



République Algérienne démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Echahid Hamma Lakhdar - El OUED

Faculté des sciences de la nature et de vie

Département de biologie Cellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

**En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences biologiques
Spécialité : Toxicologie**

THEME

Contribution à l'étude d'une enquête sur le cancer du sein dans la région d'El Oued

Présenté par :

Mme : LAGGOUN Messaouda

Mme : RIZOUG Bouchera

Devant le jury composé de :

Présidente : Mme. AOUIMEUR Meriem

M.A.A, Université d'El Oued.

Examineur : Mme BOUTELIS Safia

M.A.A, Université d'El Oued.

Promotrice : Mme YOUMBAI Asma

M.A.A, Université d'El Oued.

Année Universitaire: 2020/2021

بسم الله الرحمن الرحيم
"لئن شكرتم لأزيدنكم"
صدق الله العظيم

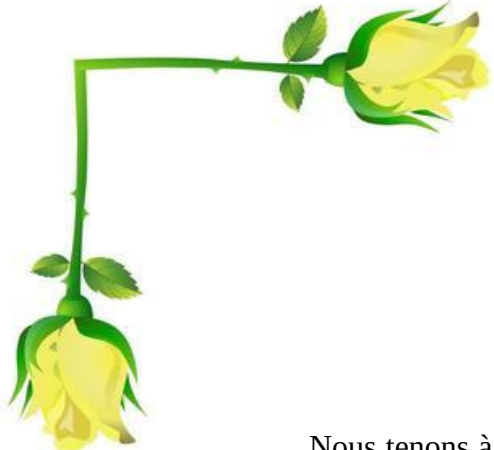


ما الفخر إلا لأهل العلم

على الهدى لمن اهتدى أدلاه

ففز بعلم تعيش به حيا أبدا

الناس موتى وأهل العلم أحياء



Remerciements

Nous tenons à remercier notre Dieu (ALLAH) qui nous accompagne et nous donne la force de faire ce travail.

Nous remercions tout d'abord notre promotrice **YOUMBAI Asma MAA** au département de biologie moléculaire de la faculté des sciences de la nature et de la vie à l'Université Echahid Hamma Lakhdar Eloued, et au **Dr YOUMBAI Mebaraka** (médecin généraliste), pour leurs propositions encouragements, ces idées, conseils et suggestions pour étudier ce sujet.

Nous remercions tout le personnel du **CAC** pour leur bon accueil au directeur du centre, **Pr Kamal Slimani**, qui nous a permis de faire le présent travail, et au chef de service de sécurité, **Dr MriggaEl-Amin**, qui nous a orientés vers le service de la chimiothérapie, et un grand merci au **Dr Bali Salah Eddine**, qui nous a aidés à comprendre les dossiers médicaux des patientes atteintes de cancer du sein.

Nous tenons à remercier les membres du jury de nous avoir fait l'honneur d'évaluer ce travail

:

La présidente Mme **AOUIMEUR Meriem**

L'examinatrice Mme **BOUTELIS Safia**

Un grand merci à tous nos enseignants de la Faculté des Sciences de la nature et de la vie de l'Université Echahid Hamma Lakhdar, en particulier le chef du département de biologie, **Dr Tlili Mohammed Laid** pour leurs encouragements.

Enfin, nous ne pouvons oublier de remercier du fond du cœur nos parents d'être l'encouragement, l'aide et le soutien surtout leur force qui a toujours été une source de motivation. Nous remercions ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à faire ce travail.

"Après les nuages il y a de la pluie et après la pluie il y a toujours du beau temps".





Dédicace

Tous les mots ne exprimer la gratitude ,L'amour, le respect, Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette mémoire de fin d'études :

À la source de tendresse, au cœur blanc, au plus beau sourire de ma vie, pour la femme la plus merveilleuse qui existe, "**Ma précieuse mère.**"

à la personne joyeuse, à l'homme le plus grand et le plus cher de l'univers, "**Mon cher père.**"

À ma sœur, ma bien-aimée **chaïma**, que Dieu lui accorde le succès et fasse de chaque pas qu'elle fait un succès couronné de succès

A mon frère, ma Cindy et le compagnon d'enfance d'**Abd Eljalil**

À mon frère **Abd Elhakim** et sa femme **Khadija**, mon frère **Fares** et sa femme **Hanane**, et les oiseaux de mon cœur, **Noor Elfareh** et **Legeen**

À un ami de lutte, de travail acharné et de persévérance, **Bouchera Rizoug**

Et à toute la famille et les amis, spécialement **Sara Basou.**

Messaouda



Dédicace

Tous les mots ne exprimer la gratitude ,L'amour, le respect, Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette mémoire de fin d'études :

A la bougie qui brûle pour éclairer ceux qui l'entourent A la fontaine de tendresse à mon âme "**Ma chère mère**" que Dieu la protège

A mon idéal de sacrifice et de don à celui qui a sacrifié le précieux et le bon marché pour moi jusqu'à ce que cette vie à mon soutien, mon guide et facilitateur de mon chemin "**cher père**" que Dieu le protège

A ceux qui m'ont appris le sens de la vie Ils sont plus précieux que mes yeux
Mes frères **Abd El Rahmane, Nesrine, Sara, Abd Elhak Hadjer et Khair-Eddine.**

A mon cher ami et camarade **Messaouda Laggoun**

A mon **grand-père** et ma **grand-mère**, que Dieu leur fasse miséricorde

Je dédie également le fruit de mes efforts à toute ma famille et mes proches et à tous ceux qui nous ont aidés dans cette recherche

Bouchera

Remerciements	
Dédicace	
Table des Figures	VI
Table des tableaux	VIII
Abbréviation	VIII
Introduction	1
Partie	
Théorique	
Chapitre I : Glande mammaire (sein)	
I-Anatomie de sein.....	2
I-1- description de l'anatomie	2
I-1-1-Morphologie	2
I-1-2-Situation	2
I-1-3-Forme et dimension.....	3
I-1-4-Poids et consistance.....	3
I-2-Structure de sein	3
I-2-1-Configuration externe.....	3
a. La zone périphérique :	3
b. L'aréole :	3
c- Mamelon.....	3
I-2-2-Configuration interne	4
I-2-3-Vascularisation	5
II -Physiologie du sein	6
a. Les estrogènes.....	7
b. La progestérone	7

c. La prolactine	7
d. L'ocytocine	7

Chapitre II	
Cancer de sein	
II- 1-Le cancer de sein	8
II- 2-Epidémiologie de cancer du sein	8
II-3- Classification des tumeurs mammaires	9

II-3-1-Les tumeurs bénignes du sein	9
II-3-2-Tumeurs malignes du sein	10
II-3-2-1-Cancer in situ	10
a. Le carcinome canalaire in situ (CCIS) :	11
b. Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) :	11
II-3-2-2- Cancer infiltrant	11
a. Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) :	11
b. Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) :	11
II-3-3-Classification TNM.....	11
II-3-4- Garde histologique	13

II-4-Processus de la cancérogénèse mammaire	14
II-5- Les stades de cancer du sein.....	16

a. Stade 0 :	17
b. Stade I :	17
c. Stade II:.....	18
d. Stade III :	18
e. stade IV:.....	18

II-6-Les métastases mammaires	18
Chapitre III	

Facteurs de risques	
III -Facteur de risque.....	20
III -1-Facteurs de risques personnels.....	20
a. Le sexe :	20
b. L'âge :	20
c. Les Antécédents personnels.....	20
III -2-Facteurs de risques physiologiques.....	20
a. Grossesse	20
b. L'allaitement.....	21
c. La ménopause	21
III -3-Facteurs hormonaux	21
a. Exposition aux estrogène	21
b. Hormonothérapie substitutive.....	22
c. Contraceptifs oraux.....	22
III -4-Facteurs liés au mode de vie	22
III -5-Facteurs environnementaux	23
a. Radiations ionisantes	23
b. Exposition à des produits chimiques et polluants.....	23
III -6-Facteurs génétiques	23
Chapitre IV	
Dépistage et diagnostic et symptôme de cancer du sein	
IV -1-Diagnostic	25
IV-1-1-Interrogatoire et examen clinique.....	25
IV-1-2-Exam complémentaire.....	25
a. Mammographie	25
b. IRM.....	27

c. Ecographie	28
IV -1-3-L'examen d'anatomopathologie.....	29
a. La cytoponction:	29
b. La micro-biopsie:.....	29
c. La macro-biopsie:	30
IV-2- Les symptomatologie	30
IV-3- Dépistage du cancer du sein.....	31
Chapitre V	
Traitement de cancer du sein	
V-Traitement	32
V-1-Chirurgie	32
V-2-Radiothérapie	33
V-3-Hormonothérapie	33
V-4-Chimiothérapie.....	34
a. Chimiothérapie adjuvante	34
b. Chimiothérapie néo-adjuvante.....	35
V-5-Thérapie Ciblée	35
a. Trastuzumab (Herceptin®)	35
b. Trastuzumab emtansine (T-DM1)	35
c. Pertuzumab	35
d. Bevacizumab	36
Partie pratique	
I-Matériel et méthode	
Principe de type	37
I-1-Présentation de la région d'El oued.....	37
I-2-Présentation du Centre de lutte contre le cancer Rizki Bachir	38

I-3-Présentation de la méthode d'étude	38
I-3-1-Les critères d'inclusion	38
I-3-2-Age	39
II-Résultat et discussion	
II-1-Evaluation de cancer dans wilaya.....	40
II-2-Effectif selon les tranches d'âge.....	41
II-3-Répartition selon la taille.....	42
II-4-Répartition selon la classification de la tumeur	43
II-5- Répartition selon localisation de tumeur	43
II-6- Traitement du cancer du sein dans la wilaya d'El oued	44
II-6-2-Nombres des cures de chimiothérapie	45
II-6-3- Quelques protocoles chimiothérapie et les effet secondaire:	46
Conclusion et perceptive	47
Référence bibliographique	48
Annexe	

Table des Figures

Nombre de Figure	Titre de figure	Page
1	Situation de la glande mammaire.	2
2	Structure de la glande mammaire.	4
3	Coupe para sagittale schématique passant par le mamelon de la glande mammaire.	5
4	Vascularisation du sein.	6
5	Schéma représentatif du contrôle hormonal de la lactation.	6
6	Incidence du cancer du sein dans les pays arabes .	9
7	Types de cancer du sein.	10
8	Etape de la cancérogène.	15
9	Principales étapes de la formation d'une métastase.	16
10	Les stades de cancer du sein.	17
11	Principaux sites métastatiques du cancer du sein.	19
12	Mammographie.	27
13	L'IRM mammaire du sein.	28
14	L'échographie mammaire.	28
15	Tumorectomie et Mastectomie.	32
16	Schéma des différentes stratégies thérapeutique du cancer du sein.	36
17	Carte géographique de situation d'El oued.	37
18	Centre de lutte contre le cancer Rizki Bachir.	38
19	L'évolution de certains cancers de 2016 à 2020 à El Oued.	40

20	Evolution de cancer de sein à El oued (2016-2020).	41
21	Proportions des patients malades selon les tranches d'âge.	42
22	Proportions des patients selon la taille de tumeur.	43
23	Proportions des patients selon la classification de tumeur.	43
24	Proportions des patients selon localisation de tumeur.	44
25	Proportions des patientes selon type de chimiothérapie.	45
26	Proportions des patients selon le nombre des cures.	45

Table des tableaux

Nombre de tableau	Titre de tableau	Page
1	Les types de tumeurs bénignes du sein.	9
2	Classification clinique TNM.	12
3	Grade des carcinomes mammaires.	14
4	Tableau exprimant les statistiques des patients cancéreux dans la région d'el oued.	40
5	Représentant les tranches d'âge étudiées.	41
6	Répartition selon type de chimiothérapie.	44
7	Le nombre des cures.	45

Abbreviation

ACR : American College of radiology

ADN : Acide désoxyribonucléique.

BI-RADS : Breast imaging Reporting and Data System.

BRCA1 : BReast CAncer 1.

BRCA2 : BReast CAncer 2.

CAC: Centre anticancéreuse.

CCI : carcinome canalaire infiltrant.

CCIS : Carcinome canalaire in situ.

CLI : carcinome lobulaire infiltrant.

CLIS : Carcinome lobulaire in situ.

Cm : Centimètre.

CS : cancer du sein.

cTMN : Clinical Tumor, Nodes, Metastasis.

DDT : Dichloro Diphényl Trichloroéthane.

EC: EpiRubicine et cyclophosphamide.

ErbB : Famille de protéines contenant quatre récepteurs tyrosine kinases.

HER2 : Human Epithelial growth factor Receptor2.

HTS : hormono thérapie de substitution.

IGF : Insulin-like Growth Factor.

IRM : Imagerie par résonnance magnétique.

MPP : Métalloprotéinase.

RE : Récepteur à oestrogène.

RP : Récepteur à progestérone.

PRF : Prolactin Releasing Factor.

SBR : Scarff -Bloom et Richardson.

SERM : sélective estrogène-receptor modulators.

T : tumeur

TNM : TNM: Tumor, Nodes, Metastasis.

UICC : Union Internationale Contre le Cancer.

VEGF : Vascular Endothelial Growth factor.



Introduction

Le cancer représente un phénomène tout à fait particulier dans le domaine de la santé. Le nombre de patients atteints de cancer continue d'augmenter de manière constante. Dans le monde, on a dénombré 14,1 millions de nouveaux cas durant l'année 2012 avec 8,2 millions de décès déclarés dans la même année ,70% de ces cas sont signalés dans les pays en cours de développement (**Boudiaf, 2014**).

Le cancer est constitué de cellules qui se reproduisent de manière non régulée, ce qui peut interférer avec le bon fonctionnement des organes et entraîner la mort (**Hanahan et Weinberg, 2000; Feitelson et al., 2015**). Il y a plus de 200 types de cancers. Toutefois, certains sont beaucoup plus fréquents que d'autres, mais les principaux cancers soit chez les hommes ou les femmes sont : Cancer du sein, cancer du côlon, cancer du pancréas, cancer du cerveau, leucémie, cancer du poumon et cancer des testicules selon laquelle les organes sont touchés (**Marcotte et al., 2002**).

Le cancer du sein est considéré le premier plan des types de cancer affectant les femmes dans les pays développés et les pays en cours de développement et ce type de cancer entraîne la mort. Les taux élevés de ce cancer dans les pays en développement sont indiqués en raison de plusieurs facteurs(mal nutrition, qualité de vie....ect). De multiples facteurs de risque ont été identifiés; le principal est le sexe, l'âge et des antécédents familiaux de cancer du sein (**Davidson, 2013**). Récemment, Les médecins font avancement dans les domaines de la détection précoce et du traitement du cancer du sein.

La présente étude a pour objectif de déterminer l'évolution de cancer de sein dans la région d'El oued à l'aide d'une enquête statistique. Deux parties seront abordées dans ce document, le premier est la partie théorique, qui portera sur la description de cette maladie et ses différents aspects, puis la partie pratique, qui consiste à une description des patientes atteintes d'un cancer du sein qui ont été traitées dans le Centre de Lutte Contre le Cancer (CAC) dans la région d'El-Oued durant la période de mars 2021 à avril 2021.

Partie

Théorique

Chapitre I : Glande mammaire (sein)

I-Anatomie de sein

I-1- description de l'anatomie

I-1-1-Morphologie

Le sein est un cône à base thoracique dont le sommet est le mamelon entouré de l'aréole. Il est constitué de 10 à 15 canaux galactophores s'abouchant par un port mamelonnaire après une dilatation appelée sinus lactifère. Ces canaux se ramifient en canaux secondaires jusqu'à l'unité terminale. Cette unité terminale est constituée d'un canalicule extra lobaire se continuant par un canalicule intra lobulaire dans lequel se jette plusieurs canalicules terminaux ou acini. La paroi des acini est constituée par une couche de cellules épithéliales sécrétantes reposant sur des cellules myo épithéliales à activité contractile, l'ensemble se disposant sur une membrane basale. Ces acini sont entourés d'un tissu conjonctif (tissu de soutien) lâche tandis que le tissu conjonctif extra lobaire est dense et peu cellularisé. Un tissu adipeux (gras) en proportion variable) entoure tous ces constituants (Kamina, 1984).

I-1-2-Situation

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, il est entre la 3ème et la 7ème côte. En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra- mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax. Chaque sein repose sur un muscle du thorax appelé muscle pectoral. Le sein de la femme couvre une région assez grande: en hauteur jusqu'à la clavicule et, en largeur, de l'aisselle jusqu'au milieu du sternum environ (figure 1) (Habour, 2007).

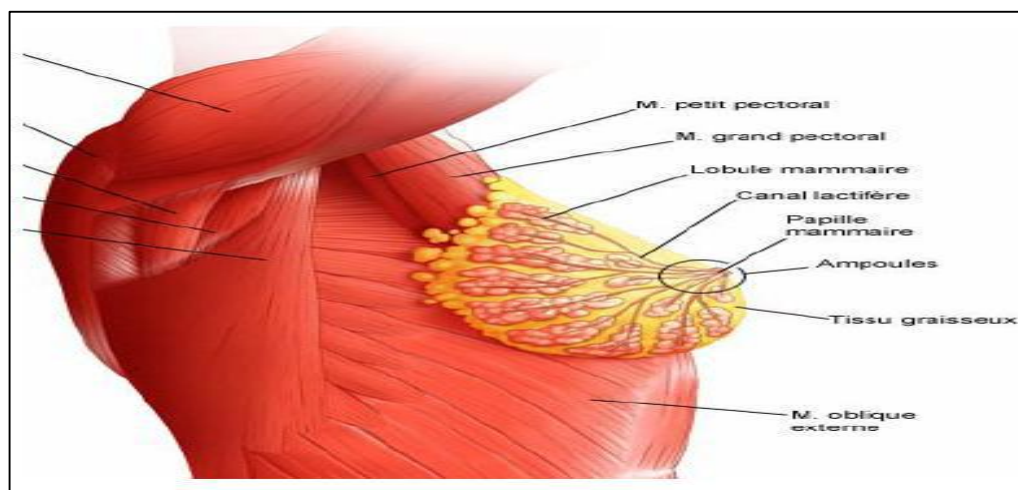


Figure 1: Situation de la glande mammaire (GARBAY, 2008).

I-1-3-Forme et dimension

La forme générale du sein féminin est variable, le plus souvent conique arrondie. Insignifiants avant la puberté, les seins présentent chez la jeune fille une forme ovoïde

A l'âge adulte, les seins acquièrent leur maturité, où leur forme est grossièrement hémisphérique à conique. Avec le vieillissement, les grossesses et l'allaitement, les seins ont tendance à la ptose et ils deviennent plus flasques. Chez l'adulte, en dehors de la grossesse, les seins mesurent en moyenne 10 à 11 cm de hauteur sur 12 à 13 cm de largeur. Sous l'influence de la grossesse les seins augmentent de volume peu de temps après la nidation, mais le gonflement des seins s'arrête souvent vers le 4^{ème} ou le 5^{ème} mois, pour reprendre à la fin de la gestation. Durant l'allaitement, les seins peuvent doubler de volume, alors qu'à la ménopause le volume de la glande se réduit progressivement (**Kamina, 1984**).

I-1-4-Poids et consistance

Chez la jeune fille, il peut atteindre 150 à 250 g ; chez la nourrice, il est de 400 à 500 g pouvant atteindre 800 à 900 g. Chez la fille nulligeste, les seins sont fermes et élastiques (**Kamina, 1984**).

I-2-Structure de sein**I-2-1-Configuration externe**

Elle comporte trois zones :

a. La zone périphérique :

La peau est dans son ensemble lisse et souple ; glabre chez la femme et l'enfant, elle est revêtue d'un système pileux plus ou moins abondant chez l'homme, surtout près de la ligne médiane. Elle se différencie au niveau de l'extrémité antérieure de la glande mammaire, approximativement en regard du troisième espace intercostal, pour former l'aréole et le mamelon. Sous ce plan cutané existe un pannicule adipeux plus ou moins développé (**GARBAY, 1991**).

b. L'aréole :

C'est un disque assez régulier de 40 à 50 mm de diamètre entourant la base du mamelon avec lequel elle se continue. Doublée à sa face profonde par le muscle de l'aréole, elle renferme des glandes sudoripares et des glandes sébacées qui font saillie à sa face extérieure constituant les tubercules de Morgagni (**GARBAY, 1991**).

c. Le mamelon :

Il est placé au centre de l'aréole et forme une surélévation cylindrique de 10 à 12 mm de long et de 9 à 10 mm de large. De même coloration brunâtre que l'aréole, il présente à son

extrémité une série de petits orifices correspondant à la terminaison des canaux galactophores (figure 2) (GARBAY, 1991).

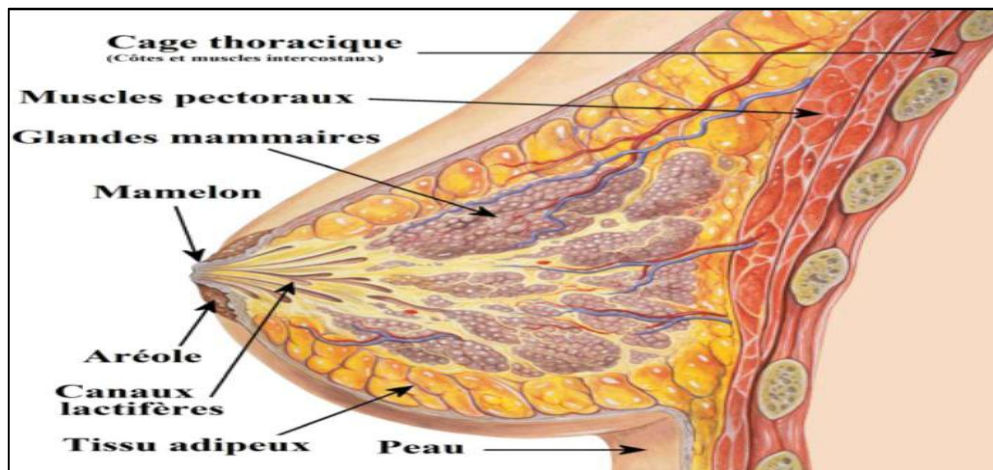


Figure 2 : Structure de la glande mammaire (Bastian, 2001).

I-2-2-Configuration interne

Chez les femmes, la glande mammaire se développe dès le début de la puberté et constitue une masse de tissu glandulaire de coloration blanc bleuâtre, de forme grossièrement circulaire située à la face antérieure de la partie externe du muscle grand pectoral. Elle présente :

- une face postérieure sensiblement plane.
- une face antérieure convexe, irrégulière, présentant une série de crêtes plus ou moins marquées: les crêtes fibro-glandulaires de Duret qui donnent attache à des lamelles conjonctives du tissu cellulaire sous-cutané constituant les ligaments de Cooper.
- une circonférence, très irrégulière, émettant des prolongements dont un seul est constant : le prolongement axillaire qui contourne le bord inférieur du muscle grand pectoral et empiète plus ou moins sur les plans superficiels du creux axillaire (figure 3) (DILHUYDY *et al.*, 2001).

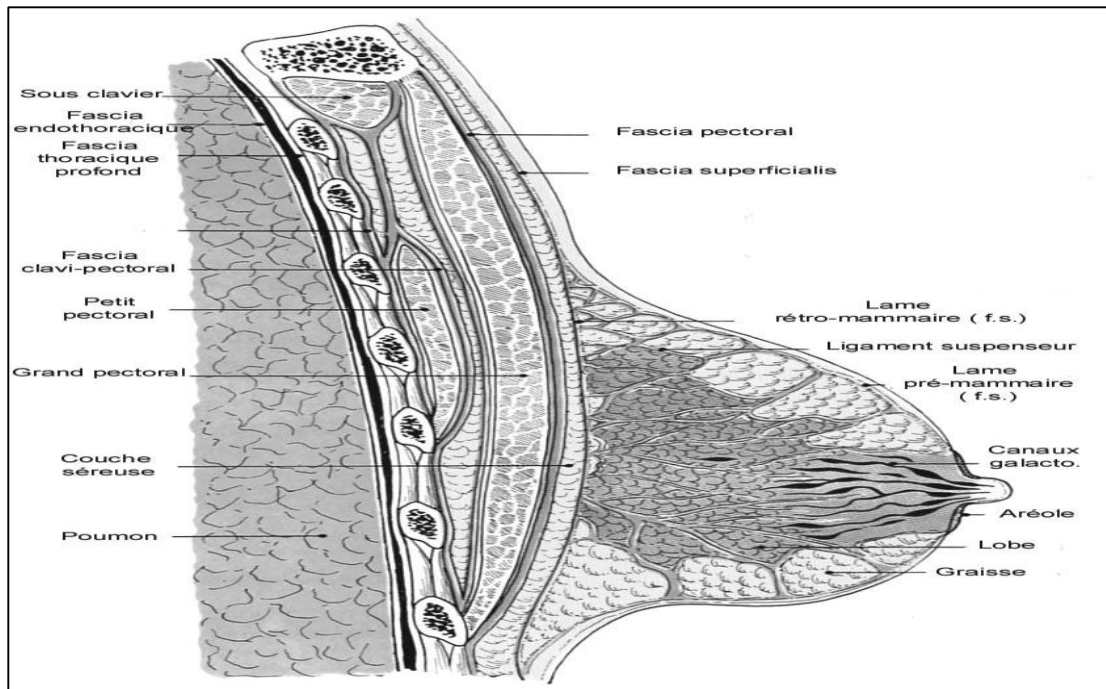


Figure3: Coupe para sagittale schématisque passant par le mamelon de la glande mammaire
(DILHUYDY *et al.*, 2001).

I-2-3-Vascularisation

Les artères sont les 3 sources principales La branche de l'artère mammaire interne de l'artère sous-clavière, donnant Perforateur sur la partie interne du sein. Utilisé pour les branches intercostales de la paroi antérieure du sein. Représenté par la branche de l'artère axillaire:

- * La branche thoracique de l'acromotoracique.
- * Colonne thoracique supérieure et petite colonne thoracique.
- * Muscles sous-scapulaires.
- * Surtout l'artère mammaire externe Utilisé sur l'extérieur et le dessous des glandes.

Réseau veineux superficiel visible pendant la grossesse, formant le cercle veineux de Haller. Et les veines profondes suivant le trajet des artères homonymes et se groupent en 3 courants les veines mammaires externes en dehors, qui se jettent dans la veine axillaire, les veines mammaires internes, en dedans, qui se jettent dans le TVBC Et les veines perforantes des intercostales, qui se drainent dans le système azygos (figure 4) (JABA, 2016).

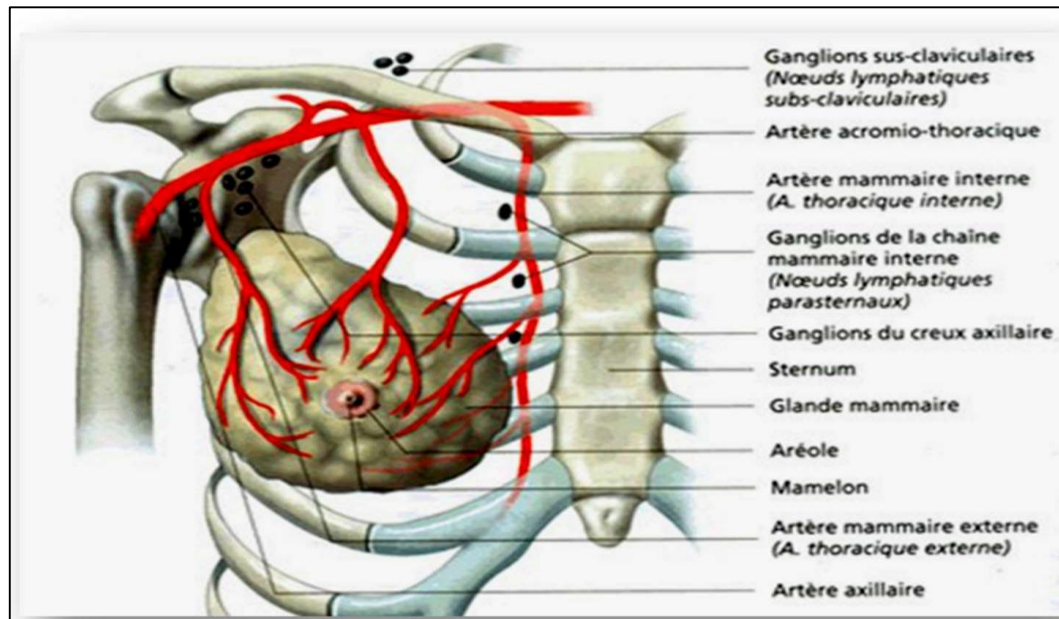


Figure 4: Vascularisation du sein (JABA, 2016).

II -Physiologie du sein

Bien que n'étant pas une partie de l'appareil reproducteur féminin à proprement parler, les glandes mammaires sont considérées comme d'importantes glandes accessoires. Leur développement est un signe de puberté. En effet, avant la puberté le tissu mammaire ne subit aucune croissance importante. À partir de ce moment, il va se différencier selon le sexe : chez l'homme, les glandes mammaires garderont leur aspect atrophié, tandis qu'il y aura développement chez la femme au même temps que les ovaires. En réalité, il y aura une liaison physiologique entre le développement de ces glandes et le cycle génital, plus précisément sous l'influence des hormones stéroïdiennes ovariennes qui augmentent de manière cyclique (figure 5)(Masson,1940;Schwegler,2011).

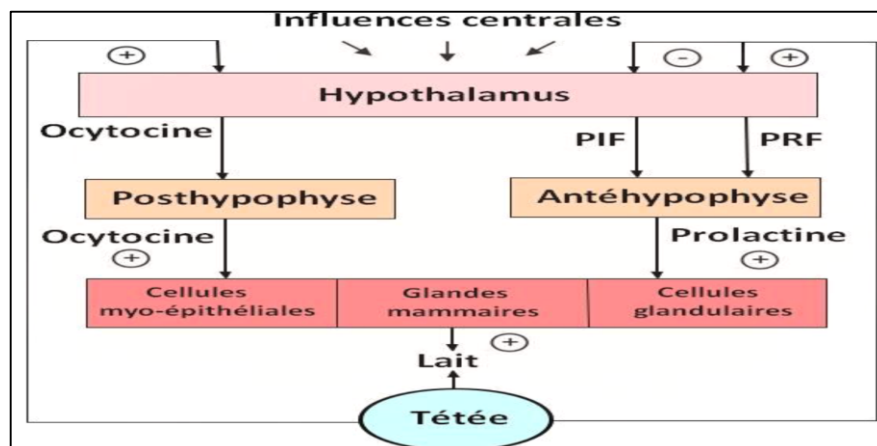


Figure 5 : Schéma représentatif du contrôle hormonal de la lactation(Sherwood, 2011).

a. Les estrogènes

Les estrogènes sont produits par les ovaires dans la première phase du cycle menstruel. L'estrogène est sans aucun doute l'une des hormones les plus importantes pour la croissance des seins. Elle contribue au développement des seins pendant la puberté et la grossesse en contrôlant la prolifération et la division des cellules Mammaires. Après l'ovulation la concentration d'estrogène diminue et le sein revient à sa taille normale. Si une grossesse survient, la concentration d'estrogène reste élevée pour poursuivre le développement du sein en préparation à l'allaitement. À la ménopause, l'absence d'estrogène provoque la déshydratation du tissu conjonctif du sein qui perd en élasticité(Sherwood, 2011).

b. La progestérone

C'est une hormone qui fonctionne avec les estrogènes pour réguler le développement des seins. Elle est sécrétée par les ovaires (corps jaune) pendant la deuxième phase du cycle menstruel et donc après l'ovulation. Le bon fonctionnement des tissus mammaires hypertrophiés par l'estrogène est maintenu par la progestérone une fois que la concentration de l'estrogène diminue. S'il y a grossesse, la concentration de progestérone restera élevée et contrôlera le développement des tissus glandulaires, favorisant ainsi l'allaitement(Sherwood, 2011).

c. La prolactine

C'est une hormone sécrétée par les cellules lactotropes de l'antéhypophyse. Elle exerce deux effets essentiels : Tout d'abord, un effet mammothrope pendant la puberté, la prolactine travaille en association avec les estrogène et la progestérone pour assurer le développement des glandes mammaires. Ensuite un effet lactogénique en cas de grossesse et après l'accouchement, en stimulant la production de lait au niveau des lobules mammaires. La sécrétion de cette hormone est régulée par deux facteurs hypothalamiques : Un stimulateur de la sécrétion, le PRF (Prolactin Releasing Factor) et un inhibiteur, le PIF (Prolactin Inhibiting Factor) (Sherwood, 2011).

d. L'ocytocine

Cette hormone synthétisée par l'hypothalamus et sécrétée par la posthypophyse, et qui agit sur les muscles lisses de l'utérus (endomètre et myomètre) et des glandes mammaires (cellules myoépithéliales).Elle permet l'éjection du lait par les canaux galactophores en provoquant la contraction des cellules myoépithéliales qui entourent les acini. La stimulation de la prolactine ainsi que l'ocytocine n'est maintenue que s'il y a tétée. Plus le bébé tète, plus l'éjection et la production de lait sont importantes (Sherwood, 2011).

Chapitre II :

Cancer de sein

II- 1-Le cancer de sein

Le cancer du sein ou (carcinome mammaire) se définit comme une prolifération anarchique et incontrôlée des cellules épithéliales de sein (**Belkacem, 2011**).

Chez la femme, le sein est une glande sécrétrice hypertrophiée. Durant la lactation, des amas de lobes en forme de grains de raisin (gland mammaire ou acini) produisent le lait qui remplit et enfle un system de canalisations particulièrement ramifiées.

Environ 90% des cancers du sein trouvent leur origine dans les cellules épithéliales des canaux galactophores (carcinome canalaire), comme ils peuvent se développer aussi à partir des cellules des lobules (carcinome lobulaire) de la glande mammaire.

Ils sont dits « in situ » lorsque les cellules cancéreuses sont confinées aux canaux et lobules. Cependant il est dit « infiltrant » lorsque les cellules cancéreuses sont présentes dans les tissus qui les entourent (**Julie, 2012**).

II- 2-Epidémiologie de cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus commun chez la femme dans les pays développés et aussi La même tendance est observée dans les pays en développement(**Mahnane et Hamdi, 2012**).

Son incidence varie de 19.3 pour 100.000 femme en l'Afrique de l'est (**Desantis et al., 2016**), à 89.7 pour 100.000 femmes pour l'Europe de l'ouest(**Ganiy et Ganiyu, 2012**), 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 voie de développement(**Betsy et al., 2015**).

En France 48 763 nouveaux cas de cancer du sein estimés en 2012 en France avec un taux d'incidence de 88,0/100 000 femmes et 11 886 décès durant la même année (**Institut national du cancer, 2015**).

En Algérie le cancer du sein est devenu un problème de santé publique majeur avec une réelle urgence d'intervention et de prise en charge le cancer du sein touche les deux sexes avec une nette prédominance féminine Chaque année, 7500 cas de cancer du sein sont enregistrés avec environ 3500 décès enregistrés chaque année(figure 6) (**Mahnane et Hamdi, 2012**).

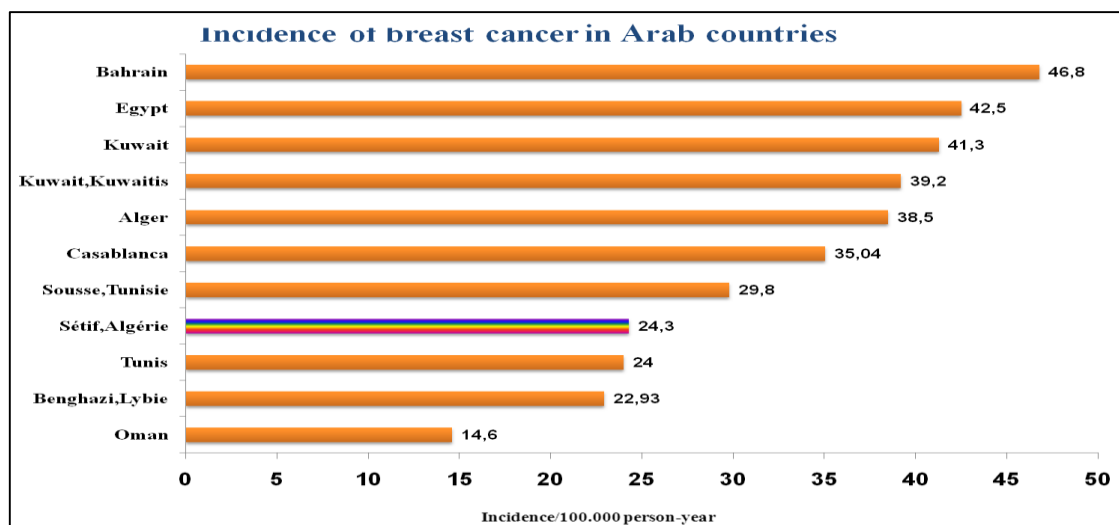


Figure 6: Incidence du cancer du sein dans les pays arabes (Mahnane et Hamdi, 2012).

II-3- Classification des tumeurs mammaires

II-3-1- Les tumeurs bénignes du sein

Elles se développent au détriment des structures épithéliales (canaux et lobules), conjonctives (tissu fibreux et adipeux) et parfois des deux (tableau 1) (Camilo et Thomas, 2010).

Tableau 1: Les types de tumeurs bénignes du sein.

Type de Cancer	Définition	Age
adénofibrome ou fibroadénome	Ce sont tumeurs bénignes les plus fréquentes. Ce sont des tumeurs nodulaire (adénome) et conjonctive (fibrome) de tailles diverses, uniques ou multiple.	Entre 15 et 30 ans
Les kystes	Se présentent parmi les lésions mammaires les plus fréquentes. Ils sont remplis de liquide sécrété par les cellules d'un ou plusieurs canaux galactophores fermes	Entre 25 et 45 ans
Tumeur phyllode	La Tumeur phyllode représente 0.3 à 4% des tumeurs du sein chez la femme. Il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire, mais les ganglions peuvent être augmentés de taille dans 20% des cas à cause de l'inflammation.	Entre 40 et 50 ans
Adénome	Adénome est une prolifération épithéliale pure (Adénome lacté chez la femme jeune enceinte ou allaitante, ou adénome tubuleux).il ne présentent pas de risque de	Avant 40 Ans

	dégénérescence cancéreuse	
Lipome	Le lipome est une prolifération bénigne, assez rare, du tissu conjonctif graisseux ; il est entouré d'une capsule qui le limite du tissu adipeux ou fibreux normal. Il s'agit d'une masse molle et mobile ne nécessitant aucun traitement.	Aux des 45 ans
Papillome intra canalaire	C'est une tumeur bénigne développée à partir du canal galactophore. La tumeur est soit unique et souvent rétromamelonnaire (papillome solitaire) soit multiple et périphérique au niveau des lobules.	Le Papillome Solitaire (après 50 ans)

II-3-2-Tumeurs malignes du sein

La seconde classe de tumeurs de sein, qualifiées de malignes, sont au contraire mal délimitées et non-encapsulées. Ce sont des cellules à croissance rapide qui tendent à infiltrer et détruire les tissus adjacents. La grande majorité (plus de 95% des cas) des tumeurs malignes sont adénocarcinomes, c'est-à-dire issus de cancérisation d'épithélium glandulaire à partir soit des cellules des canaux, on parle alors de cancer canalaire. Soit des cellules lobes, on parle alors de cancer lobulaire (figure 7) (VERBEKE, 2010).

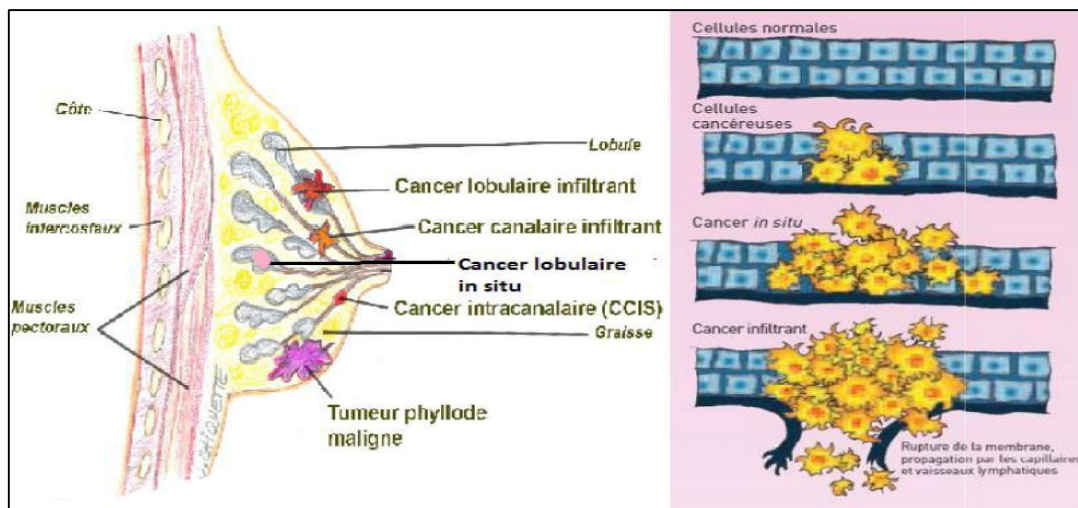


Figure7: Types de cancer du sein (Gouadfelet et Badis, 2013).

II-3-2-1-Cancer in situ

La prolifération épithéliale maligne est dans la lumière du canal galactophorique. Il s'agit d'un carcinome intra canalaire. Soit des acini situés dans les lobules, il s'agit alors d'un carcinome intra lobulaire mais la membrane basale est toujours respectée, avec absence d'infiltration (Holland, 1994).

a. Le carcinome canalaire in situ (CCIS) :

Il se définit comme un carcinome se développant dans le canal, n'infiltrant pas le tissu conjonctif. Il représente environ 4 % des cancers et se caractérise par sa découverte fréquente sur des micros calcifications mammographiques et par sa multicentricité (**Holland, 1994**).

b. Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) :

Il se définit comme un carcinome intéressant les canalicules intralobulaire comblées et distendues, par une prolifération de cellules de petite taille sans envahissement du tissu conjonctif voisin. Il représente d'environ 2.5% des cancers et se caractérise par son caractère multicentrique et sa tendance à la bilatéralisation (**Holland, 1994**).

II-3-2-2- Cancer infiltrant

Il s'agit d'un cancer envahissant le tissu mammaire, évoluant localement puis métastasant (premier relais : ganglions axillaires) (**Fattaneh et Tavassoli, 1992**).

a. Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) :

C'est le cancer du sein le plus fréquent (environ 80%). A mesure que les cellules cancéreuses envahissent le sein, il peut présenter trois types d'architecteur : bien différencié avec des structures tubulaires prédominantes, moyennement différencié et indifférencié avec une absence de structures glandulaires (**Holland, 1994**).

b. Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) :

c'est la deuxième forme de CS par ordre de fréquence (environ 10%). Ces cancer ne provoquent pas d'inflammation et sont donc moins palpables et moins visibles à la mammographie ; en partie pour ces raisons, lors de leur découverte, ces cancers ont déjà une taille supérieure aux cancers canaux (Holland, 1994).

II-3-3-Classification TNM

Les tumeurs mammaires sont classées selon le système TNM. Dans ce système, la description de l'extension anatomique de la maladie repose sur trois critères :

T : l'extension de la tumeur primitive (de T0 à T4).

N : l'absence ou la présence et l'extension des localisations ganglionnaires lymphatiques régionales (de N0 à N3).

M : l'absence ou la présence de métastases à distance (de M0 ou M1).

Cette classification clinique pré-thérapeutique, désignée par le sigle TNM (ou cTNM) (tableau 2) s'appuie sur les constatations faites avant le traitement. Ces constatations sont le

résultat de l'examen clinique, de l'imagerie, de l'endoscopie, des biopsies, de l'exploration chirurgicale et d'autres examens complémentaires (**UICC en 2010**).

Tableau 2:Classification clinique TNM.

T (Taille de la tumeur)	Tx= Détermination de la tumeur primitive impossible. -T0 = Pas de signes de tumeur primitive (tumeur non palpable). -Tis= Carcinome in situ. -T1 = Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension. - T1mic = Micro invasion ≤ 0,1cm dans sa plus grande dimension. - T1a = 0,1 cm <Tumeur ≤ 0,5 cm dans sa plus grande dimension. - T1b = 0,5 cm <Tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension. - T1c = 1 cm <Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension. -T2 = 2 cm <Tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension. -T3 = Tumeur >5 cm dans sa plus grande dimension. -T4 = Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique(comprend les côtes, les muscles intercostaux et grand dentelé, mais ne comprend pas le muscle pectoral) ou à la peau. - T4a = Extension à la paroi. - T4b = Extension à la peau. - T4c = À la fois 4a et 4b. - T4d = Carcinome inflammatoire.
N (Adénopathie)	-Nx= Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire. -N0 = Absence de signe d'envahissement ganglionnaire régional. -N1 = Ganglions axillaires homolatéraux suspects mobiles. -N2 = Ganglions axillaires homolatéraux suspects fixés entre eux ou à d'autres structures, ou présence clinique d'adénopathies mammaire internes en l'absence d'adénopathies cliniques axillaires. - N2a = Ganglions axillaires homolatéraux fixés. -N2b = Ganglions mammaires internes homolatéraux cliniquement apparents sans adénopathies axillaires cliniques. -N3 = Ganglions sous-claviculaires homolatéraux ou mammaires internes avec présence d'adénopathies axillaires ou ganglions sous-claviculaires présents. - N3a = Ganglions suspects sous-claviculaires et axillaires homolatéraux.

	- N3b = Ganglions mammaires internes et ganglions axillaires homolatéraux suspects. - N3c = Ganglions sus-claviculaires homolatéraux suspects.
M (métastase à distance)	- Mx = Détermination impossible de l'extension métastatique. - M0 = Absence de métastases retrouvées. - M1 = Présence de métastase (ADP sus-claviculaires comprises).

II-3-4-Garde histologique

Grade Les carcinomes invasifs vont être gradés. Le grade se base sur 3 critères :

- ❖ la formation de glandes,
- ❖ le pléomorphisme nucléaire,
- ❖ le compte mitotique.

Un score numérique allant de 1 à 3 est utilisé pour chacun des critères. L'évaluation de la présence de glandes est établie sur l'ensemble de la tumeur analysée alors que l'évaluation du pléomorphisme nucléaire prend en compte la zone où les noyaux sont les plus irréguliers avec les nucléoles les plus proéminents. Pour le compte mitotique, c'est la zone où se trouve la plus forte prolifération qui est prise en compte. Le grade est déterminé par l'addition des trois facteurs les uns avec les autres (tableau 3).

Ainsi **Le garde I**: avec un score allant de 3 à 5, correspond à des carcinomes bien différenciés.

Le garde II: avec un score de 6 à 7, correspond aux carcinomes moyennement différenciés.

Le garde III: avec un score de 8 ou 9, correspond à des carcinomes peu différenciés.

En conséquence, le grade I comprend les carcinomes les moins agressifs et de bon pronostic et le grade III comprend les carcinomes les plus agressifs et de mauvais pronostic. Le grade II comprend donc les carcinomes modérément agressifs. Les différents grades histologiques correspondent à des profils génomiques, transcriptomiques et protéomiques distincts. Il existe une corrélation inverse entre le grade des tumeurs et la survie des patients qui présentent un cancer du sein invasif. Le grade est un puissant facteur pronostique et un élément clé concernant les décisions cliniques (tableau 3) (**Lakhani et al., 2012**).

Tableau 3:Grade des carcinomes mammaires (Eltson et Ellis, 1991).

Morphologies	Score
Formation de glandes et de tubules	
*concerne > 75% de la tumeur	1
*concerne 10 - 75% de la tumeur	2
*concerne < 10 % de la tumeur	3
Pléomorphisme nucléaire	
*Noyau petit, uniforme et régulier	1
*Augmentation modérée de la taille	
* et variabilité de leur aspect	2
*Variations marquées	3
Compte des mitoses	dépend du diamètre du champ
Pour un champ de 0,60 mm	
* ≤ 10	1
*11 et 20	2
* ≥ 20	3
Grade final	
*Grade I	*score total entre 3 et 5
*Grade II	*score total de 6 ou de 7
*Grade III	*score total de 8 ou de 9

II-4-Processus de la cancérogénèse mammaire

Les cancers du sein naissent bien avant leur émergence clinique et leur diagnostic dans cette phase préclinique les cellules cancéreuses acquièrent la plus grande partie des propriétés qui influencent l'évolution ultérieure et le devenir des patientes.

La cancérogénèse mammaire est un processus évolutif au cours duquel des cellules normales acquièrent des altérations géniques qui les singularisent du tissu environnant les rendant indépendantes des signaux extérieurs de régulation de l'homéostasie tissulaire. Ce phénomène se fait en 4 étapes (figure 8) (Vargo-Gogola et Rosen, 2007).

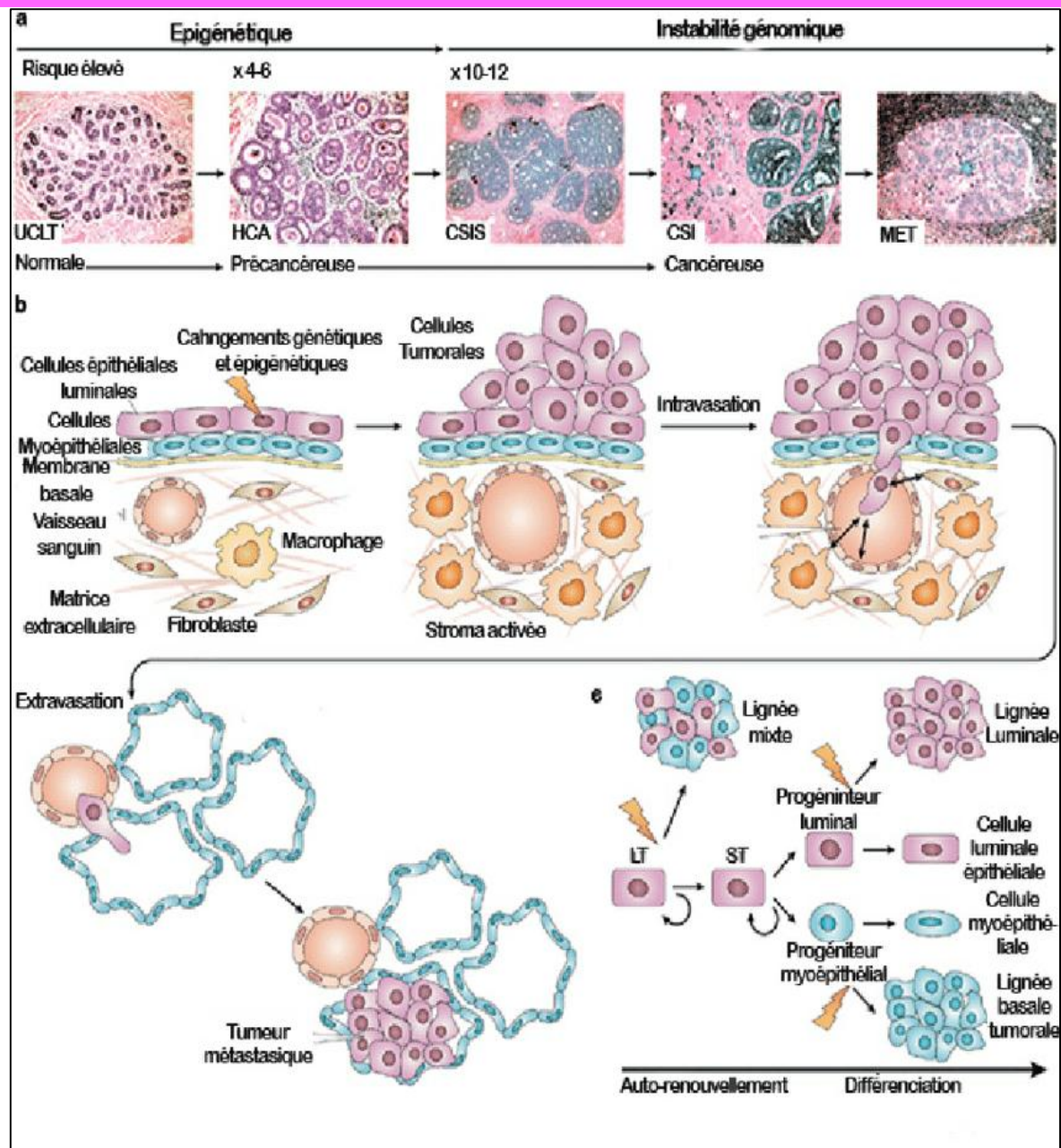


Figure 8: Etape de la cancérogène (Elamrani *et al.*, 2013).

a. 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 (Weiglet et Bissell, 2008).

b. 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 (Weiglet et Bissell, 2008).

c. Dissémination

Les cellules tumorales vont rompre la membrane basale et envahir le tissu palléal 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(Weiglet et Bissell, 2008).

d. Métastases

Les cellules quittent le sein pour gagner des organes comme le poumon, la plèvre, le foie, les os et le cerveau (figure 9) (Weiglet et Bissell, 2008).

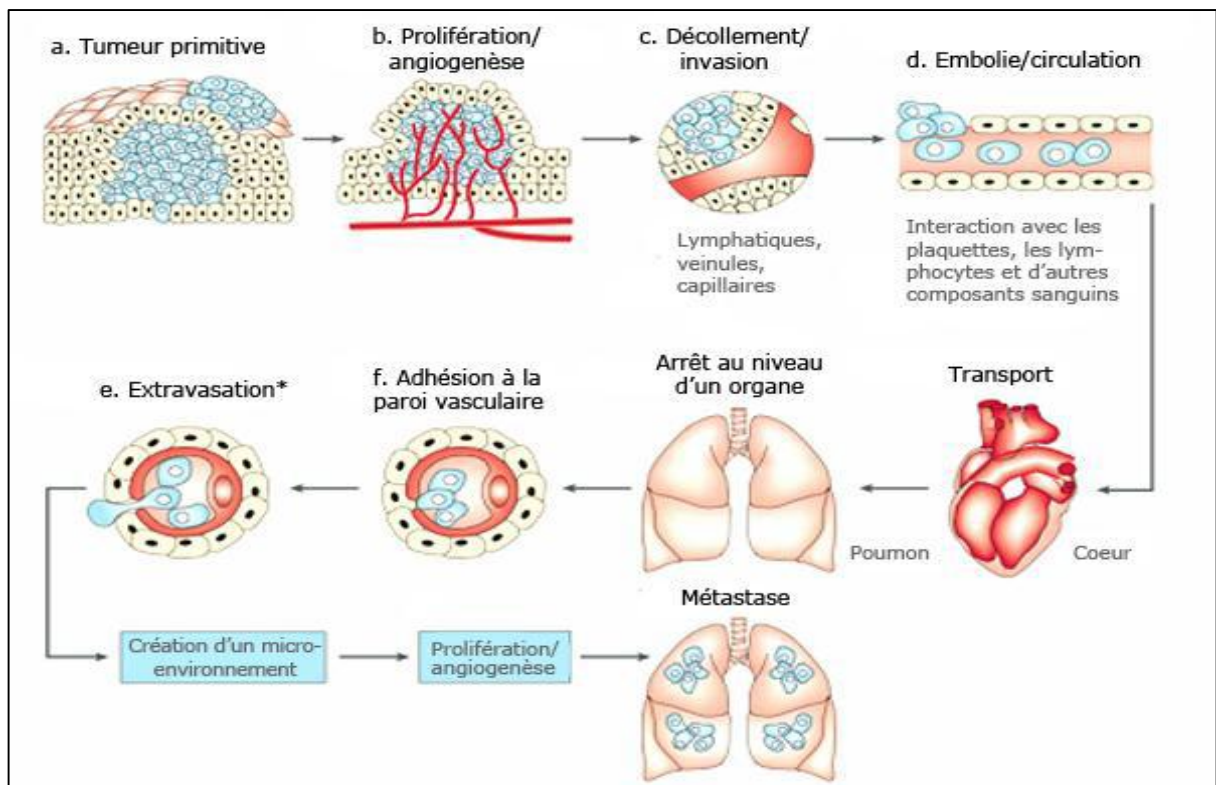


Figure 9: Principales étapes de la formation d'une métastase(Weiglet et Bissell, 2008).

II-5- Les stades de cancer du sein

Chaque cancer est classifié, selon ses caractéristiques. Au niveau clinique, les différentes combinaisons possibles des indices 35 TNM sont regroupées en 5 stades. Avant d'être cancéreuses, les cellules formant les canaux galactophores se trouvent à une position normale et sont bien différenciées. Lentement, un peu d'hyperplasie commence, quelques cellules inutiles s'accumulent à des endroits inhabituels, puis de plus en plus de cellules commencent à avoir une apparence anormale(Figure10)(Singletary et al.,2003).

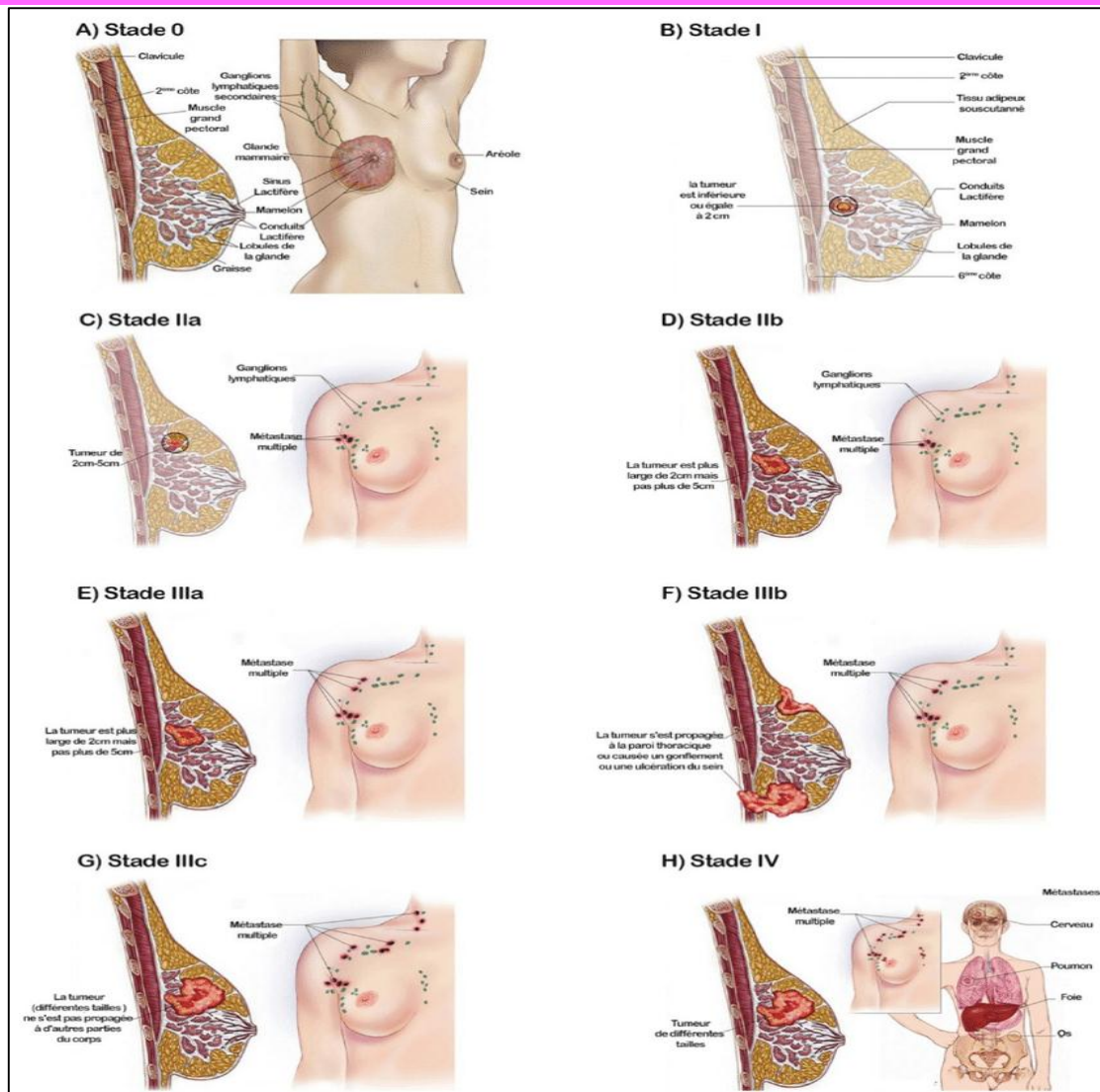


Figure 10: Les stades de cancer du sein (Elamrani *et al.*, 2013).

a. Stade 0 :

La maladie est in situ, c'est-à-dire qu'elle est localisée aux canaux et aux lobules, les cellules cancéreuses n'ont pas envahi les tissus adjacents. Il peut y avoir des micro-calcifications dans le sein en entier parfois. Le seul indice TNM de ce stade est TisN0M0. Le traitement, à ce stade, est souvent une mastectomie partielle à laquelle on ajoute de la radiothérapie. Certains chirurgiens recommandent la chirurgie seule lorsque le problème est localisé. Les chances de survie sont excellentes à ce stade, pratiquement 100 % des patientes survivent au moins 5 ans (Singletary *et al.*, 2003).

b. Stade I :

Englobe les tumeurs de diamètre inférieur à 2cm. Contrairement au stade 0, les cellules cancéreuses s'étendent au-delà des canaux, mais il n'y a pas de signe d'invasion des ganglions. Le traitement privilégié à ce stade est la mastectomie partielle combinée à la

radiothérapie. Cependant, une biopsie des ganglions est effectuée et la chimiothérapie ou l'hormonothérapie peuvent être suggérées à certaines femmes. Entre 95 % et 98% des femmes survivent plus de 5 ans et la plupart vivent beaucoup plus longtemps(Singletary *et al.*, 2003).

c. Stade II:

Stade II a : La tumeur est $\leq$ à 2cm avec une atteinte des ganglions lymphatiques axillaires, ou tumeur se situe entre 2 cm et 5 cm sans atteinte des ganglions axillaires ou II b:Tumeur entre 2 - 5 cm avec atteinte de 1 à 3 ganglions lymphatiques ou tumeur> 5cm sans atteinte ganglionnaire (Elamrani *et al.*, 2013).

Comme pour les deux premiers stades, la mastectomie partielle suivie de radiothérapie est le traitement le plus efficace. La chimiothérapie sera utilisée s'il y a envahissement ganglionnaire ou si la tumeur a une taille importante ; l'hormonothérapie est parfois indiquée(Singletary *et al.*, 2003).

d. Stade III :

La maladie a attaqué les ganglions lymphatiques. Stade IIIa: Cancer localement avancé. Tumeur <5 cm avec métastases fixées ou emmêlées dans les ganglions lymphatiques axillaires, ou tumeur est> 5 cm avec atteinte des ganglions lymphatiques axillaire et Stade IIIb: La tumeur croit dans la paroi thoracique ou dans la peau du sein; ou le cancer s'est propagé aux ganglions sous-claviculaires homolatéraux; ou le cancer du sein inflammatoire et Stade IIIc: Métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires et les ganglions lymphatiques claviculaires homolatéraux; ou métastases dans les ganglions lymphatiques sus-claviculaires homolatéraux, Si la maladie n'a pas été diagnostiquée à un des quatre stades précédents, les chances de survie sont fortement réduites (Elamrani *et al.*, 2013).

e. stade IV:

N'a que 15 % à 20 % des chances de survivre 5 ans, car la maladie s'est étendue au-delà du sein :au foie, au cerveau, au(x) poumon(s) ou à l'autre sein. Le traitement est palliatif, visant à réduire la souffrance et à prolonger la vie de quelques mois ou années (Singletary *et al.*, 2003).

II-6-Les métastases mammaires

Le processus métastatique commence par la réduction de l'adhérence et de la cohésion des cellules tumorales l'adhérence des cellules tumorales est assurée par des déterminants moléculaires varies l'E-cadhérine est le prototype des molécules d'adhésion des épithéliums. Une perte d'expression de E-cadhérine est observée dans plus de 85%de tumeurs invasives (COWIN *et al.*, 2005).Par ailleurs, des changements dans l'expression des intégrines,

protéines permettant aux cellules de se lier aux différents substrats de la matrice extracellulaire, sont également observées.

En effet, la migration oblige les cellules à s'adapter à de nouveaux environnements tissulaires et donc à de nouveaux composants de la matrice. C'est en changeant de sous-type d'intégrines que la cellule tumorale va réussir cette adaptation, les intégrines liant préférentiellement la matrice extracellulaire des épithéliums "normaux" sont remplacées par les intégrines liant les composants stroma dégradés par les protéases (**HANAHAN et WEINBERG, 2000**).

La dégradation de la membrane basale, de la matrice extracellulaire ainsi que tous leurs protéines de structure est une caractéristique importante de l'invasion tumorale. Les cellules et environnements sécrètent les enzymes nécessaires à cette dégradation. Parmi ces enzymes, on trouve les métalloprotéines (MMP). Il s'agit d'une famille d'endopeptidases zinc-dépendantes. Il en existe 19 qui peuvent être divisées en sous-groupes : les collagénases (MMP_1, 8 et 13), les gélatinases (MMP_2 et _9), les stromelysines (MMP_3, 7, 10 et 11) et les métalloprotéases membranaires. Le collagène de type IV, composant majeur de la lame basale, peut ainsi être dégradé par les gélatinases. De nombreuses études ont montré l'implication de ces enzymes dans les processus invasifs des cellules cancéreuses mammaires. D'ailleurs, dans les cancers du sein, un taux élevé de MMP_2 est souvent associé à un faible pronostic de survie (**DUFFY et al., 2000**).

Une fois le processus de migration enclenché, les sites métastatiques peuvent être nombreux. Néanmoins, dans environ 30% des cas, les métastases sont retrouvées au niveau des os, les poumons et le foie sont également des sites privilégiés puisqu'ils sont concernés dans respectivement 12% et 3% des cas (figure 11).

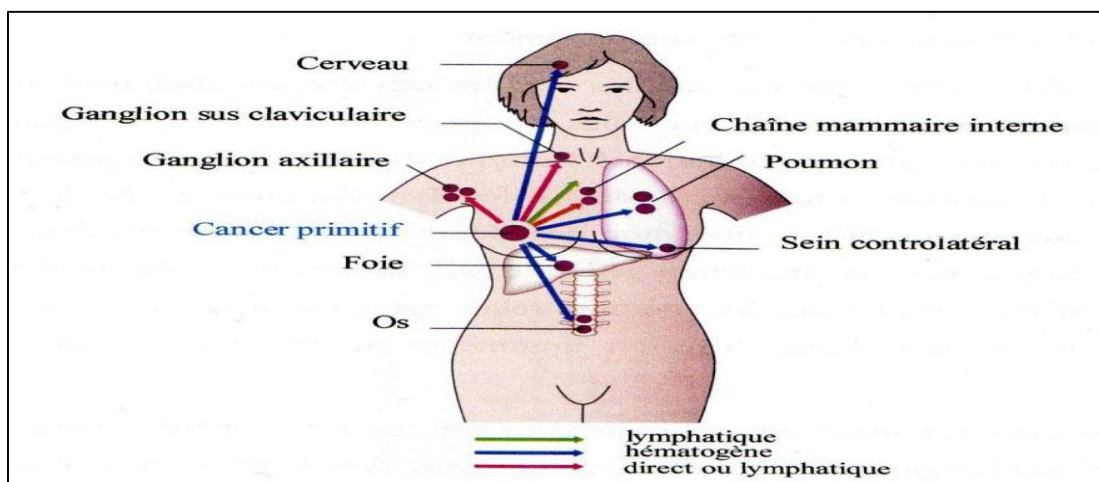


Figure 11: Principaux sites métastatiques du cancer du sein (**MOMBELLI, 2014**).

Chapitre III :

Facteurs de risques

III -Facteur de risque

L'apparition d'un cancer du sein n'a pas de cause unique et bien définie. En effet, il résulte de l'interaction de plusieurs facteurs de risque qui augmentent la probabilité de le développer. Cependant le fait d'avoir un ou plusieurs facteurs de risque ne signifie pas que la personne va être atteinte. De plus plusieurs femmes n'ayant aucun facteur de risque connu ont développé un cancer du sein (**Meister et Morgan, 2000**). Il existe divers facteurs de risques du cancer du sein :

III -1-Facteurs de risques personnels

a. Le sexe :

Le simple fait d'être une femme représente le facteur de risque le plus important du cancer du sein. Bien que les hommes puissent également développer ce type de cancer, les femmes sont, toutefois, 100 fois plus susceptibles (**Meister et Morgan, 2000**).

b. L'âge :

Est un des facteurs de risque les plus importants de cancer du sein. L'incidence du cancer du sein a une courbe âge-dépendant : plus l'âge augmente et plus le risque augmente. A partir de 50 ans, une femme sur 10 aura un cancer du sein durant les 30 années qui lui restent à vivre (**TARDIVON et MALHAIRE, 2009**).

c. Les Antécédents personnels

D'une part, les femmes qui ont déjà eu un cancer du sein ont 3 à 4 fois de risque de développer un autre cancer controlatéral. En effet, certaines femmes ayant présentée un CLIS ou un CCIS risquent d'avantage d'avoir un deuxième cancer du sein. D'autre part, les femmes qui ont déjà été touché par une pathologie mammaire bénigne présentent également un risque. Mais ce dernier dépend du type de lésion (**Meister et Morgan, 2000**).

III -2-Facteurs de risques physiologiques

a. Grossesse

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares (**Layde et al., 1989**). L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements (**Hinkula et al., 2001**). Plusieurs mécanismes, par lesquels la multiparité influence le risque de cancer du sein, sont connus ou supposés. Certes, la

multiparité a pour avantage de protéger les femmes contre le cancer du sein. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du cancer du sein est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation (**Russo et al., 2000**).

b. L'allaitement

L'allaitement semble avoir un effet protecteur contre le développement de cancer du sein, une étude internationale effectuée à partir de 47 études, a rapporté une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4% pour chaque période d'allaitement de 12 mois (**CGHFBC, 2002**).

Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. La lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'estrogène qui permettrait de diminuer l'exposition totale aux estrogène chez la femme, le cancer du sein est un cancer hormonodépendant. Par conséquent, la lactation réprimerait l'apparition et le développement du cancer du sein. Enfin, l'effet protecteur de l'allaitement pourrait être attribuable à son rôle dans le retardement du rétablissement de l'ovulation et donc à une reprise différée des cycles menstruels précédemment évoqués comme étant des facteurs de risque (**Julie, 2012**).

c. La ménopause

Une ménopause précoce est liée à un risque plus faible de cancer du sein. Elle survient lorsque les ovaires cessent de produire les hormones ovariennes, principalement l'estrogène. Les femmes qui entrent en ménopause à un âge plus avancé (après 55 ans environs) auront une production prolongée d'hormones ovariennes et donc un risque plus élevé de développer un cancer du sein (**Meister et Morgan, 2000**).

III -3-Facteurs hormonaux**a. Exposition aux estrogène**

Le cancer du sein est majoritairement hormonodépendant, c'est-à-dire que les cellules cancéreuses sont sensibles à certaines hormones, plus particulièrement aux estrogène sécrétés par les ovaires et le tissu graisseux mammaire. Des taux élevés d'estrogène dans le corps,

surtout à la ménopause, augmenteraient considérablement le risque de survenu d'un cancer du sein (Travis et Key, 2003).

b. Hormonothérapie substitutive

L'hormonothérapie de substitution (HTS) est utilisée pour compenser les faibles taux d'hormones sexuelles à la ménopause, en particulier d'œstrogène. Ces traitements substitutifs, lorsqu'ils sont prolongés, augmenteraient considérablement le risque de cancer du sein (Brinton *et al.*, 2008).

c. Contraceptifs oraux

Selon une étude la relation entre la contraception orale et le risque de cancer du sein reste controversée. Certaines études suggèrent qu'elle augmenterait légèrement le risque de cancer du sein, tandis que d'autres ont montré une faible association, voire inexistante. Il a même été rapporté que la durée de prise des contraceptifs oraux était peu importante et que le risque de survenue d'un cancer du sein diminuerait de manière significative 10 ans après l'arrêt de leurs utilisations. Toutes ces contradictions laisse à croire que le sujet est encore mal compris (Kamińska *et al.*, 2015).

III -4-Facteurs liés au mode de vie**a. Obésité et absence d'activité physique**

Les femmes en surpoids et/ou obèses et ménopausées ont plus tendance à être diagnostiquée d'un cancer du sein. Ceci serait dû à une production accrue d'estrogène par le tissu graisseux qui jouerait un rôle dans le développement du cancer du sein. Dans ce sens, un poids élevé à la ménopause entrainerait un excès de tissu graisseux qui secrèterait ainsi une quantité plus importante d'œstrogène (Renehan *et al.*, 2010). Étroitement liée à l'obésité, l'absence d'activité physique en plus d'une mauvaise alimentation, en particulier chez les femmes ménopausées, sont également considérés comme des facteurs de risque (Fournier *et al.*, 2008).

c. L'alcool et tabac

La consommation d'alcool est associée à un risque accru de cancer du sein. Les femmes qui ont 3 à 4 consommations d'alcool par jour ont un risque accru de 32% comparativement aux non-consommatrices. Cette relation de risque est linéaire, avec chaque prise supplémentaire d'alcool consommé par jour le risque augmente de 7% à 9% (Chen *et al.*, 2011).

L'augmentation du risque avec la consommation d'alcool est due au fait que ce dernier augmente le niveau des facteurs de croissance circulants l'Insulin-like Growth Factor (IGF) et allonge la demi vie de l'œstradiol(**Gouadfel et Badis, 2013**).

La relation entre l'utilisation du tabac et le cancer du sein n'est pas claire, certains études suggèrent que le fumeur augmente le risque de cancer du sein, particulièrement quand la femme commencer tôt dans la vie, et avec une utilisation haute/prolongée (**Cui et al., 2006**).

Malheureusement, il a été difficile de séparer l'effet confusionnel de la consommation d'alcool, qui est souvent très corrélée avec l'utilisation du tabac, plusieurs études ont été incapables de démontrer une association significative (**Kristen et Constantine, 2014**).

III -5-Facteurs environnementaux

a. Radiations ionisantes

L'exposition à des radiations ionisantes et l'accumulation de doses à un jeune âge, pour cause de traitement médical (en particulier pour les lymphomes de Hodgkin) ou accident nucléaire, peut augmenter le risque de développer un cancer du sein (**Chiquette et Hogue, 2014**).

b. Exposition à des produits chimiques et polluants

De nombreux produits et composés chimiques au quels nous sommes souvent ou tous les temps exposés sont considérés comme cancérigènes : Pesticides, produits de ménages, produits cosmétiques, dioxines, polluants tels que les organochlorés (DDT, etc..) et les polychlorobiphényles. Certains joueraient un rôle de perturbateurs endocriniens capable de modifier le fonctionnement du système hormonal en interférant avec les estrogènes(**Macon et Fenton, 2013**).

III -6-Facteurs génétiques

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein. Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans (**Pharoah et al., 1997**). Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de cancer du sein. Deux gènes, BRCA1 et BCRA2, semblent les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de cancer du sein. Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 %

pour les femmes et 6 % pour les hommes, lorsque le sujet porteur de ces gènes atteint l'âge de 70 ans (**Ford *et al.*,1998;Wolpert *et al.*,2000**). Le fait d'avoir le même environnement, le même style de vie et un patrimoine génétique commun, ajouté à l'instabilité génomique en rapport avec les mutations, expliquerait en partie le risque accru de cancer du sein associé à l'agrégation familiale et aux mutations génétiques.

Chapitre IV:

Dépistage et diagnostic
et symptôme de cancer
du sein

IV -1-Diagnostic

Un Cancer de Sein est découvert soit à l'occasion d'un examen systématique par le gynécologue, soit par la patiente elle-même au cours d'un auto-examen des seins, soit à l'occasion d'un écoulement mamelonnaire, adénopathies palpables, seins inflammatoires (**Boisserielocroix et al., 2006**). Le diagnostic est confirmé par une mammographie et éventuellement une échographie mammaire, et par une cytoponction de nodule ou biopsie, dont le liquide ou les cellules seront examinés au microscope afin de rechercher des cellules tumorales (**Perry, 2004**).

IV-1-1-Interrogatoire et examen clinique

Les questions posées aux patientes précisent l'âge, le sexe, les antécédents gynéco-obstétricaux, cycles menstruels ménopause, grossesses, allaitements, traitements, hormonaux, éventuelle contraception, les antécédents personnels et familiaux de CS, de mastopathie bénigne, On cherche des signes d'évolutivité de la tumeur mammaire (**Brettes et Bergerat, 2005**).

L'examen clinique est capitale et doit inclure l'inspection et la palpation des deux glandes mammaire, des aisselles et des creux dessus claviculaires. L'inspection va apprécier, le volume des seins (déformation de contours, modification du galbe), l'asymétrie de volume, l'anomalie du mamelon ou l'aréole, l'anomalie de surface (signes inflammatoires, ride cutanée, peau d'orange, ulcération).

La palpation, toujours palper les seins et les aires ganglionnaires. La Palpation doit être douce, méthodique et doit se faire avec les mains bien à plat, en effectuant de petits mouvements circulaires de l'extrémité des doigts, en pressant légèrement sur le gril costal, dans le but de détecter une masse ou un nodule dont il faudra préciser les caractéristiques : siège, taille consistance, limites, forme, mobilité, et l'existence d'une poussée inflammatoire. Les aires ganglionnaires axillaires bilatérales et sus claviculaires doivent être palpés à la recherche d'adénopathie dont on devra préciser aussi la taille, nombre, consistance, siège et fixité ou mobilité. L'examen clinique se terminera par un examen général, à la recherche de signes témoignant d'une extension métastatique de la maladie (**SAKHRI, 2015**).

IV-1-2-Exam complémentaire**a. Mammographie**

Une mammographie est une radiographie des seins. Elle permet d'obtenir des images de l'intérieur du sein à l'aide de rayons X et de détecter ainsi d'éventuelles anomalies. La mammographie est l'examen paraclinique de référence pour le diagnostic de cancer du sein,

elle permet de mettre en évidence des cancers de petite taille, à un stade précoce, avant l'apparition de symptômes. Elle sera au mieux réalisée pendant la deuxième semaine du cycle. En effet, en période prémenstruelle, il existe un certain degré de congestion mammaire qui va limiter la compression radiologique. La densité mammographie sera alors plus forte et par conséquent les anomalies plus difficiles à dépister et à classer (**Sagliar, 2009;Morre, 2015; Institut National Du Cancer Mammographie, 2016**).

Le radiologue ou le manipulateur de radiologie positionne correctement la patiente sur l'appareil. La mammographie est réalisée position debout, torse nu. Pour obtenir une analyse de bonne qualité et voir le sein dans sa totalité. Chaque sein est successivement comprimé entre deux plaques pour bien étaler le sein et éviter les superpositions des images (une compression insuffisante peut empêcher de déceler une anomalie). La sensation de compression du sein est désagréable pour certaines femmes, mais cela ne dure que quelques secondes. Il existe une sécurité qui limite la pression maximale du sein. Afin de mieux examiner le sein, plusieurs clichés ou incidences (habituellement 2 par seins) sont réalisés sous différents angles. La mammographie de base dure en moyenne de 10 à 15 minutes. (**Institut National Du Cancer Mammographie,2016**).

Toute mammographie comprend systématiquement un cliché de face et d'oblique externe de chaque sein. En fonction des anomalies détectées sur ces clichés, on réalisera des clichés complémentaires : un profil interne ou externe (indispensable pour localiser une anomalie), cliché externe, incidence tangentielle, cliché localisé (indispensable pour préciser les contours d'une lésion, pour trancher entre image construite et anomalie), cliché agrandi (indispensable pour l'analyse précise du nombre et de la forme des micro calcification).

En tout premier, le radiologue classe la densité du sein en quatre catégories puis il recherche les anomalies. Celles-ci sont classées selon la classification BI-RADS et sont classées de 0 à 5 en fonction de leur degré de suspicion :

- ❖ **ACR 0** : classification d'attente, quand des investigations complémentaires sont nécessaires.
- ❖ **ACR 1** : mammographie normale.
- ❖ **ACR 2** : anomalie bénigne.
- ❖ **ACR 3** : anomalie probablement bénigne nécessitant une surveillance à court terme.
- ❖ **ACR 4** : anomalie indéterminée ou suspecte devant faire l'objet d'un prélèvement histologie.
- ❖ **ACR 5** : lésion évocatrice de cancer nécessitant une exérèse.

En cas d'images ACR 4 ou ACR 5, des prélèvements par biopsie percutanée sont nécessaires (Figure 12) (Saglier, 2009; Morre, 2015; Institut National Du Cancer Mammographie, 2016).

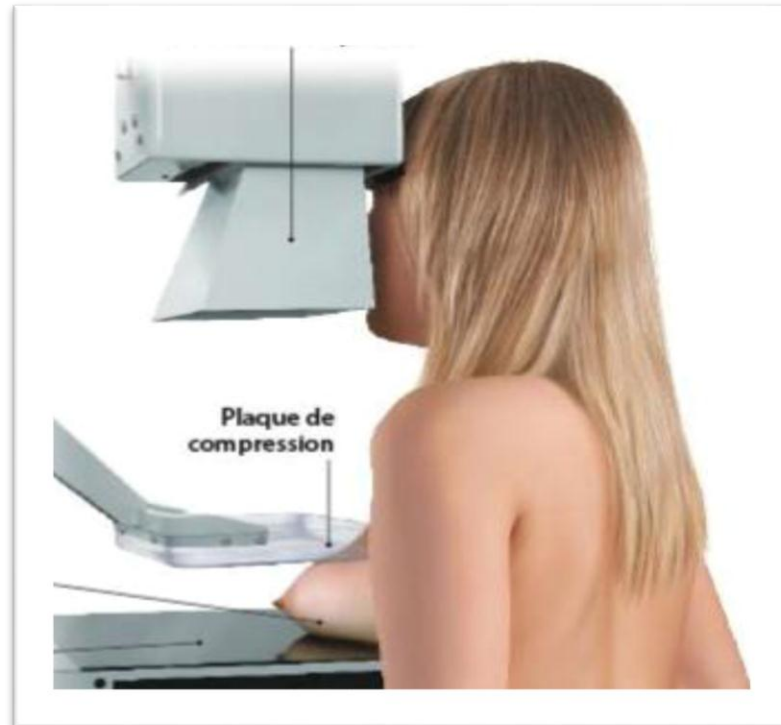


Figure 12: Mammographie (Ayse, 2018).

b. IRM

L'IRM mammaire doit être bilatérale avec utilisation d'antennes dédiées au sein. Elle a pour but de détecter une néo-angiogénèse anormale que développe la tumeur maligne pour assurer sa croissance, la sémiologie des carcinomes repose donc sur la prise de contraste. Les néovaisseaux étant anormalement nombreux, l'injection de sels de gadolinium va mettre en évidence une prise de contraste focale anormale, précoce et intense. Du fait de leur hyperperméabilité, un transfert rapide du produit de contraste va s'effectuer vers l'espace interstitiel tumoral participant au rehaussement anormal et permettant de décrire la morphologie de la tumeur. Aux temps plus tardifs après injection, l'intensité du signal de la lésion peut décroître du fait de l'existence anormale de shunts artério-veineux (phénomène de lavage ou « washout ») (TARDIVON et MALHAIRE, 2009).

Le moment de l'examen est important. Il s'agit d'éviter la période du cycle menstruel où la congestion mammaire est la plus marquée. Idéalement, c'est en 2ème semaine du cycle qu'il faudrait réaliser l'IRM. En dehors de cette période, on peut trouver une prise de contraste diffuse non spécifique, mais également focale qui peut conduire à des erreurs d'interprétation (Figure 13) (GEFFROY, 2010).



Figure 13: IRM mammaire du sein (Ayse, 2018).

c. Ecographie

Une échographie utilise des ondes acoustiques de haute fréquence afin de produire une image du sein. Du gel sera étalé sur le sein d'une patiente allongée sur un lit avec un bras au-dessous de la tête et une sonde se déplacera sur sa superficie. C'est la même technique qui est utilisée pour observer les bébés dans l'utérus pendant la grossesse. L'échographie est indolore et ne demande que quelques minutes (Figure 14)(Bissan, 2007).

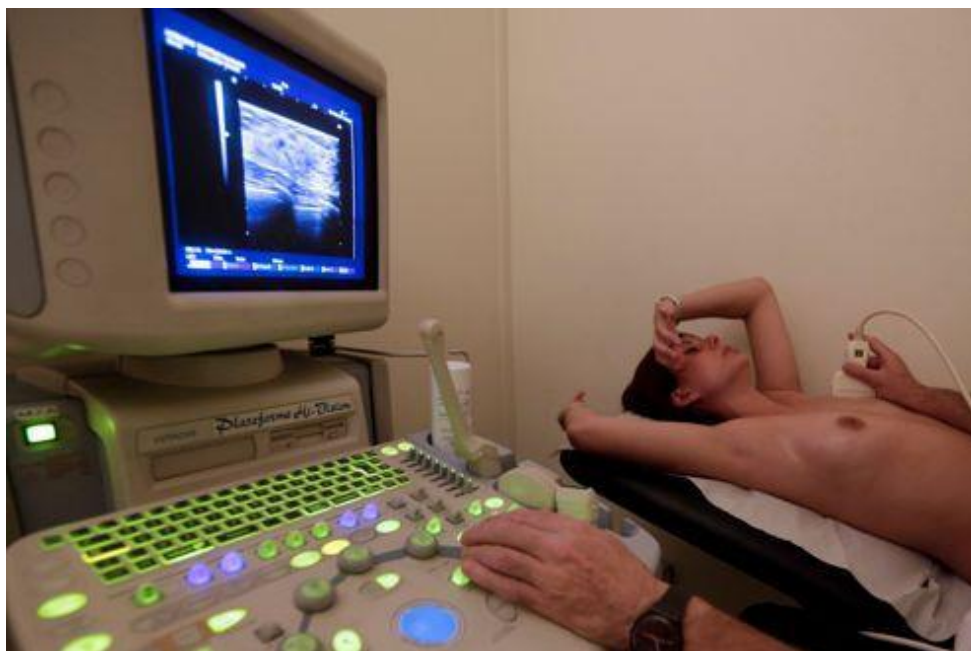


Figure 14: L'échographie mammaire (Ayse, 2018).

IV -1-3-L'examen d'anatomopathologie

L'examen anatomopathologique permet d'établir le diagnostic de malignité à partir d'une biopsie ou d'une pièce opératoire. L'examen microscopique, sur biopsie ou pièce opératoire, permet de donner un type histologique et d'identifier plusieurs facteurs pronostiques (comme la différenciation et l'activité mitotique) et prédictifs (comme la recherche des récepteurs hormonaux) de la tumeur. L'examen macroscopique, sur pièce opératoire, permet de mesurer la taille tumorale, d'étudier les berges d'exérèse et donne une orientation diagnostique en fonction de l'aspect de la lésion(MOMBELLI, 2014).

Prélèvements anatomopathologiques :

Plusieurs sortes de prélèvements peuvent être réalisées : les cytoponctions, les microbiopsies et les macrobiopsies.

a. La cytoponction:

S'effectue avec des aiguilles de 20 à 25 G selon le type d'image, le volume du sein, la profondeur de la lésion et les habitudes du praticien. De faible coût et de réalisation facile pour une équipe entraînée, elle est particulièrement indiquée pour le drainage des kystes et des abcès. De plus, elle est d'une grande aide dans la surveillance des seins opérés, irradiés où des rétractions secondaires au traitement sont bien difficiles à différencier d'une reprise évolutive. Les faux positifs sont rares (<1%) et les faux négatifs variables selon les séries (2 à 5%). Les limites de la cytoponction sont les prélèvements insuffisants, fréquents pour les 33 opérateurs peu expérimentés, les faux négatifs, les difficultés parfois rencontrées à distinguer le bénin du malin. Le caractère in situ ou infiltrant des cancers ne peut jamais être affirmé.

Les biopsies ont l'avantage de ramener une « carotte » tissulaire sur laquelle peut être effectué un diagnostic histologique, avec précision du type tumoral, du caractère infiltrant, une recherche de multifocalité et de facteurs prédictifs et pronostiques.

Lors de la découverte d'une anomalie au cours d'une échographie et/ou d'une mammographie, une biopsie est réalisée sous anesthésie locale à l'aide d'une aiguille guidée, dans le sein, jusqu'à l'anomalie grâce à un appareil de radiologie ou d'échographie(MOMBELLI, 2014).

b. La micro-biopsie:

Est le prélèvement le plus courant, il est effectué avec une aiguille de 3 à 5 mm. Cette technique présente des limites pour le diagnostic des lésions infra-cliniques en raison de prélèvements insuffisants(MOMBELLI, 2014).

c. La macro-biopsie:

Peut alors être indiquée, effectuée avec une aiguille de 5 à 10 mm, elle est désormais la technique de référence en ce qui concerne les micro calcifications afin d'éviter le recours aux biopsies chirurgicales (**MOMBELLI,2014**).

IV-2- Les symptomatologie

Le cancer du sein est en général asymptomatique dans ses stades précoces et 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) que l'on peut découvrir à partir de 1 cm de diamètre environ, nodule plus ou moins profond, dur, habituellement non douloureux. Mais toute anomalie récente doit également attirer l'attention:

- *une fossette ou une ride creusant la surface du sein.
- *un aspect de "peau d'orange".
- *une déformation du mamelon le rétractant vers l'intérieur.
- *un aspect eczémateux du mamelon, qui devient rouge, croûteux ou érodé.
- *un écoulement du mamelon, surtout s'il est sanglant ou noirâtre.

La constatation d'un de ces signes impose une consultation médicale sans retard. Le médecin juge des examens complémentaires si nécessaires. Si le cancer n'est pas diagnostiqué dès l'apparition des premiers symptômes, la tumeur peut grossir et se propager vers d'autres parties du corps, entraînant ainsi d'autres symptômes dits plus 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 (**Klervineven, 2012**).

IV-3- Dépistage du cancer du sein

Un dépistage consiste à détecter un cancer avant qu'il ne soit palpable ou qu'il ne traduise par un signe anormal comme une modification de la peau ou du mamelon(HAMMOUCHE, 2016).

Détecter tôt certains cancers permet de mieux les traiter en proposant des traitements moins lourds et qui offrent plus de chances de guérison. Le but du dépistage est de détecter parmi des personnes a priori non malades celles qui présentent des anomalies susceptibles d'être cancéreuses ou d'évoluer en cancer afin de les traiter rapidement(HAMMOUCHE, 2016).

L'examen utilisé pour dépister un cancer du sein est une mammographie (radiographie) des seins. Une mammographie détecte des anomalies de petite taille, dont certaines seulement se révéleront être un cancer. Ces anomalies sont parfois détectées même si l'examen clinique est anormal. Si une anomalie est découverte, le médecin prescrit des examens complémentaires (mammographie complémentaire, échographie, ponction et éventuellement biopsie) afin de confirmer ou d'éliminer le diagnostic du cancer(HAMMOUCHE, 2016).

Le dépistage doit concerner toutes les femmes, notamment après la ménopause ; il fait appel à:

- * La palpation mammaire annuelle systématique au cours des consultations chez le médecin traitant ou le gynécologue (HAMMOUCHE, 2016).

- * La mammographie bilatérale tous les deux ans après 45 ans, voire plutôt et à un rythme annuel chez les femmes à risque (cliché simple médio latéral oblique : méthode de tabar, ou plutôt deux clichés). Ne pas omettre de dire aux femmes d'apporter leurs mammographies antérieures, l'interprétation de certaines images n'étant possible qu'en fonction de leur évolutivité (HAMMOUCHE, 2016).

- * L'autopalpation : de façon schématique, les signes en faveur de la malignité à la mammographie sont une opacité dense spéculée, avec un halo clair et la présence de micro calcifications fines et groupées. L'interprétation des clichés demande toutefois une grande expérience. Le dépistage au moyen de campagnes de masse a prouvé son efficacité et devrait permettre un gain de l'ordre de 25 à 30 % sur la mortalité. Ces campagnes sont organisées par les Caisses primaires d'assurance maladie de chaque département (HAMMOUCHE, 2016).

Chapitre v:
Traitement de cancer du
sein

V-Traitement**V-1-Chirurgie**

Pendant longtemps la chirurgie est demeurée la seule arme thérapeutique disponible, mais depuis de nombreuses années elle est complétée par d'autres outils thérapeutiques. Le traitement chirurgical par tumorectomie ou mastectomie avec curage axillaire est indiqué dans la majorité des cas, associé ou non à la radiothérapie, à la chimiothérapie ou à l'hormonothérapie. La chirurgie a aujourd'hui encore deux objectifs essentiels :

*D'abord enlever la tumeur du sein pour supprimer le danger qu'elle représente par son développement local et par sa migration possible vers d'autres cellules.

*Permettre l'examen microscopique de la tumeur pour confirmer le diagnostic et caractériser la tumeur.

Pendant de nombreuses années la chirurgie du sein consistait, le plus souvent, en une exérèse tumorale large, principalement parce que la théorie prévalente était celle d'une évolution cancéreuse basée sur une propagation de proche. Les résultats de certaines études récentes ont mis en avant qu'il n'existe pas de différence de survie entre d'une part chirurgie radicale, et d'autre part, traitement conservateur avec irradiation. De plus le taux de rechute locale est comparable dans les bras « mastectomie » et « radiothérapie post-traitement conservateur mammaire ». C'est pourquoi, de nos jours, les recommandations vont dans le sens d'une chirurgie conservatrice suivie d'une radiothérapie du sein. Il existe évidemment certaines contre-indications à ce type de traitement : la taille, la situation ou le caractère évolutif de la tumeur en sont les principales (Figure 15) (GALLON,2012).

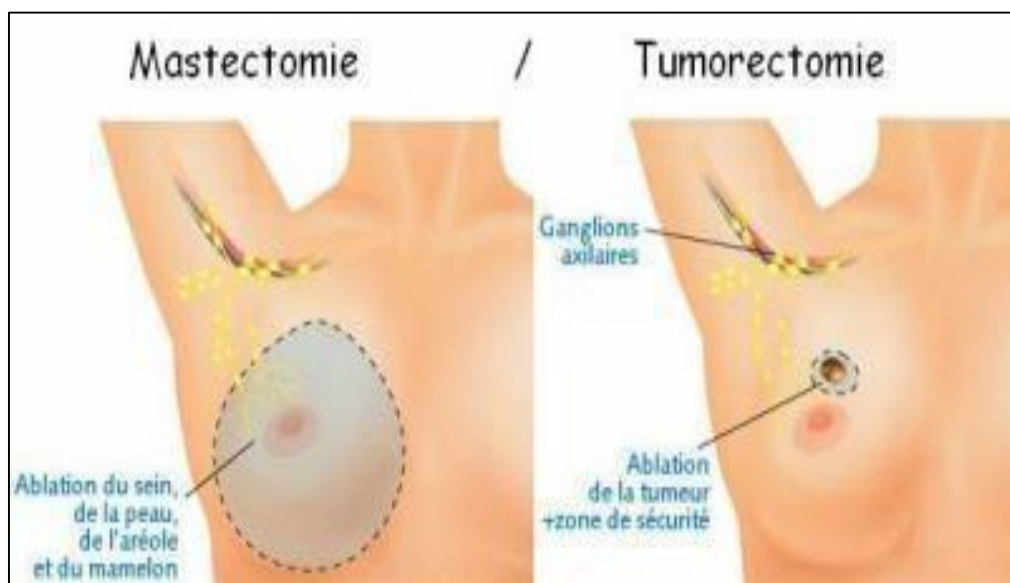


Figure 15: Tumorectomie et Mastectomie (Couturaud *et al.*, 2011).

V-2-Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement locorégional des cancers. Elle consiste à utiliser des rayonnements (on dit aussi rayons ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier (**André, 2007**). Les rayons X ont été découvertes par le physicien allemand Röntgen en 1895, les premières applications sont liées à la capacité de ces rayons à traverser le corps tout en étant plus ou moins freinés selon les tissus traversés. Les applications sont la radioscopie et la radiographie dans le cadre du diagnostic médical (**Gras, 2015**). D'après (**Gras, 2015**), les radiations ionisantes comprennent :

- * Les rayonnements électromagnétiques (photons) de haute énergie (rayons X, rayons gamma) qui ont la capacité de traverser aisément les tissus humains et de déposer leur énergie en profondeur.
- * Des particules chargées (électrons, atomes ionisés) ou non chargées (neutrons) animées d'une vitesse élevée, du même ordre de grandeur que celle de la lumière.

V-3-Hormonothérapie

À la fin du 19^e siècle, le chirurgien Sir George T. Beatson fut le premier à procéder à une ovariectomie pour traiter le cancer du sein métastatique. Jusqu'en 1950, la thérapie endocrinienne utilisée pour empêcher les récurrences suite à un cancer du sein se caractérisait uniquement par l'ablation complète des ovaires. Ce n'est qu'après cette date que les agents anti-hormonaux sont devenus disponibles pour prévenir les récurrences du cancer du sein. (**Abeloff et al., 2008**).

Diminuant les concentrations d'hormones ou en bloque la production, ce qui cause le ralentissement de la croissance des cancers hormono-dépendants ou leur élimination. Elle prévient donc les récurrences de cancers précoces et avancés en neutralisant l'effet des hormones sur les cellules cancéreuses. L'hormonothérapie est plus bénéfique pour les femmes dont les cancers portent des récepteurs hormonaux d'œstrogènes et de progestérone. Dans 90 % des cas, les femmes ménopausées ont des récepteurs hormonaux contrairement à 50 à 60 % des femmes préménopausées. Les agents anti-hormonaux les plus souvent utilisés chez les femmes atteintes d'un cancer du sein précoce sont les anti-œstrogènes ou les modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogène (SERM – selectiveestrogen-receptormodulators), ainsi que les inhibiteurs aromatiques (aromataseinhibitors). Le tamoxifène, un anti-œstrogène, se fixe aux récepteurs d'œstrogènes des cellules pour bloquer la croissance des tumeurs. Les inhibiteurs aromatiques, soit l'Arimidex, le Femara et l'Aromasin, empêchent l'enzyme aromatase de convertir l'androstane-dione en estrone. Le choix d'agents antihormonaux dépend du type de récepteurs, de l'état de ménopause de la femme et de sa densité osseuse. Ils

sont administrés sous forme de comprimés, une fois par jour après la radiothérapie. La durée de la prise de ces agents varie de deux à cinq ans (**Abeloff et al., 2008; Burstein et al., 2008; Chap et al., 2001; Chapman et Moore, 2005; Gonzalez-Angulo et al., 2006; Hayes, 2007; Saglier, 2005**).

V-4-Chimiothérapie

La chimiothérapie consiste en l'administration intraveineuse ou bouche de molécules chimiques cytotoxiques détruisant les cellules cancéreuses. Son but est d'éradiquer les micro métastases et les éventuelles cellules tumorales non détectables s'étant échappées de la tumeur primitive. Ceci fait diminuer le risque de récurrence de 5 à 50%, le cancer du sein étant l'un des cancers les plus chimio sensibles. Ces anticancéreux agissent en inhibant la synthèse de l'ADN ou en induisant des lésions irréversibles de l'ADN qui aboutissent à la mort cellulaire et à l'inhibition de la division cellulaire. La chimiothérapie est active sur les cellules tumorales à croissance rapide comme beaucoup de types de cellules cancéreuses mais aussi comme beaucoup de cellules saines à renouvellement élevé. C'est pour cela qu'elle présente de nombreux effets indésirables (toxicité digestive, toxicité hématologique, troubles des phanères...)(**Razali, 2018**).

Selon le temps d'administration (avant ou après l'acte chirurgical) et l'objectif, on distingue 4 types de Chimiothérapie :

- Chimiothérapie adjuvante : réalisée après l'acte chirurgical.
- Chimiothérapie néo-adjuvante : réalisée avant l'acte chirurgical.
- Chimiothérapie dans le cadre d'une récurrence du cancer du sein.
- Chimiothérapie palliative : l'objectif est non curateur dans ce cas vu le stade avancé du cancer(**Razali, 2018**).

a. Chimiothérapie adjuvante

Il s'agit d'une chimiothérapie réalisée après geste chirurgical afin d'éliminer le maximum de cellules cancéreuses restantes. Selon la méta-analyse d'Oxford de 2005, la chimiothérapie Adjuvante réduit le risque annuel de décès. Une chimiothérapie adjuvante est classiquement recommandée après le traitement chirurgical quand il existe au moins l'un des facteurs péjoratifs suivants :

- Une atteinte métastatique ganglionnaire axillaire.
- Une taille tumorale ≥ 2 cm.
- Un grade histologique élevé (SBR II ou III).
- L'absence d'expression des récepteurs hormonaux.
- Un âge au diagnostic ≤ 35 ans.

- Un indice de prolifération élevé (Ki67 surtout) (**Razali, 2018**).

b. Chimiothérapie néo-adjuvante

C'est une chimiothérapie qui précède l'acte chirurgical. Elle est réalisée en cas de tumeur trop volumineuse afin de diminuer la taille tumorale et permettre une chirurgie conservatrice ou en cas de tumeur inflammatoire. Il n'existe pas de protocole de chimiothérapie néo-adjuvante de référence actuellement et le bénéfice sur la survie, par rapport à la chimiothérapie adjuvante n'est pas démontré. Il s'agit actuellement d'une poly chimiothérapie de 4 à 8 cycles comportant une anthracycline (adriamycine, épirubicine) et/ou un taxane (docetaxel, paclitaxel) selon un schéma séquentiel ou concomitant. Un taxane est à privilégier en cas de triple négatif : RE(-), RP(-) et HER2(-), quel que soit le statut ganglionnaire. Lorsqu'un schéma associant anthracycline et taxane est choisi, l'utilisation séquentielle des taxanes est mieux supportée. Le type de protocoles est à adapter à l'âge physiologique de la patiente (**Razali, 2018**).

V-5-Thérapie Ciblée

a. Trastuzumab (Herceptin®)

Il est utilisé dans le traitement du cancer du sein avec surexpression de HER2. Le Trastuzumab (Herceptin) est un anticorps monoclonal bloquant ce récepteur. Il a d'abord été utilisé en situation palliative. En adjuvant, le trastuzumab administré tous les 21 jours, pendant 12 mois, réduit de moitié le risque de rechute chez les patientes HER2 + et d'environ un tiers la mortalité (**Goldhirsch et al., 2013**).

b. Trastuzumab emtansine (T-DM1)

C'est un conjugué anticorps-médicament (antibody- drug conjugate ADC), est conçu pour inhiber la voie de signalisation de HER2 et délivrer l'agent chimiothérapique DM1 directement à l'intérieur des cellules cancéreuses HER2-positives. Le Trastuzumab emtansine offre à la fois les avantages potentiels du Trastuzumab et le mode unique de libération ciblée de l'agent chimiothérapique, ce qui devrait se traduire par une meilleure efficacité et moins d'effets indésirables. Utilisé en première ligne métastatique ou en cas d'échec au Trastuzumab (Herceptin®) (**Girish et al., 2012**).

c. Pertuzumab

C'est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie spécifiquement à la partie extracellulaire de ErbB 2 au niveau d'une épitope différente de celui de l'Herceptine, à l'inverse de celle-ci il peut inhiber l'hétérodimérisation (ErbB2-ErbB1, ErbB2- ErbB3, ErbB2- ErbB4), il inhibe ainsi la croissance tumorale des tumeurs présentant soit une

expression importante ou modérée de Erb 2. Utilisé soit en néoadjuvant, ou soit en situation palliative associée à la chimiothérapie (**Baselga et al., 2012**).

d. Bevacizumab

Il est utilisé dans le traitement du cancer du sein métastatique en association avec le paclitaxel, en première ligne métastatique. C'est un anticorps monoclonal anti VEGF qui se fixe électivement sur ce facteur de croissance et bloque ainsi la néo- angiogenèse, associé au paclitaxel, ce traitement double le temps de réponse (temps jusqu'à progression de la maladie). En revanche, il n'ya pas d'augmentation du temps de survie (**Bear et al., 2012**).

e. Lapatinib

Il est donné en traitement oral. C'est un inhibiteur intra cellulaire de l'activité de tyrosine kinase des récepteurs HER2 et HER1 (EGFR). Chez les patientes surexprimant HER2, en progression tumoral sous trastuzumab et ayant déjà reçu des anthracyclines et des taxanes, l'association lapatinib-capecitabine double le temps de réponse par rapport à la capecitabine seule, sans bénéfice sur la survie globale (**Robidoux et al., 2013**).

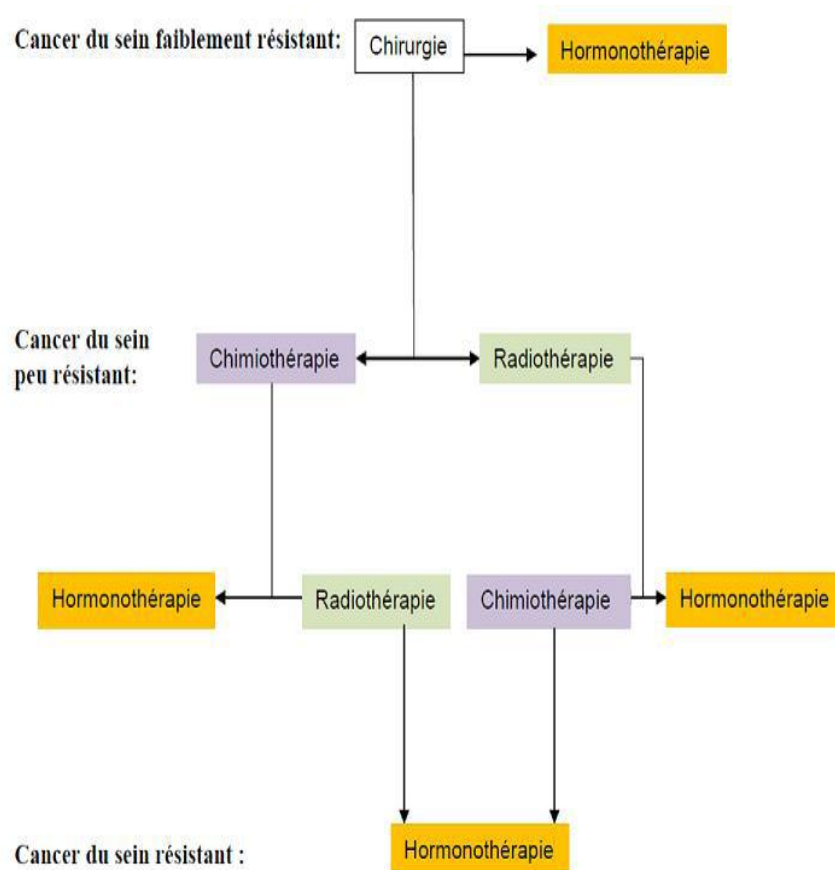


Figure 16: Schéma des différentes stratégies thérapeutiques du cancer du sein (**Tourneau et al., 2013**).

Partie pratique

I-Matériel et méthode

Principe de type

Nous avons mené une étude sur des patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par la chimiothérapie au niveau du service de chimiothérapie du Centre de lutte contre le cancer Rizki Bachir. L'objectif de cette étude est de connaître le nombre des personnes atteints de cancer de sein et leur évolution et d'étudier certains des facteurs de risque à l'origine de cette maladie à travers une contribution à l'étude d'une enquête sur le cancer de sein dans la région d'Eloued.

I-1-Présentation de la région d'Eloued

La Wilaya d'Eloued, l'une de principales oasis du Sahara septentrional Algérien est située au Sud- Est de l'Algérie (**Bessei *et al.*, 2013**), elle a une superficie de 44586.80 km². Elle demeure une des collectivités administratives les plus étendues du pays (**Bouteraa *et al.*, 2015**), avec une population de 791000 habitants (2015) (**Tahraoui *et al.*, 2014**). Souf se trouve à 70 mètres au-dessus du niveau de la mer (**Atallah *et al.*, 2014**). « Souf » est un mot berbère qui à la même signification en arabe que le mot Oued. L'expression "Oued Souf" a donc la particularité de répéter 2 fois le même terme, mais en 2 dialectes distincts. Ces 2 expressions signifiant fleuve en français. Il y a bien un fleuve mais il est souterrain. (**Khechana, 2007**).

La wilaya d'El-Oued compte actuellement 30 communes regroupées en 12 Daïras (**Bella baci *et al.*, 2014**). La Région du Souf est classée à l'échelle nationale comme région à fort potentiel en eau et connue par la très bonne qualité de ces dattes (**Remini, 2013**).

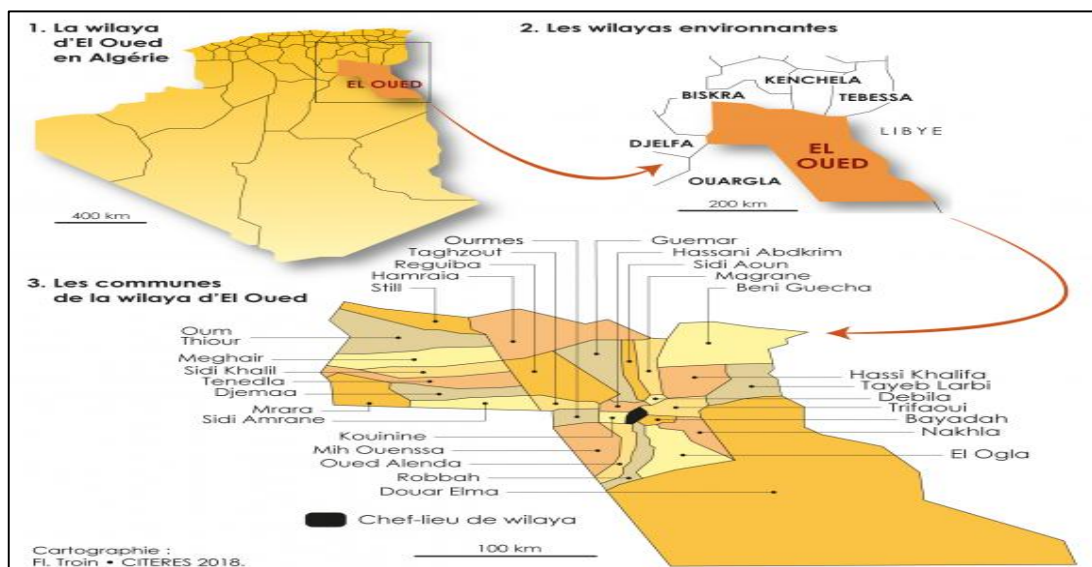


Figure 17: Carte géographique de situation d'El oued.

I-2-Présentation du Centre de lutte contre le cancer Rizki Bachir

Le centre de CAC a été ouvert aux gouverneur en 2018 pour être un ajout important à la wilaya d'El Oued dans le secteur de la santé et pour éliminer la souffrance des patients de se déplacer vers les états voisins pour traitement. Le centre contient également tous les équipements médicaux de pointe pour traiter tous les types de cancers.



Figure18: Centre de lutte contre le cancer Rizki Bachir.

I-3-Présentation de la méthode d'étude

Il s'agit d'une étude statistique de cancer du sein qui a inclus une population de 51 femmes patientes (échantillon).

L'étude est débutée en premier lieu par l'extrait de l'évolution des différents types de cancer dans la région d'El Oued durant la période 2016-2020. Puis nous avons préparé des fichiers pour les remplir à partir des dossiers archivés des patients atteints de cancer.

Enfin, nous avons trié tous les dossiers des patientes atteintes seulement du cancer du sein traité par chimiothérapie au niveau de centre CAC. À travers ces fichiers (Annexe1), nous avons collecté les données (L'âge des malades ; localisation du cancer ; la taille de la tumeur ; Classification de la tumeur ; le type de traitement de chimiothérapie du patient ; nombre des cures; les protocoles utilisés dans traitement) (Annexe2) décrites dans les.

I-3-1-Les critères d'inclusion

- ❖ Patients atteints d'un cancer du sein.
- ❖ Patients résidant dans wilaya d'Eloued.

I-3-2-Age

L'âge des patientes qui représentent l'échantillon d'étude varie entre 16 ans (minimaux), et 81ans (maximale), dont l'âge moyen est de 46ans.

II-Résultat et discussion

II-1-Evaluation de cancer dans wilaya

Les maladies cancéreuses , constituent une problème dans la santé publique on observe ces dernières années une augmentations le nombre des personnes atteints(tableau4).

Tableau 4:Tableau exprimant les statistiques des patients cancéreux dans la région d'el oued.

Année	2016	2017	2018	2019	2020
Sein	106	127	198	180	173
Poumon	45	65	64	78	65
Estomac	17	19	19	17	14
Ovaire	11	13	12	14	10
Prostate	28	32	44	73	48
Foie	5	7	16	28	8
Testicule	2	0	0	2	3
Pancréas	9	19	31	23	25
Rein	9	15	10	8	12
Total	232	297	394	423	358

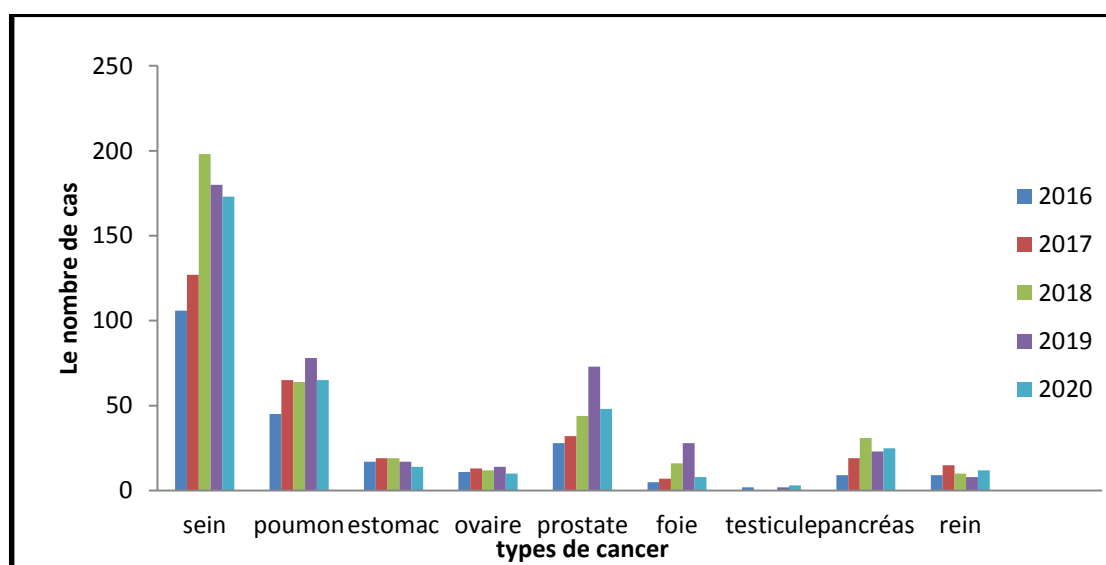


Figure19:L'évolution de certains cancers de 2016 à 2020 à El Oued.

A partir le graphe(figure19), et le tableau 4de l'évolution de certains cancers à El Oued, on note que le cancer de sein présente le pourcentage le plus élevé dans la région d'El Oued. Nous avons étudié le développement de cancer du sein dans ces dernières années (figure 20).

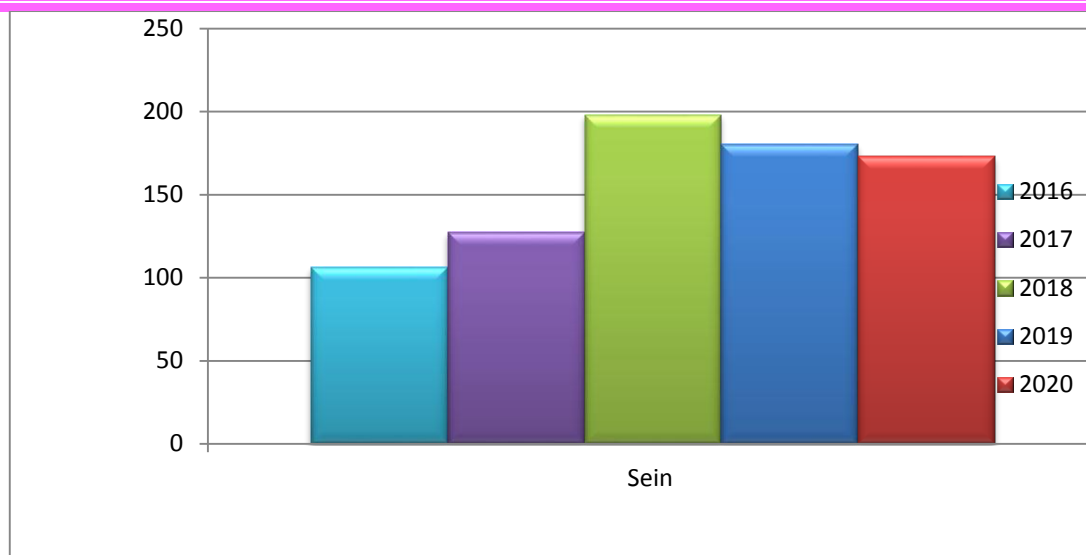


Figure20:Evolution de cancer de sein à El oued(2016-2020).

II-2-Effectif selon les tranches d'âge

Après l'étude statistique des patientes atteintes d'un cancer du sein, nous avons organisé notre population en 07 diapositives, chaque segment correspondant à une période de 10 ans (tableau5) . Voir le tableau 2suivant:

Tableau5:Représentant les tranches d'âge étudiées.

Tranches d'âge	Effectifs	Pourcentage Effectifs	Pourcentage selon les tranches d'âge
16-26	2	4%	4%
26-36	10	20%	76%
36-46	14	27%	
46-56	15	29%	
56-66	7	14%	%14
66-76	2	4%	4%
76-86	1	2%	%2
Total	51	100%	100%

Les tranches d'âge les plus touchées sont trois (26-56), avec une moyenne de 39 cas sur 51cas dont avec un taux de 76% , on remarque que la tranche d'âge qui correspond au moins de cas de cancer est celle des jeunes avec un taux 4%, et des vieux avec un taux 2% (Figure 21).

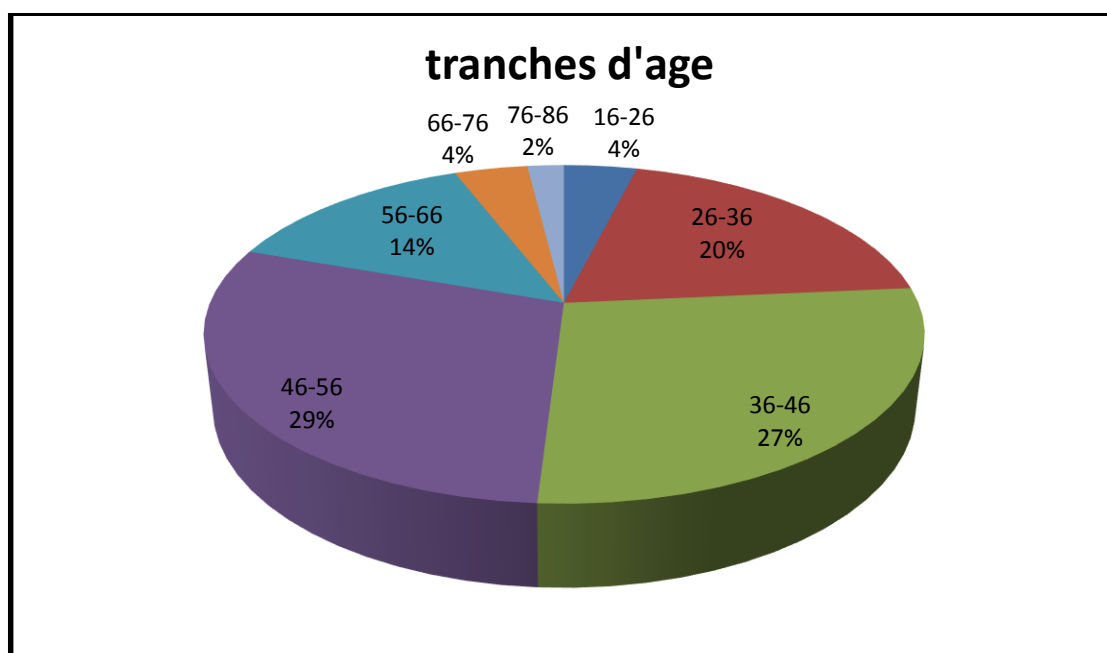


Figure21: Proportions des patients malades selon les tranches d'âge.

Bien que le cancer du sein puisse se développer à tout âge, le risque de le développer augmente avec l'âge. Il double environ tous les 10 ans jusqu'à la ménopause. De plus, elle continue d'augmenter, mais à moins d'intensité(Mcpherson *et al.*, 2000; Merviel *et al.*, 2011).

La durée de vie moyenne du cancer du sein est de 48 ans. Diverses études indiquent des âges moyens de 48, 50 et 49 ans respectivement en Algérie, en Tunisie et au Maroc (Bekouch *et al.*, 2007; Bouzid *et al.*, 2013; Aba Hussain *et al.*, 2010). Ces résultats ne concordent pas avec notre série, où la durée de vie moyenne est de 46 ans. Aussi, entre 20 et 50 ans, le risque de cancer du sein augmente très rapidement, puis ralentit après la ménopause (environ 50 ans) pour se stabiliser après 80 ans (Macpherson *et al.*, 2000). Cela est cohérent avec les résultats de notre étude, où le groupe d'âge le plus touché a pris des femmes âgées de 46 à 56 ans.

II-3-Répartition selon la taille

La taille tumorale est comprise entre 12 et 0.3 cm, et la taille tumorale moyenne était de 2.9 cm. Les résultats montrent que seulement 49 % des patientes avaient une tumeur dont la taille était inférieure ou égale à 2 cm, la majorité des tumeurs 51% avaient un diamètre supérieur à 2 cm (Figure22).

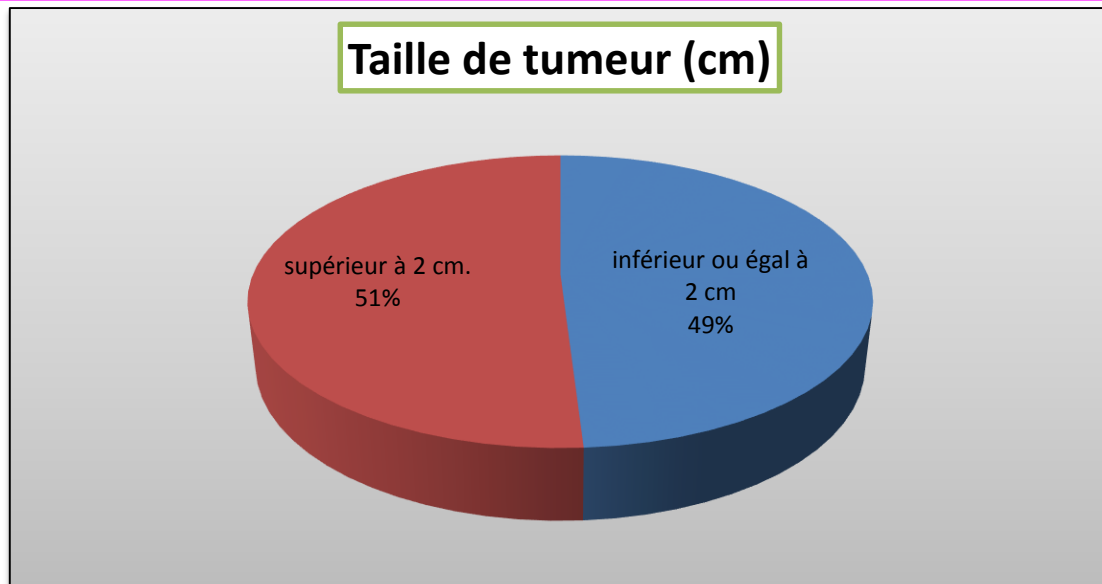


Figure22: Proportions des patients selon la taille de tumeur.

II-4-Répartition selon la classification de la tumeur

Selon la classification de la tumeur, nous remarquons que 25 individus soit 49% ont une tumeur de taille inférieure ou égale à 2 cm (T1) , et 20 cas à une tumeur de taille comprise entre 2 et 5 cm (T2) soit 39%, et 3 cas de deux classe T3et T4 qui est la classe la plus moins 6% (Figure23).

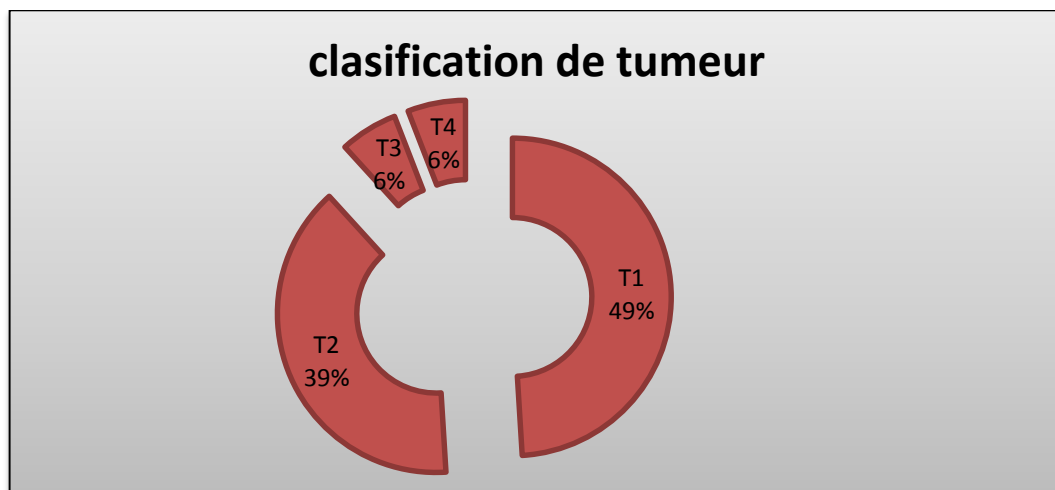


Figure 23: Proportions des patients selon la classification de tumeur.

II-5- Répartition selon localisation de tumeur

Dans la présente étude, la distribution était plus élevée puisque 57% des cancers du sein étaient localisés dans le sein droit et 41% dans le sein gauche. Les 2% restants sont au niveau des seins bilatéraux. Notre étude diffère grandement de certaines publications telles que (Sahraoui *et al.*, 2017) qui ont rapporté que le sein gauche est le plus touché avec 53%. Par

conséquent, cette simple différence entre les études confirme que le cancer du sein peut toucher n'importe quel sein et qu'il affecte rarement les deux seins (Figure 24).

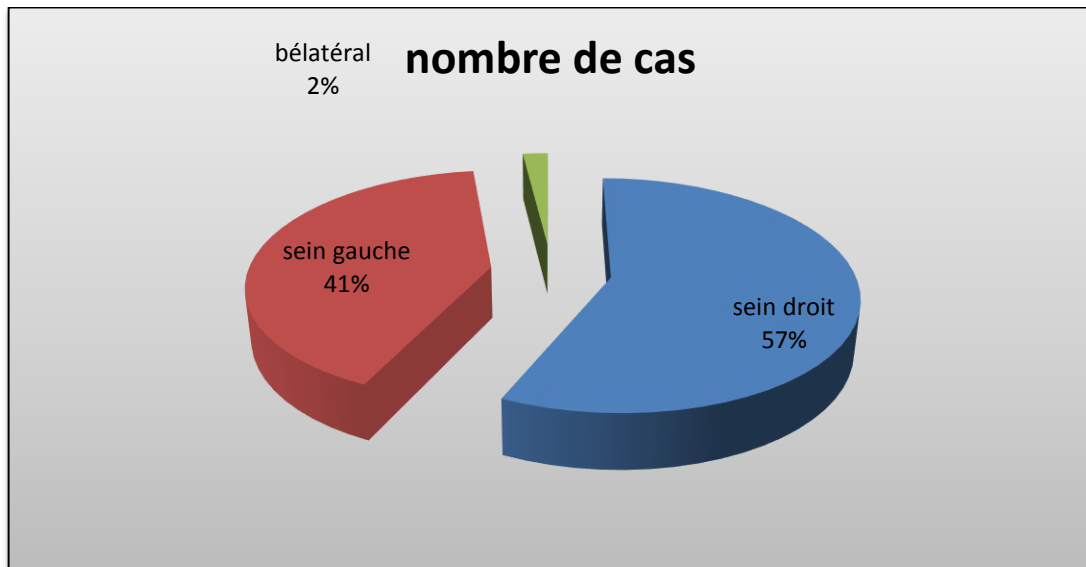


Figure24: Proportions des patients selon localisation de tumeur.

II-6- Traitement du cancer du sein dans la wilaya d'El oued

Au niveau de la wilaya d'El oued, deux traitements sont pratiqués contre le cancer du sein, il s'agit de la chimiothérapie, et la radiothérapie, Le médecin spécialiste programme pour chaque patiente un certain nombre de séances, mais nous avons concentré cette étude sur des patientes traitées par la chimiothérapie Il existe 2 modalités d'administration de la chimiothérapie adjuvante et néo adjuvante diviser à nombre des cures(tableau 6) (Figure 25).

II-6-1- Répartition selon type de chimiothérapie

Tableau 6: Répartition selon type de chimiothérapie.

Type de chimiothérapie	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Adjuvante	23	45%
Néo adjuvante	28	55%

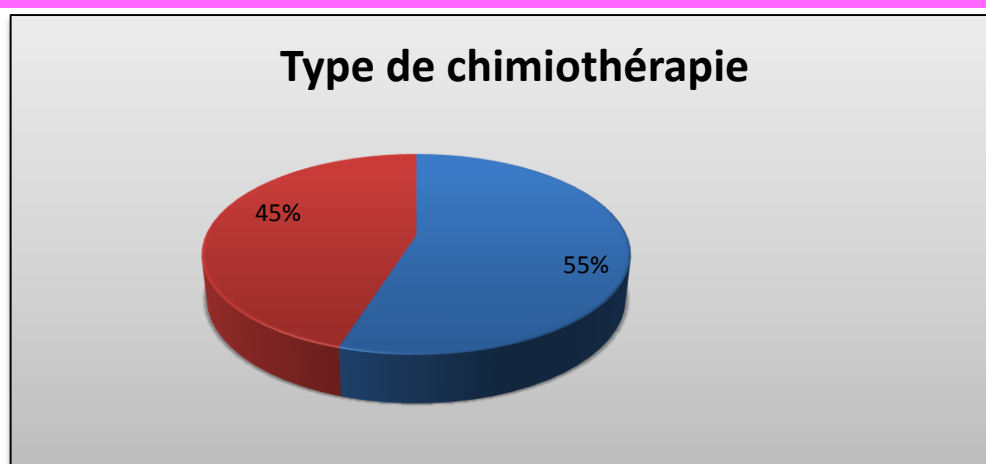


Figure 25: Proportions des patientes selon type de chimiothérapie.

II-6-2-Nombres des cures de chimiothérapie

Tableau 7: Le nombre des cures.

Nombre des cures	Effectif	Pourcentage
04	22	43%
06	19	37%
08	4	8%
12	1	2%
14	1	2%
15	1	2%
18	3	6%
Totale	51	100%

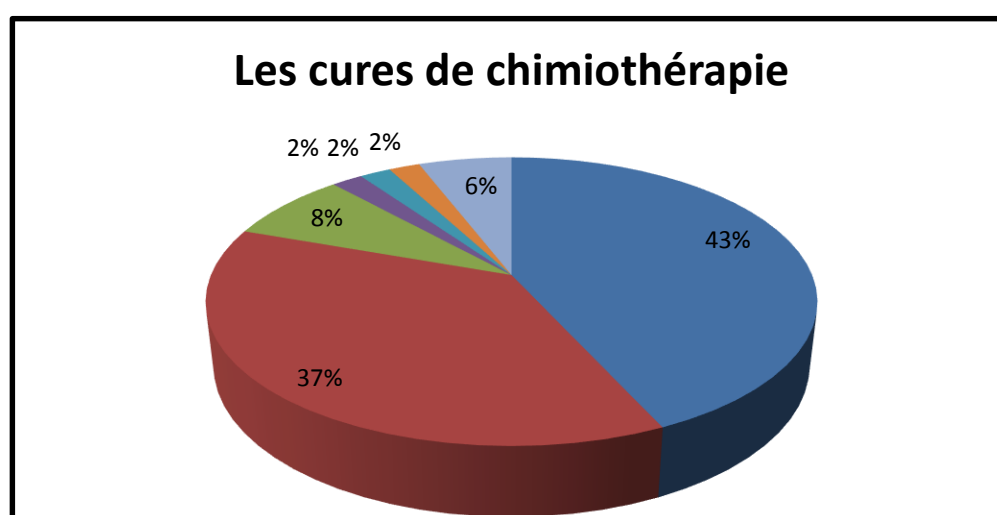


Figure 26: Proportions des patients selon le nombre des cures.

La chimiothérapie ou les thérapies ciblées ont pour objectif de détruire les micrométastases, de diminuer le risque de récurrence et décès et d'augmenter la survie globale

(Alleman *et al.*, 2010). Les traitements adjuvants et néo adjuvants ont permis à la chirurgie de conforter son rôle de traitement curatif dans le cancer du sein (Zongo *et al.*, 2015). 43% des patientes ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante ou néoadjuvante ont reçu 06 cures. Une chirurgie adéquate couplée avec les traitements adjuvant et/ou néoadjuvant permet de guérir 80% des cancers du sein au stade 1 (Zongo *et al.*, 2015), une bonne réponse à la chimiothérapie néoadjuvante avec régression importante de la masse tumorale.

II-6-3- Quelques protocoles chimiothérapie et les effets secondaires:

Médicaments utilisés en chimiothérapie, en thérapie anticancéreuse ou cytotoxique pour détruire les cellules cancéreuses. De nombreuses femmes atteintes d'un cancer du sein reçoivent une chimiothérapie. Votre équipe de soins de santé tiendra compte

de votre type de cancer du sein et de vos besoins particuliers au moment de décider quels médicaments de chimiothérapie, leurs doses et comment les administrer. Il est administré toutes les 3 semaines, Parfois toutes les deux semaines, la plupart du temps par une aiguille insérée dans une veine, et parmi ces médicaments nous mentionnons : CEF (ou FEC) – cyclophosphamide (sous forme de pilule), épirubicine (Pharmorubicin) et 5-fluorouracil, EC – épirubicine et cyclophosphamide, docétaxel et cyclophosphamide, TC – paclitaxel et cyclophosphamide, AC (Doxorubicine-cyclophosphamide) (Annexe 3).

Ces médicaments ont plusieurs effets secondaires notamment : perte, diarrhée, constipation Fatigue, perte d'appétit, aménorrhée induite par le traitement, changements cognitifs, dommages au système nerveux, troubles de la fertilité.

Conclusion et perceptive

Le cancer du sein est le type de cancer le plus courant chez les femmes, affectant toutes les régions du monde des pays de l'ouest aux pays de l'est jusqu'à l'Afrique du Nord en passant par l'Algérie et à tous les âges de la puberté à la ménopause. Au terme de notre étude, nous pouvons conclure que, le cancer du sein occupe la première place de notre série par rapport aux autres cancers avec 48% du niveau de CAC pour 2020. L'âge est un facteur important qui cause le cancer du sein car il affecte principalement les femmes ménopausées. L'âge moyen des patients de notre population d'étude était de 46 ans [16-81 ans]. La tranche d'âge la plus touchée est celle de [26 -56 ans] avec un taux de 76%.

Il existe de nombreux traitements tels que les traitements hormonaux, chirurgicaux, la chimiothérapie et la radiothérapie, et dans notre étude nous avons ciblé les patientes traitées par la chimiothérapie, mais cette dernière a de nombreux effets sur la physiologie de patiente et ainsi que leur psychologie.

Dans la région d'El-Oued, malgré sa forte incidence, la sensibilisation au cancer du sein reste limitée et les campagnes de dépistages ne sont pas régulièrement établies. C'est pour cela comme des perspectives, nous suggérons la mise en place de campagnes de sensibilisation et de dépistage dans toutes les régions, ce qui pourrait éventuellement permettre non seulement d'informer la population sur cette maladie mais aussi d'abaisser très significativement le taux de mortalité en effectuant des diagnostics précoces et l'élaboration de nombreuses stratégies pour lutter contre cette terrible maladie.

Référence bibliographique

Référence bibliographique

1. **Aba hussain H, Lalya I, El M'rabet F Z, Ismaili N, Razine R, Tazi MA, M'Rabti H, El Mesbahi O, Benjaafar N, Abouqal R et al:** "Breast cancer in moroccan young".
2. **Abeloff, M. D., Wolff, A. C., Weber, B. L., Zaks, T. Z., Sacchini, V., et McCormick, B.** (2008). Cancer of the breast. Dans M. D. Abeloff, et al. (Éds.); *Abeloff's Clinical Oncology*(4thedition) (pp. 1875-1934). Philadelphia, PA : Churchill Livingstone Elsevier.
3. **Alleman.I,** Couvert-Mullot.H,Béranger.C,Gisserot.O.Prise en charge du cancer du sein en cas de récepteurs hormonaux négatifs.*Le Pharmacien hospitalier* 2010;45:25-32.
4. **ANDRE CO.,** 2007 Jean-Pierre GE. Guide des Procédures de Radiothérapie Externe. Société Française de Radiothérapie Oncologique.
5. **Atallah, M., Ben haoua, D., Tliba, A et Zine, N.** (2014) . Les arbres fruitiers dans la région d'El Oued situation et perspective de développement). Memoire de Licence Académique en science biologique non publié. Universite Echahid Hamma Lakhdar d'El-Oued. El-Oued- Algérie.
6. **Ayse BICAR,"** Le cancer du sein chez la jeune femme et sa prise en charge", Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie , Université de Limoges ,Année 2018,p:59-62.
7. **Baselga J, Cortés J, Kim S, Im S, Hegg R,Hyuck Y et al.** «Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer.» *The new england journal of medicine*, 2012: : 366(2)109-119.
8. **Bastian D.;**Développement et anatomie du sein normal. In:Espie M. et GORINS A. editors. *Le sein du normal au pathologique*. ESKA 2001 ; 40-60.
9. **Bear HD, Tang G, Rastog P, et al.** «Bevacizumab Added to Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer.» *The New England Journal of Medicine*, 2012: 366-370.
10. **Bekkouche Z, Kahia-Tani. S, Ben Ali F.** «Evaluation du statut HER2 dans les carcinomes mammaires ». *Forum de cancérologie de la société française du cancer*.2007. Eurocancer.women: a retrospective study». *BMC research notes* 2010, 3:286.
11. **Belkacem Souhila Hacherfi:** Recherche de mutations récurrentes sur le gène BRCA1 impliqué dans la prédisposition au cancer du sein héréditaire chez des jeunes

- patientes de l'ouest Algérien. Mémoire de Magister en science biologique, université d'Oran, 2011.
12. **Bella baci, K., Boukhezza, S., Dahdi, A & Hafri, M.** (2014). Les pratiques d'agricoles et risque de pollution aquifère dans la région de Oued Souf). Memoire de Licence Académique en science biologique non publié. Universite Echahid Hamma Lakhdar d'El- Oued. El-Oued-Algérie.
 13. **Bessei, O.; Ferhat, I.; Himeur, H & Remha, I.** (2013) . Contribution à l'étude de l'évolution du cancer du sein dans la région d'El-Oued.). Memoire de Licence Académique en science biologique non publié. Universite Echahid Hamma Lakhdar d'El-Oued. El-Oued-Algérie.
 14. **Betsy A. Kohler, Recinda L. Sherman, Nadia Howlader, Ahmedin Jemal,A. Blythe Ryerson, Kevin A.** «Annual Report to the Nation on the Status of Cancer,1975–2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State.» *JNCI J Natl Cancer Inst* , 2015: 107(6): djv048.
 15. **Bissan Mahomed,** CANCER DU SEIN : ASPECTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES DANS LE SERVICE DE CHIRURGIE « A » DU CHU DUPOINT G, NP, Thèse: Médecine, BAMAKO, 2007, P: 8- 39.
 16. **Boisserielocroix M, Boulton G, Lebie Michal N,** écoulement mamelonnaires : diagnostic sénologique – Breast discharge , evaluation and diagnosis (2006).
 17. **Boudiaf, A.** (2014). Plan National Cancer Ministre 2015-2019, Nouvelle vision stratégique centrée sur le malade de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière. Algérie.
 18. **Bouteraa, S.; Drid, I.; Khezzane, D & Lammara, R.** (2015). Contribution à l'étude de la qualité Physico-chimique et bactériologique de l'eau des quelques zones humides d'oued souf (cas : SOUG LIBYA, STEP KOUININE, CHOTT HALOFA)). Memoire de Licence Académique en science biologique non publié. Universite Echahid Hamma Lakhdar d'El- Oued. El-Oued-Algérie.
 19. **Bouzaïd N, Lahmar R, Tebra S, Bouaouina N.** « Cancer du sein chez la femme jeune de moins de 35 ans en Tunisie: étude rétrospective à propos de 124 cas». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2013, **41**(6):356-360.
 20. **Brettes P, Bergerat P,** diagnostiquer une tumeur de sein, cancérologie Clinique 75-oncohématologie, (2005) ; 23:238-243.
 21. **Brinton, L.A., Richesson, D., Leitzmann, M.F., Gierach, G.L., Schatzkin, A., Mouw, T., Hollenbeck, A.R., Lacey, J.V.**(2008): Menopausal Hormone Therapy and Breast Cancer Risk in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. *Cancer*

- Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol. Vol 17: 3150–3160.
22. **Burstein, H. J., Harris, J. R., et Morrow, M.** (2008). Cancer of the breast. Dans V. T. De Vita, et al., (Éds.), *Cancer Principles & Practice of Oncology*, (vol 2), (8th edition) (pp. 1606-1654). Philadelphia, PA : Wolters Kluwer.
 23. **Camilo A, Thomas R,** paris ; memopathologie(2010).
 24. **Chap, L. I., Barsky, S. H., Bassett, L. W., et Haskell, C. M.** (2001). Natural history and pretreatment assessment. Dans C. M. Haskell (Éd.), *Cancer treatment*(5th edition) (pp.507-532). Philadelphia, PA : W. B. Saunders Company.
 25. **Chapman, D. D., et Moore, S.** (2005). Breast cancer. Dans C. H. Yarbrow, et al. (Éds.), *Cancer Nursing: Principles and practice* (6th edition) (pp. 1022-1088). Sudbury, MA : Jones and Bartlett Publishers.
 26. **Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, et al.** Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk, *JAMA* 2011; 306: 1884-90
 27. **Chiquette, J., Hogue, J.-C.(2014)** :La sénologie au quotidien les défis mammaires en pratique courante. CHU Qué. - Cent. Mal. Sein Deschênes-Fabia - Hôp. St-Sacrement.
 28. **Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer:** Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002, 360: 187-195.
 29. **Couturaud B., Fitoussi A., Delay A., Lntierl L.** Chirurgie du cancer du sein. *Health Sciences* 2011; 24 : 2-9.
 30. **COWIN P; ROWLANDS TM, HATSELL SJ.** Cadhérines and catenins in breast cancer. *Curr Opin Cell Biol* 2005; 17: 499-508.
 31. **Cui T, Miller AB, Rohan TE.** Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study, *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100: 293-9.
 32. **Davidson, N.,** 2013.-Cancer du sein et maladies mammaires bénignes *Cecil. Medicine Cancérologie*. 7:25PM.
 33. **Desantis CE, Fedewa SA, Sauer AG, Kramer JVK, Smith RA, Jemal A, et al.** «Breast Cancer Statistics, 2015: Convergence of Incidence Rates Between Black and White Women.» *CA CANCER J CLIN*, 2016: 66:31–42.
 34. **DILHUYDY J-M, BUSSIERES E, ROMESTAING P.** La radiothérapie du sein et de la paroi thoracique : les volumes à traiter *Cancer/Radiother* 2001; 5:550-9.

35. **DUFFY MJ.,MAGUIRE TM.,HILLA.,MC DERMOHE.,O'HIGGINS N.,**Metalloproteinase: role in breast carcinogenesis ,invasion and metastasis. *Breast Cancer Res* .2000;2:252-257.
36. **Elamrani amal, Khyatti meriem, Benhassou mustapha, Attalleb mohamed, Ennaji moulay mustapha,**’’cancer du sein : Données Actuelles ‘’ ScienceLib Editions Mersenne : Volume 5 , N° 131124 ,2013.
37. **Elston CW, Ellis IO.** (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 19: 403-410.
38. **Fattaneh A, Tavassoli MD,** Tumors of the mammary gland. Armed forces institute of pathology (1992).
39. **Feitelson, M.A., et al.,** Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets. *Semin Cancer Biol*, 2015. 35 Suppl: p. S25-54.
40. **Ford D, Easton DF, Stratton M, et al.** Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62 : 676–89.[\[Google Scholar\]](#)
41. **Fournier, A., Touillaud, M., Clavel-Chapelon, F.(2008):**Facteurs de risque de cancer du sein. 30° Journ. Société Fr. Sénologie Pathol. Mammaire Journ. Baule FRA 2008-11-05 Prév. Cancer Sein Mythe Ou RéalitéBreast Cancer Prev. Myth Real.
42. **GALLON E,** (2012), « Cancer du sein et sentiment de guérison : impact de l’hormonothérapie lors de l’après-cancer chez la femme ménopause », De l’Université Aix-Marseille I.
43. **Ganiy OA and Ganiyu AR .** «Epidemiology of Breast Cancer in Europe and Africa.» *J Cancer Epidemiol*, 2012: 915610.
44. **GARBAY JR.** Anatomie du sein et de la région axillaire. In : Cancer du sein : chirurgie diagnostique curatrice et reconstructrice. Paris : McGraw-Hill, 1991 : 6-24.
45. **GARBAY R.**Anatomie à l’usage des radiologues ;2008 ;p1-34.
46. **GEFFROY Marine ,**" TRAITEMENT CHIRURGICAL DES RECIDIVES MAMMAIRES APRES TRAITEMENT CONSERVATEUR INITIAL DU CANCER DU SEIN",THÈSE pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MÉDECINE, UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY , année 2010.
47. **Girish M, LuIan E, KropCharles L, VogelHoward A et al.** «Clinical pharmacology of trastuzumab emtansine (T-DM1): an antibody–drug conjugate in development for the treatment of HER2-positive cancer.» *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2012: :69(5)1229–1240.

48. **Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, Azambuja E, Procter M, Thomas M** . «2years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial.» the lancet, 2013: :382(9897)10211028.
49. **Gonzalez-Angulo, A. M., Buzdar, A. U., et Hortobagyi, G. N.** (2006). Dans G.Bonadonna, et al. (Éds.), *Texbook of Breast Cancer: A clinical guide to therapy*(3rdedition) (pp. 177-204). London, England : Taylor & Francis.
50. **Gouadfel Kahina et Badis Kheireddine**, contribution à l'évaluation des nouveaux facteurs pronostique du cancer du sein et étude rétrospective sur une durée de 3 années, mémoire de master en science biologique, Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou. 2012-2013.
51. **GRAS L.**, (2015) radiothérapie des cancers du sein, service de radiothérapie, centre oscar Lambert, Lille.
52. **HabourNouarNarimane**,Etude épidémiologique et anatomopathologique du cancer du sein dans l'ouest algérien et recherche de quelques facteurs de risques. Oran essenia, **2007**, P: 81 -44 .
53. **HAMMOUCHE Fahima,HAMMICHE Lamia**," La qualité de vie chez les femmes atteintes du cancer du sein opérées", Mémoire de fin de cycle, Université Abderrahmane mira de Bejaia,(2016),p:18-19.
54. **HANAHAN D.and WEINBERG RA**;the hallmarks of cancer .Cell 2000,100:57-70.
55. **Hayes, D. F.** (2007). Follow-up of patients with early breast cancer. The New England Journal of Medicine, 356(24), 2505-2513.
56. **Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A.** Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001; 12 : 491–500. [\[Google Scholar\]](#)
57. **Holland A** , ductal carcinome in situ: A proposal for a new classification. *Semin diagn pathol* ; (**1994**).11 :167-180.
58. **JABA Siham**," CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME JEUNE Facteurs de risque et prévention (A propos de 23 cas)", FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT, ANNEE : 2016,**page7-8**.
59. **Julie Lecarpentier**, " Etude des facteurs modificateurs du risque de cancer du sein des femmes à risque génétique élevé ", Santé publique et épidémiologie. Université Paris Sud - Paris XI, 2012.
60. **Kamina P.** : Anatomie gynécologique et obstétricale. Paris; Maloine; 1984; P459; 469; 471-476; 513.

61. **Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., Starosławska, E.(2015):** Breast cancer risk factors. *Przegląd Menopauzalny Menopause Rev.* Vol 14: 196–202.
62. **Khechana, S.(2007).** Etude de la gestion intégrée des ressources en eaux dans la vallée de Oued-Souf (Sud-Est algérien). Mémoire de Magister en Hydrogéologie non publié, Université Badji Mokhtar Annaba p 4-3 volume 131p.
63. **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.
64. **Kristen A. Ban and Constantine V. Godellas,** Epidemiology of breast cancer, Department of Surgery, Loyola University, USA; 2014: 1055-3207/14/ Elsevier inc.
65. **Lakhani, S.R,Ellis.I.O.,Schnitt, S.J, Tan, P.H, van de Vijier, M.J. (2012).**WHO Classification of tumors, volume 4.
66. **Layde PM, Webster LA, Baughman AL, et al.** The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *J Clin Epidemiol* 1989; 42 : 963–73. [[Google Scholar](#)]
67. **Macon, M.B., Fenton, S.E.(2013) :**Endocrine Disruptors and the Breast: Early Life Effects and Later Life Disease. *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*, Vol 18: 43–61.
68. **Mahnane, A., Hamdi Cherif, M.(2012):** Épidémiologie du cancer du sein en Algérie. Registre du cancer de Setif.
69. **Marcotte, J. ; Ouimet, R & Landry, G. (2002).** La cancer. Société canadienne du cancer, Marcotte, J. ; Ouimet, R & Landry, G. (2002). La cancer. Société canadienne du cancer, Première édition. Montréal-Canada.
70. **Masson, G. (1940):** Physiologie de la glande mammaire. *Can. J. Comp. Med. Vet. Sci.* Vol 4: 138–143.
71. **Mcpherson K, Steel CM, Dixon KM.**« ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics». *BMJ* 2000, **321**.
72. **Meister, K., Morgan, J.(2000):** Risk Factors for Breast Cancer.Am Cncl on Science, Health.
73. **Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R et al.** «Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d’un cancer du sein» . *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 2011, **39(9):**486-490.
74. **MOMBELLI Sarah ,**"Cancers du sein et Immunologie anti-tumorale", THESE

75. **Perry N**, Breast cancer screening: the european, inernational journal of fertility and women's medecin, (2004), 49, 5, 45.
76. **Pharoah PD, Day NE, Duffy S, et al.** Family history and the risk of breast cancer : a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71 : 800–9. [\[Google Scholar\]](#)
77. Pour obtenir le grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE,2014,p:26.
78. **Razali Sofiane**," Cancer du sein Suivi d'une population sous Chimiothérapie",MéMoire de fin d'études, Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem,(2018),p:56-57.
79. **Remini, O.** (2013) . LA DISPARITION DES GHOUTSDANS LA REGION D'EL OUED (ALGERIE) Larhyss Journal, ISSN 1112-3680, n 05, Juin 2006, pp.49-62 2006 Laboratoire de Recherche en Hydraulique Souterraine et de Surface P 49.
80. **Renahan, A.G., Soerjomataram, I., Tyson, M., Egger, M., Zwahlen, M., Coebergh, J.W., Buchan, I.(2010)** : Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int. J. Cancer* Vol 3: 692–702.
81. **Robidoux A,Tang G, Rastogi P, Geyer CE ,Azar CA, Atkins GN, Fehrenbacher L, et al.** «Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial.» *the lancet oncology*, 2013: :14(12) 1183–1192.
82. **Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH.** Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 17–37. [\[Google Scholar\]](#)
83. **Saglier J.** Cancer du sein : questions et réponses au quotidien. Paris: Elsevier Masson; 2009.62-
84. **Saglier, J. (2005).** **La femme et le cancer du sein. Paris, France : Odile Jacob.**
85. **Sahraoui, G., Khanchel, F., Chelbi, E. (2017):**Profil anatomopathologique du cancer du sein dans le cap bon tunisien. *Pan Afr. Med. J*
86. **SAKHRI Selma**," CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE ASSOCIEE A L'ACIDE ZOLEDRONIQUE DANS LE CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCEE ETUDE PROSPECTIVE 2012 – 2014 "THESE DE DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES, Université Mouloud Mammeri , Tizi Ouzou,2015, p:28.
87. **Schwegler, J.S.(2011)** : *Der Mensch-Anatomie und Physiologie.* Georg Thieme Verlag.
88. **Sherwood, L.(2011)** :*Fundamentals of human physiology.* Cengage Learning : 228-259.

89. **Singletary SE, Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI et al.** Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. J ClinOncol 2003 ; 20 : 3628-36.
90. **Tahraoui, B et Obeidi, B.** (2014) . Potabilité et aptitude à l'irrigation des eaux des nappes profondes cas du CT et CI de la vallée d'El Oued Mémoire de Master en hydraulique Université Echahid Hamma Lakhdar -El OUED Sciences et technologique P 3 volume 76p.
91. **TARDIVON A., MALHAIRE C.** Cancer du sein (I). Epidémiologie, facteurs de risque, imagerie, Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), 2009, vol. 34-8000-A-40.
92. **Tourneau L, Pouillart P.** «Metastatic breast cancer:strategic therapeutical development.» *la lettre de cancerologie*, 2013: 54-70.
93. **Travis, R.C., Key, T.J.(2003):** Oestrogen exposure and breast cancer risk. Breast Cancer Res. BCR, Vol5 :239–247.
94. **Union internationale contre le cancer**, Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C, Sauvage M. TNM classification des tumeurs malignes. Paris: Cassini; 2010.
95. **Vargo-Gogola,T.,Rosen,J.M,**Modelling breast cancer: one size does not fit all.Natrev Cancer,2007,7;p.659-672.
96. **VERBEKE Stéphanie** (2010)," ETUDE DES VOIES DE SIGNALISATION DES RECEPTEUR P75NTRIMPLIQUEES DANS LA CROISSANCE DES CELLULES DE CANCER DU SEIN " thèse doctorat , université des sciences et technologies de Lille , Ecole doctorale biologie –santé de Lille .
97. **Weiglet, B., Bissell, M.J.,**Unraveling the micro environnemental influences on the normal mammary gland and breast cancer .Semin Cancer Biol,2008,p.311-321.
98. **Wolpert N, Warner E, Seminsky MF, et al.** Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada. Clin Breast Cancer 2000; 1 : 57–63. [\[Google Scholar\]](#)
99. **Zongo.N, Millogo-Traore.T.F.D, Bagre.S.C, Bagué. A.H, Ouangre.E, Zida. M,et al.**.2015-Place de la charge des cancers du sein chez la femme au Centre Hospitalier Universitaire Yalgado Ouédraogo propos de 81 cas Pan African Medical Journal.22:117.

Référence cite

1. **Institut national du cancer.** Epidémiologie des cancers. <http://www.e-s> , 2015.
2. **Institut National Du Cancer.** Mammographie - Diagnostic [Internet]. [cited 2016 Apr28]. Available from: <http://www.e-cancer> .

3. **Morře J-F, Peanault-Llorca F, Aapro MS, Salmon R.** Le cancer du Sein [Internet]. New York: Springer; 2008 [cited 2015 Nov 22]. Available from: <http://dx.doi.org>

Annexe

Annexe1:

وزارة الصحة والسكان وإصلاح المستشفيات

مديرية الصحة والسكان لولاية الوادي

المؤسسة الاستشفائية المتخصصةمركز مكافحة السرطان بالوادي

مصلحة طب الأورام والعلاج الكيماوي

Numéro de observation:.....

Groupage sanguin et rhésus:

Date de la première admission:.....

Nom:.....

prénom:.....

Age:.....

Domicile:.....

Profession:.....

Téléphone :.....

.....

Organe :.....

Classification et starification:.....

Diagnostique et histologique (daté):.....

.....

.....

.....

.....

Place de la chimiothérapie :.....

.....

.....

.....

Antécédents pathologique :.....

.....

.....

.....

.....

Habitudes toxiques :.....

Histoire se la malade :.....

Exam de malade

signes généraux.....

OMS:..... poids :..... tailleSC:..... Ture :.....

TA:.....Amaigrissement:.....Asthénie:.....

Signes fonctionnelles:.....

Signes phtisiques:.....

Annexe2:

Nombre de cas	Age	Localisation du Tumeur			Taille de T(mm)	Type de Chimiothérapie	
		D	G	B		Adj	Néo-adj
1	55	*			13	X	
2	36		*		21		X
3	34			*	70		X
4	32	*			20	X	
5	44		*		13	X	
6	43		*		13	X	
7	33		*		36		X
8	30	*			12	X	
9	52	*			5	X	
10	65		*		12	X	
11	50		*		8	X	
12	39		*		10	X	
13	35	*			6	X	
14	41	*			4.5	X	
15	48		*		8	X	
16	38	*			23		X
17	59		*		32		X
18	59	*			7	X	
19	34	*			8	X	
20	51	*			23		X
21	49	*			27		X
22	53	*			7.5	X	
23	19	*			25		X
24	49	*			10	X	
25	31		*		120		X

26	44	*			23		X
27	47		*		11	X	
28	44		*		27		X
29	48	*			40		X
30	81		*		27		X
31	45	*			40		X
32	53	*			21		X
33	35	*			50		X
34	52	*			19	X	
35	45	*			40		X
36	60		*		30		X
37	67		*		35		X
38	38		*		80		X
39	66		*		7	X	
€40	61	*			30		X
41	39	*			100		X
42	40	*			3	X	
43	33	*			10	X	
44	47	*			35		X
45	47		*		30		X
46	31	*			35		X
47	43	*			120		X
48	16	*			120		X
49	61		*		35		X
50	49		*		3	X	
51	63		*		10	X	

Annexe 3

République algérienne Démocratique et Populaire
 Etablissement Hospitalier Spécialisé
 Centre De Lutte Contre Le Cancer Eloued

Protocole AC (doxorubicine-cyclophosphamide)

Eloued le : / /

Nom	Prénom	Age	SC

Prémédication :

- Méthylprednisolone 120 mg en perfusion dans 100 cc de SSI ou de SGI ;
- Ranitidine 50 mg/2ml Deux ampoules en intra tubulaire ;
- Ondansétron 8 mg en intra tubulaire

Drogues	Posologie mg/m ²	Dose totale en mg	mode	Durée
Doxorubicine	60		Perfusion intra tubulaire	IT
Cyclophosphamide	600		Perfusion iv dans 250 cc SSI 0.9%	60 minutes

Médecin traitant	Médecin prescripteur	Protocole validé

Résumé

Le cancer du sein est le premier type de cancer qui touche les femmes dans les pays développés et en développement, où il touche les deux sexes, mais plus de femmes que d'hommes. Le but de notre étude était de connaître le nombre et le développement de l'infection et d'étudier une partie du risque facteurs qui causent cette maladie. Notre travail consiste en une étude statistique et descriptive de 51 patientes atteintes d'un cancer du sein au Rizki Bashir Cancer Center de El oued. L'âge moyen de nos patients était de 46 ans avec un maximum de 81 ans et un minimum de 16 ans. La tranche d'âge la plus touchée est de trois (26-56) 39 cas, 76% sur 51 cas. Par conséquent, nous concluons que le cancer du sein augmente et cible le sein droit au lieu du gauche, et qu'il existe de nombreux facteurs importants tels que des facteurs génétiques et physiologiques tels que la grossesse.....

De plus, la chimiothérapie a de nombreux effets secondaires, des investigations supplémentaires et des études contrôlées doivent donc être menées pour étudier cette maladie.

Mots-clés: cancer du sein, El oued, enquête.

الملخص

سرطان الثدي هو النوع الأول من السرطانات التي تصيب النساء في الدول المتقدمة والنامية حيث يصيب كلا الجنسين و لكن النساء أكثر من الرجال وكان الهدف من دراستنا هو معرفة عدد و تطور العدوى ودراسة بعض عوامل الخطر المسببة لهذا المرض .حيث يتكون عملنا من دراسة إحصائية و وصفية لـ 51 مريضاً بسرطان الثدي في مركز السرطان رزقي بشير في الوادي . وكان متوسط عمر مرضانا 46 عاماً بحد أقصى 81 عاماً و 16 عاماً كحد أدنى. الفئة العمرية الأكثر تضرراً هي ثلاث (26-56) 39 حالة، 76% من أصل 51 حالة. لذلك نستنتج أن سرطان الثدي أخذ في الازدياد ويستهدف الثدي الأيمن بدلاً من اليسار ،وأن هنا كالعديد من العوامل المهمة مثل العوامل الوراثية والفسولوجية مثل الحمل.....

بالإضافة إلى ذلك، فإن العلاج الكيميائي له العديد من الآثار الجانبية ،لذلك يجب إجراء مزيد من التحقيقات والدراسات المضبوطة لدراسة هذا المرض.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي ،منطقة الوادي ، مسح.

Abstract

Breast cancer is the first type of cancer that affects women in both developed and developing countries, where it affects both sexes, but more women than men. The aim of our study was to find out the number and the development of infection and study some of the risk factors that cause this disease. Our work consists of a statistical and descriptive study of 51 breast cancer patients at the Rizki Bashir Cancer Center in El-Oued. The average age of our patients was 46 years with a maximum of 81 years and a minimum of 16 years. The most affected age group is three (26-56) 39 cases, 76% out of 51 cases. Therefore, we conclude that breast cancer increases and targets the right breast instead of the left, and that there are many important factors such as genetic and physiological factors such as pregnancy

In addition, chemotherapy has many side effects, so further investigation and controlled studies should be done to study this disease.

Keywords: breast cancer, El oued, investigation.