions épidémiques inquiétantes avec plus de 9 000 nouveaux cas en 2009, soit 54 nouveaux cas pour 100 000 femmes; actuellement, ce chiffre est estimé à 11 000, soit une augmentation de 500 nouveaux cas par année. De plus, le cancer du sein en Algérie touche aussi bien les jeunes femmes que les femmes ménopausées, ce qui complique son dépistage: l'âge médian est de 47 ans, c'est-à-dire que 50% des cancers du sein sont déjà survenus avant cet âge [PNC,2015-2019]

II.2.2. La symptomatologie

Le cancer du sein est généralement asymptomatique à ses débuts. Il est diagnostiqué lors d'un dépistage de routine. Dans la plupart des cas, le cancer se manifeste cliniquement par la présence d'une masse (tumeur) visible à environ 1 cm de diamètre, plus ou moins profonde, dure, généralement indolore [Klervieven,2012]

Mais toute anomalie récente devrait également attirer l'attention:

- une fossette ou une ride creusant la surface du sein;
- un aspect de "peau d'orange".
- Le mamelon est déformé et rétracté vers l'intérieur.
- Eczéma sur le mamelon.
- Il y a un écoulement du mamelon, sur tout s'il est sanglant ou noirâtre.

L'observation de l'un de ces signes nécessite une consultation médicale sans délai avec des examens complémentaires si nécessaire.

Si le cancer n'est pas diagnostiqué lorsque les premiers symptômes apparaissent, la tumeur se développera et se propagera à d'autres parties du corps provoquant d'autres symptômes dits tardifs, tels que :

- Des douleurs osseuses, des nausées, une perte d'appétit, une perte de poids et une jaunisse.
- Une toux et une accumulation de liquide autour des poumons (épanchement pleural).
- Des maux de tête.

➤ Une vision double et une faiblesse musculaire [Klervieven,2012]

II.2.3.Processus de la cancérogénèse mammaire

La cancérogénèse mammaire est un processus évolutif dans lequel les cellules normales acquièrent des modifications génétiques pour les distinguer des tissus environnants et les rendant indépendantes des signaux externe qui régulent de l'homéostasie tissulaire. Ce phénomène se fait en 4 étapes [Vargo-Gogola et Rosen ,2007] (Figure 11)

🚩 Etape initiale

Les cellules vont proliférer de façon anarchique suite à une altération génique, qui va aboutir à une excroissance tissulaire appelée hyperplasie, ces modifications surviennent plusieurs années avant le diagnostic du cancer.

🚩 Promotion

Etape intermédiaire où les cellules initiées continuent de proliférer de façon anarchique aboutissant à la formation du carcinome in situ. Durant cette phase, les cellules vont accumuler des altérations de leur génome et acquérir alors de nouvelles propriétés biologiques rendant la tumeur de plus en plus agressive.

🚩 Dissémination

Les cellules tumorales vont rompre la membrane basale et envahir le tissu pallé selon un processus actif. Les cellules ont perdu leur connexion intercellulaire, ont acquis des capacités migratoires, sont capables de restructurer leur microenvironnement et de développer une angiogenèse tumorale.

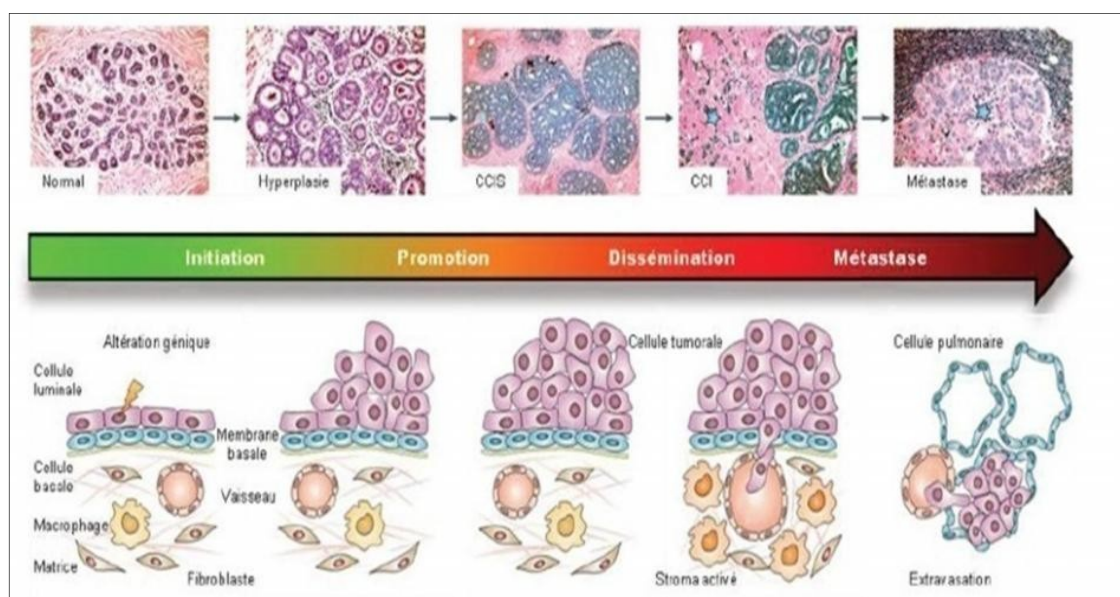


Figure 11 : Etapes de la cancérogénèse [Vargo-Gogola et Rosen ,2007]

✚ L'étape métastatique

Les cellules quittent le sein pour gagner des organes comme le poumon, la plèvre, le foie, les os et le cerveau... **(Figure12)[Weigelt et Bissell,2008]**

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. L'évolution métastatique du cancer du sein se fait principalement via les néo-vaisseaux lymphatiques, dans ce cas les chaînes ganglionnaires sont rapidement envahies avec des localisations au niveau des ganglions axillaires, mammaires internes, sus-claviculaires et ceux de la région du cou, et un envahissement régional peut aboutir à l'atteinte de la paroi thoracique. Ceci provoque ainsi l'apparition des foyers secondaires au niveau des os, des poumons, du foie, du sein controlatéral, ou encore du cerveau **[Basse et Arock ,2015]**

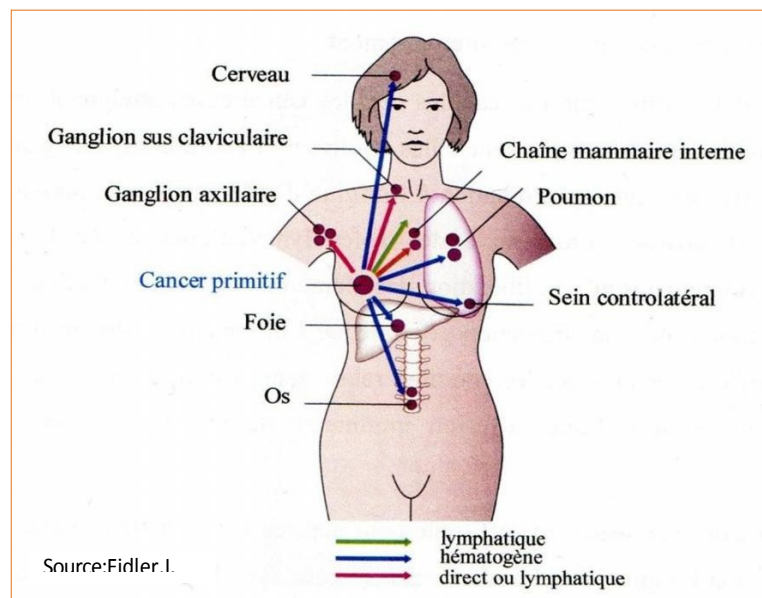


Figure 12 : Principaux sites métastatiques du cancer du sein

II.3. Facteurs prédictifs et pronostiques du cancer du sein

Le cancer du sein est une maladie hétérogène, biologiquement, cliniquement et morphologiquement. Afin de pouvoir attribuer un traitement à une patiente donnée, il est nécessaire de définir deux types de facteurs: les facteurs prédictifs et les facteurs pronostiques qui permettent de prédire l'évolution clinique de la maladie, c'est-à-dire le risque d'apparition de métastases **[Monbelli,2014]**

II.3.1. Facteurs cliniques

a) Age : (valeur prédictive et pronostique)

Des études ont montré que les patients âgés de moins de 40 ans au moment du diagnostic ont une survie plus faible et un taux plus élevé de rechutes loco-régionales [Fredholm,2009]. Et même le facteur «jeune âge» est souvent associé à des paramètres de mauvais pronostic [Keegan,2012], dès le début des tentatives de traitement adjuvant, la chimiothérapie s'est avérée plus efficace chez les femmes pré-ménopausées tandis que l'hormonothérapie profite principalement aux femmes ménopausées [Dowsett,2010]

b) Stade clinique et taille de la tumeur (valeur pronostique)

Plusieurs études rapportent que la taille de la tumeur et le stade clinique ont une valeur pronostique, [54,55]. En situation néo-adjuvante, une étude scientifique [56] a montré que la taille initiale de la tumeur ($p = 0,001$), l'état initial des ganglions lymphatiques ($p = 0,0019$) et le stade initial de la tumeur ($p = 10^{-4}$) sont prédictifs de survie sans rechute. Ces résultats sont confirmés par d'autres travaux [Bonadonna,1998]

II.3.2. Facteurs immuno-histochimiques (bio-marqueurs):

Les biomarqueurs sont des molécules présentes à l'intérieur ou à la surface des cellules tumorales, ils peuvent être des protéines ou des gènes. La découverte de nouvelles techniques génomiques et protéomiques a permis une meilleure caractérisation de la biologie du cancer [Fuksa et al ,2012]

Différents sous-types moléculaires du cancer du sein sont décrits sur la base de 4 biomarqueurs, désormais détectés par des techniques immuno-histochimiques (IHC): RE, RP, HER2 et Ki67. Ces biomarqueurs nous renseignent sur le pronostic et donc le choix de thérapies spécifiques [Ni et al ,2014]

a) Récepteurs hormonaux

Plusieurs études montrent que la présence de HR (ER et PR) correspond à un meilleur pronostic. La détermination des récepteurs sera donc utile notamment comme prédicteur de réponse au traitement hormonal lorsqu'au moins l'un des récepteurs est présent [Coussens et al,1985]

b) Oncogène HER2 (HumanEpidermalGrowth Factor Receptor 2)

Est un oncogène codant pour une glycoprotéine de 185 kilo-Daltons, isolée par plusieurs équipes de biologistes depuis 1985 [Coussens et al,1985]. Dans le cancer du sein, ce gène est amplifié chez 20 à 30% des patientes, grâce à une surexpression de la protéine HER2 qui représente un facteur de mauvais pronostic pour les patientes, le cancer HER2 + a

tendance à être plus agressive que tous les autres types de cancer du sein. [Semba et al,1985][Slamon et al,1987]

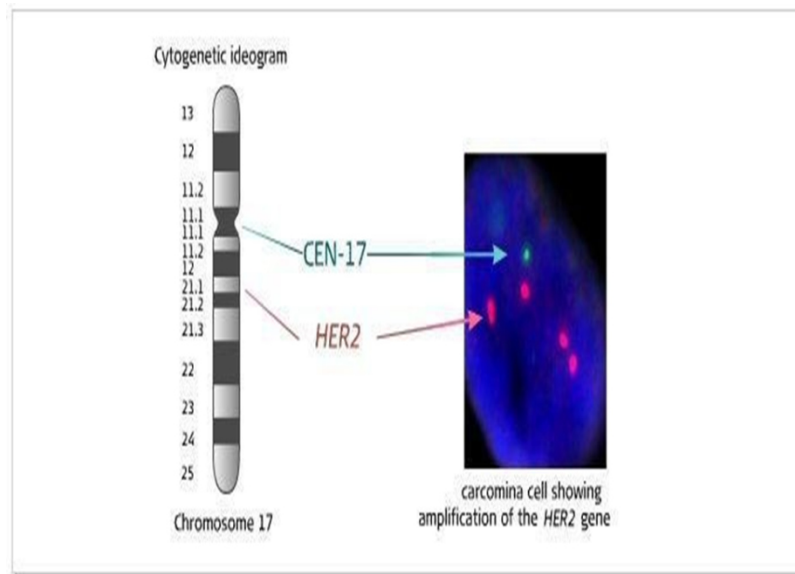


Figure 13 : Localisation du gène codant pour le récepteur HER2 sur le chromosome 17
[Watter AD et al. 2003]

c) Antigène Ki 67 (valeur prédictive et pronostique)

L'antigène Ki-67 est un antigène nucléaire exprimé par des cellules en prolifération. L'indice Ki-67 permet donc d'évaluer le taux de prolifération des cellules tumorales, qui est l'un des paramètres pronostiques les plus importants du cancer du sein [Romero et al,2014]

L'évaluation de Ki67 est principalement utilisée comme facteur pronostique permettant de guider la décision d'une thérapie adjuvante, mais également comme facteur prédictif de réponse au traitement néo-adjuvant dans le cancer du sein RE+/HER2-.

Dans les cancers RE-/HER2+ et RE-/HER2-, un Ki67 élevé en post- néo-adjuvant est associé à un pronostic défavorable [Penault-Llorca et al,2017]

d) Autres bio-marqueurs de la prolifération cellulaire en cours de validation

Les dernières avancées technologiques en biologie moléculaire ont permis de mieux comprendre la biologie des cellules tumorales afin d'identifier des anomalies génomiques complexes (mutations géniques, etc.).

Aujourd'hui, un certain nombre de marqueurs de prolifération cellulaire et leur rôle sont à l'étude: MAI (indice d'activité mitotique), PPH3 (Phosphohistone H3) [Gudlaugsson ,2013] cycline A, cycline B1 [Klintman,2013]

II.3.3.Les facteurs génétiques

II.3.3.1.Les gènes BRCA1 et BRCA2

Environ 5 à 10% des cancers du sein diagnostiqués sont des cancers du sein génétiquement prédisposés. En 2008, dix gènes étaient associés à un risque accru de cancer du sein. Neuf sont liés au système de réponse aux dommages à l'ADN. Le dixième code pour une protéine qui inhibe l'action de l'enzyme AKT1 (une enzyme dont l'inhibition joue également un rôle dans les cancers non génétiques). Deux de ces dix gènes (appelés BRCA1 et BRCA2) sont à eux seuls responsables de la moitié de ces cancers génétiquement prédisposés, soit 2,5 à 5% de tous les cancers du sein [Benseddikkahia Khedidja ,2013]

➤ Le gène BRCA1 (abréviation de breast cancer 1)

Est un gène humain qui appartient à une classe de gènes suppresseurs de tumeur, qui maintiennent l'intégrité génomique afin de prévenir la prolifération incontrôlée de cellules mammaires. Il est situé sur le bras long (q) du chromosome 17 au niveau de la bande 21 ...[Benseddikkahia Khedidja ,2013]

Généralement, un gène BRCA1 muté donne une protéine qui ne fonctionne pas correctement car elle est anormalement courte. Les chercheurs pensent que les protéines BRCA1 défectueuses ne sont pas capables de bloquer les mutations qui se produisent sur d'autres gènes. Ces défauts s'accumuleraient et pourraient permettre aux cellules de se reproduire de façon incontrôlée pour former une tumeur.

➤ Le gène BRCA2

Est localisé sur le bras court (p) du chromosome 13. Le gène BRCA 2 augmente les risques de cancer du sein de moitié par rapport au précédent et en plus augmente les risques de cancer des ovaires de façon significative [Ahren et Debrux,1979]

Ces deux protéines constituent des facteurs de transcriptions nucléaires impliqués dans la réparation des lésions de l'ADN [Badid ,2012]

Les variations de ces gènes ont été impliquées dans un certain nombre de cancers héréditaires, comme le cancer du sein, des ovaires et de la prostate. Le premier gène, BRCA 1, augmente de 80 % les risques d'avoir un cancer du sein entre 20 et 80 ans [Ahren et Debrux,1979]

II.3.3.2. La protéine AKT1

Chez l'homme, il existe 3 gènes de la famille Akt: Akt1, Akt2 et Akt3. Ces enzymes appartiennent à la famille des protéines kinases.

Akt1 est impliqué dans la voie de signalisation de survie cellulaire, en inhibant l'apoptose et favoriser ainsi la survie des cellules. Il est également capable d'induire la synthèse des protéines, et est donc un élément clé dans les phénomènes cellulaires conduisant à l'hypertrophie du muscle squelettique et à la croissance tissulaire en général. Akt1 est considéré comme un facteur essentiel dans le développement de nombreux types de cancer [Dupont Virginie,2011]

La protéine AKT1 est surexprimée dans 50% des cancers du sein sporadiques. Elle pourrait donc prédisposer au cancer du sein et/ou être impliquée par d'autres processus (environnementaux et non génétiques).

L'activation d'AKT1 entraîne effectivement une inhibition par séquestration de la protéine BRCA1 dans le cytoplasme; cependant, si cette protéine ne peut plus pénétrer et circuler dans le noyau, l'ADN n'est plus réparé. AKT1 est également activé par des hormones suspectées de provoquer un cancer du sein (chronique chez les femmes sous traitement hormonal à base d'œstrogènes de longue durée). Dans ce cas, le gène BRCA1 non muté peut être perturbé, entraînant un risque accru de cancer du sein [Dupont Virginie,2011]

II.3.3.3. Protéine-kinase CK2

Au cours du développement d'un cancer, certaines cellules épithéliales présentes dans la tumeur peuvent réactiver un mécanisme cellulaire appelé «transition épithéliale-mésenchymateuse» (EMT). Ce processus est responsable de l'évolution des cellules d'un état épithélial à un état mésenchymateux caractérisé par une mobilité cellulaire accrue et une résistance à certains médicaments anticancéreux. Dans le cas d'une tumeur primitive, ce développement peut conduire à la dispersion des cellules cancéreuses dans l'organisme et à l'apparition de métastases. Cette plasticité cellulaire est régulée par des voies de signalisation et des facteurs de transcription [Badid Naima,2012]

Ces dernières années, les chercheurs ont étudié l'implication de la protéine kinase CK2 dans les pathologies cancéreuses. Cette enzyme est un complexe formé de l'association d'une sous-unité catalytique (CK2 α) et d'une sous-unité régulatrice (CK2 β) [Dupont Virginie,2011]. La dérégulation de l'activité de cette protéine (figure 14), observée dans certains cancers du sein a été démontrée perdant leur cohésion, certaines de ces cellules cancéreuses deviennent mobiles et migrent à travers l'organisme [Badid Naima,2012]

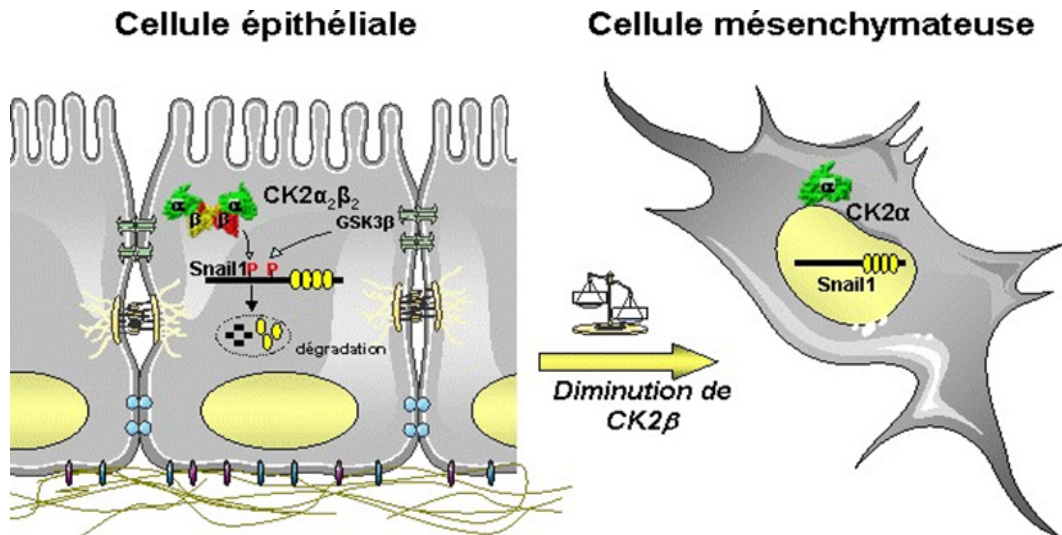


Figure 14 : Rôle des protéines CK2 dans le phénomène de «transition épithéliale-mésenchymateuse» (EMT)

Dans une cellule épithéliale, le facteur Snail1 sous sa forme phosphorylée est continuellement dégradé. En l'absence de la partie CK2, et donc de phosphorylation, les cellules épithéliales passent alors d'un état épithélial à un état mésenchymateux, plus mobile.

II.3.4. Les causes hormonales (hyperœstrogénémie)

Le cancer du sein est généralement un cancer hormono-dépendant: les facteurs qui augmentant le taux d'œstrogènes sont à risque. Schématiquement, le risque du cancer du sein augmente à mesure que le cycle menstruel augmente, qu'ils soient artificiels (pilule œstroprogestative) ou naturels. L'hormonothérapie substitutive pendant la ménopause peut augmenter considérablement le risque de cancer du sein [Badid Naima,2012]

La ménopause tardive et la puberté précoce agissent par augmentation du nombre de cycles menstruels et donc des taux d'œstrogènes.

❖ **Les facteurs de puberté précoce** : l'obésité infantile, la consommation de boissons sucrées, l'augmentation de la consommation de protéines animales (viande, lait), l'exposition à des perturbateurs endocriniens.

❖ Le cancer du sein et la grossesse

Les femmes qui n'ont pas eu d'enfant, ou qui ont eu une première grossesse tardive (après l'âge de 30 ans) présentaient un risque significativement accru de cancer du sein, par rapport à celles ayant eu au moins un enfant avant 30 ans. En effet le cycle précédant la première grossesse semble le plus dangereux pour les seins. La grossesse protège le sein par

la modification des cellules mammaires dans le sens d'une différenciation plus large. Les cellules différenciées sont moins sensibles aux carcinogènes en particulier hormonaux. La grossesse agit donc comme un vaccin contre des œstrogènes. Plus cette première grossesse survient tôt, mieux elle agit [**Hue-beauvais Catherine,2014**]

II.3.5. Les facteurs liés à l'obésité ou le surpoids

Pour des raisons mal connues, l'obésité augmente le risque de cancer du sein, et en particulier de prolifération rapide de ce cancer. Cela a été démontré aussi bien in vivo qu'in vitro. Ainsi, lorsque des cellules tumorales (murines ou humaines) sont co-cultivées avec des adipocytes matures, ces derniers augmentent les capacités invasives du cancer. En général, l'obésité doublerait le risque de cancer du sein. L'obésité, en augmentant la quantité de tissu adipeux, augmente le taux d'œstrogène dans le sang en activant une enzyme appelée aromatasase. Cela convertit en fait les hormones de type androgène en œstrogènes [**Richert et al,2000**]

II.3.6. Les polluants et autres perturbateurs endocriniens

Les experts internationaux soulignent le parallélisme entre l'augmentation de l'incidence du cancer du sein au cours des 50 dernières années et la prolifération de produits chimiques de synthèse à action œstrogénique ou cancérigène. Ces innombrables produits (les plus connus étant le DES, le DDT, le bisphénol A et les dioxines), de diverses sources (pesticides, produits chimiques industriels, plastiques et plastifiants, carburants et autres produits chimiques omniprésents dans l'environnement), sont une source majeure de préoccupation pour les endocrinologues [**Odile et Hélène,2013**]

D'autres facteurs peuvent être à risque pour les femmes, notamment le tabagisme, la consommation d'alcool et le stress chronique. Le tabagisme est catastrophique chez les femmes, qui ont 30 à 50% moins de capacité respiratoire que les hommes [**Fitzgibbons et al,1999**]

II.3.7. Régime alimentaire

- ✓ **Les graisses** : Un lien existerait entre une alimentation riche en graisses et pauvre en fruits et légumes et le risque de cancer du sein, cependant des données très récentes remettent en question l'effet protecteur des fruits et légumes.
- ✓ **Les sucres** : Une consommation excessive de sucre et de glucides raffinés est une cause importante d'hyper- insulinémie et de résistance à l'insuline. Le mécanisme sous-jacent à la résistance à l'insuline explique le risque accru des amines hétérocycliques [**Agence nationale de sécurité, 2011**]

✓ **les œstrogènes végétaux** : sont trouvés dans les produits à base de soja comme le tofu par exemple, pourrait être l'un des facteurs responsables de la faible incidence du cancer du sein dans les populations asiatiques. C'est un phytoestrogène très similaire à l'estradiol, le rôle protecteur du soja; la génistéine, un isoflavonoïde, peut stimuler la croissance du cancer du sein avec les récepteurs ER + et devrait limiter la consommation d'œstrogènes végétaux. D'autre part, pour les femmes atteintes d'un cancer du RE, les œstrogènes végétaux aurait une action inhibitrice sur la croissance du cancer.

✓ **Le thé** : De nombreuses enquêtes épidémiologiques ont tenté de mettre en évidence le rôle du thé dans l'apparition du cancer, elles ont donné des résultats contradictoires suggérant un effet parfois cancérigène et parfois protecteur certaines substances contenues dans cette boisson (polyphénols) ralentissent la prolifération cellulaire, en particulier la formation de nouveaux vaisseaux ou inactiver les produits cancérigènes par un effet antioxydant. Grâce à sa teneur en polyphénol, le thé vert inhibe la croissance du cancer du sein chez la souris car les mêmes récepteurs cellulaires seraient présents dans les cellules humaines [Odile et Hélène ,2013]

II.4.Diagnostic du cancer du sein

Le diagnostic de cancer du sein est possible à partir d'un examen clinique, d'un examen mammographique et échographique et enfin d'un examen cytopathologique.

II.4.1.Examen clinique

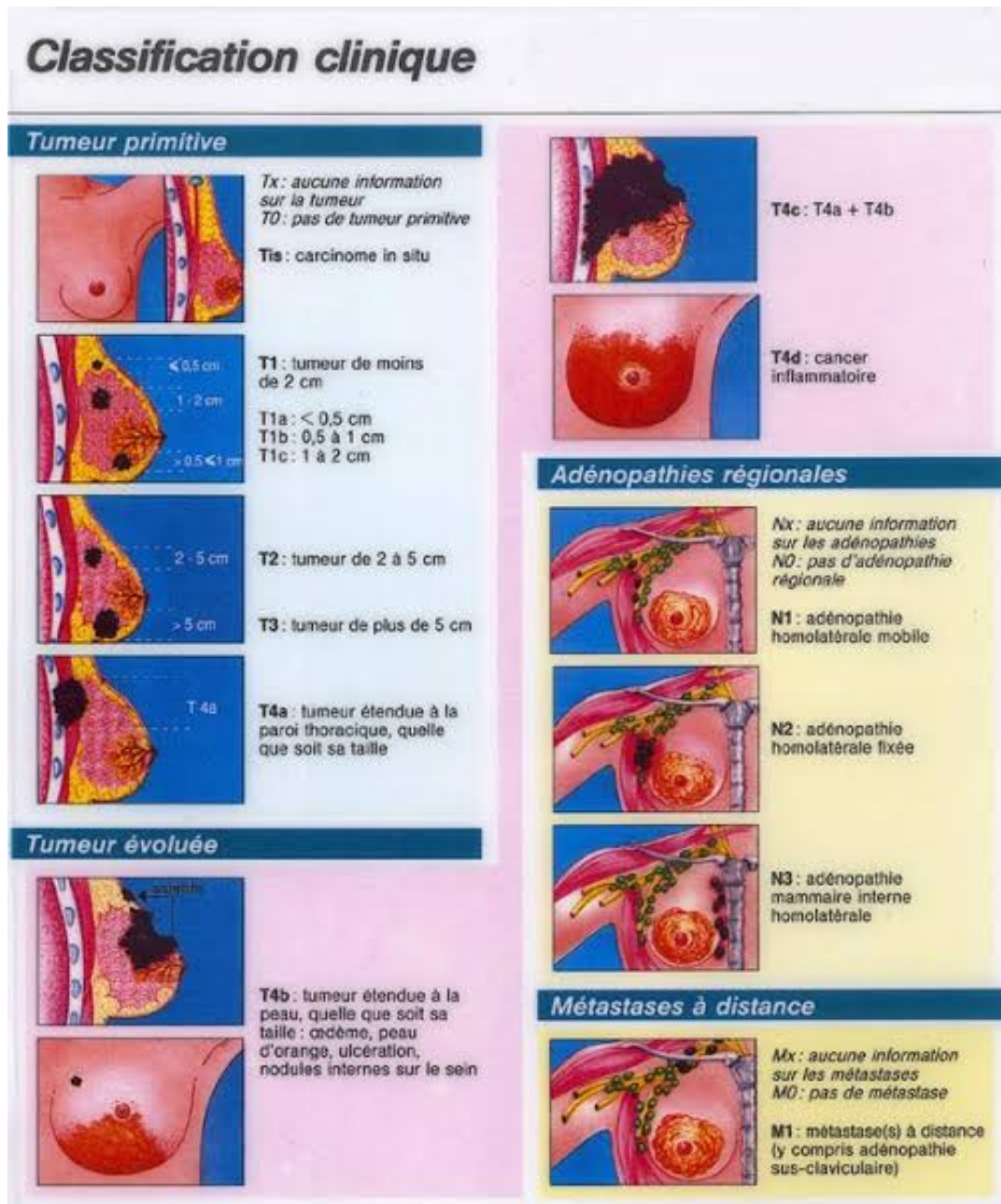
Cet examen représente la première étape de toute exploration de la glande mammaire. Il permet de localiser les lésions et de diriger les prélèvements histologiques. Les cancers du sein, comme d'autres tumeurs dites solides, peuvent être classées en différents stades.

➤ Classification TNM

Cette classification TNM est la classification clinique des cancers du sein de l'U.I.C.C (Union Internationale Contre le Cancer). Elle a pour but de stadifier les carcinomes selon leur extension clinique et histopathologique, ce qui contribue à déterminer le traitement et, l'envahissement ganglionnaire (N) et la présence de métastases à distance (M) [Monbelli,2014][Veronesin,2006] [Uehiro et al,2013]. Cette classification distingue le stade clinique pré- thérapeutique noté "cTNM" et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté "pTNM". A partir de la classification TNM (Annexe04), l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) a élaboré, en 1959, une classification simplifiée par stades [Uehiro et al,2013], notée stades UICC (Union Internationale Contre le Cancer) (Annexe01). Ces stades correspondent à un regroupement de TNM UICC de pronostic identique. Cette classification permet de différencier, d'une part, les stades précoces (stades I et II) des stades avancés

(stades III et IV) et d'autre part, les cancers du sein opérables (stades I, II et IIIA) des cancers du sein inopérables (IIIB, IIIC et IV) (figure 15)

Figure 15: Classification TNM des tumeurs du sein



(Livre de sémiologie médicale – université Paris Diderot/Paris7)

a)Cancers du sein opérables :

Les cancers du sein opérable correspondent aux cancers présentant un stade clinique ne dépassant pas le stade IIIA et excluent donc les cancers du sein inflammatoires et /ou localement avancés.

b) Cancers du sein localement avancés (CSLA)

Inclure les cancers du sein opérables de plus de 5 cm avec extension de la tumeur à la paroi thoracique ou invasion directe de la peau (ulcération, œdème de la peau d'orange ou nodules satellites), ou ganglions axillaires fixes, ou invasion des ganglions lymphatiques du chaîne mammaire interne ou ganglions lymphatiques supr-aclaviculaires. Ils sont appelés T3 et T4 a, b et c dans la classification TNM 2010.

c) Cancers du sein inflammatoires (CSI)

Le cancer inflammatoire du sein (CSI) est défini par l'Union internationale contre le cancer (UICC) comme une entité clinico-pathologique caractérisée par un érythème diffus et un œdème ou une peau d'orange, souvent sans masse palpable. Il est classé comme T4d selon la classification TNM de l'American Cancer Committee [Van der Auwera et al , 2004] [Affane et al,2014] C'est une forme rare dans le monde (1 à 5%) [Kaufmann et al ,2012] .Les cellules cancéreuses ont la particularité de se déplacer rapidement dans les vaisseaux lymphatiques de la peau du sein qu'elles finissent par bloquer. C'est ce qui provoque une inflammation locale du sein. Le cancer du sein inflammatoire se caractérise par son extrême gravité (**Annexe 03**).

II.2.4.2. Examens radiologiques

Diverses techniques d'imagerie sont utilisées pour le dépistage, le diagnostic ainsi que le suivi du traitement du cancer du sein. Les techniques d'imagerie fonctionnelle présentent de nombreux avantages par rapport aux images purement morphologiques.

Nous citons la mammographie conventionnelle et numérique, la tomo-synthèse, la tomodensitométrie, l'IRM, la TEP [Affane et al,2014]

II.4.2.1.Examen mammographique et échographique

Sur le plan pratique, la mammographie et l'échographie complètent l'examen clinique du sein. La mammographie (examen sensible à 80%) est la référence en matière de diagnostic et de suivi du cancer du sein [Affane et al,2014]

Dans certains cas, lorsque la mammographie n'est pas concluante, pour plusieurs raisons (mammographie de mauvaise qualité, petite lésion, faible densité mammaire par rapport à la glande environnante, inexpérience du radiologue), à ce moment une échographie est indispensable pour clarifier le diagnostic et mettre en évidence les lésions mammographiques dans les seins denses ou pour affiner le diagnostic en cas de traitement conservateur, permettant la détection de tumeurs multicentriques et controlatérales

cliniquement et radiologiquement muettes. L'échographie permet également de réaliser une cytoponction écho-guidée sous contrôle visuel [Van E,1996]

➤ **Classification ACR**

Cette classification a été décrite par les radiologues américains (ACR signifie American College of Radiologists), il s'agit d'une classification radiologique de référence. Elle permet de décrire l'imagerie mammaire en classant les anomalies selon leur aspect, selon la classification ci-dessous (**Annexe02**)

II.4.2.2. Autres techniques d'imagerie

✓ **Echographie-doppler** : elle permet d'affiner le diagnostic dans les tumeurs infra-cliniques.

✓ **Tomosynthèse mammaire numérique (TMN)**

Est une nouvelle technologie d'imagerie mammaire qui génère des images tridimensionnelles de la glande mammaire. L'objectif de TMN est d'augmenter la détection du cancer du sein par rapport au M2D en:

- ❖ Diminuant de la superposition tissulaire résultant de la projection de rayons X à travers diverses structures tissulaires du sein;
- ❖ Réduisant l'apparence suspecte des tissus normaux;
- ❖ facilitant la caractérisation des lésions et donc leur distinction [Alakhras et al,2013]

✓ **Scanner (tomodensitométrie)**

Le scanner est intéressant dans les cancers inflammatoires, il permet de lancer un bilan local, un bilan loco-régional en cas de grands cancers et même un suivi évolutif objectif sous chimiothérapie.

✓ **Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Sur le plan théorique, l'IRM donne un meilleur bilan lésionnel en permettant de mieux préciser la forme, le volume, la multi-focalité, la multi-centricité de la tumeur. Elle a une très bonne sensibilité (entre 90 et 100%) dans la détection des cancers invasifs [Marya nnick Bryselbout] Une fois le diagnostic du cancer du sein posé, l'oncologue procède à un bilan d'extension de la tumeur, Il s'appuie pour cela sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui oriente vers la bonne chirurgie initial [Pelletier ,2013]

✓ **TEPou PETscan (tomographie par émission de positons)** Cette technique d'imagerie nucléaire est comme l'IRM, de plus en plus utilisée dans l'évaluation du stade et le suivi des tumeurs malignes, le PETscan a néanmoins quelques limites: toutes les tumeurs ne fixent pas le FDG (le radio-traceur utilisé dans cette technique), son utilisation est délicate sur les tumeurs cérébrales [Marya nnick Bryselbout]

II.4.3.Examen anatomopathologique

L'examen pathologique permet d'établir le diagnostic de malignité à partir d'une biopsie ou d'une partie opératoire.

L'examen microscopique sur biopsie ou échantillon chirurgical, permet de préciser un type histologique tandis que l'examen macroscopique permet de mesurer la taille de la tumeur, et donne une orientation diagnostique en fonction de l'aspect de la lésion.

II.4.3.1.Prélèvements anatomopathologiques

Plusieurs types d'échantillons peuvent être prélevés: aspiration à l'aiguille fine, micro-biopsies et macro-biopsies.

a)Cyto-ponction : est un prélèvement cellulaire réalisé avec des aiguilles de 20 à 25 G selon le type d'image, le volume du sein, la profondeur de la lésion. Faible coût et facile à réaliser, il est particulièrement indiqué pour le drainage des kystes et des abcès. Les limites de la cyto-ponction sont des échantillons insuffisants **[Monbelli, 2014]**

b) Les biopsies: sont des prélèvements tissulaires, elles présentent l'avantage de ramener un «noyau» tissulaire sur lequel un diagnostic histologique peut être posé, avec précision du type de tumeur, infiltration, recherche de multifocalité et facteurs prédictifs et pronostiques **[Monbelli, 2014]**

c)Micro-biopsie: est l'échantillon de tissu le plus courant, il est actuellement l'examen clé dans le cancer du sein, il est réalisé avec une aiguille de 3 à 5 mm.

Il permet de préciser le type histologique de la tumeur, de rechercher des récepteurs hormonaux (RE, RP), HER2 et KI67.

Il présente des limites pour le diagnostic des lésions sub-cliniques dues à des prélèvements insuffisants.

d) Macro-biopsie: est réalisée avec une aiguille de 5 à 10 mm, c'est désormais la technique de référence pour les micro-calcifications afin d'éviter le recours à des biopsies chirurgicales **[Monbelli, 2014]**

II.4.3.2 Classification histologique

Utilisé pour classer les tumeurs selon leur nature anatomo-pathologique, actuellement utilisé par l'OMS (**Annexe 3**)

La plupart des lésions mammaires (98%) résultent de l'enrobage des canaux galactophores ou des lobules, elles sont appelées «carcinomes».

Selon leur localisation, ils seront qualifiés de canaux (85 à 90% des cas) ou lobulaires (10 à 15%) (Figure 16).

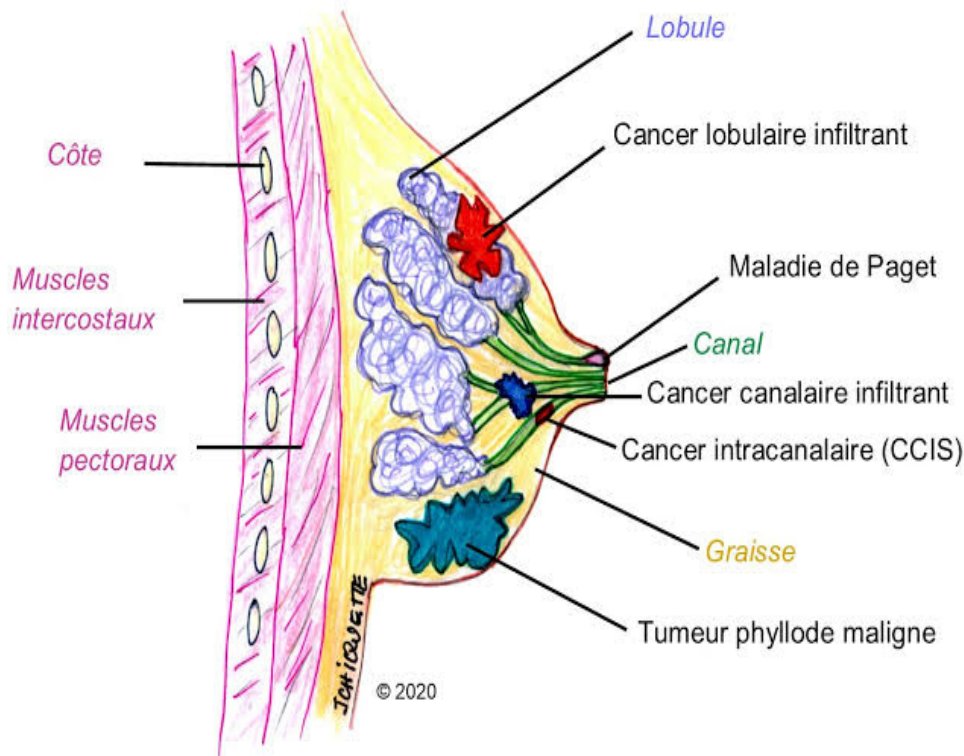


Figure 16 : différentes localisations possibles du cancer du sein

Site web: <http://www.depistagesein.ca/types-de-cancer-du-sein/#.YMJDSqjfs0M>

II.4.3.2.1 Carcinomes *in situ* ou non infiltrants

Ils correspondent à la prolifération cellulaire, qui se développe dans la lumière des canaux ou des lobules, sans traverser leur membrane ni envahir le tissu conjonctif. Selon le site de prolifération, deux types de carcinome *in situ* sont identifiés [Polyak, 2007]

a. Carcinome canalaire *in situ* (CCIS)

Il représente des lésions hétérogènes caractérisées par des aspects cliniques, mammographiques et histologiques très variés. Ces lésions peuvent être cliniquement révélées par la présence d'une tumeur, d'un écoulement du mamelon ou de la maladie de Paget. Sur le plan radiologique (mammographie) on trouve des micro-calcifications, mais les CCIS infiltrant parfois les tissus voisins et deviennent des cancers invasifs [Tavassoli, 2008]

b. Carcinome lobulaire *in situ* (CLIS)

Il représente 2 à 3% des cancers. Le LCIS est généralement découvert accidentellement histologiquement sur un échantillon chirurgical d'une patiente opérée pour une autre lésion, et est plutôt considéré comme un facteur de risque de développer un cancer du sein; en effet, la fréquence d'apparition d'un cancer invasif après le diagnostic de CLIS est de 10 à 20% selon les séries [Paul Peter ROSEN ,1965]. Pour définir le caractère non invasif du LCIS, on parle de «néoplasie lobulaire intra-épithéliale» [Tavassoli ,2008].

II.4.3.2.2.Carcinomes infiltrants ou invasifs

Elles varient en taille, de moins de 10 mm de diamètre à plus de 8 cm dans les lésions détectées par mammographie. Cliniquement, elles apparaissent comme des lésions fixes et peuvent entraîner une rétraction cutanée ou une infiltration du muscle sous-jacent.

Les cancers invasifs peuvent se propager aux ganglions lymphatiques axillaires ou à d'autres parties de l'organisme, provoquant des métastases [Polyak, 2007]

a. Carcinome canalaire infiltrant (CCI)

Représente la forme la plus fréquente, se traduit le plus souvent par une tumeur palpable. Sur le plan macroscopique, il s'agit d'une tumeur généralement solide, étoilée, aux bords irréguliers, de couleur blanche. Il apparaît rarement comme une tumeur arrondie et très limitée rappelant d'autres types de carcinome invasif (médullaire et mucineux) [Monbellin, 2014]

b.Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)

Il peut provoquer une tumeur visible et/ou une opacité à la mammographie, et se caractérise par une diplopie de 15 à 20 %, supérieure à la CCI. Il se caractérise par la bilatéralité de 15 à 20%, est plus importante que pour le CCI [Monbelli, 2014]

Au microscope, la tumeur est de couleur grise, blanche ou beige clair. Le développement de CLI est caractérisé par des disséminations multiples, notamment dans le sérum (plèvre, péritoine) et des ovaires, ce qui conduit à une observation particulière de ces sites [Monbelli, 2014]

II.5. Le traitement du cancer du sein

Le traitement du cancer du sein a deux objectifs: d'une part contrôler la tumeur primaire et les zones ganglionnaires, c'est le traitement loco-régional, d'autre part traiter une éventuelle dissémination, c'est le traitement adjuvant [Howard et Bland ,2012]

II.5.1. Chirurgie

Le choix de la technique dépend des caractéristiques de la tumeur [Howard et Bland ,2012]. La chirurgie devient de plus en plus efficace et les dégâts sont de moins en moins nombreux. La tumorectomie est une opération conservatrice qui élimine les tumeurs généralement inférieures à 3 cm et une petite quantité des tissus qui l'entourent de façon à conserver la plus grande partie de votre sein préserve le sein .Par contre pour les tumeurs plus grosses ou les tumeurs multiples du sein, la mastectomie consiste à retirer la totalité du sein avec la tumeur. Le retrait d'une partie de la chaîne ganglionnaire dans l'aisselle à proximité du sein affecté n'est plus systématiquement effectué [Dean, 2008]

II.5.2. Radiothérapie

Le principe de la radiothérapie repose sur l'exposition des cellules cancéreuses à une ionisation, c'est-à-dire que l'émission de radiation va modifier la composition de l'information génétique de la cellule cancéreuse (altération). Aujourd'hui, la gamme de qualité et de quantité des rayonnements ionisants disponibles pour les experts est très large. Le matériel génétique sous forme d'ADN est transformé, ce qui rendra les cellules incapables de se reproduire. Par conséquent, cette stérilisation réduit la prolifération anarchique de ces cellules malignes qui causent le cancer [Howard et Bland ,2012].

La radiothérapie pour le cancer du sein peut être résolue par des moyens modernes imagerie et dosimétrie. Après chirurgie conservatrice du sein faite en berges saines, la radiothérapie traiter l'ensemble du sein, y compris son extension les aisselles et sous la clavicule doivent être aussi homogènes que possible.

❖ Technique d'irradiation mammaire

Le traitement est effectué en décubitus dorsal (DD). Il est réalisée sur un plan incliné (PI) spécialement conçue .La glande est répartie sur la paroi thoracique, le volume cible est traité par paires des faisceaux opposés .L'énergie est généralement celle des photons 4 à 6 mV.

Dans cette position, le sein repose sur la paroi thoracique. Pour traiter les glandes mammaires de façon homogènes, surtout dans sa partie profonde, les faisceaux tangentiel doit inclure la paroi thoracique et une partie du poumon homolatéral Le volume pulmonaire est irradié, ainsi que la partie antérieure du cœur lors du traitement du sein gauche, Parfois important, en

particulier chez les patientes ayant des seins plus gros, ou ceux avec une courbure évidente de la poitrine [**Kirova et al**]

II.5.3.Chimiothérapie

Lorsque le cancer est limité à une seule zone du corps, la chirurgie et la radiothérapie sont des traitements particulièrement efficaces [**Dean, 2008**]. Mais lorsque les cellules cancéreuses se propagent, l'utilisation de la chimiothérapie devient essentielle. Contrairement à la chirurgie ou à la radiothérapie, la chimiothérapie est un traitement général et non local.

Le but de la chimiothérapie est d'arrêter ou de ralentir le processus de prolifération des cellules cancéreuses en les détruisant et en les empêchant leur reproduction anarchique au de corps. Selon la substance utilisée, il existe différents modes d'action : certains médicaments empêchent la division cellulaire, tandis que d'autres bloquent le cycle de croissance de la cellule. Bien que les médicaments attaquent spécifiquement les cellules cancéreuses, leurs effets toxiques affectent également les cellules saines dans une moindre mesure [**Kirova et al, 2007**]

❖ La chimiothérapie néo adjuvante

La chimiothérapie néo adjuvante dite première, ou encore d'induction, correspond à l'utilisation d'une thérapie cytotoxique systémique avant le traitement Local (chirurgie et/ou radiothérapie). Elle est pour le cancer du sein à aucun stade, Pour les tumeurs opérables le but est :

- ✓ Permettre une chirurgie conservatrice plus fréquente.
- ✓ Test de sensibilité chimique tumorale in vivo.

Eradication de la maladie micrométastatique grâce à un meilleur traitement précoce avant la production de clones résistants, et en même temps potentiel du facteur anti-angiogénique (angiostatine) des tumeurs primitives sécrétées existent toujours. Les deux premiers objectifs ont été réalisés, et le troisième est encore hypothétique. De nombreux essais de chimiothérapie [[**Kirova et al, 2007**]

II.5.3.Hormonothérapie

Dans le cancer du sein, la prolifération de certains types de cellules malignes peut dépendre d'hormones. Ensuite, l'hormonothérapie consiste à bloquer les effets des hormones dans le corps pour les empêcher de stimuler le cancer. Dans le cancer du sein, l'effet des œstrogènes est bloqué, soit en bloquant l'effet des hormones dans la tumeur, comme le tamoxifène, soit en bloquant la sécrétion ovarienne d'hormones. Dans ce cas, les ovaires peuvent être traités par radiothérapie ou enlevés chirurgicalement (ovariectomie). La sécrétion peut également être bloquée par injection sous-cutanée de médicaments. Lorsque les cellules

cancéreuses contiennent des récepteurs hormonaux, cela indique une hormonothérapie pour le cancer du sein [MartinezGuisado et al,2011]

II.5.3.1.Hormonothérapie adjuvante

❖ Tamoxifne

Le tamoxifène est le traitement antihormonal le plus utilisé depuis de nombreuses années adjuvant pour le cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux (RH+). La méta-analyse de l'EBCTCG (Early Breast Cancer Trial Cooperation Group) a montré que le tamoxifène a été ajouté pendant cinq ans chez les patients atteints d'une tumeur RO+ (récepteurs d'œstrogènes positifs),réduire de 12,6 % le risque absolu de récurrence des patientes en dix ans atteinte ganglionnaire axillaire (N+) et 5,3 % pour les patients sans atteinte ganglionnaire (N-).Cet avantage n'a rien à voir avec l'âge du statut ménopausique, des récepteurs à la progestérone et de l'adjonction de chimiothérapie adjuvante. Le patient n'a montré aucun bénéfice ayant une tumeur n'exprimant pas les récepteurs hormonaux. Tamoxifène n'est pas recommandé pour ces patients (RH+) [MartinezGuisado et al, 2011]

La durée optimale du traitement par tamoxifène n'est pas clairement définie.La méta-analyse montre qu'un traitement de cinq ans est supérieur au traitement d'une durée de deux ou trois ans. Un traitement prolongé n'a montré aucun gain depuis plus de 5 ans (le plus souvent à dix ans), et Il peut même être nocif selon deux tests.Cependant, une étude avec un petit nombre de patients N + recevant une chimiothérapie serait ou réduire le risque de cancer controlatéral avec une prolongation du tamoxifène au-delà de cinq ans.

✓ Les effets secondaires

Les plus graves sont ressentis souvent les bouffées de chaleur et les pertes vaginales. Chez les femmes, la ménopause ressentira le risque de thrombo-embolie et de cancer de l'utérus sont augmenté de 2 à 3 fois. Ces risques diminués chez les non ménopausés. Les avantages du traitement l'emportent de loin sur les effets secondaires [Kirova et al, 2007]

Chapitre III

Etude

statistique

III.1. Population étudiée

Notre étude a pour objectif de déterminer la prévalence des paramètres épidémiologiques du cancer du sein (les tranches d'âge, le sein touché, la situation familiale, le type de cancer du sein)

Cette étude prospective et descriptive, a porté sur une cohorte de 30 patientes atteintes d'un cancer du sein. Ces patientes ont été admises au service d'oncologie médicale à l'EPH de BOUIRA durant une période entre 2020 et 2021.

III.2. Les critères d'inclusion

- ❖ Les patientes atteintes d'un cancer du sein.
- ❖ Services et personnels impliqués :
 - Service d'oncologie médicale EPH BOUIRA
 - Service d'Epidémiologie EPH BOUIRA.

III.3. Recueil des données :

Toutes les données ont été recueillies en se basant sur le dossier médical des patientes (voir Annexe 05) de l'EPH de BOUIRA.

III.4. Analyse statistique

Toutes les données ont été saisies un tableau Excel ® et analysées qualitativement et quantitativement par le logiciel SPSS Version 19®.

III.5. Résultats et discussion

III.5.1. Prévalence selon l'âge des patientes

L'étude a été réalisée par la consultation des dossiers médicaux de 30 patientes au niveau de l'EPH de BOUIRA, la prévalence de l'âge est réparties comme suit (**tableau I**).

Dans notre étude, l'âge médian de la cohorte de 30 patientes faisant l'objet de cette étude est de 48 ans avec un âge minimal de 27 ans et un âge maximal de 77 ans comme il est représenté dans le **tableau II** et **figure 17** ci-dessous. La tranche d'âge (entre 45 et 49) semble être la plus touchée par le cancer du sein.

Tableau I : Résultats de l'analyse statistique selon l'âge des patientes atteintes du cancer du sein.

Statistiques descriptive d'âge		
		AGE (années)
	Valide	30
	Manquante	0
Moyenne		48
Médiane		48
Mode		49
Minimum		27
Maximum		77

Tableau II : Le pourcentage et le pourcentage cumulé des patients répartis selon l'âge

Tranche d'âge				
		Effectifs	Pourcentage (%)	Pourcentage cumulé (%)
Valide	25-29	1	3,3	3,3
	30-34	2	10,0	13,3
	35-39	3	6,7	20,0
	40-44	5	16,7	36,7
	45-49	9	30,0	66,7
	50-54	2	6,7	73,3
	55-59	4	13,3	86,7
	60-64	2	6,7	93,3
	70-74	1	3,3	96,7
	+75	1	3,3	100,0
Total		30	100,0	

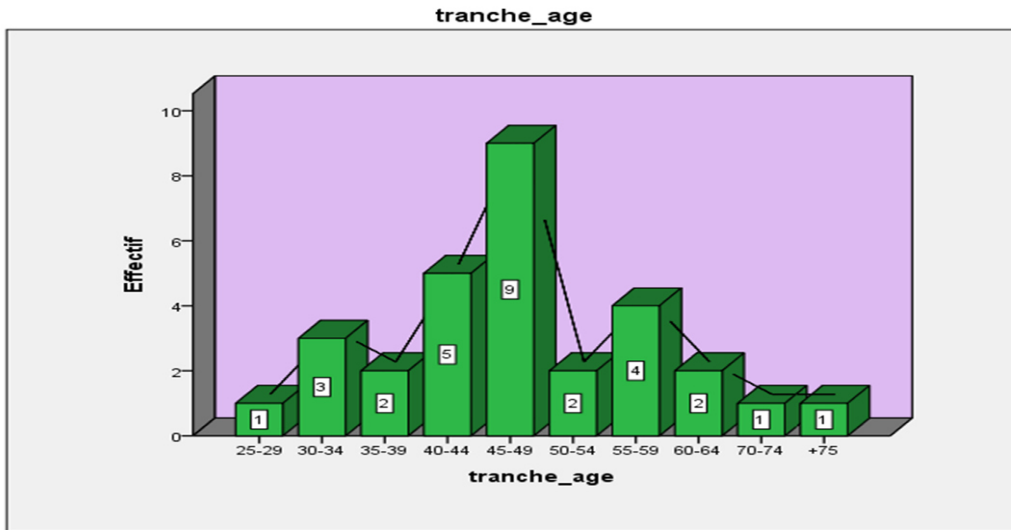


Figure 17: Les personnes atteintes du cancer du sein en fonction de la classe d'âge

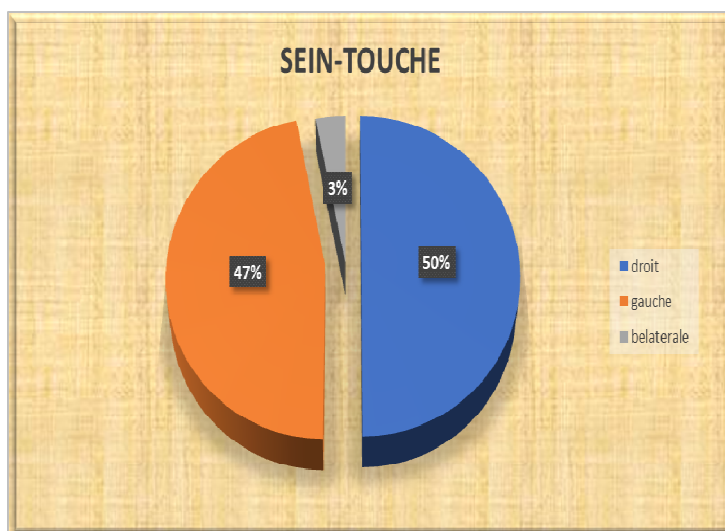
Au cours de notre étude, la moyenne d'âge est de 48 ans, ces résultats corroborent une étude réalisée sur la population de la Wilaya de Ouargla qui a montré que l'âge moyen des femmes atteintes du cancer du sein était de 46 ans [Korichi, 2016]. Une autre étude effectuée sur la population de Sidi-Bel-Abbes a montré que l'âge moyen était de 38,8 ans [Hammar, 2007]. Dans une autre étude réalisée au niveau de la wilaya d'Oran au moment du diagnostic, environ 12% des cas avaient un âge inférieur à 35 ans, avec un pic de fréquence entre 46 et 55 ans. La moyenne d'âge est estimée à $50,13 \pm 1,2$ ans et l'âge médian de 49 ans [Henaoui, 2015-2017].

III.5.2. Répartition selon le siège du sein atteint

D'après notre étude, le pourcentage des patientes atteintes au niveau du sein droit est de 50% alors que les patientes atteintes au niveau du sein gauche est de 46,7%. De plus, les patientes caractérisées par une atteinte bilatérale c'est-à-dire les deux seins gauche et droit représentent un pourcentage de 3,3%. (Tableau III, figure 18).

Tableau III : Le pourcentage et le Pourcentage cumulé des patients repartis selon le sein touché

Sein-Touché				
		Effectifs	Pourcentage (%)	Pourcentage cumulé (%)
Valide	Droit	15	50,0	50,0
	Gauche	14	46,7	96,7
	Bilatérale	1	3,3	100,0
	Total	30	100	

**Figure18**: Le pourcentage des patientes atteintes selon le sein touché

Ces résultats corroborent ceux rapportés dans une étude portée sur un groupe de patients résidants à la wilaya d'Oran. Ces résultats ont montré que le sein droit et le sein gauche sont touchés presque de façon identique (47,5% vs 48,2 %), Alors que la bilatéralité de l'atteinte est retrouvée chez 13 patientes avec une fréquence de 4,3% [NAIT BEHLOUL Nacéra,2018].

III.5.3.Répartition selon la situation familiale

Dans notre étude, la situation familiale des patients a été prise en considération. En effet, au niveau du groupe de patientes atteintes du cancer du sein, nous avons 70% de patientes Mariées (21 femme) et 26,7% Célibataires (8 femme) avec 3,3% divorcées (1 femme) (**figure 19, Tableau IV**). Des résultats similaires rapportées dans deux études réalisées sur un groupes de patients résidentes à la wilaya d'Oran et la wilaya de Ouargla ont montré que la majorité des patientes sont des femmes mariées [**Korichi,2016**] [**NAIT BEHLOUL Nacéra,2018**].

].

Tableau IV : Le pourcentage et le pourcentage cumulé des patients atteints repartis selon la situation familiale.

La Situation		Effectifs	Pourcentage%	Pourcentage cumulé%
Valide	Mariée	21	70,0	70,0
	célibataire	8	26,7	96,7
	Divorcée	1	3,3	100,0
	Total	30	100,0	

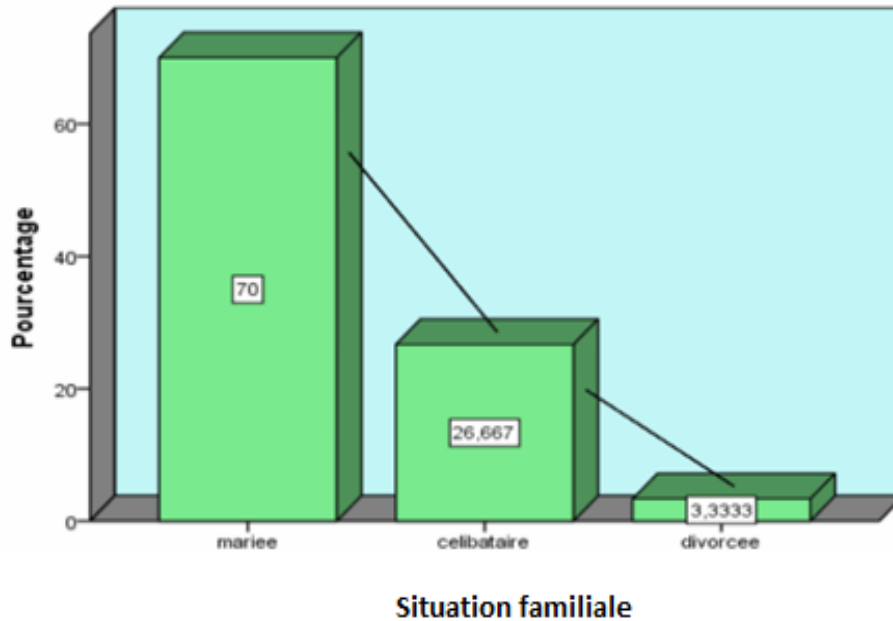


Figure19 : Le pourcentage des patients atteints en fonction de la situation familiale

La situation familiale des malades, on a 70% qui sont mariés, ce qui donne 21 femmes. En revanche on a 26% qui sont célibataire, ce qui fait 8 femmes qui sont semblable à l'étude réalisée sur la population à la wilaya d'Ouargla [Korichi,2016]. Cette donnée est bien importante car elle nous affirme que la situation sociale est bien impliquée.

III.5.4.Répartition selon le type de cancer du sein

Les résultats relatifs à la répartition des patientes selon le type du cancer du sein (TNM) ont montré que 11 femmes (36%) sont au stade anatomopathologique post-chirurgicale et deux (02) femmes (7%) possèdent une tumeur évoluée au stade (T4dN3M0, T4dN1M0) et 28 (93%) femmes présentant une tumeur primitive (**tableau V, Figure 20**)

Tableau V: Le pourcentage et le pourcentage cumulé des patients atteints repartis selon le type de cancer du sein.

		Type du cancer		
		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage cumulé
Valide	T3N1M0	2	6,7	6,7
	PT1N1M0	1	3,3	10,0
	PT2N3aM0	1	3,3	13,3
	PT2N0M0	4	13,3	26,7
	T2N1M0	2	6,7	33,3
	T1cN1cM0	1	3,3	36,7
	T4dN3M0	1	3,3	40,0
	T4dN1M0	1	3,3	43,3
	M1	1	3,3	46,7
	T2N0M0	4	13,3	60,0
	PT2N1aM0	1	3,3	63,3
	T4N0M0	1	3,3	66,7
	CT2N0M0	1	3,3	70,0
	PT2N2aM0	1	3,3	73,3
	PT1N2M0	1	3,3	76,7
	CT4bN1M0	1	3,3	80,0
	T4bN0M0	2	6,7	86,7
	T4bN2M1	1	3,3	90,0
	PT1cN1CM0	1	3,3	93,3
	PT1bN0M0	1	3,3	96,7
	T4bN1M0	1	3,3	100,0
Total	30	100,0		

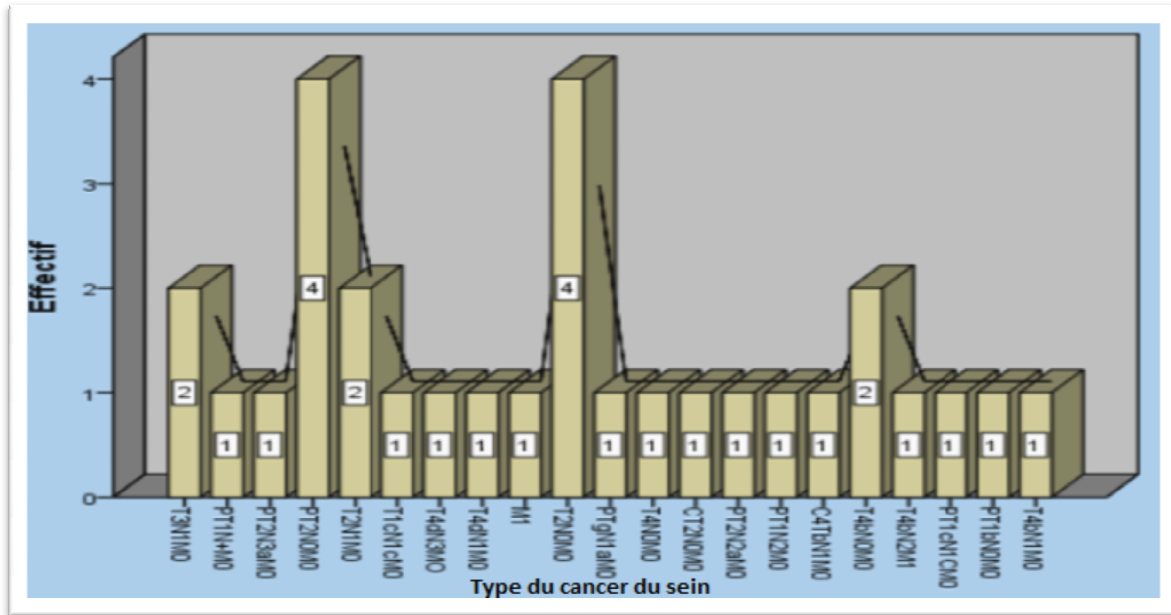


Figure 20: répartition des patients en fonction du type du cancer du sein

Les patientes ont été également réparties selon les critères de classification (TNM) à savoir la taille de la tumeur (T), l’invasion ganglionnaire (N) et le stade métastatique (M)(Tableau VI)

✓ Répartition des patientes selon la taille de la tumeur (stade T) du TNM

La répartition selon la taille de la tumeur a montré que la taille tumoral en classe (T4) est majoritaire et représente 26.67% des cas alors que les tumeurs de taille inférieure à 2cm (T1) représentent 16.67% des cas. Par ailleurs, 6,67 % des patientes présentent une taille tumorale supérieure à 5 cm (T3) et un pourcentage de 13.67% des cas de stade (T2)

✓ L’envahissement ganglionnaire

L’étude clinique de l’atteinte ganglionnaire a montré que les formes N0 étaient de loin les plus fréquentes avec un taux de 43.33 % suivi des formes N1 avec un taux de 36.67% et N2 à 10%.

✓ Stade métastatique

Sur l’ensemble des patients, seulement 6,66 % présentent des métastases (M1) et 93.33 % des cas ne présentent pas de métastases (M0).

Tableau VI: Répartition des cas selon la classification TNM (BOUIRA 2020-2021)

Classification TNM	Nombre	Pourcentage
Taille tumorale(Tumor)		
T1	5	16.67
T2	4	13.67
T3	2	6.67
T4	8	26.67
Envahissement ganglionnaire (Node)		
N0	13	43.33
N1	11	36.67
N2	3	10
N3	2	6.66
Métastase (M)		
M0	28	93.33
M1	2	6.66

Les résultats obtenus à partir de l'analyse statistique relatifs à la classification TNM corroborent ceux rapportés par l'étude réalisée sur la population d'Oran [NAIT BEHLOUL Nacéra, 2018].

Au regard global de cette étude, il apparaît que toute personne n'est susceptible d'être atteinte par cette maladie. Cette observation concerne particulièrement le sexe féminin, et en ce qui concerne le sexe masculin on n'a pas trouvée de cas d'hommes atteints du cancer du sein.

La présente étude est une étude descriptive et statistique réalisée sur une cohorte de 30 patients selon l'âge, le sexe, le type de carcinome, le siège de sein touché et la situation familiale.

Les résultats de cette étude ont permis de révéler que l'âge moyen des patients les plus touchés par le cancer du sein est de 48 ans, les femmes mariées sont les plus touchées.

Selon le siège de la tumeur, les deux seins peuvent être touchés, et tous les patients ont des tumeurs primitives ce qui est crucial pour une prise en charge du patient et l'établissement d'une thérapie adéquate favorisant la guérison.

Le système de classification TNM est utilisé pour la majorité des types de cancer. Il fournit au médecin de précieuses indications qui lui permettent d'établir un pronostic et de décider du meilleur traitement.

Il existe certaines facteurs de risque très importants, quelles que soient les habitudes de vie, les antécédents médicaux personnels et familiaux, les facteurs liés à nos modes de vie tels que la consommation d'alcool et de tabac, un surpoids ou encore pas ou peu d'activité physique peuvent favoriser l'apparition d'un cancer du sein mais il faut des études épidémiologiques à long terme pour évaluer tous ces facteurs.

- Affane M, S Aloulou , M Eroui, A Elomrani, M Khouchani Service d'onco-radiothérapie, CHU Mohammed VI Marrakech Maroc Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et moléculaires du cancer du sein inflammatoire 2014
- Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation ,environnement ,travail ,Nutrition et cancer, france ,Mai 2011, p12 - 20 – 52.
- Ahren K. Debrux J, Histologie et cytophysiologie de la glande mammaire ; In :Histopathologie du Sein. Masson,1979, P: 21-29.
- Alakhras M, Bourne R, Rickard M, Ng KH, Pietrzyk M, Brennan PC. Digital tomosynthesis: a new future for breast imaging? Clin Radiol. Mars 2013; 68(5):e225- e236.
- Anne C. Deitz, Wei Zheng. Matthew A. Leff, et al, N-Acetyltransferase-2 Genetic Polymorphism, Well-done Meat Intake, and Breast Cancer Risk among Postmenopausal Women, Cancer epidemiology, Biomarkers & Prevention, USA, 2009, 09,.
- Badid Naima, Stress oxydatif et profil nutritionnel chez une population femmes atteintes de cancer du sein dans la région de Tlemcen, 2012, P: 6-31. Bering Tatiana, Fernandes Mauricio Silvia Braga da Silva, Jacqueline, et al, 2015 Nutritional and metabolic status of breast cancer women, Nutr Hosp., 31,.
- Basse, C., and Arock, M. (2015). The increasing roles of epigenetics in breast cancer: Implications for pathogenicity, biomarkers, prevention and treatment. Int. J. Cancer 137, 2785–2794.
- Benseddikkahia Khedidja, Etude des voies de signalisation associées à la stabilité des microtubules et au chimiotactisme induits par le récepteur à tyrosine kinase ErbB2, dans le cancer du sein, Université Aix-Marseille, 2012.
- Bonadonna, G. et al. Primary chemotherapy in operable breast cancer: eight-year experience in the Milan Cancer Institute. J Clin Oncol 16(1), 93–100 (1998).
- Boriani S, Biagini R, De Iure F, Bandiera S, Di Fiore M, Bandello L, et al 1998 Resection surgery in the treatment of vertebral tumors. Chir Organi Mov 83:53-64
- breast cancer by real-time reverse transcriptase-PCR gene expression quantification. Clin Cancer Res. 2004;10:7965-71 pubmed
- Campus d'Anatomie Pathologique. Collège Français des Pathologistes (CoPath), [Mentions légales](#) ,UMVF - Université Médicale Virtuelle Francophone 2010_2011.
- cancer. Nat Rev Cancer 2009; 9: 631-43.
- Carine, Maillard ; Didier ,Vander Steichel ; Patricia , Servais phd. Qu'est ce que le cancer ? .In : Fondation contre le Cancer .Bruxelles, 2017,123p.

- Coussens, L. et al. Tyrosine kinase receptor with extensive homology to EGF receptor shares chromosomal location with neu oncogene. *Science* 230, 1132-1139 (1985).
- De Paola, F. et al. Vascular Endothelial Growth Factor and Prognosis in Patients with Node-Negative Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 23, 2282-2289 (2002).
- Dean, A. (2008). "Primary breast cancer: risk factors, diagnosis and management." *Nursing Standard* 22(40): 47-55; quiz 58, 60. DeRisi, J.L.
- Dowsett, M. et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J. Clin. Oncol.* 28, 5091-5101 (2010).
- Dupont Virginie, Signalisation par les récepteurs des oestrogènes Mécanismes de reconnaissance de l'ADN et nouvelles approches pharmacologiques d'inhibition, Université de Montréal, 2011, P:8-32
- Favre, G. Histoire naturelle des cancers. Cours magistral présenté dat; 2011-2012.
- Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNCLCC). Cancers du sein infiltrants non métastatiques. 2^{ème} édition. John Libbey Eurotext. 2001.
- Fitzgibbons, P. L. et al. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 124, 966-978 (2000).
- François-Clément Bidard; Marie-France Poupon. Biologie du processus métastatique. *médecine/sciences*, 2012, Vol : 28, N°1, P89-95.
- Fredholm, H. et al. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 4, e7695 (2009).
- Fuksa, L., Micuda, S., Grim, J., Ryska, A. & Hornychova, H. Predictive biomarkers in breast cancer: their value in neoadjuvant chemotherapy. *Cancer Invest.* 30, 663-678 (2012).
- Généralités sur les tumeurs. Collège Français des Pathologistes (CoPath), 2011_2012, p6-8.
- Goldhirsch, A. et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann. Oncol.* 24, 2206-2223 (2013).
- Gouadfel Kahina. Badis Kheireddine, Contribution à l'évaluation des nouveaux facteurs pronostique du cancer du sein et étude rétrospective sur une durée de 3 années, NP, Thèse: Biochimie Appliquée: TIZI-OUZOU, 2013.
- Gudlaugsson, E. et al. Prognostic Comparison of the Proliferation Markers (Mitotic Activity Index, Phosphohistone H3, KI67), Steroid receptors, HER2, High Molecular Weight Cytokeratins and Classical Prognostic factors in T1-2N0M0 Breast Cancer. *Pol J Pathol* 1, 1-8 (2013).

- HabourNouarNarimane, Etude épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans l'ouest algérien et recherche de quelques facteurs de risques. Oran essenia, 7002, P: 44-81 .
- Hajmadi, Momna .How cancer arises. **In** : Introduction to cancer biology. ©2014 MomnaHajmadi&bookboon.com .2 édition, p7-12.ISBN :978-.87-7681-478-6.
- Hammar K. l'implication de l'immunohistochimie au pronostic des tumeurs mammaire et à la prise en charge thérapeutique. mémoire de magister en biologie de la cellule normale et pathologique. Université de Djillali Liabes,2007.
- Hanahan D, Weinberg R. The Hallmarks of Cancer. Cell. 2000;100.
- Hanan , D ; Weinberg , R. The hallmarks of cancer: The nextgeneration. Cell. 2011 .
- Hawkins, R. a et al. Outcomeafterextendedfollow-up in a prospective study of operablebreast cancer: keyfactors and a prognostic index. Br. J. Cancer 87, 8R14 (2002).
- Henaoui, L K. MeguenniFacteurs de risque du cancer du sein .Étude cas-témoins Wilaya deTlemcen,2015–2017,Posters simples / Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique 68 (2020) S132–S144.
- Howard,J.H.andK.I.Bland(2012)."Currentmanagementandtreatmentstrategiesforbreastcancer." CurrOpinObstetGynecol24(1):44-48.
- Hue-beauvais Catherine, Périodes critiques pour la croissance et le développement mammaire lors d'une alimentation obésogène, chez la lapine et la souris : Implication de la leptine, Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 2014, P :14-22, 39, 183.
- Hue-beauvais Catherine, Périodes critiques pour la croissance et le développement mammaire lors d'une alimentation obésogène, chez la lapine et la souris : Implication de la leptine, Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 2014, P :14-22, 39, 183.
- Institut national du cancer,(INC). 2012 : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidémiologie-des-cancers>. Date de dernière mise à jour : 18/03/2015.
- Jacquillat, C. et al. Results of NeoadjuvantChemotherapy and Radiation Therapy in the Breast- ConservingTreatment of 250 Patients With All Stages of infiltrativeBreast Cancer. Cancer 66, 119R129 (1990).
- Joubert .Francis, Anatomie pathologique générale , Masson, paris , 1984 , p :155 .
- Kaufmann, M., vonMinckwitz, G., Mamounas, E. P., Cameron, D., Carey, L. a, Cristofanilli, M., ... Puztai, L. (2012). Recommendationsfrom an international consensus conference on

- the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, 19(5), 1508-1516. doi:10.1245/s10434-011-2108-2
- Keegan, T. H. M., DeRouen, M. C., Press, D. J., Kurian, A. W. & Clarke, C. a. Occurrence of breast cancer subtypes in adolescent and young adult women. *Breast Cancer Res.* 14, R55 (2012).
- Kirova Y *et al.* Radiothérapie pour qui et comment ? In : Jean François Morère ; Matti S. Aapro ; Frédérique Penault-Llorca *et al.* Le cancer du sein. 1ère ed. Paris: Springer, 2007, p111-124. (ISBN :978-2-287-36073-2).
- Klervieven-desrumeaux, Développement d'outils innovants pour le diagnostic et la découverte de cibles dans le cancer du sein, l'université Aix- Marseille, 2012, P: 14 -21.
- Klintman, M. *et al.* The prognostic value of mitotic activity index (MAI), phosphohistone H3 (PPH3), cyclin B1, cyclin A, and Ki67, alone and in combinations, in node-negative premenopausal breast cancer. *PLoS One* 8, e81902 (2013).
- Korichi A. Randomisation Mendélienne des facteurs de risque de survenu de cancer du sein d'une population de Ouargla. Mémoire de master en biologie moléculaire et génétique. Tlemcen. 2016.
- Laurent dolle, STIMULATION AUTOCHRINE DE LA CROISSANCE DES CELLULES DE CANCER DU SEIN PAR LE NERVE GROWTH FACTOR, univ-Lille 1, 2003, P: 21-59
- Lauriane, C *et al.* La mort cellulaire programmée ne manque pas de vocabulaire. *Médecine/sciences (Paris)*, 2013, 29 ; 1117-1124.
- Lee, E.Y.H.P., and Muller, W.J.). *Oncogenes and Tumor Suppressor Genes.* Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2. 2010.
- Marieb Elodie. Anatomie et physiologie humaine , De Boeck Université, version française de la 4ème édition , 1999, p :1061.
- Martinez Guisado, A., A. Sanchez Munoz, *et al.* (2011). "Initialization of adjuvant hormonal treatment for breast cancer." *Adv Ther* 28 Suppl 6:66-84.
- Maryannick Bryselbout, Hôpital d'Aix en Provence Docteur Olivier Marpeau, Clinique de l'Étoile Place de l'IRM dans le diagnostic du cancer du sein http://cancers-gynecologiques.com/files/3/Byselbout_Marpeau.pdf
- Merad IL. 2012. Essais de phase III de doxorubicine et cyclophosphamide versus doxorubicine et cyclophosphamide suivi de paclitaxel en séquentiel dans le traitement adjuvant du cancer du sein avec envahissement ganglionnaire. Thèse présentée pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Abou Bekr Belkaid. Tlemcen.

- Moïse Namer, Michel Héry, Marc Spielmann, Joseph Gligorov Cancer du sein en situation métastatique. Compte-rendu du 1er Cours supérieur francophone de cancérologie Nice-saint Paul de Vence 7-9 Janvier 2010 P17 Springer.
- Monbelli S, Cancer du sein et immunologie anti tumoral. Thèse soutenue 2014 Dir. Pr. Hervé Curé P24-25
- Monier ,R ; Tubiana,M. Cancérogène. Accroissement des connaissances et évolution des concepts. *Oncologie* , 2008, 10, 319–347.
- Musgrove EA, Sutherland RL. Biological determinants of endocrine resistance in breast
- NAIT BEHLOUL Nacéra. Etude des facteurs de risque du cancer du sein féminin dans la wilaya d'Oran .SCIENCES MEDICALES. Faculté de médecine d'Oran :2018,173P.
- Nelson, S. Comparative methylation hybridization. 2008 [cited 2014]; Available from: nature.com.
- Ni, Y.-B., Tsang, J. Y. S., Chan, S. K. & Tse, G. M. A novel morphologic-molecular recurrence predictive model refines traditional prognostic tools for invasive breast carcinoma. *Ann. Surg. Oncol.* 21, 2928–33 (2014).
- Odile hirchy et Hélène karlen , Le bisphénol A: un suspect dans le cancer du sein , Travail de maturité réalisé au Lycée Denis-de-Rougemont de Neuchâtel , France, 2013, 1-2.
- Olivier A. Protéger et sévir : p53, métabolisme et suppression tumorale. *médecine/sciences* ,2015 , 31 , 869-80.
- Olivier, Hermine . Le cancer. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer.2008.50p.
- Osborne, C., Wilson, P., and Tripathy, D. (2004). Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Breast Cancer: Potential Diagnostic and Therapeutic Applications. *The Oncologist* 9, 361–377.
- Paul Peter ROSEN, David W. BRAUN, Barbara LYNGHOLM, Jerome A. URBAN, D.
- Pelletier A. Conférence de presse organisée en marge des 61èmes Journées françaises de radiologie diagnostique et interventionnelle (JFR), (hôpital Tenon, Paris), le 18 octobre 2013.
- Penault-Llorca F. *, B. Bayol*. Radosevic-Robin N 2017 « L'évaluation de Ki67 dans le cancer du sein : actualités » *Correspondances en Onco-Théranostic - Vol. VI - n° 1 - janvier-février-mars*
- Perou, C. M. et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406, 747–52 (2000).
- Pincemail J et al . Espèces oxygénées activées, antioxydants et cancer. *Vaisseaux, Coeur, Poumons* 1999, Vol 4 ,N°4 .
- Plan National du Cancer, (PNC). 2015. (2015-2019).
- Polyak, K. (2007). Breast cancer: origins and evolution. *J. Clin. Invest.* 117, 3155–3163.

- Quali ,D ; Joyce,J. Microenvironmentalregulation of tumor progression and metastasis. 2013
- Richert, M.M., Schwertfeger, K.L., Ryder, J.W., and Anderson, S.M. (2000). An Atlas of Mouse Mammary Gland Development. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*5, 227–241.
- Riedinger J-M - 2010 - Intérêt des marqueurs tumoraux quelle place pour l'ACE et le CA 15-3?
- Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al. 2004. SEER Cancer StatisticsReview, 1975-2002. National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/, based on November SEER data submission, posted to the SEER.
- Robert, J. Delachimiothérapieclassiqueàlachimiothérapieciblée:lesmécanismes de l'oncogenèse aux niveaux cellulaire et moléculaire. *Bull Cancer*. 2006.
- Romero, Q., Bendahl, P.-O., Fernö, M., Grabau, D. & Borgquist, S. A novel model for Ki67 assessment in breast cancer. *Diagn. Pathol.* 9, 118 (2014).
- Segala, G. *Cancer: les mécanismes biologiques*, 2012. FuturaSciences.
- Semba, K., Toyoshima, K. & Yamamoto, T. c-erbB-1/epidermalgrowth factor-receptor. *82, 6497R 6501* (1985).
- Slamon, D. J. et al. HumanBreast Cancer: Correlation of Relapse and Survivalwith Amplification of the HER-2neu Oncogene. *Science* 235, 0R5 (1987).
- Sobini, L,H . La Classificationhistologique internationale des Tumeurs. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Sante*,1982, p171-178.
- Sørlie,T et al. Gene expression patterns of breastcarcinomasdistinguishtumorsubclasseswithclinical implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 10869R74 (2001).
- Tavassoli, F. A. Lobular and ductalintraepithelialneoplasia. *Pathologe* 29 Suppl 2,
- Uehiro, N. et al. Validation study of the UICC TNM classification of malignanttumors, seventhedition, in breast cancer. *Breast Cancer* 3R8 (2013). doi:10.1007/s12282-013-0453-7
- Van der Auwera I, Van Laere S, Van den Eynden G, Benoy I, Van Dam P, Colpaert C, et al. Increasedangiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory versus noninflammatory
- Van. E. Breast Imaging Diagnosis of Breast Cancer : Contribution of US as an Adjunct to Mammography 1.413R422 (1996).
- Vargo-Gogola, T., Rosen, J.M., Modellingbreast cancer: one size does not fit all. *NatRev Cancer*,2007, 7: p. 659-672

- Veronesi U, Viale G, Rotmensz N, Goldhirsch A: Rethinking TNM: breast cancer TNM classification for treatment decision-making and research. *Breast* 2006, 15(1):3-8.
- W. K. Lobular Carcinoma in situ of the Breast: Preliminary Results of Treatment by Ipsilateral Mastectomy and Contralateral Breast Biopsy. *Cancer* 47, 813-819 (1965).
- Weigelt, B., Bissell, M.J., Unraveling the micro environmental influences on the normal mammary gland and breast cancer. *Semin Cancer Biol*, 2008, 18, p 311-321
- Weinberg, R.; VALASTYAN, S. Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell*. 2011, p147.
- Zonderland, H. M., Coerkamp, E. G., Hermans, J., Vijver, M. J. Van De & Voorthuisen, A.

Les Annexes

Annexes 01

Classification selon les stades UICC du cancer du sein, 7^o édition 2010

Stade	TNM
0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0; T2 N0 M0
IIB	T2 N1 M0; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0; T1 N2 M0; T2 N2 M0; T3 N1 M0; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0; T4 N1 M0; T4 N2 m
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Annexe 02

ACR1	Seins strictement normaux, sans image même bénigne
ACR2	Seins présentant une/des images 100% rassurantes et identifiables comme bénignes. La surveillance doit alors être standard (tous les deux ans pour une femme sans antécédent, différente si antécédents particuliers).
ACR3	Présence d'une image d'allure bénigne mais dont la bénignité ne peut être affirmée à 100% (97% seulement). Seule une surveillance pourra affirmer la bénignité sur deux ans. Une biopsie n'est cependant pas nécessaire sauf cas exceptionnels ou si l'image se modifiait. Il est donc proposé un contrôle à 4 mois (images nodulaires) ou 6 mois (micro-calcifications).
ACR4	ce d'une image suspecte qui peut être une lésion bénigne, pré-cancéreuse, ou même un cancer dans 40% des cas environ. Une cyto-ponction ou biopsie est nécessaire rapidement pour affirmer le diagnostic de façon certaine.
ACR5	Présence d'une image très suspecte (97% de cancers). Une biopsie ou cyto-ponction est nécessaire pour affirmer le diagnostic et guider le geste opératoire.
ACR0	On ne peut conclure, plus d'éléments sont nécessaires (mammographie insuffisante, pas d'échographie).

Source: classification ACR BI-RADS® - mammographie (American College of Radiology). 2e édition française basée sur la 4e édition américaine. Edité par la Société Française de Radiologie).

Annexe 03

Tumeurs épithéliales malignes :

Carcinomes non infiltrants in situ

- intracanales sans autre indication
- lobulaire in situ

Carcinomes infiltrants

- canalaire infiltrant sans forme commune
- canalaire infiltrant avec composante intra-canalaire prédominante
- lobulaire infiltrant
- mucineux
- médullaire
- papillaire
- tubuleux
- adénoïde kystique
- sécrétant
- apocrine

Carcinomes métaplasiques

- riche en glycogène
- à cellules en bague à chatons
- à cellules riches en lipides
- à différenciation neuro-endocrine Maladie de Paget de mamelon

Tumeurs malignes mixtes épithéliales et conjonctives

- Sarcome phyllode
- Carcinosarcome

Autres tumeurs malignes :

- Mélanome
- Angio-sarcome
- Sarcomes
- Lymphomes

Métastases intra-mammaires

Annexe 04

Classification TNM du cancer du sein, 7^e édition 2010

Tumeur primaire T

Tx : La tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : La tumeur primitive n'est pas palpable

- Tis : Carcinome in situ
- Tis (DCIS) : Cancer intra-canaliare in situ
- Tis (LCIS) : Cancer lobulaire in situ
- Tis (Paget) : Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente

T1 : Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension

T1mic : Micro-invasion ≤ 1 mm dans son plus grand diamètre

- T1a : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
 - T1b : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
 - T1c : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- T2 : $2 \text{ cm} < \text{Tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
T3 : Tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension

T4 : Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe à la paroi thoracique (a) ou à la peau (b)

- T4a : Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- T4b : Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : carcinome inflammatoire

Ganglions lymphatiques régionaux pN

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué

N0 : Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées

- N0(i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC)
- N0(i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- N0(mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- N0(mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)

N1mi : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et/ou envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

- N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
- N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pN1a + pN1b)

N2 : Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

- N2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
- N2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire

N3 : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

- N3a : Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires

- N3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
- N3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

Métastases à distance (M)

Mx : Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : Absence de métastases à distance

M1 : Présence de métastase(s) à distance

Annexe 5 : Dossier médicale

ESTABLISSEMENT PUBLIC HOSPITALIER

ANNEE... 2012
N°... 02.12.1

ONCOLOGIE MÉDICALE

Revenir à la section

NOM: [REDACTED] ePOUSE: [REDACTED]

PRÉNOM: Hervé SEXE: Masculin AGE: 32 ANS

PROFESSION: Controlancier DATE DE NAISSANCE: 20/03/1988

ADRESSE: Bourne LIEU DE NAISSANCE: Bourne

no tel = [REDACTED]

DIAGNOSTIC A L'ENTRÉE: C.A.T. de la dent locale (RHC) 142 (F)

RHC (+)
LHC (-)

TRAITEMENT: Opère: Mastectomie totale + curi-thérapie
chimiothérapie adjuvante: 3FC / Os Testes

Résumé

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle, l'incidence du cancer du sein augmente quel que soit le pays où il est diagnostiqué. Le présent travail constitue une étude descriptive et statistique réalisée sur une cohorte de 30 patients atteintes du cancer du sein. L'analyse statistique a révélé que l'âge moyen des patientes atteintes du cancer du sein est 48ans, la majorité des patientes étaient mariées. De plus, 50% des cas de cancer du sein sont affectés au niveau du sein droit et 47% affectées au niveau du cote gauche sans prédilection. L'analyse relative au type de cancer (NTM) a indiqué que dans notre étude la majorité des patientes sont atteintes d'une tumeur primitive. Il serait intéressant d'inclure d'autres paramètres diagnostiques et cliniques et un échantillonnage plus élargi afin de situer la fréquence du cancer du sein au niveau de population de Bouira.

Les mots clés : Cancer du sein ,statistique,diagnostique ,patiente ,l'âge.

Abstract

Breast cancer is a multifactorial disease, is now one of the new priority needs in public health, the incidence of breast cancer increased regardless of the country where it is diagnosed. The present work constitutes a descriptive and statistical study carried out on a cohort of 30 patients suffering from breast cancer. Statistical analysis revealed that the average age of breast cancer patients is 48 years, the majority of patients were married. In addition, 50% of breast cancer cases are affected in the right breast and 47% affected in the left side without predilection. Cancer type analysis (NTM) reported that in our study the majority of patients had a primary tumor. It would be interesting to include other diagnostic and clinical parameters and a larger sampling in order to locate the frequency of breast cancer at the level of the population of Bouira.

Key words : Breast cancer, statistics , diagnostic, patient, age

ملخص

يعد سرطان الثدي من الأمراض متعددة الاسباب ، فقد زادت نسبة الاصابة بسرطان الثدي في الكثير من الدول التي تم تشخيصه فيها بحيث اجرينا دراسة وصفية احصائية اجرية على مجموعة من 30 مريض يعانون من سرطان الثدي كشف التحليل الاحصائي ان متوسط عمر مريضات سرطان الثدي يقارب 48 سنة في حين ان غالبية المرضى متزوجون بالاضافة الى 50 بالمئة من الحالات المصابة تكون في الثدي الايمن و 47 بالمئة من الحالات تكون في الثدي الايسر اكدت الدراسة ان اغلب المصابين بهذا المرض يملكون ورم اولي لذلك يجب دراسة معايير اخرى سريرية و تشخيصية واخذ عينات اكبر من اجل تحديد وتيرة سرطان الثدي على مستوى ولاية البويرة

الكلمات المفتاحية

سرطان الثدي , احصائيات , التشخيص , المريض , العمر .